

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: 2001.01.19	(73) Titular(es): NOVARTIS AG LICHTSTRASSE 35 4056 BASEL CH
(30) Prioridade(s): 2000.01.21 US 489234 2000.07.19 US 619262	
(43) Data de publicação do pedido: 2007.01.17	(72) Inventor(es): EDWIN BERNARD VILLHAUER BÖRK BALKAN DAVID GRENVILLE HOLMES THOMAS EDWARD HUGHES US US CH US
(45) Data e BPI da concessão: 2014.06.25 172/2014	(74) Mandatário: ALBERTO HERMÍNIO MANIQUE CANELAS RUA VÍCTOR CORDON, 14 1249-103 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **COMBINAÇÕES COMPREENDENDO INIBIDORES DA DIPEPTIDILPEPTIDASE-IV E AGENTES ANTIDIABÉTICOS**

(57) Resumo:

O INVENTO REFERE-SE A UMA COMBINAÇÃO QUE COMPREENDE UM INIBIDOR DA DPP-IV (PREFERENCIALMENTE NVP LAF237 (VILDAGLIPTINA) OU NVP-DPP728) E, PELO MENOS, UM OUTRO COMPOSTO ANTIDIABÉTICO, PREFERENCIALMENTE SELECIONADO DO GRUPO CONSTITUÍDO POR MODULADORES DA VIA DE SINALIZAÇÃO DA INSULINA, TAIS COMO OS INIBIDORES DE PROTEÍNA TIROSINA FOSFATASES (PTPASES), COMPOSTOS MIMÉTICOS DE MOLÉCULA NÃO PEQUENA E INIBIDORES DE GLUTAMINA-FRUTOSE-6 FOSTATOAMINOTRANSFERASE (GFAT), COMPOSTOS QUE INFLUENCIAM A PRODUÇÃO DE GLICOSE HEPÁTICA DESREGULADA, TAIS COMO OS INIBIDORES DE GLUCOSE-6-FOSFATASE (G6PASE), INIBIDORES DE FRUTOSE-1,6-BIFOSFATASE (F-1,6-BPASE), INIBIDORES DE GLICOGÉNIO FOSFORILASE (GP), ANTAGONISTAS DO RECETOR DE GLUCAGON E INIBIDORES DE FOSFOENOLPIRUVATO CARBOXICINASE (PEPCK), INIBIDORES DE PIRUVATO DESIDROGENASE CINASE (PDHK), MELHORADORES DA SENSIBILIDADE À INSULINA, MELHORADORES DA SECREÇÃO DE INSULINA, INIBIDORES DE +-GLUCOSIDASE, INIBIDORES DE ESVAZIAMENTO GÁSTRICO, INSULINA, E ANTAGONISTAS DE +-2-ADRENÉRGICO, PARA USO SIMULTÂNEO, SEPARADO OU SEQUENCIAL NA PREVENÇÃO, ATRASO NA PROGRESSÃO OU TRATAMENTO DE CONDIÇÕES TAIS COMO DIABETES MELLITUS DO TIPO 2, TOLERÂNCIA DIMINUÍDA À GLICOSE (IGT), GLICOSE NO PLASMA EM JEJUM DIMINUÍDA, ACIDOSE METABÓLICA, CETOSE, ARTRITE, OBESIDADE E OSTEOPOROSE.

RESUMO**"COMBINAÇÕES COMPREENDENDO INIBIDORES DA
DIPEPTIDILPEPTIDASE-IV E AGENTES ANTIDIABÉTICOS"**

O invento refere-se a uma combinação que compreende um inibidor da DPP-IV (preferencialmente NVP LAF237 (vildagliptina) ou NVP-DPP728) e, pelo menos, um outro composto antidiabético, preferencialmente selecionado do grupo constituído por moduladores da via de sinalização da insulina, tais como os inibidores de proteína tirosina fosfatases (PTPases), compostos miméticos de molécula não pequena e inibidores de glutamina-frutose-6-fostatoamino-transferase (GFAT), compostos que influenciam a produção de glicose hepática desregulada, tais como os inibidores de glucose-6-fosfatase (G6Pase), inibidores de frutose-1,6-bi-fosfatase (F-1,6-Bpase), inibidores de glicogénio fosforilase (GP), antagonistas do recetor de glucagon e inibidores de fosfoenolpiruvato carboxicinase (PEPCK), inibidores de piruvato desidrogenase cinase (PDHK), melhoradores da sensibilidade à insulina, melhoradores da secreção de insulina, inibidores de +-glucosidase, inibidores de esvaziamento gástrico, insulina, e antagonistas de +-2-adrenérgico, para uso simultâneo, separado ou sequencial na prevenção, atraso na progressão ou tratamento de condições tais como diabetes mellitus do tipo 2, tolerância diminuída à glicose (IGT), glicose no plasma em jejum diminuída, acidose metabólica, cetose, artrite,

PE1743655

- 2 -

obesidade e osteoporose.

DESCRIÇÃO

"COMBINAÇÕES COMPREENDENDO INIBIDORES DA DIPEPTIDILPEPTIDASE-IV E AGENTES ANTIDIABÉTICOS"

O invento refere-se a uma combinação, tal como uma preparação ou composição farmacêutica combinada, respetivamente, que compreende um inibidor da dipeptidilpeptidase (DPP-IV) e pelo menos um outro composto antidiabético, consistindo de melhoradores da secreção de insulina, de acordo com a reivindicação 1, para uso simultâneo, separado ou sequencial na prevenção, atraso na progressão ou tratamento de condições medidas pela dipeptidilpeptidase (DPP-IV), em particular diabetes, mais particularmente diabetes mellitus do tipo 2, condições de tolerância diminuída à glicose (IGT), condições de glicose no plasma em jejum diminuída, acidose metabólica, cetose, e obesidade, ao uso de tal combinação para a preparação de uma composição farmacêutica para a prevenção, atraso da progressão ou tratamento de tais condições.

A DPP-IV é responsável por inativar o GLP-1. Mais particularmente, a DPP-IV gera um antagonista do recetor de GLP-1 e, deste modo, diminui a resposta fisiológica ao GLP-1. O GLP-1 é um estimulador importante da secreção da insulina pancreática e tem efeitos benéficos diretos na eliminação da glicose.

A diabetes mellitus não dependente da insulina (diabetes mellitus tipo 2) é caracterizada quer por uma resistência à insulina periférica aumentada, quer por uma secreção de insulina anormal. Pelo menos três anormalidades de secreção de insulina são reconhecidas: na primeira fase, a secreção da insulina é perdida e na segunda fase a insulina é quer atrasada quer inadequada face aos elevados níveis de glicose circulantes. Várias entidades metabólicas, hormonais e farmacológicas são conhecidas como estimulando a secreção de insulina incluindo glicose, aminoácidos e péptidos gastrointestinais. A Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) estabeleceu que o abaixamento da glicose no sangue está associado a diminuições no início e progressão de complicações microvasculares diabéticas (Diabetes Control and Complications Trial Research Group; N. Engl. J. Med. 1993,329, 977-986). A IGT é um impedimento da homeostase da glicose diretamente relacionado com a diabetes mellitus do tipo 2. Ambas as condições trazem consigo um grande risco de doenças macrovascular. Por isso, um foco terapêutico é o da otimização e o de normalizar potencialmente o controlo glicémico em sujeitos com a diabetes mellitus do tipo 2, condições de diminuição da glicose no plasma em jejum ou IGT. Presentemente, os agentes disponíveis necessitam de serem melhorados de modo a corresponder melhor a este desafio terapêutico.

O presente invento refere-se a uma combinação que

compreende um inibidor de DPP-IV de acordo com a reivindicação 1 em forma livre ou de sal farmacologicamente aceitável e, pelo menos, mais um composto antidiabético de acordo com a reivindicação 1 ou o sal farmacologicamente aceitável de um tal composto e, opcionalmente, pelo menos um portador farmacologicamente aceitável; para uso simultâneo, separado ou sequencial.

O inibidor de DPP-IV de acordo com o invento é não peptídico.

Os inibidores de DPP-IV são genericamente e especificamente descritos nos documentos WO 98/19998, DE 196 16 486 A1, WO 00/34241 e WO 95/15309. O DPP728 e o LAF237 são especificamente descritos no Exemplo 3 do documento WO 98/19998 e Exemplo 1 do documento WO 00/34241, respetivamente.

Os aumentadores da secreção da insulina são compostos farmacologicamente ativos possuindo a propriedade de promover a secreção da insulina a partir de células β pancreáticas. Exemplos de aumentadores de secreção da insulina incluem antagonistas do recetor de glucagon (ver atrás), derivados de sulfonilureia, hormonas de incretina, especialmente péptido-1 do tipo glucagon (GLP-1) ou agonistas de GLP-1, antagonistas do recetor de imidazolina da célula β e secretagogos de insulina de atuação curta, tais como os derivados de ácido fenilacético antidiabéticos, derivados da D-fenilalanina antidiabéticos

e BTS 67582 descrito em T. Page et al in Br. J. Pharmacol. 1997, 122, 1464-1468.

O GLP-1 é uma proteína insulínótropica que foi descrita, por exemplo, por W.E. Schmidt et al. em Diabetologia 28, 1985, 704-707 e no documento US 5.705.483. O termo "agonistas de GLP-1" aqui usado significa variantes e análogos de GLP-1(7-36)NH₂ que são descritos em particular nos documentos US 5.120.712, US 5.118.666, US 5.512.549, WO 91/11457 e por C. Orskov et al. em J. Biol. Chem. 264 (1989) 12826. O termo "agonistas de GLP-1" compreende especialmente compostos como GLP-1(7-37), composto em que a funcionalidade amida carboxi-terminal de Arg³⁶ é deslocada com Gly na posição 37 da molécula GLP-1(7-36)NH₂ e variantes e análogas deste 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 também dada ao agonista de GLP análogo exendina-4, descrito por Greig et al em Diabetologia 1999, 42, 45-50.

Estão do mesmo modo compreendidos os estereoisômeros correspondentes, assim como os polimorfos correspondentes, por exemplo, modificações cristalinas, que são descritos nos citados documentos de patente. O inibidor de DPP-IV é a (S)-1-[(3-hidroxi-1-adamantil)amino]acetil-2-ciano-pirrolidina.

O termo "prevenção" significa administração profilática da combinação a doentes saudáveis para evitar o aparecimento das condições aqui mencionadas. Para além disso, o termo "prevenção" significa administração profilática de uma tal combinação a doentes que estão num pré-estado das condições, especialmente diabetes, a serem tratadas.

O termo "atraso na progressão" aqui usado significa a administração da combinação, tal como uma preparação ou composição farmacêutica combinada, a doentes que estão num pré-estado da condição, especialmente diabetes, a ser tratada, doentes em que é diagnosticada uma pré-forma da condição correspondente.

A estrutura dos agentes ativos identificados pelos números de código, nomes genéricos ou comerciais pode ser tirada da edição atual do compêndio "The Merck Index" ou de bases de dados, por exemplo, da Patents International (e.g. IMS World Publications). O correspondente teor é aqui incorporado como referência. Qualquer especialista na matéria é completamente capaz de identificar os agentes ativos e, com base nestas referências, do mesmo modo permitir a produção e o teste das indicações e propriedades farmacêuticas em modelos de teste padrão, quer *in vitro* quer *in vivo*.

Os compostos a serem combinados podem ser apresentados como sais farmaceuticamente aceitáveis. Se

estes compostos tiverem, por exemplo, pelo menos um centro básico, estes podem formar sais de adição ácidos. Os sais de adição ácidos correspondentes podem ser também formados possuindo, se desejado, um centro básico adicionalmente presente. Os compostos possuindo 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 ou como um maleato ou como dicloridrato. O ingrediente ativo ou um sal farmacêuticamente aceitável deste pode também ser usado sob a forma de um hidrato ou incluir outros solventes usados para cristalização.

O composto antidiabético, ou um sal farmacêuticamente aceitável de um tal composto, será daqui para a frente referido como PARCEIRO DE COMBINAÇÃO DO INVENTO.

Uma preparação combinada que compreende um inibidor de DPP-IV em forma livre ou de sal farmacêuticamente aceitável e, pelo menos, um outro PARCEIRO DE COMBINAÇÃO DO INVENTO e, opcionalmente, pelo menos um, ou seja, um ou mais, por exemplo dois, portadores farmacêuticamente aceitáveis para uso simultâneo, separado ou sequencial é especialmente um "kit de partes" no sentido em que os componentes, um inibidor de DPP-IV em forma livres ou de sal farmacêuticamente aceitável e, pelo menos, um outro PARCEIRO DE COMBINAÇÃO DO INVENTO, podem ser doseados independentemente ou através do uso de diferentes combinações fixas com quantidades distintas dos componentes,

ou seja, em diferentes pontos de tempo ou simultaneamente. As partes do kit de partes podem então, por exemplo, ser administradas simultaneamente ou cronologicamente espaçadas, ou seja, em diferentes pontos de tempo e com intervalos de tempo iguais ou diferentes para qualquer parte do kit de partes. Preferencialmente, os intervalos de tempo são escolhidos de forma a que o efeito na doença ou condição tratada no uso combinado das partes seja superior ao efeito que seria obtido através do uso de apenas um dos componentes. Preferencialmente, existe, pelo menos, um efeito benéfico, por exemplo, uma melhoria mútua do efeito de um inibidor de DPP-IV em forma livre ou de sal farmacologicamente aceitável e, pelo menos, um outro PARCEIRO DE COMBINAÇÃO DO INVENTO, efeitos vantajosos adicionais, menos efeitos secundários, um efeito terapêutico combinado numa dosagem não eficaz de um ou cada um dos componentes, e especialmente sinergismo, por exemplo, um efeito mais do que aditivo, entre um inibidor de DPP-IV em forma livre ou de sal farmacologicamente aceitável e, pelo menos um outro PARCEIRO DE COMBINAÇÃO DO INVENTO.

A natureza das condições mediadas por DPP-IV, especialmente a diabetes, condições de glicose no plasma em jejum diminuída, e IGT, é multifatorial. Sob certas circunstâncias fármacos com diferentes mecanismos de ação podem ser combinados. Contudo, mesmo considerando qualquer combinação de fármacos possuindo diferentes modos de ação mas atuando num campo semelhante não conduz necessariamente a combinações com efeitos vantajosos.

Mais surpreendente é a descoberta experimental de que a administração combinada de um inibidor de DPP-IV e, pelo menos um outro PARCEIRO DE COMBINAÇÃO DO INVENTO resulta não apenas num efeito benéfico, especialmente sinérgico, terapêutico como também em benefícios adicionais que resultam do tratamento combinado, tal como um surpreendente prolongamento da eficácia, uma mais ampla variedade de tratamentos terapêuticos e surpreendentes efeitos benéficos em doenças e condições associados à diabetes, por exemplo, menor ganho de peso.

Outros benefícios são que doses mais baixas dos fármacos individuais a serem combinados de acordo com o presente invento podem ser usados para reduzir a dosagem, por exemplo, que não são apenas frequentemente mais pequenas como são também aplicadas menos frequentemente, ou podem ser usadas de modo a diminuir a incidência de efeitos secundários. Isto está de acordo com os desejos e requisitos dos doentes a serem tratados.

Pode ser demonstrado que, estabelecendo modelos de teste e especialmente aqueles modelos de teste aqui descritos, a combinação do inibidor de DPP-IV, (S)-1-[(3-hidroxi-1-adamantil)amino]acetil-2-ciano-pirrolidina LAF237), e pelo menos um outro PARCEIRO DE COMBINAÇÃO DO INVENTO, isso resulta numa prevenção mais eficaz ou preferencialmente tratamento de condições mediadas por DPP-IV, em particular a diabetes, especialmente a diabetes

mellitus do tipo 2, condições de glicose no plasma em jejum diminuídas e condições de IGT.

Os especialistas na matéria da técnica pertinente são perfeitamente capazes de selecionar um modelo de teste animal relevante para provar as aqui atrás e aqui à frente indicações terapêuticas indicadas e os efeitos benéficos. A atividade farmacológica pode, por exemplo, ser demonstrada seguindo essencialmente um procedimento de teste *in vivo* em ratinhos ou num estudo clínico tal como descrito a seguir.

Teste *in vivo* em ratinhos para o controlo da glicose no sangue

Ratinhos ICR-CDI (machos, cinco semanas de idade, peso corporal: cerca de 20 g) são não alimentados durante 18 horas, e então usados como sujeitos de teste. A combinação de acordo com o presente invento e os ingredientes ativos sós são suspensos numa solução tampão 0,5% CMC—cloreto de sódio 0,14M (pH 7,4). A solução assim obtida é administrada oralmente em quantidades em volume fixas aos sujeitos de teste. Após um tempo pré-determinado, a diminuição em percentagem da glicose no sangue em relação ao grupo de controlo é determinada.

Estudo clínico duplamente cego, aleatório, de grupos paralelos em sujeitos com diabetes mellitus do tipo 2 inadequadamente controlados apenas com dieta

Este estudo prova, em particular, o sinergismo

de uma preparação combinada ou composição farmacêutica reivindicada, respetivamente. Os efeitos benéficos nas condições mediadas por DPP-IV, em particular a diabetes mellitus do tipo 2 podem ser determinados diretamente através dos resultados deste estudo ou através de alterações do desenho do estudo que são conhecidas pelos especialistas na matéria.

O estudo é, em particular, adequado para comparar os efeitos da monoterapia com um PARCEIRO DE COMBINAÇÃO DO INVENTO com os de uma combinação de inibidor de DPP-IV mais um destes compostos no controlo glicémico.

Sujeitos com um diagnóstico de diabetes mellitus do tipo 2 que não conseguem chegar próximo da normoglicémia ($HbA_{1c} < 6,8\%$) apenas com a dieta são escolhidos para esta experiência. Os efeitos no controlo glicémico conseguidos com a monoterapia de DPP-IV, monoterapia com um PARCEIRO DE COMBINAÇÃO DO INVENTO, e a terapia de combinação de DPP-IV mais um PARCEIRO DE COMBINAÇÃO DO INVENTO, são determinados neste estudo após 24 semanas com o controlo conseguido com placebo, todos os sujeitos com a mesma dieta que no período antes do tratamento. As medições de controlo glicémico são pontos substitutos validados para o tratamento da diabetes. A HbA_{1c} é a medição mais fiável única para avaliar o controlo glicémico (D. Goldstein et al, Tests of Glycemia in Diabetes; Diabetes Care 1995, 18(6), 896-909) e é a variável de resposta primária neste estudo. Dado que a

glicosilação da hemoglobina é determinada pela concentração da glicose na altura em que cada glóbulo vermelho é produzido, o HbA_{1c} proporciona uma estimativa da glicose no sangue média para os três meses anteriores.

Antes de se começar com o tratamento duplamente cego durante 24 semanas, os sujeitos são administrados durante quatro semanas com os placebos correspondendo ao inibidor de DPP-IV, por exemplo DPP728 e LAF 237, antes do pequeno-almoço, almoço e jantar e os placecos correspondendo a um ou mais PARCEIRO DE COMBINAÇÃO DO INVENTO (período I). Por exemplo, se o inibidor de α -glucosidase acarbose é escolhido para o estudo, o placebo correspondendo à acarbose é preferencialmente administrado em conjunto com a primeira dentada das refeições de pequeno-almoço, almoço e jantar, no período I. Se o derivado de ácido fenilacético antidiabético repaglinide é escolhido para o estudo, os placebos correspondendo à repaglinida são, preferencialmente, administrados mais tarde com o pequeno-almoço, almoço e jantar, no período I. Se a tiazolidinodiona antidiabética troglitazona é escolhida para o estudo, os placebos correspondendo à troglitazona são preferencialmente administrados no período I apenas com o almoço. Se o derivado de D-fenilalanina antidiabético nateglinida for escolhido para o estudo, os placebos correspondentes são preferencialmente administrados antes do pequeno-almoço e do jantar.

Os sujeitos são então separados em quatro grupos de tratamento para o estudo duplamente cego de 24 semanas (período II) tal como apresentado nas Tabelas 1 a 5 para o caso em que DPP728 é escolhido como o inibidor de DPP-IV e um dos fármacos compreendendo a tiazolidinodiona antidiabética troglitazona, o derivado de ácido fenilacético antidiabético repaglinida, o inibidor de α -glucosidase acarbose, o derivado de D-fenilalanina antidiabético nateglinida ou a biguanida metformina, é escolhido como parceiro de combinação.

Exemplos de Combinações a serem administradas

Tabela 1: DPP728 mais troglitazona

DPP728 50 mg* + troglitazona placebo**
troglitazona 600 mg** + DPP728 placebo*
DPP728 50 mg* + troglitazona 600 mg**
DPP728 placebo* + troglitazona placebo**
* administrado antes do pequeno-almoço, almoço e jantar;
** administrado uma vez por dia com pequeno-almoço

Tabela 2: DPP728 mais repaglinida

DPP728 50 mg* + repaglinida placebo*
repaglinida 1 mg* + DPP728 placebo*
DPP728 50 mg* + repaglinida 1 mg*
DPP728 placebo* + repaglinida placebo*
* administrado antes do pequeno-almoço, almoço e jantar

Tabela 3: DPP728 mais acarbose

DPP728 50 mg* + acarbose placebo*
acarbose 1 mg* + DPP728 placebo*
DPP728 50 mg* + acarbose 50 mg*
DPP728 placebo* + acarbpse placebo*
* administrado antes do pequeno-almoço, almoço e jantar
** administrado em conjunto com a primeira dentada do pequeno-almoço, almoço e jantar

Tabela 4: DPP728 mais nateglinida

nateglinida (I) 120 mg* + DPP728 placebo*
DPP728 50 mg* + nateglinida (I) placebo*
nateglinida (I) 120 mg* + DPP728 50 mg*
nateglinida (I) placebo* + DPP728 placebo*
*administrado antes do pequeno-almoço, almoço e jantar

Tabela 5: DPP728 mais metformina

metformina 500 mg* + DPP728 placebo*
DPP728 50 mg* + metformina placebo*
metformina 500 mg* + DPP728 50 mg*
Metformina placebo* + DPP728 placebo*
*administrado antes do pequeno-almoço, almoço e jantar
**administrado antes do pequeno-almoço e jantar

Os comprimidos DPP728 contêm quer 50 mg do composto quer do placebo correspondente. Os comprimidos de nateglinida contêm quer 120 mg quer placebo correspondente. Comprimidos de 200 mg de troglitazona, comprimidos de 1 mg de repaglinida, comprimidos de 50 mg de acarbose e comprimidos de 500 mg de metformina podem ser adquiridos comercialmente e sobre-encapsulados para corresponder às cápsulas de placebo.

Os sujeitos são então separados em quatro grupos de tratamento para o estudo duplamente cego de 24 semanas (período II) tal como apresentado na Tabela I. Aproximadamente 170 sujeitos são aleatoriamente distribuídos pelos grupos de tratamento. A duração total do estudo incluindo o período de realização para cada sujeito é de 28 semanas. Análise estatística pode ser realizada através de métodos conhecidos na técnica.

O sujeito é avisado para não tomar a dose matinal de medicação do estudo ou tomar pequeno-almoço no dia da visita programada do estudo. A dose matinal é administrada pelo pessoal do local após a recolha de todas as amostras laboratoriais de jejum e se terem completado todos os procedimentos do estudo. Os sujeitos estiveram em jejum durante pelo menos 7 horas na altura de cada visita. Todas as amostras de sangue para as avaliações laboratoriais são obtidas entre as 7:00 da manhã e as 10:00 da manhã. Todos os testes são realizados de acordo com princípios de Boas Práticas de Laboratório seguindo procedimentos conhecidos na técnica.

HbA_{1c} é medido através de Cromatografia Líquida de Alto Desempenho (HPLC), usando o método de permuta iônica num analisador Bio-Rad Diamat. Um método de afinidade de salvaguarda é usado se variantes de hemoglobina ou picos de degradação de hemoglobina são observados.

Outros parâmetros a serem determinados são a glicose no plasma em jejum (FPG), lípidos em jejum (total, HDL (lipoproteínas de alta densidade) e LDL (lipoproteínas de baixa densidade)-colesterol e triglicéridos) e peso corporal. A FPG será medida usando um método de hexocinase e o colesterol-LDL será calculado usando a fórmula de Friedewald se os triglicéridos forem < 400 mg/dl (4,5 mmol/l).

Vários parâmetros do estudo descrito atrás podem ser modificados, por exemplo, de modo a otimizar a dosagem para as doenças ou indicações especiais aqui mencionadas, para corresponder a problemas de tolerabilidade durante o estudo ou para obter resultados semelhantes ou idênticos com menos esforço. Por exemplo, uma população de sujeitos diferente pode ser envolvida num tal ensaio clínico, por exemplo sujeitos com o diagnóstico de diabetes mellitus do tipo 2, que atingiram quase a normoglicemia (HbA_{1c} < 6,8% apenas com a dieta, sujeitos com doenças que não a diabetes mellitus, por exemplo outras doenças metabólicas, ou sujeitos selecionados com outros critérios, tais como idade e sexo; o número de sujeitos pode ser diminuído, por

exemplo até um número entre 70 e 150, especialmente 100 ou 120, sujeitos por grupo de tratamento; grupos de tratamento (exemplos listados na Tabela 1) podem ser apagados, ou seja, por exemplo, para realizar um estudo com uma comparação da combinação de um inibidor de DPP-IV e pelo menos um outro PARCEIRO DE COMBINAÇÃO DO INVENTO versus um inibidor de DPP-IV só; o final do período de utilização do placebo (período I) pode ser mudado, ou seja, este pode ser prolongado, encurtado ou apagado; a programação da visita pode ser prolongada, por exemplo a cada 10, 12 ou 14 semanas; as instruções da visita podem ser alteradas, por exemplo, a instrução de as amostras de sangue para análise laboratorial terem que ser recolhidas entre a 7:00 da manhã e as 10:00 da manhã; o HbA_{1c} pode ser determinado através de outros meios; ou um ou mais dos parâmetros a serem determinados durante o estudo anterior, por exemplo FPG ou lípidos em jejum, podem ser eliminados ou a determinação de parâmetros adicionais (ver abaixo) pode ser adicionada.

Parâmetros adicionais podem ser determinados no decurso do estudo, por exemplo através de testes adicionais. Tais testes adicionais podem compreender a análise de líquidos corporais de modo a determinar quantidades ou números para parâmetros tais como os listados abaixo e pode servir, por exemplo, o fim de determinar a tolerância dos ingredientes ativos administrados; determinação do hematócrito e hemoglobina, contagem de plaquetas, contagem de eritrócitos, contagem total e diferencial de leucócitos (basófilos, eosinófilos, linfócitos, monócitos, neutrófilos

segmentados e neutrófilos totais); determinação de albumina, fosfatase alcalina, alanina amino transferase (transaminase glutâmica pirúvica no soro), aspartato amino transferase (transaminase glutâmica oxaloacética no soro), azoto da ureia ou ureia no sangue, bicarbonato, cálcio, cloreto, creatino fosfocinase total (CPK), isoenzima creatino fosfocinase da fração músculo-cerebro (se CPK for elevado), bilirubina direta, creatinina, γ -glutamyl transferase, lactato desidrogenase, potássio, sódio, bilirubina total, proteína total e ácido úrico no sangue; determinação da bilirubina, glucose, cetonas, pH, proteínas, e densidade específica na urina dos sujeitos; determinação do peso corporal, pressão arterial (sistólica e diastólica, após 3 minutos sentado) e pulso radial (após 3 minutos sentado).

Os resultados dos estudos mostram que a combinação de acordo com o presente invento pode ser usada para a prevenção e, preferencialmente, o tratamento de condições mediadas por DPP-IV, em particular diabetes mellitus do tipo 2. A combinação do presente invento pode ser também usada para a prevenção e, preferencialmente, o tratamento de outras condições mediadas por DPP-IV.

Para além disso, num certo número de combinações tal como aqui descrito, os efeitos secundários observados com um ou mais componentes, surpreendentemente, não se acumulam com a aplicação da combinação.

Preferencialmente, as quantidades terapêuticas

te eficazes conjuntas de um inibidor de DPP-IV em forma livre ou de sal farmacêuticamente aceitável e, pelo menos, um outro composto farmacêuticamente ativo são administradas simultaneamente ou sequencialmente em qualquer ordem, separadamente ou numa combinação fixada.

A condição mediada por DPP-IV é, preferencialmente, selecionada do grupo consistindo de diabetes, glicose no plasma em jejum diminuída, tolerância à glicose diminuída, acidose metabólica, cetose, artrite, obesidade e osteoporose.

Muito preferencialmente, a condição mediada por DPP-IV é a diabetes mellitus do tipo 2.

É um objetivo deste invento proporcionar uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade, que é conjuntamente terapeuticamente eficaz contra condições mediadas por DPP-IV, em particular a diabetes, mais especificamente a diabetes mellitus do tipo 2, condições de glicose no plasma em jejum diminuída e condições de IGT, de um inibidor de DPP-IV (i) ou um seu sal farmacêuticamente aceitável e (ii) pelo menos um outro PARCEIRO DE COMBINAÇÃO DO INVENTO e, pelo menos, um portador farmacêuticamente aceitável.

As composições farmacêuticas de acordo com o invento podem ser preparadas de maneira conhecida de per se e são aquelas adequadas para administração entérica, tal

como oral ou rectal e parentérica a mamíferos (animais de sangue quente), incluindo humanos, compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz do composto farmacologicamente ativo, só ou em combinação com um ou mais portadores farmacêuticamente aceitáveis, especialmente adequados para aplicação entérica ou parentérica.

As novas preparações farmacêuticas contêm, por exemplo, de cerca de 10% até cerca de 100%, por exemplo, 80% ou 90%, preferencialmente de cerca de 20% até cerca de 60% do ingrediente ativo. As preparações farmacêuticas de acordo com o invento para administração entérica ou parentérica são, por exemplo, aquelas em formas de dosagem unitária, tais como os comprimidos revestidos com açúcar, comprimidos, cápsulas ou supositórios e ainda ampolas. Estas são preparadas de maneira conhecida de per se, por exemplo, através de meios convencionais de processos de mistura, granulação, revestimento com açúcar, dissolução ou liofilização. Deste modo, as preparações farmacêuticas para uso oral podem ser obtidas combinando o ingrediente ativo com portadores sólidos, se desejado granulando uma mistura obtida e processando a mistura ou grânulos, se desejado ou necessário, após adição de excipientes adequados para dar origem a comprimidos ou núcleos de comprimidos revestidos com açúcar.

Nesta composição, os componentes (i) e (ii) podem ser administrados em conjunto, um após o outro ou separadamente numa forma de dose unitária combinada ou em

duas formas de dose unitárias separadas. Numa forma de concretização preferida do invento, a forma de dosagem unitária é uma combinação fixada. Numa combinação fixada, os componentes (i) e (ii) são administrados na forma de uma formulação galénica única, por exemplo, um comprimido único ou uma infusão única.

Um outro aspeto do presente invento é o uso de uma composição farmacêutica compreendendo um inibidor de DPP-IV e, pelo menos, um outro PARCEIRO DE COMBINAÇÃO DO INVENTO, em cada caso em forma livre ou em forma de um seu sal farmaceuticamente aceitável para a preparação de uma preparação farmacêutica para a prevenção ou o tratamento de condições mediadas por DPP-IV, em particular a diabetes, mais especialmente a diabetes mellitus do tipo 2, condições de glicose no plasma em jejum diminuída e condições de IGT.

Uma quantidade terapeuticamente eficaz dos componentes da combinação do presente invento pode ser administrada simultaneamente ou sequencialmente em qualquer ordem e os componentes podem ser administrados separadamente ou como combinação fixada. Por exemplo, O método de tratamento do invento pode compreender (i) administração de um inibidor de DPP-IV em forma livre ou de sal farmaceuticamente aceitável e (ii) administração de, pelo menos, um outro PARCEIRO DE COMBINAÇÃO DO INVENTO simultaneamente ou sequencialmente em qualquer ordem, em quantidades conjuntamente terapeuticamente eficazes, preferencialmente em quantidades sinergisticamente eficazes, por exemplo, em dosagens diárias correspondendo às razões aqui descritas.

O correspondente ingrediente ativo ou um seu sal farmaceuticamente aceitável pode ser também usado em forma de um hidrato ou incluir outros solventes para cristalização.

Para além disso, o termo administração também engloba o uso de pró-fármacos de qualquer um dos fármacos antidiabéticos que se convertem in vivo no fármaco antidiabético seletivo. O invento presente deve por isso ser entendido como englobando todos os tais regimes de tratamento simultâneo ou alternante e o termo "administração" deve ser interpretado de acordo com isto.

Se a combinação compreende nateglinida, uma composição, em particular uma composição farmacêutica, compreendendo somente nateglinida pode ser produzida através de um processo que compreende a granulação na presença de água para formar grânulos, secagem dos grânulos e, opcionalmente, peneiração dos grânulos, por exemplo, através de um peneiro. Todos os ingredientes da composição podem ser adicionados antes ou durante a granulação. Alternativamente, todo ou uma porção de um ou mais dos ingredientes pode ser adicionado após o passo de granulação se ter completado. Por exemplo, todo ou uma porção de antiaderente (por exemplo, sílica), todo ou uma porção de lubrificante (por exemplo estearato de magnésio) e/ou todo ou uma porção de desintegrante (por exemplo croscarmelose ou um qualquer seu sal) podem ser adicionados após a

granulação. Num aspeto do invento, todos os ingredientes exceto o estearato de magnésio e a sílica coloidal são carregados para o granulador e então estes são adicionados depois. O processo de produção desta composição, em particular da composição farmacêutica, pode ser realizada sem a necessidade de um passo de pulverização. Tal como aqui usados, os termos "pulverização" e "pulverizar" refere-se a qualquer processo que envolve a trituração ou o esmagamento das partículas para reduzir as dimensões das partículas. A composição, em particular a composição farmacêutica, é capaz de ser produzida sem pulverizar os grânulos entre o passo de granulação e o passo de secagem e/ou compressão usado para formar os grânulos num comprimido. Numa forma de concretização preferida do invento, a nateglinida é usada na forma de modificação cristalina do tipo B ou do tipo H.

Um outro aspeto do presente invento é um método para tratar uma condição mediada por DPP-IV, em particular diabetes mellitus do tipo 2, compreendendo a administração a um animal de sangue quente que disso necessite de quantidades conjuntamente terapeuticamente eficazes de um inibidor de DPP-IV em forma livre ou de sal farmaceuticamente aceitável e, pelo menos, um outro PARCEIRO DE COMBINAÇÃO DO INVENTO. Preferencialmente, neste método de tratamento os ingredientes ativos são administrados simultaneamente ou sequencialmente em qualquer ordem, separadamente ou numa combinação fixada. Numa forma de concretização preferida de tal método, as

quantidades conjuntamente terapeuticamente eficazes de inibidor de dipeptidilpeptidase - IV em forma livre ou de sal farmaceuticamente aceitável e, pelo menos, um outro PARCEIRO DE COMBINAÇÃO DO INVENTO são proporcionados como preparação combinada.

Além disso, o presente invento proporciona um método para tratar condições de tolerância à glicose diminuída e glucose no plasma em jejum diminuída compreendendo a administração a um animal de sangue quente que disso necessite de quantidades conjuntamente terapeuticamente eficazes de um inibidor de DPP-IV em forma livre ou de sal farmaceuticamente aceitável e, pelo menos, um outro PARCEIRO DE COMBINAÇÃO DO INVENTO.

A gama de dosagem da combinação de um inibidor de DPP-IV e, pelo menos, um outro PARCEIRO DE COMBINAÇÃO DO INVENTO a ser empregue depende de fatores conhecidos pelos especialistas na matéria incluindo espécies de animais de sangue quente, peso corporal e idade, a natureza e a gravidade da condição a ser tratada, o modo de administração e a substância particular a ser empregue. A menos que aqui mencionado de outro modo, o inibidor de DPP-IV e o, pelo menos, um outro PARCEIRO DE COMBINAÇÃO DO INVENTO são preferencialmente divididos e administrados de uma a quatro vezes por dia.

A razão em peso das doses diárias de LAF237 ou um seu sal farmaceuticamente aceitável em relação ao, pelo

menos, um outro PARCEIRO DE COMBINAÇÃO DO INVENTO pode variar dentro de largos limites dependendo em particular da necessidade do animal de sangue quente a ser tratado.

Se o animal de sangue quente é um ser humano com um peso corporal de cerca de 70 kg as dosagens do, pelo menos, um outro composto farmacêuticamente ativo é preferencialmente a seguinte:

Tabela 6

Composto farmacêuticamente ativo	Dosagem preferida	Dosagem muito preferida
GLP-1 tipo hormona incretina	Cerca de 20 até cerca de 100 µg por dia	

Os Exemplos de Referência seguintes ilustrarão a descrição apresentada atrás.

Exemplo de Referência 1: Comprimidos de Nateglinida

108 000 comprimidos, contendo cada um 120 mg de nateglinida são preparados como se segue:

<u>Composição:</u>	nateglinida	12,960 kg
	Lactose, NF	30,564 kg
	Celulose microcristalina, NF	15,336 kg
	Povidona, NF	2,592 kg

(continuação)

Croscarmelose de sódio, NF	3,974 kg
Dióxido de silício coloidal, NF	1,382 kg
Estearato de magnésio, NF	1,231 kg
Revestimento: amarelo Opadry	1,944 kg
Água purificada, USP*	qb

*: removida durante o processo

Processo de preparação: A celulose microcristalina, povidona, parte da croscarmelose de sódio, nateglinida e lactose são misturados num misturador de alto cisalhamento e depois disto granulados usando água purificada. Os grânulos húmidos são secos num secador de leito fluidizado e passados através de um peneiro. O dióxido de silício coloidal e o resto da croscarmelose de sódio são misturados, passados através de um peneiro e misturados com os grânulos secos num misturador em V. O estearato de magnésio é feito passar através de um peneiro, misturado com a mistura do misturador em V e depois disso a mistura total é comprimida em comprimidos. O amarelo Opadry é suspenso em água purificada e os comprimidos são revestidos com a suspensão de revestimento.

Exemplo de Referência 2: Formulação Galénica de Nateglinida N°1

Intragranular:

Nateglinida	120 mg
Mono-hidrato de lactose	283 g

(continuação)

Celulose microcristalina	142 mg
Povidona	24 mg
Croscarmellose de sódio	24 mg
Extragranular:	
Estearato de magnésio	7 mg
Branco Opadry	20 mg

Exemplo de Referência 3: Formulação Galénica de
Nateglinida N°2

Intragranular:	
Nateglinida	120 mg
Mono-hidrato de lactose	283 g
Celulose microcristalina	142 mg
Povidona	24 mg
Croscarmellose de sódio	24 mg
Extragranular:	
Croscarmellose de sódio	12,8 mg
Estearato de magnésio	11,4 mg
Amarelo Opadry	18,0 mg
Dióxido de silício coloidal	12,8 mg

Exemplo de Referência 4: Comprimidos de Nate-
glinida

108 000 comprimidos, contendo cada um 120 mg de
neteglinida são preparados como se segue:

<u>Composição:</u>	Nateglinida	12,960 kg
	Lactose, NF	30,564 kg
	Celulose microcristalina, NF	15,336 kg
	Povidona, NF	2,592 kg
	Croscarmellose de sódio, NF	3,974 kg
	Dióxido de silício coloidal, NF	1,382 kg
	Estearato de magnésio, NF	1,231 kg
	Revestimento: amarelo Opadry	1,944 kg
	Água purificada, USP*	qb

*: removida durante o processo

Processo de preparação: A celulose microcristalina, povidona, uma porção de croscarmellose de sódio, nateglinida e lactose são misturados num granulador Collette Gral com a adição de água purificada. Os grânulos húmidos são secos num secador de leito fluidizado e passados através de um peneiro. O dióxido de silício coloidal e o resto da croscarmellose de sódio são misturados, passados através de um peneiro e misturados com os grânulos secos num misturador em V. O estearato de magnésio é feito passar através de um peneiro, misturado com a mistura do misturador em V e depois disso a mistura total é comprimida em comprimidos. O amarelo Opadry é suspenso em água purificada e os comprimidos são revestidos com a suspensão de revestimento. Variantes deste processo incluem a adição da sílica coloidal e da croscarmellose de sódio remanescente à segunda carga do granulador após secagem e então peneiração conjunta; e combinação de tantas como 3 cargas de granulador/secador por lote.

Exemplo de Referência 5: Composição farmacêutica
de Nateglinida (120 mg)

Nateglinida	120 mg
Mono-hidrato de lactose	283 g
Celulose microcristalina	142 mg
Povidona	24 mg
Croscarmellose de sódio	36,8 mg
Estearato de magnésio	11,4 mg
Amarelo Opadry	18,0 mg
Dióxido de silício coloidal	12,8 mg

Lisboa, 28 de agosto de 2014

REIVINDICAÇÕES

1. Combinação compreendendo um inibidor de dipeptidilpeptidase-IV (inibidor de DPP-IV) que é a (S)-1-[(3-hidroxi-1-adamantil)amino]acetil-2-ciano-pirrolidina, em forma livre ou em forma de sal de adição ácido, e um agonista de GLP-1 ou o sal farmacêuticamente aceitável de um tal composto.

2. Combinação de acordo com a reivindicação 1, em que o agonista de GLP-1 é selecionado do grupo constituído por GLP-1(7-37), composto em que a funcionalidade amida carboxi-terminal de Arg³⁶ é deslocada com Gly na posição 37 da molécula GLP-1(7-36)NH₂ e 9 9 variantes e análogas deste incluindo GLN-GLP-1(7-37), D-GLN-GLP-1(7-37), acetil LYS⁹-GLP-1(7-37), LYS¹⁸-GLP-1(7-37), GLP-1(7-37)OH, VAL⁸-GLP-1 (7-37), GLY⁸-GLP-1(7r37), THR⁸-GLP-1(7-37), MET⁸-GLP-1(7-37), 4-imidazopropionil-GLP-1 e exendin-4 ou o sal farmacêuticamente aceitável de um tal composto.

3. Combinação de acordo com a reivindicação 1 em que o agonista de GLP-1 é exendin-4, ou um sal farmacêuticamente aceitável deste.

4. Combinação de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3 que é uma preparação combinada para uso simultâneo, separado ou sequencial na prevenção, atraso na progressão ou tratamento de condições mediadas por DPP-IV.

5. Combinação de acordo com a reivindicação 4 para prevenção, atraso na progressão ou tratamento de uma condição selecionada de diabetes, diabetes mellitus do tipo 2, condições de tolerância à glicose diminuída (IGT), condições de glicose no plasma em jejum diminuída, acidose metabólica, cetose e obesidade.

6. Combinação de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3 que é uma combinação fixada.

7. Combinação de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, na forma de uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade que é conjuntamente terapeuticamente eficaz contra uma condição mediada por DPP-IV da referida combinação e, pelo menos, um portador farmacêuticamente aceitável.

8. Combinação de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3 para uso como medicamento.

9. Uso de uma combinação de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3 para a preparação de um medicamento para a prevenção, atraso na progressão ou tratamento de uma condição selecionada de diabetes, diabetes mellitus do tipo 2, condições de tolerância à glicose diminuída (IGT), condições de glicose no plasma em jejum diminuída, acidose metabólica, cetose e obesidade.

10. Combinação de acordo com qualquer uma das reivindicações 4 ou 5 que é contida numa embalagem comercial em conjunto com instruções para uso simultâneo, separado ou sequencial deste na prevenção, atraso na progressão ou tratamento de uma condição mediada por DPP-IV.

11. Uso de acordo com a reivindicação 9, para a preparação de um medicamento para a prevenção, atraso na progressão ou tratamento de diabetes mellitus do tipo 2.

12. Uso de acordo com a reivindicação 9, para a preparação de um medicamento para a prevenção, atraso na progressão ou tratamento de obesidade.

13. Combinação de acordo com a reivindicação 1 para uso na prevenção, atraso na progressão ou tratamento de uma condição selecionada de diabetes, diabetes mellitus do tipo 2, condições de tolerância à glicose diminuída (IGT), condições de glicose no plasma em jejum diminuída, acidose metabólica, cetose e obesidade.

14. Combinação para uso de acordo com a reivindicação 13 em que a condição é selecionada de diabetes mellitus do tipo 2 ou obesidade.

Lisboa, 28 de agosto de 2014

REFERÊNCIAS CITADAS NA DESCRIÇÃO

Esta lista de referências citadas pelo requerente é apenas para conveniência do leitor. A mesma não faz parte do documento da patente Europeia. Ainda que tenha sido tomado o devido cuidado ao compilar as referências, podem não estar excluídos erros ou omissões e o IEP declina quaisquer responsabilidades a esse respeito.

Documentos de patentes citadas na Descrição

- WO 9819898 A
- DE 19616486 A1
- WO 0034241 A
- WO 9515309 A
- US 5705483 A
- US 5120712 A
- US 5118666 A
- US 5512549 A
- WO 9111457 A

Literatura que não é de patentes citada na Descrição

- Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N. Engl. J. Med.*, 1993, vol. 329, 977-986
- T. PAGE et al. *Br. J. Pharmacol.*, 1997, vol. 122, 1464-1468
- W.E. SCHMIDT et al. *Diabetologia*, 1985, vol. 28, 704-707
- C. ORSKOV et al. *J. Biol. Chem.*, 1989, vol. 264, 12826
- GREIG et al. *Diabetologia*, 1999, vol. 42, 45-50
- D. GOLDSTEIN et al. Tests of Glycemia in Diabetes. *Diabetes Care*, 1995, vol. 18 (6), 896-909