



INSTITUTO NACIONAL
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

(11) Número de Publicação: PT 1011673 E

(51) Classificação Internacional: (Ed. 6)

A61K031/445 A A61K031/47 B
A61K031/195 B A61K031/15 B

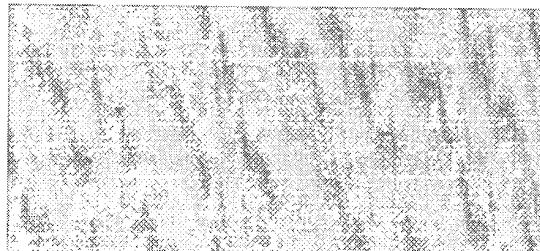
(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de depósito: 1998.06.12	(73) Titular(es): NOVO NORDISK A/S. NOVO ALLÉ DK-2880 BAGSVAERD	DK
(30) Prioridade: 1997.06.13 DK 69497		
(43) Data de publicação do pedido: 2000.06.28	(72) Inventor(es): LISBETH TOFTE HEMMINGSEN PETER GIORTZ MULLER	DK US
(45) Data e BPI da concessão: 2001.05.16	(74) Mandatário(s): MANUEL ANTÓNIO DURÃES DA CONCEIÇÃO ROCHA RUA D. JOÃO V, 9, 2º AND.-DTO. 1250 LISBOA	PT

(54) Epígrafe: NOVA POSOLOGIA PARA A DMNI

(57) Resumo:

NOVA POSOLAGIA PARA A DMNI



MEMÓRIA DESCRIPTIVA

NOVA POSOLOGIA PARA A DMNI

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se ao uso de repaglinida ou N-((trans-4-isopropiliclohexil)-carbonil)-D-fenilalanina para a produção de um medicamento destinado a ser empregado em combinação com metformina no tratamento da diabetes tipo 2.

ESTADO DA TÉCNICA

A diabetes caracteriza-se por um metabolismo incorreto da glicose que se manifesta, entre outras coisas, através de um nível de glicose no sangue elevado em pacientes diabéticos não submetidos ao tratamento. Os defeitos subjacentes derivam-se em uma classificação da diabetes em dois grupos principais: a diabetes tipo 1 ou diabetes mellitus insulino-dependente (DMID), que se origina quando os pacientes carecem de células β que produzam insulina nas glândulas pancreáticas, e a diabetes tipo 2 ou diabetes mellitus não insulino-dependente (DMNI), que se dá em pacientes que possuem uma função das células β incorreta junto com outra série de anomalias.

Os pacientes diabéticos de tipo 1 tratam-se habitualmente com insulina, enquanto que a maior parte dos pacientes diabéticos de tipo 2 tratam-se bem mediante agentes que estimulam a função das células β bem com agentes que aumentam a sensibilidade ante a insulina dos tecidos desses pacientes. Já que os agentes que estimulam a função das células β ou que aumentam a sensibilidade ante a insulina dos tecidos dos pacientes administram-se normalmente por via oral, faz-se referência a ditos agentes de forma colectiva com o nome de agentes hipoglucémicos orais ou OHA.

Entre os agentes que se aplicam para estimular a função das células β , os que mais se empregam nos tratamentos atuais são aqueles que atuam sobre o canal de potássio ATP-dependente das células β . As chamadas sulfonilureas como a tolbutamida, a glibenclamida e a glipizida utilizam-se extensivamente, ainda que também se estão desenvolvendo outros agentes como a repaglinida que também atuam sobre este mesmo ponto. A repaglinida é um ácido (S)-(+)-2-etoxy-4-[2-[[3-metil-1-[2-(1-piperidinil)fenil]butil]-amino]-2-oxo-etil)benzóico, um composto que se descreve, entre outras, na publicação de solicitude de patente europeia N° 0 589 874 (a nome de Dr. Karl Thomae GmbH). Entre os agentes que se aplicam para incrementar a sensibilidade dos tecidos ante a insulina, a metformina poderia ser um exemplo representativo.

Ainda que as sulfonilureas se empregam em grande medida para tratar a DMNI, esse tratamento não é, na maior parte dos casos, satisfatório: num amplo número de pacientes com DMNI as sulfonilureas não são suficientes para normalizar os níveis de açúcar no sangue e os pacientes, em consequência, correm um alto risco de apresentar complicações derivadas da diabetes. Além disso, muitos pacientes perdem gradualmente a capacidade de responder ao tratamento mediante sulfonilureas e vêm-se forçados de maneira gradual para um tratamento com insulina. Essa mudança que sofrem os pacientes dos agentes hipoglucémicos orais ao tratamento mediante insulina normalmente vai associado ao esgotamento das células β naqueles pacientes com DMNI.

Durante estes últimos anos, levaram-se a cabo numerosas tentativas de criar novos agentes que estimulem a função das células β com o objectivo de oferecer aos pacientes com DMNI um tratamento melhorado.

RESUMO DA INVENÇÃO

Num aspecto preferente, a presente invenção refere-se ao uso de repaglinida para produzir um medicamento adaptado para estimular a secreção prandial de insulina para tratar a hiperglucemia postprandial na DMNI.

Noutro aspecto preferente, a presente invenção refere-se ao uso de A-4166 para produzir um medicamento adaptado para estimular a secreção prandial de insulina para tratar a hiperglucemia postprandial na DMNI (o A-4166 é N-[(trans-4-isopropilciclohexil)-carbonil]-D-fenilalanina (Shinkai H et al. J Med Chem 32: 1436-1441)).

Noutro aspecto preferente, a presente invenção refere-se a um kit farmacêutico adequado para seu uso para obter um controle glucêmico melhorado em pacientes com DMNI. Esse kit inclui uma quantidade de repaglinida formulada para administrar-se a pacientes com DMNI; e uma quantidade sinergisticamente eficaz de metformina, formulada para administrar-se a pacientes com DMNI.

Noutro aspecto preferente, a presente invenção refere-se ao uso de repaglinida ou N-[(trans-4-isopropilciclohexil)-carbonil]-D-fenilaninina para produzir um medicamento destinado a ser empregado em combinação com metformina para tratar a diabetes tipo 2.

A metformina pode ser administrada uma vez por dia ou dividida em sub-doses, com preferência duas ou três sub-doses. Este tipo de posologia pode resultar útil naqueles casos em que os níveis basais de insulina no paciente sejam inferiores aos desejáveis.

Surpreendentemente, descobriu-se que naqueles casos em que se administra repaglinida com metformina a pacientes com DMNI cujos controles glucémicos são pobres ante a metformina por si só, observa-se uma melhora significante no controle glucêmico. Mais particularmente descobriu-se que se produz um sinergismo entre a repaglinida e a metformina. Por isso, noutro aspecto preferente, a presente invenção refere-se a um método para conseguir um controle glucêmico melhorado em pacientes com DMNI que compreende a administração a um paciente que precise deste tipo de tratamento, uma quantidade eficaz de repaglinida numa posologia que compreenda, além disso, o tratamento com metformina.

Noutro aspecto preferente, a presente invenção refere-se a uma composição farmacêutica que inclui a repaglinida e a metformina junto a um suporte adequado. Num aspecto preferente, essa composição farmacêutica subministra-se em forma de pílula. Noutro aspecto preferente, essa composição farmacêutica subministra-se em forma de cápsula. Essa composição contém, com preferência, entre aproximadamente 0,01 mg e aproximadamente 8 mg de repaglinida, ainda que se prefira que tenha entre 0,5 mg e 6 mg de repaglinida e entre aproximadamente 50 mg e aproximadamente 1500 mg, com preferência entre aproximadamente 100 mg e aproximadamente 1200 mg, de metformina por unidade de dose.

No presente texto, o termo "agente hipoglucêmico de curta duração" emprega-se para fazer referência a um agente hipoglucêmico com o que se obtém uma secreção máxima de insulina trás um período de 1 hora, com preferência dentro de um período de 30 minutos, trás a administração do agente, ainda que se prefira que seja de 20 minutos, e que, além disso, apresenta uma vida média biológica, $T_{1/2}$, de menos de 2 horas, ainda que se prefira que seja de menos de 1,5 horas. O termo "agente hipoglucêmico de larga duração" emprega-se para


fazer referência a um agente hipoglucémico com o que se obtém uma secreção máxima de insulina mais de 1 hora depois de se administrar o agente.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

A presente invenção ilustra-se, além disso, fazendo referência aos desenhos, nos que:

A figura 1 mostra as mudanças que se produzem na HbA_{1C} durante os períodos do tratamento de valoração (PTO-M0) e manutenção (M0-M3).

A figura 2 mostra as mudanças que se produzem na glicose do sangue em jejum durante os períodos do tratamento de valoração (PTO-M0) e manutenção (M0-M3).

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

As pessoas sadias apresentam uma secreção basal de insulina às 24 horas do dia. Em relação com as comidas, produz-se um aumento na demanda de insulina e, através de um mecanismo de reacção complexa, estimula-se o pâncreas para que satisfaça essa demanda. Depois de um momento, o nível de insulina decresce novamente até alcançar o nível basal.

Durante a maior parte dos primeiros anos da doença, certas restrições na dieta podem ajudar aos pacientes com DMNI a compensar as manifestações mais prematuras da sua doença, que passam a ser uma capacidade em diminuição do seu pâncreas para segregar a quantidade de insulina requerida com o objectivo de controlar a glicose no sangue postprandial. Num estado mais avançado da doença, a secreção basal de insulina também se faz insuficiente. Naqueles casos em que o tratamento médico é necessário, normalmente recepta-se um agente hipoglucémico oral.

A maior parte dos agentes hipoglucémicos orais que se empregam actualmente têm uma vida média biológica suficientemente comprida. Isto implica que quando se administram duas ou três vezes ao dia, o que é normalmente o caso, o nível de insulina será quase constantemente maior que o correspondente ao nível basal. Por outro lado, não se conseguem os valores máximos de insulina que apresentam as pessoas saudáveis em relação às comidas. Este tipo de sistema apresenta certas desvantagens. Deste modo, crê-se que as complicações diabéticas tardias se relacionam de perto com um controle glucémico menos óptimo causado, por exemplo, por um nível de insulina suficiente incrementado constantemente. Outra desvantagem que apresentam os agentes hipoglucémicos de longa duração consiste em que ditam, num grau muito alto, o estilo de vida do paciente: uma vez que o paciente tomou um agente hipoglucémico de longa duração este tem pouca liberdade para desviar-se do seu plano dietético.

A posologia segundo a presente invenção permite que os pacientes com DMNI imitem as variações no nível de insulina que se observa nas pessoas saudáveis. Deste modo, se um paciente apresenta um nível de insulina basal satisfatório, pode-se segregar a quantidade extra de insulina que seja necessária em relação com a comida através da estimulação curta do pâncreas em relação com a dita comida. Devido a que os agentes hipoglucémicos de curta duração se absorvem rapidamente, pode-se tomar ao mesmo tempo em que se come, com preferência justo antes ou ao iniciar a comida, opcionalmente durante a comida ou inclusive justo depois desta. A estimulação resultante do pâncreas produzirá um valor máximo no nível de insulina quando seja preciso e, devido à curta vida média do agente hipoglucémico de curta duração, o nível de insulina baixará até alcançar o nível basal novamente. A posologia segundo a presente invenção permite a um paciente com DMNI, de certo modo, actuar baseando-se em seus impulsos no que se refere às comidas proporcionando qualidade de vida do paciente.

Pretende-se que o termo "comida", no modo em que é usado no presente texto, tenha o significado de pequeno almoço, almoço ou jantar.

Quando se emprega a expressão "relacionado com o almoço" no presente texto em conexão com a administração de um agente hipoglucémico de curta duração, esta faz referência com preferência a que o agente hipoglucémico de curta duração se administra justo antes ou ao iniciar a comida. Mas, obviamente, a administração também pode ter lugar durante a comida ou inclusive justo depois desta sem se desviar da ideia da invenção. Deste modo, a expressão "relacionado com a comida" faz referência, com preferência, ao período que vai entre aproximadamente os 10 minutos que passam antes de começar a ingestão e aproximadamente os 10 minutos que seguem quando se terminou de comer, ainda que se prefira que seja entre aproximadamente 5 minutos antes de que se comece a ingestão e o momento em que se termina de comer, ainda que o melhor seja que se administre ao início da comida.

Se um paciente com DMNI não produz suficiente insulina como para proporcionar um nível de insulina basal satisfatório, a administração referida com a comida de um agente hipoglucémico de curta duração pode-se completar com a administração de um agente hipoglucémico de longa duração. Tipicamente, um agente hipoglucémico de longa duração administra-se uma, duas ou três vezes ao dia. Deste modo, naqueles casos em que se produz uma necessidade de complementar a administração referida com a comida de um agente hipoglucémico de curta duração com uma longa duração, ou de longa duração pode-se administrar a horas diferentes ou ao mesmo tempo em que o de curta duração, opcionalmente com a mesma pílula ou cápsula. A vantagem de uma administração combinada radica em que se possa cumprir melhor com a posologia prescrita.

Uma vantagem que se pode esperar da posologia segundo a presente invenção consiste em que, devido à sua simplicidade, melhorará a aceitação dos pacientes.

Outra vantagem radica em que não se precisa planificar as comidas a longo prazo: no caso em que ao paciente se lhe apresente uma comida extra, tomará um pílula extra; se não faz uma comida, não se tomará nenhuma pílula.

Outra vantagem que se pode esperar dessa posologia consiste em que os pacientes apresentarão complicações diabéticas tardias menos sérias.

A repaglinida é um agente hipoglucémico de curta duração com uma vida média curta. Outros exemplos de agentes hipoglucémicos de curta duração com uma vida média curta são a gliquidona e o A-4166.

Alguns exemplos de agentes hipoglucémicos de longa duração são as biguanidas, como a metformina, e as sulfonilureas como a cloropropamida, a tolbutamida, a glibenclamida, a glibornurida, a gliclazida e a glipizida. Outro exemplo de um agente hipoglucémico de longa duração é a troglitazona.

O agente ou agentes hipoglucémicos particulares a empregar e o nível de dosificação óptimo para qualquer paciente dependerão de uma variedade de factores entre os quais se incluem a eficácia do agente específico empregado, a idade, o peso corporal, a actividade física e a dieta do paciente, torna possível a combinação com outros medicamentos e na gravidez do caso. Recomenda-se aos expertos na matéria que determinem a dosificação do agente ou agentes hipoglucémicos da presente invenção para cada paciente individual.

Nos casos em que se receite a repaglinida, ou por si só, ou em combinação com uma biguanida ou uma sulfonilurea ou outro tipo de OHA, a quantidade de repaglinida encontra-se com preferência na margem entre 0,01 mg e 6 mg, ainda que se prefira que se encontre na margem de entre 0,2 mg e 5 mg por comida.

Naqueles casos em que a metformina se administra em combinação com a repaglinida, a dosificação diária encontra-se com preferência na margem de entre 200 mg e 3000 mg por dia.

A presente invenção é ilustrada também mediante os seguintes exemplos que, não pretendem limitar o objectivo de protecção. As características detalhadas na descrição precedente e nos seguintes exemplos podem, tanto só como em combinação, constituir material para levar a cabo a invenção nas suas diversas formas.

EXEMPLOS

EXEMPLO 1

O tratamento adicional mediante repaglinida proporciona uma melhora significante em controle glucémico em pacientes com DMNI que não podiam conseguir um bom controle mediante metformina.

Resumo

Este ensaio paralelo duplo cego aleatório multi-céntrico foi desenhado para comparar o efeito sobre o controle glucémico da repaglinida (REP) em combinação com a metformina (MET) prova a monoterapia com qualquer de ambos medicamentos em pacientes com DMNI que estavam controlados de forma pouco adequada só com MET (média de HbA_{1c} do 8,5%). Incluem-se oitenta e três pacientes neste ensaio de grupo paralelo duplo cego de três vertentes e dupla simulação. Depois um período de tratamento de 4-5 semanas

com sua dose habitual de MET, submeteu-se os pacientes a uma monoterapia com REP ou com MET de forma aleatória ou a uma terapia combinatória com REP+MET. A dose de MET manteve-se constante ao longo do estudo (1-3 g/dia). A dose de REP determinou-se durante uma fase de valoração de 4-8 semanas (dose de REP inicial: 0,5 mg três vezes ao dia antes das comidas; dose máxima: 4 mg três vezes ao dia antes das comidas). À fase da valoração seguiu-se-lhe um período de manutenção de 3 meses. Desde a linha base até a visita final, a terapia combinatória com MET+REP melhorou de maneira significativa ($P<0,005$) o controle glucémico em comparação com as monoterapias com REP ou com MET (mudança meio na HbA_{1c} de um -1,41 (MET+REP), -0,38 (REP), -0,33 (MET); mudança meio na glicose em sangue em jejum (mmol/l) de um -2,18 (MET+REP), 0,49% (REP), -0,25 (MET)). Não se encontrou nenhuma diferença estatística entre ambas monoterapias e a terapia combinatória MET+REP com respeito à insulina em jejum, níveis de C-péptidos e perfis lipídicos. Os tratamentos com MET e MET+REP causaram mais efeitos secundários gastrintestinais que o tratamento com REP. Não se observou nenhum tipo de episódios hipoglucêmicos graves em nenhum dos grupos. Em conclusão, o tratamento com REP tinha o mesmo controle glucémico que MET, porém com menos efeitos secundários gastrintestinais. O tratamento com REP+MET tinha melhorias significativas no controle metabólico a diferença do tratamento bem com REP ou MET, fazendo diminuir a HbA_{1c} de forma que entrara dentro da margem de controle aceitável. Os dados também sugerem que a combinação entre REP e MET pode apresentar propriedades sinergísticas neste tipo de pacientes.

Introdução

A repaglinida (REP) é um agente hipoglucêmico oral novo que se desenvolveu para tratar pacientes com DMNI cuja glicose no sangue não se possa controlar a não ser através de medidas dietéticas. O medicamento absorve-se rapidamente,

tem uma vida média em sangue curta, está enlaçado a um lugar diferente que as sulfonilureas dentro do canal de potássio ATP-sensível das células β pancráticas e excreta-se através da báls. A repaglinida (REP) estimula um perfil de liberação de insulina similar ao estado fisiológico postprandial. Como a metformina (MET) e a REP possuem mecanismos de acção complementares, o objectivo do presente estudo consistiu em investigar a eficácia e a segurança da REP dentro de uma terapia combinatória com MET em pacientes nos quais só se tratava com MET de forma pouco adequada.

Métodos

Neste estudo levou-se a cabo o modo de ensaio de grupo paralelo duplo cego aleatório realizado em 9 centros em Austrália. Trataram-se oitenta e três pacientes com DMNI, de idades compreendidas entre os 40-75 anos, um índice de massa corporal $>21 \text{ kg/m}^2$ e controlados de forma pouco adequada ($\text{HbA}_{1c}>7,1\%$) depois de mais de 6 meses de tratamento com MET. Trás um período de linha base aberta de 4-5 semanas de tratamento com MET, escolheram-se os pacientes de forma aleatória bem para continuarem com MET na sua dose habitual (1-3g/dia) ou bem para começar com um tratamento onde se combinaram MET e REP ou se administrara só REP. A dose de REP determinou-se durante um período de valoração de 4-8 semanas (dose inicial de 0,5 mg três vezes ao dia de forma pré-prandial (três vezes ao dia antes das comidas), dose máxima de 4,0 mg três vezes ao dia antes das comidas). Continuou-se com a dose alcançada durante o último período de valoração durante um período de manutenção de 3 meses. Observou-se aos pacientes em oito visitas programadas.

Resultados

Estudou-se um total de 83 pacientes durante o ensaio (MET+REP:27; REP:29; MET:27), dos quais 74 completaram o estudo (MET+REP: 27;REP: 26;MET: 21).

Controle glucémico e índices metabólicos

Para aqueles pacientes que se encontravam no grupo tratado com MET+REP, a média de HbA_{1c} e a glicose no sangue em jejum (GSA) decresceu de forma significativa de 8,32 a 6,91 ($p < 0,005$) e de 10,22 a 8,04 mmol/l ($P < 0,005$), respectivamente entre a linha base e a visita final (Figuras 1 e 2). Não se observaram mudanças significativas em nenhum dos parâmetros nos grupos tratados com MET e REP (Tabela 1).

A insulina em jejum e os níveis de C-péptidos aumentaram de maneira significativa durante o estudo nos grupos tratados com MET+REP e REP ($P < 0,005$), mas não no grupo tratado com MET (Tabela 2).

Os pacientes do grupo tratado com REP mostraram um aumento pequeno mais estatisticamente significativo nos níveis de colesterol total, HDL e LDL durante o estudo ($P < 0,005$). O colesterol HDL também incrementou no grupo tratado com MET ($P < 0,005$) (Tabela 3).

Valorização de segurança

Apresentou-se um total de 339 episódios adversos, dos quais se considerou que provavelmente ou possivelmente 27 deles estavam relacionados com o medicamento submetido a estudo.

A frequência de episódios relacionados com o medicamento foi maior no grupo tratado com MET+REP (59,3%) que nos grupos de monoterapia (REP: 25,0%;

MET: 14,8%). O tratamento com MET+REP e com MET causou mais efeitos secundários gastrointestinais que o tratamento mediante REP (MET+REP: 14,8%; MET: 7,4%; REP: 3,6%). Não houve nenhum tipo de diferença estatisticamente significativa entre os grupos de tratamento nos ensaios levados a cabo no laboratório ou nas constantes vitais.

Nove pacientes (33,3%) no grupo tratado com MET+REP mostraram episódios hipoglucémicos, em comparação com os 3 (17,9%) no grupo tratado com REP e nenhum caso no grupo tratado com MET. Nenhum dos episódios hipoglucémicos foi grave. Um terço dos pacientes com episódios hipoglucémicos já o apresentava durante a fase de valoração. Um paciente do grupo tratado com MET+REP registrou 12 dos 30 episódios apresentados.

Durante o estudo, o peso corporal médio incrementou no grupo tratado com MET+REP (+2,4 +0,5 kg, P< 0,05) e no grupo tratado com REP (+2,98 + 0,49 kg, P < 0,05), mas decresceu no grupo tratado com MET (0,86+0,51 kg, sem escala). A diferença entre os grupos tratados com MET+REP e com MET foi estatisticamente significativa (P < 0,05).

Tabela 1: Mudança meia na HbA_{1c} (%) e glicose no sangue em jejum (GSA) a partir da linha base até chegar ao final do período de três meses.

	Mudança na HbA _{1c} (%)	95% C.I.	Mudança na GSA (mmol/l)	95% C.I.
Metformina/repagli dina	- 1,41±0,23	[-1,87;- 0,95]*	-2,18±0,45	[-3,07;- 1,28]*



Repaglidina	- 0,38±0,23	[-0,84; 0,08]	0,49±0,47	[-0,44; 1,42]
Metformina	- 0,33±0,24	[-0,80; 0,15]	-0,25±0,47	[-1,18; 0,68]
Metformina/repagli dina vs repaglidina	- 1,03±0,32	[-1,78;- 0,29]*	-2,66±0,65	[-4,14;- 1,18]*
Metformina/repagli dina vs metformina	- 1,08±0,33	[-1,84;- 0,33]*	-1,92±0,65	[-3,40;- 0,40]*

Os dados são médias ± SEM.*P<0,05

Tabela 2: Mudança meia na insulina em jejum e nos C-péptidos a partir da linha base até ao final do período de manutenção do tratamento.

Grupos de tratamento	Mudança na insulina em jejum (mU/l)	95% C.I.	Mudança nos C pépticos (nmol/l)	95% C.I.
Metformina/repagli dina	4,23±1,50	[1,24; 7,23]*	0,17±0,07	[0,03; 0,30]*
Repaglidina	4,04±1,56	[0,93; 7,16]	0,18±0,07	[0,03; 0,30]*
Metformina	1,05±1,60	[-2,13; 4,23]	0,02±0,07	[-0,13; 0,16]
Metformina/repagli dina vs repaglidina	0,19±2,17	[4,78; 5,15]	-0,01±0,10	[-0,24; 0,21]
Metformina/repagli dina vs metformina	3,18±2,19	[-1,84; 8,20]	0,15±0,10	[-0,07; 0,38]

Os dados são médias ± SEM.*P<0,05.

Tabela 3: Mudança (média ± SD) nos perfis lípidos (mmol/l) entre a linha base e o termo da fase de manutenção do tratamento.

	MET	MET+REP	REP
Colesterol total	0,13±0,013	0,13±0,12	0,38±0,12*
Colesterol HDL	0,07±0,03*	0,05±0,03	0,09±0,03*
Colesterol LDL	0,10±0,12	0,11±0,11	0,41±0,12
Triglicéridos	-0,20±0,17	-0,10±0,16	0,09±0,16

*P<0,05

Conclusões

A terapia combinatória com REP e MET proporciona um melhor controle glucémico que a monoterapia bem com REP ou com MET em pacientes com DMNI que estejam controlados de forma pouco adequada só com metformina. De facto, o tratamento com MET+REP reduziu a HbA_{1c} deste grupo de pacientes ao valor recomendado pela American Diabetes Association (Asociación Americana de Diabetes) (<7%).

Lisboa, 14 de Agosto de 2001.

Pela Requerente

O Agente Oficial

Gonçalo da Cunha Ferreira

Adjunto do Agente Oficial de
Propriedade Industrial

R. D. João V, 9-2.º dt.º - 1250 LISBOA

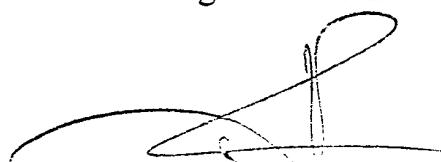
REIVINDICAÇÃO

1. Uso de repaglinida ou N-((trans-4-isopropilciclohexil)-carbonil)-D-fenilalanina para produzir um medicamento caracterizado por ser destinado a ser empregado em combinação com metformina no tratamento da diabetes tipo 2.

Lisboa, 14 de Agosto de 2001.

Pela Requerente

O Agente Oficial



Gonçalo da Cunha Ferreira
Adjunto do Agente Oficial de
Propriedade Industrial
R. D. João V, 9-2.º dt.º - 1250 LISBOA

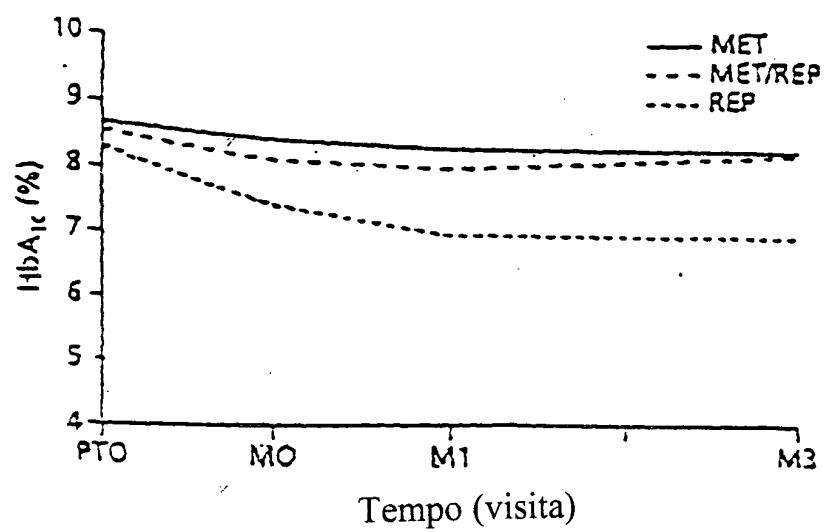


FIG. 1

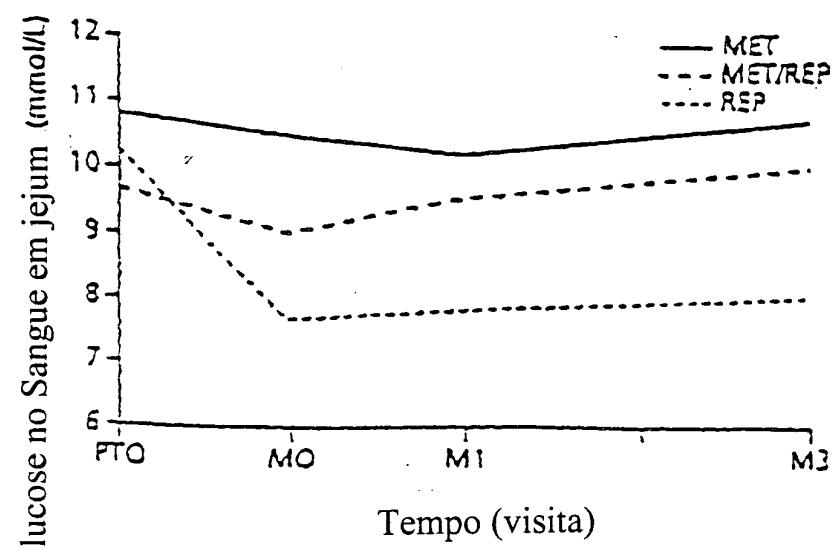


FIG. 2