



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

(21) **PI0904430-2 A2**

(22) Data de Depósito: 13/11/2009  
(43) Data da Publicação: 05/07/2011  
(RPI 2113)



\* B R P I 0 9 0 4 4 3 0 A 2 \*

**(51) Int.Cl.:**  
C07K 14/575 2006.01  
A61K 38/22 2006.01  
A61K 31/155 2006.01  
A61P 3/10 2006.01

(54) Título: **MÉTODO DE TRATAMENTO DE DIABETES DO TIPO 2 COMPREENDENDO TERAPIA ADJUVANTE À METFORMINA**

(73) Titular(es): Sanofi-Aventis Deutschland GMBH

(72) Inventor(es): Caroline Sert-Langeron, Louise Silvestre, Tianyue Zhou

(57) Resumo: MÉTODO DE TRATAMENTO DE DIABETES DO TIPO 2 COMPREENDENDO TERAPIA ADJUVANTE À METFORMINA. A presente invenção refere-se a um método para o tratamento de diabetes melittus do tipo 2 compreendendo administração de: (a) desPro<sup>36</sup>Exendina-4(1-39)-Lys<sub>6</sub>-NH<sub>2</sub> e/ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma, (b) metformina e/ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma a um indivíduo que precisa do mesmo.



PI0904430-2

Relatório Descrito da Patente de Invenção para "MÉTODO DE TRATAMENTO DE DIABETES DO TIPO 2 COMPREENDENDO TERAPIA ADJUVANTE À METFORMINA".

DESCRIÇÃO

5 A presente invenção refere-se a um método para tratamento de diabetes do tipo 2 com AVE0010 (lixisenatida) como terapia add-on à administração de metformina.

A metformina é um agente hipoglicêmico de biguanida usado no tratamento de diabetes mellitus do Tipo 2 que não responde à modificação da dieta. A metformina melhora o controle glicêmico aprimorando a sensibilidade à insulina. A metformina é usualmente administrada oralmente. Contudo, o controle de diabetes mellitus do tipo 2 em pacientes obesos pela metformina pode ser insuficiente. Assim, nesses pacientes, medidas adicionais para controle de diabetes mellitus podem ser requeridas.

15 Um primeiro aspecto da presente invenção é um método para o tratamento de diabetes mellitus do tipo 2 compreendendo administração de:

(a) desPro<sup>36</sup>Exendina-4(1-39)-Lys<sub>6</sub>-NH<sub>2</sub> (AVE0010, lixisenatida) e/ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma e

(b) metformina e/ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma,

a um indivíduo que necessite dos mesmos.

Os compostos de (a) e (b) podem ser administrados a um indivíduo que precisa dos mesmos em uma quantidade suficiente para produzir um efeito terapêutico.

25 O composto desPro<sup>36</sup>Exendina-4(1-39)-Lys<sub>6</sub>-NH<sub>2</sub> (AVE0010, lixisenatida) é um derivado de Exendina-4. AVE0010 é descrito como SEQ ID NO: 93 no WO 01/04156:

• SEQ ID NO: 1 AVE0010 (44 AS)

H-G-E-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-M-E-E-E-A-V-R-L-F-I-E-W-L-K-N-G-G-P-S-S-

30 G-A-P-P-S-K-K-K-K-K-K-NH<sub>2</sub>

• SEQ ID NO: 2 Exendina-4 (39 AS)

H-G-E-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-M-E-E-E-A-V-R-L-F-I-E-W-L-K-N-G-G-P-S-S-

G-A-P-P-P-S-NH<sub>2</sub>

Exendinas são um grupo de peptídeos os quais podem diminuir a concentração de glicose no sangue. O análogo de Exendina AVE0010 é caracterizado por truncamento C-terminal da seqüência de Exendina-4 nativa. AVE0010 compreende seis resíduos de lisina C-terminais não presentes na Exendina-4.

No contexto da presente invenção, AVE0010 inclui sais farmacologicamente aceitáveis da mesma. Os versados na técnica conhecem sais farmacologicamente aceitáveis de AVE0010. Um sal farmacologicamente aceitável preferido de AVE0010 empregado na presente invenção é acetato.

AVE0010 (desPro<sup>36</sup>Exendina-4(1-39)-Lys<sub>6</sub>-NH<sub>2</sub>) e/ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma pode ser administrada parenteralmente, por exemplo, através de injeção subcutânea. Dispositivos de injeção adequados, por exemplo, as assim denominadas "canetas" compreendendo um cartucho compreendendo o ingrediente ativo e uma agulha de injeção, são conhecidos. AVE0010 e/ou um sal farmacologicamente aceitável pode ser administrada em uma quantidade adequada, por exemplo, em uma quantidade na faixa de 10 a 15 µg por dose ou 15 a 20 µg por dose uma vez ao dia (titulação progressiva de 10 a 15 e 20 µg/dia. 20 µg é a dose de manutenção eficaz).

Na presente invenção, AVE0010 e/ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma pode ser administrada em uma dose diária na faixa de 10 a 15 µg ou na faixa de 15 a 20 µg (titulação progressiva de 10 a 15 e 20 µg/dia. 20 µg é a dose de manutenção eficaz). AVE0010 e/ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma pode ser administrada através de uma injeção por dia.

Na presente invenção, AVE0010 e/ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma pode ser proporcionada em uma composição líquida. Os versados na técnica conhecem composições líquidas de AVE0010 adequadas para administração subcutânea.

Na presente invenção, uma composição líquida compreendendo desPro<sup>36</sup>Exendina-4(1-39)-Lys<sub>6</sub>-NH<sub>2</sub> e/ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma pode ser empregada. Os versados conhecem composições

líquidas de AVE0010 adequadas para administração parenteral. Uma composição líquida da presente invenção pode ter um pH ácido ou fisiológico. Um pH ácido está, de preferência, na faixa de pH de 1-6,8, pH de 3,5 - 6,8 ou pH de 3,5 - 5. Um pH fisiológico está, de preferência, na faixa de pH de 2,5 -8,5, pH de 4,0 a 8,5 ou pH de 6,0 a 8,5. O pH pode ser ajustado através de um ácido farmacologicamente aceitável diluído (tipicamente HCl) ou uma base farmacologicamente aceitável diluída (tipicamente NaOH).

O pH preferido está na faixa de pH de 3,5 a 5,0.

A composição líquida pode conter um tampão, tal como um fosfato, um citrato, um acetato. De preferência, ela contém um tampão de acetato, em quantidades de até 5 µg/mL, até 4 µg/mL ou até 2 µg/mL.

A composição líquida da presente invenção pode compreender um conservante adequado. Um conservante adequado pode ser selecionado de fenol, m-cresol, álcool benzílico e éster de ácido p-hidroxibenzoico. Um conservante preferido é m-cresol.

A composição líquida da presente invenção pode compreender um agente de tonicidade. Um agente de tonicidade adequado pode ser selecionado de glicerol, lactose, sorbitol, manitol, glicose, NaCl, compostos contendo cálcio ou magnésio, tal como CaCl<sub>2</sub>. A concentração de glicerol, lactose, sorbitol, manitol e glicose pode estar na faixa de 100 - 250 mM. A concentração de NaCl pode ser de até 150 mM. Um agente de tonicidade preferido é glicerol.

Além disso, a composição líquida pode conter L-metionina de 0,5 µg/mL a 20 µg/mL, de preferência de 1 µg/mL a 5 µg/mL. De preferência, ela contém L-metionina.

Metformina é o nome não proprietário internacional de 1,1-dimetilbiguanida (Número CAS 657-24-9). Na presente invenção, o termo "metformina" inclui qualquer sal farmacologicamente aceitável da mesma.

Na presente invenção, metformina pode ser administrada oralmente. Os versados na técnica conhecem formulações de metformina adequadas para tratamento de diabetes do tipo 2 através de administração oral. Metformina pode ser administrada em uma dose de pelo menos 1,5 g/dia.

Para administração oral, a metformina pode ser formulada em uma forma de dosagem sólida, tal como um comprimido ou pílula.

Na presente invenção, desPro<sup>36</sup>Exendina-4(1-39)-Lys<sub>6</sub>-NH<sub>2</sub> e/ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma é administrado em terapia  
5 add-on à administração de metformina.

Na presente invenção, os termos adjuvantes, tratamento adjuvantes e "terapia adjuvantes" se referem ao tratamento de diabetes mellitus do tipo 2 com metformina e AVE0010. Metformina e AVE0010 podem ser administradas dentro de um intervalo de tempo de 24 h. As metformina, insulina glargina e AVE0010 podem, cada uma, ser administradas em uma dosagem uma vez ao dia. Metformina e AVE0010 podem ser administradas através de diferentes vias de administração. Metformina pode ser administradas oralmente e AVE0010 pode ser administrada subcutaneamente.  
10

O indivíduo a ser tratado através do método da presente invenção pode sofrendo de diabetes do tipo 2 pode ser um indivíduo obeso. Na presente invenção, um indivíduo obeso pode ter um índice de massa corporal de pelo menos 30.  
15

O indivíduo a ser tratado através do método da presente invenção pode ter um valor de HbA1c na faixa de 7% a 10%.

O indivíduo a ser tratado através do método da presente invenção pode ser um adulto. O indivíduo pode ter uma idade na faixa de 18 a 50 anos.  
20

O método da presente invenção é, de preferência, um método de tratamento de um indivíduo sofrendo de diabetes do tipo 2, em que o diabetes do tipo 2 não é adequadamente controlado através de tratamento com metformina apenas, por exemplo, com uma dose de pelo menos 1,0 g/dia de metformina ou pelo menos 1,5 g/dia de metformina durante 3 meses. Na presente invenção, um indivíduo com diabetes do tipo 2 o qual não é adequadamente controlado pode ter um valor de HbA1c na faixa de 7% a 10%.  
25

Outro aspecto da presente invenção é uma combinação farmacêutica compreendendo:  
30

(a) desPro<sup>36</sup>Exendina-4(1-39)-Lys<sub>6</sub>-NH<sub>2</sub> e/ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma, e

(b) metformina e/ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma.

De preferência, a combinação da presente invenção é para o tratamento de diabetes mellitus do tipo 2.

5 A combinação da presente invenção pode ser administrada conforme descrito no contexto do método da presente invenção. Os compostos (a) e (b) da combinação da presente invenção podem ser formulados conforme descrito aqui no contexto do método da presente invenção.

Ainda outro aspecto da presente invenção é o uso de uma combinação compreendendo:

(a) desPro<sup>36</sup>Exendina-4(1-39)-Lys<sub>6</sub>-NH<sub>2</sub> e/ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma, e

(b) metformina e/ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma, para a produção de um medicamento para o tratamento de diabetes mellitus do tipo 2.

O medicamento compreende desPro<sup>36</sup>Exendina-4(1-39)-Lys<sub>6</sub>-NH<sub>2</sub> e metformina em formulações distintas, conforme descrito aqui.

A invenção é ainda ilustrada por meio do exemplo a seguir.

#### Exemplo

20 Estudo de 24 semanas comparando lixisenatida (AVE0010) com sitagliptina como adjuvantes à metformina em pacientes com diabetes do tipo 2, obesos com menos de 50 anos de idade.

O objeto do exemplo é um estudo de 24 semanas, multicêntrico, randomizado, duplo cego, "double dummy", com grupo paralelo com 2 ramificações que compara a eficácia e segurança de lixisenatida (AVE0010) com sitagliptina (número CAS 486460-32-6) como adjuvantes à metformina em pacientes com diabetes do tipo 2, obesos com menos de 50 anos de idade e que não são adequadamente controlado com metformina. A sitagliptina é um fármaco antidiabético que atua como um inibidor de dipeptidil peptidase 4 (DPP4), resultando em um nível intensificado de Peptídeo 1 Semelhante ao Glucagon, desse modo reduzindo os níveis de glicose no sangue em pacientes diabéticos.

### Objetivos Primários do Estudo

O objetivo primário desse estudo é avaliar a eficácia de lixisenatida sobre um endpoint composto de controle glicêmico (HbA1c) e peso corporal em comparação com a sitagliptina como um tratamento adjuvante à metformina durante um período de 24 semanas em pacientes com diabetes do tipo 2 obesos com menos de 50 anos de idade.

### Objetivos Secundários do Estudo

São avaliados os efeitos da lixisenatida sobre:

- Alterações absolutas em HbA1c e peso corporal.
- Glicose em jejum no plasma.
- Glicose em jejum, insulina, peptídeo C, glucagon e pró-insulina durante um teste com refeição padronizado de 2 horas.
- Resistência à insulina avaliado pelo HOMA-IR.
- Função de células beta avaliada pelo HOMA-beta.
- Avaliar a segurança e tolerabilidade da lixisenatida.
- Avaliar a PK de lixisenatida usando a abordagem de PK populacional e avaliar o desenvolvimento de anticorpo antilixisenatida.

### Populações Vulneráveis Específicas

Mulheres com potencial para engravidar usando contracepção.

### 20 Critérios de Inclusão

Pacientes (homens e mulheres) com diabetes mellitus do tipo 2, conforme definido pela OMS (21), diagnosticados durante pelo menos 1 anos no momento da visita de triagem, insuficientemente controlado com metformina em uma dose estável de pelo menos 1,5 g/dia, durante pelo menos 3 meses antes da visita de triagem. Pacientes com obesidade ( $BMI \geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) e idade de 18 a menos de 50 anos de idade.

### Critérios de Exclusão

- HbA1c <7,0% ou HbA1c >10% na triagem.
- Diabetes mellitus do tipo 1.
- Gravidez ou lactação.
- Mulheres com potencial para engravidar sem nenhum método de contracepção eficaz.

- Glicose em jejum no plasma na triagem >250 mg/dL (>13,9 mmols/L).
  - Alteração de peso de mais de 5 kg durante os 3 meses que precedem a visita de triagem.
- 5
- História de pancreatite inexplicada, pancreatite crônica, pancreatectomia, cirurgia de estômago/gástrica, doença inflamatória do intestino.
  - História de acidose metabólica, incluindo cetoacidose diabética dentro de 1 ano antes de triagem.
  - Hemoglobinopatia ou anemia hemolítica, transfusão com produtos de sangue ou plasma dentro de 3 meses antes do momento de triagem.
- 10
- Dentro dos últimos 6 meses antes de triagem: história de enfarte do miocárdio, derrame ou insuficiência cardíaca requerendo hospitalização.
  - História conhecida de abuso de droga ou álcool dentro de 6 meses antes do momento de triagem.
- 15
- Qualquer anormalidade clinicamente significativa identificada quando de exame físico, testes laboratoriais, ECG ou sinais vitais no momento de triagem que, a julgamento do investigador ou qualquer subinvestigador, excluiria término com segurança do estudo ou restringiria a avaliação de eficácia, tais como grandes doenças sistêmicas, presença de retinopatia
- 20
- diabética clinicamente significativa ou presença de edema macular, que provavelmente requer tratamento a laser dentro do período de estudo.
  - Hipertensão descontrolada ou inadequadamente controlada no momento de triagem com uma pressão sanguínea sistólica ou diastólica em repouso > 180 mmHg ou > 110 mmHg, respectivamente.
- 25
- Achados laboratoriais no momento de triagem:
    - Amilase e/ou lipase >3 vezes o limite máximo da faixa laboratorial normal.
    - Bilirubina total:> 1,5 vezes o limite máximo da faixa laboratorial normal (exceto no caso de síndrome de Gilbert).
- 30
- Hemoglobina < 11 d/dL e/ou neutrófilos < 1.500/mm<sup>3</sup> e/ou plaquetas <100.000/mm<sup>3</sup>.
  - Teste positivo para antígeno na superfície de Hepatite B e/ou

anticorpo à Hepatite C.

- Teste de gravidez positivo no soro em mulheres com potencial para engravidar.

- Uso de outros agentes anti-diabéticos ou hipoglicêmicos injetáveis que não metformina (por exemplo, sulfonilureia, inibidor de alfa glicosidase, tiazolidinadiona, exenatida, inibidores de DPP-IV, insulina, etc.) dentro de 3 meses antes do momento de triagem.
- Dieta instável ou tratamento antiobesidade instável dentro de 3 meses antes da visita de triagem.
- 10 • Uso de glicocorticoides sistêmicos (excluindo aplicação tópica ou formas inaladas) durante uma semana ou mais dentro de 3 meses antes do momento de triagem.
- Uso de qualquer fármaco investigacional dentro de 3 meses antes de triagem.
- 15 • História clinicamente relevante de doença gastrointestinal associada à náusea e vômito prolongados incluindo, mas não limitado a, gastroparese e doença de refluxo gastroesofageal requerendo tratamento médico dentro de 6 meses antes do momento de triagem.
- Qualquer tratamento anterior com lixisenatida (por exemplo, participação em um estudo anterior com lixisenatida).
- 20 • História de reação de hipersensibilidade grave à sitagliptina.
- Deficiência renal moderada ou grave (*clearance* de creatinina inferior a 50 mg/min).

#### Duração do Período de Estudo por Indivíduo

- 25 Duração máxima de 27 semanas  $\pm$  7 dias (triagem de 3 semanas + tratamento duplamente cego, "double-dummy", ativo-controlado de 24 semanas + acompanhamento de 3 dias)

#### PRODUTOS INVESTIGACIONAIS

INN	Código do composto	Forma farmacêutica	Via de administração
Lixisenatida	AVE0010	Injeção	Subcutânea
Sitagliptina		Cápsulas	Cápsulas

**GRUPOS DE ESTUDO**

Número de grupos: 2

Id. do grupo	Descrição do grupo	Tipo de grupo
Lixisenatida	Injeção de lixisenatida uma vez ao dia pela manhã dentro de 1 hora antes do café da manhã (primeiras 2 semanas do período duplamente cego: titulação de 10 a 15 µg, então, 15 a 20 µg) e uma cápsula de placebo sitagliptina ingerida pela manhã ou sem alimento. Além de terapia de base com metformina.	Experimental
Sitagliptina	Uma cápsula de sitagliptina ingerida pela manhã ou sem alimento e injeção placebo semelhante à lixisenatida uma vez ao dia pela manhã dentro de uma hora do café da manhã. Além de terapia de base com metformina.	Calibrador / Comparador ativo

**ENDPOINTS**

Endpoint(s) primário(s):	Estrutura de tempo para avaliação
Percentual de pacientes com valores de HbA1c <7% E uma perda de peso de pelo menos 5% do peso corporal de linha de base	24 semanas
Endpoint(s) secundário(s):	Estrutura de tempo para avaliação
Alteração absoluta nos valores de HbA1c	24 semanas
Percentual de pacientes com valores de HbA1c ≤ 6,5%	24 semanas
Alteração absoluta no peso corporal	24 semanas
Alteração na glicose em jejum no plasma	24 semanas
Alteração na glicose no plasma e função de células-β durante uma refeição de teste	24 semanas
Alteração na resistência à insulina avaliada através do HOMA-IR	24 semanas
Alteração na função de células-β avaliada através do HOMA-β	24 semanas
Percentual de pacientes requerendo terapia de resgate durante o período duplamente cego	24 semanas



## REIVINDICAÇÕES

1. Método para o tratamento de diabetes mellitus do tipo 2 compreendendo administração de:

5 (a) desPro<sup>36</sup>Exendina-4(1-39)-Lys<sub>6</sub>-NH<sub>2</sub> e/ou um sal farmacêuticamente aceitável da mesma,

(b) metformina e/ou um sal farmacêuticamente aceitável da mesma

a um indivíduo que precisa do mesmo.

10 2. Método de acordo com a reivindicação 1, em que desPro<sup>36</sup>Exendina-4(1-39)-Lys<sub>6</sub>-NH<sub>2</sub> e/ou um sal farmacêuticamente aceitável da mesma é administrada subcutaneamente.

3. Método de acordo com a reivindicação 1 ou 2, em que a metformina é administrada oralmente.

15 4. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, em que desPro<sup>36</sup>Exendina-4(1-39)-Lys<sub>6</sub>-NH<sub>2</sub> e/ou um sal farmacêuticamente aceitável da mesma é administrado em uma terapia adjuvante à administração de metformina.

5. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, em que o indivíduo a ser tratado é obeso.

20 6. Método de acordo com a reivindicação 5, em que o indivíduo tem um índice de massa corporal de pelo menos 30.

7. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, em que o indivíduo a ser tratado é um adulto.

25 8. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, em que diabetes mellitus do tipo 2 não é adequadamente controlado com metformina apenas.

9. Método de acordo com 8, em que tratamento com uma dose de pelo menos 1,5 g/dia de metformina apenas durante três meses não controla adequadamente o diabetes mellitus do tipo 2.

30 10. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, em que o indivíduo a ser tratado tem um valor de HbA1c na faixa de 7% a 10%.

11. Combinação farmacêutica compreendendo:

(a) desPro<sup>36</sup>Exendina-4(1-39)-Lys<sub>6</sub>-NH<sub>2</sub> e/ou um sal farmacêuticamente aceitável da mesma e

5 (b) metformina e/ou um sal farmacêuticamente aceitável da mesma.

12. Combinação de acordo com 11 em que a combinação é para o tratamento de diabetes mellitus do tipo 2.

13. Uso de uma combinação de:

10 (a) desPro<sup>36</sup>Exendina-4(1-39)-Lys<sub>6</sub>-NH<sub>2</sub> e/ou um sal farmacêuticamente aceitável da mesma e

(b) metformina e/ou um sal farmacêuticamente aceitável da mesma para a produção de uma composição farmacêutica para o tratamento de diabetes mellitus do tipo 2.

P 09104430-2

## RESUMO

Patente de Invenção: "MÉTODO DE TRATAMENTO DE DIABETES DO TIPO 2  
COMPREENDENDO TERAPIA ADJUVANTE À METFORMINA".

5 A presente invenção refere-se a um método para o tratamento  
de diabetes mellitus do tipo 2 compreendendo administração de:

(a) desPro<sup>36</sup>Exendina-4(1-39)-Lys<sub>6</sub>-NH<sub>2</sub> e/ou um sal farmaceuti-  
camente aceitável da mesma,

(b) metformina e/ou um sal farmaceuticamente aceitável da  
mesma

10 a um indivíduo que precisa do mesmo.