

República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI0616195-2 A2**



* B R P I 0 6 1 6 1 9 5 A 2 *

(22) Data de Depósito: 18/09/2006
(43) Data da Publicação: 14/06/2011
(RPI 2110)

(51) *Int.CI.:*
A61K 45/06 2006.01

(54) Título: **USO DE UM INIBIDOR DE DPP-IV PARA REDUZIR EVENTOS HIPOGLICÊMICOS**

(30) Prioridade Unionista: 20/09/2005 US 60/718,856,
28/03/2006 US 60/786,755

(73) Titular(es): NOVARTIS AG

(72) Inventor(es): BÖRK BALKAN, DAVID GRENVILLE HOLMES,
EDWIN BERNARD VILLHAUER, THOMAS EDWARD HUGHES

(74) Procurador(es): Dannemann ,Siemsen, Bigler &
Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT US2006036338 de 18/09/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/035665de 29/03/2007

(57) Resumo: USO DE UM INIBIDOR DE DPP-IV PARA REDUZIR EVENTOS HIPOGLICÊMICOS. A invenção refere-se a um método para reduzir os eventos hipoglicêmicos, especialmente eventos hipoglicêmicos graves que resultam de tratamento com insulina, em que o paciente é tratado como um inibidor de dipeptidil peptidase IV (Inibidor de DPP-IV) ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "USO DE UM
INIBIDOR DE DPP-IV PARA REDUZIR EVENTOS HIPOGLICÊMICOS".

A invenção refere-se a um método para reduzir eventos hipoglicêmicos, especialmente eventos hipoglicêmicos severos, resultante do tratamento de compostos antidiabéticos especialmente tratamento com insulina, em que o paciente é tratado com um inibidor de dipeptidil peptidase IV (inibidor de DPP-IV) ou a um seu sal farmaceuticamente aceitável.

Os pacientes tratados estão de preferência sofrendo de hiperglicemia tal com diabetes mellitus de preferência diabetes mellitus dependente de não insulina ou metabolismo de glicose diminuído (IGM) de preferência tolerância de glicose diminuída (IGT).

Diabetes mellitus é um distúrbio relativamente comum (estimado a cerca de 1% de prevalência na população geral) que é caracterizado por hiperglicemia. Há três tipos básicos de diabetes mellitus, tipo I ou diabetes mellitus insulino-dependente (IDDM), tipo II ou diabetes mellitus não insulino-dependente (NIDDM), e tipo A resistente à insulina. Pacientes ou com diabetes de tipo I ou de tipo II podem ser tornarem sensíveis aos efeitos de insulina exógena ("resistente à insulina") através de uma variedade de mecanismos. A resistência à insulina Tipo A resulta ou de mutações no gene receptor de insulina ou de defeitos em sítios pós-receptores de ação crítica para o metabolismo de glicose. Diabetes é em geral controlada através da administração de insulina exógena (especialmente em diabéticos de tipo I), controle de dieta e exercícios (especialmente nos diabéticos tipo II) ou ambos.

Metabolismo de glicose diminuído (IGM) é definido por níveis de glicose no sangue que estão acima da faixa normal mas não são altos o suficiente para satisfazer os critérios de diagnóstico para diabetes mellitus de tipo 2. A incidência de IGM varia de país para país, mas usualmente ocorre de 2-3 vezes mais frequentemente do que a diabetes evidente. Até recentemente, indivíduos com IGM dão a impressão de serem pré-diabéticos, mas dados oriundos de vários estudos epidermológicos demonstram que indivíduos com IGM são heterogêneos em relação a seu risco de diabetes e ao seu risco de morbidade e mortalidade cardiovascular. Os dados sugerem

que os indivíduos com IGM, em particular IGT, nem sempre desenvolvem diabetes, mas sendo eles diabéticos ou não, eles estão, todavia, em alto risco de mortalidade e morbidade cardiovascular. Entre os indivíduos com IGM, cerca de 58% diminuíram tolerância à glicose (IGT), uns outros 29% 5 têm glicose de jejum diminuída (IFG), e 13% têm ambas as anormalidades (IFG/IGT). IGT é caracterizada por hiperglicemia pós-prandial elevada (pós-refeição) enquanto IFG foi definida pela ADA (vide a tabela abaixo) com base nos valores glicêmicos de jejum.

As categorias de tolerância à glicose normal (NGT), IGM e diabetes 10 mellitus de tipo 2 foram definidas pela ADA (American Diabetes Association) em 1997.

O fato de que IGT é um fator de risco independente em não diabéticos bem como diabéticos justifica-o como uma nova indicação, separado de diabetes, para a prevenção e tratamento de mortalidade e morbidade 15 cardiovascular bem como câncer. Além do mais, o estágio entre normoglicemia e diabetes mellitus de tipo 2, especialmente o estágio glicêmico, está se tornando de maior interesse e há uma forte necessidade de um método para inibir ou atrasar a progressão na diabetes mellitus de tipo 2, e também a variedade de doenças e condições cardiovasculares e microvasculares 20 bem como câncer que estavam associadas a IGM e especialmente IFG e/ou IGT.

Diabetes de tipo 2 é uma doença progressiva, e embora monoterapia possa inicialmente controlar glicose no sangue em alguns pacientes, está associada com uma alta taxa de falha secundária. Essa alta incidência 25 de falha terapêutica é um principal contribuidor para à alta taxa de complicações associadas à hiperglicemia a longo prazo em pacientes com diabetes de tipo 2. As limitações da terapia de agente único para a manutenção de controle glicêmico podem superar, pelo menos em alguns pacientes, e por um período de tempo limitado por combinação de fármacos orais múltiplos 30 para alcançar reduções de glicose no sangue que não podem ser sustentadas durante terapia a longo prazo com agentes únicos. Dados disponíveis suportam a conclusão que na maioria dos pacientes com diabetes de tipo 2,

monoterapia oral falhará e o tratamento com fármacos múltiplos será exigido.

Mas, uma vez que diabetes de tipo 2 é uma doença progressiva, mesmo pacientes com boas respostas iniciais à terapia de combinação finalmente exigirão um aumento da dosagem ou posteriormente tratamento com insulina uma vez que nível de glicose no sangue é muito difícil de se manter estável por um período de tempo longo.

Embora terapia de combinação tenha o potencial para aumentar controle glicêmico, não é sem limitações. Muitos resultados indicam que o risco de hipoglicemia pode aumentar com a terapia de combinação, e a exigência de múltiplas medicações pode também reduzir a adesão do paciente. Além disso, tomar múltiplos fármacos anti-hiperglicêmicos aumenta o potencial de interações farmacocinéticas com outras medicações que o paciente pode estar tomando.

O uso racional de terapia de combinação oral pode atrasar temporariamente a necessidade de múltiplas injeções de insulina, facilitar temporariamente a manutenção de nível de glicose baixo ou nível de hemoglobina (HbA1c) glicosilada baixo e auxiliar temporariamente a prevenir complicações vasculares.

A requerente supreendentemente revelou que inibidores de DDP-IV especialmente LAF237 podem ser usados em combinação com compostos antidiabéticos especialmente em combinação com tratamento com insulina, para reduzir efeitos hipoglicêmicos graves que resultam do tratamento com compostos antidiabéticos especialmente tratamento com insulina. Além do mais, o tratamento a longo prazo com tal combinação tem significativamente menos incoveniente do que outras combinações, por exemplo, insulina em combinação com uma glitazona.

Insulina, é um composto conhecido aprovado pela U.S. Food & Drug Administration para o tratamento terapêutico de diabetes.

No presente contexto, o termo "insulina" destina-se também a compreender qualquer forma de insulina ou qualquer seu derivado tal como descrito na patente U.S. no. 6620780.

Insulina humana tem três grupos amino primários: o grupo N-terminal da cadeia A e da cadeia B e do grupo ϵ -amino de Lys^{B29}. Vários derivados de insulina que são substituídos em um ou mais desses grupos são conhecidos na técnica anterior. Assim, a patente U.S. no. 3.528.960 (Eli 5 Lilly) refere-se a insulinas de N-carboxiaroíla em que um, dois ou três grupos amino primários da molécula de insulina têm um grupo carboxiaroíla. Nenhuma insulina N ϵ ^{B29} –especificamente substituída é descrita.

De acordo com a patente GB no. 1.492.997 (Nat. Res. Dev. Corp.), verifou-se que insulina com uma substituição de carbamila em N ϵ ^{B29} 10 tem um perfil aperfeiçoado de efeito hipoglicêmico.

O pedido de patente aberto à inspeção pública JP No. 1-254699 (Kodama Co., Ltd.) descreve insulina em que um ácido graxo está ligado ao grupo amino de Phe^{B1} ou ao grupo ϵ -amino de Lys^{B29} ou a ambos. A finalidade afirmada da derivatização é se obter uma preparação de insulina, estável, farmacologicamente aceitável. 15

Insulinas, que na posição B30 têm um aminoácido tendo pelo menos cinco átomos de carbono que não podem necessariamente ser codificados por um triplete de nucleotídeo, são descritas em pedido de patente aberto à inspeção pública JP no. 57-067548 (Shionogi). Os análogos de insulina 20 são reivindicados serem úteis no tratamento de diabetes mellitus, particularmente em pacientes os quais são resistentes à insulina devido à geração de anticorpos de insulina de suíno ou de bovino.

A patente U.S. no. 5.359.030 (Ekwuribe, Protein Delivery, Inc.) descreve composições de polipeptídeo estabilizado na conjugação para a 25 administração oral ou parenteral compreendendo um polipeptídeo covalente acoplado a um polímero incluindo uma porção de polialquíleno linear e uma porção lipofílica, as ditas porções sendo dispostas assim em relação entre si que o polipeptídeo tem uma resistência *in vivo* aumentada à degradação enzimática.

A EP 511600 A2 refere-se, isto é, aos derivados de proteína da fórmula [proteína][Z]_n em que [proteína] representa uma proteína tendo n resíduos de amino cada um derivável de um grupo amino por remoção de 30

um de seus átomos de hidrogênio, em lugar de grupos amino, [Z] é um resíduo representado pela fórmula --CO--W--COOH em que W é um grupo hidrocarboneto de cadeia longa divalente que pode também conter certos heteroátomos e n representa uma média do número de ligações de amida entre [Z] e [proteína]. É mencionado que os derivados de proteína da invenção têm uma semivida de soro extremamente prolongada com as proteínas a partir das quais elas são derivadas e que elas exibem nenhuma antigenicidade. É também mencionado que insulina é uma das proteínas a partir das quais derivados de acordo com a invenção podem ser produzidos, mas nenhum derivado de insulina específico é descrito na EP 511600 nem há qualquer indicação de uma posição(ões) [Z] ou (a) preferida(s) em que [Z] seria introduzido a fim de se obter derivados de insulina úteis.

No presente relatório, sempre que o termo insulina for usado em um sentido plural ou genérico ele destina-se a incluir tanto insulinas de ocorrência natural quanto análogos de insulina e seus derivados. Por "derivado de insulina" como usado aqui quer se dizer um polipeptídeo tendo uma estrutura molecular similar àquela da insulina humana incluindo pontes de dissulfeto entre Cys^{A7} e Cys^{B7} e entre Cys^{A20} e Cys^{B19} e uma ponte de dissulfeto interna entre Cys^{A6} e Cys^{A11}, e que têm atividade de insulina.

De preferência, a insulina está na forma de uma composição farmacêutica que é uma solução contendo de cerca de 30 nmol/ml a cerca de 3000 nmol/ml, ou de 120 nmol/ml a 1200 nmol/ml cerca de 600 nmol/ml de insulina.

Exemplos de Insulinas são:

NovoLog® (injeção de insulina aspart [origem de rDNA]) é um análogo de insulina humano que é um agente de diminuição de glicose no sangue parenteral, de ação rápida. A dosagem de NovoLog seria individualizada e determinada com base no conselho do médico, de acordo com as necessidades do paciente. A exigência de insulina individual diária total está usualmente entre 0,5-1,0 unidade/kg/dia. Quando usada em um regime de tratamento de injeção subcutânea relacionada com a refeição pode ser provida pela NovoLog e o restante provido por uma insulina de ação a longo

prazo ou de ação intermediária.

APIDRA® (insulina glulisina [origem de rDNA]) é um análogo de insulina de ser humano que é um agente de diminuição de glicose no sangue parenteral de ação rápida. Insulina glulisina é produzida por tecnologia de DNA recombinante utilizando-se uma cepa de laboratório não patogênica de *Escherichia coli* (K12). Insulina glulisina difere de insulina de ser humano pelo fato de que o aminoácido asparagina na posição B3 é substituído por lisina e a lisina na posição B29 é substituída por ácido glutâmico. Quimicamente, ela é insulina de ser humano de ácido 3^B-lysina-29^B-glutâmico, tem a fórmula empírica C₂₅₈H₃₈₄N₆₄O₇₈S₆ e um peso molecular de 5823. APIDRA 100 unidades por mL (U-100) está disponível no seguinte tamanho de embalagem: frascos de 10 mL de NDC 0088-2500-33. A dosagem de APIDRA seria individualizada e determinada com base no conselho do médico de acordo com as necessidades do paciente. APIDRA normalmente seria usada em regimes que incluem uma insulina de ação mais longa ou análogo de insulina basal.

Humalog (insulina lispro, origem de rDNA) é um análogo de insulina de ser humano que é um agente de diminuição de glicose no sangue de ação rápida. Quimicamente, ele é análogo de insulina Lys(B28), Pro(B29) humano, criado quando os aminoácidos nas posições 28 e 29 na cadeia B de insulina são revertidos.

LANTUS® (injeção de insulina glargina [origem de rDNA]) é uma solução estéril de insulina glargina para o uso como uma injeção. Insulina glargina é um análogo de insulina de ser humano recombinante que tem um agente de diminuição de glicose no sangue parenteral de ação a longo prazo (duração de ação até 24 horas). (Vide CLINICAL PHARMACOLOGY). LANTUS é produzida por tecnologia de DNA recombinante utilizando-se uma cepa de laboratório não patogênica de *Escherichia coli* (K12) como o organismo de produção. Insulina glargina difere da insulina humana pelo fato de que o aminoácido asparagina na posição A21 é substituído por glicina e duas argininas são adicionadas ao C-término da cadeia B. Em um estudo clínico com pacientes que nunca tomaram insulina com diabetes de tipo 2 já tra-

tados com fármacos antidiabéticos orais, LANTUS foi iniciada em uma dose média de 10 IU uma vez diariamente, subsequentemente ajustada de acordo com a necessidade do paciente para uma dose total diária que varia de 2 a 100 IU.

5 Exubera® é uma preparação de insulina de ação curta inalada indicada para o tratamento de diabetes de tipo 1 e de tipo 2 e é desenvolvida pela Pfizer (pó de inalação de insulina humana [origem de rDNA]. Exubera® é uma insulina humana em pó seca, de ação rápida que é inalada através da boca para dentro dos pulmões antes de comer, usando o inalador Exubera®
10 manipulado.

O termo "inibidor de DPP-IV" destina-se a indicar uma molécula que exibe inibição da atividade enzimática de DPP-IV e enzimas funcionalmente relacionadas, tal como de 1-100% de inibição, e especialmente preserva a ação de moléculas de substrato, incluindo mas não limitado a peptídeo-1 de tipo glucagon, polipeptídeo inibitório gástrico, peptídeo metionina-histidina, substância P, neuropeptídeo Y, e outras moléculas tipicamente contendo resíduos de prolina ou alanina na segunda posição aminoterminal. Tratamento com inibidores de DPP-IV prolonga a duração da ação de substratos de peptídeo e aumenta níveis de suas formas não degradadas, intactas levando a um espectro de atividades biológicas relevantes à invenção descrita.

DPP-IV pode ser usado no controle do metabolismo de glicose uma vez que seus substratos incluem hormônios insulinotrópicos peptídeo-1 de tipo Glucagon (GLP-1) e peptídeo inibitório gástrico (GIP). GLP-1 e GIP
25 são ativos apenas em suas formas intactas; remoção de seus dois aminoácidos N-terminais inativa os mesmos. Administração *in vivo* de inibidores sintéticos de DPP-IV previne degradação N-terminal de GLP-1 e GIP, resultando em concentrações de plasma mais altas desses hormônios, secreção de insulina aumentada e, portanto, tolerância à glicose aumentada. Para a-
30 quela finalidade, compostos químicos são testados quanto a sua capacidade de inibir a atividade de enzima de CD26/DPP-IV purificado. Resumidamente, a atividade de CD26/DPP-IV medida *in vitro* por sua capacidade de clivar o

substrato sintético Gly-Pro-p-nitroanilida (Gly-Pro-pNA). Clivagem de Gly-Pro-pNA libera o produto p-nitroanilida (pNA), cuja taxa de aparência é diretamente proporcional à atividade de enzima. A inibição da atividade de enzima por inibidores de enzima específicos diminui a velocidade da geração de pNA. Interação mais forte entre um inibidor e a enzima resulta em uma taxa mais baixa de geração de pNA. Assim, o grau de inibição da taxa de acúmulo de pNA é uma medida direta da força de inibição enzimática. O acúmulo de pNA é medido com espectrofotômetro. A constante de inibição, K_i , para cada composto é determinada por incubação de quantidades fixas de enzima com várias concentrações diferentes de inibidor e substrato.

No presente contexto, "um inibidor de DPP-IV" também destina-se a compreender metabólitos ativos e seus profármacos, tais como metabólitos ativos e profármacos de inibidores de DPP-IV. Um "metabólito" é um derivado ativo de um inibidor de DPP-IV produzido quando o inibidor de DPP-IV é metabolizado. Um "profármaco" é um composto que é ou metabolizado para dar um inibidor de DPP-IV ou é metabolizado ao(s) mesmo(s) metabólito(s) como um inibidor de DPP-IV. No presente contexto, o termo "um inibidor de DPP-IV" destina-se a compreender seu sais farmacêuticos.

Inibidores de DPP-IV são conhecidos na técnica. A seguir referência é feita aos representantes dos inibidores de DPP-IV.

Inibidores de DPP-IV são em cada caso em geral e especificamente descritos, por exemplo, em WO 98/19998, DE19616 486 A1, WO 00/34241, WO 95/15309, WO 01/72290, WO01/52825, WO03/002553, WO 9310127, WO 99/61431, WO 9925719, WO 9938501, WO 9946272, WO 9967278 and WO 9967279.

Inibidores de DPP-IV preferidos são descritos nos seguintes pedidos de patente; WO 02053548 especialmente compostos de 1001 a 1293 e exemplos de 1 a 124, WO 02067918 especialmente compostos de 1000 a 1278 e de 2001 a 2159, WO 02066627 especialmente os exemplos descritos, WO 02/068420 especialmente todos os compostos especificamente listados nos exemplos I a LXIII e os análogos correspondentemente descritos, compostos ainda preferidos são 2(28), 2(88), 2(119), 2(136) descritos na

tabela que relata IC50, WO 02083128 tais como nos reivindicações de 1 a 5 especialmente compostos descritos nos exemplos de 1 a 13 e as reivindicações de 6 a 10, a patente U.S. no. 2003096846 especialmente os compostos especificamente descritos, WO 2004/037181 especialmente exemplos de 1 a 5 33, WO 0168603 especialmente compostos dos exemplos de 1 a 109, EP1258480 especialmente compostos dos exemplos de 1 a 60, WO 0181337 especialmente exemplos de 1 a 118, WO 02083109 especialmente exemplos de 1A a 1D, WO 030003250 especialmente compostos dos exemplos de 1 a 166, mais de preferência de 1 a 8, WO 03035067 especialmente 10 os compostos descritos nos exemplos, WO 03/035057 especialmente os compostos descritos nos exemplos, US2003216450 especialmente exemplos de 1 a 450, WO 99/46272 especialmente compostos das reivindicações de 12, 14, 15 e 17, WO 0197808 especialmente compostos da reivindicação 2, WO 03002553 especialmente compostos dos exemplos de 1 a 33, WO 15 01/34594 especialmente os compostos descritos nos exemplos de 1 a 4, WO 02051836 especialmente exemplos de 1 a 712, EP1245568 especialmente exemplos de 1 a 7, EP1258476 especialmente exemplos de 1 a 32, patente U.S. no. 2003087950 especialmente os exemplos descritos, WO 02/076450 especialmente exemplos de 1 a 128, WO 03000180 especialmente exemplos de 1 a 162, WO 03000181 especialmente exemplos de 1 a 66, WO 03004498 especialmente exemplos de 1 a 33, WO 0302942 especialmente exemplos de 1 a 68, patente U.S. no. 6482844 especialmente os exemplos descritos, WO 0155105 especialmente os compostos listados nos exemplos 20 1 e 2, WO 0202560 especialmente exemplos de 1 a 166, WO 03004496 especialmente exemplos de 1 a 103, WO 03/024965 especialmente exemplos de 1 a 54, WO 0303727 especialmente exemplos de 1 a 209, WO 0368757 especialmente exemplos de 1 a 88, WO 03074500 especialmente exemplos de 1 a 72, exemplos 4.1 a 4.23, exemplos de 5.1 a 5.10, exemplos de 6.1 a 6.30, exemplos de 7.1 a 7.23, exemplos de 8.1 a 8.10, exemplos de 9.1 a 25 9.30, WO 02038541 especialmente exemplos de 1 a 53, WO 02062764 especialmente exemplos de 1 a 293, de preferência o composto do exemplo 95 cloridrato de (2-({3-(Aminometil)-4-butóxi-2-neopentil-1-oxo-1,2-di-hidro-6-

isoquinolinil}óxi}acetamida), WO 02308090 especialmente exemplos de 1-1 a 1-109, exemplos de 2-1 a 2-9, exemplo 3, exemplos de 4-1 a 4-19, exemplos de 5-1 a 5-39, exemplos de 6-1 a 6-4, exemplos de 7-1 a 7-10, exemplos de 8-1 a 8-8, exemplos de 7-1 a 7-7 da página 90, exemplos de 8-1 a 8-5 59 das páginas de 91 a 95, exemplos de 9-1 a 9-33, exemplos de 10-1 a 10-20, patente U.S. no. 2003225102 especialmente compostos de 1 a 115, compostos dos exemplos de 1 a 121, de preferência compostos de a) a z), de aa) a az), de ba) a bz), de ca) a cz) e de da) a dk), WO 0214271 especialmente exemplos de 1 a 320, patente U.S. no. 2003096857, pedido da patente 10 U.S. no. de série 09/788.173 depositado em 16 de fevereiro de 2001 (referência de depósito LA50) especialmente os exemplos descritos, WO 99/38501 especialmente os exemplos descritos, WO 99/46272 especialmente os exemplos descritos e DE 19616 486 A1 especialmente val-pyr, val-tiazolidida, isoleucil-tiazolidida, isoleucil-pirrolidida, e sais fumáricos, isoleucil-tiazolidida e 15 isoleucil-pirrolidida.

Outros inibidores de DPP-IV preferidos incluem os exemplos específicos descritos nas patentes U.S. nos 6124305 e 6107317, Pedidos de patente internacional, publicações nos. WO 9819998, WO 95153 09 e WO 9818763; tais como 1[2- [(5-cianopiridin-2-il)aminoetilamino]acetil-2-ciano-(S) 20 -pirrolidina e (2S)-1-[(2S)-2-amino-3,3-dimetilbutanoil]-2-pirrolidinacarbonitrila.

Em uma outra concretização preferida, o inibidor de DPP-IV é uma N-peptidil-O-aroíl hidroxilamina ou um seu sal farmaceuticamente aceitável. Aroíla é, por exemplo, naftilcarbonila; ou benzoíla que é não substituída ou mono- ou dissustituída, por exemplo, por alcóxi inferior, alquila inferior, halogênio ou, de preferência, nitro. A porção de peptidila compreende de preferência dois alfa-amino ácidos, por exemplo, glicina, alanina, leucina, fenilalanina, lisina ou prolina, da qual aquela ligada diretamente ao átomo de nitrogênio de hidroxilamina é de preferência prolina.

30 Em cada caso em particular nas reivindicações de composto e nos produtos finais dos exemplos de trabalho, o objeto dos produtos finais, as preparações farmacêuticas e as reivindicações são aqui incorporados no

presente pedido por referência a suas publicações.

WO 9819998 descreve N- (glicil N'-substituído)-2-ciano pirrolidinas, em particular 1-[2-[5-Cianopiridin-2-il] amino]-etilamino]acetil-2-ciano-(S)-pirrolidina.

5 Compostos preferidos descritos na WO03/002553 são listados nas páginas de 9 a 11 e são incorporados no presente pedido por referência.

DE 19616 486 A1 descreve val-pyr, val-tiazolidida, isoleucil-tiazolidida, isoleucil-pirrolidida, e sais de "furmar" de isoleucil-tiazolidida e de isoleucil-pirrolidida.

10 WO 0034241 e patente U.S. no. 6110949 descrevem N-adamantil-amino-acetil-2-ciano pirrolidinas N-substituídas e 4-ciano pirrolidinas-N-(glicil- substituídas) respectivamente. inibidores de DPP-IV de interesse são especialmente aqueles citados nas reivindicações de 1 a 4.

15 WO 9515309 descreve 2-cianopirrolidina amidas de aminoácido como inibidores de DPP-IV e WO 9529691 descreve derivados de peptidila de diésteres de ácidos alfa-aminoalquilfosfônico, particularmente aqueles com estruturas de prolina ou relacionadas. Inibidores de DPP-IV de interesse são especialmente aqueles citados na Tabela 1 a 8.

20 Na WO 01/72290, inibidores de DPP-IV de interesse são especialmente aqueles citados no exemplo 1 e reivindicações 1, 4, e 6.

WO 01/52825 especialmente descreve (S)-1-[2-[5-cianopiridin-2-il] amino]etil-aminoacetil)-2-ciano- pirrolidina ou (S)-1 -[(3-hidróxi-1-adamantil) amino]acetil-2-ciano-pirrolidina (LAF237).

25 WO 9310127 descreve ésteres de prolina borônicos úteis como inibidores de DPP-IV. Inibidores de DPP-IV de interesse são especialmente aqueles citados nos exemplos 1 a 19.

Pedido de patente publicado WO 9925719 descreve sulfostin, um inibidor de DPP-IV preparado por cultura de um micro-organismo de *Streptomyces*.

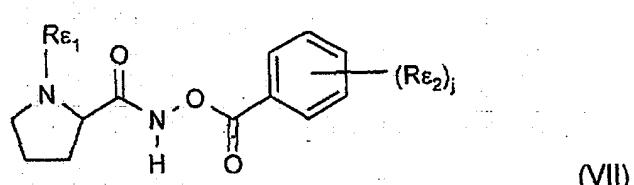
30 WO 9938501 descreve anéis heterocíclicos de 4 a 8 membros substituídos. Inibidores de DPP-IV de interesse são especialmente aqueles citados nas reivindicações de 15 a 20.

WO 9946272 descreve compostos fosfóricos como inibidores de DPP-IV. Inibidores de DPP-IV de interesse são especialmente aqueles citados nas reivindicações de 1 a 23.

Outros inibidores de DPP-IV preferidos são os compostos da fórmula I, II ou III descritos no pedido de patente WO 03/057200 nas páginas de 14 a 27. Inibidores de DPP-IV mais preferidos são os compostos especificamente descritos nas páginas 28 e 29.

Publicações de pedidos de patentes WO 9967278 e WO 9967279 descrevem inibidores e profármacos de DPP-IV da forma A-B-C onde C é um inibidor estável ou instável de DPP-IV.

De preferência, a N-peptidil-O-aroíl hidroxilamina é um composto da fórmula VII



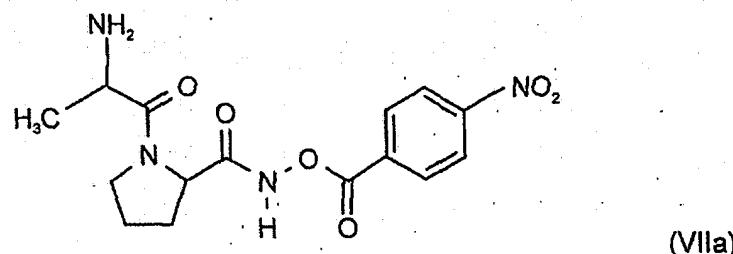
em que

j é 0, 1 ou 2;

R_ε₁ representa a cadeia lateral de um aminoácido natural; e

R_ε₂ representa alcóxi inferior, alquila inferior, halogênio ou nitro; ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

Em uma concretização muito preferida da invenção, a N-peptidil-O-aroíl hidroxilamina é um composto da fórmula VIIa



ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

Hidroxilaminas de N-peptidil-O-aroíla, por exemplo, da fórmula VII ou VIIa, e sua preparação é descrita por H.U. Demuth e outros em J.

Enzyme Inhibition 1988, Vol. 2, páginas 129-142, especialmente nas páginas 130-132.

5 Inibidores de DPP-IV preferidos são aqueles descritos por Mona Patel e outros (Expert Opinion Investig Drugs. 2003 abril; 12(4):623-33) no parágrafo 5, especialmente P32/98, K-364, FE-999011, BDPX, NVP-DDP-728 e outros, publicação essa que é incorporada aqui por referência especialmente os inibidores de DPP-IV descritos.

Um outro inibidor de DPP-IV preferido é o No. 815541 (T 6666) da Tanabe.

10 Inibidores de DPP-IV preferidos são também descritos nos pedidos de patente WO 02/083128, especialmente os compostos descritos nos exemplos de 1 a 13, patente U.S. no. 6.395.767 exemplos de 1 a 109 e WO 03/033671 todos os compostos especificamente descritos, por exemplo, compostos de 1 a 393, compostos dos páginas 67-70.

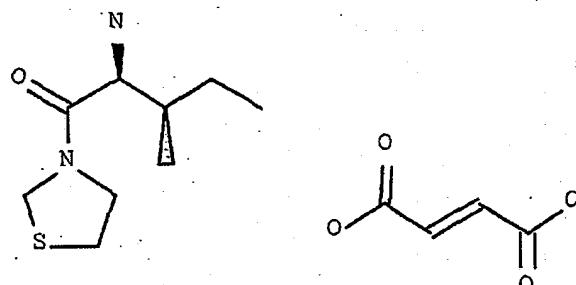
15 FE-999011 é descrito no pedido de patente WO 95/15309 página 14, como o composto No. 18.

Um outro inibidor preferido é o composto BMS-477118 descrito na WO 2001068603 ou na patente U.S. no. 6.395.767 (composto do exemplo 60) também conhecido como é (1S,3S,5S)-2-[(2S)-2-amino-2-(3-hidroxitriciclo 20 [3.3.1.1^{3,7}]dec-1-il)-1-oxoetil]-2-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carbonitrila, benzoato (1:1) como mostrado na fórmula M do pedido de patente WO 2004/052850 na página 2, e a base livre correspondente, (1S,3S,5S)-2-[(2S)-2-amino-2- (3-hidróxi-triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-il)-1-oxoetil]-2-azabiciclo-[3.1.0]hexano-3-carbonitrila (M') e seu monoídrato (M") como mostrado na fórmula M do pedido 25 de patente WO 2004/052850 na página 3. O composto BMS-477118 é também conhecido como saxagliptin.

Um outro inibidor preferido é o composto GSK23A descrito na WO 03/002531 (exemplo 9) também conhecido como cloridrato de (2S,4S)-1-((2R)-2-Amino-3-[(4-metoxibenzil)sulfonil]-3-metilbutanoil)-4-fluoropirrolidina-30 na-2-carbonitrila.

P32/98 (número de CAS: 251572-86-8) também conhecido como 3-[(2S,3S)-2-amino-3-metil-1-oxopentil]tiazolidina pode ser usada como mis-

tura de 3-[(2S,3S)-2-amino-3-metil-1-oxopentil]tiazolidina e (2E)-2-butenodioato (2:1) e é descrito na WO 99/61431 e a fórmula abaixo,

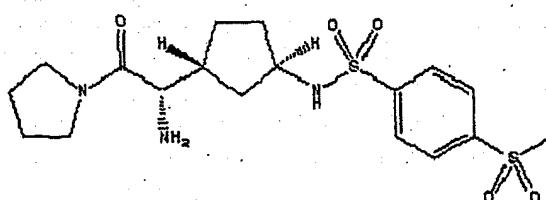


é descrito na WO 99/61431 e também em Diabetes 1998, 47, 1253-1258, no nome de Probiodrug, bem como o composto P93/01 descrito pela mesma
5 companhia.

Outros inibidores de DPP-IV muito preferidos são os compostos descritos no pedido de patente WO 02/083128 tais como nas reivindicações de 1 a 5. Inibidores de DPP-IV mais preferidos são os compostos especificamente descritos pelos exemplos 1 a 13 e as reivindicações de 6 a 10.

10 Outros inibidores de DPP-IV muito preferidos são os compostos descritos By Bristol-Myers Squibb tal como Saxagliptin (BMS477118).

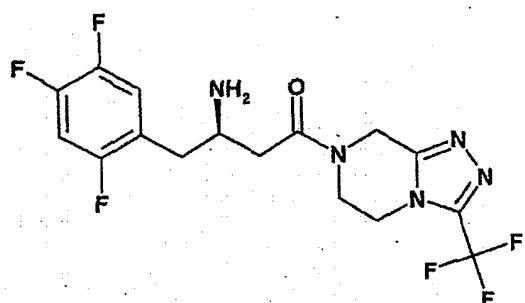
Outros inibidores de DPP-IV muito preferidos da invenção são descritos no pedido de patente internacional WO 02/076450 (especialmente os exemplos de 1 a 128) e por Wallace T. Ashton (Bioorganic & Medicinal
15 Chemistry Letters 14 (2004) 859-863) especialmente o composto 1 e os compostos listados nas tabelas 1 e 2. O composto preferido é o composto 21e (tabela 1) da fórmula:



Outros inibidores de DPP-IV preferidos são descritos nos pedidos de patentes WO 2004/037169 especialmente aqueles descritos nos exemplos de 1 a 48 e WO 02/062764 especialmente os exemplos descritos de 1 a 293, ainda preferido são os compostos 3-(aminometil)-2-isobutil-1-

oxo-4-fenil-1,2-di-hidro-6-isoquinolinocarboxamida e 2-{{3-(aminometil)-2-isobutil-4-fenil-1-oxo-1,2-di-hidro-6-isoquinolil]óxi}acetamida descritos na página 7 e também no pedido de patente WO2004/024184 especialmente nos exemplos de referência de 1 a 4.

5 Outros inibidores de DPP-IV preferidos são descritos no pedido de patente WO 03/004498 especialmente exemplos de 1 a 33 e mais de preferência o composto da fórmula



MK-0431

descrito pelo exemplo 7 e também conhecido como MK-0431 ou Sitagliptin. A administração diária preferida de sitagliptin está entre 25 e 100 mg.

10 Em cada caso em particular nas reivindicações de composto nos produtos finais dos exemplos de trabalho, o objeto dos produtos finais, as preparações farmacêuticas e as reivindicações são aqui incorporadas no presente pedido por referência àquelas publicações.

15 Inibidores de DPP-IV preferidos são também descritos no pedido de patente WO 2004/037181 especialmente exemplos de 1 a 33 e mais de preferência os compostos descritos nas reivindicações de 3 a 5.

Inibidores de DPP-IV preferidos são adamantil-amino-acetil-2-ciano pirrolidinas N-substituídas, N-4-ciano pirrolidinas N-(glici-substituídas), 2-cianopirrolidinas N-(N'-glicil-substituídas), N-aminoacil tiazolidinas, N-aminoacil pirrolidinas, L-allo-isoleucil tiazolidina, L-treo-isoleucil pirrolidina, e L-allo-isoleucil pirrolidina, 1-[2-[(5-cianopiridin-2-il)amino]etilamino]acetil-2-ciano- (S) -pirrolidina , MK-431 e seus sais farmacêuticos.

20 Inibidores de DPP-IV mais preferidos são selecionados de monocloridrato de [S]-1-[2-(5-ciano-2-piridinilamino)etilamino]acetil-2-pirrolidina carbonitrila, (S)-1-[(3-hidróxi-1-adamantil)amino]acetil-2-ciano-pirrolidina e L-

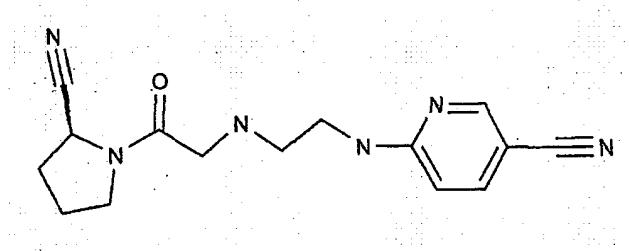
treo-isoleucil tiazolidina (código de composto de acordo com Probiotdrug: P32/98 como descrito acima, MK-0431, 3-(aminometil)-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-di-hidro-6-isoquinolinocarboxamida e 2-{[3-(aminometil)-2-isobutil-4-fenil-1-oxo-1,2-di-hidro-6-isoquinolil]óxi}acetamida e seus sais opcionalmente far-
5 macêuticos.

Monocloridrato de [S]-1-[2-(5-ciano-2-piridinilamino)etilamino] acetil-2-pirrolidina carbonitrila e (S)-1-[(3-hidróxi-1-adamantil)amino]acetil-2-ciano-pirrolidina são especificamente descritos no Exemplo 3 da WO 98/19998 e Exemplo 1 da WO 00/34241, respectivamente. O inibidor de DPP-IV P32/98

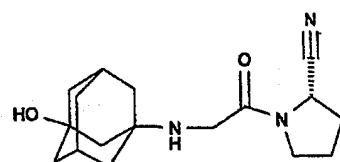
10 (vide acima) é especificamente descrito em Diabetes 1998, 47, 1253-1258.

Monocloridrato de [S]-1-[2-(5-ciano-2-piridinilamino)etilamino]acetil-2-pirrolidina carbonitrila e (S)-1-[(3-hidróxi-1-adamantil)amino]acetil-2-ciano-pirrolidina podem ser formulados como descritos na página 20 de WO 98/19998 ou na WO 00/34241.

15 Especialmente preferidos são 1-{2-[(5-cianopiridin-2-il) amino] etilamino} acetil-2-(S)-ciano-pirrolidina (também chamado monocloridrato de [S]-1-[2-(5-ciano-2-piridinilamino)etilamino]acetil-2-pirrolidina carbonitrila), da fórmula:



especialmente a sua forma di-cloridrato e monocloridrato, pirrolidina, 1-[(3-
20 hidróxi-1-adamantil) amino] acetil-2-ciano-, (S) (também chamada (S)-1-[(3- hidróxi-1-adamantil)amino]acetil-2-ciano-pirrolidina, LAF237 ou vildagliptina) da fórmula



e L-treo-isoleucil tiazolidina (código de composto) de acordo com Probiotdrug:

P32/98 como descrito acima), Sitagliptin, GSK23A, saxagliptin, 3-(amino-metil)-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-di-hidro-6-isoquinolinacarboxamida e 2-{{3-(aminometil)-2-isobutil-4-fenil-1-oxo-1,2-di-hidro-6-isoquinolil]óxi} acetamida e opcionalmente em qualquer caso seus sais farmacêuticos.

5 DPP728 e LAF237 são especificamente descritos no Exemplo 3 de WO 98/19998 e no Exemplo 1 de WO 00/34241, respectivamente. O inibidor de DPP-IV P32/98 (vide acima) é especificamente descrito em Diabetes 1998, 47, 1253-1258. DPP728 e LAF237 podem ser formulados como descritos na página 20 de WO 98/19998 ou na WO 00/34241, ou no pedido 10 de patente internacional No. EP2005/000400 (número do pedido).

Qualquer uma das substâncias descritas nos documentos de patente ou publicações científicas, aqui incluídas por referência, são consideradas potencialmente úteis como inibidores de DPP-IV a serem usados na realização da presente invenção.

15 Inibidor de DPP-IV a ser usado sozinho de acordo com a presente invenção pode ser usado em associação com um veículo.

Um veículo no presente contexto é uma ferramenta (natural, sintética, não peptídica), por exemplo, uma proteína que transporta substâncias específicas através da membrana da célula em que ela é implantada para 20 dentro da célula. Veículos diferentes (naturais, sintéticos, peptídicos, não peptídicos) são exigidos para transportar substâncias diferentes, como cada um é projetado para reconhecer apenas uma substância ou grupo de substâncias similares.

25 Quaisquer meios de detecção conhecidos pela pessoa versada na técnica podem ser usados para detectar a associação do DPP-IV com um veículo, por exemplo, por marcação do veículo.

O inibidor de DPP-IV podem ser um peptílico ou, de preferência, não peptílico.

30 Mais preferidos são inibidores de DPP-IV oralmente ativos e seus sais farmacêuticos.

Os ingredientes ativos (inibidores de DPP-IV) ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis de acordo com a presente invenção podem tam-

bém ser usados na forma de um solvato, tal como um hidrato ou incluindo outros solventes, usados para a cristalização.

Agora supreendentemente verificou-se que inibidores de DPP-IV ou um seu sal, especialmente LAF237 podem ser usados em combinação 5 com pelo menos um composto antidiabético (por exemplo, um ou dois compostos antidiabéticos) especialmente Insulina para reduzir os eventos hipoglicêmicos graves resultantes do tratamento com o composto antidiabético especialmente para reduzir os eventos hipoglicêmicos graves resultantes do tratamento com insulina. Assim em uma primeira concretização, essa inven-10 ção provê um método para a redução dos eventos hipoglicêmicos graves compreendendo a administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de inibidor de DPP-IV ou um seu sal, a um paciente tratado por pelo menos um composto antidiabético (por exemplo, um ou dois compostos antidiabéticos) especialmente a um paciente tratado por insulina.

15 Ou um método para a redução dos eventos hipoglicêmicos ou eventos hipoglicêmicos graves resultantes do tratamento com pelo menos um composto antidiabético (isto é, um ou dois compostos antidiabéticos) es-20 pecial resultante do tratamento com insulina, compreendendo a administra-ção de uma quantidade terapeuticamente eficaz de inibidor de DPP-IV ou um seu sal a um paciente tratado por antidiabéticos especialmente a um pa-ciente tratado por insulina.

Ou o uso de um inibidor de DPP-IV ou um seu sal, em combina-ção com pelo menos um composto antidiabético (por exemplo, um ou dois compostos antidiabéticos) especialmente insulina para a fabricação de um 25 medicamento para a redução dos eventos hipoglicêmicos ou eventos hipoglicêmicos graves.

Ou o uso de um inibidor de DPP-IV ou um seu sal, para a fabri-cação de um medicamento para a redução de eventos hipoglicêmicos ou 30 eventos hipoglicêmicos graves, em pacientes tratados por pelo menos um composto antidiabético (por exemplo, um ou dois compostos antidiabéticos) especialmente nos pacientes sob tratamento com insulina.

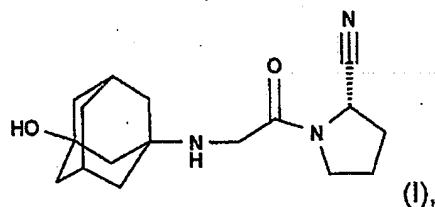
Uso como aqui descrito, em que os eventos hipoglicêmicos ou

eventos hipoglicêmicos graves são resultantes do tratamento com insulina, isto é, em consequência do tratamento com insulina.

Uso como aqui descrito, em que os eventos hipoglicêmicos ou eventos hipoglicêmicos graves são resultantes do tratamento, isto é, em 5 consequência do tratamento, com compostos antidiabéticos, por exemplo, um, dois ou três, selecionados de metformina, nateglinida, glitazonas (de preferência pioglitazona ou rosiglitazona), sulfonilureias, análogos de GLP-1 ou GLP-1 (de preferência exendin-4), antagonistas de receptor-1 canabinoide (CB1) (de preferência rimonaban) e insulina. Quando o paciente é tratado 10 com dois compostos antidiabéticos, a combinação pode ser; metformina + uma sulfonilureia, metformina + uma glitazona, metformina + um análogo de GLP-1, metformina + um antagonista de CB1, uma glitazona + uma sulfonilureia, metformina + insulina, uma glitazona + insulina, um análogo de GLP-1 + uma sulfonilureia, uma sulfonilureia + insulina, ou um análogo de GLP-1 + 15 insulina.

Os termos "evento hipoglicêmico" ou "epsódio hipoglicêmico" são bem-conhecidos pela pessoa versada na técnica. Hipoglicemia foi definida como sintomas sugestivos de baixo teor de glicose no sangue confirmado por SMBG < 3,1 mmols/L de equivalente de glicose no plasma. Hipoglicemia severa foi definida como qualquer episódio que exige o auxílio de 20 um outro grupo (com baixo valor de glicose no plasma < 3,1 mmols/L a não ser que a severidade do evento impeça determinação de glicose). Portanto, de acordo com a presente invenção, o termo "hipoglicemia severa" é de preferência definido como um episódio de baixo valor de glicose no plasma < 25 3,8 mmols/L, de preferência < 3,1 mmols/L.

De preferência, o inibidor de DPP-IV (S)-1-[(3-hidróxi-1-adamantil)amino]acetil-2-ciano-pirrolidina (LAF237 ou vildagliptina) da fórmula (I)



o seu sal farmaceuticamente aceitável.

No presente contexto, os termos "(S)-1-[(3-hidróxi-1-adamantil)amino]acetil-2-ciano-pirrolidina" ou "LAF237" ou "vildagliptina" destina-se a compreender qualquer sua forma de cristal ou de sal.

5 Compostos antidiabéticos são de preferência selecionados do grupo que consiste em moduladores de trajetória de sinalização de insulina, como inibidores de proteína tirosina fosfatases (PTPases), compostos miméticos de molécula não pequena e inibidores de glutamina-frutose-6-fosfato amidotransferase (GFAT), compostos que influenciam uma produção de glicose 10 hepática desregulada, como inibidores de glicose-6-fosfatase (G6Pase), inibidores de frutose-1,6-bisfosfatase (F-1,6-BPase), inibidores de glicogênio fosforilase (GP), antagonistas de receptor de glucagon e inibidores de fosfoenolpiruvato carboxicinase (PEPCK), inibidores de piruvato desidrogenase cinase (PDHK), aumentadores de sensibilidade à insulina, aumentadores de 15 secreção de insulina, inibidores de alfa-glucosidase, inibidores de esvazamento gástrico, insulina, e antagonistas alfa₂-adrenérgicos, ou antagonistas de receptor canabionoide de CB.

O termo "aumentador de sensibilidade à insulina" usado aqui significa qualquer e todos os compostos ativos farmacológicos que aumentam a sensibilidade de tecido em relação à insulina, aumentadores de sensibilidade à insulina incluem, por exemplo, inibidores de GSK-3, agonistas de receptor X retinoide (RXR), agonistas de beta-3 AR, agonista de UCPs, tiazolidinadionas antidiabéticas (glitazonas), agonistas de PPAR γ de tipo não glitazona, agonistas de PPAR γ /PPARalfa, compostos contendo vanádio antidiabéticos e biguanidas, por exemplo, metformina.

O aumentador de sensibilidade à insulina é de preferência selecionado do grupo que consiste em tiazolidinadionas antidiabéticas, compostos contendo vanádio antidiabéticos e metformina.

30 Em uma concretização, o aumentador de sensibilidade à insulina é metformina.

Metformina foi amplamente prescrita para diminuição de glicose no sangue em pacientes com NIDDM e é comercializada em concentrações

de 500, 750, 850 e 1000 mg. No entanto, uma vez que ela é um fármaco de ação curta, metformina exige administração dosada duas vezes por dia ou três vezes por dia (compr. de 500 - 850 mg 2-3/dia ou 1000 mg duas vezes ao dia com alimentos). O agente anti-hiperglicêmico de biguanida metformina descrito na patente U.S. no. 3.174.901 é atualmente comercializado nos Estados Unidos na forma de seu sal de cloridrato (Glucophage®), Bristol-Myers Squibb Company). A preparação de metformina (dimetildiguanida) e seu sal de cloridrato é estado da técnica e foi descrito primeiramente por Emil A. Werner e James Bell, J. Chem. Soc. 121, 1922, 1790-1794. Metformin, pode ser administrada, por exemplo, na forma como comercializada sob a marca registrada GLUCOPHAGE®.

Metformina, aumenta a sensibilidade à insulina em tecidos periféricos dos hospedeiros. Metformina está também envolvida na inibição de absorção de glicose a partir do intestino, supressão de gliconeogênese hepática, e inibição de oxidação de ácido graxo. Regimes de dosagem adequados da metformina incluem doses unitárias de 500 mg de duas a três vezes diariamente e podem ainda ser completados até cinco vezes diariamente ou 850 mg uma vez ou duas vezes diariamente. [Martindale, The Complete Drug Reference.

Certas formulações de liberação controlada ou sustentada que empregam fármacos anti-hiperglicêmicos tais como cloridrato de metformina eram limitadas ao uso de um agente de expansão ou de formação de gel para controlar a liberação do fármaco a partir da forma de dosagem. A pesquisa é exemplificada pelos ensinamentos da WO 96/08243 e pelo inserto de produto GLUCOPHAGE XR que é um produto de metformina de liberação controlada comercialmente disponível da Bristol-Myers Squibb. GLUCOPHAGE (comprimidos de cloridrato de metformina) seria dado em doses divididas com refeições enquanto GLUCOPHAGE XR (comprimidos de liberação prolongada de cloridrato de metformina) em geral seria dado uma vez diariamente com a refeição da noite. Metformina está de preferência na forma de HCl de metformina.

O termo "metformina" como empregado aqui refere-se a metfor-

mina ou um sal farmaceuticamente aceitável tal como sal de cloridrato, o sal de metformina (2:1) de fumarato, e o sal de metformina (2:1) de succinato como descrito no pedido de patente U.S. no. de série 09/262.526 depositado em 4 de março de 1999, o sal de bromidrato, o acetato de p-clorofenóxi ou o embonato e outros sais de metformina conhecidos de ácidos carboxílicos mono e dibásicos incluindo aqueles descritos na patente U.S. no. 3.174.901, cujos todos os sais são coletivamente chamados de etformina. É preferido que a metformina empregada aqui seja o sal de cloridrato de metformina, a saber, que comercializado como GLUCOPHAGE-D ou GLUCOPHAGE XR (marca registrada da Bristol-Myers Squibb Company).

No presente contexto, "um inibidor de DPP-IV", "metformina", "uma glitazona", ou qualquer glitazona específica como "pioglitazona", "rosiglitazona", destina-se também a compreender qualquer seu sal farmaceuticamente aceitável, forma de cristal, hidrato, solvato, diastereoisômero ou seu enantiômero.

A tiazolidinadiona antidiabética (glitazona) é, por exemplo, (S)-((3,4-di-hidro-2-(fenil-metil)-2H-1-benzopiran-6-il)metil-tiazolidina-2,4-diona (englitazona), 5-{[4-(3-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)-1-oxopropil)-fenil]-metil}-tiazolidina-2,4-diona (darglitazona), 5-{[4-(1-metil-ciclo-hexil)metóxi)-fenil]metil}-tiazolidina-2,4-diona (ciglitazona), 5-{[4-(2-(1-indolil)etóxi)fenil]metil}-tiazolidina-2,4-diona (DRF2189), 5-{4-[2-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)-etóxi)]benzil}-tiazolidina-2,4-diona (BM-13.1246), 5-(2-naftilsulfonil)-tiazolidina-2,4-diona (AY-31637), bis{4-[(2,4-dioxo-5-tiazolidinil)metil]fenil}metano (YM268), 5-{4-[2-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)-2-hidroxietóxi]benzil}-tiazolidina-2,4-diona (AD-5075), 5-[4-(1-fenil-1-ciclopropanocarbonilamino)-benzil]-tiazolidina-2,4-diona (DN-108) 5-{[4-(2-(2,3-di-hidroíndol-1-il)etóxi)fenilmetil]-tiazolidina-2,4-diona, 5-[3-(4-cloro-fenil)]-2-propinil]-5-fenilsulfonil)tiazolidina-2,4-diona, 5-[3-(4-clorofenil)]-2-propinil]-5-(4-fluorofenil-sulfonil)tiazolidina-2,4-diona, 5-{[4-(2-(metil-2-piridinil-amino)-etóxi)fenil]metil}-tiazolidina-2,4-diona (rosiglitazona), 5-{[4-(2-(5-etyl-2-piridil)etóxi)fenil]-metil}tiazolidina-2,4-diona (pioglitazona), 5-{[4-((3,4-di-hidro-6-hidróxi-2,5,7,8-tetrametil-2H-1-benzopiran-2-il)metóxi)-fenil]-metil}-tiazolidina-2,4-diona (troglitazona), 5-[6-(2-flúor-benzilóxi)naftalen-2-ilmetil]-

tiazolidina-2,4-diona (MCC555), 5-{[2-(2-naftil)-benzoxazol-5-il]-metil}tiazolidina-2,4-diona (T-174) e 5-(2,4-dioxotiazolidin-5-ilmetil)-2-metóxi-N-(4-trifluorometil-benzil) benzamida (KRP297).

Glitazona específica como "pioglitazona", "rosiglitazona", também 5 destina-se a compreender qualquer seu sal farmaceuticamente aceitável, forma de cristal, hidrato, solvato, diastereoisômero ou seu enantiômero.

Para administração de um ANTIDIABÉTICO PPAR especialmente uma glitazona a um paciente diabético adulto (peso de corpo: 50 kg), por exemplo, a dose por dia é usualmente de 0,01 a 1000 mg, de preferência de 10 0,1 a 500 mg. Essa dose pode ser administrada uma vez ou várias vezes por dia. Especialmente, quando cloridrato de pioglitazona é empregado como o sensibilizador de insulina, a dose de cloridrato de pioglitazona por dia é usualmente de 7,5 a 60 mg, de preferência de 15 a 45 mg. Quando troglitazona é empregada como o sensibilizador de insulina, a dose de troglitazona por 15 dia é usualmente de 100 a 1000 mg, de preferência de 200 a 600 mg. Quando rosiglitazona (ou seu maleato) é empregada como o sensibilizador de insulina, a dose de rosiglitazona por dia é usualmente de 1 a 12 mg, de preferência de 2 a 12 mg.

A glitazona é de preferência pioglitazona, cloridrato de pioglitazona, troglitazona ou rosiglitazona (ou seu sal de maleato), especialmente 20 de preferência cloridrato de pioglitazona.

A dose de ACTOS® (pioglitazona) não deve exceder 45 mg uma vez diariamente na monoterapia ou em combinação com sulfonilureia, metformina, or insulina. ACTOS em combinação com metformina pode ser iniciado a 15 mg ou 30 mg uma vez diariamente. A dose de metformina atual pode ser continuada no início da terapia de ACTOS. É improvável que a dose de metformina exija ajuste devido à hipoglicemia durante a terapia de combinação com ACTOS. ACTOS está disponível em comprimidos de 15 mg, 30 mg, e 45 mg.

AVANDIA® (rosiglitazona) pode ser administrada ou a uma dose de partida de 4 mg como uma dose diária única ou dividida e administrada de manhã e de noite. Para pacientes que respondem inadequadamente a-

pós 8 a 12 semanas de tratamento, como determinado por redução em FPG, a dose pode ser aumentada para 8 mg diariamente como monoterapia ou em combinação com metformina. A dose de AVANDIA não excederia 8 mg diariamente, como uma dose única ou dividida duas vezes diariamente.

5 AVANDIA está disponível em comprimidos de 2 mg, 4 mg, e 8 mg.

Combinações comercializadas compreendendo metformina e um derivado de tiazolidinadiona podem também ser usadas de acordo com a presente invenção. Em particular pode ser possível administrar rosiglitazona em combinação com metformina na forma como ela é comercializada, por 10 exemplo, sob a marca registrada AVANDAMET®. A dosagem de terapia antidiabética com AVANDAMET seria individualizada com base na eficácia e tolerabilidade enquanto não excedendo a dose diária recomendada máxima de 8 mg/2.000 mg. AVANDAMET® provê diferentes espécies de comprimidos. Cada comprimido contém rosiglitazona como o maleato e cloridrato de 15 metformina como se segue: de 1 mg/500 mg, de 2 mg/500 mg, de 4 mg/500 mg, de 2 mg/1,000 mg, de 4 mg/1,000 mg.

Agonistas de PPAR γ de tipo não glitazona são especialmente análogos de N-(2-benzoilfenil)-L-tirosina, por exemplo, GI-262570, e JTT501.

Aumentadores de secreção de insulina são compostos farmacológicos ativos tendo a propriedade de promover secreção de insulina a partir de células beta pancreáticas. Exemplos para aumentadores de secreção de insulina incluem antagonistas de receptor de glucagon (vide acima), derivados de sulfonil ureia, hormônio de incretina, especialmente peptídeo-1 de tipo glucagon (GLP-1) ou agonistas de GLP-1, antagonistas de receptor de 20 imidazolina de célula beta, e secretagogos de insulina de ação curta, como derivados de ácido fenilacético antidiabético, derivados de D-fenilalanina 25 antidiabéticos e BTS 67582 descritos por T. Page e outros em Br. J. Pharmacol. 1997, 122, 1464-1468.

O derivado de sulfonil ureia é, por exemplo, glisoxepid, gliburida, 30 glibenclamida, acetohexamida, cloropropamida, glibornurida, tolbutamida, tolazamida, glipizida, carbutamida, gliquidona, gli-hexamida, fenbutamida ou tolciclamida; e de preferência glimepirida ou gliclazida. Tolbutamida, gliben-

clamida, gliclazida, glibornurida, gliquidona, glisoxepid e glimepirida podem ser administrados, por exemplo, na forma que eles são comercializados sob as marcas registradas RASTINON HOECHST®, AZUGLUCON®, DIAMICRON® GLUBORID®, GLURENORM®, PRO-DIABAN® e AMARYL®, respectivamente.

GLP-1 é uma proteína insulinotrópica que foi descrita, por exemplo, por W.E. Schmidt e outros in Diabetologia 28, 1985, 704-707 e na patente U.S. no. 5.705.483. O termo "agonistas de GLP-1" usado aqui significa variantes e análogos de GLP-1(7-36)NH₂ que são descritos em particular nas patentes U.S. nos. 5.120.712, 5.118666, 5.512.549, WO 91/11457 e por C. Orskov e outros em J. Biol. Chem. 264 (1989) 12826. O termo "agonistas de GLP-1" compreende especialmente compostos como GLP-1(7-37), em cujos composto a funcionalidade amida carbóxi-terminal de Arg³⁶ é deslocada com Gly na posição 37 da molécula de GLP-1(7-36)NH₂ e variantes e seus análogos incluindo GLN⁹-GLP-1(7-37), D-GLN⁹-GLP-1(7-37), acetil LYS⁹-GLP-1(7-37), LYS¹⁸-GLP-1(7-37) e, em particular, GLP-1(7-37)OH, VAL⁸-GLP-1(7-37), GLY⁸-GLP-1(7-37), THR⁸-GLP-1(7-37), MET⁸-GLP-1(7-37) e 4-imidazopropionil-GLP-1. Preferência especial é dada ao análogo de agonista de GLP exendin-4, descrito por Greig e outros em Diabetologia 1999, 42, 45-50. BYETTA (exendin-4) é a primeira em uma nova classe de fármacos para o tratamento de diabetes de tipo 2 chamada miméticos de incretina e exibe muitos dos mesmos efeitos que o hormônio de incretina humano peptídeo-1 de tipo glucagon (GLP-1) e é reivindicado na patente U.S. no. 5.424.286. BYETTA é formulado para autoadministração como uma dose fixa, injeção subcutânea dada antes da refeição matinal e vespertina. BYETTA será tornado disponível tanto em um dispositivo injetor em forma de caneta de 5 microgramas por dose quanto 10 microgramas por dose preenchidos.

Um antagonista do receptor canabinoide de CB1 é um composto que se liga ao receptor e carece de qualquer capacidade substancial de ativar o próprio receptor. Um antagonista pode desse modo prevenir ou reduzir a ocupação ou ativação funcional do receptor por um agonista tal como a-

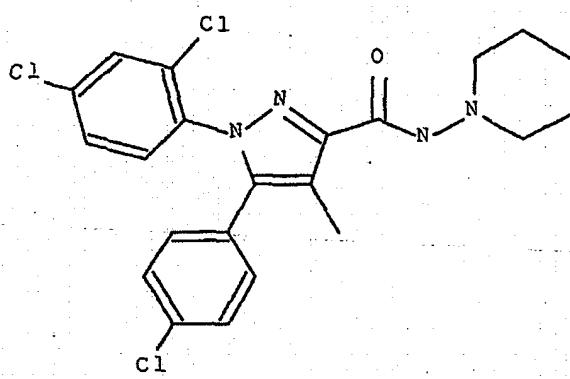
nandamida quando o agonista estiver presente. Em algumas concretizações, o antagonista tem uma IC_{50} de cerca de 1 μM a cerca de 1 nM. Em outras concretizações, o antagonista tem uma IC_{50} de desde cerca de 0,1 μM a 0,01 μM , de 1,0 μM a 0,1 μM , ou de 0,01 μM a 1 nM. Em algumas concretizações, 5 o antagonista compete com o agonista para se ligar a um sítio de ligação partilhado no receptor.

Um primeiro grupo de antagonistas de receptor de CB1 canabinoide adequados são derivados de pirazol. Pedidos de patente EP-A 576 357 e EP-A 658 546 descrevem derivados de pirazol exemplares que têm 10 uma afinidade aos receptores canabinoides. Mais particularmente, o pedido de patente EP-A 656 354 descreve derivados de pirazol exemplares e reivindica N-piperidino-5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metilpirazol-3-carboxamida, ou SR 141716, e seus sais farmaceuticamente aceitáveis, que têm uma afinidade muito boa em relação aos receptores canabinoides centrais. Antagonistas de receptor de CB1 exemplares adicionais são descritos na patente 15 U.S. no. 5.596.106 que descreve tanto compostos de arilbenzo[b] tiofeno quanto benzo[b]furano para bloquear ou inibir receptores canabinoides em mamíferos. De preferência, tal agonista canabinoide é seletivo para o receptor de CB1 e tem uma IC_{50} para o receptor de CB1 que é um quarto ou menos do que aquele do receptor de CB2 ou, mais de preferência, é um décimo ou menos do que a IC_{50} para o receptor de CB2, ou ainda mais de preferência, uma IC_{50} com relação ao receptor de CB1 que é um centésimo que para o receptor de CB2. Cada uma das referências acima é incorporada por referência em sua totalidade.

25 Outros exemplos de compostos antagonísticos de CB₁ seletivos que são úteis no contexto da presente invenção incluem (sem querer estar limitado aos mesmos):

30 1) Congêneres de diarilpirazol descritos por Sanofi como antagonistas seletivos do receptor de CB1, por exemplo, como exemplo representativo dos compostos SR-141716A, SR-147778, SR-140098 e rimonabant e compostos relacionados descritos, por exemplo, na EP 0969835 ou na EP 1150961 (mediação central da fila canabinoide: atividade de um anta-

gonista de CB₁ seletivo, SR 141716A Perio A, Rinaldi-Carmona M, Maruani J Behavioural Pharmacology 1996, 7:1 (65-71)); WIN-54461 descritos por Sanofi-Winthrop (ligantes de receptor canabinoide: considerações neurofarmacológicas e clínicas relevantes à descoberta e desenvolvimento futuro do fármaco. Pertwee R G, Expert Opinion on Investigational Drugs 1996, 5:10 (1245-1253)). N-piperidino-5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metilpirazol-3-carboxamida (SR 141616 - CAS number: 168273-06-1), seus solvatos e seus sais farmaceuticamente aceitáveis foram descritos para a preparação de fármacos úteis no tratamento de distúrbios de apetite. SR 141616, (pINN: rimonabant) é representado pela fórmula:



rimonabant é especificamente descrito na EP-B 656 354 ou em um artigo da M. Rinaldi-Carmona e outros (FEBS Lett., 1994, 350, 240-244). EP1446384 A1 descreve novos polimorfos de rimonabant, formulação compreendendo rimonabant são descritos na WO 203082256, e o uso de "rimonabat" em distúrbios de apetite é descrito na WO 99/00119.

2) Aminoalquilindóis tendo sido descritos como antagonistas de receptor de CB₁, por exemplo como um exemplo representativo o composto Iodopravadolina (AM-630),

3) Benzofuranos aril-aroil-substituídos descritos por Eli Lilly como antagonistas de receptor de CB₁ seletivos, por exemplo, LY-320135. Pertwee R G, Expert Opinion on Investigational Drugs 1996, 5:10 (1245-1253)),

4) Compostos descritos pela Merck & Co, por exemplo AM 251 and AM 281 (Conference: 31st Annual Meeting of the Society for Neuroscience, San Diego, USA, 10-15.11.2001), e derivados de imidazolila substituí-

dos descritos, por exemplo, na patente U.S. no. 2003-114495 ou na WO 03/007887,

5) Derivados de azetidina descritos pela Aventis Pharma, por exemplo, na WO 02/28346 ou na EP 1328269,

6) CP-55940 da Pfizer Inc. (Comparison of the pharmacology and signal transduction of the human cannabinoid CB1 and CB2 receptors, Felder C C, Joyce K E, Briley E M, Mansouri J, Mackie K, Blond O, Lai Y, Ma A L, Mitchell R L, Molecular Pharmacology 1995, 48:3 (443)),

6') Os compostos da Pfizer descritos nos pedidos de patente EP 1622876, EP 1622902, EP 1622903, EP 162290, EP 1622909, EP 1638570, EP 1594872, EP 1592691, EP 1558615, EP 1556373, EP 1572662 especialmente os exemplos específicos descritos ali, especialmente CP-945598.

7) Derivados de diaril-pirazina-amida da Zeneca descritos, por exemplo, na WO 03/051851,

8) ACPA e ACEA da Med. Coll. Wisconsin (Univ. Aberdeen), ("Effects of AM 251 & AM 281, cannabinoid CB1 antagonists, on palatable food intake in lewis rats" J. Pharmacol. Exp. Ther. 289, No 3, 1427-33, 1999),

9) Derivados de pirazol descritos pela University of Connecticut, por exemplo, na WO 01/29007,

10) HU-210 (International Association for the Study of Pain-- Ninth World Congress (Part II) Vienna, Austria, Dickenson A H, Carpenter K, Suzuki R, IDDB MEETING REPORT 1999, August 22-27) e HU-243 (Cannabinoid receptor agonists and antagonists, Barth F, Current Opinion in Therapeutic Patents 1998, 8:3 (301-313)) da Yissum R&D Co Hebrew Univ. of Jerusalem,

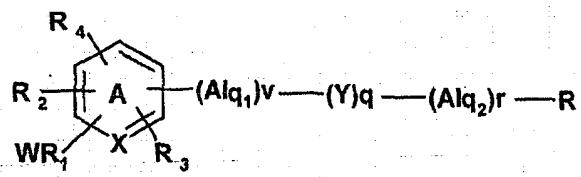
11) O-823 da Organix Inc. (Drug development pipeline: O-585, O-823, O-689, O- 1072, nonamines, Orgaix, Altropane Organix Inc, Company Communication em 10 de agosto de 1999; IDDb database) e O-2093 de Consiglio Nazionale delle Ricerche ("A structure/activity relationship study on arvanil, endocannabinoid and vanilloid hibrid.", Marzo DV, Griffin G, Petrowcellis L, Brandi I, Bisogno T, Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 2002, 300:3 (984-991)),

12) 3-Alquil-5,5'-difenilimidazolidinadionas que foram descritos como ligantes de receptor canabinoide,

13) Compostos antagonísticos de CB₁ atualmente sob desenvolvimento pela Bayer AG (IDDb database: company communication em 28 de fev. de 2002).

14) Antagonistas de receptor de CB₁ são derivados de pirazol de acordo com a fórmula (I) da patente U.S. no. 6.028.084 que é incorporada por referência em sua totalidade.

15) A patente U.S. no. 6.017.919 descreve um outro grupo de antagonistas de receptor canabinoide adequados para o uso de acordo com a invenção. Esses antagonistas são da seguinte fórmula geral:



em que os substituintes são como definidos na patente U.S. no. 6.017.919 que é incorporada aqui por referência em sua totalidade.

16) O antagonista canabinoide de CB₁ é um derivado de 4,5, dihidro-1H-pirazol tendo atividade de antagonista de CB₁ como ensinado na patente U.S. no. 5.747.524 e no Pedido de patente U.S. No. 2001/0053788A1 publicado em 20 de dez de 2001.

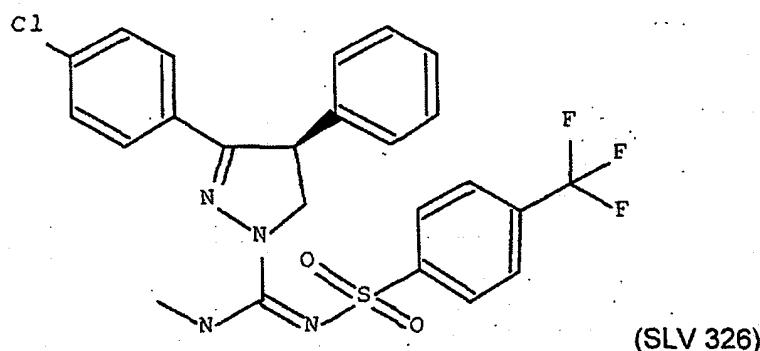
17) O antagonista de receptor de CB₁ é um derivado de 4,5, dihidro-1H-pirazol tendo atividade antagonística de CB₁ como ensinado no Pedido de patente No. U.S. 2001/0053788A1 e particularmente descritos pela fórmula (I) ali. O Pedido de patente U.S. No. 2001/0053788A1 publicado em 20 dez de 2001 é incorporado por referência em sua totalidade.

18) Os antagonistas de receptor de CB₁ descritos na WO 2005049615 especialmente os compostos dos exemplos de 1 a 8.

19) Os antagonistas de receptor de CB₁ descritos na WO 2005047285 especialmente os compostos dos exemplos de 1 a 99.

20) O antagonista de receptor de CB₁ (4R)-3-(4-clorofenil)-4,5-di-hidro-N-metil-4-fenil-N'-[4-trifluorometil)fenil]sulfonil]-1H-pirazol-1-carboxi-

midamida (SLV 326 – 34th Neuroscience, Abs 1009, em 4 de out. de 2004)



desenvolvida pela companhia Solvay (WO0170700 A1).

Antagonistas de receptor de CB1 de Solvay são descritos nos exemplos dos pedidos de patente WO 2005040130 A1, WO 2005028456 A1, 5 WO 2005020988 A1, WO 2004026301 A1, WO 2003078413 A1, WO 2003027076 A2, WO 2003026648 A1, WO 2003026647 A1, WO 2002076949 A1, WO 0170700 A1.

10 Dosagens de "rimonabat" diárias exigidas na prática do método da presente invenção variarão dependendo, por exemplo, do modo de administração e da severidade da condição a ser tratada. Uma dose diária indicada está na faixa de desde cerca de 1 a cerca de 100 mg, por exemplo, de 5 a 50 mg ou de 5 a 20 mg do agente ativo para o uso oral, convenientemente administrado uma vez ou em dosagens divididas.

15 De preferência, o paciente tratado de acordo com a invenção está sofrendo de hiperglicemia.

Mais de preferência, o paciente está sofrendo de uma doença 20 selecionada de diabetes mellitus, tipo I ou diabetes mellitus insulino-dependente (IDDM), tipo II ou diabetes mellitus não insulino-dependente (NIDDM), tipo A resistência à insulina, metabolismo de glicose diminuído (IGM), glicose em jejum diminuída (IFG) ou tolerância à glicose diminuída (IGT). Em uma concretização preferida, o paciente está sofrendo de diabetes de tipo II ou IGT.

Em uma concretização mais preferida, o inibidor de DPP-IV ou 25 um seu sal, é adicionado ao tratamento de diabetes padrão em pacientes cuja doença, isto é, diabetes, não era adequadamente controlada por insuli-

na sozinha ou pelo tratamento com um, dois ou três compostos antidiabéticos. Os critérios para avaliar o controle de doença adequado são bem-conhecidos pela pessoa versada na técnica e são descritos na literatura, por exemplo, a cada ano pela American Diabetes Association na revisão de Cuidado de Diabetes (Standards of Medical Care in Diabetes 2006 - 29: S4-42S).

Os presentes métodos ou usos são particularmente úteis para a prevenção ou atraso da progressão de condições associadas a diabetes de tipo II ou IGT, condições particularmente cardiovasculares ou microvasculares.

10 A invenção, além do mais, refere-se ao uso de um inibidor de DPP-IV ou um seu sal para a fabricação de um medicamento para reduzir os eventos hipoglicêmicos ou eventos hipoglicêmicos graves, em pacientes tratados com pelo menos um composto antidiabético (por exemplo, um ou dois compostos antidiabéticos) ou em paciente tratado com insulina, particularmente em um paciente (por exemplo, paciente diabético de tipo II) não adequadamente controlado pelo tratamento com pelo menos um composto antidiabético (por exemplo, um ou dois compostos antidiabéticos) ou por insulina apenas, isto é, diabetes ou nível de glicose não adequadamente controlado por pelo menos um composto antidiabético ou apenas insulina.

20 De preferência, a invenção refere-se ao uso de um inibidor de DPP-IV ou um seu sal, em combinação com pelo menos um composto antidiabético (um, dois ou três compostos antidiabéticos) ou insulina, para a fabricação de um medicamento para reduzir os eventos hipoglicêmicos ou eventos hipoglicêmicos graves em um paciente (por exemplo, paciente diabético de tipo II) não adequadamente controlados por um ou mais compostos antidiabéticos ou insulina apenas, isto é, diabetes ou nível de glicose não adequadamente controlado por pelo menos um composto antidiabético (um, dois ou três compostos antidiabéticos) ou apenas insulina.

30 Método ou uso como aqui descrito, em que de 25 e 150 mg, de preferência de 50 mg ou 100 mg de vidagliptin, ou um seu sal, devem ser administrados, de preferência diariamente (dose diária).

Além do mais como usado aqui, "uma dose diária" significa a

dose dada dentro de um período de 24 horas.

O termo "prevenção" significa administração profilática da combinação a pacientes saudáveis para prevenir surto das condições mencionadas aqui. Além do mais, o termo "prevenção" significa administração profilática de tal combinação a pacientes estando em um pré-estágio das condições, a serem tratadas.

O termo "atraso de progressão" usado significa a administração da combinação, tal como uma composição farmacêutica ou preparação combinada, a pacientes estando em um pré-estágio da condição a ser tratada em cujos pacientes uma pré-forma da condição correspondente é diagnosticada.

Pelo termo "tratamento" é entendido o controle e o cuidado de um paciente para a finalidade de combater uma doença, uma condição ou um distúrbio.

Como usado aqui, o termo "paciente" refere-se a um animal que está sofrendo de hiperglicemia ou diabetes ou IGM. O animal preferido é um mamífero, tal como cachorros, gatos, cavalos, vacas e seres humanos. É preferido que o paciente seja um ser humano.

Nesse campo, a idade de população de paciente preferida é de 45 anos para frente, mais preferido de 60 anos para frente.

A pessoa versada na técnica pertinente é totalmente permitida que selecione um modelo de teste relevante e protocolos que provem os efeitos benéficos da invenção.

Monitoração do estado glicêmico, como realizado por pacientes e provedores de cuidado saudáveis, é bem-conhecida na técnica tal como relatada em Diabetes Care "Tests of Glycemia in Diabetes - American Diabetes Association" 2003 26: S106-108 e descrita abaixo. Essa publicação é aqui incorporada por referência em sua totalidade.

A revisão técnica da American Diabetes Association seria consultada para outra informação (por exemplo, Goldstein DE, Little RR, Lorenz RA, Malone JI, Nathan D, Peterson CM: Tests of glycemia in diabetes (Technical Review). Diabetes Care 18:896–909, 1995).

No período de apenas poucos anos, automonitoração de glicose no sangue (SMBG) por pacientes revolucionou o controle de diabetes. Usando-se SMBG, pacientes com diabetes podem trabalhar para alcançar e manter objetivos glicêmicos específicos.

5 O indivíduo de SMBG foi tratado extensivamente pelas duas American Diabetes Association Consensus Conferences, que proveram uma revisão completa do indivíduo (American Diabetes Association: Self-monitoring of blood glucose (Consensus Statement). Diabetes Care 17:81–86, 1994 – and - American Diabetes Association: Self-monitoring of blood glucose (Consensus Statement). Diabetes Care 10:93–99, 1987)

10 SMBG suplantou a testagem de glicose na urina para a maioria dos pacientes. Testagem de glicose na urina por pacientes no cenário doméstico consiste em medições semiquantitativas com base nas únicas lacunas ou, menos frequentemente, por "blocos" mais quantitativos coletados 15 durante 4-24 hs. A análise racional é que valores de glicose urinária refletem glicose média no sangue durante o período de coleta de urina.

Testagem de glicose na urina e no sangue e testagem de cetona na urina provêem informação útil para o controle dia a dia de diabetes.

20 No entanto, esses testes não podem prover o conjunto de paciente e cuidado de saúde com uma medida confiável de glicemia durante um período de tempo prolongado. Medições de proteínas glicadas, principalmente hemoglobina e proteínas no soro, adicionaram uma nova dimensão à avaliação de glicemia. Como uma única medição, cada um desses testes pode quantificar a glicemia média durante semanas e meses, desse modo 25 complementando a testagem dia a dia.

Testagem de hemoglobina glicada (GHb)

30 GHb, também chamada de glico-hemoglobina, hemoglobina glicosilada, HbA_{1c} ou HbA₁, é um termo usado para descrever uma série de componentes de hemoglobina secundárias estáveis formadas lentamente e não enzimaticamente a partir de hemoglobina e glicose. A taxa de formação de GHb é diretamente proporcional à concentração de glicose ambiente. Uma vez que eritrócitos são livremente permeáveis à glicose, o nível de GHb

em uma amostra de sangue provê uma história glicêmica dos 120 dias anteriores, o breve espaço de tempo de vida de eritrócito médio. GHb mais exatamente reflete os 2-3 meses anteriores de controle glicêmico.

Muitos tipos diferentes de métodos de ensaio de GHb estão disponíveis para o laboratório clínico rotineiro, por exemplo, HbA_{1c} pode ser medido por cromatografia líquida de alto desempenho (HPLC) usando-se o método de troca de íons em um analisador Bio-Rad Diamat. Método de afinidade por apoio é usado se variantes de hemoglobina ou picos de degradação de homoglogina forem observados. Métodos diferem consideravelmente com relação aos componentes glicados medidos, interferências, e faixa não diabética. Hemoglobina glicada é frequentemente relatada como hemoglobina A_{1c}. HbA_{1c} se tornou o padrão preferido para avaliar controle glicêmico. Na referência a esse teste, o termo "teste de A1C" será usado.

Testagem de A1C deve ser realizada rotineiramente em todos os pacientes com diabetes, primeiro para documentar o grau de controle glicêmico uma avaliação inicial, então como parte de cuidado contínuo. Uma vez que o teste de A1C reflete uma glicemia média durante os 2-3 meses anteriores, medição aproximadamente a cada 3 meses é exigida para determinar se um controle metabólico do paciente alcançou e foi mantido dentro da faixa alvo.

O teste de A1C demonstrou prever o risco de desenvolvimento de muitas complicações crônicas em diabetes, análogo ao uso de determinações de colesterol para prever o risco para o desenvolvimento de doença cardiovascular.

25 Proteína no soro glicada (GSP)

Uma vez que a mudança de albumina no soro de ser humano é muito mais curta (semivida de 12-14 dias) do que de hemoglobina (período de vida de eritrócito de 120 dias), o grau de glicação de proteínas no soro (a maioria albumina) provê um índice de glicemia acima de um período de tempo mais curto do que faz glicação de hemoglobina. Medições de albumina no soro glicada (GSA) e GSP total se correlacionam bem entre si e com medições de hemoglobina glicada (teste de A1C). Em situações onde o teste de

A1C não pode ser medido ou pode não ser útil (por exemplo, anemias hêmato-líticas), o ensaio de GSP pode ser de valor na avaliação do regime de tratamento. Vários métodos foram descritos que quantificam ou GSP total ou GSA total. Uma das mais amplamente usadas é chamada o ensaio de frutosamina. Valores para GSP variam com mudanças na síntese ou depuração de proteínas no soro que podem ocorrer com doença sistêmica aguda ou com doença de fígado. Além disso, há debates contínuos quanto a se ensaios de frutosamina seria corrigida para concentrações de proteína no soro ou de albumina no soro.

Uma única medição de GSP provê um índice de estado glicêmico durante as 1-2 semanas precedentes, enquanto um único teste de A1C provê um índice de estado glicêmico durante um período de tempo consideravelmente mais longo, 2-3 meses.

Medição de GSP, independentemente do método de ensaio específico, não seria considerado equivalente ao teste de A1C, uma vez que ele apenas indica controle glicêmico durante um período de tempo curto. Portanto, ensaios de GSP teriam de ser realizados em uma base mensal para reunir a mesma informação que medida pelo teste de A1C de três a quatro vezes ao ano. Ao contrário do teste de A1C, GSP ainda não demonstrou estar relacionada ao risco do desenvolvimento ou progressão das complicações crônicas de diabetes.

Controles de progressão de nível de glicose (por exemplo, ensaio de GSP, A1C, insulina) são bem-conhecidos pelos médicos e relatados na técnica, por exemplo, pela American Diabetes Association.

A invenção também refere-se a um regime de tratamento, para o tratamento de diabetes, por exemplo, diabetes de tipo 2 em que:

1. um paciente tratado por insulina e não adequadamente controlado por insulina sozinha é selecionado,

2. entre 25 e 150 mg, de preferência de 50 mg ou 100 mg de (S)-1 -[(3-hidróxi-1-adamantil)amino]acetil-2- ciano-pirrolidina, ou um seu sal, devem ser administrados em combinação com insulina, diariamente, ao dito paciente.

A invenção também refere-se a um regime de tratamento, para o tratamento de diabetes, por exemplo, diabetes de tipo 2 em que:

1. um paciente tratado por pelo menos um composto antidiabético (por exemplo, um, dois ou três) e não adequadamente controlado por insulina apenas é selecionado,

2. entre 25 e 150 mg, de preferência de 50 mg ou 100 mg de (S)-1 -[(3-hidróxi-1-adamantil)amino]acetil-2-ciano-pirrolidina, ou um seu sal, devem ser administrados em combinação com insulina, diariamente, ao dito paciente.

10 No regime de tratamento descrito acima, o termo "diariamente", aplica-se à insulina e (S)-1 -[(3-hidróxi-1-adamantil)amino]acetil-2- ciano-pirrolidina (vildagliptina) ou apenas a (S)-1 -[(3-hidróxi-1-adamantil)amino] acetil-2-ciano-pirrolidina (vildagliptina) por exemplo, quando o paciente contém dentro do corpo uma bomba de insulina que fornece a dosagem de insulina 15 diariamente ou qualquer dispositivo relacionado.

A invenção também se refere a um regime de tratamento, para o tratamento de diabetes, por exemplo, diabetes de tipo 2 em que:

1) um paciente tratado por insulina e que mostra episódios hipoglicêmicos de preferência de eventos hipoglicêmicos graves é selecionado,

20 2) entre 25 e 150 mg, de preferência de 50 mg ou 100 mg de (S)-1 -[(3-hidróxi-1-adamantil)amino]acetil-2- ciano-pirrolidina devem ser administrados em combinação com insulina , diariamente, no dito paciente.

A invenção também se refere a um regime de tratamento, para o tratamento de diabetes, por exemplo, diabetes de tipo 2 em que:

25 1) um paciente tratado por pelo menos um composto antidiabético (por exemplo, um, dois ou três) e que mostra episódios hipoglicêmicos de preferência de eventos hipoglicêmicos graves é selecionado,

2) entre 25 e 150 mg, de preferência de 50 mg ou 100 mg de (S)-1 -[(3-hidróxi-1-adamantil)amino]acetil-2- ciano-pirrolidina devem ser administrados em combinação com insulina , diariamente, ao dito paciente.

A invenção também se refere a um regime de tratamento, para o tratamento de diabetes, por exemplo, diabetes de tipo 2 em que:

1) um paciente tratado por insulina e que mostra episódios hipoglicêmicos de preferência de eventos hipoglicêmicos graves é selecionado,

2) um inibidor de DPP-4 ou um seu sal, devem ser administrados em combinação com insulina, diariamente, no dito paciente.

5 A invenção também se refere a um regime de tratamento, para o tratamento de diabetes, por exemplo, diabetes de tipo 2 em que:

i) um paciente tratado por pelo menos um composto antidiabético (um, dois ou três) e que mostra episódios hipoglicêmicos de preferência de eventos hipoglicêmicos graves é selecionado,

10 ii) um inibidor de DPP-4 ou um seu sal deve ser administrado em combinação com o pelo menos um agente antidiabético i), diariamente, ao dito paciente.

A invenção também se refere a um regime de tratamento, para o tratamento de diabetes, por exemplo, diabetes de tipo 2 em que:

15 i) um paciente tratado por pelo menos um composto antidiabético e que mostra episódios hipoglicêmicos de preferência de eventos hipoglicêmicos graves é selecionado,

20 ii) um inibidor de DPP-4 ou um seu sal deve ser administrado em combinação com o pelo menos um composto antidiabético i), diariamente, ao dito paciente.

iii) a dose ou dose diária de pelo menos um do composto antidiabético i) é progressivamente reduzida até que o nível de glicose desejado seja alcançado.

25 A invenção também se refere a um regime de tratamento, para o tratamento de diabetes, por exemplo, diabetes de tipo 2 em que:

1) um paciente tratado por insulina e que mostra episódios hipoglicêmicos de preferência de eventos hipoglicêmicos graves é selecionado,

30 2) entre 25 e 150 mg, de preferência de 50 mg ou 100 mg de (S)-1 -[(3-hidróxi-1-adamantil)amino]acetil-2- ciano-pirrolidina ou um seu sal, devem ser administrados em combinação com insulina, diariamente, no dito paciente.

3) a dose ou a dose diária de insulina é progressivamente redu-

zida até que o nível de glicose desejado seja alcançado, isto é, nível de glicose no sangue, por exemplo, via análise de nível de HbA1c no sangue.

A invenção também se refere a um regime de tratamento, para o tratamento de diabetes, por exemplo, diabetes de tipo 2 em que:

5 i) um paciente tratado por pelo menos um composto antidiabético e que mostra episódios hipoglicêmicos de preferência de eventos hipoglicêmicos graves é selecionado,

10 ii) entre 25 e 150 mg, de preferência de 50 mg ou 100 mg de (S)-1 -[(3-hidróxi-1-adamantil)amino]acetil-2- ciano-pirrolidina ou um seu sal, devem ser administrados em combinação com o pelo menos um composto antidiabético i), diariamente, ao dito paciente.

15 iii) a dose ou a dose diária de pelo menos um composto antidiabético i) é progressivamente reduzida até que o nível de glicose desejado seja alcançado, isto é, o nível de glicose no sangue por exemplo, via análise de nível de HbA1c no sangue.

Insulina, dependendo de sua forma de fornecimento, pode ser administrada por exemplo, regularmente durante o dia, duas vezes ao dia, uma vez ao dia, a cada 2 ou 3 dias.

O "pelo menos um composto antidiabético" de acordo com a invenção pode ser administrado por exemplo, regularmente durante o dia, duas vezes ao dia, uma vez ao dia, a cada 2 ou 3 dias.

A invenção também se refere a um regime de tratamento, para o tratamento de diabetes, por exemplo, diabetes de tipo 2 em que:

25 1) um paciente tratado por insulina e que mostra episódios hipoglicêmicos de preferência de eventos hipoglicêmicos graves é selecionado,

2) entre 25 e 150 mg, de preferência de 50 mg ou 100 mg de (S)-1 -[(3-hidróxi-1-adamantil)amino]acetil-2- ciano-pirrolidina ou um seu sal, devem ser administrados em combinação com uma dosagem reduzida de insulina, diariamente, ao dito paciente.

30 A invenção também se refere a um regime de tratamento, para o tratamento de diabetes, por exemplo, diabetes de tipo 2 em que:

i) um paciente tratado por pelo menos um composto antidiabéti-

co e que mostra eventos hipoglicêmicos de preferência de eventos hipoglicêmicos graves é selecionado,

5 ii) um inibidor de DPP-4 ou um seu sal devem ser administrados em combinação com uma dosagem reduzida de pelo menos um do composto antidiabético i), diariamente, ao dito paciente.

A invenção também se refere a um regime de tratamento, para o tratamento de diabetes, por exemplo, diabetes de tipo 2 em que:

10 i) um paciente tratado por pelo menos um composto antidiabético (por exemplo, um, dois ou três) e que mostra episódios hipoglicêmicos de preferência de eventos hipoglicêmicos graves é selecionado,

ii) entre 25 e 150 mg, de preferência de 50 mg ou 100 mg de (S)-1-[(3-hidróxi-1-adamantil)amino]acetil-2- ciano-pirrolidina ou um seu sal, devem ser administrados em combinação com uma dosagem reduzida de pelo menos um composto antidiabético de i) diariamente, ao dito paciente.

15 Um regime de tratamento como descrito aqui, em que (S)-1-[(3-hidróxi-1-adamantil)amino]acetil-2- ciano-pirrolidina é substituída por qualquer outro inibidor de DPP-4 especialmente aqueles descritos aqui, e a dosagem é adaptada para o inibidor de DPP-4 específico selecionado.

20 Um regime de tratamento, método ou uso como descrito aqui em que entre 25 mg e 200 mg de inibidor de DPP-4 ou um seu sal são administrados diariamente ao paciente tratado. A administração diariamente preferida de sitagliptin está entre 25 e 100 mg.

25 Um regime de tratamento, método ou uso como descrito aqui em que o inibidor de DPP-4 pode ser administrado em combinação com um outro composto antidiabético tal como metformina, uma glitazona (por exemplo, pioglitazona ou rosiglitazona) ou uma sulfonilureia.

30 Um regime de tratamento, método ou uso como descrito aqui, em que o paciente tratado está sofrendo de diabetes mellitus insulino-dependente (IDDM), diabetes mellitus não insulino-dependente (NIDDM) ou resistência à insulina de tipo A.

Um regime de tratamento, método ou uso como descrito aqui em que o inibidor de DPP-4 pode ser administrado em combinação com insulina

e ou um outro composto antidiabético tal como um, dois ou três compostos antidiabéticos selecionados de metformina, nateglinida, glitazonas (de preferência de pioglitazona ou rosiglitazona), sulfonilureias, GLP-1 ou análogos de GLP-1 (de preferência de exendin-4), antagonistas de receptor-1 de cannabinóide (CB1) (de preferência de rimonaban) e insulina. Quando o paciente é tratado com dois compostos antidiabéticos, a combinação pode ser; metformina + uma sulfonilureia, metformina + uma glitazona, metformina + um análogo de GLP-1, metformina + um antagonista de CB1, uma glitazona + uma sulfonilureia, metformina + insulina, uma glitazona + insulina, um análogo de GLP-1 + uma sulfonilureia, uma sulfonilureia + insulina.

De preferência, o paciente tratado nos métodos ou usos descritos acima, está sofrendo de hiperglicemia e eventos hipoglicêmicos, por exemplo, eventos hipoglicêmicos graves depois da administração de insulina. Mais de preferência o paciente que sofre de hiperglicemia está sofrendo de uma doença selecionada de diabetes mellitus, tipo I ou diabetes mellitus insulino-dependente (IDDM), tipo II ou diabetes mellitus não insulino-dependente (NIDDM), resistência à insulina de tipo A, IGM, IFG ou IGT. Em uma concretização preferida, o paciente está sofrendo de diabetes de tipo II ou IGT. Em uma outra concretização preferida, o paciente tratado é um paciente cuja doença, por exemplo, nível de hiperglicemia ou de glicose, não era adequadamente controlada por insulina apenas. Em uma outra concretização preferida o paciente tratado é uma paciente cuja doença, por exemplo, nível de hiperglicemia ou glicose, não era adequadamente controlado por pelo menos um composto antidiabético.

O termo "pelo menos um composto antidiabético" de acordo com a presente invenção não cobre o inibidor de DPP-4s.

A estrutura dos agentes ativos identificados por números de códigos marcas registradas ou nome genéricos pode ser tirada da edição real do compêndio padrão "The Merck Index" ou das bases de dados, por exemplo, Patentes Internacionais (por exemplo, IMS World Publications). O seu conteúdo correspondente é aqui incorporado por referência. Qualquer pessoa versada na técnica é totalmente capaz de identificar os agentes ativos e,

com base nessas referências, do mesmo modo permitiu fabricar e testar as indicações e propriedades farmacêuticas nos modelos de teste padrão, tanto *in vitro* quanto *in vivo*.

As preparações farmacêuticas descritas aqui são para a administração enteral, tal como oral, e também retal ou parenteral, administração a homeotermos, com as preparações compreendendo o composto ativo farmacológico ou sozinho ou juntamente com substâncias farmacêuticas habituais. Por exemplo, as preparações farmacêuticas consistem em desde cerca de 0,1% a 90%, de preferência de desde cerca de 1% a cerca de 80% do composto ativo. Preparações farmacêuticas para administração enteral ou parenteral, e também para administração ocular, administração são, por exemplo, em formas de dose unitária, tais como comprimidos revestidos, comprimidos, cápsulas ou supositórios e também ampolas. Essas são preparadas de modo conhecido *per se*, por exemplo, usando-se processos de misturação, granulação, revestimento, solubilização ou liofilização convencionais. Assim, preparações farmacêuticas para o uso oral podem ser obtidas por combinação do composto ativo com excipientes sólidos, se desejados granulação de uma mistura que fosse obtida, e, se exigido ou necessário, processamento da mistura ou granulado para formar comprimidos ou núcleos de comprimidos revestidos depois de terem adicionado substâncias auxiliares.

A dosagem do composto ativo pode depender de uma variedade de fatores, tais como modo de administração, espécie homeotérmica, idade e/ou condição individual.

Dosagens preferidas, para aqueles ingredientes ativos da combinação farmacêutica de acordo com a presente invenção que estão comercialmente disponíveis, são dosagens disponíveis comercialmente terapeuticamente eficazes.

A dosagem do composto ativo pode depender de uma variedade de fatores, tais como modo de administração, espécie homeotérmica, idade e/ou condição individual.

O ingrediente ativo correspondente ou um seu sal farmaceuti-

camente aceitável pode também ser usado na forma de um hidrato ou incluem outros solventes usados para a cristalização.

A dosagem exata naturalmente variará dependendo do composto empregado, do modo de administração e do tratamento desejado. O composto pode ser administrado por qualquer via convencional, não oral ou de preferência oral.

Em geral, resultados satisfatórios são obtidos quando inibidor de DPP-IV especialmente LAF237 é administrado a uma dosagem diária de desde cerca de 0,01 a 50 mg/kg, doses mais preferidas variavam de 0,1 a 50 mg/kg.

O tratamento com insulina ou com pelo menos compostos anti-diabéticos é bem descrito na técnica.

Para os mamíferos maiores, uma dosagem diária total indicada está na faixa de cerca de 0,01 a 100 mg/kg do composto, convenientemente administrado em doses divididas de 2 a 4 vezes por dia em forma de dosagem unitária contendo, por exemplo, de cerca de 0,1 a cerca de 50 mg do composto na forma de liberação sustentada.

De preferência para o inibidor de DPP-IV especialmente LAF237 uma dosagem diária total indicada está na faixa entre 1 e 500 mg, de preferência entre 10 e 200 mg de ingrediente ativo.

Um outro inibidor de DPP-IV preferido especialmente LAF237, a dosagem oral diária está entre 1 e 100 mg de preferência entre 10 e 100 mg, por exemplo, 10 mg, mais de preferência entre 25 e 100 mg, por exemplo, 25 mg ou 30 ou 40 ou 50, 61, 70, 90, 100, 150 mg. A dosagem oral diária muito preferida de LAF237 está entre 50 e 100 mg.

Doses unitárias apropriadas para a administração oral contêm, por exemplo, cerca de 25 a cerca de 200, ou cerca de 25 a cerca de 100 mg de inibidor de DPP-IV especialmente LAF237, tal como de preferência 25, 50 ou 100 mg. Doses apropriadas para a administração parenteral contêm, por exemplo, cerca de 1 a cerca de 100 mg do composto, por exemplo, de 10 a 50 mg.

O inibidor de DPP-IV pode também ser administrado a cada dia,

ou apenas a cada dois dias, ou duas vezes por semana.

Os compostos podem ser administrados de modo similar para conhecer padrões para os usos nessas utilidades. A dosagem diária adequada para um composto particular dependerá de numerosos fatores tal como sua potência relativa de atividade. Uma pessoa versada na técnica pertinente é totalmente capaz de determinar a dosagem terapeuticamente eficaz.

O composto da invenção pode ser administrado na forma livre ou como uma adição de ácido ou sal de amônio quaternário farmaceuticamente aceitável. Tais sais podem ser preparados de modo convencional e exibem a mesma ordem de atividade como as formas livres. Se esses compostos tiverem, por exemplo, pelo menos um centro básico, eles podem formar sais de adição de ácido. Sais de adição de ácido correspondentes podem também ser formados tendo, se desejado, um centro básico adicionalmente presente. Os compostos tendo um grupo ácido (por exemplo, COOH) podem também formar sais com bases. Por exemplo, os compostos a serem combinados podem estar presentes como um sal de sódio, como um maleato, ou como um dicloridrato. O ingrediente ativo ou um seu sal farmaceuticamente aceitável pode também ser usado na forma de um hidrato ou incluem outros solventes usados para a cristalização.

Uma preparação combinada que compreende um inibidor de DPP-IV na forma de sal farmaceuticamente aceitável ou livre e insulina ou pelo menos um composto antidiabético (um, dois ou três) e opcionalmente pelo menos um, isto é, um ou mais, por exemplo, dois, veículos farmaceuticamente aceitáveis para uso simultâneo, separado ou sequencial são especialmente um "kit de partes" no sentido de que os componentes, um inibidor de DPP-IV na forma de sal farmaceuticamente aceitável ou livre e insulina ou o pelo menos um composto antidiabético pode ser administrado dosadamente independentemente ou por uso de formulações diferentes com quantidades distinguidas dos componentes, isto é, em pontos de tempo diferentes ou simultaneamente. As partes do kit de partes podem então, por exemplo, ser administradas simultaneamente ou cronologicamente alternadas, que está em pontos de tempo diferentes e com intervalos de tempo iguais ou

diferentes para qualquer parte do kit de partes. De preferência, os intervalos de tempo são escolhidos de modo que o efeito na condição ou doença tratada no uso combinado das partes seja maior do que o efeito que seria obtido por uso de apenas um dos componentes.

5 Uma quantidade terapeuticamente eficaz de cada um dos componentes da combinação da presente invenção pode ser administrada simultânea ou sequencialmente em qualquer ordem, e os componentes podem ser administrados separadamente ou como uma combinação fixa.

As composições farmacêuticas de acordo com a invenção podem ser preparadas de modo conhecido *per se* e são aquelas adequadas para administração enteral tais como oral ou retal e parenteral a mamíferos (animais de sangue quente), incluindo homem, compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz do composto farmacologicamente ativo, sozinho ou em combinação com veículos farmaceuticamente aceitáveis, especialmente adequados para aplicação enteral ou parenteral.

Para ilustrar ulteriormente a invenção, mas não a título de limitação, o seguinte estudo clínico é provido.

A invenção foi descrita acima por referência a concretizações preferidas mas, como aqueles versados na técnica apreciarão, muitas adições, omissões e modificações são possíveis todas dentro do escopo das reivindicações abaixo.

Todas as patentes e referências de literatura citadas nesse relatório são aqui incorporadas por referência em sua totalidade. Em caso de inconsistências, a presente descrição, incluindo as definições e interpretações, prevalecerá.

Exemplo 1:

Estudo Clínico

Insulina é usada como um representante de compostos antidiabéticos incluindo eventos hipoglicêmicos. Estudos equivalentes podem ser realizados com outros compostos antidiabéticos (por exemplo, um, dois ou três) para mostrar a vantagem inesperada reivindicada de inibidores de DPP-4.

Sinópse de protocolo

Título de estudo:

Um estudo de grupo em paralelo, escolhido aleatoriamente, duplamente cego, multicentro para comparar o efeito de tratamento de 24 semanas com 50 mg de LAF237 duas vezes ao dia com placebo como terapia adicionada em pacientes com diabetes de tipo 2 tratada com insulina.

Finalidade do estudo:

O presente estudo é projetado para demonstrar a eficácia e segurança de terapia adicionada com 50 mg de LAF237 duas vezes ao dia em pacientes com diabetes de tipo 2 tratados com insulina. Esse estudo suporta a aprovação reguladora global de LAF237 como terapia de combinação com insulina no tratamento de diabetes de tipo 2.

Objetivos:

Objetivo primário:

Para demonstrar a eficácia de terapia adicionada com LAF237 em pacientes com diabetes de tipo 2 tratados com insulina por testagem da hipótese de que a redução de HbA1c com 50 mg de LAF237 duas vezes ao dia é superior àquela com placebo depois de 24 semanas de tratamento.

Secundário: Variáveis críticas 1- Para demonstrar a eficácia de terapia adicionada com LAF237 em pacientes com diabetes de tipo 2 tratada com insulina por testagem da hipótese de que redução de glicose no plasma em jejum (FPG) com 50 mg de LAF237 duas vezes ao dia é superior àquela com placebo depois de 24 semanas de tratamento.

2- Para demonstrar a segurança de LAF237 em pacientes com diabetes de tipo 2 tratados com insulina mostrando que terapia adicionada com 50 mg de LAF237 duas vezes ao dia tem um perfil de evento adverso similar em comparação com placebo depois de 24 semanas de tratamento.

3- Para demonstrar a eficácia de terapia adicionada com LAF237 em pacientes com diabetes de tipo 2 tratados com insulina mostrando que a redução média de dosagem de insulina diária e redução média em número de injeções de insulina diárias em combinação com 50 mg de LAF237 duas vezes ao dia são maiores do que aquelas com placebo depois de 24 sema-

nas de tratamento.

4- Para demonstrar a eficácia de terapia adicionada com LAF237 em pacientes com diabetes de tipo 2 tratados com insulina mostrando que as taxas de resposta com 50 mg de LAF237 duas vezes ao dia são maiores

5 do que aquelas com placebo depois de 24 semanas de tratamento.

5- Para demonstrar a eficácia de terapia adicionada com LAF237 em pacientes com diabetes de tipo 2 tratados com insulina através de subgrupos de HbA1c de linha de base para avaliar se ou não a eficácia terapêutica de LAF237 (diminuição de HbA1c com 50 mg duas vezes ao dia vs. placebo) é maior em pacientes com HbA1c de linha de base ($>9\%$) do que pacientes com HbA1c de linha de base menores ($<9\%$) depois de 24 semanas de tratamento.

Variáveis exploratórias

1- para explorar o mecanismo de ação de LAF237 em terapia adicionada em pacientes com diabetes de tipo 2 tratada com insulina por testagem da hipótese de que 50 mg de LAF237 duas vezes ao dia melhora a função de célula beta (indexado pela concentração de pró-insulina em jejum, razão de pró-insulina/insulina em jejum e HOMA B) e reduz resistência à insulina (indexado pela concentração de insulina em jejum e HOMA IR) em relação a placebo depois de 24 semanas de tratamento.

2- para explorar os benefícios clínicos anciliares de terapia adicionada com LAF237 em pacientes com diabetes de tipo 2 tratados com insulina por testagem da hipótese de que 50 mg de LAF237 duas vezes ao dia tem um efeito benéfico em perfis de lipídio no plasma em jejum e peso de corpo-neutro em relação a placebo depois de 24 semanas de tratamento.

3- para explorar os benefícios anciliares de terapia adicionada com LAF237 em pacientes com diabetes de tipo 2 tratada com insulina ao mostrar que 50 mg de LAF237 duas vezes ao dia tem um impacto favorável na qualidade de vida, satisfação de paciente e produtividade de trabalho em relação a placebo depois de 24 semanas de tratamento.

População:

Pacientes com diabetes de tipo 2 que são inadequadamente

controlados mediante insulina podem se beneficiar da intensificação de seu regime de insulina ou pela adição de um agente antidiabético oral. Nesse estudo, 30 unidades de insulina por dia por um mínimo de 4 semanas antes da visita 1, serão aceitáveis a participar nesse estudo.

5 A população consistirá em pacientes machos e fêmeas (não férteis ou de gravidez potencial usando-se um método de controle de natalidade medicamente aprovado) com 18 a 80 anos e com um índice de HbA1c de 7,5 a 11%.

Este é um estudo multicentro com pacientes não hospitalizados
10 que será conduzido em aproximadamente 80 centros nos Estados Unidos e na Europa.

Aproximadamente 384 pacientes serão selecionados de forma randomizar 192 pacientes.

Critérios de Inclusão/Exclusão:

15 critérios de inclusão: pacientes masculinos ou femininos (não-férteis ou potencialmente grávidos usando um método de controle de natalidade aprovado medicamente) com diabetes tipo 2, previamente tratados com insulina por pelo menos 3 meses, com 18 a 80 anos, índice de massa corporal de 22-45 kg/m², índice de HbA1c de 7,5 a 11% inclusive, FPG de
20 270 mg/dL (15 mmols/L) e de acordo a manter uma dieta e exercício.

Critérios de exclusão: fêmea lactante ou grávida; uma história de diabetes de tipo 1, diabetes que é um resultado de lesão pancreática ou formas secundárias de diabetes, complicações diabéticas metabólicas agudas no período de 6 meses atrás; evidência de complicações diabéticas significativas; infecções agudas que podem afetar controle de glicose no sangue no período de 4 semanas atrás; Torsades de Pointes, taquicardia ventricular, fibrilação ventricular, intervenção percutânea nos 3 meses passados; infarto do miocárdio, cirurgia de bypass de artéria coronária, ou angina instável no período de 6 meses atrás; insuficiência cardíaca congestiva NYHA classe III ou IV; bloco de AV de segundo grau (Mobitz 1 e 2), bloco de AV de terceiro grau, QT_c prolongado; malignidade incluindo leucemia e linfoma no período de 5 anos atrás; doença de fígado; acromegalia ou tratamento com hormônio

de crescimento; tratamento com qualquer medicação antidiabética no período dos últimos 3 meses; tratamento com uma bomba de insulina; tratamento com corticosteroide parenteral ou oral no período de 8 semanas atrás; tratamento com antiarrítmicos de classe Ia, Ib, Ic ou III; anormalias de laboratório significativas.

5

Terapia de referência ou investigacional:

Além do tratamento com insulina, pacientes são distribuídos para tratamento duplamente cego de 50 mg de LAF237 duas vezes ao dia ou placebo em uma razão de 1:1.

10 Projeto de Estudo:

Isso é um estudo controlado por placebo, duplamente cego, escolhido aleatoriamente, de multicentro. Pacientes com diabetes de tipo 2 (HbA1c 7,5-11%) que foram tratados por pelo menos 3 meses com insulina são aceitáveis para a participação na experiência. Pacientes aceitáveis são

15 escolhidos aleatoriamente igualmente a 50 mg de LAF237 duas vezes ao dia ou placebo além da continuação de sua terapia com insulina. A dose de insulina pode ser ajustada para baixo como clinicamente indicado mas ajuste para cima não excederia 25% da dose de insulina de linha de base.

Cada paciente comparece a uma visita de triagem (semana -4) 20 onde critérios de inclusão/exclusão são avaliados. Pacientes aceitáveis devem então ser escolhidos aleatoriamente na visita 2 (linha de base, dia 1) e completam 5 outras visitas durante um período de 24 semanas de tratamento com LAF237 ou placebo adicionado à insulina.

Avaliações de eficácia:

25 Avaliações de eficácia primária: HbA1c: avaliações de eficácia secundária: glicose no plasma em jejum, lipídios em jejum (triglicerídeos, colesterol total, LDL calculado, HDL, HDL não calculado, VLDL calculado), peso de corpo, função de célula beta (pró-insulina em jejum, razão de pró-insulina/insulina, HOMA B), resistência à insulina (insulina em jejum, HOMA 30 IR), dose média de insulina diária, número médio diário de injeções de insulina, e taxas de resposta. Pacientes com diabetes de tipo 2 que foram tratados com insulina por pelo menos 3 meses, e pelo menos.

Outras avaliações:

Avaliações de segurança incluem a monitoração de eventos adversos, sinais vitais, exames físicos, avaliações de laboratório (hematologia, bioquímica e urinálise), e eletrocardiogramas. Outras avaliações incluem

5 questionários de qualidade de vida.

Análise de dados:

A hipótese para a testagem de superioridade de 50 mg de LAF237 duas vezes ao dia para placebo, tanto LAF237 e placebo combinados com insulina, para o efeito de redução de HbA1c será $H_0: \delta_{50 \text{ mg de LAF duas vezes ao dia}} = \delta_{\text{Placebo}}$ versus $H_a: \delta_{50 \text{ mg de LAF duas vezes ao dia}} \neq \delta_{\text{Placebo}}$ onde δ é a mudança média a partir da linha de base no grupo de tratamento

10 indicado pelo subscrito. Uma análise de modelo de covariação (ANCOVA) é ajustada incluindo os termos para o tratamento de HbA1c de linha de base e região. A média dos mínimos quadrados ("média ajustada") muda a partir da

15 linha de base para cada tratamento de grupo, a diferença na média de mínimos quadrados muda entre os dois grupos de tratamento (50 mg de LAF237 duas vezes ao dia - placebo), e o intervalo de confidência de 95% de dois lados para a diferença juntamente com o valor de p para a comparação de tratamento são obtidos a partir do modelo de análise primária e são apresentados.

20 Variáveis de eficácia secundária são avaliadas usando-se um modelo similar.

Pacientes foram intruídos para realizar medições automonitoradas de glicose no sangue (SMBG) sempre que hipoglicemia fosse suspeita e antes do café da manhã pelo menos 3 vezes por semana. Hipoglicemia foi

25 definida como sintomas sugestivos de baixa de glicose no sangue confirmada por SMBG $< 3,1 \text{ mmols/L}$ equivalente de plasma no sangue. Hipoglicemia severa foi definida como qualquer episódio que exigisse o auxílio de uma outra parte (com baixo valor de glicose no plasma $< 3,1 \text{ mmols/L}$ a não ser que a severidade do evento impedissem determinação de glicose).

30 Portanto de acordo com a presente invenção, o termo "hipoglicemia severa" é de preferência definida como um episódio de baixo valor de glicose no plasma $< 3,8 \text{ mmols/L}$, de preferência $< 3,1 \text{ mmols/L}$.

Todas as avaliações de laboratório foram feitas por laboratórios centrais. HbA_{1c} foi quantificado com metodologia de HPLC referindo-se a um padrão de DCCT a um laboratório certificado de nível 1 National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) (Bioanalytical Research Corporation [BARC]-EU, Ghent, Belgium or Covance-US, Indianapolis, IN) ou laboratório da rede NGSP (Diabetes Diagnostic Laboratory, Columbia, MO). Todas as outras avaliações de laboratório foram produzidas por BARC-US (Lake Success, NY) ou BARC-EU. Ensaios foram realizados de acordo com os procedimentos padronizados e validados de acordo com a boa prática de 5 laboratório.

10

Resultados:

Dados confirmam que LAF237 está associado com episódios hipoglicêmicos menos graves quando adicionados à insulina. Pacientes tratados apenas com insulina mostram um número significativamente mais alto 15 de episódios hipoglicêmicos especialmente episódios hipoglicêmicos graves (1). Pacientes tratados com insulina e LAF237 não mostraram quaisquer episódios hipoglicêmicos graves (1).

(1) Grau 2 eventos hipoglicêmicos: glicose no sangue < 3,1 e sintomas sugestivos de hipoglicemia.

20 Vildagliptina (LAF237) parece ter um efeito protetor contra hipoglicemia induzida por insulina.

A tabela 1 exibe o número de pacientes que experimentam um ou mais episódios (painei A), o número total de episódios (painei B) e o número de episódios hipoglicêmicos graves (painei C) em pacientes escolhidos 25 aleatoriamente para 50 mg de vildagliptina duas vezes ao dia ou placebo adicionado à insulina. No grupo de vildagliptina, 33 pacientes relataram um total de 113 eventos, nenhum dos quais foram graves, isto é, exigindo auxílio de uma outra parte. No grupo de placebo, 45 pessoas relataram um total de 185 eventos, 6 dos quais foram graves. Tanto o número de eventos hipoglicêmicos quanto o número de eventos graves foram estatisticamente significativamente mais baixos no grupo de vildagliptina ($P<0,01$ e $P=0,032$ respectivamente, com base no teste de "chi-quadrado" de duas taxas de Poisson.

30

painel	Vildagliptina + Insulina	Placebo + Insulina
	Nº de Pacientes	Nº de Pacientes
A	33	45
B	113	185
C	0	6

Tabela 1: Número de pacientes que relatam qualquer episódio hipoglicêmico (Painel A), número total de episódios hipoglicêmicos relatados (Painel B) e número de episódios hipoglicêmicos (Painel C) durante tratamento de 24 semanas com 50 mg de vildagliptina duas vezes ao dia ($n = 144$) ou placebo

5 ($n = 152$). $P < 0,05$, *** $P < 0,001$ vs placebo.

Além disso, a dosagem de insulina pode ser reduzida em pacientes tratados com LAF237.

REIVINDICAÇÕES

1. Uso de um inibidor de DPP-IV ou um sal do mesmo em combinação com pelo menos um composto antidiabético, caracterizado pelo fato de ser para a fabricação de um medicamento para a redução de eventos hipoglicêmicos ou eventos hipoglicêmicos graves, em que o inibidor de DPP-IV é vildagliptinaa ou um sal do mesmo.
- 5 2. Uso de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o pelo menos um composto antidiabético é insulina.
- 10 3. Uso de um inibidor de DPP-IV ou um sal do mesmo, caracterizado pelo fato de ser para a fabricação de um medicamento para a redução de eventos hipoglicêmicos ou eventos hipoglicêmicos graves, em pacientes sob tratamento com pelo menos um composto antidiabético, em que o inibidor de DPP-IV é vildagliptinaa ou um sal do mesmo.
- 15 4. Uso de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que o pelo menos um composto antidiabético é insulina.
- 5 5. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que:
 - i) um paciente tratado com pelo menos um composto antidiabético e mostrando episódios hipoglicêmicos, preferivelmente eventos hipoglicêmicos graves, é selecionado,
 - 20 ii) um inibidor de DPP-4 ou um sal do mesmo, é administrado em combinação com o pelo menos um composto antidiabético i), diariamente, no dito paciente.
- 25 6. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de que:
 - i) um paciente tratado com pelo menos um composto antidiabético e mostrando episódios hipoglicêmicos, preferivelmente eventos hipoglicêmicos graves, é selecionado,
 - 30 ii) o inibidor de DPP-4 ou um sal do mesmo, é administrado em combinação com o pelo menos um composto antidiabético i), diariamente, no dito paciente,
 - iii) a dose ou dose diária de pelo menos um dos compostos anti-

diabéticos i), é progressivamente reduzida até que o nível de glicose desejado seja alcançado.

7. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado pelo fato de que:

5 i) um paciente tratado com pelo menos um composto antidiabético e mostrando eventos hipoglicêmicos, preferivelmente eventos hipoglicêmicos graves, é selecionado,

10 ii) o inibidor de DPP-4 ou um sal do mesmo, é administrado em combinação com uma dosagem reduzida de pelo menos um dos compostos antidiabéticos i), diariamente, no dito paciente.

8. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, caracterizado pelo fato de que:

15 i) um paciente tratado com insulina e mostrando episódios hipoglicêmicos, preferivelmente eventos hipoglicêmicos graves, é selecionado,

ii) entre 25 e 150 mg, preferivelmente 50 mg ou 100 mg de vildagliptina é administrada em combinação com insulina, diariamente, no dito paciente.

9. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, 20 caracterizado pelo fato de que:

i) um paciente tratado com insulina e mostrando episódios hipoglicêmicos, preferivelmente eventos hipoglicêmicos graves, é selecionado,

25 ii) entre 25 e 150 mg, preferivelmente 50 mg ou 100 mg de vildagliptina, é administrada em combinação com insulina, diariamente, no dito paciente,

iii) a dose ou dose diária de insulina é progressivamente reduzida até que o nível de glicose desejado seja alcançado.

10. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, 30 caracterizado pelo fato de que:

i) um paciente tratado com insulina e mostrando episódios hipoglicêmicos, preferivelmente eventos hipoglicêmicos graves, é selecionado,

ii) entre 25 e 150 mg, preferivelmente 50 mg ou 100 mg de vildagliptina é administrada em combinação com uma dosagem reduzida de insulina, diariamente, no dito paciente.

11. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, 5 caracterizado pelo fato de que o paciente está sob tratamento com um, dois ou três compostos antidiabéticos.

12. Uso de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo fato de que o composto antidiabético é selecionado a partir de metformina, nateglinida, glitazonas (preferivelmente pioglitazona ou rosiglitazona), sulfonylureias, GLP-1 ou análogos de GLP-1 (preferivelmente exendin-4), antagonistas de receptor-1 canabinóide (CB1) (preferivelmente rimonaban) e insulina. 10

13. Uso de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo fato de que o paciente está sob tratamento com dois compostos antidiabéticos selecionados a partir de metformina e sulfonilureias, metformina e uma 15 glitazona, metformina e um análogo de GLP-1, metformina e um antagonista de CB1, uma glitazona e uma sulfonilureia, metformina e insulina, uma glitazona e insulina, um análogo de GLP-1 e uma sulfonilureia, uma sulfonilureia e insulina, e um análogo de GLP-1 e insulina.

14. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, 20 caracterizado pelo fato de que o paciente tratado está sofrendo de hiperglicemia, diabetes mellitus, diabetes mellitus insulino-dependente (IDDM), diabetes mellitus não insulino-dependente (NIDDM), resistência a insulina de tipo A, Metabolismo de Glicose Diminuída (IGM), Glicose em Jejun Diminuída (IFG) ou Tolerância à Glicose Diminuída (IGT).

25 15. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 14, caracterizado pelo fato de que o evento hipoglicêmico é um evento hipoglicêmico grave.

16. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 15, 30 caracterizado pelo fato de que o paciente é um paciente cuja doença ou cujo nível de glicose, não é adequadamente controlado com pelo menos um composto antidiabético ou insulina sozinho.

17. Uso de acordo com a reivindicação 16, caracterizado pelo

fato de que o paciente tratado com insulina é um paciente cujo nível de glicose não é adequadamente controlado com insulina sozinha.

18. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 17, caracterizado pelo fato de que os eventos hipoglicêmicos ou eventos hipoglicêmicos graves são resultantes do tratamento com insulina ou do tratamento com pelo menos um composto antidiabético.

19. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 18, caracterizado pelo fato de que entre 25 e 200 mg do inibidor de DPP-4 ou um sal do mesmo, é administrado diariamente.

10 20. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 19, caracterizado pelo fato de que entre 25 e 150 mg, preferivelmente 50 mg ou 100 mg de vildagliptina, ou um sal do mesmo, é administrada diariamente.

RESUMO

Patente de Invenção: "USO DE UM INIBIDOR DE DPP-IV PARA REDUZIR EVENTOS HIPOGLICÊMICOS".

A invenção refere-se a um método para reduzir os eventos hipoglicêmicos, especialmente eventos hipoglicêmicos graves que resultam de tratamento com insulina, em que o paciente é tratado como um inibidor de dipeptidil peptidase IV (Inibidor de DPP-IV) ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.