(19) Евразийское патентное ведомство

(11) 034869 (13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.03.31

(21) Номер заявки
201200793

(22) Дата подачи заявки
2010.11.26

(51) Int. Cl. ***A61K 31/155*** (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)

(54) ЛЕЧЕНИЕ ГЕНОТИПИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ С ДИАБЕТОМ ИНГИБИТОРАМИ ДПП-4, ТАКИМИ КАК ЛИНАГЛИПТИН

(31) **09177418.2; 10166714.5**
(32) **2009.11.27; 2010.06.21**
(33) **EP**
(43) **2014.04.30**
(86) **PCT/EP2010/068349**
(87) **WO 2011/064352 2011.06.03**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
БЁРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ ИНТЕРНАЦИОНАЛЬ ГМБХ (DE)

(72) Изобретатель:
Дуги Клаус, Греффе-Моди Эва Ульрике, Марк Михаэль, Вёрле Ханс-Юрген, Цимдаль-Геллинг Хайке (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)

(56) WO-A1-2006137085
FLOREZ JOSE C. ET AL.: "TCF7L2 POLYMORPHISMS AND PROGRESSION TO DIABETES IN THE DIABETES PREVENTION PROGRAM", NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE, MASSACHUSETTS MEDICAL SOCIETY, BOSTON, MA, US, vol. 355, no. 3, 20 July 2006 (2006-07-20) , pages 241-250, XP009072818, ISSN: 1533-4406, DOI: DOI:10.1056/NEJMOA062418, abstract; Fig, 2, Fig. 3
SATHANANTHAN A. ET AL.: "Personalized pharmacotherapy for Type 2 diabetes mellitus", PERSONALIZED MEDICINE 2009 FUTURE MEDICINE LTD. GBR LNKD-DOI:10.2217/PME.09.3, vol. 6, no. 4, July 2009 (2009-07), pages 417-422, XP002618461, ISSN: 1741-0541, p. 6, above and middle; p. 7, last of gray box
WO-A1-2008093882
WO-A2-2009121945

(57) В изобретении описывается способ лечения пациента с сахарным диабетом типа 2, который реагирует на введение ингибитора ДПП-4, представляющего собой линаглиптин или его фармацевтически приемлемую соль, для лечения сахарного диабета типа 2, причем у пациента выявлен по крайней мере один Т-аллель в однонуклеотидном полиморфизме rs7903146 в гене, кодирующем TCF7L2.

034869 B1

034869 B1

Область техники, к которой относится настоящее изобретение

В настоящем изобретении предлагаются ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4), такие как линаглиптин, фармацевтические композиции или комбинации, включающие ингибитор ДПП-4, как определено в данном контексте, и необязательно одно или более других активных соединений, предназначенные для применения в способах лечения или профилактики сахарного диабета типа 2.

Терапевтические и/или профилактические способы включают стадию идентификации пациента, поддающегося лечению и/или профилактике, причем указанная идентификация включает выявление у пациента варианта(ов) в одном или более генах, связанных с метаболическими заболеваниями (например, принадлежность пациента к генотипу риска TCF7L2, как описано в данном контексте), или выявление у пациента соответствующего генотипа дикого типа (например, выявление у пациента генотипа TCF7L2 дикого типа, как описано в данном контексте), и, кроме того, стадию введения указанного ингибитора ДПП-4, фармацевтической композиции или комбинации пациенту, который идентифицирован как поддающийся лечению.

Кроме того, возможно применение ингибитора ДПП-4, фармацевтической композиции, комбинации или лекарственного средства, каждого, как описано в данном контексте, в терапевтическом и/или профилактическом способе или для применения для пациента, у которого выявлен вариант(ы) в одном или более генах, связанных с метаболическими заболеваниями (такого как, например, пациент с генотипом риска TCF7L2, как описано в данном контексте).

Пациенты с генотипом риска TCF7L2 по настоящему изобретению включают, но не ограничиваясь только ими, пациентов (прежде всего пациентов с диабетом типа 2), у которых выявлены варианты генетического риска в гене TCF7L2, и которые в большинстве случаев страдают от патологических последствий указанных вариантов, прежде всего связанных с Т-аллелем риска rs7903146 TCF7L2, таких как пациенты с выявленным гетерозиготным генотипом риска CT rs7903146 TCF7L2 или пациенты с выявленным гомозиготным генотипом риска TT rs7903146 TCF7L2.

Кроме того, применение ингибитора ДПП-4, фармацевтической композиции, комбинации или лекарственного средства, каждого, как описано в данном контексте, возможно в терапевтическом и/или профилактическом способе или для применения согласно настоящему изобретению для пациента с генотипом TCF7L2 дикого типа, прежде всего с генотипом CC rs7903146 TCF7L2 дикого типа.

Кроме того, предлагается способ диагностики для идентификации субъекта (прежде всего пациента с диабетом типа 2), у которого статистически наиболее вероятно проявление благоприятной ответной реакции (например, при достижении гликемического контроля, например, уровня HbA1c) на введение терапевтически эффективного количества ингибитора ДПП-4, необязательно в комбинации с одним или более других активных соединений (например, противодиабетических средств), причем указанный способ заключается в том, что у субъекта выявляют генотип риска TCF7L2 (прежде всего генотип риска CT или TT rs7903146 TCF7L2) или генотип TCF7L2 дикого типа (прежде всего генотип CC rs7903146 TCF7L2 дикого типа), при этом у субъекта, который относится к гомозиготному генотипу CC rs7903146 TCF7L2 дикого типа (и в меньшей степени у субъекта, который относится к гетерозиготному генотипу риска CT rs7903146 TCF7L2) повышена вероятность благоприятной ответной реакции на введение ингибитора ДПП-4 по сравнению с субъектом с гомозиготным генотипом риска TT rs7903146 TCF7L2.

Кроме того, возможен способ

профилактики, замедления прогрессирования, приостановки или лечения метаболического нарушения;

улучшения гликемического контроля и/или снижения уровня глюкозы в плазме натощак, уровня глюкозы в плазме после приема пищи и/или уровня гликозилированного гемоглобина HbA1c;

профилактики, замедления, приостановки или обращения прогрессирования заболеваний от нарушенной толерантности к глюкозе, нарушенного уровня глюкозы в крови натощак, резистентности к инсулину и/или от метаболического синдрома до сахарного диабета типа 2;

профилактики, замедления прогрессирования, приостановки или лечения состояния или нарушения, выбранного из группы, включающей осложнения, опосредованные сахарным диабетом;

снижения массы тела и/или жировых тканей, или профилактики увеличения массы тела и/или жировых тканей, или ускорения снижения массы тела и/или жировых тканей;

профилактики или лечения дегенерации β-клеток поджелудочной железы, и/или улучшения и/или восстановления или защиты функциональности β-клеток поджелудочной железы, и/или восстановления функциональности секреции инсулина поджелудочной железой;

профилактики, замедления, приостановки или лечения заболеваний или состояний, связанных с аномальным накоплением жира в печени или эктопического жира; или

поддерживания и/или повышения чувствительности к инсулину и/или лечения или профилактики гиперинсулинемии и/или резистентности к инсулину;

профилактики, замедления, приостановки или лечения диабета, впервые развившегося после трансплантации (ДВРПТ), и/или посттрансплантационного метаболического синдрома (ПТМС);

профилактики, замедления или снижения осложнений, связанных с ДВРПТ и/или ПТМС, включая

микро- и макрососудистые заболевания и явления, отторжение трансплантата, инфекцию и летальный исход;

лечения состояний, связанных с гипергликемией и гиперурикемией, у пациентов, нуждающихся в таком лечении, например у пациентов (прежде всего у пациентов с сахарным диабетом типа 2), у которых присутствует вариант(ы) в одном или более генах, связанных с метаболическими заболеваниями (таких как, например, пациенты с генотипом риска TCF7L2, как описано в данном контексте), или у пациентов, которые относятся к соответствующему генотипу дикого типа (такому как, например, генотип TCF7L2 дикого типа, как описано в данном контексте), причем указанный способ заключается в том, что

у пациента/пациентки выявляют вариант(ы) в одном или более генах, связанных с метаболическими заболеваниями (например, у пациента/пациентки выявляют генотип риска TCF7L2, как описано в данном контексте), или у пациента выявляют соответствующий генотип дикого типа (например, генотип TCF7L2 дикого типа, как описано в данном контексте);

вводят ингибитор ДПП-4, как определено ниже (предпочтительно линаглиптин), необязательно в комбинации с одним или более других активных соединений.

Кроме того, возможно применение ингибитора ДПП-4 для получения лекарственного средства, предназначенного для применения в способе, как описано в данном контексте.

Кроме того, возможно применение ингибитора ДПП-4 для лечения пациента (прежде всего человека с сахарным диабетом типа 2), как описано в данном контексте.

Кроме того, возможно применение ингибитора ДПП-4 при лечении или профилактике (прежде всего метаболического) заболевания, нарушения или состояния (прежде всего диабета, прежде всего сахарного диабета типа 2 и опосредованных им состояний, таких как, например, связанные с диабетом осложнения), как описано в данном контексте.

Кроме того, возможно применение фармацевтической композиции или комбинации по настоящему изобретению для получения лекарственного средства, предназначенного для применения в способе, как описано в данном контексте.

Ингибиторы ДПП-4, как описано в данном контексте, предназначены для применения в способе, как описано в данном контексте, причем указанный способ заключается в том, что пациенту вводят ингибитор ДПП-4 необязательно в комбинации с одним или более других активных соединений (которые, например, можно выбрать из соединений, упомянутых в данном контексте).

Предпосылки создания настоящего изобретения

Диабет типа 2 становится все более распространенным заболеванием, которое из-за высокой частоты осложнений приводит к значительному сокращению средней продолжительности жизни. В связи со связанными с диабетом микрососудистыми осложнениями в промышленно развитых странах диабет типа 2 является в настоящее время самой распространенной причиной развития потери зрения, почечной недостаточности и ампутаций конечностей у взрослых. К тому же заболевание диабетом типа 2 повышает в 2-5 раз риск сердечно-сосудистых заболеваний.

После продолжительного периода развития заболевания большинство пациентов с диабетом типа 2 становятся невосприимчивыми к пероральным курсам лечения, а также инсулинозависимыми с необходимостью ежедневных инъекций и измерений уровня глюкозы несколько раз в день.

В ходе Британских проспективных исследований по лечению сахарного диабета (UKPDS) было установлено, что интенсивное лечение метформином, сульфонилмочевинами или инсулином приводит только к ограниченному улучшению гликемического контроля (различие уровней HbA1c составляет ~0,9%). Кроме того, даже у пациентов из группы интенсивного лечения гликемический контроль со временем значительно ухудшается, что объясняется ухудшением функции β-клеток. Важно отметить, что при интенсивном лечении не наблюдается существенное снижение микрососудистых осложнений, т.е. сердечно-сосудистых явлений. В связи с этим множество пациентов, страдающих от сахарного диабета типа 2, практически не поддаются лечению, частично в связи с ограничениями продолжительной эффективности, с переносимостью и сложностями при введении доз, которыми характеризуются современные гипогликемические курсы лечения.

Пероральные и непероральные противодиабетические лекарственные средства, обычно используемые при лечении (например, такие как средства терапии первой или второй линии и/или средства для моно- или комбинированной (первичной или дополнительной) терапии), включают, но не ограничиваясь только ими, метформин, сульфонилмочевины, тиазолидиндионы, глиниды, ингибиторы α-глюкозидазы, глюкагон-подобный пептид 1 (ГПП-1) или аналоги ГПП-1, а также инсулин или аналоги инсулина.

Множество случаев неэффективного лечения являются основной причиной высокого уровня развития долгосрочных осложнений, ассоциированных с гипергликемией, или хронических заболеваний (включая микро- и макрососудистые осложнения, например, такие как диабетическая нефропатия, ретинопатия или невропатия, или сердечно-сосудистые осложнения) у пациентов, страдающих от диабета типа 2.

Исследования генетической ассоциации выявили генетические варианты в нескольких генах, которые ассоциированы с повышенным риском развития сахарного диабета типа 2. Например, варианты в

генах TCF7L2, KCNJ11 и PPARG независимо и согласованно повышают риск прогрессирования заболеваний: от нарушенного уровня глюкозы натощак и нарушенной толерантности к глюкозе до явного диабета. Хотя вариация в KCNJ11 может изменять секрецию инсулина, а вариация в PPARG может изменять действие инсулина, TCF7L2 (фактор 2, подобный Т-специфичному транскрипционному фактору 7) является основным геном восприимчивости, идентифицированным в настоящее время для диабета типа 2 в различных этнических группах (например, у европейцев, индийцев и японцев, американцев мексиканского происхождения и западных африканцев). Полиморфизмы (однонуклеотидные полиморфизмы, так называемые ОНП) в гене TCF7L2, такие как, например, rs12255372 и прежде всего rs7903146, в основном ассоциированы с диабетом. Риск развития диабета типа 2 повышается приблизительно на 45% (отношение шансов составляет 1,45) среди носителей Т-аллеля риска полиморфизма rs7903146 гена TCF7L2 (гетерозиготного CT) и по крайней мере удваивается (отношение шансов составляет 12,41) среди гомозиготных генотипов TT по сравнению с гомозиготными генотипами CC дикого типа (Grant et al., Nature Genetics, т. 38, p. 320-323 (2006)). Генотипы риска TCF7L2 ассоциированы с повышенной экспрессией TCF7L2 в β-клетках поджелудочной железы, нарушенной (стимулированной глюкозой) секрецией инсулина, действием инкретинов и повышенной скоростью продуцирования глюкозы печени, а также предрасположенностью к диабету типа 2 и прогнозируемым развитием в будущем диабета типа 2 (см. Lyssenko et al., The Journal of Clinical Investigation, т. 117, № 8, p. 2155-2163 (2007)). Доказано, что варианты риска полиморфизма rs7903146 гена TCF7L2 ассоциированы со сниженным действием инкретинов на секрецию инсулина, что может быть обусловлено, по крайней мере частично, нарушенной чувствительностью β-клеток к инкретинам.

В связи с этим следует ожидать возникновение проблем в ходе противодиабетического лечения пациентов с диабетом, у которых выявлены варианты риска TCF7L2, прежде всего носителей Т-аллеля риска rs7903146 TCF7L2, таких как пациенты с выявленным генотипом CT rs7903146 TCF7L2 или прежде всего пациенты с выявленным генотипом TT rs7903146 TCF7L2.

В связи с этим в медицине существует нереализованная потребность в разработке способов, лекарственных средств и фармацевтических композиций или комбинаций с достаточно высокой эффективностью в отношении гликемического контроля, в отношении модифицирующих заболевание свойств, а также в отношении снижения заболеваемости и смертности, связанных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, и в тоже время характеризующихся улучшенным профилем безопасности.

Ингибиторы ДПП-4 представляют собой еще один новый класс агентов, который разработан для лечения или улучшения гликемического контроля у пациентов с диабетом типа 2.

Например, ингибиторы ДПП-4 и их применение описаны в заявках WO 2002/068420, WO 2004/018467, WO 2004/018468, WO 2004/018469, WO 2004/041820, WO 2004/046148, WO 2005/051950, WO 2005/082906, WO 2005/063750, WO 2005/085246, WO 2006/027204, WO 2006/029769, WO2007/014886, WO 2004/050658, WO 2004/111051, WO 2005/058901, WO 2005/097798, WO 2006/068163, WO 2007/071738, WO 2008/017670, WO 2007/128721, WO 2007/128724, WO 2007/128761 или WO 2009/121945.

Цель настоящего изобретения

Цель настоящего изобретения заключается в разработке лекарственного средства и/или способа для профилактики, замедления прогрессирования, приостановки или лечения метаболического нарушения, прежде всего сахарного диабета типа 2.

Следующая цель настоящего изобретения заключается в разработке лекарственного средства и/или способа для улучшения гликемического контроля у пациента, нуждающегося в таком лечении, прежде всего у пациентов с сахарным диабетом типа 2, например у пациентов, у которых выявлен вариант(ы) в одном или более генах, ассоциированных с метаболическими заболеваниями (таких как, например, пациенты с генотипом риска TCF7L2, как описано в данном контексте), или у пациентов, у которых присутствует соответствующий генотип дикого типа.

Другая цель настоящего изобретения заключается в разработке лекарственного средства и/или способа для улучшения гликемического контроля у пациента с недостаточным гликемическим контролем, несмотря на лечение в режиме монотерапии с использованием противодиабетического лекарственного средства, например метформина, или несмотря на комбинированное лечение двумя или тремя противодиабетическими лекарственными средствами, например, у пациента с вариантом(ами) в одном или более генах, ассоциированных с метаболическими заболеваниями (такого как, например, пациент с генотипом риска TCF7L2, как описано в данном контексте), или у пациента, у которого выявлен соответствующий генотип дикого типа.

Другая цель настоящего изобретения заключается в разработке лекарственного средства и/или способа для профилактики, замедления или приостановки прогрессирования заболеваний от нарушенной толерантности к глюкозе (НТГ), нарушенного уровня глюкозы в крови натощак (НГН), резистентности к инсулину и/или метаболического синдрома до сахарного диабета типа 2.

Еще одна цель настоящего изобретения заключается в разработке лекарственного средства и/или способа для профилактики, замедления прогрессирования, приостановки или лечения состояния или на-

рушения, выбранного из группы, включающей осложнения, опосредованные сахарным диабетом.

Следующая цель настоящего изобретения заключается в разработке лекарственного средства и/или способа для снижения массы тела или профилактики увеличения массы тела у пациента, нуждающегося в этом, например у пациента, у которого выявлен вариант(ы) в одном или более генах, ассоциированных с метаболическими заболеваниями (такого как, например, пациент с генотипом риска TCF7L2, как описано в данном контексте), или у пациента, который относится к соответствующему генотипу дикого типа.

Другая цель настоящего изобретения заключается в разработке лекарственного средства, характеризующегося высокой эффективностью при лечении метаболических нарушений, прежде всего сахарного диабета, НТГ, НГН, и/или гипергликемии, причем указанное лекарственное средство характеризуется достаточно или чрезвычайно высокими фармакологическими, и/или фармакокинетическими, и/или физико-химическими свойствами.

Другие цели настоящего изобретения представляются очевидными для специалистов в данной области медицины на основании описания и примеров настоящего изобретения.

Краткое изложение сущности изобретения

В настоящем изобретении установлено, что ингибитор ДПП-4, предпочтительно линаглиптин, а также фармацевтическая композиция или комбинация, включающая ингибитор ДПП-4 и необязательно одно или более других активных соединений (например, противодиабетических агентов), является терапевтически эффективным для улучшения гликемического контроля и лечения сахарного диабета типа 2 пациентов с генотипом риска CT или TT rs7903146 TCF7L2, а также пациентов с генотипом CC rs7903146 TCF7L2 дикого типа.

Прежде всего было установлено, что у всех исследованных пациентов с генотипом TCF7L2 (пациентов с генотипом риска CT или TT rs7903146 TCF7L2 или с генотипом CC rs7903146 TCF7L2 дикого типа) наблюдается клинически значимая ответная реакция на введение ингибитора ДПП-4, предпочтительно линаглиптина.

В связи с этим в настоящем изобретении определенные подгруппы пациентов с диабетом, поддающихся противодиабетическому лечению по настоящему изобретению (включая предпочтительно применение линаглиптина, необязательно в комбинации с одним или более других активных соединений, таких как, например, другие противодиабетические соединения, как описано в данном контексте), включают, например, но не ограничиваясь только ими, пациентов, у которых выявлен генотип CC или CT или TT rs7903146 TCF7L2 соответственно.

В настоящем изобретении, кроме того, было установлено, что ингибиторы ДПП-4, как определено в данном контексте, а также фармацевтические композиции или комбинации, включающие ингибитор ДПП-4, как определено в данном контексте, и необязательно одно или более других активных соединений, можно использовать в способе профилактики, замедления прогрессирования, приостановки (например, приостановки начала развития) или лечения метаболического нарушения (прежде всего диабета, прежде всего сахарного диабета типа 2 и родственных состояний, например осложнений, опосредованных диабетом), прежде всего в способе улучшения гликемического контроля пациента, такого как пациент, у которого выявлен вариант(ы) в одном или более генах, ассоциированных с метаболическими заболеваниями (такого как, например, пациенты с генотипом риска TCF7L2, как описано в данном контексте).

В настоящем изобретении, кроме того, было установлено, что ингибиторы ДПП-4, как определено в данном контексте, а также фармацевтические композиции или комбинации, включающие ингибитор ДПП-4, как определено в данном контексте, и необязательно одно или более других активных соединений, можно использовать в способе профилактики, замедления прогрессирования, приостановки (например, приостановки начала развития) или лечения метаболического нарушения (прежде всего диабета, прежде всего сахарного диабета типа 2 и родственных состояний), прежде всего в способе улучшения гликемического контроля пациента, такого как пациент, который относится к генотипу TCF7L2 дикого типа, прежде всего к генотипу CC rs7903146 TCF7L2 дикого типа.

Способ включает стадию идентификации пациента, восприимчивого к используемому способу, например, включающую выявление у пациента варианта(ов) в одном или более генах, ассоциированных с метаболическими заболеваниями (например, принадлежности пациента к генотипу риска TCF7L2, как описано в данном контексте), или принадлежность пациента к генотипу TCF7L2 дикого типа, как описано в данном контексте, а также стадию введения указанного ингибитора ДПП-4, фармацевтической композиции или комбинации пациенту, у которого установлена восприимчивость к способу.

Указанный принцип открывает новые терапевтические возможности для лечения и профилактики сахарного диабета типа 2, избыточной массы тела, ожирения, осложнений, опосредованных сахарным диабетом, и родственных патологических состояний, включая пациентов, у которых выявлен(ы) вариант(ы) в одном или более генах, ассоциированных с метаболическими заболеваниями (таких как, например, пациенты с генотипом риска TCF7L2, как описано в данном контексте), а также пациентов, которые относятся к соответствующему генотипу дикого типа (например, таких как пациенты с генотипом TCF7L2 дикого типа, как описано в данном контексте).

Способ определения вероятности благоприятной ответной реакции (например, при обеспечении гликемического контроля) или величины благоприятного изменения уровня HbA1c у индивидуума в результате лечения индивидуума ингибитором ДПП-4, предпочтительно линаглиптином, или ингибитором ДПП-4 в комбинации с одним или более других активных соединений (например, противодиабетических агентов) заключается в том, что выявляют принадлежность субъекта к генотипу риска TCF7L2 (прежде всего к генотипу риска TT rs7903146 TCF7L2) или к генотипу TCF7L2 дикого типа (прежде всего к генотипу CC rs7903146 TCF7L2 дикого типа), при этом вероятность благоприятной ответной реакции или значительного благоприятного изменения уровня HbA1c в качестве ответной реакции на введение ингибитора ДПП-4, предпочтительно линаглиптина, или ингибитора ДПП-4 в комбинации с одним или более других активных соединений (например, противодиабетических агентов) повышена у индивидуума, относящегося к гомозиготному генотипу CC rs7903146 TCF7L2 дикого типа, и снижена у индивидуума с гомозиготным генотипом риска TT rs7903146 TCF7L2 (но все еще, например, является клинически существенной или значимой).

В связи с этим возможна фармацевтическая композиция или комбинация, включающая:

(а) ингибитор ДПП-4; и необязательно

(б) второй противодиабетический агент, выбранный из группы G3, включающей бигуаниды (прежде всего метформин), тиазолидиндионы, сульфонилмочевины, глиниды, ингибиторы α-глюкозидазы, ГПП-1 или аналоги ГПП-1, а также инсулин или аналоги инсулина; и необязательно

(в) третий противодиабетический агент, отличающийся от агента (б), выбранный из группы G3, включающей бигуаниды (прежде всего метформин), тиазолидиндионы, сульфонилмочевины, глиниды, ингибиторы α-глюкозидазы, ГПП-1 или аналоги ГПП-1, а также инсулин или аналоги инсулина,

или фармацевтически приемлемую соль указанных соединений.

Возможна фармацевтическая композиция или комбинация, включающая:

(а) ингибитор ДПП-4; и необязательно

(б) второй противодиабетический агент, выбранный из группы G3, включающей бигуаниды (прежде всего метформин), тиазолидиндионы, сульфонилмочевины, глиниды, ингибиторы α-глюкозидазы, ГПП-1 или аналоги ГПП-1, а также инсулин или аналоги инсулина; и необязательно

(в) третий противодиабетический агент, отличающийся от агента (б), выбранный из группы, включающей метформин, сульфонилмочевину, пиоглитазон, розиглитазон, репаглинид, натеглинид, акарбозу, воглибозу, миглитол, ГПП-1 или аналог ГПП-1, а также инсулин или аналог инсулина, или

фармацевтически приемлемую соль указанных соединений.

Возможна фармацевтическая композиция или комбинация, включающая:

(а) ингибитор ДПП-4; и необязательно

(б) второй противодиабетический агент, выбранный из группы, включающей метформин, сульфонилмочевину, пиоглитазон, розиглитазон, репаглинид, натеглинид, акарбозу, воглибозу, миглитол, ГПП-1 или аналог ГПП-1, а также инсулин или аналог инсулина; и необязательно

(в) третий противодиабетический агент, отличающийся от агента (б), выбранный из группы G3, включающей бигуаниды (прежде всего метформин), тиазолидиндионы, сульфонилмочевины, глиниды, ингибиторы α-глюкозидазы, ГПП-1 или аналоги ГПП-1, а также инсулин или аналоги инсулина,

или фармацевтически приемлемую соль указанных соединений.

Возможна фармацевтическая композиция или комбинация, включающая:

(а) ингибитор ДПП-4; и необязательно

(б) второй противодиабетический агент, выбранный из группы, включающей метформин, сульфонилмочевину и пиоглитазон; и необязательно

(в) третий противодиабетический агент, отличающийся от агента (б), выбранный из группы, включающей метформин, сульфонилмочевину, пиоглитазон, розиглитазон, репаглинид, натеглинид, акарбозу, воглибозу, миглитол, ГПП-1 или аналог ГПП-1, а также инсулин или аналог инсулина,

или фармацевтически приемлемую соль указанных соединений.

Возможна фармацевтическая композиция или комбинация, включающая:

(а) ингибитор ДПП-4; и необязательно

(б) второй противодиабетический агент, выбранный из группы, включающей метформин, сульфонилмочевину, пиоглитазон, розиглитазон, репаглинид, натеглинид, акарбозу, воглибозу, миглитол, ГПП-1 или аналог ГПП-1, а также инсулин или аналог инсулина; и необязательно

(в) третий противодиабетический агент, отличающийся от агента (б), выбранный из группы, включающей метформин, сульфонилмочевину и пиоглитазон,

или фармацевтически приемлемую соль указанных соединений.

Возможна фармацевтическая композиция или комбинация, включающая:

(а) ингибитор ДПП-4; и необязательно

(б) второй противодиабетический агент, выбранный из группы, включающей метформин и пиоглитазон; и необязательно

(в) третий противодиабетический агент, отличающийся от агента (б), выбранный из группы, вклю-

чающей метформин, сульфонилмочевину и пиоглитазон,

или фармацевтически приемлемую соль указанных соединений.

Возможна фармацевтическая композиция или комбинация, включающая:

(а) ингибитор ДПП-4; и необязательно

(б) второй противодиабетический агент, выбранный из группы, включающей метформин, сульфонилмочевину и пиоглитазон; и необязательно

(в) третий противодиабетический агент, отличающийся от агента (б), выбранный из группы, включающей метформин и пиоглитазон,

или фармацевтически приемлемую соль указанных соединений.

Если наряду со вторым противодиабетическим агентом выбирают третий противодиабетический агент, указанный третий противодиабетический агент предпочтительно выбирают из другого класса по сравнению со вторым противодиабетическим агентом. Таким образом, следует понимать, что второй и третий противодиабетические агенты отличаются и предпочтительно относятся к разным классам (например, если второй противодиабетический агент выбирают из класса бигуанидов, третий противодиабетический агент предпочтительно выбирают из другого класса). Классы противодиабетических агентов включают, например, упомянутый выше класс бигуанидов, класс тиазолидиндионов, класс сульфонилмочевин, класс глинидов, класс ингибиторов α-глюкозидазы, класс аналогов ГПП-1, класс инсулина и т.п.

Возможно лечение в режиме монотерапии ингибитором ДПП-4, как определено в данном контексте, и/или фармацевтическими композициями, включающими ингибитор ДПП-4 в качестве единственного активного ингредиента.

В случае комбинаций и/или комбинированного лечения в конкретном варианте предлагаются двойные комбинации и/или двойная терапия, в другом варианте предлагаются тройные комбинации и/или тройная терапия.

Возможен способ профилактики, замедления прогрессирования, приостановки или лечения метаболического нарушения, выбранного из группы, включающей сахарный диабет типа 1, сахарный диабет типа 2, НТГ, НГН, гипергликемию, гипергликемию после приема пищи, избыточную масса тела, ожирение и метаболический синдром у пациента, нуждающегося в таком лечении, и указанный способ заключается в том, что пациенту вводят ингибитор ДПП-4 и необязательно второй и необязательно третий противодиабетический агент, как определено в данном контексте, например, в виде комбинации.

Возможен способ профилактики, замедления прогрессирования, приостановки или лечения метаболического нарушения, выбранного из группы, включающей резистентность к инсулину, гиперлипидемию, гиперхолестеринемию, дислипидемию, гипертензию, хроническое системное воспаление, ретинопатию, невропатию, нефропатию, атеросклероз, эндотелиальную дисфункцию, неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП) и остеопороз у пациента, нуждающегося в указанном лечении, и указанный способ заключается в том, что пациенту вводят ингибитор ДПП-4 и необязательно второй и необязательно третий противодиабетический агент, как определено в данном контексте, например, в виде комбинации.

Возможен способ улучшения гликемического контроля и/или снижения уровня глюкозы в плазме натощак, уровня глюкозы в плазме после приема пищи и/или уровня гликозилированного гемоглобина HbA1c у пациента, нуждающегося в этом, причем указанный способ заключается в том, что пациенту вводят ингибитор ДПП-4 и необязательно второй и необязательно третий противодиабетический агент, как определено в данном контексте, например, в виде комбинации.

Фармацевтическая композиция может также характеризоваться ценными модифицирующими заболевание свойствами в отношении заболеваний или состояний, связанных с НТГ, НГН, резистентностью к инсулину и/или метаболическим синдромом.

Возможен способ профилактики, замедления, приостановки или обращения прогрессирования заболеваний от НТГ, НГН, резистентности к инсулину и/или от метаболического синдрома до сахарного диабета типа 2 у пациента, нуждающегося в этом, причем указанный способ заключается в том, что пациенту вводят ингибитор ДПП-4 и необязательно второй и необязательно третий противодиабетический агент, как определено в данном контексте, например, в виде комбинации.

Поскольку использование фармацевтической композиции или комбинации обеспечивает улучшение гликемического контроля у пациентов, нуждающихся в этом, можно лечить также состояния и/или заболевания, связанные с повышенным уровнем глюкозы в крови или опосредованные им.

Возможен способ профилактики, замедления прогрессирования, приостановки или лечения состояния или нарушения, выбранного из группы, включающей осложнения, опосредованные сахарным диабетом, такие как катаракта, а также микро- и макрососудистые заболевания, такие как нефропатия, ретинопатия, невропатия, ухудшение познавательной способности и памяти, нейродегенеративные или когнитивные расстройства, кардио- или цереброваскулярные заболевания, атеросклероз, гипертензия, эндотелиальная дисфункция, инфаркт миокарда, острый коронарный синдром, нестабильная стенокардия, стабильная стенокардия, кардиомиопатия, сердечная недостаточность, нарушения сердечного ритма, васкулярный рестеноз, окклюзионное заболевание периферической артерии, инсульт, ишемия тканей или диа-

бетическая стопа или диабетические язвы у пациента, нуждающегося в указанном лечении, причем указанный способ заключается в том, что пациенту вводят ингибитор ДПП-4 и необязательно второй и необязательно третий противодиабетический агент, как определено в данном контексте, например, в виде комбинации. Прежде всего можно лечить, замедлять прогрессирование или предотвращать развитие одного или более проявлений диабетической нефропатии, таких как гиперперфузия, протеинурия и альбуминурия (включая микро- и макроальбуминурию).

Термин "ишемия тканей" прежде всего обозначает диабетическую макроангиопатию, диабетическую микроангиопатию, нарушенное ранозаживление и диабетическую язву. В настоящем описании термины "микро- и макрососудистые заболевания" и "микро- и макрососудистые осложнения" используются взаимозаменяемо.

При введении фармацевтической композиции или комбинации по настоящему изобретению не наблюдается увеличение массы тела или происходит даже снижение массы тела.

Возможен способ снижения массы тела и/или жировых тканей в организме, или профилактики увеличения массы тела и/или жировых тканей, или ускорения снижения массы тела и/или жировых тканей у пациента, нуждающегося в этом, причем указанный способ заключается в том, что пациенту вводят ингибитор ДПП-4 и необязательно второй и необязательно третий противодиабетический агент, как определено в данном контексте, например, в виде комбинации.

При введении фармацевтической композиции или комбинации можно отсрочить или предотвратить дегенерацию β-клеток и снижение функциональности β-клеток, например апоптоз или некроз β-клеток поджелудочной железы. Кроме того, можно повысить или восстановить функциональность клеток поджелудочной железы, а также увеличить число и размер β-клеток поджелудочной железы. Можно установить, что статус дифференциации и гиперплазию β-клеток поджелудочной железы, нарушенные при гипергликемии, можно нормализовать при лечении фармацевтической композицией или комбинацией по настоящему изобретению.

Возможен способ профилактики, замедления, приостановки или лечения дегенерации β-клеток поджелудочной железы, и/или снижения функциональности β-клеток поджелудочной железы, и/или улучшения и/или восстановления функциональности β-клеток поджелудочной железы, и/или восстановления функциональности секреции инсулина поджелудочной железой у пациента, нуждающегося в этом, причем указанный способ заключается в том, что пациенту вводят ингибитор ДПП-4 и необязательно второй и необязательно третий противодиабетический агент, как определено в данном контексте, например, в виде комбинации.

При введении фармацевтической композиции или комбинации по настоящему изобретению можно снизить или подавить аномальное накопление (эктопического) жира, прежде всего в печени.

Возможен способ профилактики, замедления, приостановки или лечения заболеваний или состояний, опосредованных аномальным накоплением жира в печени или эктопического жира у пациента, нуждающегося в этом, причем указанный способ заключается в том, что пациенту вводят ингибитор ДПП-4 и необязательно второй и необязательно третий противодиабетический агент, как определено в данном контексте, например, в виде комбинации. Заболевания или состояния, которые опосредованы аномальным накоплением жира в печени или эктопического жира, предпочтительно выбирают из группы, включающей неспецифический жировой гепатоз, неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП), неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), индуцированный гипералиментацией жировой гепатоз, диабетический жировой гепатоз, алкогольный жировой гепатоз или токсический жировой гепатоз, прежде всего НАЖБП, включая жировой гепатоз, НАСГ и/или фиброз печени.

Возможен способ профилактики, замедления прогрессирования, приостановки, ослабления интенсивности симптомов, лечения или обращения прогрессирования жирового гепатоза, (гепатического) воспаления и/или аномального накопления жира в печени у пациента, нуждающегося в этом, причем указанный способ заключается в том, что пациенту вводят ингибитор ДПП-4 и необязательно второй и необязательно третий противодиабетический агент, как определено в данном контексте, например, в виде комбинации.

Возможен способ поддерживания и/или улучшения чувствительности к инсулину, и/или лечения или профилактики гиперинсулинемии и/или резистентности к инсулину у пациента, нуждающегося в этом, причем указанный способ заключается в том, что пациенту вводят ингибитор ДПП-4 и необязательно второй и необязательно третий противодиабетический агент, как определено в данном контексте, например, в виде комбинации.

Возможен способ профилактики, замедления прогрессирования, приостановки или лечения ДВРПТ и/или ПТМС у пациента, нуждающегося в этом, причем указанный способ заключается в том, что пациенту вводят ингибитор ДПП-4 и необязательно второй и необязательно третий противодиабетический агент, как определено в данном контексте, например, в виде комбинации.

Возможен способ профилактики, приостановки развития или снижения интенсивности симптомов осложнений, опосредованных ДВРПТ и/или ПТМС, включая микро- и макрососудистые заболевания и явления, отторжение трансплантата, инфекцию и летальный исход, у пациента, нуждающегося в этом,

причем указанный способ заключается в том, что пациенту вводят ингибитор ДПП-4 и необязательно второй и необязательно третий противодиабетический агент, как определено в данном контексте, например, в виде комбинации.

Возможен способ лечения опосредованных гипергликемией и гиперурикемией состояний, таких как, например, подагра, гипертензия и почечная недостаточность у пациента, нуждающегося в указанном лечении, причем указанный способ заключается в том, что пациенту вводят ингибитор ДПП-4 и необязательно второй и необязательно третий противодиабетический агент, как определено в данном контексте, например, в виде комбинации.

Возможно применение ингибитора ДПП-4 для получения лекарственного средства, предназначенного для применения в способе

профилактики, замедления прогрессирования, приостановки или лечения метаболического нарушения, выбранного из группы, включающей сахарный диабет типа 1, сахарный диабет типа 2, НТГ, НГН, гипергликемию, гипергликемию после приема пищи, избыточную массу тела, ожирение и метаболический синдром; или

улучшения гликемического контроля и/или снижения уровня глюкозы в плазме натощак, уровня глюкозы в плазме после приеме пищи и/или уровня гликозилированного гемоглобина HbA1c; или

профилактики, замедления, приостановки или обращения прогрессирования заболеваний от НТГ, НГН, резистентности к инсулину и/или от метаболического синдрома до сахарного диабета типа 2; или

профилактики, замедления прогрессирования, приостановки или лечения состояния или нарушения, выбранного из группы, включающей осложнения, связанные с сахарным диабетом, такие как катаракта, а также микро- и макрососудистые заболевания, такие как нефропатия, ретинопатия, невропатия, ишемия тканей, атеросклероз, инфаркт миокарда, инсульт и окклюзионное заболевание периферической артерии; или

снижения массы тела и/или жировых тканей, или профилактики увеличения массы тела и/или жировых тканей, или ускорения снижения массы тела и/или жировых тканей; или

профилактики, замедления, приостановки или лечения дегенерации β-клеток поджелудочной железы и/или снижения функциональности β-клеток поджелудочной железы, и/или улучшения и/или восстановления или защиты функциональности β-клеток поджелудочной железы, и/или восстановления функциональности секреции инсулина поджелудочной железой; или

профилактики, замедления, приостановки или лечения заболеваний или состояний, опосредованных аномальным накоплением жира в печени или эктопического жира; или

поддерживания и/или улучшения чувствительности к инсулину и/или лечения или профилактики гиперинсулинемии и/или резистентности к инсулину; или

профилактики, замедления прогрессирования, приостановки или лечения ДВРПТ и/или ПТМС; или

профилактики, замедления развития или снижения интенсивности симптомов осложнений, опосредованных ДВРПТ и/или ПТМС, включая микро- и макрососудистые заболевания и явления, отторжение трансплантата, инфекцию и летальный исход; или

лечения опосредованных гипергликемией и гиперурикемией состояний у пациента, нуждающегося в этом, причем указанный способ заключается в том, что пациенту вводят ингибитор ДПП-4 и необязательно второй и необязательно третий противодиабетический агент, как определено в данном контексте, например, в виде комбинации.

Возможно применение второго противодиабетического агента, как определено в данном контексте, для получения лекарственного средства, предназначенного для применения в способе

профилактики, замедления прогрессирования, приостановки или лечения метаболического нарушения, выбранного из группы, включающей сахарный диабет типа 1, сахарный диабет типа 2, НТГ, НГН, гипергликемию, гипергликемию после приема пищи, избыточную массу тела, ожирение и метаболический синдром; или

улучшения гликемического контроля и/или снижения уровня глюкозы в плазме натощак, уровня глюкозы в плазме после приеме пищи и/или уровня гликозилированного гемоглобина HbA1c; или

профилактики, замедления, приостановки или обращения прогрессирования заболеваний: от НТГ, НГН, резистентности к инсулину и/или от метаболического синдрома до сахарного диабета типа 2; или

профилактики, замедления прогрессирования, приостановки или лечения состояния или нарушения, выбранного из группы, включающей осложнения, связанные с сахарным диабетом, такие как катаракта, а также микро- и макрососудистые заболевания, такие как нефропатия, ретинопатия, невропатия, ишемия тканей, атеросклероз, инфаркт миокарда, инсульт и окклюзионное заболевание периферической артерии; или

снижения массы тела и/или жировых тканей, или профилактики увеличения массы тела и/или жировых тканей, или ускорения снижения массы тела и/или жировых тканей; или

профилактики, замедления, приостановки или лечения дегенерации β-клеток поджелудочной железы, и/или снижения функциональности β-клеток поджелудочной железы, и/или улучшения и/или восстановления функциональности β-клеток поджелудочной железы, и/или восстановления функциональности

секреции инсулина поджелудочной железой; или

профилактики, замедления, приостановки или лечения заболеваний или состояний, опосредованных аномальным накоплением жира в печени или эктопического жира; или

поддерживания и/или улучшения чувствительности к инсулину и/или лечения или профилактики гиперинсулинемии и/или резистентности к инсулину у пациента, нуждающегося в этом, причем указанный способ заключается в том, что пациенту вводят второй противодиабетический агент в комбинации с ингибитором ДПП-4 и необязательно с третьим противодиабетическим агентом, как определено в данном контексте.

Возможно применение фармацевтической композиции по настоящему изобретению для получения лекарственного средства, предназначенного для терапевтического и профилактического способа, как описано в данном контексте.

Пациенты с генотипом риска TCF7L2 (в данном контексте так называемые пациенты, относящиеся к генотипу риска TCF7L2) по настоящему изобретению включают пациентов, которые являются носителями одного или более однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) в гене, кодирующем TCF7L2, прежде всего ОНП, выбранного из полиморфизма rs7903146, rs12255372 и rs10885406, прежде всего полиморфизм rs7903146, более конкретно, пациентов, которые являются носителями по крайней мере одного Т-аллеля ОНП rs7903146 гена TCF7L2, т.е. генотипа CT или генотипа TT, прежде всего пациентов, которые являются носителями двух Т-аллелей ОНП rs7903146 гена TCF7L2, т.е. генотипа TT, и характеризуются высоким риском развития заболевания и у которых могут возникнуть проблемы при лечении (например, при достижении адекватного гликемического контроля).

Возможно, что ингибитор ДПП-4 (предпочтительно линаглиптин), фармацевтическая композиция, комбинация или лекарственное средство применяются в терапевтическом и/или профилактическом способе, как описано в данном контексте (например, для лечения диабета типа 2), в одной или более следующих групп пациентов:

пациенты с генотипом высокого риска TCF7L2, которые являются носителями двух Т-аллелей ОНП rs7903146 гена TCF7L2, т.е. генотипа TT (при этом обеспечивается клинически значимая ответная реакция, например, при гликемическом контроле);

пациенты с генотипом риска TCF7L2, которые являются носителями одного Т-аллеля ОНП rs7903146 гена TCF7L2, т.е. генотипа CT (при этом обеспечивается клинически благоприятная ответная реакция, например, при гликемическом контроле);

пациенты с генотипом TCF7L2 дикого типа, которые являются носителями двух аллелей CC ОНП rs7903146 гена TCF7L2, т.е. генотипа CC (при этом обеспечивается клинически более благоприятная ответная реакция, например, при гликемическом контроле).

Ингибитор ДПП-4, фармацевтическая композиция или комбинация применяются для терапевтического и/или профилактического способа или применения, как описано в данном контексте (например, лечения диабета типа 2), причем указанный способ или применение заключается в том, что:

(1) проводят идентификацию пациента, который является восприимчивым к указанному терапевтическому и/или профилактическому способу или применению, включающую выявление у пациента любого генотипа риска TCF7L2, прежде всего выявление у пациента одного или более однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) в гене, кодирующем TCF7L2, прежде всего ОНП, выбранного из полиморфизма rs7903146, rs12255372 и rs10885406, например выявление у пациента по крайней мере одного Т-аллеля ОНП rs7903146 гена TCF7L2, например, генотипа CT (т.е. выявление у пациента одного Т-аллеля ОНП rs7903146 гена TCF7L2), или прежде всего выявление у пациента генотипа TT (т.е. выявление у пациента двух Т-аллелей ОНП rs7903146 гена TCF7L2), или выявление у пациента генотипа TCF7L2 дикого типа, прежде всего двух С-аллелей ОНП rs7903146 гена TCF7L2 (т.е. генотипа CC дикого типа); и

(2) вводят пациенту, идентифицированному на стадии (1), эффективное количество ингибитора ДПП-4, фармацевтической композиции или комбинации.

Ингибитор ДПП-4, фармацевтическая композиция, комбинация или лекарственное средство применяются для терапевтического и/или профилактического способа или применения, как описано в данном контексте (например, для лечения диабета типа 2), у пациентов с генотипом риска TCF7L2, например у пациентов, у которых выявлен один или более однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) в гене, кодирующем TCF7L2, прежде всего ОНП, выбранный из полиморфизма rs7903146, rs12255372 и rs10885406, прежде всего полиморфизм rs7903146, более конкретно, у пациентов, которые являются носителями по крайней мере одного Т-аллеля ОНП rs7903146 гена TCF7L2, т.е. генотипа CT или генотипа TT.

Ингибитор ДПП-4, фармацевтическая композиция, комбинация или лекарственное средство применяются для терапевтического и/или профилактического способа или применения, как описано в данном контексте (например, для лечения диабета типа 2), у пациентов с генотипом TCF7L2 дикого типа, например у пациентов, которые являются носителями двух аллелей CC ОНП rs7903146 гена TCF7L2, т.е. генотипа CC.

В данном контексте особую подпопуляцию пациентов, описанных в данном контексте (например, пациентов, нуждающихся в терапевтическом или профилактическом способе, как описано в данном контексте), представляют пациенты, у которых выявлен один или более ОНП в гене, кодирующем TCF7L2,

прежде всего, по крайней мере один ОНП, выбранный из полиморфизма rs7903146, rs12255372 и rs10885406, прежде всего полиморфизм rs7903146, более конкретно, пациенты, которые являются носителями по крайней мере одного Т-аллеля ОНП rs7903146 гена TCF7L2, т.е. генотипа CT или генотипа TT.

Более конкретно, пациенты, которые являются носителями по крайней мере одного Т-аллеля ОНП rs7903146 гена TCF7L2, т.е. генотипа CT или генотипа TT, прежде всего носителями двух Т-аллелей ОНП rs7903146 гена TCF7L2, т.е. генотипа TT, являются в значительной степени восприимчивыми к повышенной экспрессии TCF7L2 в β-клетках поджелудочной железы, нарушенной секреции инсулина, действиям инкретинов, повышенной скорости продуцирования глюкозы в печени и/или к диабету. Т-аллель полиморфизма rs7903146 гена TCF7L2 ассоциирован с нарушенным инсулинотропным действием гормонов инкретинов, сниженными 24-часовыми профилями инсулина и глюкагона в плазме, а также повышенным продуцированием глюкозы в печени.

Другую особую подпопуляцию пациентов, описанных в данном контексте (например, пациентов, нуждающихся в терапевтическом или профилактическом способе, как описано в данном контексте), представляют пациенты, которые относятся к генотипу TCF7L2 дикого типа, прежде всего пациенты, которые относятся к генотипу CC rs7903146 TCF7L2 дикого типа.

В одном варианте предлагаются ингибитор ДПП-4, фармацевтическая композиция, комбинация или лекарственное средство для терапевтического и/или профилактического способа или применения, как описано в данном контексте (прежде всего для лечения и/или профилактики диабета типа 2 и/или ожирения), у пациентов со сниженной (стимулированной глюкозой) секрецией инсулина, повышенным глюконеогенезом в печени и/или сниженным инсулинотропным эффектом или действием гормонов инкретинов (например, ГПП-1 и/или желудочного ингибиторного пептида (ГИП)), например, с нарушенной чувствительностью к инкретинам, опосредованной генотипом риска TCF7L2, прежде всего генотипом риска TCF7L2, как упомянуто выше.

Возможен способ оценки ответной реакции пациента на лечение ингибитором ДПП-4, фармацевтической композицией, комбинацией или лекарственным средством, причем указанный способ включает стадию выявления у пациента генотипа риска TCF7L2, как описано в данном контексте, например, отнесение пациента к конкретной подпопуляции носителей генотипа риска TCF7L2 или отнесение пациента к генотипу TCF7L2 дикого типа, например, выявление у пациента аллеля CC дикого типа, полиморфизма rs7903146 гена TCF7L2.

В другом варианте предлагаются ингибитор ДПП-4, фармацевтическая композиция, комбинация или лекарственное средство для применения в терапевтическом и/или профилактическом способе, как описано в данном контексте (прежде всего для лечения и/или профилактики диабета типа 2 и/или ожирения), у пациента, нуждающегося в этом, причем указанный способ заключается в том, что у пациента выявляют любой генотип риска TCF7L2, как описано в данном контексте.

В другом варианте предлагаются ингибитор ДПП-4, фармацевтическая композиция, комбинация или лекарственное средство для применения в терапевтическом и/или профилактическом способе, как описано в данном контексте (прежде всего для лечения и/или профилактики диабета типа 2 и/или ожирения), у пациента, нуждающегося в этом, причем указанный способ заключается в том, что выявляют у пациента генотип TCF7L2 дикого типа, как описано в данном контексте.

Выявление генотипа риска TCF7L2 можно использовать для стратификации пациентов, например для расширения популяции пациентов, участвующих в клинических испытаниях, для оценки эффективности ингибитора ДПП-4.

Способ оценки чувствительности индивидуума к лечению (например, включая выявление генотипа риска TCF7L2 или генотипов дикого типа, как описано в данном контексте) можно использовать для оценки возможной ответной реакции пациента на более низкий уровень ингибитора ДПП-4 или необходимости более высокого уровня ингибитора ДПП-4, который вводят необязательно в комбинации с одним или более других активных соединений.

Оценку чувствительности индивидуума к лечению, включая выявление генотипа риска TCF7L2 или генотипов дикого типа, как описано в данном контексте, можно использовать для оценки возможности лечения пациента в режиме монотерапии или комбинированного лечения с использованием одного или более дополнительных противодиабетических агентов по настоящему изобретению, например, для обеспечения адекватного гликемического контроля. Например, в случае пациентов с меньшей вероятностью благоприятной ответной реакции может потребоваться комбинированное лечение, например, для достижения адекватного гликемического контроля.

Определения

Термин "активный ингредиент" фармацевтической композиции или комбинации по настоящему изобретению обозначает ингибитор ДПП-4, и/или, если присутствует, второй противодиабетический агент, и/или, если присутствует, третий противодиабетический агент по настоящему изобретению.

Термин "индекс массы тела" или "ИМТ" человека обозначает массу в килограммах, деленную на рост в метрах в квадрате, т.е. единицами измерения ИМТ являются кг/м^2.

Термин "избыточная масса тела" обозначает состояние, при котором ИМТ у пациента составляет более 25, но менее 30 кг/м^2. Термины "избыточная масса" и "предожирение" используются взаимозаменяемо.

Термин "ожирение" обозначает состояние, при котором ИМТ у пациента равен 30 кг/м^2 или более. Согласно определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) термин "ожирение" классифицируют следующим образом: термин "ожирение первой степени" обозначает состояние, при котором ИМТ равен 30 кг/м^2 или более, но менее 35 кг/м^2, термин "ожирение второй степени" обозначает состояние, при котором ИМТ равен 35 кг/м^2 или более, но менее 40 кг/м^2, термин "ожирение третьей степени" обозначает состояние, при котором ИМТ равен 40 кг/м^2 или более.

Термин "висцеральное ожирение" обозначает состояние, при котором соотношение окружность талии/окружность бедер равно 1,0 или более у мужчин и 0,8 или более у женщин. Такой показатель обозначает риск развития резистентности к инсулину и предиабета.

Термин "центральное (абдоминальное) ожирение" обычно обозначает состояние, при котором окружность талии составляет >40 дюймов или 102 см у мужчин и >35 дюймов или 94 см у женщин. В японской этнической группе или у японских пациентов центральное ожирение обозначает окружность талии ≥85 см у мужчин и ≥90 см у женщин (см., например, данные комитета по исследованию метаболического синдрома в Японии).

Термин "эугликемия" обозначает состояние, при котором у пациента концентрация глюкозы в крови натощак находится в пределах нормального диапазона, более 70 мг/дл (3,89 ммоль/л) и менее 110 мг/дл (6,11 ммоль/л) или 100 мг/дл (5,6 ммоль/л). Термин "натощак" имеет обычное медицинское значение.

Термин "гипергликемия" обозначает состояние, при котором у пациента концентрация глюкозы в крови натощак выше нормального диапазона, более 110 мг/дл (6,11 ммоль/л) или 100 мг/дл (5,6 ммоль/л). Термин "натощак" имеет обычное медицинское значение.

Термин "гипогликемия" обозначает состояние, при котором у пациента концентрация глюкозы в крови ниже нормального диапазона, составляющего от 60 до 115 мг/дл (от 3,3 до 6,3 ммоль/л), прежде всего ниже 70 мг/дл (3,89 ммоль/л).

Термин "гипергликемия после приема пищи" обозначает состояние, при котором у пациента через 2 ч после приема пищи концентрация глюкозы в крови или сыворотке составляет более 200 мг/дл (11,11 ммоль/л).

Термин "нарушенный уровень глюкозы натощак" или "НГН" обозначает состояние, при котором у пациента концентрация глюкозы в крови натощак или концентрация глюкозы в сыворотке натощак находится в диапазоне от 100 до 125 мг/дл (т.е. от 5,6 до 6,9 ммоль/л), прежде всего более 110 и менее 126 мг/дл (7,00 ммоль/л). "Нормальный уровень глюкозы натощак" в крови у пациента обозначает концентрацию глюкозы натощак менее 100 мг/дл, т.е. менее 5,6 ммоль/л.

Термин "нарушенная толерантность к глюкозе" или "НТГ" обозначает состояние, при котором концентрация глюкозы в крови или сыворотке у пациента через 2 ч после приема пищи составляет более 140 мг/дл (7,78 ммоль/л) и менее 200 мг/дл (11,11 ммоль/л). Аномальную толерантность к глюкозе, т.е. концентрацию глюкозы в крови или сыворотке через 2 ч после приема пищи, измеряют по уровню сахара в крови в мг глюкозы в одном дл плазмы через 2 ч после приема 75 г глюкозы натощак. "Нормальная толерантность к глюкозе" у пациента соответствует концентрации глюкозы в крови или сыворотке через 2 ч после приема пищи менее 140 мг/дл (7,78 ммоль/л).

Термин "гиперинсулинемия" обозначает состояние, при котором у пациента с резистентностью к инсулину, в присутствии или в отсутствие эугликемии, концентрация инсулина натощак или после приема пищи в сыворотке или плазме составляет более высокое значение по сравнению с нормальными худыми пациентами без резистентности к инсулину, у которых соотношение окружность талии/окружность бедер составляет <1,0 (для мужчин) или <0,8 (для женщин).

Термины "повышение чувствительности к инсулину", "улучшение резистентности к инсулину" или "снижение резистентности к инсулину" являются синонимами и используются взаимозаменяемо.

Термин "резистентность к инсулину" обозначает состояние, при котором требуется избыточное количество инсулина в кровотоке по сравнению с нормальной ответной реакцией на поступление глюкозы, чтобы поддержать эугликемическое состояние (Ford E.S. et al., JAMA, 287, p. 356-359 (2002)). Способ определения резистентности к инсулину включает эугликемический-гиперинсулинемический клэмп-тест. Соотношение инсулин/глюкоза определяют по методике совместного вливания инсулина и глюкозы. Резистентность к инсулину определяют по абсорбции глюкозы, составляющей величину ниже 25-го процентиля в основной исследуемой популяции (методика ВОЗ). Достаточно менее трудоемкими по

сравнению с клэмп-тестом являются методы так называемых минимальных моделей, в которых в ходе внутривенного глюкозотолерантного теста концентрации глюкозы и инсулина в крови измеряют через определенные интервалы времени и полученные данные используют для расчета индекса резистентности к инсулину. Такой метод не позволяет различить резистентность к инсулину клеток печени или периферических тканей.

Кроме того, резистентность к инсулину, ответную реакцию пациента с резистентностью к инсулину на лечение, чувствительность к инсулину и гиперинсулинемию можно оценивать по показателю "гомеостатической модели оценки резистентности к инсулину (ГМО-РИ)", который является достоверным показателем резистентности к инсулину (Katsuki A. et al., Diabetes Care, 24, p. 362-365 (2001)). Кроме того, методы определения индекса ГМО-РИ для оценки чувствительности к инсулину описаны в статье Matthews et al., Diabetologia, 28, p. 412-419 (1985), соотношение интактный проинсулин/инсулин и эугликемический клэмп-тест описаны в статье Forst et al., Diabetes, 52 (доп. 1), A459 (2003). Кроме того, в качестве косвенного показателя чувствительности к инсулину можно контролировать уровни адипонектина в плазме. Значение резистентности к инсулину методом ГМО-РИ рассчитывают по формуле (Galvin P. et al., Diabet Med., 9, p. 921-928 (1992)):

ГМО-РИ = [концентрация инсулина в сыворотке натощак (мкЕд/мл)] × [концентрация глюкозы в плазме натощак (ммоль/л)/22,5].

Как правило, в ежедневной клинической практике для оценки резистентности к инсулину используют другие параметры. Предпочтительно, например, используют концентрацию триглицеридов у пациентов, поскольку повышенный уровень триглицеридов строго коррелирует с наличием резистентности к инсулину.

Пациенты, предрасположенные к развитию НТГ или НГН или диабета типа 2, с установленным диагнозом эугликемии с гиперинсулинемией по определению являются резистентными к инсулину. Типичный пациент с резистентностью к инсулину обычно характеризуется избыточной массой тела и ожирением. Если установлена резистентность к инсулину, то это прежде всего является серьезным признаком наличия предиабета. Таким образом, чтобы поддержать гомеостаз глюкозы, пациенту необходимо в 2-3 раза больше инсулина по сравнению со здоровым человеком, при этом любые клинические симптомы отсутствуют.

Для исследования функциональности β-клеток поджелудочной железы используют методы, аналогичные описанным выше для определения чувствительности к инсулину, гиперинсулинемии или резистентности к инсулину: улучшение функциональности β-клеток можно, например, оценивать при определении индекса ГМО-РИ для функциональности β-клеток (Matthews et al., Diabetologia, 28, p. 412-419, (1985)), по соотношению интактный проинсулин/инсулин (Forst et al., Diabetes, 52 (доп. 1), A459 (2003)), секреции инсулина/С-пептида после перорального глюкозотолерантного теста или теста на толерантность к пище, или с использованием гипергликемического клэмп-теста и/или минимального моделирования после многократного отбора крови в ходе внутривенного глюкозотолерантного теста (Stumvoll et al., Eur. J. Clin. Invest., 31, p. 380-381 (2001)).

Термин "предиабет" обозначает состояние, при котором пациент предрасположен к развитию диабета типа 2. Предиабет предполагает выявление нарушенной толерантности к глюкозе для включения пациентов с уровнем глюкозы в крови натощак выше нормального диапазона ≥100 мг/дл (Meigs J.B. et al., Diabetes, 52, p. 1475-1484 (2003)) и гиперинсулинемией натощак (повышенной концентрацией инсулина в плазме). Научные и медицинские основы для выявления предиабета в качестве серьезной угрозы здоровью изложены в совместном заключении Американской ассоциации по диабету и Национального института диабета и заболеваний желудочно-кишечного тракта и почек "The Prevention or Delay of Type 2 Diabetes" (Diabetes Care, 25, p. 742-749 (2002)).

Пациенты, у которых существует вероятность резистентности к инсулину, страдают от двух или более следующих симптомов: 1) избыточная масса тела или ожирение, 2) высокое кровяное давление, 3) гиперлипидемия, 4) один или более симптомов первой степени, связанных с диагнозом НТГ или НГН или диабета типа 2. Резистентность к инсулину у таких пациентов можно подтвердить по индексу ГМО-РИ. Согласно настоящему изобретению резистентность к инсулину определяют по клиническому состоянию, при котором у пациента индекс ГМО-РИ составляет >4,0 или индекс ГМО-РИ выше верхнего предела нормального диапазона, который определяют по данным лабораторных анализов уровней глюкозы и инсулина.

Термин "диабет типа 2" обозначает состояние, при котором у пациента концентрация глюкозы в крови натощак или концентрация глюкозы в сыворотке натощак составляет более 125 мг/дл (6,94 ммоль/л). Уровень глюкозы в крови определяют стандартным методом лабораторного анализа. Если проводят глюкозотолерантный тест, уровень сахара в крови больного диабетом превышает 200 мг глюкозы на 1 дл (11,1 ммоль/л) в плазме через 2 ч после приема 75 г глюкозы на пустой желудок. При проведении глюкозотолерантного теста 75 г глюкозы пациент принимает перорально после голодания в течение 10-12 ч, и уровень сахара в крови регистрируют непосредственно перед приемом глюкозы и через 1 и 2 ч после ее приема. У здорового человека уровень сахара в крови перед приемом глюкозы со-

ставляет от 60 до 110 мг на 1 дл плазмы, менее 200 мг/дл через 1 ч после приема глюкозы и менее 140 мг/дл через 2 ч после приема глюкозы. Если через 2 ч значение составляет от 140 до 200 мг, то такой уровень указывает на аномальную толерантность к глюкозе.

Термин "пациенты с поздней стадией сахарного диабета типа 2" включает пациентов с диабетом типа 2, не поддающихся вторичному курсу лечения противодиабетическими лекарственными средствами, которым показана инсулинотерапия и у которых наблюдается прогрессирование микро- и макрососудистых осложнений, например диабетическая нефропатия или ишемическая болезнь сердца (ИБС).

Термин "HbA1c" обозначает продукт неферментативного гликозилирования В-цепи гемоглобина, способ определения которого известен специалисту в данной области медицины. При мониторинге в ходе лечения сахарного диабета уровень HbA1c является чрезвычайно важным. Поскольку его продуцирование в значительной степени зависит от уровня сахара в крови и периода жизни эритроцитов, уровень HbA1c в качестве "памяти уровня сахара в крови" отражает средние уровни сахара в крови в течение предшествующих 4-6 недель. Пациенты с диабетом, у которых уровень HbA1c постоянно поддерживается в ходе интенсивного лечения диабета (т.е. <6,5% в расчете на общее содержание гемоглобина в образце), в значительной степени защищены от диабетической микроангиопатии. Например, метформин сам по себе обеспечивает среднее улучшение уровня HbA1c у пациента с диабетом на 1,0-1,5%. Такое снижение уровня HbA1c является недостаточным для обеспечения требуемого уровня HbA1c <6,5% и предпочтительно <6% у всех пациентов с диабетом.

Термин "недостаточный гликемический контроль" или "неадекватный гликемический контроль", использованный в данном контексте, обозначает состояние, при котором у пациента уровни HbA1c составляют более 6,5%, предпочтительно более 7,0%, более предпочтительно более 7,5%, прежде всего более 8%.

"Метаболический синдром", так называемый "синдром X" (если используется в контексте метаболического нарушения), так называемый "дисметаболический синдром", представляет собой комплекс синдромов с основным признаком - резистентностью к инсулину (Laaksonen D.E. et al., Am. J. Epidemiol., 156, p. 1070-1077 (2002)). Согласно инструкциям ATP III/NCEP (Основные положения третьего отчета Национальной образовательной программы по холестерину (NCEP) панель экспертов по детекции, оценке и лечению высокого уровня холестерина в крови у взрослых (Панель лечения взрослых III), Journal of the American Medical Association, 285, p. 2486-2497 (2001)) диагностика метаболического синдрома основана на трех или более следующих факторов риска:

1) центральное ожирение, если окружность талии >40 дюймов или 102 см у мужчин и >35 дюймов или 94 см у женщин, или в японской этнической группе или у японских пациентов окружность талии ≥85 см у мужчин и ≥90 см у женщин;

2) уровень триглицеридов ≥150 мг/дл;

3) уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) <40 мг/дл у мужчин;

4) кровяное давление ≥130/85 мм рт. ст. (систолическое кровяное давление (СКД) ≥130 мм рт. ст. или диастолическое кровяное давление (ДКД) ≥85 мм рт. ст.);

5) уровень глюкозы в крови натощак ≥110 или ≥100 мг/дл.

Определения NCEP утверждены (Laaksonen D.E. et al., Am. J. Epidemiol., 156, p. 1070-1077 (2002)). Уровни триглицеридов и холестерина ЛПВП в крови можно также определить стандартными методами лабораторных анализов, и они описаны, например, в справочнике Thomas L. (ред.), "Labor und Diagnose", TH-Books Verlagsgesellschaft mbH, Франкфурт на Майне (2000).

Широко известный термин "гипертензия" обозначает состояние, при котором СКД превышает 140 мм рт. ст., а ДКД превышает 90 мм рт. ст. Если у пациента установлен диагноз диабет, в последнее время рекомендуется снижать СКД до уровня менее 130 мм рт. ст., а ДКД снижать до уровня менее 80 мм рт. ст.

Определения ДВРПТ (диабет, впервые развившийся после трансплантации) и ПТМС (посттрансплантационный метаболический синдром) точно соответствуют диагностическим критериям для диабета типа 2 Американской ассоциации по диабету, а также Международной Федерации Диабета (МФД) и Американской кардиологической ассоциации/Национального института сердца, легких и крови для метаболического синдрома. ДВРПТ и/или ПТМС связаны с повышенным риском микро- и макрососудистых заболеваний и явлений, отторжения трансплантата, инфекции и летального исхода. В качестве потенциальных факторов риска идентифицирован ряд опосредованных ДВРПТ и/или ПТМС прогностических факторов, включая трансплантацию в преклонном возрасте, мужской пол, ИМТ до трансплантации, установленный до трансплантации диабет и подавление иммунного ответа.

Термин "гиперурикемия" обозначает состояние, характеризующееся высокими общими уровнями уратов в сыворотке. Концентрации мочевой кислоты в крови человека от 3,6 мг/дл (приблизительно 214 мкмоль/л) до 8,3 мг/дл (приблизительно 494 мкмоль/л) являются нормальными согласно рекомендациям Американской медицинской ассоциации. Высокие общие уровни уратов в сыворотке, или гиперурикемия, в большинстве случаев связаны с несколькими заболеваниями. Например, высокие общие уровни уратов в сыворотке могут стать причиной развития артрита суставов, известного как подагра.

Подагра представляет собой состояние, вызванное отложением кристаллов мононатриевой соли мочевой кислоты или мочевой кислоты в артикулярных хрящах суставов, сухожилиях или окружающих тканях из-за повышенных общих концентраций уратов в кровотоке. Отложение урата или мочевой кислоты в указанных тканях вызывает воспалительную реакцию в указанных тканях. Близкие к насыщению уровни мочевой кислоты в моче могут привести к образованию камней в почках при кристаллизации в почках мочевой кислоты или урата. Кроме того, высокие общие уровни уратов в сыворотке в большинстве случае ассоциированы с так называемым метаболическим синдромом, включая сердечно-сосудистое заболевание и гипертензию.

Использованный в данном контексте термин "ингибитор ДПП-4" обозначает соединение, которое проявляет ингибирующую активность в отношении фермента, дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4). Указанная ингибирующая активность характеризуется значением IC_{50}. Ингибитор ДПП-4 предпочтительно характеризуется значением IC_{50} ниже 10000 нМ, предпочтительно ниже 1000 нМ. Определенные ингибиторы ДПП-4 характеризуются значением IC_{50} ниже 100 нМ или даже ≤50 нМ. Значения IC_{50} ингибиторов ДПП-4 обычно составляют более 0,01 или даже более 0,1 нМ. Ингибиторы ДПП-4 включают биологические и небиологические, прежде всего непептидные, соединения. Ингибирующее действие на ДПП-4 можно определить известными в литературе способами, прежде всего, как описано в заявке WO 02/068420 или WO 2004/018468 (с. 34), которые в полном объеме включены в настоящее описание в качестве ссылок. Термин "ингибитор ДПП-4" также включает любые фармацевтически приемлемые соли указанных соединений, гидраты и сольваты, включая соответствующие кристаллические формы.

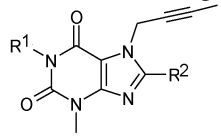
Термин "лечение" или аналогичные термины включают прежде всего терапевтическое лечение пациентов, у которых уже установлено развившееся указанное состояние, прежде всего в явной форме. Терапевтическое лечение является симптоматическим лечением, целью которого является ослабление интенсивности симптомов указанного показания, или этиотропным лечением, направленным на обращение прогрессирования или частичное обращение прогрессирования состояний или на остановку или замедление прогрессирования заболевания. В связи с этим композиции и способы по настоящему изобретению можно использовать, например, для терапевтического лечения в течение некоторого периода времени, а также для лечения в течение продолжительного периода времени.

Термины "профилактическое лечение" и "профилактика" или аналогичные термины используются взаимозаменяемо и включают лечение пациентов группы риска развития упомянутых выше состояний с целью снижения упомянутого риска.

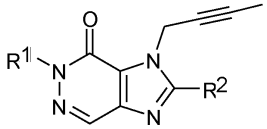
Подробное описание вариантов осуществления изобретения

Объекты по настоящему изобретению, прежде всего фармацевтические соединения, композиции, комбинации, способы и применения, относятся к ингибиторам ДПП-4, второму и/или третьему противодиабетическим агентам, как определено в данном контексте.

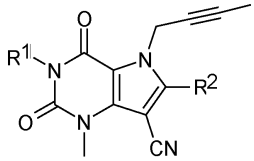
Ингибиторы ДПП-4 представляют собой соединения формулы (I)


(I)

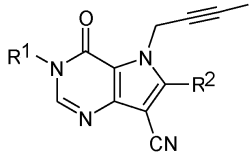
или формулы (II)


(II)

или формулы (III)


(III)

или формулы (IV)


(IV)

где R^1 обозначает ([1,5]нафтиридин-2-ил)метил, (хиназолин-2-ил)метил, (хиназолин-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;

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

или фармацевтически приемлемую соль указанных соединений.

Ингибитор ДПП-4 может быть выбран из группы, включающей

ситаглиптин, вилдаглиптин, саксаглиптин, алоглиптин,

(2S)-1-{[2-(5-метил-2-фенилоксазол-4-ил)этиламино]ацетил}пирролидин-2-карбонитрил,

(2S)-1-{[1,1-диметил-3-(4-пиридин-3-илимидазол-1-ил)пропиламино]ацетил}пирролидин-2-карбонитрил,

(S)-1-((2S,3S,11bS)-2-амино-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-3-ил)-4-фторметилпирролидин-2-он,

(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-((2S,4S)-4-(4-(пиримидин-2-ил)пиперазин-1-ил)пирролидин-2-ил)метанон,

(1-((3S,4S)-4-амино-1-(4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)пирролидин-3-ил)-5,5-дифторпиперидин-2-он,

(2S,4S)-1-{2-[(3S,1R)-3-(1H-1,2,4-триазол-1-илметил)циклопентиламино]ацетил}-4-фторпирролидин-2-карбонитрил,

(R)-2-[6-(3-аминопиперидин-1-ил)-3-метил-2,4-диоксо-3,4-дигидро-2H-пиримидин-1-илметил]-4-фторбензонитрил,

бис-диметиламид 5-{(S)-2-[2-((S)-2-цианопирролидин-1-ил)-2-оксоэтиламино]пропил}-5-(1H-тетразол-5-ил)-10,11-дигидро-5H-дибензо[a,d]циклогептен-2,8-дикарбоновой кислоты,

3-{(2S,4S)-4-[4-(3-метил-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)пиперазин-1-ил]пирролидин-2-илкарбонил}тиазолидин,

[(2R)-1-{[(3R)-пирролидин-3-иламино]ацетил}пирролидин-2-ил]бороновую кислоту,

(2S,4S)-1-[2-[(4-этоксикарбонилбицикло[2.2.2]окт-1-ил)амино]ацетил]-4-фторпирролидин-2-карбонитрил,

2-({6-[(3R)-3-амино-3-метилпиперидин-1-ил]-1,3-диметил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидро-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил}метил)-4-фторбензонитрил,

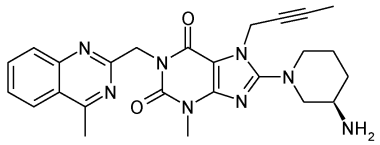
6-[(3R)-3-аминопиперидин-1-ил]-5-(2-хлор-5-фторбензил)-1,3-диметил-1,5-дигидропирроло[3,2-d]пиримидин-2,4-дион и

{2-[(2-цианопирролидин-1-ил)-2-оксоэтиламино]-2-метилпропил}амид (S)-2-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-6-карбоновой кислоты,

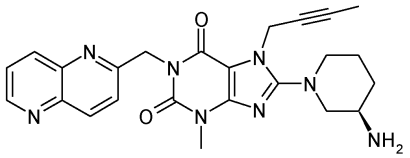
или фармацевтически приемлемую соль указанных соединений.

Ингибиторы ДПП-4 включают любое из следующих соединений или все следующие соединения и их фармацевтически приемлемые соли:

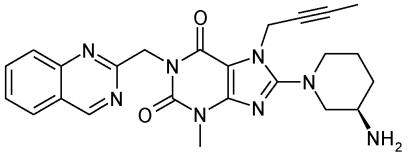
1-[(4-метилхиназолин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-(3-(R)-аминопиперидин-1-ил)ксантин (см. заявку WO 2004/018468, пример 2 (142)):



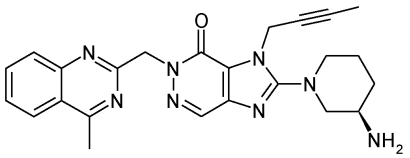
1-[([1,5]нафтиридин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-((R)-3-аминопиперидин-1-ил)ксантин (см. заявку WO 2004/018468, пример 2 (252)):



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)):

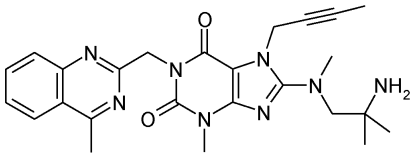


2-((R)-3-аминопиперидин-1-ил)-3-(бут-2-инил)-5-(4-метилхиназолин-2-илметил)-3,5-дигидро-имидазо[4,5-d]пиридазин-4-он (см. заявку WO 2004/050658, пример 136):

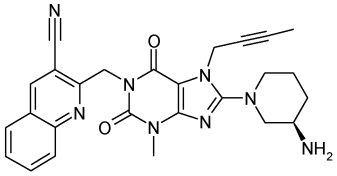


1-[(4-метилхиназолин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-[(2-амино-2-метилпропил)метил-

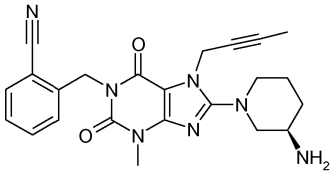
амино]ксантин (см. заявку WO 2006/029769, пример 2 (1)):



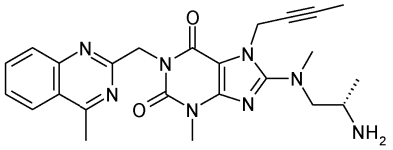
1-[(3-цианохинолин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-((R)-3-аминопиперидин-1-ил)ксантин (см. заявку WO 2005/085246, пример 1 (30)):



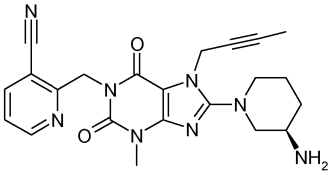
1-(2-цианобензил)-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-((R)-3-аминопиперидин-1-ил)ксантин (см. заявку WO 2005/085246, пример 1 (39)):



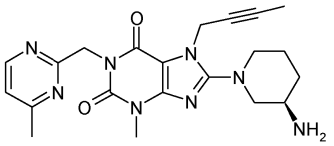
1-[(4-метилхиназолин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-[(S)-(2-аминопропил)метиламино]-ксантин (см. заявку WO 2006/029769, пример 2 (4)):



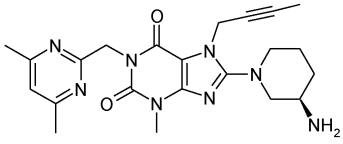
1-[(3-цианопиридин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-((R)-3-аминопиперидин-1-ил)ксантин (см. заявку WO 2005/085246, пример 1 (52)):



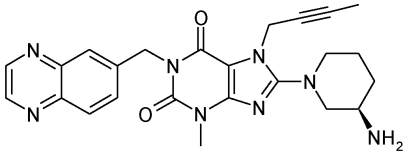
1-[(4-метилпиримидин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-((R)-3-аминопиперидин-1-ил)ксантин (см. заявку WO 2005/085246, пример 1 (81)):



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



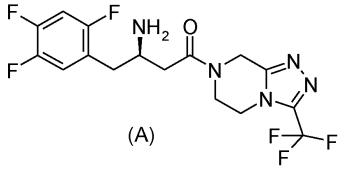
1-[(хиноксалин-6-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-((R)-3-аминопиперидин-1-ил)ксантин (см. заявку WO 2005/085246, пример 1 (83)):



Ингибитором ДПП-4 среди упомянутых выше ингибиторов ДПП-4 по согласно изобретению является 1-[(4-метилхиназолин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-(3-(R)-аминопиперидин-1-ил)ксантин, прежде всего свободное основание указанного соединения (другое название линаглиптин или препарат BI 1356).

В качестве других ингибиторов ДПП-4 следует упомянуть следующие соединения:

ситаглиптин (MK-0431), характеризующийся структурной формулой (A), представленной ниже, представляет собой (3R)-3-амино-1-[3-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиразин-7-ил]-4-(2,4,5-трифторфенил)бутан-1-он, другое название (2R)-4-оксо-4-[3-(трифторметил)-5,6-дигидро[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиразин-7(8H)-ил]-1-(2,4,5-трифторфенил)бутан-2-амин:



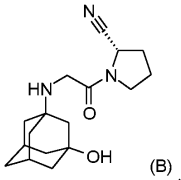
(A)

В одном варианте ситаглиптин представлен в форме дигидрофосфата, т.е. фосфата ситаглиптина. В другом варианте фосфат ситаглиптина представлен в форме кристаллического безводного соединения или в форме моногидрата. Указанный вариант относится к моногидрату фосфата ситаглиптина. Свободное основание ситаглиптина и его фармацевтически приемлемые соли описаны в патенте US № 6699871 и в заявке WO 03/004498, пример 7. Кристаллический моногидрат фосфата ситаглиптина описан в заявке WO 2005/003135 и в заявке WO 2007/050485.

Более подробная информация, например, о способе получения, переработки в лекарственные формы или применении указанного соединения или его соли приведена в указанных документах, включенных в настоящее описание в качестве ссылок.

Композиция таблетки ситаглиптина выпускается под торговым названием Januvia®. Композиция таблетки, включающей комбинацию ситаглиптин/метформин, выпускается под торговым названием Janumet®.

Вилдаглиптин (LAF-237), характеризующийся структурной формулой (B), представленной ниже, представляет собой (2S)-{[(3-гидроксиадамантан-1-ил)амино]ацетил}пирролидин-2-карбонитрил, другое название (S)-1-[(3-гидрокси-1-адамантил)амино]ацетил-2-цианопирролидин:



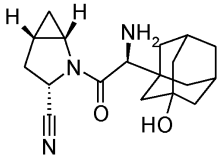
(B)

Вилдаглиптин прежде всего описан в патенте US № 6166063 и в заявке WO 00/34241, пример 1. Конкретные соли вилдаглиптина описаны в заявке WO 2007/019255. Кристаллическая форма вилдаглиптина, а также композиция таблетки вилдаглиптина описаны в заявке WO 2006/078593. Вилдаглиптин можно перерабатывать в лекарственные формы, как описано в заявках WO 00/34241 или WO 2005/067976. Композиция вилдаглиптина с модифицированным высвобождением описана в заявке WO 2006/135723.

Более подробная информация, например, о способе получения, переработки в лекарственные формы или применении указанного соединения или его соли приведена в указанных документах, включенных в настоящее описание в качестве ссылок.

Композиция таблетки вилдаглиптина выпускается под торговым названием Galvus®. Композиция таблетки, включающей комбинацию вилдаглиптин/метформин, выпускается под торговым названием Eucreas®.

Саксаглиптин (BMS-477118), характеризующийся структурной формулой (C), представленной ниже, представляет собой (1S,3S,5S)-2-{(2S)-2-амино-2-(3-гидроксиадамантан-1-ил)ацетил}-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонитрил, другое название (S)-3-гидроксиадамантилглицин-L-цис-4,5-метанопролиннитрил,



(C)

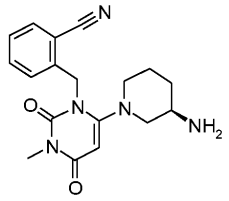
Саксаглиптин прежде всего описан в патенте US № 6395767 и в заявке WO 01/68603, пример 60.

В одном варианте саксаглиптин представлен в форме гидрохлорида или в форме монобензоата, как описано в заявке WO 2004/052850. В другом варианте саксаглиптин представлен в форме свободного основания. В еще одном варианте саксаглиптин представлен в форме моногидрата свободного основания, как описано в заявке WO 2004/052850. Кристаллические формы гидрохлорида и свободного основания саксаглиптина описаны в заявке WO 2008/131149. Способ получения саксаглиптина также описан в

заявках WO 2005/106011 и WO 2005/115982. Саксаглиптин можно перерабатывать в таблетки, как описано в заявке WO 2005/117841.

Более подробная информация, например, о способе получения, переработки в лекарственные формы или применении указанного соединения или его соли приведена в указанных документах, включенных в настоящее описание в качестве ссылок.

Алоглиптин (SYR-322), характеризующийся структурной формулой €, представленной ниже, представляет собой 2-({6-[(3R)-3-аминопиперидин-1-ил]-3-метил-2,4-диоксо-3,4-дигидро-2Н-пиримидин-1-ил}метил)бензонитрил:



(E)

Алоглиптин прежде всего описан в патентах US 2005/261271, EP 1586571 и в заявке WO 2005/095381.

В одном варианте алоглиптин представлен в форме бензоата, гидрохлорида или тозилата, каждая из указанных форм описана в заявке WO 2007/035629. Указанный вариант относится к бензоату алоглиптина. Полиморфные формы бензоата алоглиптина описаны в заявке WO 2007/035372. Способ получения алоглиптина описан в заявке WO 2007/112368, а также прежде всего в заявке WO 2007/035629. Алоглиптин (а именно, его бензоат) можно перерабатывать в таблетки и вводить, как описано в заявке WO 2007/033266. Твердый препарат композиции алоглиптин/пиоглитазон, а также его получение и применение описаны в заявке WO 2008/093882. Твердый препарат композиции алоглиптин/метформин, а также его получение и применение описаны в заявке WO 2009/011451.

Более подробная информация, например, о способе получения, переработки в лекарственные формы или применении указанного соединения или его соли приведена в указанных документах, включенных в настоящее описание в качестве ссылок.

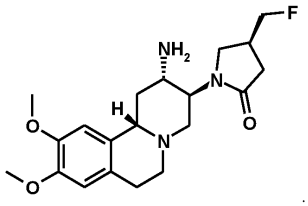
(2S)-1-{[2-(5-Метил-2-фенилоксазол-4-ил)этиламино]ацетил}пирролидин-2-карбонитрил или его фармацевтически приемлемая соль, предпочтительно мезилат, или (2S)-1-{[1,1-диметил-3-(4-пиридин-3-илимидазол-1-ил)пропиламино]ацетил}пирролидин-2-карбонитрил или его фармацевтически приемлемая соль.

Указанные соединения и способы их получения описаны в заявке WO 03/037327.

Мезилат первого соединения, а также его кристаллические полиморфные формы описаны в заявке WO 2006/100181. Фумарат последнего соединения, а также его кристаллические полиморфные формы описаны в заявке WO 2007/071576. Указанные соединения можно перерабатывать в фармацевтическую композицию, как описано в заявке WO 2007/017423.

Более подробная информация, например, о способе получения, переработки в лекарственные формы или применении указанных соединений или их солей приведена в указанных документах, включенных в настоящее описание в качестве ссылок.

(S)-1-((2S,3S,11bS)-2-Амино-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2Н-пиридо[2,1-а]изохинолин-3-ил)-4-фторметилпирролидин-2-он (другое название кармеглиптин) или его фармацевтически приемлемая соль:



Указанное соединение и способы его получения описаны в заявке WO 2005/000848. Способ получения указанного соединения (прежде всего, дигидрохлорида указанного соединения) также описан в заявках WO 2008/031749, WO 2008/031750 и WO 2008/055814. Указанное соединение можно перерабатывать в фармацевтическую композицию, как описано в заявке WO 2007/017423.

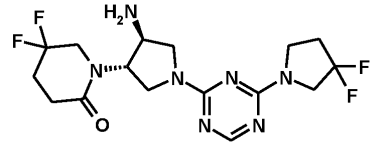
Более подробная информация, например, о способе получения, переработки в лекарственные формы или применении указанного соединения или его соли приведена в указанных документах, включенных в настоящее описание в качестве ссылок.

(3,3-Дифторпирролидин-1-ил)-((2S,4S)-4-(4-(пиримидин-2-ил)пиперазин-1-ил)пирролидин-2-ил)метанон (другое название госоглиптин) или его фармацевтически приемлемая соль.

Указанное соединение и способы его получения описаны в заявке WO 2005/116014 и в патенте US 7291618.

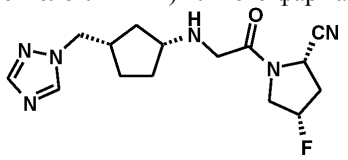
Более подробная информация, например, о способе получения, переработки в лекарственные формы или применении указанного соединения или его соли приведена в указанных документах, включенных в настоящее описание в качестве ссылок.

(1-((3S,4S)-4-Амино-1-(4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)пирролидин-3-ил)-5,5-дифторпиперидин-2-он или его фармацевтически приемлемая соль:



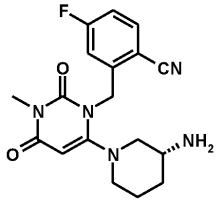
Указанное соединение и способы его получения описаны в заявке WO 2007/148185 и в патенте US 20070299076. Более подробная информация, например, о способе получения, переработки в лекарственные формы или применении указанного соединения или его соли приведена в указанных документах, включенных в настоящее описание в качестве ссылок.

(2S,4S)-1-{2-[(3S,1R)-3-(1H-l,2,4-Триазол-1-илметил)циклопентиламино]ацетил}-4-фторпирролидин-2-карбонитрил (другое название мелоглиптин) или его фармацевтически приемлемая соль:



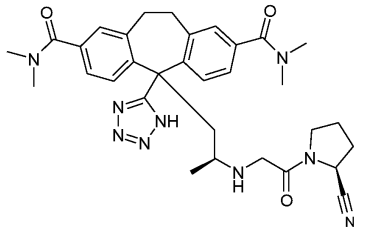
Указанное соединение и способы его получения описаны в заявках WO 2006/040625 и WO 2008/001195. Прежде всего заявленные соли включают метансульфонат и пара-толуолсульфонат. Более подробная информация, например, о способе получения, переработки в лекарственные формы или применении указанного соединения или его соли приведена в указанных документах, включенных в настоящее описание в качестве ссылок.

(R)-2-[6-(3-Аминопиперидин-1-ил)-3-метил-2,4-диоксо-3,4-дигидро-2H-пиримидин-1-илметил]-4-фторбензонитрил или его фармацевтически приемлемая соль:



Указанное соединение и способы его получения, а также применение описаны в заявке WO 2005/095381, в патенте US 2007060530, в заявках WO 2007/033350, WO 2007/035629, WO 2007/074884, WO 2007/112368, WO 2008/033851, WO 2008/114800 и WO 2008/114807. Прежде всего, заявленные соли включают сукцинат (WO 2008/067465), бензоат, бензолсульфонат, паратолуолсульфонат, (R)-манделат и гидрохлорид. Более подробная информация, например, о способе получения, переработки в лекарственные формы или применении указанного соединения или его соли приведена в указанных документах, включенных в настоящее описание в качестве ссылок.

бис-Диметиламид 5-{(S)-2-[2-((S)-2-цианопирролидин-1-ил)-2-оксоэтиламино]пропил}-5-(1H-тетразол-5-ил)-10,11-дигидро-5H-дибензо[a,d]циклогептен-2,8-дикарбоновой кислоты или его фармацевтически приемлемая соль:



Указанное соединение и способы его получения описаны в заявке WO 2006/116157 и в патенте US 2006/270701. Более подробная информация, например, о способе получения, переработки в лекарственные формы или применении указанного соединения или его соли приведена в указанных документах, включенных в настоящее описание в качестве ссылок.

3-{(2S,4S)-4-[4-(3-Метил-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)пиперазин-1-ил]пирролидин-2-илкарбонил}-тиазолидин (другое название тенелиглиптин) или его фармацевтически приемлемая соль.

Указанное соединение и способы его получения описаны в заявке WO 02/14271. Конкретные соли описаны в заявках WO 2006/088129 и WO 2006/118127 (включая, наряду с прочими, гидрохлорид, гидробромид). Комбинированное лечение с использованием указанного соединения описано в заявке WO 2006/129785. Более подробная информация, например, о способе получения, переработки в лекарственные формы или применении указанного соединения или его соли приведена в указанных документах, включенных в настоящее описание в качестве ссылок.

[(2R)-1-{[(3R)-Пирролидин-3-иламино]ацетил}пирролидин-2-ил]бороновая кислота (другое название дутоглиптин) или ее фармацевтически приемлемая соль.

Указанное соединение и способы его получения описаны в заявках WO 2005/047297, WO 2008/109681 и WO 2009/009751. Конкретные соли описаны в заявке WO 2008/027273 (включая цитрат, тартрат). Композиция указанного соединения описана в заявке WO 2008/144730. Композиция дутоглиптина (в виде тартрата дутоглиптина) с метформином описана в заявке WO 2009/091663. Более подробная информация, например, о способе получения, переработки в лекарственные формы или применении указанного соединения или его соли приведена в указанных документах, включенных в настоящее описание в качестве ссылок.

(2S,4S)-1-[2-[(4-Этоксикарбонилбицикло[2.2.2]окт-1-ил)амино]ацетил]-4-фторпирролидин-2-карбонитрил или его фармацевтически приемлемая соль.

Указанное соединение и способы его получения описаны в заявке WO 2005/075421, в патенте US 2008/146818 и в заявке WO 2008/114857. Более подробная информация, например, о способе получения, переработки в лекарственные формы или применении указанного соединения или его соли приведена в указанных документах, включенных в настоящее описание в качестве ссылок.

2-({6-[(3R)-3-Амино-3-метилпиперидин-1-ил]-1,3-диметил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидро-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил}метил)-4-фторбензонитрил или его фармацевтически приемлемая соль, или 6-[(3R)-3-аминопиперидин-1-ил]-5-(2-хлор-5-фторбензил)-1,3-диметил-1,5-дигидропирроло[3,2-d]пиримидин-2,4-дион или его фармацевтически приемлемая соль.

Указанные соединения и способы их получения описаны в заявках WO 2009/084497 и WO 2006/068163 соответственно. Комбинированное лечение с использованием последнего из указанных двух соединений описано в заявке WO 2009/128360. Более подробная информация, например, о способе получения, переработки в лекарственные формы или применении указанных соединений или их солей приведена в указанных документах, включенных в настоящее описание в качестве ссылок.

{2-[(2-Цианопирролидин-1-ил)-2-оксоэтиламино]-2-метилпропил}амид (S)-2-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-6-карбоновой кислоты (другое название анаглиптин) или его фармацевтически приемлемая соль.

Указанное соединение и способы его получения описаны в заявке WO 2004/067509. Комбинированное лечение с использованием указанного соединения описано в заявке WO 2009/139362. Более подробная информация, например, о способе получения, переработки в лекарственные формы или применении указанного соединения или его соли приведена в указанных документах, включенных в настоящее описание в качестве ссылок.

Ингибитором ДПП-4 по настоящему изобретению является линаглиптин. Использованный в данном контексте термин "линаглиптин" обозначает линаглиптин и его фармацевтически приемлемые соли, включая гидраты и сольваты линаглиптина, а также кристаллические формы указанного соединения. Кристаллические формы описаны в заявке WO 2007/128721. Способы получения линаглиптина описаны, например, в заявках WO 2004/018468 и WO 2006/048427. Линаглиптин отличается от структурно сопоставимых ингибиторов ДПП-4 в связи с тем, что объединяет исключительную эффективность и продолжительное действие с благоприятными фармакологическими свойствами, селективностью в отношении рецептора и благоприятным профилем побочных действий, или обеспечивает неожиданные терапевтические преимущества или улучшения при лечении в режиме монотерапии и/или при использовании в комбинации со вторым и необязательно третьим противодиабетическим агентом по настоящему изобретению.

Для исключения любой неопределенности описание каждого из документов, цитированных выше в связи с конкретными ингибиторами ДПП-4, специально включено в полном объеме в настоящий документ в качестве ссылок.

В одном объекте настоящего изобретения фармацевтические композиции, способы и применения по настоящему изобретению относятся к композициям, которые включают ингибитор ДПП-4 в качестве единственного активного ингредиента (т.е. второй и третий противодиабетические агенты отсутствуют), и/или соответственно к лечению в режиме монотерапии с использованием ингибитора ДПП-4 в отдельности.

В другом объекте настоящего изобретения фармацевтические композиции, комбинации, способы и применения по настоящему изобретению относятся к композициям или комбинациям, которые включают ингибитор ДПП-4 и второй противодиабетический агент в качестве единственных активных ингредиентов (т.е. третий противодиабетический агент отсутствует), и/или соответственно к двойной комбинированной терапии с использованием ингибитора ДПП-4 и второго противодиабетического агента.

В другом объекте настоящего изобретения фармацевтические композиции, комбинации, способы и применения по настоящему изобретению относятся к композициям или комбинациям, которые включают ингибитор ДПП-4, второй и третий противодиабетические агенты, и/или соответственно к тройной комбинированной терапии с использованием ингибитора ДПП-4, второго и третьего противодиабетических агентов.

Кроме того, ингибитор ДПП-4 по настоящему изобретению может дополнительно характеризоваться тем, что указанный ингибитор ДПП-4 не вызывает значительного нарушения гломерулярной и/или тубулярной функции почек у пациента с диабетом типа 2 с хронической почечной недостаточностью (например, с нарушением функции почек легкой, средней и тяжелой степени тяжести или с заболеванием почек в терминальной стадии), и/или тем, что для указанного ингибитора ДПП-4 не требуется оптимизация дозы для пациента с диабетом типа 2 с нарушением функции почек (например, с нарушением функции почек легкой, средней и тяжелой степени тяжести или с заболеванием почек в терминальной стадии).

Второй противодиабетический агент и, если присутствует, третий противодиабетический агент выбирают из группы G3, включающей бигуаниды, тиазолидиндионы, сульфонилмочевины, глиниды, ингибиторы α-глюкозидазы, ГПП-1 или аналоги ГПП-1, а также инсулин или аналоги инсулина или фармацевтически приемлемую соль указанных соединений. Ниже описаны предпочтительные варианты, касающиеся второго и/или третьего противодиабетического агента.

Группа G3 включает бигуаниды. Примерами бигуанидов являются метформин, фенформин и буформин. Предпочтительным бигуанидом является метформин. Ингибитор ДПП-4 в комбинации с бигуанидом, прежде всего с метформином, может обеспечить более эффективный гликемический контроль и/или обеспечить совместно с бигуанидом, например, снижение массы тела, которое оказывает благоприятные действия, например, на метаболический синдром, который обычно связан с сахарным диабетом типа 2.

Использованный в данном контексте термин "метформин" обозначает метформин или его фармацевтически приемлемую соль, например гидрохлорид метформина, метформина фумарат (2:1) и метформина сукцинат (2:1), гидробромид метформина, пара-хлорфеноксиацетат или эмбонат метформина, а также другие известные соли метформина одно- и двухосновных карбоновых кислот. Предпочтительно метформином по настоящему изобретению является гидрохлорид метформина.

Группа G3 включает тиазолидиндионы. Примерами тиазолидиндионов (ТЗД) являются пиоглитазон и розиглитазон. Лечение с использованием ТЗД сопровождается увеличением массы тела и перераспределением жировой ткани. Кроме того, ТЗД вызывают задержку жидкости, что противопоказано пациентам с застойной сердечной недостаточностью. Продолжительное лечение ТЗД, кроме того, сопровождается повышенным риском переломов костей. Ингибитор ДПП-4 в комбинации с тиазолидиндионом, прежде всего пиоглитазоном, может обеспечить более эффективный гликемический контроль и/или свести к минимуму побочные действия лечения ТЗД.

Использованный в данном контексте термин "пиоглитазон" обозначает пиоглитазон, включая его энантиомеры, смеси энантиомеров и рацемат, или фармацевтически приемлемую соль пиоглитазона, например, гидрохлорид.

Использованный в данном контексте термин "розиглитазон" обозначает розиглитазон, включая его энантиомеры, смеси энантиомеров и рацемат, или фармацевтически приемлемую соль розиглитазона, например, малеат.

Группа G3 включает сульфонилмочевины. Примерами сульфонилмочевин являются глибенкламид, толбутамид, глимепирид, глипизид, гликвидон, глиборнурид, глибурид, глизоксепид и гликлазид. Предпочтительными сульфонилмочевинами являются толбутамид, гликвидон, глибенкламид и глимепирид, прежде всего глибенкламид и глимепирид. В связи с тем, что эффективность сульфонилмочевин снижается в ходе курса лечения, комбинация ингибитора ДПП-4 с сульфонилмочевиной может обеспечить дополнительное преимущество для пациента в отношении улучшения гликемического контроля. Лечение сульфонилмочевинами также обычно сопровождается постепенным увеличением массы тела в ходе курса лечения, а ингибитор ДПП-4 может свести к минимуму указанное побочное действие лечения сульфонилмочевиной и/или ослабить метаболический синдром. Ингибитор ДПП-4 в комбинации с сульфонилмочевиной также может свести к минимуму гипогликемию, которая представляет собой другое отрицательное побочное действие сульфонилмочевин. Такая комбинация может также обеспечить снижение дозы сульфонилмочевин, что может также привести к снижению гипогликемии.

Каждый термин из группы "глибенкламид", "глимепирид", "гликвидон", "глиборнурид", "гликлазид", "глизоксепид", "толбутамид" и "глипизид", использованный в данном контексте, обозначает соответствующее активное лекарственное средство или его фармацевтически приемлемую соль.

Группа G3 включает глиниды. Примерами глинидов являются натеглинид, репаглинид и митиглинид. В связи с тем, что эффективность глинидов снижается в ходе курса лечения, комбинация ингибитора ДПП-4 с меглитинидом может обеспечить дополнительное преимущество для пациента в отношении улучшения гликемического контроля. Лечение меглитинидами также обычно сопровождается постепенным увеличением массы тела в ходе курса лечения, а ингибитор ДПП-4 может свести к минимуму ука-

занное побочное действие лечения меглитинидом и/или ослабить метаболический синдром. Ингибитор ДПП-4 в комбинации с меглитинидом также может свести к минимуму гипогликемию, которая представляет собой другое отрицательное побочное действие меглитинидов. Такая комбинация также может обеспечить снижение дозы меглитинидов, что может также привести к снижению гипогликемии.

Использованный в данном контексте термин "натеглинид" обозначает натеглинид, включая его энантиомеры, смеси энантиомеров и рацемат, или фармацевтически приемлемые соли и сложные эфиры натеглинида.

Использованный в данном контексте термин "репаглинид" обозначает репаглинид, включая его энантиомеры, смеси энантиомеров и рацемат, или фармацевтически приемлемые соли и сложные эфиры репаглинида.

Группа G3 включает ингибиторы α-глюкозидазы. Примерами ингибиторов α-глюкозидазы являются акарбоза, воглибоза и миглитол. К дополнительным преимуществам комбинации ингибитора ДПП-4 и ингибитора α-глюкозидазы можно отнести более эффективный гликемический контроль, например, при более низких дозах индивидуальных лекарственных средств и/или снижение отрицательных побочных действий ингибиторов α-глюкозидазы на желудочно-кишечный тракт.

Каждый термин из группы "акарбоза", "воглибоза" и "миглитол", использованный в данном контексте, обозначает соответствующее активное лекарственное средство или его фармацевтически приемлемую соль.

Группа G3 включает ингибиторы аналогов ГПП-1. Примерами аналогов ГПП-1 являются эксенатид, лираглутид, таспоглутид, семаглутид, албиглутид и ликсизенатид. Комбинация ингибитора ДПП-4 и аналога ГПП-1 может обеспечить высокоэффективный гликемический контроль, например, при более низких дозах индивидуальных лекарственных средств. Кроме того, например, способность аналога ГПП-1 снижать массу тела может оказывать благоприятное действие в сочетании со свойствами ингибитора ДПП-4. С другой стороны, при использовании сниженной дозы аналога ГПП-1 в комбинации с ингибитором ДПП-4 можно обеспечить снижение побочных действий (например, тошноты, побочных действий со стороны желудочно-кишечного тракта, таких как рвота).

Каждый термин из группы "эксенатид", "лираглутид", "таспоглутид", "семаглутид", "албиглутид" и "ликсизенатид", использованный в данном контексте, обозначает соответствующее активное лекарственное средство или его фармацевтически приемлемую соль.

Фармацевтические композиции, комбинации, способы и применения относятся к комбинациям, где ингибитор ДПП-4 и второй противодиабетический агент предпочтительно выбирают из соединений, перечисленных в табл. 1.

Таблица 1

Ингибитор ДПП-4	Второй противодиабетический агент
выбирают из варианта B	выбирают из группы G3
выбирают из варианта B	Метформин
выбирают из варианта B	Пиоглитазон
выбирают из варианта B	Розиглитазон
выбирают из варианта B	Глибенкламид
выбирают из варианта B	Глимепирид
выбирают из варианта B	Гликвидон
выбирают из варианта B	Натеглинид
выбирают из варианта B	Репаглинид
выбирают из варианта B	Акарбоза
выбирают из варианта B	Воглибоза
выбирают из варианта B	Миглитол
выбирают из варианта B	Эксенатид
выбирают из варианта B	Лираглутид
выбирают из варианта B	Таспоглутид
выбирают из варианта B	Семаглутид
выбирают из варианта B	Албиглутид
выбирают из варианта B	Ликсизенатид
Линаглиптин	выбирают из группы G3
Линаглиптин	Метформин
Линаглиптин	Пиоглитазон
Линаглиптин	Розиглитазон
Линаглиптин	Глибенкламид
Линаглиптин	Глимепирид
Линаглиптин	Гликвидон
Линаглиптин	Натеглинид
Линаглиптин	Репаглинид
Линаглиптин	Акарбоза
Линаглиптин	Воглибоза
Линаглиптин	Миглитол
Линаглиптин	Эксенатид
Линаглиптин	Лираглутид
Линаглиптин	Таспоглутид
Линаглиптин	Семаглутид
Линаглиптин	Албиглутид
Линаглиптин	Ликсизенатид
Ситаглиптин	выбирают из группы G3
Ситаглиптин	Метформин

Ситаглиптин	Пиоглитазон
Ситаглиптин	Розиглитазон
Ситаглиптин	Глибенкламид
Ситаглиптин	Глимепирид
Ситаглиптин	Гликвидон
Ситаглиптин	Нателинид
Ситаглиптин	Репаглинид
Ситаглиптин	Акарбоза
Ситаглиптин	Воглибоза
Ситаглиптин	Миглитол
Ситаглиптин	Эксенатид
Ситаглиптин	Лираглутид
Ситаглиптин	Таспоглутид
Ситаглиптин	Семаглутид
Ситаглиптин	Албиглутид
Ситаглиптин	Ликсизенатид
Вилдаглиптин	выбирают из группы G3
Вилдаглиптин	Метформин
Вилдаглиптин	Пиоглитазон
Вилдаглиптин	Розиглитазон
Вилдаглиптин	Глибенкламид
Вилдаглиптин	Глимепирид
Вилдаглиптин	Гликвидон
Вилдаглиптин	Нателинид
Вилдаглиптин	Репаглинид
Вилдаглиптин	Акарбоза
Вилдаглиптин	Воглибоза
Вилдаглиптин	Миглитол
Вилдаглиптин	Эксенатид
Вилдаглиптин	Лираглутид
Вилдаглиптин	Таспоглутид
Вилдаглиптин	Семаглутид
Вилдаглиптин	Албиглутид
Вилдаглиптин	Ликсизенатид
Алоглиптин	выбирают из группы G3
Алоглиптин	Метформин
Алоглиптин	Пиоглитазон
Алоглиптин	Розиглитазон
Алоглиптин	Глибенкламид
Алоглиптин	Глимепирид
Алоглиптин	Гликвидон
Алоглиптин	Нателинид
Алоглиптин	Репаглинид
Алоглиптин	Акарбоза
Алоглиптин	Воглибоза
Алоглиптин	Миглитол
Алоглиптин	Эксенатид

Алоглиптин	Лираглутид
Алоглиптин	Таспоглутид
Алоглиптин	Семаглутид
Алоглиптин	Албиглутид
Алоглиптин	Ликсизенатид
Саксаглиптин	выбирают из группы G3
Саксаглиптин	Метформин
Саксаглиптин	Пиоглитазон
Саксаглиптин	Розиглитазон
Саксаглиптин	Глибенкламид
Саксаглиптин	Глимепирид
Саксаглиптин	Гликвидон
Саксаглиптин	Нателинид
Саксаглиптин	Репаглинид
Саксаглиптин	Акарбоза
Саксаглиптин	Воглибоза
Саксаглиптин	Миглитол
Саксаглиптин	Эксенатид
Саксаглиптин	Лираглутид
Саксаглиптин	Таспоглутид
Саксаглиптин	Семаглутид
Саксаглиптин	Албиглутид
Саксаглиптин	Ликсизенатид
Кармеглиптин	выбирают из группы G3
Кармеглиптин	Метформин
Кармеглиптин	Пиоглитазон
Кармеглиптин	Розиглитазон
Кармеглиптин	Глибенкламид
Кармеглиптин	Глимепирид
Кармеглиптин	Гликвидон
Кармеглиптин	Нателинид
Кармеглиптин	Репаглинид
Кармеглиптин	Акарбоза
Кармеглиптин	Воглибоза
Кармеглиптин	Миглитол
Кармеглиптин	Эксенатид
Кармеглиптин	Лираглутид
Кармеглиптин	Таспоглутид
Кармеглиптин	Семаглутид
Кармеглиптин	Албиглутид
Кармеглиптин	Ликсизенатид
Мелоглиптин	выбирают из группы G3
Мелоглиптин	Метформин
Мелоглиптин	Пиоглитазон
Мелоглиптин	Розиглитазон
Мелоглиптин	Глибенкламид
Мелоглиптин	Глимепирид

Мелоглиптин	Гликвидон
Мелоглиптин	Нателинид
Мелоглиптин	Репаглинид
Мелоглиптин	Акарбоза
Мелоглиптин	Воглибоза
Мелоглиптин	Миглитол
Мелоглиптин	Эксенатид
Мелоглиптин	Лираглутид
Мелоглиптин	Таспоглутид
Мелоглиптин	Семаглутид
Мелоглиптин	Албиглутид
Мелоглиптин	Ликсизенатид
Дутоглиптин	выбирают из группы G3
Дутоглиптин	Метформин
Дутоглиптин	Пиоглитазон
Дутоглиптин	Розиглитазон
Дутоглиптин	Глибенкламид
Дутоглиптин	Глимепирид
Дутоглиптин	Гликвидон
Дутоглиптин	Нателинид
Дутоглиптин	Репаглинид
Дутоглиптин	Акарбоза
Дутоглиптин	Воглибоза
Дутоглиптин	Миглитол
Дутоглиптин	Эксенатид
Дутоглиптин	Лираглутид
Дутоглиптин	Таспоглутид
Дутоглиптин	Семаглутид
Дутоглиптин	Албиглутид
Дутоглиптин	Ликсизенатид
Госоглиптин	выбирают из группы G3
Госоглиптин	Метформин
Госоглиптин	Пиоглитазон
Госоглиптин	Розиглитазон
Госоглиптин	Глибенкламид
Госоглиптин	Глимепирид
Госоглиптин	Гликвидон
Госоглиптин	Нателинид
Госоглиптин	Репаглинид
Госоглиптин	Акарбоза
Госоглиптин	Воглибоза
Госоглиптин	Миглитол
Госоглиптин	Эксенатид
Госоглиптин	Лираглутид
Госоглиптин	Таспоглутид
Госоглиптин	Семаглутид
Госоглиптин	Албиглутид

Госоглиптин	Ликсизенатид
Тенелиглиптин	выбирают из группы G3
Тенелиглиптин	Метформин
Тенелиглиптин	Пиоглитазон
Тенелиглиптин	Розиглитазон
Тенелиглиптин	Глибенкламид
Тенелиглиптин	Глимепирид
Тенелиглиптин	Гликвидон
Тенелиглиптин	Натеглинид
Тенелиглиптин	Репаглинид
Тенелиглиптин	Акарбоза
Тенелиглиптин	Воглибоза
Тенелиглиптин	Миглитол
Тенелиглиптин	Эксенатид
Тенелиглиптин	Лираглутид
Тенелиглиптин	Таспоглутид
Тенелиглиптин	Семаглутид
Тенелиглиптин	Албиглутид
Тенелиглиптин	Ликсизенатид

Фармацевтические композиции, комбинации, способы и применения по настоящему изобретению относятся к комбинациям, где ингибитором ДПП-4 является линаглиптин. В варианте E2 второй противодиабетический агент предпочтительно выбирают из соединений, перечисленных в табл. 2.

Таблица 2

Вариант	Второй противодиабетический агент
E2.1	выбирают из группы G3
E2.2	Метформин
E2.3	Пиоглитазон
E2.4	Розиглитазон
E2.5	Глибенкламид
E2.6	Глимепирид
E2.7	Гликвидон
E2.8	Натеглинид
E2.9	Репаглинид
E2.10	Акарбоза
E2.11	Воглибоза
E2.12	Миглитол
E2.13	Эксенатид
E2.14	Лираглутид
E2.15	Таспоглутид
E2.16	Семаглутид
E2.17	Албиглутид
E2.18	Ликсизенатид
E2.19	Инсулин или аналог инсулина
E2.20	ГПП-1 или аналог ГПП-1

Установлено, что комбинация ингибитора ДПП-4 и второго и необязательно третьего противодиабетических агентов по настоящему изобретению улучшает гликемический контроль прежде всего пациентов, как описано в данном контексте, по сравнению с лечением в режиме монотерапии с использованием ингибитора ДПП-4 или второго или третьего противодиабетического агента каждого в отдельности, например, по сравнению с лечением в режиме монотерапии метформином, или двойной терапии с использованием второго и третьего противодиабетического агента. Кроме того, установлено, что тройные комбинации ингибитора ДПП-4 и второго и третьего противодиабетического агента по настоящему изобретению улучшают гликемический контроль прежде всего пациентов, как описано в данном контексте, по сравнению с комбинированным лечением с использованием ингибитора ДПП-4 и второго или третьего противодиабетического агента или с использованием второго и третьего противодиабетического агента. Улучшенный гликемический контроль определяют по увеличению степени снижения уровня глюкозы в крови и увеличению степени снижения уровня HbA1c. При лечении в режиме монотерапии у пациента, прежде всего у пациентов, как описано в данном контексте, при введении лекарственного средства в количестве выше определенной максимальной дозы может не наблюдаться дальнейшего значительного улучшения гликемического контроля. Кроме того, продолжительное лечение с использованием максимальной дозы является нежелательным из-за потенциальных побочных действий. В связи с этим нельзя обеспечить удовлетворительный гликемический контроль всех пациентов при лечении в режиме монотерапии с использованием ингибитора ДПП-4 или второго или третьего противодиабетического агента,

каждого в отдельности. В случае, если лечение в режиме монотерапии не обеспечивает полный гликемический контроль, возникает необходимость в двойной терапии. Даже комбинированное лечение с использованием двух агентов, выбранных из ингибиторов ДПП-4 и второго и третьего противодиабетического агента, не обеспечивает полный гликемический контроль всех пациентов и/или в течение длительного периода времени. В случае, если двойная терапия не обеспечивает полный гликемический контроль, возникает необходимость в тройной терапии. У пациентов с неадекватным гликемическим контролем может продолжаться прогрессирование сахарного диабета и развиваться осложнения, связанные с сахарным диабетом, такие как макрососудистые осложнения. Фармацевтическая композиция или комбинация, а также способы по настоящему изобретению позволяют снизить уровень HbA1c до требуемого диапазона, например до величины <7% и предпочтительно <6,5% у значительного числа пациентов и в течение более продолжительного периода терапевтического лечения, например, в случае двойной или тройной комбинированной терапии по сравнению с лечением в режиме монотерапии с использованием одного противодиабетического средства или соответственно двойной терапии с использованием двух компонентов комбинации.

Кроме того, установлено, что комбинация ингибитора ДПП-4 и второго и необязательно третьего терапевтического агента по настоящему изобретению позволяет снизить дозу ингибитора ДПП-4 или второго или третьего противодиабетического агента или даже двух или трех активных ингредиентов. Снижение дозы является предпочтительным для пациентов, у которых в противном случае могут наблюдаться побочные действия при лечении с использованием более высокой дозы одного или более активных ингредиентов, прежде всего принимая во внимание побочное действие, вызванное вторым и/или третьим противодиабетическим агентом. В связи с этим фармацевтическая комбинация, а также способы по настоящему изобретению характеризуются снижением побочных действий, таким образом повышая переносимость лечения и согласие пациентов с курсом лечения.

Ингибитор ДПП-4 по настоящему изобретению способен снижать секрецию глюкагона у пациента за счет повышения уровней активного ГПП-1, таким образом ограничивая продуцирование глюкозы в печени. Кроме того, повышенные уровни активного ГПП-1 в результате действия ингибитора ДПП-4 оказывают благоприятные действия на регенерацию β-клеток и неогенез. Все указанные признаки ингибиторов ДПП-4 указывают на применимость и терапевтическую значимость фармацевтической композиции, или комбинации, или способа по настоящему изобретению.

Если настоящее изобретение относится к пациентам, которым требуется лечение или профилактика, изобретение в первую очередь относится к лечению и профилактике человека, но фармацевтическую композицию можно также использовать соответствующим образом в ветеринарии для млекопитающих. В объем настоящего изобретения включены взрослые пациенты, предпочтительно в возрасте 18 лет или старше. В объем настоящего изобретения включены также подростки, т.е. пациенты в возрасте от 10 до 18 лет, предпочтительно в возрасте от 13 до 18 лет.

В одном варианте пациентов, нуждающихся в лечении или профилактике, как описано в данном контексте, можно идентифицировать при выявлении у пациентов варианта(ов) (например, полиморфизмов) в одном или более генах, ассоциированных с метаболическими заболеваниями, и/или при выявлении у пациентов варианта(ов) (например, полиморфизмов) в одном или более генах, выбранных из TCF7L2, KCNJ11, PPARG и GLP1R, прежде всего при выявлении пациентов с генотипом риска TCF7L2, как описано в данном контексте.

В другом варианте пациентов, нуждающихся в лечении или профилактике, как описано в данном контексте, можно идентифицировать при выявлении у пациентов соответствующего генотипа дикого типа, прежде всего, при выявлении у пациентов генотипа TCF7L2 дикого типа, как описано в данном контексте.

Особую подпопуляцию пациентов, нуждающихся в лечении или профилактике, как описано в данном контексте, представляют пациенты, у которых присутствует один или более однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) в гене, кодирующем TCF7L2, прежде всего ОНП, выбранный из rs7903146, rs12255372 и rs10885406, прежде всего rs7903146, более конкретно, пациенты, которые являются носителями по крайней мере одного Т-аллеля ОНП rs7903146 гена TCF7L2, т.е. генотипа CT или генотипа TT.

Другую подпопуляцию пациентов, нуждающихся в лечении или профилактике, как описано в данном контексте, представляют пациенты, которые являются носителями генотипа CC rs7903146 TCF7L2 дикого типа.

Таким образом, в объекте настоящего изобретения лечение или профилактику по настоящему изобретению можно использовать для пациентов, которые нуждаются в указанном лечении или профилактике и у которых выявлен вариант(ы) (например, полиморфизмы) в одном или более генах, ассоциированных с метаболическими заболеваниями, и/или выявлен вариант(ы) (например, ОНП) в одном или более генах, выбранных из TCF7L2, KCNJ11, PPARG и GLP1R, прежде всего выявлен генотип риска TCF7L2, как описано в данном контексте.

В другом объекте настоящего изобретения лечение или профилактику по настоящему изобретению прежде всего можно использовать для пациентов, которые нуждаются в указанном лечении или профилактике и у которых выявлен генотип TCF7L2 дикого типа, как описано в данном контексте.

В подобъекте настоящего изобретения лечение или профилактику по настоящему изобретению можно использовать для пациентов, которые нуждаются в указанном лечении или профилактике и у которых выявлен один или более однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) в гене, кодирующем TCF7L2, например выявлен по крайней мере один ОНП, выбранный из rs7903146, rs12255372 и rs10885406, например rs7903146, прежде всего включая пациентов, которые являются носителями по крайней мере одного Т-аллеля rs7903146 (т.е. генотипа СТ или ТТ), более конкретно, пациентов, которые являются носителями Т-аллеля rs7903146 (т.е. генотипа риска СТ) или в более общем случае пациентов, которые являются носителями двух Т-аллелей rs7903146 (т.е. генотипа ТТ высокого риска).

В другом подобъекте настоящего изобретения лечение или профилактику по настоящему изобретению прежде всего рекомендуется проводить для пациентов, которые нуждаются в указанном лечении или профилактике и у которых выявлены два С-аллеля дикого типа rs7903146 гена TCF7L2 (т.е. генотип СС).

Лечение или профилактику по настоящему изобретению можно использовать для пациентов, которые нуждаются в указанном лечении или профилактике и у которых диагносцировано одно или более состояний, выбранных из группы, включающей избыточную массу тела и ожирение, прежде всего ожирение первой степени, ожирение второй степени, ожирение третьей степени, висцеральное ожирение и центральное (абдоминальное) ожирение. Кроме того, лечение или профилактику по настоящему изобретению можно преимущественно использовать для пациентов, которым противопоказано увеличение массы тела. Таким образом, можно снизить или даже исключить любое увеличение массы тела при лечении, например, обусловленное введением второго и/или третьего противодиабетического агента.

Фармацевтическая композиция или комбинация по настоящему изобретению характеризуется чрезвычайно высокой эффективностью в отношении гликемического контроля, прежде всего, в связи со снижением уровня глюкозы в плазме натощак, уровня глюкозы в плазме после приема пищи и/или уровня гликозилированного гемоглобина (HbA1c). При введении фармацевтической композиции или комбинации по настоящему изобретению можно обеспечить снижение уровня HbA1c предпочтительно на 1,0% или более, более предпочтительно на 2,0% или более, еще более предпочтительно на 3,0% или более, при этом снижение, прежде всего, составляет величину в диапазоне от 1,0 до 3,0%.

Кроме того, способ и/или применение по настоящему изобретению можно использовать для пациентов, у которых наблюдается одно, два или более следующих состояний:

(а) концентрация в глюкозы в крови натощак или концентрация глюкозы в сыворотке натощак составляет более 110 или более 100 мг/дл, прежде всего более 125 мг/дл;

(б) уровень глюкозы в плазме после приема пищи составляет 140 мг/дл или более;

(в) уровень HbA1c составляет 6,5% или более, прежде всего составляет 7,0% или более, прежде всего составляет 7,5% или более, еще более предпочтительно составляет 8,0% или более.

Также предполагается применение фармацевтической композиции или комбинации для улучшения гликемического контроля пациентов с диабетом типа 2 или у которых наблюдаются первые симптомы предиабета. В связи с этим настоящее изобретение включает также профилактику диабета. Следовательно, при использовании фармацевтической композиции или комбинации по настоящему изобретению для улучшения гликемического контроля развитие явного сахарного диабета типа 2 можно приостановить или предотвратить сразу после проявления одного из упомянутых выше симптомов предиабета.

Кроме того, фармацевтическую композицию или комбинацию по настоящему изобретению прежде всего можно использовать при лечении пациентов с инсулиновой зависимостью, т.е. пациентов, которые проходят курс лечения или будут проходить курс лечения или нуждаются в лечении инсулином, или производным инсулина, или заменителем инсулина, или композицией, включающей инсулин, или производное, или заменитель инсулина. Указанные пациенты включают пациентов с диабетом типа 2 и пациентов с диабетом типа 1.

В связи с этим предлагается способ улучшения гликемического контроля и/или снижения уровня глюкозы в плазме натощак, уровня глюкозы в плазме после приема пищи и/или уровня гликозилированного гемоглобина HbA1c у пациента, нуждающегося в этом, у которого установлен диагноз нарушенной толерантности к глюкозе (НТГ), нарушенного уровня глюкозы в крови натощак (НГН), резистентности к инсулину, метаболического синдрома и/или сахарного диабета типа 2 или типа 1, причем указанный способ заключается в том, что пациенту вводят ингибитор ДПП-4 и необязательно второй и необязательно третий противодиабетический агент, как определено в данном контексте, например, в виде комбинации.

Также предлагается способ улучшения гликемического контроля у пациентов, прежде всего у взрослых пациентов с сахарным диабетом типа 2 в качестве вспомогательных мер к диете и физическим упражнениям.

Кроме того, в конкретном варианте осуществления настоящего изобретения терапевтический или профилактический способ и/или применение по настоящему изобретению можно использовать для пациентов, у которых выявлен вариант(ы) (например, полиморфизмы) в одном или более генах, ассоциированных с метаболическими заболеваниями, и/или у которых выявлен вариант(ы) (например, полиморфизмы) в одном или более генах, выбранных из TCF7L2, KCNJ11, PPARG и GLP1R.

В данном контексте подпопуляцию пациентов, описанных в данном контексте, представляют пациенты с генотипом риска TCF7L2, такие как, например, пациенты, у которых присутствует один или более однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) в гене, кодирующем TCF7L2, прежде всего по крайней мере один ОНП, выбранный из rs7903146, rs12255372 и rs10885406, прежде всего rs7903146. Более конкретно, пациенты, которые являются носителями по крайней мере одного Т-аллеля ОНП rs7903146 гена TCF7L2, т.е. генотипа CT или генотипа TT, прежде всего которые являются носителями двух Т-аллелей ОНП rs7903146 гена TCF7L2, т.е. генотипа TT, являются в значительной степени восприимчивыми к повышенной экспрессии TCF7L2 в β-клетках поджелудочной железы, к нарушенной секреции инсулина, действиям инкретинов, повышенной скорости продуцирования глюкозы в печени и/или диабету. Т-аллель rs7903146 гена TCF7L2 ассоциирован с нарушенным инсулинотропным действием гормонов инкретинов, сниженными 24-часовыми профилями инсулина и глюкагона в плазме, а также с повышенным продуцированием глюкозы в печени.

В связи с этим настоящее изобретение включает также соединения, фармацевтические композиции или комбинации по настоящему изобретению, предназначенные для применения при лечении и/или профилактике заболеваний, нарушений или состояний, упомянутых в данном контексте, у пациентов, которые являются носителями одного или более однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) в гене, кодирующем TCF7L2, прежде всего по крайней мере одного ОНП, выбранного из rs7903146, rs12255372 и rs10885406, прежде всего rs7903146, более конкретно, у пациентов, которые являются носителями по крайней мере одного Т-аллеля ОНП rs7903146 гена TCF7L2, т.е. генотипа CT или генотипа TT, прежде всего у пациентов, которые являются носителями одного Т-аллеля ОНП rs7903146 гена TCF7L2, т.е. генотипа CT, или которые являются носителями двух Т-аллелей ОНП rs7903146 гена TCF7L2, т.е. генотипа TT.

Пациенты с генотипом риска TCF7L2, как описано в данном контексте, включают, но не ограничиваясь только ими, пациентов европеоидной расы, жителей Северной Европы, Восточной Азии, индийцев и/или пациентов европеоидной расы.

Настоящее изобретение, кроме того, включает терапевтический и/или профилактический способ или применение по настоящему изобретению для пациента, нуждающегося в этом, причем указанный способ или применение включают стадию выявления у пациента варианта(ов) (например, полиморфизмов) в одном или более генах, выбранных из TCF7L2, KCNJ11, PPARG и GLP1R, прежде всего выявления у пациента генотипа риска TCF7L2, как описано в данном контексте.

Выявление или диагностирование у пациента варианта(ов) (например, полиморфизмов) в одном или более генах, выбранных из TCF7L2, KCNJ11, PPARG и GLP1R, прежде всего генотипа риска TCF7L2, как описано в данном контексте, или выявление у пациента генотипа дикого типа, прежде всего генотипа TCF7L2 дикого типа, как описано в данном контексте, можно использовать для оценки вероятности (например, повышенной, сниженной, или полного отсутствия вероятности) благоприятной терапевтической и/или профилактической ответной реакции пациента на лечение ингибитором ДПП-4 (или комбинацией ингибитора ДПП-4 со вторым и/или третьим противодиабетическим агентом, как определено в данном контексте) при осуществлении терапевтического и/или профилактического способа или применения, как описано в данном контексте (например, для лечения диабета или для улучшения гликемического контроля), а также в связи с этим для идентификации субъекта, являющегося восприимчивым к указанному лечению.

Таким образом в другом варианте осуществления настоящего изобретения, кроме того, предлагается способ оценки вероятности (например, повышенной, сниженной, или полного отсутствия вероятности) благоприятной ответной реакции на введение фармацевтически приемлемого количества ингибитора ДПП-4 (или комбинации ингибитора ДПП-4 со вторым и/или третьим противодиабетическим агентом, как описано в данном контексте) у субъекта (прежде всего у пациента с диагнозом диабета), причем указанный способ включает стадию выявления у субъекта варианта(ов) (например, полиморфизмов) в одном или более генах, выбранных из TCF7L2, KCNJ11, PPARG и GLP1R, прежде всего выявления у субъекта генотипа риска TCF7L2, как описано в данном контексте, или выявления у субъекта генотипа TCF7L2 дикого типа, прежде всего выявления у субъекта генотипа CC rs7903146 TCF7L2 дикого типа.

В другом конкретном варианте осуществления настоящего изобретения предлагается ингибитор ДПП-4, фармацевтическая композиция или комбинация по настоящему изобретению для применения в терапевтическом или профилактическом способе, как описано в данном контексте (прежде всего для лечения или профилактики диабета типа 2 и/или ожирения), причем указанный способ заключается в том, что:

(1) оценивают чувствительность субъекта к терапевтическому или профилактическому способу, при этом указанная оценка включает выявление у субъекта варианта(ов) (например, полиморфизмов) в одном или более генах, выбранных из TCF7L2, KCNJ11, PPARG и GLP1R, прежде всего любого генотипа риска TCF7L2, как описано в данном контексте, более конкретно, выявление у пациента/пациентки одного или более однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) в гене, кодирующем TCF7L2, прежде всего по крайней мере одного ОНП, выбранного из rs7903146, rs12255372 и rs10885406, прежде всего rs7903146, например выявление у субъекта по крайней мере одного Т-аллеля ОНП rs7903146 гена

TCF7L2, например выявление у субъекта генотипа CT (т.е. одного T-аллеля ОНП rs7903146 гена TCF7L2), или выявление у субъекта генотипа TT (т.е. двух T-аллелей ОНП rs7903146 гена TCF7L2), или выявление у субъекта генотипа TCF7L2 дикого типа, прежде всего генотипа CC rs7903146 TCF7L2 дикого типа, и, таким образом, оценивают вероятность благоприятной ответной реакции (например, благоприятного изменения уровня HbA1c) в результате терапевтического или профилактического лечения субъекта ингибитором ДПП-4, фармацевтической композицией или комбинацией; и

(2) вводят субъекту эффективное количество ингибитора ДПП-4, фармацевтической композиции или комбинации, при этом у указанного субъекта установлена высокая вероятность благоприятной ответной реакции (например, благоприятного изменения уровня HbA1c) в результате терапевтического или профилактического лечения субъекта ингибитором ДПП-4, фармацевтической композицией или комбинацией.

В настоящем изобретении, кроме того, предлагаются терапевтический и/или профилактический способ или применение по настоящему изобретению для лечения пациента, нуждающегося в этом, причем указанный способ или применение включают следующие стадии:

получение и анализ образца нуклеиновой кислоты индивидуума с диагнозом сахарного диабета типа 2;

оценка эффективности и/или необязательно вероятности благоприятной ответной реакции (например, при обеспечении гликемического контроля, такого как благоприятное изменение уровня HbA1c) на лечение ингибитором ДПП-4, предпочтительно линаглиптином, или ингибитором ДПП-4 в комбинации с одним или более другими активными соединениями (например, противодиабетических агентов), включая выявление генотипа в образце пациента (т.е. аллелей TT или CT или CC полиморфизма rs7903146 гена TCF7L2),

причем наличие генотипа TT, CT или CC указывает на эффективность лечения, и/или необязательно наличие генотипа TT указывает на низкую вероятность благоприятной ответной реакции, и/или наличие генотипа CC указывает на высокую вероятность благоприятной ответной реакции на лечение; и

введение индивидууму терапевтически эффективного количества ингибитора ДПП-4, предпочтительно линаглиптина, или ингибитора ДПП-4 в комбинации с одним или более других активных соединений (например, противодиабетическими агентами).

Кроме того, было установлено, что при использовании фармацевтической композиции или комбинации по настоящему изобретению можно обеспечить улучшение гликемического контроля даже у пациентов, у которых наблюдается недостаточный гликемический контроль, прежде всего несмотря на лечение вторым или третьим противодиабетическим агентом или комбинацией второго и третьего противодиабетического агента, например, несмотря на пероральное лечение в режиме монотерапии максимально переносимой дозой метформина, тиазолидиндиона (например, пиоглитазона) или сульфонилмочевины, или комбинацией метформина с тиазолидиндионом (например, пиоглитазоном), метформина с сульфонилмочевиной, или тиазолидиндиона (например, пиоглитазона) с сульфонилмочевиной.

Было также установлено, что при использовании комбинации по настоящему изобретению можно обеспечить улучшение гликемического контроля даже у пациентов, у которых наблюдается недостаточный гликемический контроль, прежде всего несмотря на лечение ингибитором ДПП-4 или комбинацией ингибитора ДПП-4 со вторым или третьим противодиабетическим агентом, например, несмотря на пероральное лечение в режиме монотерапии максимально переносимой дозой ингибитора ДПП-4 или двойной комбинацией ингибитора ДПП-4 со вторым или третьим противодиабетическим агентом.

Максимально переносимая доза метформина составляет, например, 2000 мг/сутки, 1500 мг/сут (например, в азиатских странах) или 850 мг три раза в сутки, или любое эквивалентное количество.

Таким образом, способ и/или применение по настоящему изобретению можно использовать для пациентов, у которых наблюдается одно, два или более следующих состояний:

(а) недостаточный гликемический контроль только при соблюдении диеты и выполнении физических упражнений;

(б) недостаточный гликемический контроль, несмотря на лечение в режиме монотерапии метформином, тиазолидиндионом (например, пиоглитазоном), сульфонилмочевиной, ГПП-1 или аналогом ГПП-1 или инсулином или аналогом инсулина, прежде всего несмотря на пероральное лечение в режиме монотерапии максимально переносимой дозой метформина, тиазолидиндиона (например, пиоглитазона) или сульфонилмочевины;

(в) недостаточный гликемический контроль, несмотря на комбинированное лечение двумя агентами, выбранными из группы, включающей метформин, тиазолидиндион (например, пиоглитазон), сульфонилмочевину, ГПП-1 или аналог ГПП-1, а также инсулин или аналог инсулина, например, несмотря на комбинированное лечение двойной комбинацией, выбранной из комбинации метформин/пиоглитазон, метформин/сульфонилмочевина, метформин/инсулин, сульфонилмочевина/пиоглитазон, сульфонилмочевина/инсулин и пиоглитазон/инсулин.

Способ двойной или тройной комбинированной терапии и/или применение по настоящему изобретению, кроме того, можно использовать для пациентов, у которых наблюдаются следующие состояния (г) или (д) соответственно:

(г) недостаточный гликемический контроль, несмотря на пероральное лечение в режиме монотерапии ингибитором ДПП-4, прежде всего несмотря на пероральное лечение в режиме монотерапии максимально переносимой дозой ингибитора ДПП-4;

(д) недостаточный гликемический контроль, несмотря на (пероральное) комбинированное лечение ингибитором ДПП-4 и вторым или третьим противодиабетическим агентом, прежде всего несмотря на пероральную двойную терапию максимально переносимой дозой по крайней мере одного из компонентов комбинации.

Фармацевтическую композицию или комбинацию можно использовать для лечения пациентов, у которых установлен диагноз одного или более следующих состояний:

резистентность к инсулину;

гиперинсулинемия;

предиабет;

сахарный диабет типа 2, прежде всего поздняя стадия сахарного диабета типа 2;

сахарный диабет типа 1.

Кроме того, фармацевтическую композицию или комбинацию по настоящему изобретению прежде всего можно использовать для лечения пациентов, у которых установлен диагноз одного или более следующих состояний

(а) ожирение (включая ожирение первой степени, второй степени и/или третьей степени), висцеральное ожирение и/или центральное (абдоминальное) ожирение;

(б) уровень триглицеридов в крови составляет ≥150 мг/дл;

(в) уровень холестерина ЛПВП в крови составляет <40 мг/дл у пациентов женского пола и <50 мг/дл у пациентов мужского пола;

(г) систолическое кровяное давление составляет ≥130 мм рт. ст., а диастолическое кровяное давление составляет ≥85 мм рт. ст.;

(д) уровень глюкозы в крови натощак составляет ≥110 или ≥100 мг/дл.

Предполагается, что пациенты, у которых установлен диагноз нарушенной толерантности к глюкозе (НТГ), нарушенного уровня глюкозы в крови натощак (НГН), резистентности к инсулину и/или метаболического синдрома, страдают от повышенного риска развития сердечно-сосудистого заболевания, такого как, например, инфаркт миокарда, ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность, тромбоэмболические явления. Гликемический контроль по настоящему изобретению может обеспечить снижение риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Кроме того, фармацевтическую композицию и способы по настоящему изобретению прежде всего можно использовать для лечения пациентов после трансплантации органов, прежде всего пациентов, у которых установлено одно или более следующих состояний:

(а) преклонный возраст, прежде всего пациенты старше 50 лет;

(б) мужской пол;

(в) избыточная масса тела, ожирение (включая ожирение первой степени, второй степени и/или третьей степени), висцеральное ожирение и/или центральное (абдоминальное) ожирение;

(г) диабет до трансплантации;

(д) иммунодепрессантное лечение.

Фармацевтическая композиция или комбинация по настоящему изобретению прежде всего благодаря присутствию ингибитора ДПП-4 характеризуется высоким профилем безопасности. Следовательно, лечение или профилактику по настоящему изобретению можно использовать для пациентов, которым противопоказано лечение в режиме монотерапии другим противодиабетическим лекарственным средством, таким как, например, метформин, и/или у которых наблюдается непереносимость указанных лекарственных средств при терапевтических дозах. Прежде всего лечение или профилактику по настоящему изобретению предпочтительно можно использовать для пациентов, которые включены в группу повышенного риска одного или более следующих нарушений: почечная недостаточность или заболевание почек, кардиологические заболевания, сердечная недостаточность, заболевание печени, заболевание легких, катаболитические состояния и/или угроза молочнокислого ацидоза, или для пациентов женского пола в период беременности или лактации.

Кроме того, было установлено, что введение фармацевтической композиции или комбинации по настоящему изобретению не приводит к риску или сопровождается незначительным риском развития гипогликемии. В связи с этим лечение или профилактику по настоящему изобретению также предпочтительно используют для пациентов, включенных в группу повышенного риска развития гипогликемии.

Фармацевтическую композицию или комбинацию по настоящему изобретению прежде всего можно использовать при продолжительном лечении или профилактике заболеваний и/или состояний, как описано в данном контексте, прежде всего при продолжительном гликемическом контроле пациентов с сахарным диабетом типа 2.

Использованный в данном контексте термин "продолжительное лечение" обозначает лечение пациента или введение лекарственных средств пациенту в течение периода более 12 недель, предпочтительно

более 25 недель, еще более предпочтительно более 1 года.

В связи с этим в конкретном варианте осуществления настоящего изобретения предлагается способ лечения, предпочтительно перорального лечения, с целью улучшения, прежде всего продолжительного улучшения гликемического контроля пациентов с сахарным диабетом типа 2, прежде всего пациентов на поздней стадии сахарного диабета типа 2, прежде всего пациентов, у которых дополнительно установлен диагноз избыточной массы тела, ожирения (включая ожирение первой степени, второй степени и/или третьей степени), висцерального ожирения и/или центрального (абдоминального) ожирения.

Оба упомянутых выше действия наблюдаются при совместном введении ингибитора ДПП-4 и второго и необязательно третьего противодиабетического агента, например при одновременном введении в составе единой композиции или двух или трех различных композиций, и/или при поочередном введении, например при последовательном введении двух или трех отдельных композиций.

Следует понимать, что комбинации или комбинированные применения по настоящему изобретению включают раздельное, последовательное, одновременное, совместное, хронологическое или поочередное введение компонентов. Следует также понимать, что ингибитор ДПП-4 и другое активное соединение(я) можно вводить в единой лекарственной форме или в отдельных лекарственных формах.

В данном контексте термин "комбинация" или "комбинированные" включает также, но не ограничиваясь только ими, фиксированные и нефиксированные формы и применения.

Следует понимать, что количество фармацевтической композиции по настоящему изобретению, которая предназначена для введения пациенту и требуется для применения при лечении или профилактике по настоящему изобретению, может изменяться в зависимости от способа введения, природы и тяжести состояния, которое требуется излечивать или предотвратить, возраста, массы тела и состояния пациента, сопутствующего медикаментозного лечения, и в итоге определяется лечащим врачом. Однако, как правило, ингибитор ДПП-4 и необязательно второй и/или третий противодиабетический агент по настоящему изобретению включают фармацевтическую композицию, комбинацию или лекарственную форму в количестве, которое является достаточным для улучшения гликемического контроля пациента, нуждающегося в лечении, при их введении.

Ниже описаны предпочтительные диапазоны количества ингибитора ДПП-4, второго и/или третьего противодиабетического агента, которые используются в фармацевтической композиции, а также способы и применения по настоящему изобретению. Указанные диапазоны относятся к количествам, предназначенным для введения в сутки взрослому пациенту, прежде всего человеку, например, с массой тела приблизительно 70 кг, и указанные количества можно соответственно оптимизировать для введения 2, 3, 4 раз в сутки или более, а также для других способов введения и для пациента в зависимости от его возраста. Диапазоны дозировки и количества рассчитывают для индивидуального активного агента. При комбинированном лечении по настоящему изобретению предпочтительно применяют более низкие дозировки индивидуального ингибитора ДПП-4 и/или индивидуального второго и/или третьего противодиабетического агента, используемого при лечении в режиме монотерапии или используемого в стандартных курсах лечения, таким образом исключая возможную токсичность и неблагоприятные побочные действия, возникающие при использовании указанных агентов в качестве монотерапевтических средств.

Согласно настоящему изобретению фармацевтическую композицию или комбинацию предпочтительно вводят перорально. Возможные другие способы введения описаны ниже. Предпочтительно одна или более лекарственных форм, включающих ингибитор ДПП-4 и/или второй и/или третий противодиабетический агент, является пероральной или, как правило, широко известной.

В основном количество ингибитора ДПП-4 в комбинациях, комбинированных способах или комбинированных применениях по настоящему изобретению предпочтительно составляет величину в диапазоне от 1/5 до 1/1 количества, обычно рекомендуемого для лечения в режиме монотерапии с использованием указанного ингибитора ДПП-4.

Предпочтительный диапазон дозировки линаглиптина при пероральном введении составляет от 0,5 до 10 мг/сутки, предпочтительно от 2,5 до 10 мг/сутки, наиболее предпочтительно от 1 до 5 мг/сутки. Предпочтительный диапазон количеств в фармацевтической композиции составляет от 0,5 до 10 мг, прежде всего от 1 до 5 мг. Примеры предпочтительных дозировок включают 1, 2,5, 5 или 10 мг. Активный ингредиент можно вводить вплоть до трех раз в сутки, предпочтительно один или два раза в сутки. Пригодные композиции для линаглиптина включают композиции, описанные в заявке WO 2007/128724, содержание которой в полном объеме включено в настоящее описание в качестве ссылки.

Примеры дозировок двойной фиксированной комбинации (таблетки) линаглиптина/метформина с немедленным высвобождением (НВ) включают 2,5 мг/500 мг, 2,5 мг/850 мг и 2,5 мг/1000 мг, которые можно вводить 1-3 раза в сутки, прежде всего 2 раза в сутки.

Примеры дозировок двойной фиксированной комбинации (таблетки) линаглиптина/метформина с пролонгированным высвобождением (ПВ) включают 5 мг/500 мг, 5 мг/1000 мг и 5 мг/1500 мг, которые можно вводить 1-2 раза в сутки, прежде всего один раз в сутки, предпочтительно принимать вечером во время приема пищи, или 2,5 мг/500 мг, 2,5 мг/750 мг и 2,5 мг/1000 мг, которые можно вводить 1-2 раза в сутки, прежде всего принимать две таблетки один раз в сутки, предпочтительно вечером во время приема пищи.

Предпочтительный диапазон дозировки ситаглиптина при пероральном введении составляет от 10 до 200 мг, прежде всего от 25 до 150 мг/сутки. Рекомендованная доза ситаглиптина составляет 100 мг в расчете на активный агент (безводное свободное основание) один раз в сутки или 50 мг два раза в сутки. Предпочтительный диапазон количеств в фармацевтической композиции составляет от 10 до 150 мг, прежде всего от 25 до 100 мг. Примеры включают 25, 50, 75 или 100 мг. Активный ингредиент можно вводить вплоть до трех раз в сутки, предпочтительно один или два раза в сутки. Эквивалентные количества солей ситаглиптина, прежде всего моногидрата фосфата, рассчитывают соответственно. Для пациентов с почечной недостаточностью используют оптимизированные дозировки ситаглиптина, например 25 и 50 мг.

Предпочтительный диапазон дозировки вилдаглиптина при пероральном введении составляет от 10 до 150 мг/сутки, прежде всего от 25 до 150, 25 и 100, или 25 и 50, или 50 мг и 100 мг/сутки. Например, вилдаглиптин вводят в дозе 50 или 100 мг/сутки. Предпочтительный диапазон количеств в фармацевтической композиции составляет от 10 до 150 мг, прежде всего от 25 до 100 мг. Примеры включают 25, 50, 75 или 100 мг. Активный ингредиент можно вводить вплоть до трех раз в сутки, предпочтительно один или два раза в сутки.

Предпочтительный диапазон дозировки алоглиптина при пероральном введении составляет от 5 до 250 мг/сутки, прежде всего от 10 до 150 мг/сутки. Предпочтительный диапазон количеств в фармацевтической композиции составляет от 5 до 150 мг, прежде всего от 10 до 100 мг. Примеры включают 10, 12,5, 20, 25, 50, 75 и 100 мг. Активный ингредиент можно вводить вплоть до трех раз в сутки, предпочтительно один или два раза в сутки.

Предпочтительный диапазон дозировки саксаглиптина при пероральном введении составляет от 2,5 до 100 мг/сутки, прежде всего от 2,5 до 50 мг/сутки. Предпочтительный диапазон количеств в фармацевтической композиции составляет от 2,5 до 100 мг, прежде всего 2,5 и 50 мг. Примеры включают 2,5, 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50 и 100 мг. Активный ингредиент можно вводить вплоть до трех раз в сутки, предпочтительно один или два раза в сутки.

Предпочтительный диапазон дозировки дутоглиптина при пероральном введении составляет от 50 до 400 мг/сутки, прежде всего от 100 до 400 мг/сутки. Предпочтительный диапазон количеств в фармацевтической композиции составляет от 50 до 400 мг. Примеры включают 50, 100, 200, 300 и 400 мг. Активный ингредиент можно вводить вплоть до трех раз в сутки, предпочтительно один или два раза в сутки.

В особом варианте ингибиторов ДПП-4 предлагаются пероральные ингибиторы ДПП-4, которые являются терапевтически эффективными при низких дозах, например при дозах <100 или <70 мг для пациента в сутки, предпочтительно <50 мг, более предпочтительно <30 или <20 мг, еще более предпочтительно от 1 до 10 мг (при необходимости разделенных на 1-4 однократные дозы, прежде всего 1 или 2 однократные дозы, например, одинакового размера), прежде всего от 1 до 5 мг (более предпочтительно 5 мг) для пациента в сутки, которые предпочтительно вводят перорально один раз в сутки, более предпочтительно в любое время дня вместе с приемом пищи или независимо от приема пищи. Таким образом, например, суточное пероральное количество (5 мг) препарата BI 1356 можно принимать один раз в сутки (т.е. принимать 5 мг препарата BI 1356 один раз в сутки) или два раза в сутки (т.е. принимать по 2,5 мг препарата BI 1356 два раза в сутки) в любое время дня вместе с приемом пищи или независимо от приема пищи.

В основном количество второго и/или третьего противодиабетического агента в комбинациях, комбинированных способах и/или комбинированных применениях по настоящему изобретению предпочтительно составляет величину в диапазоне от 1/5 до 1/1 количества, обычно рекомендуемого для лечения в режиме монотерапии с использованием указанного противодиабетического агента. Применение более низких дозировок индивидуального второго и/или третьего противодиабетического агента по сравнению с лечением в режиме монотерапии позволяет исключить или свести к минимуму возможную токсичность и неблагоприятные побочные действия, которые наблюдаются при использовании указанных агентов в качестве монотерапевтических средств.

Предпочтительный диапазон дозировки метформина при пероральном введении составляет от 250 до 3000 мг, прежде всего от 500 до 2000 мг/сутки. Предпочтительный диапазон количеств в фармацевтической композиции составляет от 250 до 1000 мг, прежде всего от 500 до 1000 мг или от 250 до 850 мг соответственно. Примеры включают 500, 750, 850 или 1000 мг. Предпочтительно указанные количества вводят один, два или три раза в сутки. Например, количества 500, 750 и 850 мг предпочтительно требуется вводить один, два или три раза в сутки, а количество 1000 мг предпочтительно требуется вводить один или два раза в сутки. Определенные композиции с контролируемым или замедленным высвобождением позволяют вводить дозу один раз в сутки. Метформин можно вводить, например, в форме коммерческих продуктов, выпускаемых под торговыми названиями GLUCOPHAGE™, GLUCOPHAGE-D™ или GLUCOPHAGE-XR™.

Предпочтительный диапазон дозировки пиоглитазона при пероральном введении составляет от 5 до 50 мг/сутки. Предпочтительный диапазон количеств в фармацевтической композиции составляет от 5 до

50 мг, от 10 до 45 мг и от 15 до 45 мг соответственно. Примеры включают 15, 30 или 45 мг. Предпочтительно указанные количества вводят один или два раза в сутки, предпочтительно один раз в сутки. Пиоглитазон можно вводить в форме коммерческого продукта, выпускаемого, например, под торговым названием ACTOS™.

Предпочтительный диапазон дозировки розиглитазона при пероральном введении составляет от 1 до 10 мг/сутки. Предпочтительный диапазон количеств в фармацевтической композиции составляет от 1 до 10 мг, от 2 до 8 мг, от 4 до 8 мг и от 1 до 4 мг. Примеры включают 1, 2, 4 или 8 мг. Предпочтительно указанные количества вводят один или два раза в сутки. Предпочтительно суточная доза не превышает 8 мг. Розиглитазон можно вводить в форме коммерческого продукта, выпускаемого, например, под торговым названием AVANDIA™.

Предпочтительный диапазон дозировки тиазолидиндиона (в отличие от пиоглитазона или розиглитазона, как описано выше) при пероральном введении составляет от 2 до 100 мг/сутки. Предпочтительный диапазон количеств в фармацевтической композиции для введения один, два или три раза в сутки составляет от 2 до 100 мг, от 1 до 50 мг и от 1 до 33 мг соответственно.

Предпочтительный диапазон дозировки глибенкламида при пероральном введении составляет от 0,5 до 15 мг, прежде всего от 1 до 10 мг/сутки. Предпочтительный диапазон количеств в фармацевтической композиции составляет от 0,5 до 5 мг, прежде всего от 1 до 4 мг. Примеры включают 1,0, 1,75 и 3,5 мг. Предпочтительно указанные количества вводят один, два или три раза в сутки. Глибенкламид можно вводить в форме коммерческого продукта, выпускаемого, например, под торговым названием EUGLUCON

Предпочтительный диапазон дозировки глимепирида при пероральном введении составляет от 0,5 до 10 мг, прежде всего от 1 до 6 мг/сутки. Предпочтительный диапазон количеств в фармацевтической композиции составляет от 0,5 до 10 мг, прежде всего от 1 до 6 мг. Примеры включают 1, 2, 3, 4 и 6 мг. Предпочтительно указанные количества вводят один, два или три раза в сутки, предпочтительно один раз в сутки. Глимепирид можно вводить в форме коммерческого продукта, выпускаемого, например, под торговым названием AMARYL™.

Предпочтительный диапазон дозировки гликвидона при пероральном введении составляет от 5 до 150 мг, прежде всего от 15 до 120 мг/сутки. Предпочтительный диапазон количеств в фармацевтической композиции составляет от 5 до 120 мг, прежде всего от 5 до 30 мг. Примеры включают 10, 20, 30 мг. Предпочтительно указанные количества вводят один, два, три или четыре раза в сутки. Гликвидон можно вводить в форме коммерческого продукта, выпускаемого, например, под торговым названием GLURENORM™.

Предпочтительный диапазон дозировки гliборнурида при пероральном введении составляет от 5 до 75 мг/сутки. Предпочтительный диапазон количеств в фармацевтической композиции составляет от 5 до 75 мг, прежде всего от 10 до 50 мг. Предпочтительно указанные количества вводят один, два или три раза в сутки.

Предпочтительный диапазон дозировки гликлазида при пероральном введении составляет от 20 до 300 мг, прежде всего от 40 до 240 мг/сутки. Предпочтительный диапазон количеств в фармацевтической композиции составляет от 20 до 240 мг, прежде всего от 20 до 80 мг. Примеры включают 20, 30, 40 и 50 мг. Предпочтительно указанные количества вводят один, два или три раза в сутки.

Предпочтительный диапазон дозировки глизоксепида при пероральном введении составляет от 1 до 20 мг, прежде всего от 1 до 16 мг/сутки. Предпочтительный диапазон количеств в фармацевтической композиции составляет от 1 до 8 мг, прежде всего от 1 до 4 мг. Предпочтительно указанные количества вводят один, два, три или четыре раза в сутки.

Предпочтительный диапазон дозировки толбутамида при пероральном введении составляет от 100 до 3000 мг, предпочтительно от 500 до 2000 мг/сутки. Предпочтительный диапазон количеств в фармацевтической композиции составляет от 100 до 1000 мг. Предпочтительно указанные количества вводят один или два раза в сутки.

Предпочтительный диапазон дозировки глипизида при пероральном введении составляет от 1 до 50 мг, прежде всего от 2,5 до 40 мг/сутки. Предпочтительный диапазон количеств в фармацевтической композиции для введения один, два или три раза в сутки составляет от 1 до 50 мг, от 0,5 до 25 мг и от 0,3 до 17 мг соответственно.

Предпочтительный диапазон дозировки натеглинида при пероральном введении составляет от 30 до 500 мг, прежде всего от 60 до 360 мг/сутки. Предпочтительный диапазон количеств в фармацевтической композиции составляет от 30 до 120 мг. Примеры включают 30, 60 и 120 мг. Предпочтительно указанные количества вводят один, два или три раза в сутки. Натеглинид можно вводить в форме коммерческого продукта, выпускаемого, например, под торговым названием STARLIX™.

Предпочтительный диапазон дозировки репаглинида при пероральном введении составляет от 0,1 до 16 мг, прежде всего от 0,5 до 6 мг/сутки.

Предпочтительный диапазон количеств в фармацевтической композиции составляет от 0,5 до 4 мг. Примеры включают 0,5, 1, 2 или 4 мг. Предпочтительно указанные количества вводят один, два, три или

четыре раза в сутки. Репаглинид можно вводить в форме коммерческого продукта, выпускаемого, например, под торговым названием NOVONORM™.

Предпочтительный диапазон дозировки акарбозы при пероральном введении составляет от 50 до 1000 мг, прежде всего от 50 до 600 мг/сутки.

Предпочтительный диапазон количеств в фармацевтической композиции составляет от 50 до 150 мг. Примеры включают 50 и 100 мг. Предпочтительно указанные количества вводят один, два, три или четыре раза в сутки. Акарбозу можно вводить в форме коммерческого продукта, выпускаемого, например, под торговым названием Crlucobay™.

Предпочтительный диапазон дозировки воглибозы при пероральном введении составляет от 100 до 1000 мг, прежде всего от 200 до 600 мг/сутки. Предпочтительный диапазон количеств в фармацевтической композиции составляет от 50 до 300 мг. Примеры включают 50, 100, 150, 200 и 300 мг. Предпочтительно указанные количества вводят один, два, три или четыре раза в сутки. Воглибозу можно вводить в форме коммерческого продукта, выпускаемого, например, под торговым названием Basen™ или Voghsan™.

Предпочтительный диапазон дозировки миглитола при пероральном введении составляет от 25 до 500 мг, прежде всего от 25 до 300 мг/сутки. Предпочтительный диапазон количеств в фармацевтической композиции составляет от 25 до 100 мг. Примеры включают 25, 50 и 100 мг. Предпочтительно указанные количества вводят один, два, три или четыре раза в сутки. Миглитол можно вводить в форме коммерческого продукта, выпускаемого, например, под торговым названием Crlyset™.

Предпочтительный диапазон дозировки аналогов ГПП-1, прежде всего эксенатида, составляет от 5 до 30 мкг, прежде всего от 5 до 20 мкг в сутки. Предпочтительный диапазон количеств в фармацевтической композиции составляет от 5 мкг до 10 мкг. Примеры включают 5 и 10 мкг. Предпочтительно указанные количества вводят один, два, три или четыре раза в сутки подкожной инъекцией. Эксенатид можно вводить в форме коммерческого продукта, выпускаемого, например, под торговым названием Byetta Композиция пролонгированного действия, предпочтительно предназначенная для введения подкожной инъекцией один раз в неделю, включает эксенатид в количестве от 0,1 до 3,0 мг, предпочтительно от 0,5 до 2,0 мг. Примеры включают 0,8 и 2,0 мг. Примером композиции эксенатида пролонгированного действия является продукт под торговым названием Byetta LAR™.

Предпочтительный диапазон дозировки лираглутида составляет от 0,5 до 3 мг, прежде всего от 0,5 до 2 мг/сутки. Предпочтительный диапазон количеств в фармацевтической композиции составляет от 0,5 до 2 мг. Примеры включают 0,6, 1,2 и 1,8 мг. Предпочтительно указанные количества вводят один или два раза в сутки подкожной инъекцией.

Количества ингибитора ДПП-4 и второго и/или третьего терапевтического агента в фармацевтической композиции, а также в способах и применениях по настоящему изобретению находятся в соответствующих диапазонах дозировки, как описано выше. Например, предпочтительные диапазоны дозировки в фармацевтической композиции, комбинации, способе и применении по настоящему изобретению включают линаглиптин в количестве от 0,5 до 10 мг (прежде всего от 1 до 5 мг, прежде всего от 2,5 или 5 мг) и/или необязательно метформин в количестве от 250 до 1000 мг (прежде всего 500, 850 или 1000 мг). Предпочтительным является пероральное введение один или два раза в сутки.

В комбинированных способах и комбинированных применениях по настоящему изобретению ингибитор ДПП-4 и второй и/или третий терапевтический агент вводят в комбинации, включая, но не ограничиваясь только ими, введение активных ингредиентов в одно и то же время, т.е. одновременно, или в основном в одно и то же время, или поочередное введение активных ингредиента, т.е. сначала вводят один или два активных ингредиента, а через некоторый период времени вводят другие два активных ингредиента или один активный ингредиент, т.е. по крайней мере два из трех активных ингредиентов вводят последовательно. Указанный период времени может изменяться в диапазоне от 30 мин до 12 ч. Введение в комбинации или поочередное введение осуществляют один, два, три или четыре раза в сутки, предпочтительно один или два раза в сутки.

При комбинированном введении ингибитора ДПП-4 и второго и/или третьего противодиабетического агента все три активных ингредиента могут присутствовать в единой лекарственной форме, например в одной таблетке или капсуле, или один или два активных ингредиента могут присутствовать в отдельной лекарственной форме, например, в двух различных или одинаковых лекарственных формах.

При поочередном введении один или два активных ингредиента присутствуют в отдельной лекарственной форме, например в двух различных или одинаковых лекарственных формах.

Таким образом, фармацевтическая комбинация по настоящему изобретению может представлять собой единые лекарственные формы, которые включают ингибитор ДПП-4 и второй и необязательно третий противодиабетический агент. В другом варианте фармацевтическая комбинация по настоящему изобретению может представлять собой две отдельные лекарственные формы, причем одна лекарственная форма включает ингибитор ДПП-4, а другая лекарственная форма включает второй и необязательно третий противодиабетический агент, или в случае тройной комбинации одна лекарственная форма включает ингибитор ДПП-4 и второй или третий противодиабетический агент, а другая лекарственная форма

включает третий или второй противодиабетический агент соответственно. В другом варианте в случае тройной комбинации фармацевтическая комбинация по настоящему изобретению может представлять собой три отдельные лекарственные формы, причем одна лекарственная форма включает ингибитор ДПП-4, вторая лекарственная форма включает второй противодиабетический агент, а третья лекарственная форма включает третий противодиабетический агент. В другом варианте в случае двойной комбинации фармацевтическая комбинация по настоящему изобретению может представлять собой две отдельные лекарственные формы, причем одна лекарственная форма включает ингибитор ДПП-4, а вторая лекарственная форма включает второй противодиабетический агент.

В объем настоящего изобретения включен случай, когда активный ингредиент необходимо вводить более часто, например два раза в сутки, по сравнению с другим активным ингредиентом(ами), который, например, необходимо вводить один раз в сутки. В связи с этим термин "введение в комбинации" включает также курс введения, когда сначала все активные ингредиенты вводят в комбинации, а через некоторый период времени снова вводят активный ингредиент, или наоборот.

Таким образом, настоящее изобретение включает также фармацевтические комбинации, которые представляют собой отдельные лекарственные формы, при этом одна лекарственная форма включает ингибитор ДПП-4 и второй и необязательно третий терапевтический агент, а другая лекарственная форма включает только второй и/или третий терапевтический агент.

В связи с этим настоящее изобретение включает также фармацевтические композиции или комбинации для раздельного, последовательного, одновременного, совместного, поочередного или хронологического применения активных ингредиентов или компонентов.

Фармацевтическую композицию, которая представляет собой отдельную лекарственную форму или множество лекарственных форм, предпочтительно набор компонентов, можно использовать при комбинированном лечении, что обеспечивает универсальный терапевтический подход в соответствии с индивидуальным потребностями пациента.

В первом варианте набор компонентов включает:

(а) первое отделение, содержащее лекарственную форму, включающую ингибитор ДПП-4 и по крайней мере один фармацевтически приемлемый носитель; и

(б) второе отделение, содержащее лекарственную форму, включающую второй противодиабетический агент и по крайней мере один фармацевтически приемлемый носитель; и необязательно

(в) третье отделение, содержащее лекарственную форму, включающую третий противодиабетический агент и по крайней мере один фармацевтически приемлемый носитель.

Во втором варианте набор компонентов включает:

(а) первое отделение, содержащее лекарственную форму, включающую ингибитор ДПП-4 и второй или третий противодиабетический агент, а также по крайней мере один фармацевтически приемлемый носитель; и

(б) второе отделение, содержащее лекарственную форму, включающую третий или второй противодиабетический агент, соответственно, и по крайней мере один фармацевтически приемлемый носитель.

В третьем варианте набор компонентов включает:

(а) первое отделение, содержащее лекарственную форму, включающую ингибитор ДПП-4 и по крайней мере один фармацевтически приемлемый носитель; и

(б) второе отделение, содержащее лекарственную форму, включающую второй и третий противодиабетический агент и по крайней мере один фармацевтически приемлемый носитель.

Возможен продукт, включающий фармацевтическую комбинацию, представляющую собой отдельные лекарственные формы по настоящему изобретению, и этикетку или листок-вкладыш, содержащие инструкции, в которых указано, что отдельные лекарственные формы следует вводить в комбинации.

В первом варианте продукт включает (а) фармацевтическую композицию, содержащую ингибитор ДПП-4 по настоящему изобретению, и (б) этикетку или листок-вкладыш, содержащие инструкции, в которых указано, что лекарственное средство можно или следует вводить, например, в комбинации с лекарственным средством, включающим второй противодиабетический агент по настоящему изобретению, или с фиксированной или нефиксированной комбинацией (например, лекарственным средством), включающей второй противодиабетический агент и третий противодиабетический агент по настоящему изобретению.

Во втором варианте продукт включает (а) второй противодиабетический агент по настоящему изобретению и (б) этикетку или листок-вкладыш, в которых содержатся инструкции, где указано, что лекарственное средство можно или следует вводить, например, в комбинации с лекарственным средством, включающим ингибитор ДПП-4 по настоящему изобретению, или с фиксированной или нефиксированной комбинацией (например, лекарственным средством), включающей ингибитор ДПП-4 и третий противодиабетический агент по настоящему изобретению.

В третьем варианте продукт включает (а) фармацевтическую композицию, содержащую ингибитор ДПП-4 по настоящему изобретению и второй противодиабетический агент по настоящему изобретению, и (б) этикетку или листок-вкладыш, в которых приводятся инструкции, где указано, что лекарственное

средство можно или следует вводить, например, в комбинации с лекарственным средством, включающим третий противодиабетический агент по настоящему изобретению.

Требуемую дозу фармацевтической композиции по настоящему изобретению обычно можно вводить в однократной суточной дозе или в виде разделенной суточной дозы, которую вводят через соответствующие периоды времени, например в виде двух, трех или более доз в сутки.

Фармацевтическую композицию можно перерабатывать в лекарственную форму для перорального, ректального, назального, местного (включая внутрибуккальное и подъязычное), чрескожного, вагинального или парентерального (включая внутримышечное, подкожное и внутривенное) введения в жидкой или твердой форме или в форме, пригодной для введения ингаляцией или вдуванием. Пероральное введение является предпочтительным. Составы при необходимости обычно представляют собой стандартные дискретные лекарственные формы, и их можно получить любым известным в фармацевтике методом. Все методы включают стадию смешивания активного ингредиента с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями, такими как жидкие носители или тонкодисперсные твердые носители, или используют оба типа носителей, а затем, при необходимости, получают продукт требуемой формы.

Фармацевтическую композицию можно перерабатывать в таблетки, гранулы, мелкие гранулы, порошки, капсулы, микротаблетки, мягкие капсулы, пилюли, пероральные растворы, сиропы, сухие сиропы, жевательные таблетки, пастилки, шипучие таблетки, капли, суспензии, быстрорастворимые таблетки, пероральные быстрораспадающиеся таблетки и т.п.

Фармацевтическая композиция и лекарственные формы предпочтительно включают один или более фармацевтически приемлемых носителей. Предпочтительными носителями являются "приемлемые" в смысле совместимости с другими ингредиентами композиции и отсутствия отрицательного действия на реципиента. Примеры фармацевтически приемлемых носителей известны специалисту в данной области техники.

Фармацевтические композиции, пригодные для перорального введения, обычно получают в виде дискретных форм, таких как капсулы, включая мягкие желатиновые капсулы, пакетики или таблетки (каждые из которых содержат предварительно определенное количество активного ингредиента), порошок или гранулы, раствор, суспензия или эмульсия, например сиропы, эликсиры или самоэмульгирующиеся системы доставки лекарственного средства (СЭСДЛС). Активные ингредиенты могут представлять собой также болюсы, кашки или пасты. Таблетки и капсулы для перорального введения содержат стандартные эксципиенты, например связующие агенты, наполнители, смазывающие вещества, дезинтегрирующие или увлажняющие агенты. На таблетки можно наносить покрытие известным методом. Пероральные жидкие препараты могут представлять собой, например, водные или масляные суспензии, растворы, эмульсии, сиропы или эликсиры или могут представлять собой сухой продукт, предназначенный для растворения в воде или другом пригодном носителе непосредственно перед использованием. Такие жидкие препараты содержат стандартные добавки, такие как суспендирующие агенты, эмульгирующие агенты, неводные носители (которые включают пищевые масла) или консерванты.

Фармацевтическую композицию по настоящему изобретению также можно перерабатывать в форму для парентерального введения (например, для инъекции, например, струйного или непрерывного вливания) и в стандартную лекарственную форму в ампулах, предварительно заполненных шприцах, контейнерах для вливания небольшого объема или контейнерах с многократными дозами с добавлением консерванта. Композиции могут представлять собой формы, такие как суспензии, растворы или эмульсии в масляных или водных носителях, и могут содержать технологические добавки, такие как суспендирующие, стабилизирующие и/или диспергирующие агенты. В другом варианте активные ингредиенты могут представлять собой порошок, полученный при выделении твердого вещества в стерильных условиях или лиофилизацией из раствора, предназначенный для растворения перед использованием в пригодном носителе, например в стерильной апирогенной воде.

Наиболее предпочтительной стандартной лекарственной формой фармацевтических композиций, пригодных для ректального введения, в состав которых входит твердый носитель, являются суппозитории. Пригодные носители включают масло какао и другие известные материалы, обычно используемые в данной области, и указанные суппозитории обычно получают при перемешивании активного(ых) соединения(ий) с размягченным(ми) или расплавленным(ми) носителем(ми), а затем охлаждают и придают форму методом формования.

При фармацевтическом введении теплокровным позвоночным, прежде всего человеку, соединения по настоящему изобретению обычно вводят в дозах от 0,001 до 100 мг/кг массы тела, предпочтительно в дозе 0,1-15 мг/кг, в каждом случае от 1 до 4 раз в сутки. Для указанной цели соединения, необязательно в комбинации с другими активными соединениями, можно смешивать с одним или более инертными стандартными носителями и/или разбавителями, например с кукурузным крахмалом, лактозой, глюкозой, микрокристаллической целлюлозой, стеаратом магния, поливинилпирролидоном, лимонной кислотой, винной кислотой, водой, смесью вода/этанол, смесью вода/глицерин, смесью вода/сорбит, смесью вода/полиэтиленгликоль, пропиленгликолем, цетилстеариловым спиртом, карбоксиметилцеллюлозой или жирными соединениями, такими как твердый жир, или их пригодными смесями, и перерабатывать в стандартные галеновые препараты, такие как плоские таблетки или таблетки с покрытием, капсулы, по-

рошки, суспензии или суппозитории.

Таким образом, фармацевтические композиции по настоящему изобретению, включающие ингибиторы ДПП-4, как определено в данном контексте, может получить специалист по известным в данной области методикам с использованием фармацевтически приемлемых эксципиентов для композиций. Примеры указанных эксципиентов включают, но не ограничиваясь только ими, разбавители, связующие, носители, наполнители, смазывающие вещества, агенты, повышающие текучесть, замедлители кристаллизации, дезинтегрирующие агенты, солюбилизаторы, красители, регуляторы pH, ПАВ и эмульгаторы.

Примеры пригодных разбавителей для соединений согласно варианту A включают порошкообразную целлюлозу, гидрофосфат кальция, эритрит, гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения, маннит, предварительно желатинизированный крахмал или ксилит. Среди указанных разбавителей наиболее предпочтительными являются маннит, гидроксипропилцеллюлоза с низкой степенью замещения и предварительно желатинизированный крахмал.

Примеры пригодных смазывающих веществ для соединений по варианту A включают тальк, полиэтиленгликоль, бегенат кальция, стеарат кальция, гидрированное касторовое масло или стеарат магния. Среди указанных смазывающих веществ наиболее предпочтительным является стеарат магния.

Примеры пригодных связующих для соединений по варианту A включают коповидон (сополимеры винилпирролидона и других виниловых производных), гидроксипропилметилцеллюлозу (ГПМЦ), гидроксипропилцеллюлозу (ГПЦ), поливинилпирролидон (повидон), предварительно желатинизированный крахмал или гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения (НС-ГПЦ). Среди указанных связующих наиболее предпочтительными являются коповидон и предварительно желатинизированный крахмал.

Примеры пригодных дезинтегрирующих агентов для соединений по варианту A включают кукурузный крахмал или кросповидон. Среди указанных дезинтегрирующих агентов наиболее предпочтительным является кукурузный крахмал.

Пригодные способы получения фармацевтических композиций ингибиторов ДПП-4 по варианту A настоящего изобретения включают

прямое таблетирование активного соединения из порошкообразных смесей с пригодными эксципиентами для таблетирования;

грануляцию в смеси с пригодными эксципиентами, последующее смешивание с пригодными эксципиентами и последующее таблетирование, а также нанесение пленочного покрытия или

упаковку порошкообразных смесей или гранул в капсулы.

Пригодные способы грануляции включают

влажную грануляцию в смесителе с высокой скоростью перемешивания с последующим высушиванием в псевдоожиженном слое;

грануляцию в одной установке;

грануляцию в псевдоожиженном слое или

сухую грануляцию (например, ротационным уплотнением) в смеси с пригодными эксципиентами и последующее таблетирование или упаковку в капсулы.

Типичная композиция ингибитора ДПП-4 по варианту A настоящего изобретения включает первый разбавитель - маннит, предварительно желатинизированный крахмал в качестве второго разбавителя с дополнительными свойствами связующего, связующий агент - коповидон, дезинтегрирующий агент - кукурузный крахмал, а также стеарат магния в качестве смазывающего вещества, при этом коповидон и/или кукурузный крахмал являются необязательными.

Более подробное описание лекарственных форм, композиций и способов введения ингибиторов ДПП-4 по настоящему изобретению приведено в научной литературе и/или в опубликованных патентных документах, прежде всего цитированных в данном контексте.

Фармацевтические композиции (или составы) можно упаковывать различными способами. Обычно изделие для распространения включает контейнер, который содержит фармацевтическую композицию в соответствующей форме. Таблетки обычно упаковывают в соответствующую первичную упаковку, удобную для транспортировки, распространения и хранения, а также обеспечивающую достаточно высокую стабильность композиции при продолжительном контактировании с окружающей средой при хранении. В качестве первичных контейнеров для таблеток используют флаконы или блистерные упаковки.

Пригодный флакон, например, для фармацевтической композиции или комбинации, включающей ингибитор ДПП-4 согласно варианту A по настоящему изобретению, изготовлен из стекла или полимера (предпочтительно полипропилена (ПП) или полиэтилена высокой плотности (ПЭВП)) и герметично закрыт завинчивающейся крышкой. Завинчивающуюся крышку снабжают безопасным затвором для защиты от детей (например, затвором типа "нажать и повернуть" ("press-and-twist")) для предотвращения или затруднения доступа детей к содержимому. При необходимости (например, в условиях высокой влажности) срок годности упакованной композиции можно продлить за счет дополнительного применения осушителя (такого как, например, бентонитовая глина, молекулярные сита или предпочтительно силикагель).

Пригодная блистерная упаковка, например, для фармацевтической композиции или комбинации, содержащей ингибитор ДПП-4 согласно варианту А настоящего изобретения, включает или состоит из верхней фольги (которая разрывается при извлечении таблеток) и нижней части (которая содержит ячейки для таблеток). Верхняя фольга может содержать металлическую фольгу, прежде всего алюминиевую фольгу или фольгу из алюминиевого сплава (например, толщиной от 20 до 45 мкм, предпочтительно от 20 до 25 мкм), на внутреннюю сторону которой нанесен термочувствительный полимерный слой (изолирующая сторона). Нижняя часть может содержать многослойную полимерную фольгу (такую как, например, поливинилхлорид (ПВХ) с покрытием из поливинилиденхлорида (ПВДХ) или фольга из ПВХ, ламинированная полихлортрифторэтиленом (ПХТФЭ)) или многослойную фольгу полимер/метал/полимер (такую как, например, ламинированная композиция ПВХ/алюминий/полиамид, полученная холодным формованием).

Изделие, кроме того, включает этикетку или листок-вкладыш, где приведены инструкции, обычно вкладываемые в коммерческие упаковки лекарственных препаратов, которые содержат информацию о показаниях, применении, дозировке, введении, противопоказаниях и/или предупреждениях, касающихся применения указанных лекарственных препаратов. В одном варианте на этикетке или листке-вкладыше в упаковке указано, что композицию можно использовать для любых целей, описанных в данном контексте.

Фармацевтические композиции и способы по настоящему изобретению характеризуются благоприятными действиями при лечении и профилактике заболеваний и состояний, как описано в данном контексте. Двойные комбинации характеризуются благоприятными действиями по сравнению с лечением активным ингредиентом в режиме монотерапии. Тройные комбинации характеризуются благоприятными действиями по сравнению с двойной терапией одним или двумя из трех активных ингредиентов. Благоприятные действия проявляются, например, в отношении эффективности, дозировки, частоты введения дозы, фармакодинамических свойств, фармакокинетических свойств, снижения побочных действий, удобного способа применения, согласия пациента и т.п.

Способы получения линаглиптина известны специалисту и описаны в литературе, прежде всего описаны в заявках WO 2002/068420, WO 2004/018468 или WO 2006/048427, содержание которых включено в настоящее описание в качестве ссылок. Полиморфные кристаллические модификации и композиции конкретных ингибиторов ДПП-4 описаны в заявках WO 2007/128721 и WO 2007/128724 соответственно, содержание которых в полном объеме включено в настоящее описание в качестве ссылок. Композиции конкретных ингибиторов ДПП-4 с метформином или другими компонентами комбинации описаны в заявке WO 2009/121945, содержание которой в полном объеме включено в настоящее описание в качестве ссылки.

Способы получения других ингибиторов ДПП-4 описаны в научной литературе и/или в опубликованных патентных документах, прежде всего цитированных в данном контексте.

Активные ингредиенты, прежде всего ингибитор ДПП-4 и/или второй и/или третий противодиабетический агент, могут присутствовать в виде фармацевтически приемлемой соли. Фармацевтически приемлемые соли включают, но не ограничиваясь только ими, соли неорганических кислот, таких как хлористоводородная кислота, серная кислота и фосфорная кислота, соли органических карбоновых кислот, таких как щавелевая кислота, уксусная кислота, лимонная кислота, яблочная кислота, бензойная кислота, малеиновая кислота, фумаровая кислота, винная кислота, янтарная кислота и глутаминовая кислота, а также соли органических сульфокислот, таких как метансульфоновая кислота и паратолуолсульфоновая кислота. Соли получают при смешивании соединения и кислоты в соответствующих количествах и соотношениях в растворителе и разлагающем агенте. Их также получают методом катионного или анионного обмена из других солей.

Активные ингредиенты или их фармацевтически приемлемые соли могут присутствовать в виде сольвата, такого как, гидрат или аддукт со спиртом.

В связи с тем, что различные метаболические функциональные нарушения в большинстве случаев развиваются одновременно, часто рекомендуется комбинировать ряд активных агентов с различными механизмами действия. Таким образом, в зависимости от диагностированных функциональных нарушений можно использовать улучшенный способ лечения, если комбинировать ингибитор ДПП-4 с активными соединениями, которые обычно используются для лечения соответствующих нарушений, такими как, например, одно или более активных соединений, выбранных из других противодиабетических соединений, прежде всего активных соединений, которые снижают уровень сахара в крови или уровень липидов в крови, повышают уровень липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) в крови, снижают кровяное давление, или которые назначают для лечения атеросклероза или ожирения.

Ингибиторы ДПП-4, упомянутые выше, кроме их применения для лечения в режиме монотерапии, можно также использовать в комбинации с другими активными соединениями, что приводит к улучшению результатов лечения. Указанное комбинированное лечение можно использовать в виде свободной комбинации соединений или в форме фиксированной комбинации, например, таблетки или капсулы. Необходимые для этого фармацевтические составы компонента комбинации являются коммерческими продуктами или их может получить специалист в данной области по стандартным методикам. Активные

соединения, которые можно получить в виде коммерческих фармацевтических композиций, описаны в предшествующем уровне техники, например в ежегодно издаваемом перечне лекарственных средств, в справочнике лекарственных средств "Rote Liste®" Федеральной ассоциации фармацевтической промышленности или в ежегодно обновляемом справочнике фирм-производителей о рецептурных лекарственных средствах "Physicians' Desk Reference".

Примеры компонентов противодиабетической комбинации включают метформин, сульфонилмочевины, такие как глибенкламид, толбутамид, глимепирид, глипизид, гликвидон, глиборнурид и гликлазид, натеглинид, репаглинид, тиазолидиндионы, такие как розиглитазон и пиоглитазон, модуляторы PPAR-γ (рецептор, активируемый пролифератором пероксисом), такие как метаглидазы, агонисты PPAR-γ, такие как ривоглитазон, митоглитазон, INT-131 или балаглитазон, антагонисты PPAR-γ, модуляторы PPAR-γ/α, такие как тезаглитазар, мураглитазар, алеглитазар, индеглитазар и KRP297, модуляторы PPAR-γ/α/δ, такие как лобеглитазон, активаторы AMPK, такие как AICAR, ингибиторы ацетил-KoA-карбоксилазы (ACC1 и ACC2), ингибиторы диацилглицерин-ацетилтрансферазы (DGAT), агонисты GCRP β-клеток поджелудочной железы, такие как агонисты SMT3-рецептора и GPR119, такие как агонисты GPR119, 5-этил-2-{4-[4-(4-тетразол-1-илфеноксиметил)тиазол-2-ил]пиперидин-1-ил}пиримидин или 5-[1-(3-изопропил[1,2,4]оксадиазол-5-ил)пиперидин-4-илметокси]-2-(4-метансульфонилфенил)пиридин, ингибиторы 11β-HSD, агонисты или аналоги FGF19, блокаторы α-глюкозидаз, такие как акарбоза, воглибоза и миглитол, антагонисты-α2, инсулин и аналоги инсулина, такие как инсулин человека, инсулин лизпро, инсулин глузилин, рДНК-инсулинаспарт, инсулин NPH, инсулин детемир, инсулин деглудек, инсулин трегопил, цинковая суспензия инсулина и инсулин гларгин, ГИП, амилин и аналоги амилина (например, прамлинтид или давалинтид), ГПП-1 и аналоги ГПП-1, такие как эксендин-4, например эксенатид, эксенатид LAR, лираглутид, таспоглутид, ликсизенатид (AVE-0010), LY-2428757, дулаглутид (LY-2189265), семаглутид или албиглутид, ингибиторы SGLT2, такие как дапаглифлозин, серглифлозин (KGT-1251), атиглифлозин, канаглифлозин, ипраглифлозин или тофоглифлозин, ингибиторы протеинтирозинфосфатазы (например, тродусквемин), ингибиторы глюкоза-6-фосфатазы, модуляторы фруктоза-1,6-бисфосфатазы, модуляторы гликогенфосфорилазы, антагонисты рецептора глюкагона, ингибиторы фосфоенолпируваткарбоксикиназы (PEPCK), ингибиторы пируватдегидрогеназакиназы (PDK), ингибиторы тирозинкиназ (от 50 до 600 мг), такие как рецепторная киназа PDGF (см. патент EP-A-564409, заявку WO 98/35958, патент US 5093330, заявки WO 2004/005281 и WO 2006/041976) или серин/треонинкиназ, модуляторы глюкокиназы/регуляторных белков, включая активаторы глюкокиназ, ингибиторы гликогенсинтазакиназы, ингибиторы инозит-5-фосфатазы типа 2, содержащей SH2-домен (SHIP2), ингибиторы IKK, такие как салицилат в высокой дозе, ингибиторы JNK1, ингибиторы C-θ-протеинкиназы, β-3 агонисты, такие как ритобегрон, YM 178, солабегрон, талибегрон, N-5984, GRC-1087, рафабегрон, FMP825, ингибиторы альдозаредуктазы, такие как AS 3201, зенарестат, фидарестат, эпалрестат, ранирестат, NZ-314, CP-744809 и CT-112, ингибиторы SGLT-1 или SGLT-2, такие как, например, дапаглифлозин, серглифлозин, атиглифлозин, канаглифлозин или (1S)-1,5-ангидро-1-[3-(1-бензотиофен-2-илметил)-4-фторфенил]-D-глюцитол, ингибиторы каналов KV 1.3, модуляторы GPR40, такие как, например, [(3S)-6-({2',6'-диметил-4'-[3-(метилсульфонил)пропокси]бифенил-3-ил}метокси)-2,3-дигидро-1-бензофуран-3-ил]уксусная кислота, ингибиторы SCD-1, антагонисты CCR-2, агонисты допаминового рецептора (мезилат бромкриптина (циклосет)), 4-(3-(2,6-диметилбензилокси)фенил)-4-оксобутановая кислота, стимуляторы сиртуина, а также другие ингибиторы ДПП-4.

Метформин обычно назначают в дозах от приблизительно 500 до 2000 мг, вплоть до 2500 мг/сутки с использованием различных курсов лечения от приблизительно 100 до 500 мг, или от 200 до 850 мг (1-3 раза в сутки), или приблизительно от 300 до 1000 мг один или два раза в сутки или в форме с замедленным высвобождением метформина в дозах приблизительно от 100 до 1000 мг, ил, предпочтительно от 500 до 1000 мг один или два раза в сутки, или приблизительно от 500 до 2000 мг один раз в сутки. Конкретные дозировки включают 250, 500, 625, 750, 850 и 1000 мг гидрохлорида метформина.

Для детей в возрасте от 10 до 16 лет рекомендованная начальная доза метформина составляет 500 мг один раз в сутки. Если указанная доза не обеспечивает адекватные результаты, дозу увеличивают до 500 мг два раза в сутки. Затем дозу увеличивают каждый раз на 500 мг один раз в неделю до максимальной суточной дозы 2000 мг, которую вводят в разделенных дозах (например, в 2 или 3 разделенных дозах). Метформин можно принимать во время приема пищи, чтобы снизить тошноту.

Доза пиоглитазона обычно составляет приблизительно 1-10, 15, 30 или 45 мг один раз в сутки.

Розиглитазон обычно назначают в дозах от 4 до 8 мг один раз (или разделяют на две дозы) в сутки (типичные дозы составляют 2, 4 и 8 мг).

Глибенкламид (глибурид) обычно назначают в дозах от 2,5-5 до 20 мг один раз (или разделяют на две дозы) в сутки (типичные дозы составляют 1,25, 2,5 и 5 мг),или вводят микронизированный глибенкламид в дозе от 0,75-3 до 12 мг один раз (или разделят на две дозы) в сутки (типичные дозы составляют 1,5, 3, 4,5 и 6 мг).

Глипизид обычно назначают в дозах от 2,5 до 10-20 мг один раз (вплоть до 40 мг, разделенных на две дозы) в сутки (типичные дозы составляют 5 мг и 10 мг) или глибенкламид вводят в форме с замед-

ленным высвобождением в дозе от 5 до 10 мг (вплоть до 20 мг) один раз в сутки (типичные дозы составляют 2,5, 5 и 10 мг).

Глимепирид обычно назначают в дозах от 1-2 до 4 мг (вплоть до 8 мг) один раз в сутки (типичные дозы составляют 1, 2 и 4 мг).

Двойную комбинацию глибенкламид/метформин обычно назначают в дозах от 1,25 мг/250 мг один раз в сутки до 10 мг/1000 мг два раза в сутки (типичные дозы составляют 1,25 мг/250 мг, 2,5 мг/500 мг и 5 мг/500 мг).

Двойную комбинацию глипизид/метформин обычно назначают в дозах от 2,5 мг/250 мг до 10 мг/1000 мг два раза в сутки (типичные дозы составляют 2,5 мг/250 мг, 2,5 мг/500 мг и 5 мг/500 мг).

Двойную комбинацию глимепирид/метформин обычно назначают в дозах от 1 мг/250 мг до 4 мг/1000 мг два раза в сутки.

Двойную комбинацию розиглитазон/глимепирид обычно назначают в дозах от 4 мг/1 мг один или два раза в сутки до 4 мг/2 мг два раза в сутки (типичные дозы составляют 4 мг/1 мг, 4 мг/2 мг, 4 мг/4 мг, 8 мг/2 мг и 8 мг/4 мг).

Двойную комбинацию пиоглитазон/глимепирид обычно назначают в дозах от 30 мг/2 мг до 30 мг/4 мг один раз в сутки (типичные дозы составляют 30 мг/4 мг и 45 мг/4 мг).

Двойную комбинацию розиглитазон/метформин обычно назначают в дозах от 1 мг/500 мг до 4 мг/1000 мг два раза в сутки (типичные дозы составляют 1 мг/500 мг, 2 мг/500 мг, 4 мг/500 мг, 2 мг/1000 мг и 4 мг/1000 мг).

Двойную комбинацию пиоглитазон/метформин обычно назначают в дозах от 15 мг/500 мг один или два раза в сутки до 15 мг/850 мг три раза в сутки (типичные дозы составляют 15 мг/500 мг и 15 мг/850 мг).

Натеглинид, стимулятор секреции инсулина, не являющийся сульфонилмочевиной, обычно назначают в дозах от 60 до 120 мг во время приема пищи (вплоть до 360 мг/сутки, типичные дозы составляют 60 и 120 мг), репаглинид обычно назначают в дозах от 0,5 до 4 мг во время приема пищи (вплоть до 16 мг/сутки, типичные дозы составляют 0,5, 1 и 2 мг). Двойную комбинацию репаглинид/метформин обычно назначают в дозах 1 мг/500 мг и 2 мг/850 мг.

Акарбозу обычно назначают в дозах от 25 до 100 мг во время приема пищи. Миглитол обычно назначают в дозах от 25 до 100 мг во время приема пищи.

Примеры компонентов комбинаций, которые снижают уровень липидов в крови, включают ингибиторы гидроксиметилглутарил-кофермент А-редуктазы (HMG-KoA-редуктазы), такие как симвастатин, аторвастатин, ловастатин, флувастатин, правастатин, питавастатин и розувастатин, фибраты, такие как безафибрат, фенофибрат, клофибрат, гемфиброзил, этофибрат и этофиллинклофибрат, никотиновую кислоту и ее производные, такие как аципимокс, агонисты PPAR-α, агонисты PPAR-δ, ингибиторы ацилкофермент А/холестеринацилтрансферазы (ACAT, EC 2.3.1.26), такие как авазимиб, ингибиторы резорбции холестерина, такие как эзетимиб, соединения, которые связываются с желчной кислотой, такие как холестирамин, колестипол и колесевелам, ингибиторы транспорта желчных кислот, активные соединения, модулирующие ЛПВП, такие как D4F, обратный D4F, активные соединения, модулирующие LXR, а также активные соединения, модулирующие FXR, ингибиторы CETP, такие как торцетрапиб, JTT-705 (далцетрапиб) или соединение 12, описанное в заявке WO 2007/005572 (анацетрапиб), модуляторы рецепторов липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), ингибиторы MTP (например, ломитапид), а также антисмысловая РНК, кодирующая ApoB100.

Доза аторвастатина обычно составляет от 1 до 40 мг или от 10 до 80 мг один раз в сутки.

Примеры компонентов комбинаций, которые снижают кровяное давление, включают β-блокаторы, такие как атенолол, бизопролол, целипролол, метопролол и карведилол, диуретики, такие как гидрохлортиазид, хлорталидон, ксипамид, фуросемид, пиретанид, торасемид, спиронолактон, эплеренон, амилорид и триамтерен, блокаторы кальциевых каналов, такие как амлодипин, нифедипин, нитрендипин, низолдипин, никардипин, фелодипин, лацидипин, лерканипидин, манидипин, израдипин, нилвадипин, верапамил, галлопамил и дилтиазем, ингибиторы АКФ, такие как рамиприл, лизиноприл, цилазаприл, хинаприл, каптоприл, эналаприл, беназеприл, периндоприл, фозиноприл и трандолаприл, а также блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), такие как телмисартан, кандесартан, валсартан, лосартан, ирбесартан, олмесартан, азилсартан и эпросартан.

Доза телмисартана обычно составляет от 20 до 320 мг или от 40 до 160 мг/сутки.

Примеры компонентов комбинаций, которые повышают уровень ЛПВП в крови, включают ингибиторы белка-переносчика эфиров холестерина (CETP), ингибиторы эндотелиальной липазы, регуляторы ABC1, антагонисты LXRα, агонисты LXRβ, агонисты PPAR-δ, регуляторы LXRα/β и соединения, которые повышают экспрессию и/или концентрацию в плазме аполипопротеина A-I.

Примеры компонентов комбинаций, предназначенных для лечения ожирения, включают сибутрамин, тетрагидролипстатин (орлистат), ализим (цетилистат), дексфенфлурамин, аксокин, антагонисты каннабиноидных рецепторов 1, такие как антагонист CB1 - римонобант, антагонисты рецептора MCH-1, агонисты рецептора MC4, антагонисты NPY5 и NPY2 (например, велнеперит), агонисты β3-AR, такие

как SB-418790 и AD-9677, агонисты рецептора 5HT2c, такие как APD 356 (лорказерин), ингибиторы миостатина, Acrp30 и адипонектин, ингибиторы стероил-кофермент А-десатуразы (SCD1), ингибиторы синтазы жирных кислот (FAS), агонисты рецептора CCK, модуляторы рецепторов грелина, Pyy 3-36, антагонисты орексиновых рецепторов и тезофензин, а также двойные комбинации бупропион/налтрексон, бупропион/зонизамид, топирамат/фентермин и прамлинтид/метрелептин.

Примеры компонентов комбинаций, предназначенных для лечения атеросклероза, включают ингибиторы фосфолипазы А2, ингибиторы тирозинкиназ (от 50 до 600 мг), таких как рецепторная киназа PDGF (см. патент EP-A-564409, заявку WO 98/35958, патент US 5093330, заявки WO 2004/005281 и WO 2006/041976), антитела против оксЛПНП и вакцины против оксЛПНП, препараты apoA-1 Milano, ASA, а также ингибиторы VCAM-1.

Объем настоящего изобретения не ограничен конкретными вариантами его осуществления, описанными в данном контексте. На основании настоящего описания специалистам в данной области техники представляются очевидными различные модификации настоящего изобретения наряду с модификациями, описанными в данном контексте. Указанные модификации включены в объем настоящего изобретения и в прилагаемые пункты формулы изобретения.

Все заявки на выдачу патентов, цитированные в данном контексте, в полном объеме включены в настоящее описание в качестве ссылок.

Другие варианты осуществления, признаки и преимущества настоящего изобретения представляются очевидными из следующих примеров. Следующие примеры предназначены для иллюстрации сущности настоящего изобретения и не ограничивают его объем.

Примеры

Пример 1.

BI 1356, эффективный и селективный ингибитор ДПП-4, является безопасным и эффективным для пациентов с неадекватным контролем диабета типа 2, несмотря на лечение метформином Эффективность и безопасность препарата BI 1356 (1 мг, 5 мг или 10 мг один раз в сутки), эффективного и селективного ингибитора дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4), оценивали с участием пациентов с диагнозом диабет типа 2 (ДТ2), прошедших курс лечения метформином (МЕТ, ≥1 г ежедневно), у которых наблюдался неадекватный контроль (исходный уровень HbA1c составлял 7,5-10,0%). Действие препарата сравнивали с дополнительным лечением плацебо (ПБО) или с лечением глимепиридом с открытой этикеткой (ГЛИМ, от 1 до 3 мг один раз в сутки) в ходе рандомизированного испытания в течение 12 недель двойным слепым методом. Противодиабетическое лекарственное средство, отличающееся от метформина, отмывали в течение 6 недель (у 34,7% пациентов).

В качестве первичного конечного параметра использовали изменение исходного уровня HbA1c, скорректированного с учетом предшествующего противодиабетического медикаментозного лечения. 333 пациента (исходный средний уровень HbA1c составлял 8,3%, исходный средний уровень глюкозы в плазме натощак (ГПН) составлял 185 мг/дл) рандомизировали в группы лечения препаратом BI 1356, ПБО или ГЛИМ с открытой этикеткой. Через 12 недель лечение препаратом BI 1356 обеспечивало значительное скорректированное с учетом плацебо среднее снижение уровня HbA1c (доза BI 1356 - 1 мг, n=65, снижение составляло -0,39%, доза 5 мг, n=66, снижение составляло -0,75%, доза 10 мг, n=66, снижение составляло -0,73%). У пациентов, получавших ГЛИМ, наблюдалось лишь незначительное скорректированное с учетом ПБО среднее снижение уровня HbA1c на неделе 12 (n=64, снижение составляло -0,90%). При лечении препаратом BI 1356 на неделе 12 наблюдалось статистически значимое снижение уровня ГПН по сравнению с исходным уровнем (доза 1 мг, снижение составляло -19 мг/дл, доза 5 мг, снижение составляло -35 мг/дл, доза 10 мг, снижение составляло -30 мг/дл). Следовательно, для уровней HbA1c и ГПН наблюдалась дозозависимая ответная реакция, достигающая плато для дозы 5 мг препарата BI 1356. Указанная доза обеспечивала ингибирование ДПП-4 на >80% у >80% пациентов на неделе 12.

В целом, у 106 пациентов (43,1%) побочные действия (ПД) развивались с одинаковой частотой во всех группах лечения. Наиболее часто регистрировали эпизоды ринофарингита (7,5%), диареи (3,3%) и тошноты (3,0%). При лечении препаратом BI 1356 или ПБО эпизоды гипогликемии, связанной с приемом лекарственного средства, не регистрировали, однако указанную гипогликемию регистрировали у трех пациентов, получавших ГЛИМ. У десяти пациентов (3,7%) наблюдали серьезные ПД, но ни один из указанных эпизодов не был связан с лекарственным средством.

Дополнительное лечение препаратом BI 1356 пациентов с диагнозом ДТ2 и неадекватным контролем в ходе лечения МЕТ в отдельности обеспечивает клинически соответствующее и статистически значимое снижение уровня HbA1c. При комбинированном лечении препаратом BI 1356 (1, 5 и 10 мг) наряду с лечением МЕТ наблюдается достаточно высокая переносимость, при этом эпизоды гипогликемии не зарегистрированы. Частота ПД при лечении препаратом BI 1356 сопоставима с частотой развития ПД при лечении ПБО.

Пример 2.

Пригодность ингибитора ДПП-4 или комбинации по настоящему изобретению для обеспечения эффекта по настоящему изобретению (например, для благоприятного действия на гликемический контроль) можно оценивать в ходе клинических испытаний.

Например, эффективность и безопасность ингибитора ДПП-4 по настоящему изобретению (например, 5 мг линаглиптина, вводимого перорально один раз в сутки) оценивали в ходе рандомизированного испытания двойным слепым методом в параллельных группах с контролем плацебо с участием пациентов с диагнозом диабет типа 2 с недостаточным гликемическим контролем (уровень HbA1c составлял от 7,0 до 10%, или от 7,5 до 10%, или от 7,5 до 11%), несмотря на лечение одним или двумя стандартными гипогликемическими агентами, например, выбранными из метформина, тиазолидиндионов (например, пиоглитазон), сульфонилмочевин, глинидов, ингибиторов α-глюкозидазы, ГПП-1 или аналогов ГПП-1, а также инсулина или аналогов инсулина.

В ходе указанного испытания при введении лекарственного средства, сульфонилмочевины, эффективность и безопасность ингибитора ДПП-4 по настоящему изобретению сравнивали с плацебо, которые вводили в качестве дополнительного лечения к основному лечению сульфонилмочевиной (подготовительный период в течение 2 недель с введением плацебо, лечение двойным слепым методом в течение 18 недель, затем после завершения курса лечения обследование пациентов в течение 1 недели, основное лечение постоянной дозой лекарственного средства, сульфонилмочевины, в ходе всего периода испытаний, включая подготовительный период с введением плацебо).

Эффективность указанного лечения оценивали при определении уровня HbA1c, при сравнении с исходным уровнем и/или с уровнем в группе плацебо. Значительное изменение уровня HbA1c по сравнению с исходным уровнем и/или с уровнем в группе плацебо свидетельствует об эффективности ингибитора ДПП-4 при лечении. Эффективность лечения можно также оценивать по уровням глюкозы в плазме крови натощак, при сравнении с исходными уровнями и/или с уровнями в группе плацебо. Значительное снижение концентраций глюкозы в плазме крови натощак свидетельствует об эффективности лечения. Кроме того, если в ходе лечения наблюдается требуемая ответная реакция (т.е. уровень HbA1c в результате лечения составляет <7%), то это также свидетельствует об эффективности лечения.

Безопасность и переносимость лечения оценивали при обследовании пациентов и по соответствующим изменениям исходного состояния, например частоты и интенсивности отрицательных явлений (таких как, например, эпизоды гипогликемии или т.п.), или по увеличению массы тела.

Пример 3.

Лечение предиабета.

Эффективность фармацевтической композиции или комбинации по настоящему изобретению при лечении предиабета, характеризующегося патологическими уровнями глюкозы натощак и/или нарушенной толерантностью к глюкозе, можно оценивать в ходе клинических испытаний. В ходе испытаний в течение более короткого периода (например, в течение 2-4 недель) после завершения курса лечения эффективность лечения оценивали по уровням глюкозы натощак и/или по уровням глюкозы после приема пищи или после проведения нагрузочного теста (перорального глюкозотолерантного теста (пГТТ) или теста на толерантность к пище после приема определенных пищевых продуктов) с целью исследования и сравнения указанных уровней с уровнями до начала испытания и/или с уровнями в группе плацебо. Кроме того, до начала курса лечения и после его завершения можно оценивать уровень фруктозамина и сравнивать его с исходным уровнем и/или с уровнем в группе плацебо. Значительное снижение уровней глюкозы натощак или после приема пищи свидетельствует об эффективности лечения. В ходе испытаний в течение более длительного периода (в течение 12 недель или более) эффективность лечения оценивали по уровню HbA1c, при сравнении его с исходным уровнем и/или с уровнем в группе плацебо. Значительное изменение уровня HbA1c по сравнению с исходным уровнем и/или с уровнем в группе плацебо свидетельствует об эффективности ингибиторов ДПП-4 или комбинаций по настоящему изобретению для лечения предиабета.

Пример 4.

Профилактика явного диабета типа 2.

Целью лечения пациентов с патологическим уровнем глюкозы натощак и/или нарушенной толерантностью к глюкозе (предиабет) также является профилактика развития явного диабета типа 2. Эффективность лечения можно оценивать при проведении сравнительного клинического исследования, в ходе которого пациенты с диагнозом предиабет в течение продолжительного периода (например, в течение 1-5 лет) проходили курс лечения фармацевтической композицией или комбинацией по настоящему изобретению или плацебо или курс немедикаментозного лечения или курс лечения другими лекарственными средствами. В ходе курса лечения и при его завершении по уровню глюкозы натощак и/или по результатам нагрузочного теста (например, пГТТ) определяли число пациентов, у которых наблюдался явный диабет типа 2, т.е. число пациентов, у которых уровень глюкозы натощак составлял >125 мг/дл, и/или по результатом пГТТ уровень глюкозы через 2 ч составлял >199 мг/дл. Значительное снижение числа пациентов, у которых наблюдался явный диабет типа 2 при лечении ингибитором ДПП-4 или комбинацией по настоящему изобретению по сравнению с одним из других типов лечения, свидетельствует об эффективности профилактики перехода от предиабета к явному диабету.

Пример 5.

Лечение диабета типа 2.

Лечение пациентов с диагнозом диабет типа 2 фармацевтической композицией или комбинацией по настоящему изобретению кроме кратковременного улучшения метаболизма глюкозы позволяет предотвратить нарушение метаболизма в течение продолжительного периода. Указанное можно наблюдать при сравнении пациентов, которые проходили курс лечения фармацевтической композицией или комбинацией по настоящему изобретению в течение более продолжительного периода, например, в течение от 3 месяцев до 1 г или даже от 1 г до 6 лет, с пациентами, которые проходили курс лечения другими противодиабетическими лекарственными средствами. Доказательством терапевтической эффективности в сравнении с пациентами, которые проходили курс лечения другими противодиабетическими лекарственными средствами, является отсутствие или только незначительное повышение уровня глюкозы натощак и/или уровня HbA1c. Другое доказательство терапевтической эффективности обеспечивается, если ухудшение метаболизма глюкозы (например, повышение уровня HbA1c до величины >6,5 или >7%), при котором рекомендуется лечение дополнительным пероральным противодиабетическим лекарственным средством или инсулином или аналогом инсулина, наблюдается у значительно меньшего процента пациентов, проходивших курс лечения фармацевтической композицией или комбинацией по настоящему изобретению, по сравнению с пациентами, которые проходили курс лечения другими лекарственными средствами.

Пример 6.

Лечение резистентности к инсулину.

Эффективность лечения оценивали в ходе клинических испытаний, проводимых в течение различных периодов времени (например, от 2 недель до 12 месяцев), с использованием гиперинсулинемического-эугликемического клэмп-теста. Значительное повышение скорости вливания глюкозы при завершении испытания по сравнению с исходным значением или по сравнению с группой плацебо или с группой пациентов, которые проходили другой курс лечения, свидетельствует об эффективности ингибитора ДПП-4, фармацевтической композиции или комбинации по настоящему изобретению при лечении резистентности к инсулину.

Пример 7.

Лечение гипергликемии.

Эффективность лечения пациентов с гипергликемией оценивали в ходе клинических испытаний, проводимых в течение различных периодов времени (например, от 1 сут до 12 месяцев), определяя уровень глюкозы натощак или после приема пищи (например, после приема пищи или проведения нагрузочного теста с пГТТ или после приема определенных пищевых продуктов). Значительное снижение указанных уровней глюкозы в ходе испытания или при завершении испытания по сравнению с исходным уровнем или по сравнению с группой плацебо или с группой пациентов, которые проходили другой курс лечения, свидетельствует об эффективности ингибитора ДПП-4, фармацевтической композиции или комбинации по настоящему изобретению при лечении гипергликемии.

Пример 8.

Профилактика микро- или макрососудистых осложнений.

Лечение пациентов с диагнозом диабет типа 2 или предиабет ингибитором ДПП-4, фармацевтической композицией или комбинацией по настоящему изобретению предотвращает или снижает риск развития микрососудистых осложнений (например, диабетической невропатии, диабетической ретинопатии, диабетической нефропатии, диабетической стопы, диабетической язвы) или макрососудистых осложнений (например, инфаркта миокарда, острого коронарного синдрома, нестабильной стенокардии, стабильной стенокардии, инсульта, окклюзионного заболевания периферической артерии, кардиомиопатии, сердечной недостаточности, нарушений сердечного ритма, васкулярного рестеноза). Лечение пациентов с диагнозом диабет типа 2 или предиабет фармацевтической композицией или комбинацией по настоящему изобретению проводили в течение продолжительного периода времени, например в течение 1-6 лет, и сравнивали с пациентами, которые проходили курс лечения другими противодиабетическими лекарственными средствами или плацебо. Доказательством терапевтической эффективности по сравнению с пациентами, которые проходили курс лечения другими противодиабетическими лекарственными средствами или плацебо, может служить более низкое число одиночных или множественных осложнений. В случае макрососудистых явлений, диабетической стопы и/или диабетической язвы указанные числа рассчитывали с использованием анамнеза и различных методов анализа. В случае диабетической ретинопатии эффективность лечения определяли компьютеризированным методом при освещении и исследовании глазного дна или другими офтальмологическими методами. В случае диабетической невропатии в дополнение к анамнезу и клиническому обследованию определяли скорость проводимости нерва с использованием, например, откалиброванного камертона. При диабетической нефропатии перед началом исследования, в ходе его проведения и при завершении, определяли следующие параметры: секрецию альбумина, клиренс креатинина, концентрацию сывороточного креатинина, период времени до увеличения концентрации сывороточного креатинина в два раза, период времени до развития состояния, при котором требуется диализ.

Пример 9.

Лечение метаболического синдрома.

Эффективность ингибитора ДПП-4, фармацевтической композиции или комбинации по настоящему изобретению можно оценивать в ходе клинических испытаний, проводимых в течение различных периодов времени (например, от 12 недель до 6 лет), по уровню глюкозы натощак или после приема пищи (например, после приема пищи или проведения нагрузочного теста с пГТТ или после приема определенных пищевых продуктов) или по уровню HbA1c. Значительное снижение указанных уровней глюкозы или уровней HbA1c в ходе проведения или при завершении испытания по сравнению с исходным уровнем или по сравнению с группой плацебо или с группой пациентов, которые проходили другой курс лечения, свидетельствует об эффективности активного соединения или комбинации активных соединений при лечении метаболического синдрома. Примеры включают снижение систолического и/или диастолического кровяного давления, снижение уровня триглицеридов в плазме, снижение общего холестерина или холестерина ЛПНП, повышение холестерина ЛПВП или снижение массы тела по сравнению с исходным значением в начале испытания или по сравнению с группой пациентов, получавших плацебо или проходивших курс другого лечения.

Пример 10.

Терапевтическая ответная реакция на лечение ингибитором ДПП-4ю

Образцы геномной ДНК конкретных пациентов, принимавших участие в клиническом испытании (например, описанном в данном контексте клиническом испытании) ингибитора ДПП-4 (например, линаглиптина, который вводили, например, перорально в дозе 5 мг ежедневно необязательно в комбинации с одним или более другими противодиабетическими агентами), получали и генотипировали для выявления варианта(ов) (например, полиморфизмов) в одном или более генах-кандидатов, выбранных из TCF7L2, KCNJ11, PPARG и GLP1R, прежде всего генотипа риска TCF7L2, описанного в данном контексте, и оценивали по отношению к ответной реакции каждого пациента в ходе клинического испытания (см., например, пример 21). Взаимосвязь между вероятностью (например, повышенной, сниженной или отсутствием вероятности) благоприятной ответной реакции на лечение ингибитором ДПП-4 (например, благоприятного изменения уровня HbA1c) и генетическими вариантами (например, генотипами риска TCF7L2) или эталонными маркерами можно оценивать с использованием статического анализа результатов генотипирования.

Таким образом, вероятность благоприятной ответной реакции индивидуума в результате лечения указанного индивидуума ингибитором ДПП-4 можно оценивать при указанном генотипировании образца нуклеиновой кислоты индивидуума, например при выявлении одного или более однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) в гене TCF7L2, например одного ОНП, выбранного из rs7903146, rs12255372 и rs10885406, или при выявлении соответствующего генотипа дикого типа (см., например, пример 21).

Способы генотипирования, т.е. выявления генетических вариантов (например, полиморфизмов, прежде всего описанных в данном контексте) образцов нуклеиновых кислот пациентов, известны в данной области. Например, молекулярно-генетические способы выявления однонуклеотидных полиморфизмов, например, в гене TCF7L2 основаны на секвенировании генов, микроматричном анализе или анализе методом ПЦР.

Пример 11.

Лечение в режиме монотерапии линаглиптином повышает гликемический контроль и показатели функции β-клеток при диабете типа 2.

Эффективность лечения в режиме монотерапии линаглиптином (ЛИ, 5 мг один раз в сутки) сравнивали с плацебо (ПБО) в ходе рандомизированного испытания в течение 24 недель двойным слепым методом в параллельных группах с контролем плацебо в нескольких медицинских центрах с участием пациентов, которые ранее не проходили курс лечения лекарственными средствами (наивные пациенты) или ранее прошли курс лечения (леченые пациенты), с диагнозом сахарный диабет типа 2 (СДТ2, исходный уровень HbA1c составлял 4,9-10,6%). После подготовительного периода в течение 2 недель с введением плацебо (проходившие ранее курс лечения пациенты не проходили курс медикаментозного лечения в течение 4 недель до подготовительного периода) пациентов рандомизировали в группы, в которых вводили ЛИ (n=336) или ПБО (n=167). В группы включали пациентов с аналогичными исходными средними демографическими данными (уровень HbA1c составлял 8,0% (стандартное отклонение (СО) 0,87), уровень глюкозы в плазме натощак (ГПН) составлял 166,0 мг/дл (СО 41,1), индекс массы тела (ИМТ) составлял 29,05 кг/м^2 (СО 4,81), возраст составлял 55,7 лет (СО 10,2)). Первичным параметром являлось изменение исходного уровня HbA1c через 24 недели после начала лечения. При лечении ЛИ изменение уровня HbA1c, скорректированное с учетом ПБО, относительно исходного уровня составило -0,69% ($p<0,0001$) при непрерывном снижении уровня HbA1c в течение времени от -0,46% на неделе 6 до -0,69% на неделе 24 (в обоих случаях $p<0,0001$). У пациентов группы ЛИ вероятность снижения уровня HbA1c ≥0,5% на неделе 24 в >4 раза превышала вероятность в группе ПБО (47,1 по сравнению с 19,0%, $p<0,0001$). В случае пациентов с исходным уровнем HbA1c ≥7,0% на неделе 24 требуемое снижение уровня HbA1c до величины <7,0% наблюдалось у значительно большего числа пациентов, проходивших

курс лечения ЛИ, по сравнению с пациентами, получавшими ПБО (25,2 по сравнению с 11,6%, отношение шансов 2,9, p=0,0006). Для пациентов с исходными уровнями HbA1c ≥9,0% наблюдалось наиболее значительное снижение уровня HbA1c (-0,86%) по сравнению с исходным уровнем. Улучшение уровня ГПН составляло -23,3 мг/дл (p<0,0001) по сравнению с группой ПБО. По результатам теста на толерантность к пище на неделе 24 у пациентов группы ЛИ наблюдалось более значительное снижение скорректированного среднего изменения уровня глюкозы через 2 ч после приема пищи (УГП) относительно исходного уровня (-58,4 мг/дл, p<0,0001) по сравнению с группой ПБО. Изменения индекса ГМО-%В (5,02 в группе ЛИ по сравнению с -17,2 в группе ПБО ((мЕд/л)/(ммоль/л))), соотношения проинсулин/инсулин (-0,015 в группе ЛИ по сравнению с 0,024 в группе ПБО) и индекса распределения глюкозы (3,05 в группе ЛИ по сравнению с -0,68 в группе ПБО) свидетельствуют об улучшении секреции инсулина (p<0,05) при лечении ЛИ. Доля пациентов, у которых наблюдалось по крайней мере одно побочное действие (ПД), сравнима для обеих групп (52,4% в группе ЛИ, 58,7% в группе ПБО). Гипогликемия наблюдалась редко, у одного пациента в каждой из групп. Серьезные ПД наблюдались в обеих группах (3,0% в группе ЛИ, 4,2% в группе ПБО), но ни один из указанных эпизодов не был связан с лекарственным средством. Минимальные уровни ЛИ у пациентов с почечной недостаточностью легкой и средней степени тяжести сопоставимы с минимальными уровнями у пациентов с нормальной почечной функцией.

Заключение: при лечении в режиме монотерапии линаглиптином наблюдается значительное, клинически значимое и стабильное улучшение гликемического контроля, о чем свидетельствует изменение уровней ГПН и HbA1c, сопровождающееся улучшением функции β-клеток. Линаглиптин является безопасным и характеризуется достаточно высокой переносимостью, при этом не вызывает клинически значимых изменений массы тела или окружности талии. Минимальные уровни ЛИ у пациентов с почечной недостаточностью легкой и средней степени тяжести сопоставимы с минимальными уровнями ЛИ у пациентов с нормальной почечной функцией, что подтверждает отсутствие необходимости оптимизации дозы для пациентов с нарушенной почечной функцией.

Пример 12.

Эффективность и безопасность линаглиптина при неадекватном контроле диабета типа 2 в ходе лечения в режиме монотерапии метформином.

Эффективность и безопасность линаглиптина (ЛИ) в качестве дополнительного лечения к лечению метформином (МЕТ) пациентов с гипергликемией и сахарным диабетом типа 2 (СДТ2) с недостаточным гликемическим контролем (уровень HbA1c составлял от ≥7,0 до ≤10,0% для пациентов, прошедших ранее курс лечения только метформином, или от ≥6,5 до ≤9,0% для пациентов, прошедших ранее курс лечения дополнительными пероральными гипогликемическими лекарственными средствами) оценивали в ходе рандомизированного испытания в течение 24-недель двойным слепым методом в параллельных группах с контролем плацебо в нескольких медицинских центрах. Субъекты, включенные в группы обследования, прерывали предыдущее противодиабетическое медикаментозное лечение не метформином (≥1500 мг/сут) за 6 недель (включая подготовительный период с введением плацебо (ПБО) в последние 2 недели) перед рандомизацией в группы, в которых вводили ЛИ (n=524) или ПБО (n=177). В группы включали субъектов с аналогичными исходными средними параметрами и демографическими данными (уровень HbA1c составлял 8,1%, уровень ГПН составлял 168,8 мг/дл, возраст составлял 56,5 лет, ИМТ составлял 29,9 кг/м^2). Первичным параметром являлось изменение исходного уровня HbA1c через 24 недели после начала лечения, которое оценивали методом ковариантного анализа (ANCOVA), скорректированное с учетом исходного уровня HbA1c и предшествующего противодиабетического медикаментозного лечения. Через 24 недели после начала лечения скорректированное среднее различие между лечением ЛИ+МЕТ и ПБО+МЕТ составило -0,64% (p<0,0001), причем наилучшие результаты по изменению уровня HbA1c (%) наблюдались в группе ЛИ+МЕТ. У пациентов с исходным уровнем HbA1c ≥7,0%, которым вводили ЛИ+МЕТ, скорее всего наблюдалось улучшение уровня HbA1c ≤7,0 по сравнению с пациентами, которым вводили ПБО+МЕТ (26,2 по сравнению с 9,2% соответственно, отношение шансов 4,4, p=0,0001). На неделе 24 в группе, в которой вводили ЛИ+МЕТ, наблюдалось более значительное снижение среднего уровня ГПН относительно исходного уровня (-21,1 мг/дл, p<0,0001) по сравнению с группой, в которой вводили ПБО+МЕТ. При завершении испытаний, по данным тестов на толерантность к пище, в группе пациентов, которые проходили курс лечения ЛИ+МЕТ, наблюдалось значительно большее (p<0,0001) среднее снижение УГП через 2 ч относительно исходного уровня (-67,1 мг/дл) по сравнению с группой ПБО+МЕТ. Доля пациентов, у которых наблюдалось по крайней мере одно побочное действие (ПД), сравнима в группах ЛИ+МЕТ и ПБО+МЕТ (52,8 и 55,4% соответственно). Гипогликемия наблюдалась редко, у 5 пациентов в группе ПБО+МЕТ (2,8%) и у 3 пациентов в группе ЛИ+МЕТ (0,6%), причем во всех случаях наблюдались эпизоды легкой степени тяжести. Через 24 недели в двух группах лечения наблюдалось аналогичное изменение массы тела относительно исходного уровня (-0,5 кг в группе ПБО+МЕТ, -0,4 кг в группе ЛИ+МЕТ).

В заключение следует отметить, что линаглиптин в дозе 5 мг один раз в сутки в качестве дополнительного лечения пациентов с неадекватным контролем СДТ2 при лечении метформином характеризуется достаточно высокой переносимостью и обеспечивает значительные и клинически значимые улучше-

ния гликемического контроля (снижение уровней HbA1c, ГПН и УГП через 2 ч без увеличения массы тела). Линаглиптин в качестве дополнительного лечения к лечению метформином пациентов с СДТ2 и недостаточным гликемическим контролем характеризуется достаточно высокой переносимостью и сравнимой с плацебо частотой побочных действий.

Пример 13.

Линаглиптин улучшает гликемический контроль у пациентов с неадекватным контролем диабета типа 2 в ходе лечения метформином и сульфонилмочевиной без увеличения массы тела или развития гипогликемии.

Эффективность и безопасность ингибитора ДПП-4, линаглиптина (ЛИ, 5 мг один раз в сутки), который вводили пациентам с диагнозом СДТ2 и недостаточным гликемическим контролем (уровень HbA1c составлял 7,0-10,0%) при комбинированном лечении метформином (МЕТ) и сульфонилмочевиной (СМ), оценивали в ходе рандомизированного испытания в течение 24 недель двойным слепым методом в параллельных группах с контролем плацебо в нескольких медицинских центрах. Эффективность ЛИ в качестве дополнительного лечения сравнивали с плацебо (ПБО). Все пациенты в течение 2 недель перед рандомизацией в группы ЛИ+МЕТ+СМ (n=793) или ПБО+МЕТ+СМ (n=256) проходили подготовительный период с введением плацебо. В группы включали пациентов с аналогичными исходными средними параметрами: уровень HbA1c составлял 8,14% (СО 0,8), уровень ГПН составлял 160,1 мг/дл (36,6), возраст составлял 58,1 лет (9,8), ИМТ составлял 28,3 кг/м^2 (4,7). Большинство пациентов (73,3%) страдали от СДТ2 в течение >5 лет до включения в группы испытания.

Первичным параметром являлось изменение исходного уровня HbA1c через 24 недели после начала лечения, скорректированное с учетом исходного уровня HbA1c. Через 24 недели лечения среднее изменение уровня HbA1c в группе ЛИ+МЕТ+СМ составило на -0,62% ниже ($p<0,0001$) по сравнению с группой ПБО+МЕТ+СМ. Максимальное снижение среднего уровня HbA1c (-0,84%) в группе ЛИ+МЕТ+СМ наблюдалось на неделе 12. У пациентов с исходным уровнем HbA1c ≥7,0% вероятность требуемого снижения уровня HbA1c до величины <7,0% на неделе 24 в группе ЛИ+МЕТ+СМ (29,2%) в >5 раз превышала вероятность в группе ПБО+МЕТ+СМ (8,1%, отношение шансов 5,5, $p<0,0001$). На неделе 24 между группами ЛИ+МЕТ+СМ и ПБО+МЕТ+СМ наблюдалось статистически значимое ($p<0,0001$) скорректированное среднее различие изменения уровня ГПН (-12,7 мг/дл) относительно исходного уровня. Показатели, относящиеся к функции β-клеток (содержание инсулина в плазме натощак и ГМО-%В), наряду с ГМО-РИ, значительно ($p\leq0,05$) улучшались в группе ЛИ+МЕТ+СМ по сравнению с группой ПБО+МЕТ+СМ. Доля пациентов, у которых регистрировали серьезное побочное действие (ПД), незначительна для обеих групп ЛИ+МЕТ+СМ и ПБО+МЕТ+СМ (2,4 по сравнению с 1,5% соответственно). Наиболее распространенным ПД, которое более часто регистрировали в группе ЛИ+МЕТ+СМ по сравнению с группой ПБО+МЕТ+СМ, являлась гипогликемия (22,7 по сравнению с 14,8% соответственно). Можно предположить, что такие ПД обусловлены введением комбинации с СМ. Значительных изменений массы тела не отмечено ни в одной группе лечения.

Заключение: лечение линаглиптином в дополнение к комбинированному лечению метформином и сульфонилмочевиной является эффективным и безопасным при обеспечении значительных и клинически значимых улучшений гликемического контроля у пациентов с диагнозом СДТ2. Линаглиптин может обеспечить дополнительное терапевтическое действие перед лечением инсулином на многих пациентов с недостаточным контролем гликемии в ходе лечения комбинацией метформина и сульфонилмочевины. Было установлено, что линаглиптин характеризуется благоприятным профилем безопасности и переносимости. Однако при использовании линаглиптина в качестве дополнительного лечения к предварительно проводимому курсу лечения сульфонилмочевиной возможно развитие гипогликемии.

Пример 14.

Эффективность и безопасность исходного комбинированного лечения линаглиптином и пиоглитазоном пациентов с неадекватным контролем диабета типа 2.

Эффективность и безопасность исходного комбинированного лечения ингибитором ДПП-4, линаглиптином (ЛИ) и пиоглитазоном (ПИО) оценивали в ходе рандомизированного испытания в течение 24 недель двойным слепым методом в параллельных группах с контролем плацебо в нескольких медицинских центрах. Пациентов с диагнозом сахарный диабет типа 2 (СДТ2) и недостаточным гликемическим контролем (уровень HbA1c составлял 7,5-11,0%), т.е. наивных пациентов или пациентов, которые прошли ранее курс лечения любым пероральным гипогликемическим лекарственным средством (ПГЛС, леченые пациенты), рандомизировали в группы, в которых вводили 5 мг ЛИ+30 мг ПИО один раз в сутки (n=259) или 30 мг ПИО+плацебо (ПБО) один раз в сутки (n=130). Перед рандомизацией пациенты не принимали никаких ПГЛС в течение по крайней мере 6 недель. В группы включали пациентов с аналогичными исходными средними параметрами (уровень HbA1c составлял 8,6%, уровень ГПН составлял 190 мг/дл, возраст составлял 57,5 лет, ИМТ составлял 29,0 кг/м^2). Первичным параметром являлось изменение исходного уровня HbA1c через 24 недели после начала лечения, скорректированное с учетом исходного уровня HbA1c и предшествующего противодиабетического медикаментозного лечения. Через 24 недели после начала лечения скорректированное среднее изменение уровня HbA1c у пациентов груп-

пы ЛИ+ПИО (набор данных для полного анализа, перенос последних значений измерения вперед) составляло -1,06% (стандартная ошибка ±0,06). Различие скорректированного среднего уровня HbA1c в группе ЛИ+ПИО по сравнению с группой ПБО+ПИО составляло -0,51% ($p<0,0001$, 95% доверительный интервал (ДИ): -0,71, -0,30). В группе ЛИ+ПИО наблюдалось также более значительное снижение уровня ГПН по сравнению с группой ПБО+ПИО, при этом на неделе 24 различие составляло -14,2 мг/дл ($p<0,0001$, 95% ДИ: -21,1, -7,3). У пациентов в группе ЛИ+ПИО скорее всего достигалось требуемое снижение уровня HbA1c до величины <7 по сравнению с пациентами группы ПБО+ПИО (42,9 по сравнению с 30,5% соответственно, отношение шансов 2,1, $p=0,0051$), а также снижение уровня HbA1c ≥0,5% (75 по сравнению с 50,8% соответственно, отношение шансов 3,8, $p<0,001$). Доля пациентов, у которых наблюдалось по крайней мере одно побочное действие (ПД), сравнима в обеих группах ЛИ+ПИО и ПБО+ПИО (136, 52,5 по сравнению с 53,1% соответственно). Гипогликемия наблюдалась редко, у трех пациентов (1,2%) в группе ЛИ+ПИО и ни одного эпизода в группе ПБО+ПИО. Все эпизоды гипогликемии характеризовались легкой степенью тяжести.

Заключение: исходное комбинированное лечение линаглиптином и пиоглитазоном характеризуется значительными и клинически значимыми улучшениями уровней ГПН и HbA1c по сравнению с лечением ПИО в отдельности наряду с более значительным улучшением функции β-клеток. Совместное введение линаглиптина и пиоглитазона характеризуется безопасностью и достаточно высокой переносимостью. Комбинированное лечение линаглиптином и пиоглитазоном может оказывать важное синергетическое лечение на пациентов с диагнозом СДТ2 с неадекватным гликемическим контролем или пациентов с почечной недостаточностью, которым противопоказано лечение метформином.

Пример 15.

Лечение в режиме монотерапии линаглиптином в течение 12 недель улучшает гликемический контроль у пациентов японского происхождения с диагнозом сахарный диабет типа 2.

Эффективность и безопасность ингибитора ДПП-4, линаглиптина (ЛИ), оценивали в ходе рандомизированного испытания в течение 12 недель двойным слепым методом в параллельных группах с контролем плацебо в нескольких медицинских центрах. Эффективность лечения в режиме монотерапии ЛИ (5 мг один раз в сутки и 10 мг один раз в сутки) сравнивали с плацебо (ПБО) с участием наивных пациентов японского происхождения или пациентов японского происхождения, которые прошли ранее курс лечения (леченые пациенты), с диагнозом сахарный диабет 2 (СДТ2, исходный уровень HbA1c составлял 7,0-10,0% у наивных пациентов и 7,0-9,0% у леченых пациентов). Перед рандомизацией в группы, в которые вводили ЛИ в дозе 5 мг ($n=159$) или 10 мг ($n=160$) или ПБО ($n=80$), все пациенты проходили подготовительный период в течение 2 недель с введением ПБО (пациенты, проходившие курс лечения пероральным гипогликемическим лекарственным средством, не принимали лекарственное средство в течение 2 недель до подготовительного периода). В группы включали пациентов с аналогичными средними исходными параметрами и демографическими данными (в скобках указано СО) (уровень HbA1c составлял 8,0% (0,68), уровень ГПН составлял 163,5 мг/дл (32,4), ИМТ составлял 24,97 кг/м^2 (3,86), возраст составлял 60,0 лет (9,7)). Первичным параметром являлось изменение уровня HbA1c относительно исходного уровня через 12 недель. На неделе 12 различие скорректированных средних изменений уровня HbA1c относительно исходного уровня при лечении ЛИ в дозе 5 мг составило -0,87 по сравнению с группой ПБО ($p<0,0001$), а при лечении ЛИ в дозе 10 мг составило -0,88 по сравнению с группой ПБО ($p<0,0001$). Доля пациентов, у которых через 12 недель уровень HbA1c достигал величины <7,0%, составляла 26,4% при лечении ЛИ в дозе 5 мг и 35,7% при лечении ЛИ в дозе 10 мг по сравнению с 10,0% при введении ПБО. Доля пациентов, у которых уровень HbA1c снизился по крайней мере на 0,5%, составила 57,2% при лечении ЛИ в дозе 5 мг, 59,9% при лечении ЛИ в дозе 10 мг и 8,8% при введении ПБО. При введении ЛИ в обеих дозах, 5 и 10 мг, наблюдалось статистически значимое различие по сравнению с ПБО ($p<0,0001$). Уровень ГПН значительно снижался при лечении ЛИ в обеих дозах, 5 и 10 мг, по сравнению с ПБО: через 12 недель различие скорректированных средних изменений относительно исходного уровня составляло -19,7 мг/дл при лечении ЛИ в дозе 5 мг по сравнению с ПБО ($p<0,0001$) и -20,4 мг/дл при лечении ЛИ в дозе 10 мг по сравнению с ПБО ($p<0,0001$). Изменения соотношения проинсулин/инсулин (в группе 5 мг ЛИ $p=0,0065$, в группе 10 мг ЛИ $p=0,0004$) свидетельствуют о том, что ЛИ также значительно улучшает секрецию инсулина. Доля пациентов, у которых наблюдалось по крайней мере одно побочное действие (ПД), сравнима в трех группах (56,0% в группе лечения ЛИ в дозе 5 мг, 53,1% в группе лечения ЛИ в дозе 10 мг и 56,3% в группе ПБО). 9,4, 8,8 и 10,0% ПД соответственно были вызваны лекарственным средством. Эпизоды гипогликемии по данным исследователя не наблюдались. Масса тела при лечении ЛИ в обеих дозах, 5 и 10 мг, не изменялась: изменения составляли -0,39 и -0,06 кг соответственно, т.е. незначительно отличались от изменения массы при введении ПБО (-0,04 кг).

Заключение: линаглиптин характеризуется значительным и клинически значимым улучшением гликемического контроля, о чем свидетельствуют изменения уровней HbA1c и ГПН у пациентов японского происхождения с диагнозом СДТ2. Обе дозы линаглиптина, 5 и 10 мг, характеризуются аналогичной эффективностью при снижении уровня HbA1c и достаточно высокой переносимостью для указанной популяции. Доза линаглиптина, равная 5 мг, является терапевтической дозой для пациентов японского

происхождения и совпадает с терапевтической дозой для белых пациентов (европейцев).

Пример 16.

Лечение в режиме монотерапии линаглиптином обеспечивает более эффективный гликемический контроль у пациентов японского происхождения с диагнозом диабет типа 2 по сравнению с воглибозой.

Эффективность и безопасность ингибитора ДПП-4, линаглиптина (ЛИ), сравнивали с ингибитором α-глюкозидазы, воглибозой (ВБ), в ходе рандомизированного испытания в течение 26 недель двойным слепым методом в параллельных группах с введением активного агента в нескольких медицинских центрах с участием наивных пациентов японского происхождения, которые не проходили ранее курс лечения лекарственными средствами, или пациентов японского происхождения, которые ранее прошли курс лечения (леченые пациенты), с диагнозом сахарный диабет типа 2 (СДТ2, исходный уровень HbA1c составлял 7,0-10,0% у наивных пациентов и 7,0-9,0% у пациентов, которые ранее принимали любое пероральное гипогликемическое лекарственное средство (ПГЛС)). Через 2 недели подготовительного периода с введением ПБО пациентов рандомизировали в группы, в которых вводили ЛИ в дозе 5 мг (n=159) или 10 мг (n=160) один раз в сутки или вводили ВБ (0,2 мг три раза в сутки, n=162). За 2 недели до подготовительного периода прекращали любое предшествующее лечение ПГЛС. В группы включали пациентов с аналогичными исходными средними параметрами и демографическими данными (в скобках указано СО) (уровень HbA1c составлял 8,01% (0,68), уровень ГПН составлял 163,5 мг/дл (32,4), ИМТ составлял 24,97 кг/м^2 (3,86), возраст составлял 60,0 лет (9,7)). Первичным параметром являлось изменение уровня HbA1c относительно исходного уровня через 26 недель. На неделе 26 различие скорректированных средних изменений уровня HbA1c составило -0,32% при лечении ЛИ в дозе 5 мг по сравнению с лечением ВБ (p=0,0003) и -0,39% при лечении ЛИ в дозе 10 мг по сравнению с лечением ВБ (p<0,0001). Доля пациентов, у которых через 26 недель уровень HbA1c достигал <7,0%, составила 30,2% при лечении ЛИ в дозе 5 мг и 34,4% при лечении ЛИ в дозе 10 мг по сравнению с 22,2% при лечении ВБ. Доля пациентов, у которых уровень HbA1c снизился на ≥0,5%, составляла 57,2 и 53,5% при лечении ЛИ в дозах 5 и 10 мг по сравнению с 37,7% при лечении ВБ. Уровень ГПН значительно снижался при лечении ЛИ в обеих дозах, 5 и 10 мг, по сравнению с лечением ВБ: различие скорректированных средних изменений относительно исходного уровня составляло -6,9 мг/дл при лечении ЛИ в дозе 5 мг по сравнению с лечением ВБ (p=0,02) и -9,8 мг/дл при лечении ЛИ в дозе 10 мг по сравнению с лечением ВБ (p=0,0015). Для обеих доз ЛИ, 5 и 10 мг, наблюдалось значительное снижение уровня HbA1c у пациентов, прошедших ранее курс лечения одним ПГЛС, по сравнению с ВБ (p=0,003 и p=0,0011 соответственно). Развитие ≥1 побочного действия (ПД) сравнимо для всех групп (72,3% при лечении ЛИ в дозе 5 мг, 77,5% при лечении ЛИ в дозе 10 мг и 71,6% при лечении ВБ). 11,3, 10,6 и 18,5% ПД соответственно были связаны с лекарственным средством. Связанные с лекарственным средством нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта наиболее часто наблюдались в группе ВБ (14,2%) по сравнению с группами ЛИ (8,2% при дозе 5 мг, 8,1% при дозе 10 мг). В группе ВБ зарегистрировали один эпизод гипогликемии, в то время как в группах ЛИ эпизодов гипогликемии не наблюдалось.

Заключение: лечение в режиме монотерапии линаглиптином характеризуется большей эффективностью по сравнению с ВБ при улучшении гликемического контроля у пациентов японского происхождения с диагнозом СДТ2. Обе дозы линаглиптина, 5 и 10 мг, через 26 недель характеризуются сравнимой эффективностью и статистически значимыми снижениями уровней HbA1c и ГПН относительно исходных уровней по сравнению с ВБ. Линаглиптин характеризуется достаточно высокой переносимостью у пациентов японского происхождения с диагнозом СДТ2 по сравнению с ВБ, при этом наблюдается меньшее число ПД на желудочно-кишечный тракт и обеспечивается ценное дополнительное терапевтическое действие к курсам лечения, проводимым в указанной популяции. Доза линаглиптина, равная 5 мг, является терапевтической дозой для пациентов японского происхождения, которая совпадает с терапевтической дозой для белых пациентов (европейцев).

Пример 17.

Линаглиптин восстанавливает функцию β-клеток и выживаемость выделенных островковых клеток человека.

Исследования на моделях диабета у животных показали, что ингибиторы дипептидилпетидазы-4 (ДПП-4) обращают прогрессирование гипергликемии и увеличивают массу β-клеток. В данном примере исследовали влияние линаглиптина, ингибитора ДПП-4, на функцию β-клеток человека. Выделенные островковые клетки человека инкубировали при повышенных концентрациях глюкозы (5,5-33,3 мМ), пальмитиновой кислоты (0,5 мМ), смеси интерлейкина-1β (ИЛ-1β, 2 нг/мл) или интерферона-γ (ИНФ-γ, 1000 Ед/мл) в течение 4 суток или H_2O_2 (50 мкМ) в течение 8 ч. Островковые клетки предварительно обрабатывали антагонистом рецептора ИЛ-1 (ИЛ-1Ra, 500 нг/мл, который, как было установлено, восстанавливает функцию β-клеток), линаглиптином (100 нМ) или растворителем в течение 1 ч до воздействия стимулирующих диабет агентов, а также в ходе всего периода обработки в течение 4 суток. В контрольных условиях при концентрации глюкозы, равной 16,7 мМ, островковые клетки секретировали в 3,8-раза больше инсулина по сравнению с концентрацией глюкозы, равной 2,8 мМ. И наоборот, индекс стимуляции снижался в 1,9- и 2,4-раза в результате действия на островковые клетки глюкозы при концентрации,

равной 11,1 и 33,3 мМ (P<0,05). В результате действия на островковые клетки пальмитата, смеси цитокинов или H_2O_2 наблюдалось 2,1-, 2,2- и 1,9-кратное снижение стимулированной глюкозой секреции инсулина (СГСИ) соответственно (P<0,05). Линаглиптин значительно восстанавливал функцию β-клеток во всех условиях (СГСИ увеличивалась в 1,9-, 2,5-, 3,3-, 1,9- и 3,7-раза в присутствии глюкозы при концентрации, равной 11,1 или 33,3 мМ, в присутствии пальмитиновой кислоты, цитокинов или H_2O_2, P<0,05). ИЛ-1Ra характеризуется аналогичной эффективностью при восстановлении функции β-клеток в условиях высоких концентраций глюкозы, в присутствии пальмитиновой кислоты и цитокинов, однако ИЛ-1Ra не восстанавливает функцию β-клеток в условиях окислительного стресса, вызванного действием H_2O_2. В связи с тем, что потеря функции опосредована окислительным стрессом, в лизатах островковых клеток определяли концентрацию нитротирозина. В островковых клетках человека наблюдалось значительное повышение уровня нитротирозина во всех диабетических условиях (уровни повышались в 13, 14, 6, 14 и 8 раз при концентрации глюкозы, равной 11,1 или 33,3 мМ, в присутствии пальмитиновой кислоты, цитокинов или H_2O_2, P<0,05), в то время как при обработке островковых клеток линаглиптином повышенное продуцирование нитротирозина не наблюдалось.

В основном было установлено, что ингибитор ДПП-4, линаглиптин, оказывает в качестве ИЛ-1Ra сопоставимые защитные действия на глюко-, липо- и цитокинотоксичность и, кроме того, улучшает функцию β-клеток в условиях окислительного стресса, а также подавляет апоптоз (вызванный действием H_2O_2). В данном примере установлено доказательство прямого защитного действия линаглиптина на выживаемость β-клеток и секрецию инсулина.

Пример 18.

Хроническое заболевание почек не изменяет фармакокинетику линаглиптина, но повышает действие ситаглиптина и алоглиптина на модели крыс.

Почечная недостаточность представляет собой распространенное осложнение СДТ2. Исследовали влияние хронического заболевания почек на фармакокинетику ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (линаглиптина, ситаглиптина, алоглиптина) на модели крыс с хронической почечной недостаточностью (нефроэктомия у 5/6 особей (5/6Н)). Через восемь недель после хирургической операции крысам перорально вводили ингибиторы в течение 4 суток. В результате у 5/6Н особей чрезвычайно значительно (P<0,001) снижалась скорость клубочковой фильтрации, которую оценивали по клиренсу креатинина (симуляция: 2510±210 мл/24 ч, 5/6Н: 1665±104,3 мл/24 ч), и повышались уровни цистатина С (симуляция: 700±35,7 нг/мл, 5/6Н: 1434±77,6 нг/мл). Тубулярная функция значительно (P<0,001) нарушалась, о чем свидетельствовали уровни в плазме липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов (ЛАЖН, симуляция: 286±23 нг/мл, 5/6Н: 680±56,3 нг/мл), и β2-микроглобулина (симуляция: 20,4±2,4 мкг/мл, 5/6Н: 33,3± 1,34 мкг/мл). Активность ДПП-4 была сопоставима во всех группах.

При введении линаглиптина (0,5 мкмоль/кг и 7 мкмоль/кг) крысам 5/6Н значительного изменения $AUC_{(0-\infty)}$ не наблюдалось: симуляция: 316±54,7 нмоль×ч/л, 5/6Н: 257±21,54 нмоль×ч/л, P=0,771 и симуляция: 1252±372 нмоль×ч/л, 5/6Н: 748±74,5 нмоль×ч/л, P=0,284 соответственно. Напротив, для ситаглиптина и алоглиптина (7 мкмоль/кг) наблюдались значительно (P=0,0001 и P=0,039) более высокие (41 и 28%) значения $AUC_{(0-\infty)}$: симуляция ситаглиптина: 3690±103 нмоль×ч/л, 5/6Н: 6238±423 нмоль×ч/л и симуляция алоглиптина: 1772±225 нмоль×ч/л, 5/6Н: 2445±166 нмоль×ч/л). Более того, не наблюдалась корреляция маркеров тубулярной и клубочковой функций с AUC линаглиптина. Напротив, для ситаглиптина наблюдалась значительная корреляция с клиренсом креатинина (r2=0,374, P<0,05), цистатином С (r2=0,499, P<0,01), ЛАЖН (r2=0,604, P<0,01) и β2-микроглобулином (r2=0,543, P<0,01). Для алоглиптина наблюдалась незначительная корреляция с цистатином С (r2=0,376, P<0,05) и β2-микроглобулином (r2=0,391, P<0,05), но отсутствовала корреляция с клиренсом креатинина и ЛАЖН.

Представленные результаты свидетельствуют о том, что почечная недостаточность не влияет на фармакокинетику линаглиптина, и в то же время при этом повышается действие ситаглиптина и алоглиптина. В связи с этим в отличие от ситаглиптина и алоглиптина для линаглиптина не требуется оптимизация дозы для пациентов с СДТ2 и почечной недостаточностью или диабетической нефропатией.

Кроме того, линаглиптин значительно подавляет экспрессию мРНК профиброзных факторов, таких как TGF-β1, T1MP-1 и коллаген (Col3α1), в сердце крыс с уремией, причем указанные факторы являются маркерами фиброза ткани при фиброзе сердца, и их уровни значительно повышены в сердце при уремии. При уремии в большинстве случаев развивается характеристическая кардиомиопатия с увеличением желудочков и фиброзом. В связи с этим указанные противофиброзные свойства ингибиторов ДПП-4 можно использовать для лечения повреждения миокарда и почек, сердца при уремии, фиброза сердца и/или кардиомиопатии с увеличением желудочков и фиброзом, ассоциированных с уремией, у пациентов с диагнозом диабет типа 2. Противофиброзное действие линаглиптина может оказывать дополнительное благоприятное действие на пациентов с хроническими заболеваниями почек и/или сердца, которыми в большинстве случаев сопровождается диабет типа 2.

Пример 19.

Линаглиптин снижает стеатоз печени на модели грызунов.

Стеатоз печени является отличительным признаком у пациентов с диагнозом диабет типа 2 и неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП). Линаглиптин представляет собой селективный ингибитор дипептидилпептидазы-4, который не выводится через почки.

Проводили испытания линаглиптина (3 и 30 мг/кг/сутки, n=10) в течение 4 недель на модели ожирения, вызванного диетой (ОВД, животные получали корм в течение 2 и 3 месяцев). Содержание липидов в печени определяли in vivo магнитно-резонансной спектроскопией (МРС), а также ex vivo методом анализа триглицеридов в печени. Линаглиптин значительно ($P<0,001$) ингибирует активность ДПП-4, от 67 до 80% и от 79 до 89% (3 и 30 мг/кг/сутки соответственно) по сравнению с контролем. После проведения пГТТ наблюдались значительно ($P<0,01$) сниженные уровни глюкозы в крови (AUC) в диапазоне от 16 до 20% (3 мг/кг/сутки) и от 20 до 26% (30 мг/кг/сутки). Аналогичным образом значительно снижалось содержание жира в печени (детекция методом МРС). Изменения содержания жира в печени регистрировали не ранее чем через 2 недели лечения. Корреляция между содержанием липидов в печени, определяемого методом МРС, и уровнями триглицеридов в печени, определяемыми ex vivo, составила $r2=0,565$ ($P<0,0001$).

Кроме того, мышей линии ob/ob обследовали через 14 суток лечения линаглиптином (3 мг/кг/сутки или контроль) и проводили гистологический анализ слепым методом (оценивали тяжесть и степень ожирения в баллах, наличие маркеров воспаления). При этом наблюдалось ингибирование активности ДПП-4 на 80% и снижение уровня глюкозы в крови (AUC) на 25% ($P<0,05$). По данным гистологического анализа (в баллах) в группе линаглиптина регистрировали меньшую степень стеатоза печени и воспаления в баллах ($2,2\pm0,13$, $n=9$, $P<0,01$) по сравнению с контрольной группой ($3\pm0,18$, $n=10$).

В заключение следует отметить, что линаглиптин значительно снижает содержание жира в печени и тяжесть НАЖБП (по данным гистологии) на модели диеты с высоким содержанием жира. Линаглиптин обращает повышение содержания триглицеридов в печени и развитие стеатоза печени (терапевтическое действие значительно повышается при более выраженном стеатозе печени). Обращение прогрессирования стеатоза печени подтверждает важность применения линаглиптина для лечения пациентов с диагнозом диабет типа 2, а также с заболеваниями печени (НАЖБП).

Пример 20.

Линаглиптин функционально снижает степень разрегулированной экспрессии ДПП-4 в диабетических ранах.

Нарушенное ранозаживление является основным осложнением сахарного диабета. Ингибитор дипептидилпептидазы-4, линаглиптин, улучшает ранозаживление (по данным испытаний на мышах линии ob/ob). Исследовали действие линаглиптина на маркеры воспаления в ране на коже и оценивали благоприятное влияние линаглиптина на ранозаживление.

В ранах мышей линии ob/ob, которых лечили линаглиптином (3 мг/кг/сутки), и контрольных мышей линии ob/ob с имитацией раны определяли содержание маркеров воспаления, COX-2 и MIP, методом анализа защиты от РНКазы, при этом не было выявлено существенных различий. Более того, при введении линаглиптина не наблюдалось увеличения числа апоптотических инфильтрирующих F4/80-позитивных макрофагов. В связи с этим оценивали экспрессию ДПП-4 в коже диабетических и недиабетических животных. Результаты иммуногистохимического анализа (ИГХ) и иммуноблоттинга свидетельствовали о значительной экспрессии ДПП-4 в коже здоровых и диабетических мышей (линии ob/ob), а также кератиноцитов в качестве основного клеточного источника указанного фермента. В соответствии с этим локализация белка ДПП-4 в коже строго коррелировала с полной ауторадиографией тела, полученной после лечения линаглиптином, меченным тритием. Результаты анализа экспрессии ДПП-4 у мышей с раной на всю толщину кожи свидетельствовали о снижении экспрессии белка ДПП-4 у здоровых мышей через 3 суток после нанесения раны и об отсутствии указанного фермента на поздней стадии заживления. Следует отметить, что при повреждении кожи наблюдается значительная разрегуляция экспрессии ДПП-4 с понижением активности в пролиферирующих кератиноцитах на границе раны (ИГХ). Напротив, в острых ранах у диабетических мышей экспрессия ДПП-4 не наблюдалась. Однако экспрессия белка ДПП-4 наблюдалась на поздней стадии ранозаживления. Обратная регуляция белка ДПП-4 в диабетической коже по сравнению с недиабетической кожей позволяет предположить, что линаглиптин будет оказывать благоприятное действие на процессы ранозаживления. Таким образом улучшение процесса ранозаживления, опосредованное пригодным ингибитором ДПП-4, таким как линаглиптин, зависит от компенсации (ингибирования) разрегулированной ДПП-4 в диабетических ранах, а не от его гипогликемического или иммуномодулирующего действия. В связи с этим ингибитором ДПП-4, который можно использовать для улучшения ранозаживления, является такой ингибитор ДПП-4, который способен эффективно связываться с ДПП-4 в коже, например с разрегулированной ДПП-4 в диабетических ранах, предпочтительно в его терапевтической дозе.

Кроме того, в данном контексте ингибитором ДПП-4, который можно использовать для улучшения ранозаживления, прежде всего у пациента с диагнозом диабет типа 2, является такой ингибитор ДПП-4, который можно наносить местным способом на раны, например, в составе перевязочных материалов для

ран или пластырей или кремов или мазей. Таким образом, в настоящем изобретении, кроме того, предлагаются устройства для местного нанесения на раны, такие как, например, перевязочные материалы для ран или пластыри, включающие линаглиптин и необязательно один или более фармацевтически приемлемых носителей и/или эксципиентов.

Пример 21.

Исследование взаимосвязи (генотипирование TCF7L2, ответная реакция на лечение).

Полиморфизмы и варианты гена TCF7L2, представленные в табл. I, анализировали по следующей методике.

Таблица I

Ген, вариантные нуклеотиды и rs-номера

Ген	Вариантный нуклеотид	rs-номер
TCF7L2	c.382-41435 C>T	rs7903146
	c.483+9017 G>T	rs12255372
	c.382-22060 A>G	rs10885406
	c.1102 C>G	rs731788

Образцы.

В применяемых методах анализа использовали образцы ДНК пациентов (концентрация 50 нг/мкл) в 96-луночных планшетах.

Генотипирование прямым секвенированием по Сэнгеру.

Локус-специфичные фрагменты ДНК амплифицировали с использованием полимеразной цепной реакции (ПЦР) и геномной ДНК в качестве матрицы.

ПЦР проводили в системе ABI BioRad® Tetrad PCR. Качество продуктов ПЦР анализировали методом электрофореза в агарозном геле. Очищенные продукты ПЦР использовали в качестве матриц в реакциях секвенирования. Согласно методу обрыва цепи, описанному в статье Sanger et al. (1977), анализ последовательности ДНК основан на обрыве растущей цепи ДНК за счет вставки 2',3'-дидезоксирибонуклеотидтрифосфата (ddNTP), меченного красителем, в присутствии ДНК-полимеразы. Очищенные продукты секвенирования анализировали с использованием генетического анализатора ABI PRISM® 3730.

Данные секвенирования генерировали с использованием лицензионного программного обеспечения ABI. Последующее выполнение алгоритма идентификации оснований KB-basecaller, а также обработку результатов осуществляли с использованием пакета программного обеспечения Staden. При выполнении алгоритма KB-basecaller для всех оснований, идентифицированных на электрофореграммах автоматического секвенатора, определяли индекс качества (quality value) с использованием вероятностей ошибок KB-basecaller. Указанные индексы качества использовали при обработке результатов однократных считываний, и они являлись основным требованием для расчета точности определения последовательности (Applied Biosystems, 3730/3730×1/DNA Analyzer Sequencing Analysis Software Training).

Индекс качества (q) 20 соответствует вероятности ошибки (ep), равной 1/100, значение 30 соответствует вероятности ошибки (ep), равной 1/1000 и т.п. На этапе обработки результатов указанные значения противопоставляли друг другу. В основном секвенирование продолжали до тех пор, пока каждому консенсусному основанию не будет присвоен индекс качества (q) 50 или более, что соответствует вероятности ошибки (ep), равной 1/100000. В связи с тем, что большинство из консенсусных оснований характеризуется даже более высоким индексом качества, чем минимальный индекс, рассчитанная кумулятивная вероятность ошибки для конечной последовательности также значительно ниже.

Данные секвенирования загружали и анализировали с использованием программного обеспечения seqpatient медицинских систем JSI (версия Seq Pilot 3.3.2, JSI medical systems GmbH, Friedhofstr. 5, 77971, Киппенхайм, Германия).

Для следующих анализов генотипов обрабатывали только электрофореграммы, которые удовлетворяли внутренним параметрам качества.

Генотипирование проводили методом анализа единичных полиморфизмов, а не целого гена. В связи с этим результаты генотипирования относятся только к положениям вариантов, указанным в табл. I.

Генотипирование с использованием набора реактивов TaqMan ПЦР.

Методика TaqMan включает амплификацию фрагмента ПЦР с одновременной детекцией деградации меченого зонда. В состав зондов вводили метки - аллель-специфичный краситель и тушитель, присоединяя их к обоим концам зонда. В ходе реакции амплификации специфически гибридизованный зонд вытесняется в присутствии ДНК-полимеразы. Указанное вытеснение происходит при деградации зонда под действием 5'-экзонуклеазной активности полимеразы в случае высокой комплементарности с зондом или без деградации в случае отсутствия комплементарности. При деградации зонда тушитель и краситель разделяются, и флуоресцентный сигнал повышается. Увеличение интенсивности флуоресцентного сигнала свидетельствует о присутствии соответствующего аллеля. Флуоресцентные сигналы регистрировали в системе ABI PRISM 7700 (фирмы Applied Biosystems).

Более конкретно, получали смесь Master Mix, содержащую все компоненты для проведения ПЦР, и отбирали аликвотные части в соответствующее число лунок. Затем в каждую лунку добавляли ДНК в соответствии с форматом планшета, за исключением контроля в отсутствие матрицы (NTC).

ID анализа AB (rs7903146) C__29347861_10.

Контекстная последовательность ОНП:

TAGAGAGCTAAGCACTTTTTAGATA[C/T]TATATAATTTAATTGCCGTATGAGG.

Смесь Master Mix содержит следующие компоненты в расчете на образец:

Вода, не содержащая нуклеаз	0,25 мкл
2×ПЦР Master Mix	2,5 мкл
20×Смесь праймер/зонд	0,25 мкл
ДНК (10 нг/мкл)	2 мкл
Всего:	5 мкл

Использовали следующие условия проведения циклов:

95°C, 10 мин

95°C, 15 с } 50 циклов

60°C, 90 с

При выполнении анализа распознавания аллелей (AD) циклы до считывания и после считывания проводили с использованием набора реактивов TaqMan® в системе TaqMan® 7900HT Fast Real System. Программное обеспечение SDS, версия 2.3, позволяет рассчитывать результаты измерений интенсивности флуоресценции в ходе считывания планшета и представлять значения нормализованного репортера (Rn) в виде графика на основании сигналов в каждой лунке. С использованием указанного программного обеспечения в каждом образце идентифицировали аллели с ОНП. Значения NTC не определяли.

Статистический анализ.

Для оценки однородности дисперсии (при оценке действия лечения на изменение уровня HbA1c относительно исходного уровня через 24 недели в генотипических подгруппах с определенными генотипами с ОНП rs7903146 TCF7L2) использовали модель ковариационного анализа (ANCOVA), включающую взаимодействие лечения с ковариантным генотипом для объединенных данных, полученных в ходе четырех испытаний. Статистическая модель включала в качестве фиксированных эффектов параметры "Лечение", "Генотип", "Испытание", "Период вымывания ранее введенных пероральных противодиабетических лекарственных средств (да/нет)", "Раса" и термин взаимодействия "Лечение*Генотип", а также параметр "исходный уровень HbA1c" в качестве линейного ковариата. Модель ANCOVA обеспечивает оценку среднего изменения уровня HbA1c относительно исходного уровня через 24 недели после начала лечения для различных генотипов с учетом исходных клинических и демографических параметров.

Проводили модельные парные сравнения индивидуумов с гомозиготным генотипом CC дикого типа и гетерозиготным генотипом CT дикого типа или редким генотипом TT дикого типа при лечении линаглиптином или при комбинированном лечении (линаглиптин+пиоглитазон, линаглиптин+метформин, линаглиптин+метформин +сульфонилмочевина).

Кроме того, для целой популяции пациентов, принимавших участие в испытаниях (полный набор данных для анализа, FAS), а также для подпопуляции пациентов, для которых проводили генетические анализы (полный набор данных для фармакогенетического анализа, FASG), для иллюстрации сопоставимости наблюдаемых эффектов приведены результаты соответствующих моделей ANCOVA без фиксированных эффектов "Генотип" и "Лечение*Генотип".

Статистическую оценку проводили с использованием пакетов программного обеспечения SAS, версия 9.2 (SAS Institute Inc., Кэри, Северная Каролина, США) и S-PLUS® 8.0 (Insightful Corp., Сиэтл, Вашингтон, США).

На фиг. 1 показаны средние значения и 95% доверительные интервалы исходных уровней HbA1c для целой популяции пациентов, принимавших участие в испытаниях (полный набор данных для анализа, FAS), для подпопуляции пациентов, для которых проводили генетические анализы (полный набор данных для фармакогенетического анализа, FASG), а также для подгрупп пациентов указанной подпопуляции с определенным генотипом (CC, CT, TT). Число пациентов, принимавших участие в контрольном испытании с плацебо, и число пациентов, проходивших курс лечения линаглиптином, указаны в скобках.

На фиг. 2 показана статистическая взаимосвязь между генотипами с ОНП rs79031461 гена TCF7L2 и вероятностью благоприятной ответной реакции у носителей генотипа CC/CT на введение терапевтически эффективного количества линаглиптина или линаглиптина в комбинации с другим пероральным противодиабетическим средством.

Результаты представлены в виде точечных оценок с 95% доверительными интервалами для среднего изменения уровня HbA1c относительно исходного уровня (%) через 24 недели, оцененного с использованием моделей ANCOVA. Представлены результаты для целой популяции пациентов, принимавших участие в испытаниях (полный набор данных для анализа, FAS), для подпопуляции пациентов, для кото-

рых проводили генетические анализы (полный набор данных для фармакогенетического анализа, FASG), а также для подгрупп указанной подпопуляции с определенным генотипом (CC, CT, TT). Число пациентов в контрольной группе плацебо и число пациентов, проходивших курс лечения линаглиптином, указаны в скобках.

Представлены также точечные оценки и 95% доверительные интервалы для различий в изменениях уровня HbA1c относительно исходного уровня (%) для сравнения индивидуумов с гомозиготным генотипом CC дикого типа и гетерозиготным генотипом CT дикого типа или редким гомозиготным генотипом TT дикого типа при лечении линаглиптином или комбинированном лечении (линаглиптин+пиоглитазон, линаглиптин+метформин, линаглиптин+метформин+сульфонилмочевина). Представленные результаты свидетельствуют о статистически значимом различии между генотипами TT и CC (значение p составляло 0,0192). (Другие парные сравнения: CT по сравнению с CC: p=0,4359, CT по сравнению с TT: p=0,0712).

Представленные результаты свидетельствуют о строгой взаимосвязи между гомозиготным генотипом дикого типа и более низким уровнем HbA1c при лечении.

Примеры композиций

Приведенные ниже примеры композиций, которые можно получить по аналогии с известными в данной области техники способами, представлены для более полной иллюстрации настоящего изобретения и не ограничивают его объем. Термин "активное соединение" обозначает одно или более соединений по настоящему изобретению, т.е. обозначает ингибитор ДПП-4 или второе или третье противодиабетическое соединение по настоящему изобретению или комбинацию двух или трех указанных активных ингредиентов, например, выбранных из комбинаций соединений, перечисленных в табл. 1 или 2. Дополнительными пригодными композициями ингибитора ДПП-4, линаглиптина, являются композиции, описанные в заявке WO 2007/128724, содержание которой в полном объеме включено в настоящее описание в качестве ссылки. Дополнительными пригодными композициями других ингибиторов ДПП-4 являются композиции, которые являются коммерческими продуктами, или композиции, описанные в заявках, цитированных выше в разделе "Предпосылки создания настоящего изобретения", или композиции, описанные в литературе, например в текущих выпусках справочников "Rote Liste®" (Германия) или "Physician's Desk Reference".

Пример 1.

Ампула с сухим веществом, содержащая 75 мг активного соединения в 10 мл раствора.

Композиция

Активное соединение	75,0 мг
Маннит	50,0 мг
Вода для инъекций	до 10,0 мл

Получение.

Активное соединение и маннит растворяли в воде. После расфасовки раствор лиофилизовали. Для получения раствора, готового к применению, продукт растворяли в воде для инъекций.

Пример 2.

Ампула с сухим веществом, содержащая 35 мг активного соединения в 2 мл раствора.

Композиция

Активное соединение	35,0 мг
Маннит	100,0 мг
Вода для инъекций	до 2,0 мл

Получение.

Активное соединение и маннит растворяли в воде. После расфасовки раствор лиофилизовали. Для получения раствора, готового к применению, продукт растворяли в воде для инъекций.

Пример 3.

Таблетка, содержащая 50 мг активного соединения.

Композиция

(1) Активное соединение	50,0 мг
(2) Маннит	98,0 мг
(3) Кукурузный крахмал	50,0 мг
(4) Поливинилпирролидон	15,0 мг
(5) Стеарат магния	2,0 мг
	215,0 мг

Получение.

Компоненты (1), (2) и (3) смешивали и гранулировали в смеси с водным раствором компонента (4). Компонент (5) добавляли в высушенный гранулированный материал. Из указанной смеси прессовали ограненные с двух сторон бипланарные таблетки с разделительной насечкой на одной стороне.

Диаметр таблеток 9 мм.

Пример 4.

Таблетка, содержащая 350 мг активного соединения.

(1) Активное соединение	350,0 мг
(2) Маннит	136,0 мг
(3) Кукурузный крахмал	80,0 мг
(4) Поливинилпирролидон	30,0 мг
(5) Стеарат магния	4,0 мг
	600,0 мг

Получение.

Компоненты (1), (2) и (3) смешивали и гранулировали в смеси с водным раствором компонента (4). Компонент (5) добавляли в высушенный гранулированный материал. Из указанной смеси прессовали ограненные с двух сторон бипланарные таблетки с разделительной насечкой на одной стороне.

Диаметр таблеток 12 мм.

Пример 5.

Капсулы, содержащие 50 мг активного соединения.

Композиция	
(1) Активное соединение	50,0 мг
(2) Высушенный кукурузный крахмал	58,0 мг
(3) Маннит	50,0 мг
(4) Стеарат магния	2,0 мг
	160,0 мг

Получение.

Компонент (1) растирали в смеси с компонентом (3). Полученную смесь добавляли в смесь компонентов (2) и (4) при интенсивном перемешивании. Указанную порошкообразную смесь расфасовывали в твердые желатиновые капсулы размера 3 в устройстве для заполнения капсул.

Пример 6.

Капсулы, содержащие 350 мг активного соединения.

Композиция	
(1) Активное соединение	350,0 мг
(2) Высушенный кукурузный крахмал	46,0 мг
(3) Маннит	30,0 мг
(4) Стеарат магния	4,0 мг
	430,0 мг

Получение.

Компонент (1) растирали в смеси с компонентом (3). Полученную смесь добавляли в смесь компонентов (2) и (4) при интенсивном перемешивании. Указанную порошкообразную смесь расфасовывали в твердые желатиновые капсулы размера 0 в устройстве для заполнения капсул.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения пациента с сахарным диабетом типа 2, который реагирует на введение ингибитора ДПП-4, представляющего собой линаглиптин или его фармацевтически приемлемую соль, для лечения сахарного диабета типа 2, причем у пациента выявлен по крайней мере один Т-аллель в однонуклеотидном полиморфизме (ОНП) rs7903146 в гене, кодирующем TCF7L2.

2. Способ по п.1, в котором дополнительно вводят противодиабетический агент, выбранный из группы G3, включающей бигуаниды, тиазолидиндионы, сульфонилмочевины, глиниды, ингибиторы α-глюкозидазы, глюкагон-подобный пептид 1 (ГПП-1) или аналоги ГПП-1 и инсулин или аналоги инсулина или их фармацевтически приемлемые соли.

3. Способ по п.2, в котором дополнительно вводят противодиабетический агент, выбранный из группы G3', включающей бигуаниды, тиазолидиндионы, сульфонилмочевины, глиниды, ингибиторы α-глюкозидазы, ГПП-1 или аналоги ГПП-1 и инсулин или аналоги инсулина или их фармацевтически приемлемые соли, при этом противодиабетический агент G3' отличается от агента G3.

4. Способ по п.2 или 3, где противодиабетический агент G3 представляет собой метформин, сульфонилмочевину и пиоглитазон или их фармацевтически приемлемые соли.

5. Способ по п.3, где противодиабетический агент G3', отличающийся от агента G3, представляет собой сульфонилмочевину или ее фармацевтически приемлемую соль.

6. Способ по пп.2-4 или 5, где дополнительные противодиабетические агенты выбирают независимо друг от друга из группы, состоящей из метформина, пиоглитазона, розиглитазона, троглитазона, циглитазона, глибенкламида, толбутамида, глимепирида, глипизида, гликвидона, глиборнурида, глибурида, глизоэпида, гликлазида, натеглинида, репаглинида, митиглинида, акарбозы, воглибозы, миглитола, эксенатида и лираглутида или фармацевтически приемлемой соли одного из упомянутых выше терапевтических агентов.

7. Способ по любому из пп.1-6, где введение активных агентов является одновременным или последовательным.

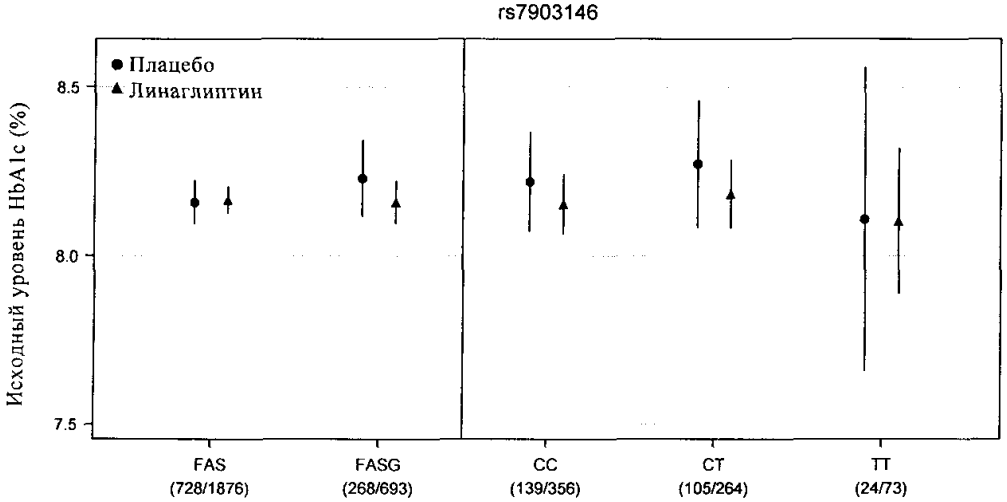
8. Способ по любому из пп.1-6, где введение активных агентов осуществляют в единой лекарственной форме или каждый в отдельной лекарственной форме.

9. Способ по любому из пп.1-6, где введение линаглиптина и противодиабетического агента G3 осуществляют в единой лекарственной форме, а противодиабетического агента G3' осуществляют в отдельной лекарственной форме.

10. Способ по любому из пп.1-9, где у пациента выявляют, выявлены или пациент является носителем двух Т-аллелей ОНП rs7903146 гена TCF7L2 (генотип ТТ).

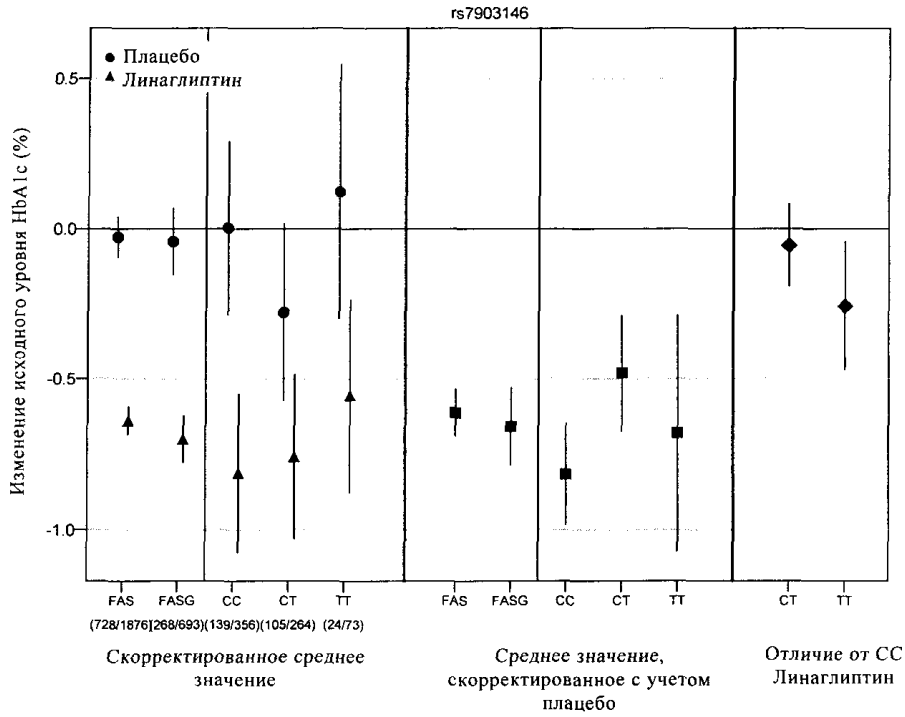
11. Способ по любому из пп.1-9, где у пациента выявляют, выявлен или пациент является носителем одного Т-аллеля ОНП rs7903146 гена TCF7L2 (генотип СТ).

Исходные уровни HbA1c для целой популяции пациентов, принимавших участие в испытаниях (полный набор данных для анализа, FAS), для подпопуляции пациентов, для которых проводили генетические анализы (полный набор данных для фармакогенетического анализа, FASG), а также для подгрупп пациентов указанной подпопуляции с ОНП rs7903146 гена TCF7L2 с определенным генотипом (CC, CT, TT)



Фиг. 1

Взаимосвязь ОНП rs79031461 гена TCF7L2 и благоприятной ответной реакции на линоглиптин



Фиг. 2