



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

(21) **PI0904428-0 A2**

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



(51) Int.Cl.:
C07K 14/575 2006.01
A61K 38/22 2006.01
A61K 38/28 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 INSULINA GLARGINA E METFORMINA**

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

(72) Inventor(es): Elisabeth Souhami, Louise Silvestre, Xiaodan Wei

(57) Resumo: MÉTODO DE TRATAMENTO DE DIABETES DO TIPO 2 COMPREENDENDO TERAPIA ADJUVANTE À INSULINA GLARGINA E METFORMINA. A presente invenção refere-se a um método para o tratamento de diabetes melito do tipo 2 compreendendo administração de: (a) desPro³⁸Exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂ e/ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma, (b) insulina glargina e/ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma, (c) metformina e/ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma, a um indivíduo que precisa do mesmo.



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

Descrição

5 O assunto da presente invenção é um método para tratamento de diabetes do tipo 2 com AVE0010 (lixisenatida) como terapia adjuvante à administração de insulina glargina e metformina.

A metformina é um agente hipoglicêmico de biguanida usado no tratamento de diabetes melito do Tipo 2 que não responde à modificação da
10 dieta. A metformina melhora o controle glicêmico aprimorando a sensibilidade à insulina. A metformina é usualmente administrada oralmente.

A insulina é um polipeptídeo tendo 51 resíduos de aminoácido. A insulina consiste na cadeia A tendo 21 resíduos de aminoácido e a cadeia B tendo 30 resíduos de aminoácido. As cadeias são acopladas através de 2
15 ligações em ponte de dissulfeto. Formulações de insulina têm sido usadas há muito tempo para terapia de diabetes melito dos tipos 1 e 2. Recentemente, derivados de insulina e análogos de insulina têm sido usados.

Contudo, o controle de diabetes melito do tipo 2 pela metformina e insulina pode ser insuficiente. Assim, nesses pacientes, medidas adicionais para controle de diabetes melito do tipo 2 pode ser requerido.
20

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

(a) desPro³⁶Exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂ (AVE0010, lixisenatida) e/ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma,

25 (b) insulina glargina e/ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma, e

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

a um indivíduo que precise dos mesmos.

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

O composto desPro³⁶Exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂ (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)

5 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-S-K-K-K-K-K-NH₂

• 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-NH₂

10 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 do C-terminal da sequência de Exendina-4 nativa. AVE0010 compreende seis resíduos de lisina C-terminais não presentes na Exendina-4.

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

20 AVE0010 (desPro³⁶Exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂) 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 podem ser 25 administrados 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).

30 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 farma-

ceuticamente aceitável da mesma pode ser administrada através de uma injeção por dia.

A insulina glargina (Lantus) é insulina Gly(A21)-Arg(B31)-Arg(B32) humana. No contexto da presente invenção, a insulina glargina
5 inclui sais farmaceuticamente aceitáveis da mesma.

A insulina glargina e/ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma pode ser administrada através de injeção (através de injeção subcutânea). Dispositivos de injeção adequados, por exemplo, as assim denominadas "canetas" compreendendo um cartucho compreendendo o ingrediente
10 ativo e uma agulha de injeção, são conhecidos. Insulina glargina e/ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma podem ser administradas em uma quantidade adequada de pelo menos 10 unidades por dia (a dose inicial é de 10 unidades; 80 unidades é a dose máxima possível com a caneta com 1 injeção).

Na presente invenção, insulina glargina e/ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma podem ser administrados em uma dose diária de pelo menos 10 unidades. A insulina glargina e/ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma podem ser administrados através de uma injeção
15 por dia.

Na presente invenção, AVE0010 e/ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo podem ser proporcionados em uma composição líquida. Aqueles versados na técnica conhecem composições líquidas de AVE0010 adequadas para administração subcutânea.

Na presente invenção, insulina glargina e/ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma podem ser proporcionados em uma composição líquida. Aqueles versados na técnica conhecem composições líquidas da insulina glargina adequadas para administração subcutânea.

Uma composição líquida empregada aqui pode ter um pH ácido ou fisiológico. Um pH ácido está, de preferência, na faixa de pH de 1-6,8, pH
25 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 farmaceuticamente 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 empregada aqui pode compreender um conservante adequado. Um conservante adequado pode ser selecionado de fenol, m-cresol, álcool benzílico e éster de ácido p-hidroxibenzóico. Um conservante preferido é m-cresol. Contudo, a composição líquida preferida não contém um conservante.

A composição líquida empregada aqui 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, tais como CaCl₂. 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 comum internacional de 1,1-dimetilbiguanida (Número CAS 657-24-9). Na presente invenção, o termo "metformina" incluir qualquer sal farmacologicamente aceitável da mesma.

Na presente invenção, metformina pode ser administrada oralmente. Aqueles 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, desPro³⁶Exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂ e/ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma são administrados em terapia adjuvante à administração de metformina e insulina glargina.

Na presente invenção, os termos "adjuvante", "tratamento adjuvante" e "terapia adjuvante" se referem ao tratamento de diabetes melito do tipo 2 com metformina, insulina glargina e AVE0010. Metformina, insulina glargina e AVE0010 podem ser administrados dentro de um intervalo de tempo de 24 h. metformina, insulina glargina e AVE0010 podem, cada um, ser administrados em uma dosagem uma vez ao dia. Metformina pode ser administrada através de uma via de administração diferente da insulina glargina e AVE0010. Metformina pode ser administrada oralmente, enquanto que AVE0010 e insulina glargina podem ser administradas subcutaneamente.

O indivíduo a ser tratado através do método da presente invenção pode ter uma concentração de glicose em jejum no plasma de pelo menos 7 mmols/L e/ou uma glicose 2 horas pós-prandial no plasma de pelo menos 11,1 mmol/L. O indivíduo 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.

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 e insulina apenas, por exemplo, com uma dose de pelo menos 1,5 g/dia de metformina e uma dose de insulina de pelo menos 10 unidades, de preferência 15 a 80 U/dia durante 3 meses.

Outro aspecto da presente invenção é uma combinação farmacêutica compreendendo:

- (a) desPro³⁶Exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂ e/ou um sal farmacêuticamente aceitável da mesma,
- (b) insulina glargina e/ou um sal farmacêuticamente aceitável da mesma, e
- (c) metformina e/ou um sal farmacêuticamente aceitável da mesma.

De preferência, a combinação da presente invenção é para o

tratamento de diabetes melito do tipo 2.

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

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

(a) desPro³⁶Exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂ e/ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma,

10 (b) insulina glargina e/ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma,

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

15 para a produção de um medicamento para o tratamento de diabetes melito do tipo 2.

O medicamento compreende desPro³⁶Exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂, insulina glargina e metformina em formulações distintas, conforme descrito aqui.

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

20 **Exemplo**

Tratamento de 2-4 semanas de diabetes do tipo 2 com lixisenatida (AVE0010) como terapia adjuvante à insulina glargina e metformina.

O assunto do exemplo é um estudo multicêntrico, aleatório, controlado por placebo, com grupo paralelo com 2 ramificações, com um período de tratamento duplamente cego de 24 semanas que avalia a eficácia e
25 segurança de Lixisenatida em pacientes com diabetes do tipo 2 insuficientemente controlada com insulina glargina e metformina.

Objetivos primários do estudo

O objetivo primário desse estudo é avaliar os efeitos de lixisenatida sobre o controle glicêmico em comparação com placebo como um tratamento adjuvante à insulina glargina e metformina durante um período de
30 24 semanas.

Objetivos secundários do estudo

Os objetivos secundários são:

- Avaliar os efeitos de lixisenatida (AVE0010) sobre o percentual de pacientes que atingem HbA1c <7 % e < ou = 6,5 %, sobre a glicose no plasma (em jejum, pós-prandial durante um teste de estimulação com refeição padronizado, perfis automonitorados de 7 pontos), peso corporal, doses de insulina glargina.
- Avaliar a segurança e tolerabilidade da lixisenatida como tratamento adjuvante à insulina glargina e metformina.
- Avaliar o impacto de lixisenatida sobre a satisfação com o tratamento usando o Questionário de Satisfação com o Tratamento de Diabetes (estado) (DTSQs) nos países participantes onde ele é validado.

Condição	Intervenção	Fase
Diabetes Mellito do Tipo 2	Fármaco: lixisenatida (AVE0010) Fármaco: placebo Fármaco: insulina glargina (HOE901)	Fase III

Tipo de Estudo: Intervencional

Desenhode Estudo: Tratamento, aleatório, duplo-cego (indivíduo, profissional de saúde, investigador, assessor de resultados), controle com placebo, atribuição paralela, estudo de eficácia

Medidas de Resultado Primário:

- Estimulo em hemoglobina glicada (HbA1c) (estrutura de tempo: 24 semanas, designado como problema de segurança: não)

Medidas de Resultado Secundário:

- Percentual de pacientes com HbA1c <7 %, < ou = 6,5 % (estrutura de tempo: 24 semanas, designado como problema de segurança: não)
- Alteração na glicose pós-prandial no plasma (estrutura de tempo: 24 semanas, designado como problema de segurança: não)
- Alteração na glicose em jejum no plasma (estrutura de tempo:

24 semanas, designado como problema de segurança: não)

- Alteração nos perfis de glicose automonitorada em 7 pontos no plasma (SMPG) (estrutura de tempo: 24 semanas, designado como problema de segurança: não)

5 • Alteração no peso corporal (estrutura de tempo: 24 semanas, designado como problema de segurança: não)

- Alteração na dose de insulina glargina (estrutura de tempo: 24 semanas, designado como problema de segurança: não)

10 • Percentual de pacientes requerendo terapia de resgate durante o período duplamente cego (estrutura de tempo: 24 semanas, designado como problema de segurança: não)

- Alteração no escore de satisfação com o tratamento (questionário DTSQ, estrutura de tempo: 24 semanas, designado como problema de segurança: não)

15 **Recrutamento Estimado: 290**

<u>Ramificações</u>	<u>Intervenções atribuídas</u>
Lixisenatida: Experimental Tratamento de 24 semanas com lixisenatida uma vez ao dia além de insulina glargina (ambas injetadas pela manhã dentro de 1 hora antes do café da manhã) e metformina (pelo menos 1,5 g/dia)	Fármaco: lixisenatida (AVE0010) Solução para injeção subcutânea Fármaco: insulina glargina (HO-E901) Solução para injeção subcutânea
Placebo: Comparador Placebo Tratamento de 24 semanas com placebo uma vez ao dia além de insulina glargina (ambos injetados pela manhã dentro de 1 hora antes do café da manhã) e metformina (pelo menos 1,5 g/dia)	Fármaco: placebo Solução para injeção subcutânea Fármaco: insulina glargina (HO-E901) Solução para injeção subcutânea

Descrição Detalhada

O estudo compreenderá 3 períodos:

- Um período de triagem de até 14 semanas, o qual inclui uma fase de triagem de até 2 semanas e uma fase de inserção de 12 semanas

com introdução e titulação de insulina glargina, além de glargina +/- TZDs.

- Ao final da fase de inserção, pacientes cuja HbA1c (ensaio centralizado) é $>$ ou $= 7\%$ e $<$ ou $= 9\%$ e cuja SMPG em jejum média, calculada a partir das automedicações para os 7 dias antes da visita 12 (semana -1)

5 é menor do que ou igual a 126 mg/dl (7,0 mmol/l) entrarão em um período de tratamento aleatório, duplo-cego, de 24 semanas que compara a lixisenatida com placebo (além de insulina glargina + metformina +/-TZDs).

- Um período de acompanhamento de segurança de 3 dias.

Duração máxima de 39 semanas $\pm$ 7 dias

10 Elegibilidade

Idade elegível para o estudo: 18 anos e mais

Sexo elegível para o estudo: Ambos

Aceita voluntário de saúde: Não

Critérios de inclusão

15 Na triagem

- Pacientes com diabetes melito do tipo 2, conforme definido pela WHO (glicose em jejum no plasma $>$ ou $= 7$ mmols/L (126 mg/dL) ou glicose 2 horas pós-prandial no plasma $>$ ou $= 11,1$ mmols/L (200 mg/dL), diagnosticado pelo menos 1 ano antes da visita de triagem.

20 • Durante pelo menos 3 meses: tratamento com uma dose estável de metformina $>$ ou $= 1,5$ g/dia ou combinação de doses estáveis de metformina $>$ ou $= 1,5$ g/dia com sulfonilureias (SUs) (a ser parada na visita 1) e/ou tiazolidinadionas (TZDs).

- Hemoglobina glicada (HbA1c) $>$ ou $= 7,0$ e $<$ ou $= 10\%$.

25 Ao final da fase de inserção e antes da randomização:

- HbA1c $>$ ou $= 7,0$ e $<$ ou $= 9\%$.

- Glicose Média em jejum no Plasma Automonitorada (SMPG) calculada a partir das auto-medicações para os 7 dias antes da visita 12 (semana -1) é menos do que ou igual a 126 mg/dl (7,0 mmols/l).

30 Critérios de exclusão

Na Triagem:

- Gravidez ou lactação.

- Mulheres com potencial para engravidar sem método contraceptivo adequado.
- Diabetes melito do tipo 1.
- Uma dose não estável de metformina de pelo menos 1,5 g/dia durante pelo menos 3 meses antes da visita de triagem.
- Uso de outros agentes antidiabéticos ou hipoglicêmicos injetáveis que não metformina, sulfonilureia e tiazolidinadionas dentro de 3 meses antes do momento de triagem, uso de fármacos para perda de peso se não em uma dose estável durante pelo menos 3 meses antes da visita de triagem.
- História de hipoglicemia desconhecida.
- 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.
- 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.
- Hipertensão descontrolada ou inadequadamente controlada no momento de triagem com uma pressão sanguínea sistólica ou diastólica em repouso > 180 mmHg ou > 110 mmHg, respectivamente.
- Uso de glicocorticóides 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.

- Deficiência renal definida com creatinina no soro > 1,4 mg/dL em mulheres e > 1,5 mg/dL em homens.

- História de hipersensibilidade à insulina glargina ou qualquer um dos excipientes.

5 • História clinicamente relevante de doença gastrointestinal associada à náusea e vômito prolongados, incluindo (mas não limitado a): gastroparese, doença de refluxo gastroesofageal instável (isto é, que piora) e não controlada (isto é, náusea e vômito prolongados) requerendo tratamento médico dentro de 6 meses antes do momento de triagem.

10 • Qualquer tratamento anterior com lixisenatida (por exemplo, participação em um estudo anterior com lixisenatida).

- Reação alérgica a qualquer agonista do receptor GLP-1 no passado (por exemplo, exenatida, liraglutida) ou ao metacresol.

15 Critérios adicionais de exclusão durante ou no final da fase de inserção antes de distribuição aleatória:

- Consentimento informado por escrito (paciente que não deseja continuar ou falha em retornar).

- SMPG média em jejum calculada a partir das automedicações durante os 7 dias antes da visita 12 (semana -1) é >126 mg/dl (7,0 mmols/l).

20 • HbA1c medida na visita 12 (semana -1) é <7% ou >9 %.

- Amilase e/ou lipase > 3 vezes o limite máximo da faixa laboratorial normal na visita 12 (semana -1).

A informação acima não se destina a conter todas as considerações relevantes à participação potencial do paciente em um ensaio clínico.

Listagem de Sequências

<110> Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

<120> MÉTODO DE TRATAMENTO DE DIABETES DO TIPO 2 COMPREENDENDO TERAPIA ADJUVANTE À INSULINA GLARGINA E METFORMINA".

<130> DE2009/200

<160> 2

<170> PatentIn version 3.3

<210> 1

<211> 44

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> AVE0010 (44 AS)

Posição 44 (Lys) é amidado

<400> 1

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Leu Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Ser Lys Lys Lys Lys Lys
35 40

<210> 2

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Heloderma Suspectum

Posição 39 (Ser) é amidado

<400> 2

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

REIVINDICAÇÕES

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

5 (a) desPro³⁶Exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂ e/ou um sal farmacêuticamente aceitável da mesma,

(b) insulina glargina e/ou um sal farmacêuticamente aceitável da mesma,

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

10 a um indivíduo que precisa do mesmo.

2. Método de acordo com a reivindicação 1, em que desPro³⁶Exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂ e/ou um sal farmacêuticamente aceitável da mesma são administrados subcutaneamente.

15 3. Método de acordo com a reivindicação 1 ou 2, em que insulina glargina e/ou um sal farmacêuticamente aceitável da mesma são administrados subcutaneamente.

4. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, em que a metformina é administrada oralmente.

20 5. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, em que desPro³⁶Exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂ e/ou um sal farmacêuticamente aceitável da mesma são administrados em uma terapia adjuvante à administração de metformina e insulina glargina.

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

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

8. Método de acordo com a reivindicação 9, em que o tratamento com uma dose de pelo menos 1,5 g/dia de metformina e pelo menos 10 unidades/dia de insulina apenas durante três meses não controla adequadamente o diabetes melito do tipo 2.

9. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações pre-

cedentes, em que o indivíduo a ser tratado tem um valor de HbA1c na faixa de 7% a 10% e/ou uma concentração de glicose em jejum no plasma de pelo menos 7 mmols/L e/ou glicose 2 horas pós-prandial no plasma de pelo menos 11,1 mmols/L.

5 10. Combinação farmacêutica compreendendo:

(a) desPro³⁶Exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂ e/ou um sal farmacêuticamente aceitável da mesma,

(b) insulina glargina e/ou um sal farmacêuticamente aceitável da mesma, e

10 (c) metformina e/ou um sal farmacêuticamente aceitável da mesma.

11. Combinação de acordo com a reivindicação 10, em que a combinação é para o tratamento de diabetes melito do tipo 2.

12. Uso de uma combinação de:

15 (a) desPro³⁶Exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂ e/ou um sal farmacêuticamente aceitável da mesma,

(b) insulina glargina e/ou um sal farmacêuticamente aceitável da mesma,

20 (c) metformina e/ou um sal farmacêuticamente aceitável da mesma,

para a produção de uma composição farmacêutica para o tratamento de diabetes melito do tipo 2.

PI0904418-0

RESUMO

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

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

 (a) desPro³⁶Exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂ e/ou um sal farmacêuticamente aceitável da mesma,

 (b) insulina glargina e/ou um sal farmacêuticamente aceitável da
10 mesma,

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

 a um indivíduo que precisa do mesmo.