

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **201300213** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2013.06.28

(22) Дата подачи заявки
2007.05.03

(51) Int. Cl. *A61K 31/522* (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
A61P 9/04 (2006.01)

(54) **ПРИМЕНЕНИЕ ИНГИБИТОРОВ DPP IV**

(31) **06009203.8**

(32) **2006.05.04**

(33) **EP**

(62) **200802204; 2007.05.03**

(71) Заявитель:
**БЁРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ
ИНТЕРНАЦИОНАЛЬ ГМБХ (DE)**

(72) Изобретатель:
**Дуги Клаус, Химмельсбах Франк,
Марк Михаэль (DE)**

(74) Представитель:
**Веселицкая И.А., Кузенкова Н.В.,
Веселицкий М.Б., Каксис Р.А.,
Белоусов Ю.В., Куликов А.В.,
Кузнецова Е.В. (RU)**

(57) В заявке описано применение выбранных ингибиторов DPP IV для лечения физиологических функциональных нарушений, а также для снижения риска возникновения таких физиологических функциональных нарушений у пациентов соответствующих групп риска. В заявке описано также применение указанных ингибиторов DPP IV в сочетании с действующими веществами других классов, что позволяет добиться лучших результатов в лечении подобных физиологических функциональных нарушений. Для подобного применения ингибиторов DPP IV на их основе можно готовить соответствующие лекарственные средства.

A1

201300213

201300213

A1

5

10

15

Заявка №
Заявитель Бёрингер Ингельхайм
Интернациональ ГмбХ, DE

ПРИМЕНЕНИЕ ИНГИБИТОРОВ DPP IV

20

25

Настоящее изобретение относится к применению выбранных ингибиторов DPP IV для лечения физиологических функциональных нарушений, а также для снижения риска возникновения таких физиологических функциональных нарушений у пациентов соответствующих групп риска. Изобретение относится также к применению указанных ингибиторов DPP IV в сочетании с действующими веществами других классов, что позволяет добиться лучших результатов в лечении подобных физиологических функциональных нарушений. Для подобного применения ингибиторов DPP IV на их основе можно готовить соответствующие лекарственные средства.

30

Фермент DPP IV (дипептидилпептидаза IV), известный также под названием CD26, представляет собой серинпротеазу, которая способствует отщеплению дипептидов у белков с пролиновым или аланиновым остатком на N-конце. Тем самым ингибиторы DPP IV влияют на уровень биоактивных

пептидов, включая пептид GLP-1, в плазме крови и считаются многообещающими молекулами в лечении сахарного диабета.

Отнесенный к аутоиммунным заболеваниям сахарный диабет типа 1 встречается преимущественно у молодых людей в возрасте до 30-ти лет. При этом при соответствующей генетической предрасположенности под влиянием различных факторов развивается инсулит с последующим разрушением В-клеток, в результате чего поджелудочная железа становится способна вырабатывать инсулин лишь в существенно меньших количествах или даже полностью перестает вырабатывать его.

Сахарный же диабет типа 2 не рассматривается как аутоиммунное заболевание и проявляется в том, что уровень сахара в крови натощак превышает 125 мг глюкозы на дл плазмы, при этом определение глюкозы в крови является стандартным методом анализа в повседневной медицинской практике. Основания подозревать у пациента преддиабет (преддиабетическое состояние) можно в том случае, когда уровень сахара в крови натощак превышает максимальное нормальное значение, равное 99 мг глюкозы на дл плазмы, но не превышает релевантного для диабета предельного значения, равного 125 мг глюкозы на дл плазмы. В этом случае говорят также о патологически повышенном содержании глюкозы натощак ("нарушенный уровень глюкозы натощак" (*англ.* "impaired fasting glucose")). Другим признаком, указывающим на преддиабетическое состояние, является нарушенная толерантность к глюкозе, т.е. состояние, при котором при проведении пробы на толерантность к глюкозе ее уровень в крови через 2 часа после приема натощак 75 г глюкозы составляет от 140 до 199 мг на дл плазмы.

У больного диабетом через 2 часа после приема натощак 75 г глюкозы уровень сахара в крови, определяемый пробой на толерантность к глюкозе, превышает 199 мг глюкозы на дл плазмы. При проведении пробы на толерантность к глюкозе исследуемому после голодания в течение 10-12 ч дают принять перорально 75 г глюкозы и сразу же после приема глюкозы, а также через 1 ч, соответственно через 2 ч после приема глюкозы определяют уровень сахара в крови. У здорового человека уровень сахара в крови перед приемом глюкозы должен лежать в пределах от 60 до 99 мг на дл плазмы, через час после приема глюкозы должен быть ниже 200 мг на дл плазмы, а по истечении 2 часов после приема глюкозы должен быть ниже 140 мг на дл плазмы. Содержание же

сахара в крови по истечении 2 часов после приема глюкозы на уровне от 140 до 199 мг свидетельствует также о нарушенной толерантности к глюкозе или иногда о непереносимости глюкозы.

5 При терапевтическом контроле за сахарным диабетом первостепенное значение имеет уровень гемоглобина HbA1c в крови, представляющего собой продукт неферментативного гликозилирования (гликирования) β-цепи гемоглобина. Гемоглобин HbA1c, поскольку его образование в основном зависит от уровня сахара в крови и времени жизни эритроцитов, по типу "памяти", хранящей информацию об уровне сахара в крови, отражает среднее его значение 10 за истекшие 4-12 недель. Страдающие диабетом пациенты, у которых содержание гемоглобина HbA1c в крови за счет интенсифицированной терапии диабета длительно поддерживается на приемлемом уровне (т.е. ниже 6,5% от общего гемоглобина в образце крови), гораздо лучше защищены от диабетической микроангиопатии. У больного диабетом концентрацию 15 гемоглобина HbA1c можно существующими методами лечения диабета снижать в среднем на величину порядка 1,0-1,5%. Однако подобного снижения концентрации гемоглобина HbA1c оказывается достаточным не для всех больных диабетом для уменьшения у них уровня гемоглобина HbA1c до требуемых значений, лежащих ниже 6,5%, предпочтительно ниже 6%.

20 Наиболее показательным признаком, указывающим на наличие комплексного нарушения обмена веществ – преддиабета, является возможность выявления у пациента инсулинорезистентности. Следует отметить, что превышение потребностью одного человека в инсулине для поддержания его глюкозного гомеостаза в 2-3 раза потребности другого человека в инсулине 25 может не являться прямым указанием на наличие патологического состояния. Наиболее информативным методом выявления инсулинорезистентности является гиперинсулинемический эугликемический "клэмп"-тест (гиперинсулинемическая эугликемическая нагрузка). Этим методом определяют отношение концентрации 30 инсулина в крови к концентрации глюкозы в крови при комбинированной длительной инфузии инсулина одновременно с глюкозой. Об инсулинорезистентности можно говорить в том случае, когда степень поглощения (усвоения) глюкозы лежит ниже 25-го перцентиля от исследовавшейся фоновой популяции (согласно определению ВОЗ). Несколько менее сложными по сравнению с исследованием "клэмп"-методом являются так

называемые минимальные модели, при использовании которых в ходе внутривенной пробы на толерантность к глюкозе через заданные временные интервалы измеряют концентрации инсулина и глюкозы в крови и на основе полученных данных оценивают инсулинорезистентность. Другим методом выявления инсулинорезистентности является математическая модель НОМА (от англ. "Homeostasis Model Assessment", модельная оценка гомеостаза). В этом случае инсулинорезистентность оценивают по концентрации глюкозы и инсулина в плазме натощак. Однако этот метод не позволяет отличить печеночную инсулинорезистентность от периферической. В повседневной практике все эти методы мало пригодны для оценки инсулинорезистентности. В повседневной клинической практике для оценки инсулинорезистентности обычно используют иные параметры. Предпочтительно в этих целях использовать, например, метод, основанный на определении концентрации триглицеридов в крови пациента, поскольку между повышенным уровнем триглицеридов и наличием инсулинорезистентности существует значимая корреляция.

На практике используют несколько упрощенный подход, в соответствии с которым исходят из того, что об инсулинорезистентности у человека можно говорить при наличии по меньшей мере двух следующих признаков:

- 1) наличие избыточного веса или ожирения,
- 2) наличие повышенного кровяного давления,
- 3) наличие дислипидемии (измененного общего содержания липидов в крови),
- 4) наличие по меньшей мере одного родственника первой степени с диагностированной нарушенной толерантностью к глюкозе или диабетом типа 2.

Об избыточном весе говорят при этом в том случае, когда индекс (или показатель) массы тела (ИМТ), который рассчитывается как отношение измеренной в килограммах массы тела к возведенному в квадрат росту в метрах, составляет от 25 до 30 кг/м². При явном ожирении ИМТ превышает 30 кг/м².

Из приведенного выше определения инсулинорезистентности со всей очевидностью непосредственно следует, что для его лечения снижающие кровяное давление (гипотензивные) средства пригодны и показаны в том случае,

когда у пациента выявлен, в частности, такой признак, как повышенное кровяное давление.

Аналогичным образом все основания подозревать у человека преддиабетическое состояние можно и при наличии условий, указывающих на наличие метаболического синдрома, основным признаком которого является инсулинорезистентность. Согласно директивам АТР ІНІNCEP (Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) в Journal of the American Medical Association 285, 2001, сс. 2486-2497) о метаболическом синдроме у пациента говорят при наличии по меньшей мере трех следующих признаков:

- 1) наличие ожирения нижней части туловища, когда у мужчин объем (окружность) талии превышает 40 дюймов или 102 см, а у женщин превышает 35 дюймов или 94 см,
- 2) наличие повышенного уровня триглицеридов в крови, составляющего более 150 мг/дл,
- 3) наличие у мужчин пониженного уровня входящего в состав липопротеинов высокой плотности (ЛВП) холестерина, составляющего менее 40 мг/дл,
- 4) наличие повышенного кровяного давления, когда систолическое давление превышает 130, а диастолическое – 85 мм рт.ст.,
- 5) наличие повышенного уровня сахара в крови натощак, составляющего более 110 мг/дл.

Из приведенного выше определения метаболического синдрома со всей очевидностью непосредственно следует, что для его лечения гипотензивные средства пригодны и показаны в том случае, когда у пациента выявлено, в частности, повышенное кровяное давление.

Основания предполагать наличие преддиабетического состояния имеются и в том случае, когда концентрация триглицеридов в крови превышает 150 мг/дл. Подобное подозрение усиливается при низком уровне входящего в состав ЛВП холестерина в крови. У женщин за низкий уровень входящего в состав ЛВП холестерина (ЛВП-холестерина) считается уровень ниже 55 мг на дл плазмы, а у мужчин – ниже 45 мг на дл плазмы. Метод определения уровня триглицеридов и ЛВП-холестерина в крови также относится к стандартным методам анализа в медицине и описан, например, у Thomas L. (ред.) в "Labor und Diagnose", изд-во

ТН-Books Verlagsgesellschaft mbH, Frankfurt/Main, 2000. Подозрение на наличие преддиабетического состояния дополнительно усиливается в том случае, когда уровень сахара в крови натощак одновременно превышает 99 мг глюкозы на дл плазмы.

5 Гестационным диабетом (диабетом беременных) называют форму сахарной болезни, возникающей во время беременности и обычно вновь прекращающейся непосредственно после родов. Гестационный диабет диагностируют путем скрининг-исследования, проводимого в период между 24-й и 28-й неделями беременности. Речь при этом преимущественно идет о простом скрининг-тесте, 10 при котором через один час после введения 50 г раствора глюкозы определяют уровень сахара в крови. Если этот измеряемый через 1 ч после введения глюкозы показатель превышает 140 мг/дл, то существует подозрение на наличие гестационного диабета. Для окончательной постановки диагноза можно 15 проводить стандартную пробу на толерантность к глюкозе с приемом 75 г глюкозы.

 Гипергликемия представляет собой функциональное нарушение, для которого характерен слишком высокий уровень глюкозы в крови, а именно: либо в состоянии натощак (содержание глюкозы в крови повышено до значений в интервале от 100 до 125 мг/дл, соответственно при диабетической 20 гипергликемии превышает 125 мг/дл при нормальном уровне, составляющем менее 100 мг/дл), либо в состоянии не натощак (содержание глюкозы в крови превышает 180 мг/дл).

 Под адренергическим постпрандиальным синдромом (реактивной гипогликемией) в медицине подразумевается функциональное нарушение, при 25 котором несоразмерно высокий уровень инсулина в крови приводит к снижению уровня сахара в крови (гипогликемия) из-за диспропорции между быстро распадающимися углеводами и более длительно сохраняющимся после приема пищи высоким уровнем инсулина в крови.

 Диабетической стопой называют поражения стоп вследствие сахарного 30 диабета, первопричиной которого является полиневропатия, обусловленная недостаточной регуляцией обмена веществ. Диабетическую стопу диагностируют по появлению на стопе типичных поражений (например, язв) при существующем сахарном диабете.

Диабетической язвой называют язвенный воспалительный дефект кожи у больного сахарным диабетом. Диабетическую язву диагностируют на основании типичного анамнеза и обследования тела (например, осмотра стоп).

5 О диабетической гиперлипидемии говорят в том случае, когда у больного сахарным диабетом обнаружен повышенный уровень общего холестерина или, что более типично при диабетической гиперлипидемии, повышенный уровень триглицеридов в плазме с одновременным снижением уровня ЛВП-холестерина или без такого снижения.

10 О диабетической дислипидемии говорят в том случае, когда уровень общего холестерина не повышен, однако изменено распределение входящего в состав липопротеинов высокой плотности холестерина (ЛВП-холестерина) и входящего в состав липопротеинов низкой плотности холестерина (ЛНП-холестерина), т.е. когда у пациента обнаружен слишком низкий уровень ЛВП-холестерина (например, менее 55 мг/дл для женщин и менее 45 мг/дл для
15 мужчин).

О сердечной недостаточности говорят в том случае, когда либо субъективные симптомы, либо объективные данные обследования указывают на неспособность сердца обеспечивать необходимый выброс крови. В качестве примера субъективных симптомов можно назвать одышку под нагрузкой или в покое. К объективным данным обследования относятся, например, сниженный
20 сердечный выброс при ультразвуковом исследовании (пониженная фракция изгнания), застой в легких, обнаруживаемый при рентгенологическом исследовании, и/или сокращенная дистанция при ходьбе.

Некоторые выбранные ингибиторы DPP IV особо пригодны для
25 приготовления лекарственного средства, предназначенного для терапии пациентов, у которых диагностировано медицинское, соответственно физиологическое функциональное нарушение, выбранное из группы, включающей преддиабет, непереносимость глюкозы (нарушенная толерантность к глюкозе (*англ.* "impaired glucose tolerance")), патологически повышенное
30 содержание глюкозы натощак (нарушенный уровень глюкозы натощак), диабетическую стопу, диабетическую язву, диабетическую гиперлипидемию, диабетическую дислипидемию, вновь диагностированный диабет типа 1 (для сохранения остаточной секреции инсулина поджелудочной железой), гестационный диабет (диабет беременных), гипергликемию, адренергический

постпрандиальный синдром (реактивную гипогликемию) и сердечную недостаточность.

Такие лекарственные средства можно также использовать для уменьшения существующего несмотря на лечение риска ухудшения глюкозного обмена, существующего несмотря на лечение риска повышения уровня гемоглобина HbA1c, существующего несмотря на лечение риска повышения уровня глюкозы натощак, существующего несмотря на лечение риска проявления диабета типа 2, существующего несмотря на лечение риска развития диабетической стопы, существующего несмотря на лечение риска развития диабетической язвы, существующего несмотря на лечение риска развития диабетической гиперлипидемии или существующего несмотря на лечение риска развития диабетической дислипидемии, для уменьшения существующего несмотря на лечение риска возникновения необходимости в инсулинотерапии или для снижения риска возникновения макроваскулярных осложнений.

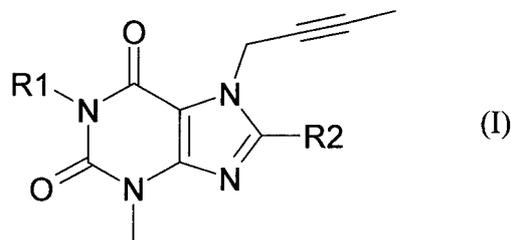
В качестве примеров подобных макроваскулярных осложнений можно назвать инфаркт миокарда, острый коронарный синдром, нестабильную стенокардию, стабильную стенокардию, геморрагический или ишемический инсульт, облитерирующий эндартериит, кардиомиопатию, левожелудочковую недостаточность, правожелудочковую недостаточность, тотальную сердечную недостаточность, нарушения сердечного ритма и рестеноз сосудов. Все такие макроваскулярные осложнения известны специалистам в данной области и подробно описаны в широко распространенных учебниках.

Помимо этого после трансплантации панкреатических островков (островков Лангенгранса) или β -клеток (базофильных инсулоцитов) такие вещества могут использоваться для повышения жизнеспособности и усиления секреторной способности клеток и тем самым для обеспечения благоприятного протекания посттрансплантационных процессов. Наряду с этим подобные вещества могут также использоваться на стадии выделения и трансплантации панкреатических островков или β -клеток, для чего такие вещества добавляют в обычную среду для выделения или хранения панкреатических островков или β -клеток в приемлемой концентрации, составляющей от 1 нмоля/л до 1 мкмоля/л, предпочтительно в концентрации от 1 до 100 нмолей/л. Таким путем удастся повысить качество трансплантируемого материала. Качество трансплантируемого материала повышается прежде всего при добавлении

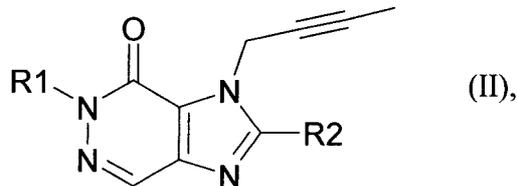
ингибиторов DPP IV в сочетании с пептидом GLP-1 (глюкагоноподобный пептид 1), предпочтительно в концентрации от 1 до 100 нмоль/л. Соответствующие среды для выделения или хранения панкреатических островков или β -клеток, а также соответствующие методы повышения их жизнеспособности и усиления их секреторной способности путем добавления ингибиторов DPP IV к используемым средам являются следующим объектом изобретения.

Указанные ингибиторы пригодны далее для лечения различных форм артрита, но прежде всего ревматоидного артрита.

Согласно настоящему изобретению выбранные ингибиторы DPP IV можно представить структурной формулой (I)



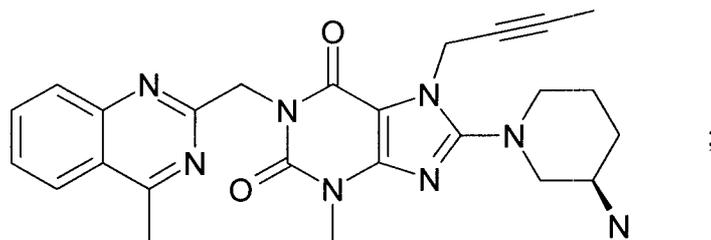
или структурной формулой (II)



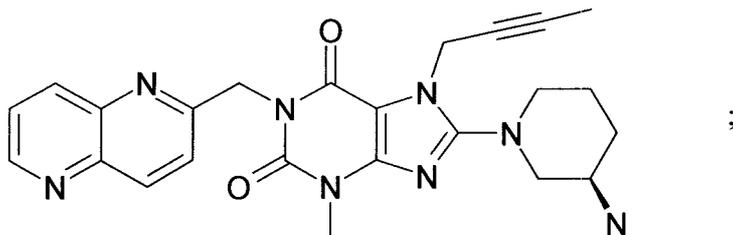
где R1 обозначает ([1,5]нафтиридин-2-ил)метил, (хиназолин-2-ил)метил, (хиноксалин-6-ил)метил, (4-метилхиназолин-2-ил)метил, 2-цианобензил, (3-цианохинолин-2-ил)метил, (3-цианопиридин-2-ил)метил, (4-метил-пиримидин-2-ил)метил или (4,6-диметилпиримидин-2-ил)метил, а R2 обозначает 3-(R)-аминопиперидин-1-ил, (2-амино-2-метилпропил)метиламиногруппу или (2-(S)-аминопропил)метиламиногруппу.

К особенно предпочтительным ингибиторам DPP IV относятся следующие соединения и их терапевтически эффективные соли:

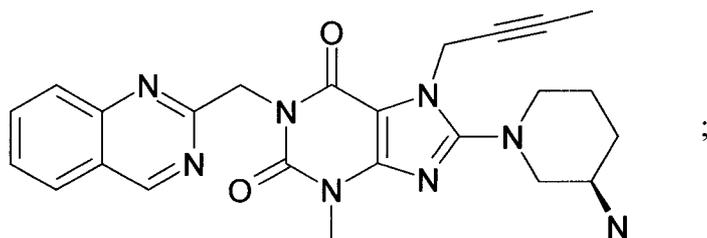
– 1-[(4-метилхиназолин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-(3-(R)-аминопиперидин-1-ил)ксантин (см. WO 2004/018468, пример 2(142):



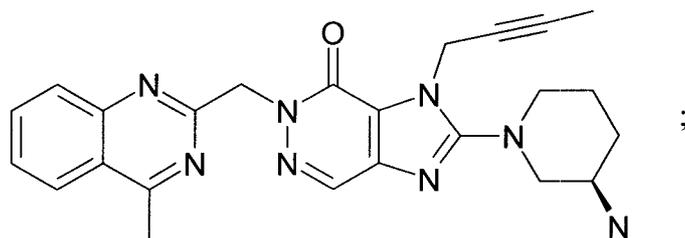
– 1-[[1,5]нафтиридин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-((*R*)-3-аминопиперидин-1-ил)ксантин (см. WO 2004/018468, пример 2(252));



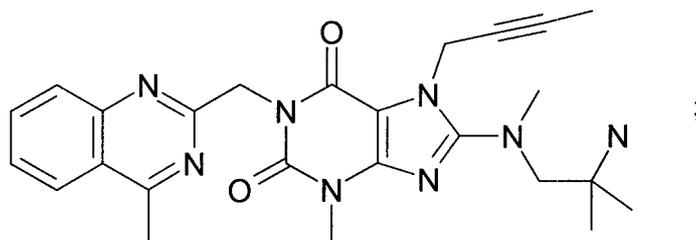
5 – 1-[(хиназолин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-((*R*)-3-аминопиперидин-1-ил)ксантин (см. WO 2004/018468, пример 2(80));



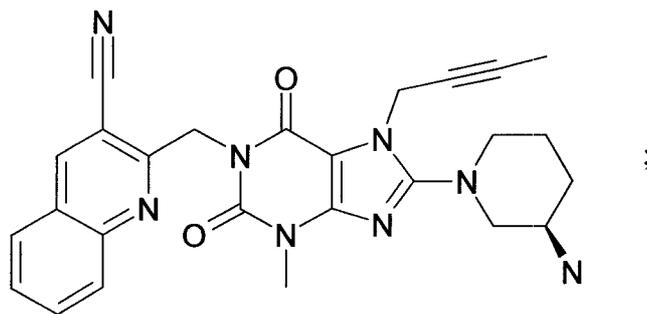
10 – 2-((*R*)-3-аминопиперидин-1-ил)-3-(бут-2-инил)-5-(4-метилхиназолин-2-илметил)-3,5-дигидроимидазо[4,5-d]пиридазин-4-он (см. WO 2004/050658, пример 136):



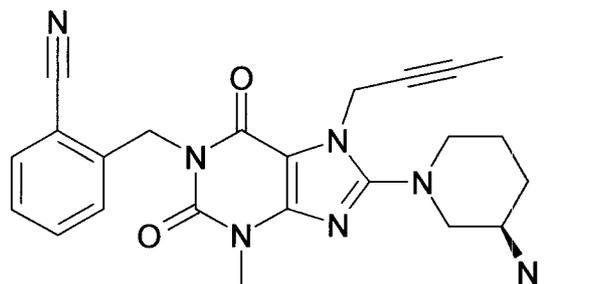
– 1-[(4-метилхиназолин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-[(2-амино-2-метилпропил)метиламино]ксантин (см. WO 2006/029769, пример 2(1));



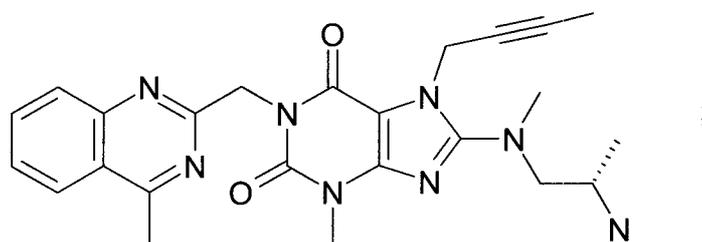
– 1-[(3-цианохинолин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-((*R*)-3-аминопиперидин-1-ил)ксантин (см. WO 2005/085246, пример 1(30)):



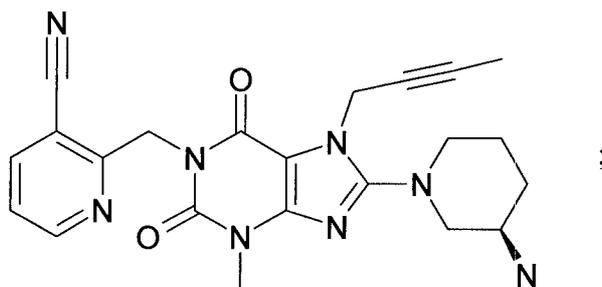
5 – 1-(2-цианобензил)-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-((*R*)-3-аминопиперидин-1-ил)ксантин (см. WO 2005/085246, пример 1(39)):



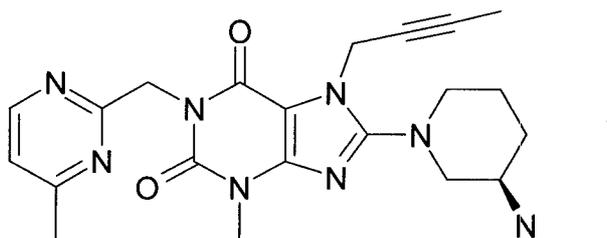
– 1-[(4-метилхиназолин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-[(*S*)-(2-аминопропил)метиламино]ксантин (см. WO 2006/029769, пример 2(4)):



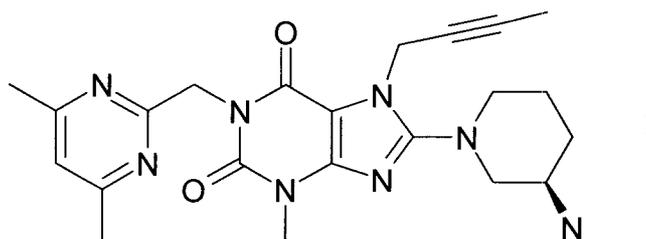
10 – 1-[(3-цианопиридин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-((*R*)-3-аминопиперидин-1-ил)ксантин (см. WO 2005/085246, пример 1(52)):



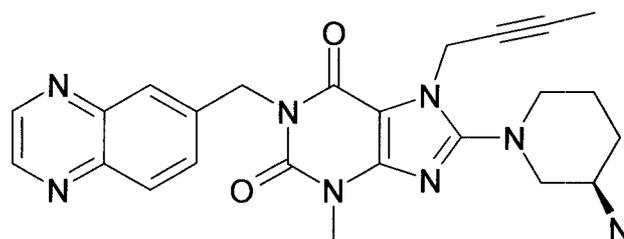
– 1-[(4-метилпиримидин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-((*R*)-3-аминопиперидин-1-ил)ксантин (см. WO 2005/085246, пример 1(81)):



5 – 1-[(4,6-диметилпиримидин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-((*R*)-3-аминопиперидин-1-ил)ксантин (см. WO 2005/085246, пример 1(82)):



– 1-[(хиноксалин-6-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-((*R*)-3-аминопиперидин-1-ил)ксантин (см. WO 2005/085246, пример 1(83)):



10

15

Эти ингибиторы DPP IV превосходят структурно сопоставимые с ними ингибиторы DPP IV, поскольку они обладают исключительно высокой эффективностью и продолжительностью действия в сочетании с оптимальными фармакологическими свойствами, способностью селективно связываться с соответствующими рецепторами и оптимальным профилем побочных действий или при применении в комбинации с другими фармацевтическими действующими веществами позволяют добиться неожиданных преимуществ или

улучшений в терапии. Получение таких ингибиторов DPP IV описано в указанных публикациях.

Поскольку различные метаболические функциональные нарушения часто возникают одновременно, нередко представляется целесообразным комбинировать между собой несколько разных механизмов действия. Так, в частности, в зависимости от диагностированных функциональных нарушений добиться лучших результатов в их лечении можно, используя ингибитор DPP IV в комбинации с действующим веществом другого типа, выбранным из группы антидиабетических средств других классов, прежде всего из группы действующих веществ, снижающих уровень сахара или липидов в крови, повышающих уровень ЛВП в крови, снижающих кровяное давление или показанных при лечении атеросклероза или ожирения.

Для достижения необходимого действия ингибиторы DPP IV целесообразно вводить в организм от 1 до 4 раз в день в дозе, которая при внутривенном введении составляет от 0,1 до 10 мг, предпочтительно от 0,25 до 5 мг, а при пероральном введении составляет от 0,5 до 100 мг, предпочтительно от 2,5 до 50 мг. С этой целью ингибиторы DPP IV, необязательно в сочетании с действующим веществом другого типа, перерабатывают совместно с одним или несколькими обычными инертными носителями и/или разбавителями, например, с кукурузным крахмалом, лактозой, тростниковым сахаром, микрокристаллической целлюлозой, стеаратом магния, поливинилпирролидоном, лимонной кислотой, винной кислотой, водой, водой/этанолом, водой/глицерином, водой/сорбитом, водой/полиэтиленгликолем, пропиленгликолем, цетилстеариловым спиртом, карбоксиметилцеллюлозой или жиросодержащими веществами, такими как отвержденный жир, или их приемлемыми смесями, в обычные галеновые формы, такие как таблетки, драже, капсулы, порошки, суспензии или суппозитории.

Лекарственные формы с применяемыми согласно изобретению ингибиторами DPP IV изготавливают, таким образом, с использованием допущенных к применению в технологии приготовления лекарственных средств вспомогательных веществ по методам, описанным в уровне техники. В качестве примера подобных вспомогательных веществ можно назвать разбавители, связующие, носители, наполнители, скользящие вещества, способствующие растеканию средства, ингибиторы кристаллизации, разрыхлители, гидротропные

солюбилизаторы, красители, регуляторы pH, поверхностно-активные вещества и эмульгаторы.

В качестве примера пригодных для применения в технологии приготовления лекарственных средств разбавителей можно назвать порошковую целлюлозу, гидрофосфат кальция, эритрит, гидроксипропилцеллюлозу (с низкой степенью замещения), маннит, предварительно желатинизированный крахмал или ксилит.

В качестве примера пригодных для применения в технологии приготовления лекарственных средств связующих можно назвать сополимеры винилпирролидона с другими производными винила (коповидон), гидроксипропилметилцеллюлозу (ГПМЦ), гидроксипропилцеллюлозу (ГПЦ) поливинилпирролидон (повидон), предварительно желатинизированный крахмал или гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения.

В качестве примера пригодных для применения в технологии приготовления лекарственных средств скользящих веществ можно назвать тальк, полиэтиленгликоль, бегенат кальция, стеарат кальция, гидрогенизованное касторовое масло или стеарат магния.

В качестве примера пригодных для применения в технологии приготовления лекарственных средств разрыхлителей можно назвать кукурузный крахмал или кросповидон.

Для приготовления фармацевтических композиций с применяемыми согласно изобретению ингибиторами DPP IV можно использовать следующие способы:

– прямое таблетирование порошковых смесей с действующим веществом совместно с приемлемыми таблетировочными вспомогательными веществами,

– гранулирование совместно с приемлемыми вспомогательными веществами с последующим смешением гранулята с приемлемыми вспомогательными веществами и таблетированием, а также нанесением пленочного покрытия или

– расфасовывание порошковых смесей или гранулятов в капсулы.

В качестве примера приемлемых методов гранулирования можно назвать следующие:

– влажное гранулирование в смесителе интенсивного действия с последующей сушкой в псевдооживленном слое,

- гранулирование в одном аппарате,
- гранулирование в псевдооживленном слое или
- сухое гранулирование (например, путем уплотнения на валках) совместно

с приемлемыми вспомогательными веществами с последующим
5 таблетированием или расфасовыванием в капсулы.

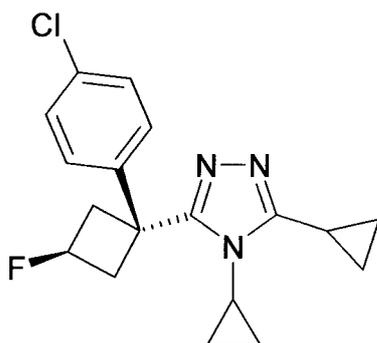
Указанные ингибиторы DPP IV можно также использовать в комбинации с
действующими веществами других типов, что позволяет добиться лучших
результатов в лечении описанных выше физиологических функциональных
нарушений. При подобном комбинированном лечении действующие вещества
10 можно применять в виде свободной комбинации либо в виде фиксированной
комбинации, например, в составе одной таблетки или капсулы. Необходимые
для этого фармацевтические композиции с используемыми в комбинации между
собой действующими веществами либо имеются в продаже в виде
соответствующих лекарственных средств, либо их можно приготавливать
15 традиционными способами. Имеющиеся в продаже в виде лекарственных
средств действующие вещества многократно описаны в уровне техники,
например, в регистре лекарственных средств "Rote Liste[®]", ежегодно издаваемом
Федеральным союзом фармацевтической промышленности (Германия)
(Bundesverband der pharmazeutischen Industrie), или в ежегодно обновляемом
20 сборнике с информацией о производителях отпускаемых по рецепту
лекарственных средств, называемом "Physicians' Desk Reference".

В качестве примера антидиабетических средств, которые можно
использовать в комбинации с ингибиторами DPP IV, можно назвать метформин,
сульфонилмочевины, такие как глибенкламид, толбутамид, глимепирид,
25 глипизид, гликвидон (Gliquidon), глиборнурид и гликлазид, натеглинид,
репаглинид, тиазолидиндионы, такие как росиглитазон и пиоглитазон,
модуляторы рецептора PPAR γ , такие как метаглитасен (Metaglidasen), агонисты
рецептора PPAR γ , такие как GI 262570, антагонисты рецептора PPAR γ ,
модуляторы рецептора PPAR γ/α , такие как тезаглитазар, мураглитазар и KRP297,
30 модуляторы рецептора PPAR $\gamma/\alpha/\delta$, активаторы АМПК, такие как АICAR,
ингибиторы ацетил-КоА–карбоксилазы (ACC1 и ACC2), ингибиторы
диацилглицерол-ацетилтрансферазы (DGAT), агонисты GCRP-протеина на
поверхности β -клеток панкреатических островков, такие как агонисты SMT3-

рецептора и GPR119, ингибиторы 11 β -HSD, агонисты или аналоги FGF19, блокаторы α -глюкозидазы, такие как акарбоза, воглибоза и миглитол, α_2 -антагонисты, инсулин и его аналоги, такие как человеческий инсулин, инсулин лизпро, инсулин глузиллин, полученный методом рекомбинантных ДНК инсулин аспарт, НПХ-инсулин, инсулин детемир, инсулин-цинк суспензия и инсулин гларгин, пептид, угнетающий секрецию желудка (GIP), прамлинтид, амилин или GLP-1 и аналоги GLP-1, такие как эксендин-4, ингибиторы SGLT2, такие как KGT-1251, ингибиторы (белок-тирозин)-фосфатазы, ингибиторы глюкозо-6-фосфатазы, модуляторы фруктозо-1,6-бисфосфатазы, модуляторы гликогенфосфорилазы, антагонисты глюкагонового рецептора, ингибиторы фосфоенолпируваткарбокскиназы (PEPCK), ингибиторы [пируватдегидрогеназа]-киназы (PDK), ингибиторы тирозин-киназ (в дозе от 50 до 600 мг), таких как киназа PDGF-рецептора (см. EP-A-564409, WO 98/35958, US 5093330, WO 2004/005281 и WO 2006/041976), модуляторы глюкокиназы/регуляторного белка, включая активаторы глюкокиназы, ингибиторы [гликогенсинтаза]-киназы, ингибиторы содержащей SH2-домен инозитол-5-фосфатазы типа 2 (SHIP2), ингибиторы IKK, такие как высокодозированный салицилат, ингибиторы JNK1, ингибиторы (протеинкиназы C)-тета, β_3 -агонисты, такие как ритобегрон, YM 178, солабегрон, талибегрон, N-5984, GRC-1087, рафабегрон и FMP825, ингибиторы альдозоредуктазы (альдегидредуктазы), такие как AS 3201, зенарестат, фидарестат, эпалрестат, ранирестат, NZ-314, CP-744809 и CT-112, SGLT-1, соответственно ингибиторы SGLT-2, ингибиторы канала KV 1.3, модуляторы GPR40, ингибиторы SCD-1, антагонисты CCR-2 и другие ингибиторы DPP IV.

Примеры ингибиторов 11 β -HSD1 описаны в WO 2007/013929, WO 2007/007688, WO 2007/003521, WO 2006/138508, WO 2006/135795, WO 2006/135667, WO 2006/134481, WO 2006/134467, WO 2006/132436, WO 2006/132197, WO 2006/113261, WO 2006/106423, WO 2006/106052, WO 2006/105127, WO 2006/104280, WO 2006/100502, WO 2006/097337, WO 2006/095822, WO 2006/094633, WO 2006/080533, WO 2006/074330, WO 2006/074244, WO 2006/068992, WO 2006/068991, WO 2006/068199, WO 2006/066109, WO 2006/055752, WO 2006/053024, WO 2006/051662, WO 2006/050908, WO 2006/049952, WO 2006/048750, WO 2006/048331,

WO 2006/048330, WO 2006/040329, WO 2006/037501, WO 2006/030805,
WO 2006/030804, WO 2006/017542, WO 2006/024628, WO 2006/024627,
WO 2006/020598, WO 2006/010546, WO 2006/002349, WO 2006/002350,
WO 2006/012173, WO 2006/012227, WO 2006/012226, WO 2006/000371,
5 WO 2005/118538, WO 2005/116002, WO 2005/110992, WO 2005/110980,
WO 2005/108359, WO 2005/108361, WO 2005/108360, WO 2005/108368,
WO 2005/103023, WO 2005/097764, WO 2005/097759, WO 2005/095350,
WO 2005/075471, WO 2005/063247, WO 2005/060963, WO 2005/047250,
WO 2005/046685, WO 2005/044192, WO 2005/042513, WO 2005/016877,
10 WO 2004/113310, WO 2004/106294, WO 2004/103980, WO 2004/089896,
WO 2004/089380, WO 2004/089471, WO 2004/089470, WO 2004/089367,
WO 2005/073200, WO 2004/065351, WO 2004/058741, WO 2004/056745,
WO 2004/056744, WO 2004/041264, WO 2004/037251, WO 2004/033427,
WO 2004/011410, WO 2003/104208, WO 2003/104207, WO 2003/065983,
15 WO 2003/059267, WO 2003/044009, WO 2003/044000, WO 2003/043999,
WO 2002/076435, WO 2001/090094, WO 2001/090093, WO 2001/090092,
WO 2001/090091, WO 2001/090090, US 2007/049632, US 2006/148871,
US 2006/025445, US 2006/004049, US 2005/277647, US 2005/261302,
US 2005/245534, US 2005/245532, US 2005/245533 и JP 2005-170939. В качестве
20 примера одного из представителей ингибиторов 11 β -HSD1 можно назвать
соединение формулы



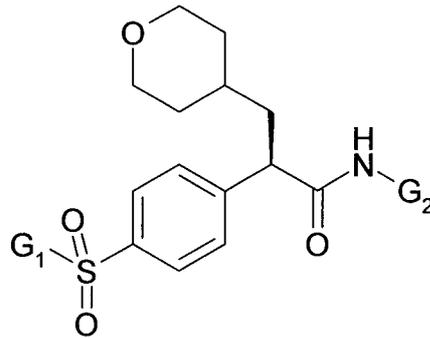
а также его соли.

Примеры модуляторов гликогенфосфорилазы описаны в WO 2006/126695,
25 WO 2006/082401, WO 2006/082400, WO 2006/059165, WO 2006/059164,
WO 2006/059163, WO 2006/056815, WO 2006/055463, WO 2006/055462,
WO 2006/055435, WO 2006/053274, WO 2006/052722, WO 2005/085245,
WO 2005/085194, WO 2005/073231, WO 2005/073230, WO 2005/073229,

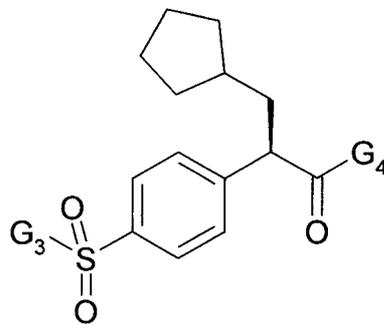
WO 2005/067932, WO 2005/020987, WO 2005/020986, WO 2005/020985,
WO 2005/019172, WO 2005/018637, WO 2005/013981, WO 2005/013975,
WO 2005/012244, WO 2004/113345, WO 2004/104001, WO 2004/096768,
WO 2004/092158, WO 2004/078743, WO 2004/072060, WO 2004/065356,
5 WO 2004/041780, WO 2004/037233, WO 2004/033416, WO 2004/007455,
WO 2004/007437, WO 2003/104188, WO 2003/091213, WO 2003/084923,
WO 2003/084922, WO 2003/074532, WO 2003/074531, WO 2003/074517,
WO 2003/074513, WO 2003/074485, WO 2003/074484, WO 2003/072570,
WO 2003/059910, WO 2003/037864, WO 2002/096864, WO 2002/020530,
10 WO 2001/094300, WO 2000/123347, WO 1996/39384, WO 1996/39385, EP 1391460,
EP 1136071, EP 1125580, EP 1088824, EP 0978279, JP 2004-196702,
US 2004/002495, US 2003/195243 и US 5998463.

Примеры активаторов глюкокиназы описаны в WO 2007/017649,
WO 2007/007910, WO 2007/007886, WO 2007/007042, WO 2007/007041,
15 WO 2007/007040, WO 2007/006814, WO 2007/006761, WO 2007/006760,
WO 2006/125972, WO 2006/125958, WO 2006/112549, WO 2006/059163,
WO 2006/058923, WO 2006/049304, WO 2006/040529, WO 2006/040528,
WO 2006/016194, WO 2006/016178, WO 2006/016174, WO 2005/121110,
WO 2005/103021, WO 2005/095418, WO 2005/095417, WO 2005/090332,
20 WO 2005/080360, WO 2005/080359, WO 2005/066145, WO 2005/063738,
WO 2005/056530, WO 2005/054233, WO 2005/054200, WO 2005/049019,
WO 2005/046139, WO 2005/045614, WO 2005/044801, WO 2004/081001,
WO 2004/076420, WO 2004/072066, WO 2004/072031, WO 2004/063194,
WO 2004/063179, WO 2004/052869, WO 2004/050645, WO 2004/031179,
25 WO 2004/002481, WO 2003/095438, WO 2003/080585, WO 2003/055482,
WO 2003/047626, WO 2003/015774, WO 2003/000267, WO 2003/000262,
WO 2002/048106, WO 2002/046173, WO 2002/014312, WO 2002/008209,
WO 2001/085707, WO 2001/085706, WO 2001/083478, WO 2001/083465,
WO 2001/044216 и WO 2000/058293.

30 В качестве примера представителей активаторов глюкокиназы можно
назвать соединение формулы



в которой G₁ обозначает циклопропил или циклобутил, а G₂ обозначает 5-фтортиазол-2-ил, 1-метил-1H-пиразол-3-ил или пиразин-2-ил, и соединение формулы



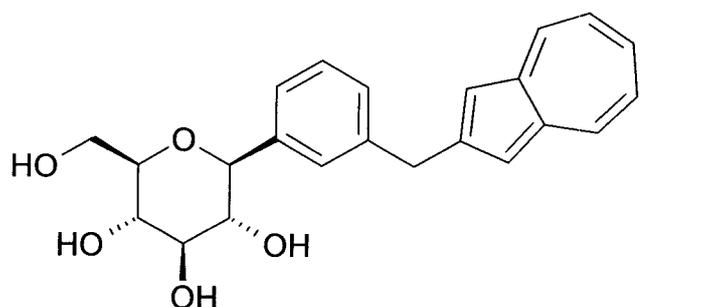
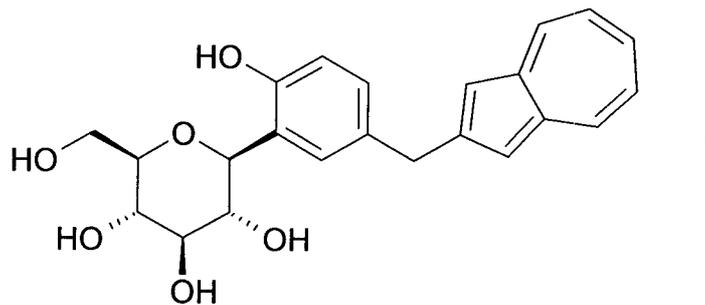
5

в которой G₃ обозначает метил или этил, а G₄ обозначает тиазол-2-ил, 4-метилтиазол-2-ил, 5-метилтиазол-2-ил или пиразин-2-ил, а также их соли.

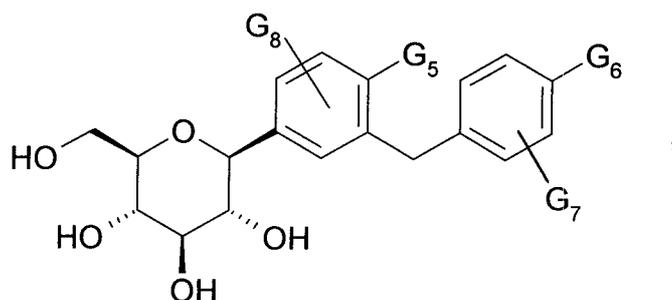
Примеры ингибиторов SGLT1, соответственно SGLT2 описаны в
WO 2006/108842, WO 2006/087997, WO 2006/080577, WO 2006/080421,
10 WO 2006/073197, WO 2006/064033, WO 2006/062224, WO 2006/054629,
WO 2006/037537, WO 2006/035796, WO 2006/018150, WO 2006/008038,
WO 2006/002912, WO 2006/010557, WO 2006/011502, WO 2006/011469,
WO 2005/121161, WO 2005/012326, WO 2005/095429, WO 2005/095372,
WO 2005/095373, WO 2005/092877, WO 2005/085267, WO 2005/085265,
15 WO 2005/085237, WO 2005/063785, WO 2005/021566, WO 2005/012243,
WO 2005/012242, WO 2005/012326, WO 2005/012318, WO 2005/011592,
WO 2004/113359, WO 2004/099230, WO 2004/089967, WO 2004/089966,
WO 2004/087727, WO 2004/080990, WO 2004/058790, WO 2004/052903,
WO 2004/052902, WO 2004/019958, WO 2004/018491, WO 2004/014932,
20 WO 2004/014931, WO 2004/013118, WO 2003/099836, WO 2003/080635,
WO 2003/020737, WO 2003/011880, WO 2003/000712, WO 2002/098893,
WO 2002/088157, WO 2002/083066, WO 2002/068440, WO 2002/068439,

WO 2002/064606, WO 2002/053573, WO 2002/044192, WO 2002/036602, WO 2002/028872, WO 2001/074835, WO 2001/074834, WO 2001/068660, WO 2001/027128, WO 2001/016147, JP 2005-247834, JP 2004-359630, JP 2004-196788, JP 2003-012686 и US 2006/063722.

5 В качестве примера представителей ингибиторов SGLT1, соответственно SGLT2 можно назвать следующие соединения и их соли, соответственно их комплексы с природными аминокислотами:



10 а также

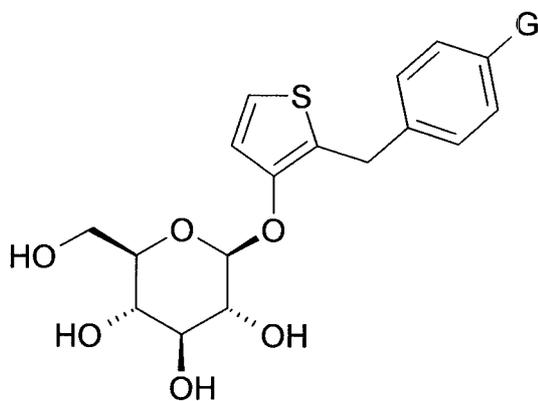


где

15 G₅ и G₈ независимо друг от друга обозначают водород, фтор, хлор, бром, циан, метил, этил, изопропил, дифторметил, трифторметил, этинил, проп-1-ин-1-ил, бут-1-ин-1-ил, гидроксигруппу, метоксигруппу, этоксигруппу, дифторметоксигруппу, циклопропилоксигруппу, циклобутилоксигруппу, циклопентилоксигруппу или циклогексилоксигруппу,

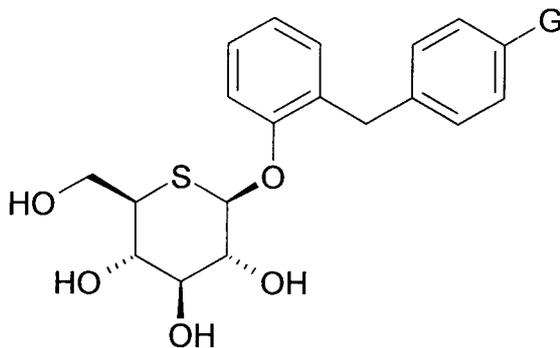
G₆ обозначает фтор, хлор, метил, этил, метоксигруппу, этоксигруппу, дифторметоксигруппу, трифторметоксигруппу, триметилсилилэтил, этинил, 2-гидроксипроп-2-илэтинил, 2-метоксипроп-2-илэтинил, 3-гидрокси-1-пропин-1-ил, 3-метокси-1-пропин-1-ил, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклопропилоксигруппу, циклобутилоксигруппу, циклопентилоксигруппу, циклогексилоксигруппу, тетрагидрофуран-3-илоксигруппу, тетрагидропиран-4-илоксигруппу, пиперидин-4-илоксигруппу, N-метилпиперидин-4-илоксигруппу или N-ацетилпиперидин-4-илоксигруппу, а

10 G₇ обозначает водород или фтор,



где

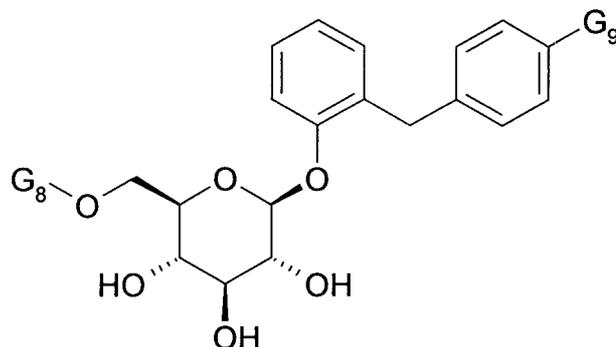
15 G обозначает фтор, хлор, метил, этил, этинил, метоксигруппу, этоксигруппу, дифторметоксигруппу, трифторметоксигруппу, циклобутилоксигруппу, циклопентилоксигруппу, 3-тетрагидрофуранилоксигруппу или 4-тетрагидропиранилоксигруппу,



где

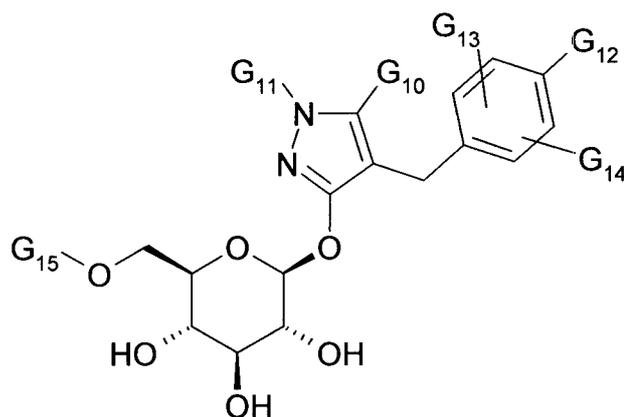
20 G обозначает фтор, хлор, метил, этил, этинил, метоксигруппу, этоксигруппу, дифторметоксигруппу, трифторметоксигруппу, циклобутилоксигруппу,

циклопентилоксигруппу, 3-тетрагидрофуранилоксигруппу или 4-тетрагидропиранилоксигруппу,



где

- 5 G₈ обозначает водород, метоксикарбонил или этоксикарбонил, а
G₉ обозначает фтор, хлор, метил, этил, этинил, метоксигруппу, этоксигруппу, дифторметоксигруппу, трифторметоксигруппу, циклобутилоксигруппу, циклопентилоксигруппу, 3-тетрагидрофуранилоксигруппу или 4-тетрагидропиранилоксигруппу, а также



10

где

- G₁₀ обозначает C₁-C₃алкил или перфтор-C₁-C₃алкил,
G₁₁ обозначает водород, C₁-C₃алкил или перфтор-C₁-C₃алкил,
G₁₂ обозначает фтор, хлор, бром, C₁-C₆алкил, C₁-C₆алкил, замещенный 1-3
15 атомами фтора, C₁-C₆алкоксигруппу, C₁-C₆алкоксигруппу, замещенную 1-3 атомами фтора, C₁-C₆алкилтиогруппу, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, перфтор-C₁-C₃алкил, циклобутилоксигруппу, циклопентилоксигруппу, циклогексилоксигруппу, тетрагидрофуранилоксигруппу или 4-тетрагидропиранилоксигруппу,

G₁₃ и G₁₄ независимо друг от друга обозначают водород, фтор, хлор, бром,
C₁-C₆алкил, C₁-C₆алкил, замещенный 1-3 атомами фтора,
C₁-C₆алкоксигруппу, C₁-C₆алкоксигруппу, замещенную 1-3 атомами фтора,
C₁-C₆алкилтиогруппу, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил или перфтор-
5 C₁-C₃алкил, а

G₁₅ обозначает водород, C₂-C₂₀алканоил, C₁-C₆алкоксикарбонил или бензоил.

Особенно предпочтительным примером антидиабетического средства,
которое можно использовать в комбинации с ингибитором DPP IV, является
метформин, используемый в дозах от примерно 100 до 500 мг или от 200 до 850
10 мг от 1 до 3 раз в день либо от примерно 300 до 1000 мг 1 или 2 раза в день,
либо метформин-ретард, используемый в дозах от примерно 100 до 1000 мг или
предпочтительно от 500 до 1000 мг 1 или 2 раза в день или от примерно 500 до
2000 мг 1 раз в день. Другим особенно предпочтительным примером является
15 пиоглитазон, используемый в дозах от примерно 1 до 10 мг, 15 мг, 30 мг или 45
мг 1 раз в день. Еще одним особенно предпочтительным примером является
миглитол, используемый в дозах от примерно 10 до 50 мг или в дозах вплоть до
100 мг от 1 до 3 раз в день.

В качестве примера понижающих уровень липидов в крови средств,
которые можно использовать в комбинации с ингибитором DPP IV, можно
20 назвать ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, такие как симвастатин, аторвастатин,
ловастатин, флувастатин, правастатин и розувастатин, фибраты, такие как
безафибрат, фенофибрат, клофибрат, гемфиброзил, этофибрат и
этофуллинклофибрат, никотиновую кислоту и ее производные, такие как
аципимокс, агонисты рецептора PPAR α , агонисты рецептора PPAR δ , ингибиторы
25 ацил-кофермент А-холестерол-ацилтрансферазы (АСАТ, КФ 2.3.1.26), такие как
авасимиб, ингибиторы всасывания холестерина, такие как эзетимиб,
связывающиеся с желчными кислотами вещества, такие как колестирамин,
колестипол и колесевелам, ингибиторы транспорта желчных кислот,
действующие вещества-модуляторы ЛВП, такие как D4F, Reverse-D4F,
30 действующие вещества-модуляторы LXR и действующие вещества-модуляторы
FXR, ингибиторы SETP, такие как торцетрапиб, JTT-705 или соединение 12 из
WO 2007/005572, модуляторы рецепторов ЛНП и антисмловую РНК ApoB100.

Особенно предпочтительным примером является аторвастатин, используемый в дозах от примерно 1 до 40 мг или 10 до 80 мг один раз в день.

В качестве примера понижающих кровяное давление средств, которые можно использовать в комбинации с ингибитором DPP IV, можно назвать

5 блокаторы β -рецепторов, такие как атенолол, бисопролол, целипролол, метопролол и карведилол, мочегонные средства, такие как гидрохлортиазид, хлорталидон, ксипамид, фуросемид, пиретанид, торасемид, спиронолактон, эплеренон, амилорид и триамтерен, блокаторы кальциевых каналов, такие как

10 амлодипин, нифедипин, нитрендипин, нисолдипин, никардипин, фелодипин, лацидипин, лерканидипин, манидипин, израдипин, нилвадипин, верапамил, галлопамил и дилтиазем, ингибиторы ACE, такие как рамиприл, лизиноприл, цилазаприл, хинаприл, каптоприл, эналаприл, беназеприл, периндоприл, фозиноприл и трандолаприл, а также блокаторы рецептора ангиотензина II (ARB), такие как телмисартан, кандесартан, валсартан, лосартан, ирбесартан,

15 олмесартан и эпросартан. Особенно предпочтительными примерами являются метопролол, используемый в дозах от 50 до 200 мг ежедневно, амлодипин, используемый в дозах от 2,5 до 10 мг ежедневно, рамиприл, используемый в дозах от 2,5 до 15 мг ежедневно, валсартан, используемый в дозах от 80 до 160 мг ежедневно, и телмисартан, используемый в дозах от 20 до 320 мг или от 40 до

20 160 мг ежедневно.

В качестве примера повышающих уровень ЛВП в крови средств, которые можно использовать в комбинации с ингибитором DPP IV, можно назвать ингибиторы белка-переносчика холестерина эфиро (СЕТР), ингибиторы

25 эндотелиальной липазы, регуляторы ABC1, антагонисты LXR α , агонисты LXR β , агонисты рецептора PPAR δ , регуляторы LXR α/β и вещества, усиливающие экспрессию аполипопротеина А-I и/или повышающие его концентрацию в плазме.

В качестве примера средств для лечения ожирения, которые можно использовать в комбинации с ингибитором DPP IV, можно назвать сибутрамин,

30 тетрагидролипостатин (орлистат), ализим, дексфенфлурамин, аксокайн (Ахокине), антагонисты каннабиноидного рецептора 1, такие как антагонист CB1-рецептора римонобант, антагонисты рецептора МСН-1, агонисты рецептора МС4, антагонисты NPY5, а также NPY2, агонисты β_3 -AR, такие как SB-418790 и AD-

9677, агонисты 5HT_{2c}-рецептора, такие как APD 356, ингибиторы миостатина, Асрр30 и адипонектин, ингибиторы стеароил-КоА-десатуразы (SCD1), ингибиторы (жирная кислота)-синтазы (FAS), агонисты рецептора ССК, модуляторы грелинового рецептора, Руу 3-36, антагонисты орексинового рецептора и тезофензин (Tesofensine).

В качестве примера средств для лечения атеросклероза, которые можно использовать в комбинации с ингибитором DPP IV, можно назвать ингибиторы фосфолипазы А2, ингибиторы тирозин-киназ (в дозе от 50 до 600 мг), таких как киназа PDGF-рецептора (см. EP-A-564409, WO 98/35958, US 5093330, WO 2004/005281 и WO 2006/041976), антитела к oxLDL (к окисленным липопротеинам низкой плотности) и вакцины против oxLDL, протеин apoA-1 Milano, ацетилсалициловую кислоту (АСК) и ингибиторы VCAM-1.

В качестве примера средств для лечения сердечной недостаточности, которые можно использовать в комбинации с ингибитором DPP IV, можно назвать блокаторы β-рецепторов, такие как атенолол, бисопролол, целипролол и метопролол, мочегонные средства, такие как гидрохлортиазид, хлорталидон, ксипамид, фуросемид, пиретанид, торасемид, спиронолактон, эплеренон, амилорид и триамтерен, ингибиторы ACE, такие как рамиприл, лизиноприл, цилазаприл, хинаприл, каптоприл, эналаприл, беназеприл, периндоприл, фозиноприл и трандолаприл, а также блокаторы рецептора ангиотензина II (ARB), такие как телмисартан, кандесартан, валсартан, лосартан, ирбесартан, олмесартан и эпросартан, сердечные гликозиды, такие как дигоксин и дигитоксин, комбинированные блокаторы α/β-рецепторов, такие как карведилол, натрийуретический пептид В-типа (BNP) и пептиды-производные BNP, а также продукты слияния BNP. Особенно предпочтительными примерами являются метопролол, используемый в дозах от 50 до 200 мг ежедневно, рамиприл, используемый в дозах от 2,5 до 15 мг ежедневно, валсартан, используемый в дозах от 80 до 160 мг ежедневно, телмисартан, используемый в дозах от 20 до 320 мг или 40 до 160 мг ежедневно, эплеренон, используемый в дозах от 25 до 00 мг, дигоксин, используемый в дозах от 0,25 до 0,6 мг ежедневно, карведилол, используемый в дозах от 3,25 до 100 мг, BNP-пептид (например, несиритид), используемый в дозе 2 мкг/кг путем инъекции ударной дозы с последующей инфузией в количестве 0,01 мкг/кг/мин.

В лекарственных комбинациях с выбранными ингибиторами DPP IV можно использовать, например, глибенкламид в количестве от 1,75 до 10,5 мг, толбутамид в количестве от 500 до 3000 мг, глимепирид в количестве от 0,5 до 6 г, глипизид в количестве от 2,5 до 40 мг, гликвидон в количестве 1-4×30 мг, глиборнурид в количестве до 3×25 мг, гликлазид в количестве от 80 до 160 мг, метформин в количестве от 500 до 1000 мг, предпочтительно 500 мг, 850 мг или 1000 мг, натеглинид в количестве от 60 до 180 мг, репаглинид в количестве от 0,25 до 4 мг, тиазолидиндионы в количестве от 2 до 45 мг, метаглитасен в количестве от 200 до 600 мг, модуляторы рецептора PPAR γ/α в количестве от 2,5 до 5 мг, блокаторы α -глюкозидазы в количестве от 0,1 до 100 мг, инсулин в количестве от 1 до 250 МЕ, прамлинтид в количестве от 15 до 120 мкг, статины в количестве от 5 до 80 мг, фибрат в количестве от 50 до 1000 мг, никотиновую кислоту или ее производное в количестве от 1000 до 3000 мг, аципимокс в количестве примерно 250 мг, ингибитор всасывания холестерина в количестве примерно 10 мг, связывающее желчные кислоты вещество в количестве от 0,5 до 30 г, ингибитор SETP в количестве от 10 до 600 мг, предпочтительно от 10 до 120 мг, блокатор β -рецептора в количестве от 2,5 до 100 мг, мочегонное средство в количестве от 3 до 200 мг, блокатор кальциевых каналов в количестве от 2,5 до 500 мг, ингибитор ACE в количестве от 1 до 40 мг, блокатор рецептора ангиотензина II в количестве от 5 до 600 мг, сибутрамин в количестве от 10 до 15 мг, орлистат в количестве примерно 120 мг, дексфенфлурамин в количестве от 15 до 30 мг или антагонист каннабиноидного рецептора в количестве от 5 до 20 мг, а также эплеренон в дозе от 25 до 100 мг, дигоксин в дозе от 0,25 до 0,6 мг ежедневно, карведилол в дозе от 3,25 до 100 мг, BNP-пептид (например, несиритид) в дозе 2 мкг/кг путем инъекции ударной дозы с последующей инфузией в количестве 0,01 мкг/кг/мин.

Примеры

Пример 1: Лечение преддиабета

Эффективность предлагаемого в изобретении применения ингибитора DPP IV в терапии преддиабета, для которого характерно патологически повышенное содержание глюкозы натощак и/или нарушенная толерантность к глюкозе, можно проверять клиническими исследованиями. В краткосрочных исследованиях (например, длительностью 2-4 недели) эффективность лечения контролируют, определяя по окончании курса лечения уровни глюкозы в крови

натощак и/или после приема пищи либо путем пробы с нагрузкой глюкозой (проба на толерантность к глюкозе с ее пероральным введением или проба на толерантность к глюкозе после приема определенной пищи) и сравнивая полученные значения с показателями, полученными перед началом исследования, и/или с показателями, полученными в группе исследуемых, получавших плацебо. Помимо этого можно также определять уровень фруктозамина в крови до и после лечения и сравнивать полученные значения с исходными показателями и/или с показателями, полученными в группе исследуемых, получавших плацебо. Значительное снижение уровня глюкозы в крови натощак или не натощак свидетельствует об эффективности лечения. В долгосрочных исследованиях (длительностью 12 недель и более) эффективность лечения контролируют, определяя уровень гемоглобина HbA1c в крови и сравнивая полученные значения с исходными показателями и/или с показателями, полученными в группе исследуемых, получавших плацебо. Значительное изменение уровня гемоглобина HbA1c в сравнении с исходным показателем и/или с показателем, полученным в группе исследуемых, получавших плацебо, свидетельствует об эффективности применения ингибитора DPP IV в терапии преддиабета.

Пример 2: Предотвращение развития диабета типа 2

Лечение пациентов с патологически повышенным содержанием глюкозы натощак и/или нарушенной толерантностью к глюкозе (преддиабет) преследует также цель воспрепятствовать развитию явного диабета типа 2. Эффективность лечения можно проверять в клиническом сравнительном исследовании, при котором пациенты с преддиабетом на протяжении длительного периода времени (например, в течение 1-5 лет) либо принимают действующее вещество (ингибитор DPP IV), соответственно комбинацию действующих веществ, либо принимают плацебо, либо проходят курс немедикаментозной терапии, либо принимают иные медикаменты. В ходе и в конце лечения определяют уровень глюкозы в крови натощак и/или проводят пробу с нагрузкой глюкозой (например, пробу на толерантность к глюкозе с ее пероральным введением, пПТГ) и таким путем контролируют, у скольких пациентов развился явный диабет типа 2, т.е. уровень глюкозы в крови натощак превышает 125 мг/дл и/или уровень глюкозы в крови через 2 часа при проведении пПТГ превышает 199 мг/дл. Значительное уменьшение количества пациентов, у которых несмотря на

лечение действующим веществом, соответственно комбинацией действующих веществ развился явный диабет типа 2, в сравнении с количеством пациентов, проходивших курс лечения одним из других методов, свидетельствует об эффективности применения действующего вещества, соответственно комбинации действующих веществ в предотвращении перехода от преддиабета к явному диабету.

Пример 3: Лечение диабета типа 2

Лечение пациентов с диабетом типа 2 применяемыми согласно изобретению действующими веществами наряду с явным улучшением глюкозного обмена долговременно предотвращает также ухудшение обмена веществ в целом. Подобный эффект можно наблюдать при лечении пациентов на протяжении длительного периода времени, например, в течение 1-6 лет, применяемыми согласно изобретению действующими веществами, соответственно комбинацией действующих вещества и при сравнении с пациентами, которых лечат другими антидиабетическими медикаментами. Подтверждением успешной терапии в сравнении с пациентами, которых лечат другими антидиабетическими медикаментами, служит полное отсутствие или лишь незначительное повышение уровня глюкозы в крови натощак и/или уровня гемоглобина HbA1c в крови. Другим подтверждением успешной терапии служит существенное в сравнении с количеством пациентов, которых лечат другими медикаментами, уменьшение процента пациентов, у которых несмотря на лечение применяемым согласно изобретению действующим веществом, соответственно применяемой согласно изобретению комбинацией действующих веществ глюкозный обмен ухудшается настолько (например, уровень гемоглобина HbA1c в крови становится выше 6,5% или 7%), что им приходится назначать лечение дополнительным антидиабетическим медикаментом, принимаемым внутрь, либо инсулином или его аналогом или лечение, основанное на ином антидиабетическом принципе (например, на применении аналога GLP-1).

Пример 4: Лечение инсулинорезистентности

В клинических исследованиях различной продолжительности (например, от 2 недель до 12 месяцев) эффективность лечения проверяют с помощью гиперинсулинемического эугликемического "клэмп"-теста с нагрузкой глюкозой. Значительное увеличение скорости вливания глюкозы в конце исследования в

сравнении с исходными показателями, соответственно в сравнении с показателями в группе исследуемых, получавших плацебо, или с показателями в группе исследуемых, проходивших курс лечения другим методом, свидетельствует об эффективности применения действующего вещества, соответственно комбинации действующих веществ в терапии инсулинорезистентности.

Пример 5: Лечение диабетической гипер- или дислипидемии

В клинических исследованиях различной продолжительности (например, от 2 недель до 60 месяцев) на пациентах с диабетом типа 2 эффективность лечения проверяют путем определения общего холестерина, ЛНП-холестерина, ЛВП-холестерина и уровня триглицеридов в плазме. Значительное снижение общего холестерина, ЛНП-холестерина или уровня триглицеридов в плазме и/или возрастание уровня ЛВП-холестерина в ходе или в конце исследования в сравнении с исходными показателями, соответственно в сравнении с показателями в группе исследуемых, получавших плацебо, или с показателями в группе исследуемых, проходивших курс лечения другим методом, свидетельствует об эффективности применения действующего вещества, соответственно комбинации действующих веществ в терапии диабетической дис- или гиперлипидемии.

Пример 6: Лечение гипергликемии

В клинических исследованиях различной продолжительности (например, от 1 дня до 24 месяцев) эффективность лечения пациентов с гипергликемией проверяют, определяя уровень глюкозы в крови натощак или уровень глюкозы в крови не натощак (например, после приема пищи либо путем пробы с нагрузкой глюкозой проведением пПТГ или пробы на толерантность к глюкозе после приема определенной пищи). Значительное снижение показателей содержания глюкозы в крови в ходе или в конце исследования в сравнении с исходными показателями, соответственно в сравнении с показателями в группе исследуемых, получавших плацебо, или с показателями в группе исследуемых, проходивших курс лечения другим методом, свидетельствует об эффективности применения действующего вещества, соответственно комбинации действующих веществ в терапии гипергликемии.

Пример 7: Лечение гестационного диабета

В краткосрочных клинических исследованиях (например, длительностью 2-4 недели) эффективность лечения проверяют, определяя по окончании курса лечения уровни глюкозы в крови натощак и/или после приема пищи либо путем пробы с нагрузкой глюкозой (проба на толерантность к глюкозе с ее пероральным введением или проба на толерантность к глюкозе после приема определенной пищи) и сравнивая полученные значения с показателями, полученными перед началом исследования, и/или с показателями, полученными в группе исследуемых, получавших плацебо. Помимо этого можно также определять уровень фруктозамина в крови до и после лечения и сравнивать полученные значения с исходными показателями и/или с показателями, полученными в группе исследуемых, получавших плацебо. Значительное снижение уровня глюкозы в крови натощак или не натощак свидетельствует об эффективности применения действующего вещества, соответственно комбинации действующих веществ. В долгосрочных исследованиях (длительностью 12 недель и более) эффективность лечения контролируют, определяя уровень гемоглобина HbA1c в крови (который сравнивают с исходными показателями и/или с показателями, полученными в группе исследуемых, получавших плацебо). Значительное изменение уровня гемоглобина HbA1c в сравнении с исходными показателями и/или с показателями, полученными в группе исследуемых, получавших плацебо, свидетельствует об эффективности применения действующего вещества, соответственно комбинации действующих веществ в терапии гестационного диабета.

Пример 8: Лечение женщин, перенесших гестационный диабет

У пациенток с гестационным диабетом после беременности в последующем существует значительно повышенный риск заболевания явным диабетом типа 2. В этом случае терапия преследует цель воспрепятствовать развитию явного диабета типа 2. Для этого женщины с гестационным диабетом в анамнезе на протяжении длительного периода времени (например, в течение 1-4 лет) либо принимают применяемое согласно изобретению действующее вещество (ингибитор DPP IV), соответственно применяемую согласно изобретению комбинацию действующих веществ, либо принимают плацебо, либо проходят курс немедикаментозной терапии, либо принимают иные медикаменты. В ходе и

в конце лечения определяют уровень глюкозы в крови натощак и/или проводят пробу с нагрузкой глюкозой (например, пПТГ) и таким путем контролируют, у скольких пациенток развился явный диабет типа 2 (уровень глюкозы в крови натощак превышает 125 мг/дл и/или уровень глюкозы в крови через 2 часа при проведении пПТГ превышает 199 мг/дл). Значительное уменьшение количества пациенток, у которых несмотря на лечение применяемым согласно изобретению действующим веществом, соответственно применяемой согласно изобретению комбинацией действующих веществ развился явный диабет типа 2, в сравнении с количеством пациенток, проходивших курс лечения одним из других методов, свидетельствует об эффективности применения действующего вещества, соответственно комбинации действующих веществ в предотвращении развития явного диабета у женщин с гестационным диабетом в анамнезе.

Пример 9: Профилактика микро- или макроvasкулярных осложнений

Лечение пациентов с диабетом типа 2 или преддиабетом применяемым согласно изобретению действующим веществом, соответственно применяемой согласно изобретению комбинацией действующих веществ позволяет предотвратить развитие или снизить риск развития микроваскулярных осложнений (например, диабетической невропатии, диабетической ретинопатии, диабетической нефропатии, диабетической стопы, диабетической язвы) или макроvasкулярных осложнений (например, инфаркта миокарда, острого коронарного синдрома, нестабильной стенокардии, стабильной стенокардии, инсульта, облитерирующего энтерита, кардиомиопатии, сердечной недостаточности, нарушения сердечного ритма, рестеноза сосудов). Пациентам с диабетом типа 2 или с преддиабетом назначают продолжительный, длящийся, например, от 1 до 6 лет курс лечения применяемым согласно изобретению действующим веществом, соответственно применяемой согласно изобретению комбинацией действующих веществ и сравнивают состояние их здоровья с состоянием здоровья пациентов, принимающих другие антидиабетические медикаменты или плацебо. Подтверждением эффективности лечения в сравнении с пациентами, принимающими другие антидиабетические медикаменты или плацебо, служит уменьшение количества проявившихся по отдельности или нескольких проявившихся совместно осложнений. В случае макроvasкулярных осложнений, диабетической стопы и/или диабетической язвы указанное количество подсчитывают на основании анамнеза и результатов

различных методов обследования. В случае диабетической ретинопатии эффективность лечения определяют путем компьютерной офтальмоскопии и оценки состояния глазного дна или иными офтальмологическими методами. В случае диабетической невропатии наряду с анамнезом и клиническим обследованием, например, с помощью эталонированного камертона, можно также измерять скорость проведения по нерву. В случае диабетической нефропатии можно перед началом, в ходе и в конце исследования контролировать следующие параметры: выброс альбумина, клиренс по креатинину, содержание креатинина в сыворотке, время до удвоения содержания креатинина в сыворотке, время до возникновения необходимости в диализе.

Пример 10: Лечение метаболического синдрома

Эффективность лечения предлагаемыми в изобретении действующими веществами, соответственно комбинациями действующих веществ можно проверять в клинических исследованиях различной продолжительности (например, от 12 недель до 6 лет), определяя уровень глюкозы в крови натощак или уровень глюкозы в крови не натощак (например, после приема пищи либо путем пробы с нагрузкой глюкозой проведением пПТГ или пробы на толерантность к глюкозе после приема определенной пищи), соответственно определяя уровень гемоглобина HbA1c в крови. Значительное снижение показателей содержания глюкозы, соответственно гемоглобина HbA1c в крови в ходе или в конце исследования в сравнении с исходными показателями, соответственно в сравнении с показателями в группе исследуемых, получавших плацебо, или с показателями в группе исследуемых, проходивших курс лечения другим методом, свидетельствует об эффективности применения действующего вещества, соответственно комбинации действующих веществ в терапии метаболического синдрома. О положительном влиянии на метаболический синдром можно также судить по улучшению иных характерных признаков или симптомов метаболического синдрома. В качестве примера при этом можно назвать снижение систолического и/или диастолического кровяного давления, снижение уровня триглицеридов в плазме, снижение общего холестерина или ЛНП-холестерина, повышение уровня ЛВП-холестерина либо уменьшение массы тела либо в сравнении с соответствующими исходными показателями в начале исследования, либо в сравнении с группой исследуемых, получавших плацебо или проходивших курс лечения другим методом.

Пример 11: Содержащие ингибитор DPP IV таблетки с пленочным покрытием

Для приготовления раствора для гранулирования коповидон растворяют при комнатной температуре в очищенной воде. Помимо этого в приемлемом смесителе предварительно приготавливают смесь (премикс) из ингибитора DPP IV, маннита, предварительно желатинизированного крахмала и кукурузного крахмала. Эту предварительно приготовленную смесь увлажняют раствором для гранулирования и затем гранулируют в смесителе, работающем с высоким сдвиговым усилием. Влажный гранулят просеивают через сито с размером ячеек 1,6 мм. После этого гранулят сушат в сушилке с псевдооживленным (движущимся) слоем при температуре примерно 60°C до уменьшения массы высушиваемого материала на 2-4%. Из окончательно полученной смеси затем прессуют сердцевины таблеток.

В приемлемом смесителе при комнатной температуре гидроксипропилметилцеллюлозу (ГПМЦ), полиэтиленгликоль (ПЭГ), тальк, диоксид титана и оксид железа суспендируют в очищенной воде, приготавливая таким путем суспензию для нанесения покрытия на таблетки. Этой суспензией покрывают сердцевины таблеток до увеличения их массы на 3%. Таким способом можно изготавливать таблетки, например, следующего состава:

Компонент	мг	мг	мг	мг	мг
Ингибитор DPP IV	0,500	1,000	2,500	5,000	10,000
Маннит	67,450	66,950	65,450	130,900	125,900
Предварительно желатинизированный крахмал	9,000	9,000	9,000	18,000	18,000
Кукурузный крахмал	9,000	9,000	9,000	18,000	18,000
Коповидон	2,700	2,700	2,700	5,400	5,400
Стеарат магния	1,350	1,350	1,350	2,700	2,700
Общая масса (сердцевины таблетки)	90,000	90,000	90,000	180,000	180,000
ГПМЦ	1,500	1,500	1,500	2,500	2,500
ПЭГ	0,150	0,150	0,150	0,250	0,250
Диоксид титана	0,750	0,750	0,750	1,250	1,250
Тальк	0,525	0,525	0,525	0,875	0,875
Оксид железа, желтый	0,075	0,075	0,075	0,125	0,125
Общая масса (таблетки с пленочным покрытием)	93,000	93,000	93,000	185,000	185,000

Пример 12: Повышение жизнеспособности и усиление секреторной способности панкреатических островков или β -клеток

Для повышения жизнеспособности и усиления секреторной способности панкреатических островков или панкреатических β -клеток их после успешного выделения и до момента трансплантации хранят, транспортируют или культивируют в среде, содержащей ингибиторы DPP IV в концентрации от 1 нмоля/л до 1 мкмоля/л, предпочтительно от 1 до 100 нмолей/л. Помимо этого пациентам (которыми могут также быть животные) после трансплантации панкреатических островков или панкреатических β -клеток для повышения жизнеспособности и усиления секреторной способности трансплантата назначают ингибитор DPP IV в ежедневной дозе от 1 до 200 мг, предпочтительно в дозе от 5 до 100 мг. Эффективность применения ингибитора DPP IV проверяют путем анализа секреции инсулина после стимуляции глюкозой либо иным, повышающим секрецию инсулина средством. Дополнительно качественное улучшение указанных параметров можно проверять *in vitro* или же на животных-моделях методом TUNEL, описанным в Diabetologia 42, 1999, с. 566, или в Diabetes 48, 1999, с. 738 (исследование апоптоза и его ингибирования).

Пример 13: Комбинированное лечение ингибитором DPP IV и метформином

В лечении диабета типа 2 или преддиабета применяемый согласно изобретению ингибитор DPP IV можно использовать в сочетании с обладающим антидиабетическим действием веществом – метформином, вместе с которым ингибитор DPP IV можно использовать либо в виде свободной комбинации, либо в виде фиксированной комбинации, например, в составе одной таблетки. Терапевтически эффективную дозу ингибитора DPP IV (например, дозу от 0,1 до 100 мг) можно комбинировать с разными дозами метформина, например, с разовыми дозами метформина, равными 500 мг, 850 мг или 1000 мг при его общей суточной дозе в пределах от 500 до 2850 мг, соответственно с дозой метформина, равной 500 мг, 1000 мг, 1500 мг или 2000 мг при его применении в виде ретард-формы. Клиническую эффективность применения подобной комбинации ингибитора DPP IV с метформином проверяют в клиническом исследовании. Для этого пациентам с диабетом типа 2 или с преддиабетом дают принимать либо только ингибитор DPP IV, либо только метформин, либо ингибитор DPP IV в сочетании с метформином. Продолжительность лечения

составляет от 2 недель до 6 лет. Подтверждением целесообразности и эффективности применения комбинации из ингибитора DPP IV и метформина служит снижение уровня глюкозы в крови натощак и/или не натощак и/или уровня гемоглобина HbA1c до значительно более низких значений в сравнении с пациентами, принимавшими только ингибитор DPP IV или только метформин.

Пример 14: Комбинированное лечение ингибитором DPP IV и глитазонами

В лечении диабета типа 2 или преддиабета применяемый согласно изобретению ингибитор DPP IV можно использовать в сочетании с обладающим антидиабетическим действием веществом из группы глитазонов, соответственно тиазолидиндионов (например, в сочетании с пиоглитазоном или росиглитазоном), вместе с которым ингибитор DPP IV можно использовать либо в виде свободной комбинации, либо в виде фиксированной комбинации, например, в составе одной таблетки. Терапевтически эффективную дозу ингибитора DPP IV (например, дозу от 0,1 до 100 мг) можно комбинировать с разными дозами пиоглитазона (15 мг, 30 мг или 45 мг) или росиглитазона (2 мг, 4 мг или 8 мг либо один раз, либо два раза в день). Клиническую эффективность применения подобной комбинации ингибитора DPP IV с росиглитазоном или пиоглитазоном проверяют в клиническом исследовании. Для этого пациентам с диабетом типа 2 или с преддиабетом дают принимать либо только ингибитор DPP IV, либо только росиглитазон, соответственно пиоглитазон, либо ингибитор DPP IV в сочетании с росиглитазоном, соответственно пиоглитазоном.

Продолжительность лечения составляет от 2 недель до 6 лет. Подтверждением целесообразности и эффективности применения комбинации из ингибитора DPP IV и росиглитазона, соответственно пиоглитазона служит снижение уровня глюкозы в крови натощак и/или не натощак и/или уровня гемоглобина HbA1c до значительно более низких значений в сравнении с пациентами, принимавшими только ингибитор DPP IV или только росиглитазон, соответственно пиоглитазон.

Пример 15: Комбинированное лечение ингибитором DPP IV и ингибитором SGLT2

В лечении диабета типа 2 или преддиабета применяемый согласно изобретению ингибитор DPP IV можно использовать в сочетании с обладающим антидиабетическим действием веществом из группы ингибиторов SGLT2, вместе с которым ингибитор DPP IV можно использовать либо в виде свободной комбинации, либо в виде фиксированной комбинации, например, в составе

одной таблетки. Терапевтически эффективную дозу ингибитора DPP IV (например, дозу от 0,1 до 100 мг) можно комбинировать с разными дозами ингибитора SGLT2 (от 0,5 до 1000 мг). Клиническую эффективность применения подобной комбинации ингибитора DPP IV с ингибитором SGLT2 проверяют в клиническом исследовании. Для этого пациентам с диабетом типа 2 или с преддиабетом дают принимать либо только ингибитор DPP IV, либо только ингибитор SGLT2, либо ингибитор DPP IV в сочетании с ингибитором SGLT2. Продолжительность лечения составляет от 2 недель до 6 лет. Подтверждением целесообразности и эффективности применения комбинации из ингибитора DPP IV и ингибитора SGLT2 служит снижение уровня глюкозы в крови натощак и/или не натощак и/или уровня гемоглобина HbA1c до значительно более низких значений в сравнении с пациентами, принимавшими только ингибитор DPP IV или только ингибитор SGLT2.

Пример 16: Комбинированное лечение ингибитором DPP IV и гипотензивным средством

В лечении пациентов с диабетом типа 2 или преддиабетом либо с метаболическим синдромом применяемый согласно изобретению ингибитор DPP IV можно использовать в сочетании с обладающим гипотензивным действием веществом, вместе с которым ингибитор DPP IV можно использовать либо в виде свободной комбинации, либо в виде фиксированной комбинации, например, в составе одной таблетки. Терапевтически эффективную дозу ингибитора DPP IV (например, дозу от 0,1 до 100 мг) можно комбинировать с разными дозами ингибиторов ACE (например, с дозой рамиприла, составляющей от 2,5 до 15 мг), антагонистов рецептора AT1 (например, с дозой телмисартана, составляющей от 20 до 160 мг), блокаторов β -рецепторов (например, с дозой метопролола, составляющей от 50 до 200 мг) или мочегонных средств (например, с дозой гидрохлортиазида, составляющей от 12,5 до 25 мг). Клиническую эффективность применения подобной комбинации ингибитора DPP IV с гипотензивными средствами проверяют в клиническом исследовании. Для этого пациентам с диабетом типа 2 или с преддиабетом либо с метаболическим синдромом дают принимать либо только ингибитор DPP IV, либо только гипотензивное средство, либо ингибитор DPP IV в сочетании с гипотензивным средством. Продолжительность лечения составляет от 2 недель до 6 лет. Подтверждением целесообразности и эффективности применения

комбинации из ингибитора DPP IV и гипотензивного средства служит снижение уровня глюкозы в крови натощак и/или не натощак и/или уровня гемоглобина HbA1c по меньшей мере до таких же значений, что и при применении только ингибитора DPP IV, и снижение систолического и/или диастолического артериального давления по меньшей мере до таких же значений, что и при применении только гипотензивного средства.

Пример 17: Комбинированное лечение ингибитором DPP IV и понижающим уровень липидов средством

В лечении пациентов с диабетом типа 2 или преддиабетом либо с метаболическим синдромом либо с диабетической дис- или гиперлипидемией применяемый согласно изобретению ингибитор DPP IV можно использовать в сочетании с понижающим уровень липидов средством/повышающим уровень ЛВП средством, вместе с которым ингибитор DPP IV можно использовать либо в виде свободной комбинации, либо в виде фиксированной комбинации, например, в составе одной таблетки. Терапевтически эффективную дозу ингибитора DPP IV (например, дозу от 0,1 до 100 мг) можно комбинировать с разными дозами статинов (например, с дозой аторвастатина, составляющей от 10 до 80 мг, или с дозой симвастатина, составляющей от 10 до 80 мг), фибратов (например, фенофибрата), ингибиторов абсорбции холестерина или повышающих уровень ЛВП веществ, таких как ингибиторы CETP (например, с дозой торцетрапиба, составляющей от 10 до 120 мг один раз в день или 120 мг дважды в день). Клиническую эффективность применения подобной комбинации ингибитора DPP IV с понижающими уровень липидов средствами/повышающими уровень ЛВП средствами проверяют в клиническом исследовании. Для этого пациентам с диабетом типа 2 или преддиабетом либо с метаболическим синдромом либо с диабетической дис- или гиперлипидемией дают принимать либо только ингибитор DPP IV, либо только понижающее уровень липидов средство/повышающее уровень ЛВП средство, либо ингибитор DPP IV в сочетании с понижающим уровень липидов средством/повышающим уровень ЛВП средством. Продолжительность лечения составляет от 2 недель до 6 лет. Подтверждением целесообразности и эффективности применения комбинации из ингибитора DPP IV и понижающего уровень липидов средства/повышающего уровень ЛВП средства служит снижение уровня глюкозы в крови натощак и/или не натощак и/или уровня гемоглобина HbA1c по меньшей мере до таких же

значений, что и при применении только ингибитора DPP IV, и снижение общего холестерина или уровня ЛНП-холестерина в крови либо уровня триглицеридов в плазме, соответственно повышение уровня ЛВП-холестерина в крови по меньшей мере до таких же значений, что и при применении только
5 понижающего уровень липидов средства/повышающего уровень ЛВП средства.

Пример 18: Комбинированное лечение пациентов с сердечной недостаточностью ингибитором DPP IV и BNP/пептидами-производными BNP или продуктами слияния BNP

В лечении пациентов с острой сердечной недостаточностью применяемый
10 согласно изобретению ингибитор DPP IV можно использовать в сочетании с благоприятно влияющим на сердечную недостаточность веществом, вместе с которым ингибитор DPP IV можно использовать либо в виде свободной комбинации, либо в виде фиксированной комбинации, например, в составе одной таблетки. Терапевтически эффективную дозу ингибитора DPP IV
15 (например, дозу от 0,1 до 100 мг) можно комбинировать с разными дозами ингибиторов АСЕ (например, с дозой рамиприла, составляющей от 2,5 до 15 мг), антагонистов рецептора АТ1 (например, с дозой телмисартана, составляющей от 20 до 160 мг), блокаторов β -рецепторов (например, с дозой метопролола, составляющей от 50 до 200 мг), комбинированных блокаторов α/β -рецепторов
20 (например, с дозой карведилола, составляющей от 3,25 до 100 мг), мочегонных средств (например, с дозой гидрохлортиазида, составляющей от 12,5 до 25 мг), антагонистами минералокортикоидного рецептора (например, с дозой эплеренона, составляющей от 25 до 100 мг) и/или натрийуретического пептида В-типа (BNP) (например, с дозой неситрида, составляющей 2 мкг/кг путем
25 инъекции ударной дозы с последующей инфузией в количестве 0,01 мкг/кг/мин), пептида-производного BNP или продуктом слияния BNP. Комбинированное применение BNP и ингибитора DPP IV приводит к увеличению концентрации BNP полной длины (1-32) *in vivo*. Клиническую эффективность применения указанных комбинаций проверяют в клинических исследованиях.
30 Продолжительность лечения составляет от 1 дня до 6 лет. Подтверждением эффективности применения такой комбинации в лечении острой сердечной недостаточности служит значительное по сравнению с лечением другим методом улучшение клинической картины (повышение сердечного выброса и/или сокращение застоя в легких и/или уменьшение заклинивающего давления в

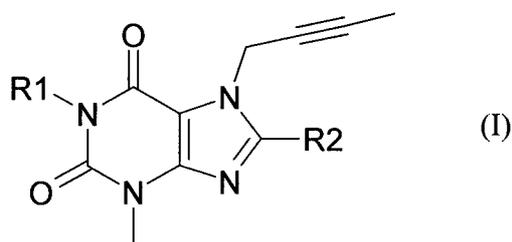
легочной артерии и/или снижение смертности, обусловленной острой сердечной недостаточностью).

Пример 19: Лечение пациентов с сердечной недостаточностью ингибитором DPP IV

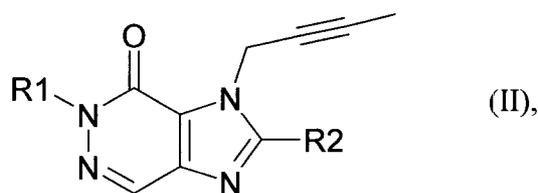
5 В лечении пациентов с хронической сердечной недостаточностью можно
использовать применяемый согласно изобретению ингибитор DPP IV. Такое
лечение приводит к увеличению концентрации эндогенного BNP полной длины
(1-32) *in vivo*. Клиническую эффективность подобной терапии проверяют в
клинических исследованиях. Продолжительность лечения составляет от 2 недель
10 до 6 лет. Подтверждением эффективности предлагаемого в изобретении
применения ингибитора DPP IV в лечении хронической сердечной
недостаточности служит значительное по сравнению с лечением другим методом
или по сравнению с применением плацебо улучшение клинической картины
(реже возникает необходимость в госпитализации по поводу острой сердечной
15 недостаточности, увеличение дистанции при ходьбе, способность переносить
повышенную физическую нагрузку при эргометрии, увеличение сердечного
выброса и/или сокращение застоя в легких и/или снижение смертности,
обусловленной сердечной недостаточностью).

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение ингибитора DPP IV формулы (I)



5 или формулы (II)

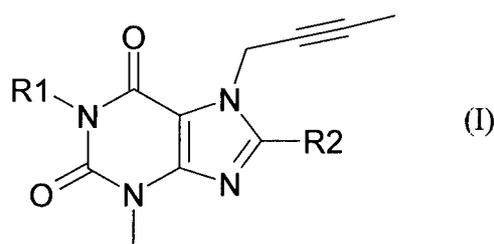


а также одной из его солей, где

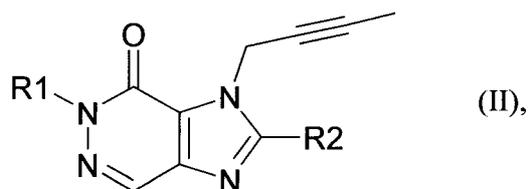
R1 обозначает ([1,5]нафтиридин-2-ил)метил, (хиназолин-2-ил)метил, (хиноксалин-6-ил)метил, (4-метилхиназолин-2-ил)метил, 2-цианобензил, (3-
10 цианохинолин-2-ил)метил, (3-цианопиридин-2-ил)метил, (4-метилпиримидин-2-ил)метил или (4,6-диметилпиримидин-2-ил)метил, а
R2 обозначает 3-(*R*)-аминопиперидин-1-ил, (2-амино-2-метилпропил)метиламиногруппу или (2-(*S*)-аминопропил)метиламиногруппу,

15 для приготовления лекарственного средства, предназначенного для терапии пациента, у которого диагностировано физиологическое функциональное нарушение, выбранное из группы, включающей преддиабет, непереносимость
глюкозы, патологически повышенное содержание глюкозы натощак, диабетическую стопу, диабетическую язву, диабетическую гиперлипидемию,
20 диабетическую дислипидемию, вновь диагностированный диабет типа 1, гестационный диабет, гипергликемию, адренергический постпрандиальный синдром и сердечную недостаточность, или для терапии пациента с трансплантированными панкреатическими островками или β -клетками.

2. Применение ингибитора DPP IV формулы (I)



или формулы (II)



5

а также одной из его солей, где

R1 обозначает ([1,5]нафтиридин-2-ил)метил, (хиназолин-2-ил)метил, (хиноксалин-6-ил)метил, (4-метилхиназолин-2-ил)метил, 2-цианобензил, (3-цианохинолин-2-ил)метил, (3-цианопиридин-2-ил)метил, (4-

10 метилпиримидин-2-ил)метил или (4,6-диметилпиримидин-2-ил)метил, а

R2 обозначает 3-(*R*)-аминопиперидин-1-ил, (2-амино-2-метилпропил)метиламиногруппу или (2-(*S*)-аминопропил)метиламиногруппу,

15 для приготовления лекарственного средства, предназначенного для терапии
пациентов, у которых диагностирован преддиабет или явный диабет типа 2,
отличающееся тем, что, применяя указанное лекарственное средство,
уменьшают существующий несмотря на лечение риск ухудшения глюкозного
обмена, уменьшают существующий несмотря на лечение риск повышения
уровня гемоглобина HbA1c, уменьшают существующий несмотря на лечение
20 риск повышения уровня глюкозы натощак, уменьшают риск возникновения
необходимости в инсулинотерапии, уменьшают риск проявления диабета типа 2,
уменьшают риск развития диабетической стопы, уменьшают риск развития
диабетической язвы, уменьшают риск развития диабетической гиперлипидемии,
уменьшают риск развития диабетической дислипидемии или уменьшают риск
25 возникновения макроvasкулярного осложнения.

3. Применение по п. 2, **отличающееся тем**, что макроваскулярное осложнение выбрано из группы, включающей инфаркт миокарда, острый коронарный синдром, нестабильную стенокардию, стабильную стенокардию, геморрагический или ишемический инсульт, облитерирующий эндартериит, кардиомиопатию, левожелудочковую недостаточность, правожелудочковую недостаточность, тотальную сердечную недостаточность, нарушения сердечного ритма и рестеноз сосудов.

4. Применение по п. 1, **отличающееся тем**, что лекарственное средство предназначено для терапии пациента, у которого диагностирован преддиабет, непереносимость глюкозы или патологически повышенное содержание глюкозы натощак.

5. Применение по п. 1, **отличающееся тем**, что лекарственное средство предназначено для терапии пациента, у которого диагностирована диабетическая гиперлипидемия или диабетическая дислипидемия.

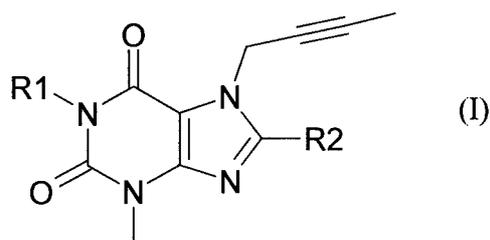
6. Применение по п. 1, **отличающееся тем**, что лекарственное средство предназначено для терапии гестационного диабета.

7. Применение по п. 1, **отличающееся тем**, что лекарственное средство предназначено для терапии гипергликемии или адренергического постпрандиального синдрома.

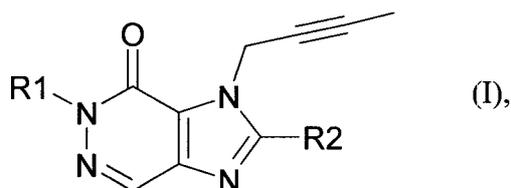
8. Применение по п. 1, **отличающееся тем**, что лекарственное средство предназначено для терапии сердечной недостаточности.

9. Применение по п. 2, **отличающееся тем**, что, применяя указанное средство, уменьшают риск дальнейшего повышения уровня гемоглобина HbA1c, повышения уровня глюкозы натощак и возникновения необходимости в инсулинотерапии.

10. Применение ингибитора DPP IV формулы (I)



или формулы (II)



- 5 а также одной из его солей, где
- R1 обозначает ([1,5]нафтиридин-2-ил)метил, (хиназолин-2-ил)метил, (хиноксалин-6-ил)метил, (4-метилхиназолин-2-ил)метил, 2-цианобензил, (3-цианохинолин-2-ил)метил, (3-цианопиридин-2-ил)метил, (4-метилпиримидин-2-ил)метил или (4,6-диметилпиримидин-2-ил)метил, а
- 10 R2 обозначает 3-(*R*)-аминопиперидин-1-ил, (2-амино-2-метилпропил)метиламиногруппу или (2-(*S*)-аминопропил)метиламиногруппу,

для приготовления лекарственной комбинации из действующего вещества, выбранного из группы антидиабетических средств других классов, из

15 действующих веществ, понижающих уровень сахара в крови, из действующих веществ, понижающих уровень липидов в крови, из действующих веществ, повышающих уровень липопротеинов высокой плотности (ЛВП) в крови, из действующих веществ, понижающих кровяное давление, и из действующих веществ, показанных при лечении атеросклероза или ожирения.

20

11. Применение по п. 10, **отличающееся тем**, что приготавливают лекарственную комбинацию из ингибитора DPP IV и антидиабетического средства другого класса или понижающего кровяное давление действующего вещества.

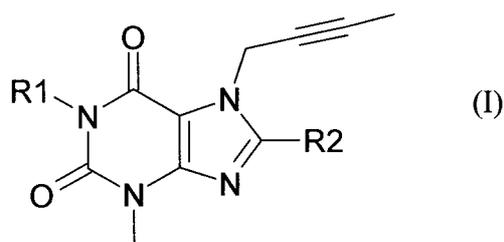
25

12. Применение по п. 10, **отличающееся тем**, что приготавливают лекарственную комбинацию из ингибитора DPP IV и метформина, миглитола, аторвастатина, валсартана или телмисартана.

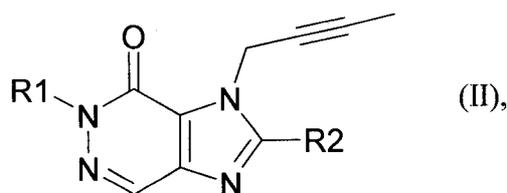
5 13. Применение по п. 10, **отличающееся тем**, что лекарственная комбинация предназначена для терапии пациента, у которого диагностировано физиологическое функциональное нарушение, выбранное из группы, включающей преддиабет, непереносимость глюкозы, патологически повышенное содержание глюкозы натощак, диабетическую стопу, диабетическую язву, 10 диабетическую гиперлипидемию, диабетическую дислипидемию, вновь диагностированный диабет типа 1, гестационный диабет, сердечную недостаточность, гипергликемию и адренергический постпрандиальный синдром.

15 14. Среда для выделения или хранения панкреатических островков или β -клеток, **отличающаяся тем**, что она для повышения жизнеспособности и усиления секреторной способности клеток содержит ингибитор DPP IV в концентрации от 1 нмоля/л до 1 мкмоля/л.

20 15. Среда по п. 14, **отличающаяся тем**, что ингибитор DPP IV соответствует структурной формуле (I)



или формуле (II)



25 где

- R1 обозначает ([1,5]нафтиридин-2-ил)метил, (хиназолин-2-ил)метил, (хиноксалин-6-ил)метил, (4-метилхиназолин-2-ил)метил, 2-цианобензил, (3-цианохинолин-2-ил)метил, (3-цианопиридин-2-ил)метил, (4-метилпиримидин-2-ил)метил или (4,6-диметилпиримидин-2-ил)метил, а
- 5 R2 обозначает 3-(*R*)-аминопиперидин-1-ил, (2-амино-2-метилпропил)метиламиногруппу или (2-(*S*)-аминопропил)метиламиногруппу.

16. Способ повышения жизнеспособности и усиления секреторной способности панкреатических островков или β -клеток, **отличающийся тем**, что на стадии выделения и трансплантации панкреатических островков или β -клеток в среду для их выделения или хранения добавляют ингибитор DPP IV в концентрации от 1 нмоля/л до 1 мкмоля/л.

17. Способ лечения пациента ингибитором DPP IV, **отличающийся тем**, что у пациента диагностировано физиологическое функциональное нарушение, выбранное из группы, включающей преддиабет, непереносимость глюкозы, патологически повышенное содержание глюкозы натощак, диабетическую стопу, диабетическую язву, диабетическую гиперлипидемию, диабетическую дислипидемию, вновь диагностированный диабет типа 1, гестационный диабет, сердечную недостаточность, гипергликемию и адренергический постпрандиальный синдром, или пациенту трансплантированы панкреатические островки или β -клетки.

18. Способ лечения пациента с преддиабетом или диабетом типа 2 ингибитором DPP IV, **отличающийся тем**, что путем такого лечения уменьшают существующий несмотря на лечение риск ухудшения глюкозного обмена, уменьшают существующий несмотря на лечение риск повышения уровня гемоглобина HbA1c, уменьшают существующий несмотря на лечение риск повышения уровня глюкозы натощак, уменьшают риск возникновения необходимости в инсулинотерапии, уменьшают риск проявления диабета типа 2, уменьшают риск развития диабетической стопы, уменьшают риск развития диабетической язвы, уменьшают риск развития диабетической гиперлипидемии,

уменьшают риск развития диабетической дислипидемии или уменьшают риск возникновения макроваскулярного осложнения.

19. Способ лечения пациента ингибитором DPP IV, отличающийся тем,
5 что пациент страдает сердечной недостаточностью.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2007/054270

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K31/522 A61K31/4985 A61P3/10 A61P9/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, FSTA, BIOSIS, EMBASE, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2004/018468 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]; HIMMELSBACH FRANK [DE]; LANGKOPF ELK) 4 March 2004 (2004-03-04) page 36, line 5 - line 16 page 38, line 17 - page 39, line 12 page 154, line 30 page 165, line 20 page 186, line 5	1-7, 9-13, 16, 17
X	WO 2004/050658 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]; HAUEL NORBERT [DE]; HIMMELSBACH FRAN) 17 June 2004 (2004-06-17) page 26, line 10 - page 27, line 2 page 27, line 23 - page 28, line 11 compound 136 page 71	1-7, 9-13, 16, 17

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

20 Juli 2007

Date of mailing of the international search report

28/12/2007

Name and mailing address of the ISA/
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Loher, Florian

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2007/054270

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>WO 2005/085246 A (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GM [DE]; HI) 15 September 2005 (2005-09-15) page 11, line 5 - line 21 page 13, line 1 - page 14, line 3 page 21, line 16 - line 17 page 23, line 13 - line 14 page 27, line 21 - line 31 -----</p>	<p>1-7, 9-13,16, 17</p>
X	<p>WO 2006/029769 A (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]; LANGK) 23 March 2006 (2006-03-23) page 17, line 15 - line 20 page 19, line 4 - page 20, line 3 page 33, line 21 - line 25 page 34, line 15 - line 20 -----</p>	<p>1-7, 9-13,16, 17</p>

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP2007/054270

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

see annex PCT/ISA/210
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

claims 1 (partially), 2-7,9,10 (partially), 11,12 (partially)

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

Continuation of Box II.1

Although claims 16-18 relate to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out and was based on the stated effects of the composition.

Continuation of Box II.1

Claims --

PCT Rule 39.1(iv) - method for treatment of the human or animal body by therapy.

The International Searching Authority has found that the international application contains multiple (groups of) inventions, as follows:

1. Claims 1 (in part), 2-7, 9, 10 (in part), 11, 12 (in part), 13, 16 (in part) and 17

Use of DPP-IV inhibitors for treating physiological functional disorders associated with diabetes mellitus.

2. Claims 1 (in part), 8, 10 (in part), 12 (in part), 16 (in part) and 18

Use of DPP-IV inhibitors for treating insufficiency of the heart.

3. Claims 14, 15 and 15a

Use of DPP-IV inhibitors as an additive in insulation and storage media for Langerhans' islands or beta cells.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2007/054270

Patent document cited in search report	A	Publication date		Patent family member(s)	Publication date
WO 2004018468	A	04-03-2004	AU	2003253418 A1	11-03-2004
			BR	PI0313648 A	08-05-2007
			CA	2496249 A1	04-03-2004
			CN	1675212 A	28-09-2005
			EP	1532149 A2	25-05-2005
			HR	20050157 A2	31-05-2006
			JP	2006503013 T	26-01-2006
			KR	20050058375 A	16-06-2005
			MX	PA05001684 A	19-04-2005
			UY	27946 A1	31-03-2004
WO 2004050658	A	17-06-2004	AU	2003293757 A1	23-06-2004
			CA	2508233 A1	17-06-2004
			EP	1569936 A1	07-09-2005
			JP	2006514980 T	18-05-2006
			UY	28103 A1	30-06-2004
WO 2005085246	A	15-09-2005	AR	047614 A1	25-01-2006
			AU	2005219508 A1	15-09-2005
			BR	PI0507873 A	24-07-2007
			CA	2555050 A1	15-09-2005
			EP	1758905 A1	07-03-2007
			JP	2007522251 T	09-08-2007
			KR	20070006780 A	11-01-2007
			UY	28749 A1	30-09-2005
WO 2006029769	A	23-03-2006	CA	2576294 A1	23-03-2006
			DE	102004044221 A1	16-03-2006
			EP	1797093 A1	20-06-2007
			US	2006079541 A1	13-04-2006