

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **036618**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.11.30

(21) Номер заявки
201300213

(22) Дата подачи заявки
2007.05.03

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

(54) **СПОСОБ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ВЫРАЖЕННОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА С ПОМОЩЬЮ ИНГИБИТОРА DPP IV**

(31) **06009203.8**

(32) **2006.05.04**

(33) **EP**

(43) **2013.06.28**

(62) **200802204; 2007.05.03**

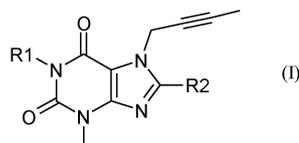
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**БЁРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ
ИНТЕРНАЦИОНАЛЬ ГМБХ (DE)**

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

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

(56) WO-A-2004018468
WO-A-2004050658
WO-A-2005085246
WO-A-2006029769

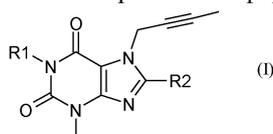
(57) Изобретение относится к способам терапевтического лечения выраженного диабета 2 типа, включающим пероральное введение пациенту ингибитора DPP IV формулы (I), где R1 обозначает (4-метилхиназолин-2-ил)метил и R2 обозначает 3-(R)-аминопиперидин-1-ил, или его соли в суточной дозировке 5 мг, необязательно в комбинации с метформином. Изобретение также относится к лекарственной комбинации, содержащей, 2,5 или 5 мг указанного ингибитора DPP IV формулы (I) или его соли, для перорального введения суточной дозировки 5 мг и метформин. Соединение формулы (I)



036618 B1

036618 B1

Изобретение относится к способам терапевтического лечения выраженного диабета 2 типа, включающим пероральное введение пациенту ингибитора DPP IV формулы (I)



где R1 обозначает (4-метилхиназолин-2-ил)метил и R2 обозначает 3-(R)-аминопиперидин-1-ил или его соли в суточной дозировке 5 мг, необязательно в комбинации с метформинном. Изобретение также относится к лекарственной комбинации, содержащей, 2,5 мг или 5 мг указанного ингибитора DPP IV формулы (I) или его соли, для перорального введения суточной дозировки 5 мг и метформин.

Фермент DPP IV (дипептидилпептидаза IV), известный также под названием CD26, представляет собой серинпротеазу, которая способствует отщеплению дипептидов у белков с пролиновым или аланиновым остатком на N-конце. Тем самым ингибиторы DPP IV влияют на уровень биоактивных пептидов, включая пептид GLP-1, в плазме крови и считаются многообещающими молекулами в лечении сахарного диабета.

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

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

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

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

Наиболее показательным признаком, указывающим на наличие комплексного нарушения обмена веществ - преддиабета, является возможность выявления у пациента инсулинорезистентности. Следует отметить, что превышение потребностью одного человека в инсулине для поддержания его глюкозного гомеостаза в 2-3 раза потребности другого человека в инсулине может не являться прямым указанием на наличие патологического состояния. Наиболее информативным методом выявления инсулинорезистентности является гиперинсулинемический эугликемический "клэмп"-тест (гиперинсулинемическая эугликемическая нагрузка). Этим методом определяют отношение концентрации инсулина в крови к концентрации глюкозы в крови при комбинированной длительной инфузии инсулина одновременно с глюкозой.

Об инсулинорезистентности можно говорить в том случае, когда степень поглощения (усвоения) глюкозы лежит ниже 25-го перцентиля от исследовавшейся фоновой популяции (согласно определению ВОЗ). Несколько менее сложными по сравнению с исследованием "клэмп"-методом являются так называемые минимальные модели, при использовании которых в ходе внутривенной пробы на толерантность к глюкозе через заданные временные интервалы измеряют концентрации инсулина и глюкозы в крови и на основе полученных данных оценивают инсулинорезистентность. Другим методом выявления инсулинорезистентности является математическая модель НОМА (от англ. "Homeostasis Model Assesment", модельная оценка гомеостаза). В этом случае инсулинорезистентность оценивают по концентрации глюкозы и инсулина в плазме натощак. Однако этот метод не позволяет отличить печеночную инсулинорезистентность от периферической. В повседневной практике все эти методы мало пригодны для оценки инсулинорезистентности. В повседневной клинической практике для оценки инсулинорезистентности обычно используют иные параметры. Предпочтительно в этих целях использовать, например, метод, основанный на определении концентрации триглицеридов в крови пациента, поскольку между повышенным уровнем триглицеридов и наличием инсулинорезистентности существует значимая корреляция.

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

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

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

Из приведенного выше определения инсулинорезистентности со всей очевидностью непосредственно следует, что для его лечения снижающие кровяное давление (гипотензивные) средства пригодны и показаны в том случае, когда у пациента выявлен, в частности, такой признак, как повышенное кровяное давление.

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

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

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

Основания предполагать наличие преддиабетического состояния имеются и в том случае, когда концентрация триглицеридов в крови превышает 150 мг/дл. Подобное подозрение усиливается при низком уровне входящего в состав ЛВП холестерина в крови. У женщин за низкий уровень входящего в состав ЛВП холестерина (ЛВП-холестерина) считается уровень ниже 55 мг на дл плазмы, а у мужчин - ниже 45 мг на дл плазмы. Метод определения уровня триглицеридов и ЛВП-холестерина в крови также относится к стандартным методам анализа в медицине и описан, например, у Thomas L. (ред.) в "Labor und Diagnose", изд-во TH-Books Verlagsgesellschaft mbH, Frankfurt/Main, 2000. Подозрение на наличие преддиабетического состояния дополнительно усиливается в том случае, когда уровень сахара в крови натощак одновременно превышает 99 мг глюкозы на дл плазмы.

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

бу на толерантность к глюкозе с приемом 75 г глюкозы.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

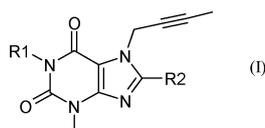
В качестве примеров подобных макроваскулярных осложнений можно назвать инфаркт миокарда, острый коронарный синдром, нестабильную стенокардию, стабильную стенокардию, геморрагический или ишемический инсульт, облитерирующий эндартериит, кардиомиопатию, левожелудочковую недостаточность, правожелудочковую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

Помимо этого после трансплантации панкреатических островков (островков Лангенгранса) или β -клеток (базофильных инсулоцитов) такие вещества могут использоваться для повышения жизнеспособности и усиления секреторной способности клеток и тем самым для обеспечения благоприятного протекания посттрансплантационных процессов. Наряду с этим подобные вещества могут также использо-

ваются на стадии выделения и трансплантации панкреатических островков или β -клеток, для чего такие вещества добавляют в обычную среду для выделения или хранения панкреатических островков или β -клеток в приемлемой концентрации, составляющей от 1 нмоля/л до 1 мкмоля/л, предпочтительно в концентрации от 1 до 100 нмолей/л. Таким путем удастся повысить качество трансплантируемого материала. Качество трансплантируемого материала повышается прежде всего при добавлении ингибиторов DPP IV в сочетании с пептидом GLP-1 (глюкагоноподобный пептид 1), предпочтительно в концентрации от 1 до 100 нмолей/л. Соответствующие среды для выделения или хранения панкреатических островков или β -клеток, а также соответствующие методы повышения их жизнеспособности и усиления их секреторной способности путем добавления ингибиторов DPP IV к используемым средам являются следующим объектом изобретения.

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

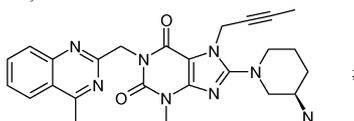
Согласно настоящему изобретению ингибитор DPP IV представляет собой соединение структурной формулы (I)



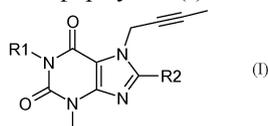
где R1 обозначает (4-метилхиназолин-2-ил)метил и R2 обозначает 3-(R)-аминопиперидин-1-ил, или его соли и его применяют в суточной дозировке 5 мг для перорального введения, необязательно, в комбинации с метформином, для терапевтического лечения пациентов, у которых диагностирован выраженный диабет 2 типа.

Предпочтительно ингибитор DPP IV представляет собой соединение и его терапевтически эффективные соли:

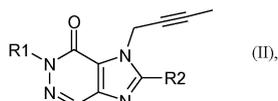
-1-[(4-метилхиназолин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-(3-(R)-аминопиперидин-1-ил)ксантин (см. WO 2004/018468, пример 2(142)):



Наряду с указанным выше ингибитором DPP IV могут применяться выбранные ингибиторы DPP IV, которые можно представить структурной формулой (I)



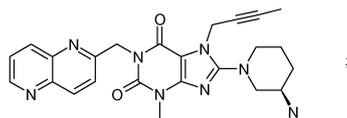
или структурной формулой (II)



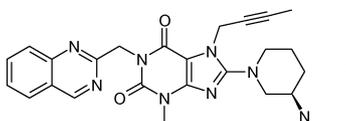
где R1 обозначает ([1,5]нафтиридин-2-ил)метил, (хиназолин-2-ил)метил, (хиноксалин-6-ил)метил, 2-цианобензил, (3-цианохинолин-2-ил)метил, (3-цианопиримидин-2-ил)метил, (4-метилпиримидин-2-ил)метил или (4,6-диметилпиримидин-2-ил)метил, а R2 обозначает (2-амино-2-метилпропил)метиламиногруппу или (2-(S)-аминопропил)метиламиногруппу.

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

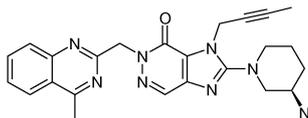
-1-[[1,5]нафтиридин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-((R)-3-аминопиперидин-1-ил)ксантин (см. WO 2004/018468, пример 2(252)):



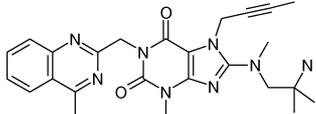
-1-[(хиназолин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-((R)-3-аминопиперидин-1-ил)ксантин (см. WO 2004/018468, пример 2(80)):



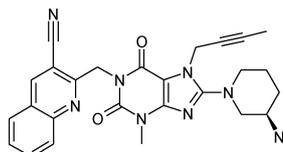
-2-((R)-3-аминопиперидин-1-ил)-3-(бут-2-инил)-5-(4-метилхиназолин-2-илметил)-3,5-дигидроимидазо[4,5-d]пиридазин-4-он (см. WO 2004/050658, пример 136):



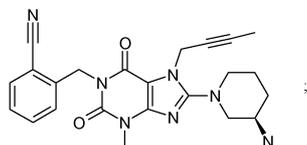
-1-[(4-метилхиназолин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-[(2-амино-2-метилпропил)метиламино]ксантин (см. WO 2006/029769, пример 2(1)):



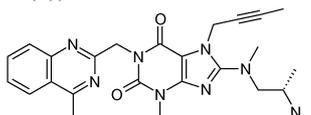
-1-[(3-цианохинолин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-((R)-3-аминопиперидин-1-ил)ксантин (см. WO 2005/085246, пример 1(30)):



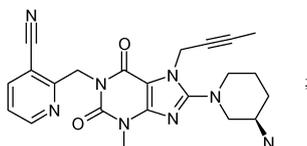
-1-(2-цианобензил)-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-((R)-3-аминопиперидин-1-ил)ксантин (см. WO 2005/085246, пример 1(39)):



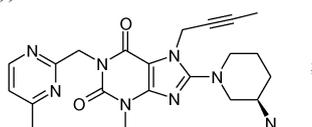
-1-[(4-метилхиназолин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-[(S)-(2-аминопропил)метиламино]ксантин (см. WO 2006/029769, пример 2(4)):



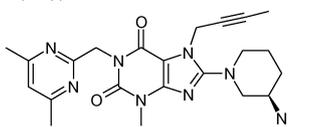
-1-[(3-цианопиридин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-((R)-3-аминопиперидин-1-ил)ксантин (см. WO 2005/085246, пример 1(52)):



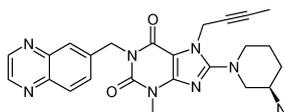
-1-[(4-метилпиримидин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-((R)-3-аминопиперидин-1-ил)ксантин (см. WO 2005/085246, пример 1(81)):



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



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



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

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

Для достижения необходимого действия, указанный выше ингибитор DPP IV, применяют в суточной дозе 5 мг при пероральном введении, для терапевтического лечения пациентов, у которых диагностирован выраженный диабет 2 типа и его, как и другие ингибиторы DPP IV целесообразно вводить в организм от 1 до 4 раз в день. Доза, других ингибиторов DPP IV при внутривенном введении, может составлять от 0,1 до 10 мг, предпочтительно от 0,25 до 5 мг, а при пероральном введении составляет от 0,5 до 100 мг, предпочтительно от 2,5 до 50 мг. С этой целью ингибиторы DPP IV, необязательно в сочетании с действующим веществом другого типа, перерабатывают совместно с одним или несколькими обычными инертными носителями и/или разбавителями, например, с кукурузным крахмалом, лактозой, тростниковым сахаром, микрокристаллической целлюлозой, стеаратом магния, поливинилпирролидоном, лимонной кислотой, винной кислотой, водой, водой/этанолам, водой/глицерином, водой/сорбитом, водой/полиэтиленгликолем, пропиленгликолем, цетилстеариловым спиртом, карбоксиметилцеллюлозой или жиродержащими веществами, такими как отвержденный жир, или их приемлемыми смесями, в обычных галеновых формах, такие как таблетки, драже, капсулы, порошки, суспензии или суппозитории.

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

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

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

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

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

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

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

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

расфасовывание порошковых смесей или гранулятов в капсулы.

В качестве примера приемлемых методов гранулирования можно назвать следующие:

влажное гранулирование в смесителе интенсивного действия с последующей сушкой в псевдооживленном слое;

гранулирование в одном аппарате;

гранулирование в псевдооживленном слое; или

сухое гранулирование (например, путем уплотнения на валках) совместно с приемлемыми вспомогательными веществами с последующим таблетированием или расфасовыванием в капсулы.

Указанные ингибиторы DPP IV можно также использовать в комбинации, наряду с, указанным выше метформином, и с действующими веществами, других типов, что позволяет добиться лучших результатов в лечении описанных выше физиологических функциональных нарушений. При подобном комбинированном лечении действующие вещества можно применять в виде свободной комбинации либо в виде фиксированной комбинации, например, в составе одной таблетки или капсулы. Необходимые для это-

го фармацевтические композиции с используемыми в комбинации между собой действующими веществами либо имеются в продаже в виде соответствующих лекарственных средств, либо их можно готовить традиционными способами. Имеющиеся в продаже в виде лекарственных средств действующие вещества многократно описаны в уровне техники, например, в регистре лекарственных средств "Rote Liste®", ежегодно издаваемом Федеральным союзом фармацевтической промышленности (Германия) (Bundesverband der pharmazeutischen Industrie), или в ежегодно обновляемом сборнике с информацией о производителях отпускаемых по рецепту лекарственных средств, называемом "Physicians' Desk Reference".

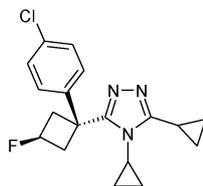
В качестве примера антидиабетических средств, которые можно использовать в комбинации с ингибиторами DPP IV, можно назвать, уже указанный выше метформин, сульфонилмочевины, такие как глибенкламид, толбутамид, глимепирид, глипизид, гликвидон (Gliquidon), глиборнурид и гликлазид, нагтеглинид, репаглинид, тиазолидиндионы, такие как росиглитазон и пиоглитазон, модуляторы рецептора PPAR γ , такие как метаглитасен (Metaglidasen), агонисты рецептора PPAR γ , такие как GI 262570, антагонисты рецептора PPAR γ , модуляторы рецептора PPAR γ/α , такие как тезаглитазар, мураглитазар и KRP297, модуляторы рецептора PPAR $\gamma/\alpha/\delta$, активаторы AMPK, такие как AICAR, ингибиторы ацетил-КоА-карбоксилазы (ACC1 и ACC2), ингибиторы диацилглицерол-ацетилтрансферазы (DGAT), агонисты GCRP-протеина на поверхности β -клеток панкреатических островков, такие как агонисты SMT3-рецептора и GPR119, ингибиторы 11 β -HSD, агонисты или аналоги FGF19, блокаторы α -глюкозидазы, такие как акарбоза, воглибоза и миглитол, α_2 -антагонисты, инсулин и его аналоги, такие как человеческий инсулин, инсулин лизпро, инсулин глузиллин, полученный методом рекомбинантных ДНК инсулин аспарт, НПХ-инсулин, инсулин детемир, инсулин-цинк суспензия и инсулин гларгин, пептид, угнетающий секрецию желудка (GIP), прамлинтид, амилин или GLP-1 и аналоги GLP-1, такие как эксендин-4, ингибиторы SGLT2, такие как KGT-1251, ингибиторы (белок-тирозин)-фосфатазы, ингибиторы глюкозо-6-фосфатазы, модуляторы фруктозо-1,6-бисфосфатазы, модуляторы гликогенфосфорилазы, антагонисты глюкоагнового рецептора, ингибиторы фосфоенолпируваткарбоксикиназы (PEPCK), ингибиторы [пируватдегидрогеназа]-киназы (PDK), ингибиторы тирозин-киназ (в дозе от 50 до 600 мг), таких как киназа PDGF-рецептора (см. EP-A-564409, WO 98/35958, US 5093330, WO 2004/005281 и WO 2006/041976), модуляторы глюкокиназы/регуляторного белка, включая активаторы глюкокиназы, ингибиторы [гликогенсинтаза]-киназы, ингибиторы содержащей SH2-домен инозитол-5-фосфатазы типа 2 (SHIP2), ингибиторы IKK, такие как высокодозированный салицилат, ингибиторы JNK1, ингибиторы (протеинкиназы C)-тета, β_3 -агонисты, такие как ритобегрон, YM 178, солабегрон, талибегрон, N-5984, GRC-1087, рафабегрон и FMP825, ингибиторы альдозоредуктазы (альдегидредуктазы), такие как AS 3201, зенарестат, фидарестат, эпалрестат, ранирестат, NZ-314, CP-744809 и CT-112, SGLT-1, соответственно ингибиторы SGLT-2, ингибиторы канала KV 1.3, модуляторы GPR40, ингибиторы SCD-1, антагонисты CCR-2 и другие ингибиторы DPP IV. Примеры ингибиторов 11 β -HSD1 описаны в

WO 2007/013929,

WO 2007/007688, WO 2007/003521, WO 2006/138508, WO 2006/135795,
 WO 2006/135667, WO 2006/134481, WO 2006/134467, WO 2006/132436,
 WO 2006/132197, WO 2006/113261, WO 2006/106423, WO 2006/106052,
 WO 2006/105127, WO 2006/104280, WO 2006/100502, WO 2006/097337,

WO 2006/095822, WO 2006/094633, WO 2006/080533, WO 2006/074330,
 WO 2006/074244, WO 2006/068992, WO 2006/068991, WO 2006/068199,
 WO 2006/066109, WO 2006/055752, WO 2006/053024, WO 2006/051662,
 WO 2006/050908, WO 2006/049952, WO 2006/048750, WO 2006/048331,
 WO 2006/048330, WO 2006/040329, WO 2006/037501, WO 2006/030805,
 WO 2006/030804, WO 2006/017542, WO 2006/024628, WO 2006/024627,
 WO 2006/020598, WO 2006/010546, WO 2006/002349, WO 2006/002350,
 WO 2006/012173, WO 2006/012227, WO 2006/012226, WO 2006/000371,
 WO 2005/118538, WO 2005/116002, WO 2005/110992, WO 2005/110980,
 WO 2005/108359, WO 2005/108361, WO 2005/108360, WO 2005/108368,
 WO 2005/103023, WO 2005/097764, WO 2005/097759, WO 2005/095350,
 WO 2005/075471, WO 2005/063247, WO 2005/060963, WO 2005/047250,
 WO 2005/046685, WO 2005/044192, WO 2005/042513, WO 2005/016877,
 WO 2004/113310, WO 2004/106294, WO 2004/103980, WO 2004/089896,
 WO 2004/089380, WO 2004/089471, WO 2004/089470, WO 2004/089367,
 WO 2005/073200, WO 2004/065351, WO 2004/058741, WO 2004/056745,
 WO 2004/056744, WO 2004/041264, WO 2004/037251, WO 2004/033427,
 WO 2004/011410, WO 2003/104208, WO 2003/104207, WO 2003/065983,
 WO 2003/059267, WO 2003/044009, WO 2003/044000, WO 2003/043999,
 WO 2002/076435, WO 2001/090094, WO 2001/090093, WO 2001/090092,
 WO 2001/090091, WO 2001/090090, US 2007/049632, US 2006/148871,
 US 2006/025445, US 2006/004049, US 2005/277647, US 2005/261302,
 US 2005/245534, US 2005/245532, US 2005/245533 и JP 2005-170939.

В качестве примера одного из представителей ингибиторов 11 β -HSD1 можно назвать соединение формулы



а также его соли.

Примеры модуляторов гликогенфосфоорилазы описаны в

WO 2006/126695,

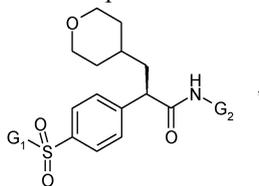
WO 2006/082401, WO 2006/082400, WO 2006/059165, WO 2006/059164,
 WO 2006/059163, WO 2006/056815, WO 2006/055463, WO 2006/055462,
 WO 2006/055435, WO 2006/053274, WO 2006/052722, WO 2005/085245,
 WO 2005/085194, WO 2005/073231, WO 2005/073230, WO 2005/073229,
 WO 2005/067932, WO 2005/020987, WO 2005/020986, WO 2005/020985,
 WO 2005/019172, WO 2005/018637, WO 2005/013981, WO 2005/013975,
 WO 2005/012244, WO 2004/113345, WO 2004/104001, WO 2004/096768,
 WO 2004/092158, WO 2004/078743, WO 2004/072060, WO 2004/065356,
 WO 2004/041780, WO 2004/037233, WO 2004/033416, WO 2004/007455,
 WO 2004/007437, WO 2003/104188, WO 2003/091213, WO 2003/084923,
 WO 2003/084922, WO 2003/074532, WO 2003/074531, WO 2003/074517,
 WO 2003/074513, WO 2003/074485, WO 2003/074484, WO 2003/072570,
 WO 2003/059910, WO 2003/037864, WO 2002/096864, WO 2002/020530,
 WO 2001/094300, WO 2000/123347, WO 1996/39384, WO 1996/39385, EP 1391460,
 EP 1136071, EP 1125580, EP 1088824, EP 0978279, JP 2004-196702,
 US 2004/002495, US 2003/195243 и US 5998463.

Примеры активаторов глюкокиназы описаны в

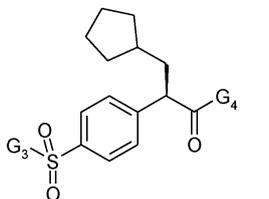
WO 2007/017649,

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

В качестве примера представителей активаторов глюкокиназы можно назвать соединение формулы



в которой G_1 обозначает циклопропил или циклобутил, а G_2 обозначает 5-фтортиазол-2-ил, 1-метил-1H-пиразол-3-ил или пиразин-2-ил, и соединение формулы

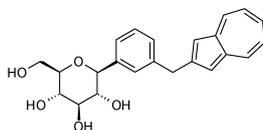
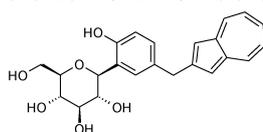


в которой G_3 обозначает метил или этил, а G_4 обозначает тиазол-2-ил, 4-метилтиазол-2-ил, 5-метилтиазол-2-ил или пиразин-2-ил, а также их соли.

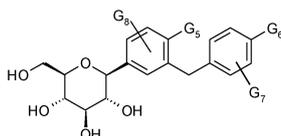
Примеры ингибиторов SGLT1, соответственно SGLT2 описаны в

WO 2006/108842, WO 2006/087997, WO 2006/080577, WO 2006/080421,
 WO 2006/073197, WO 2006/064033, WO 2006/062224, WO 2006/054629,
 WO 2006/037537, WO 2006/035796, WO 2006/018150, WO 2006/008038,
 WO 2006/002912, WO 2006/010557, WO 2006/011502, WO 2006/011469,
 WO 2005/121161, WO 2005/012326, WO 2005/095429, WO 2005/095372,
 WO 2005/095373, WO 2005/092877, WO 2005/085267, WO 2005/085265,
 WO 2005/085237, WO 2005/063785, WO 2005/021566, WO 2005/012243,
 WO 2005/012242, WO 2005/012326, WO 2005/012318, WO 2005/011592,
 WO 2004/113359, WO 2004/099230, WO 2004/089967, WO 2004/089966,
 WO 2004/087727, WO 2004/080990, WO 2004/058790, WO 2004/052903,
 WO 2004/052902, WO 2004/019958, WO 2004/018491, WO 2004/014932,
 WO 2004/014931, WO 2004/013118, WO 2003/099836, WO 2003/080635,
 WO 2003/020737, WO 2003/011880, WO 2003/000712, WO 2002/098893,
 WO 2002/088157, WO 2002/083066, WO 2002/068440, WO 2002/068439,
 WO 2002/064606, WO 2002/053573, WO 2002/044192, WO 2002/036602,
 WO 2002/028872, WO 2001/074835, WO 2001/074834, WO 2001/068660,
 WO 2001/027128, WO 2001/016147, JP 2005-247834, JP 2004-359630, JP 2004-
 196788, JP 2003-012686 и US 2006/063722.

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



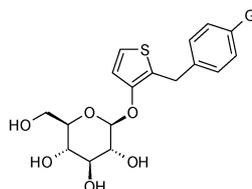
а также



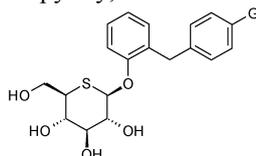
где G_5 и G_8 независимо друг от друга обозначают водород, фтор, хлор, бром, циан, метил, этил, изопропил, диформетил, трифторметил, этинил, проп-1-ин-1-ил, бут-1-ин-1-ил, гидроксигруппу, метоксигруппу, этоксигруппу, диформетоксигруппу, циклопропилоксигруппу, циклобутилоксигруппу, циклопентилоксигруппу или циклогексилоксигруппу,

G_6 обозначает фтор, хлор, метил, этил, метоксигруппу, этоксигруппу, диформетоксигруппу, трифторметоксигруппу, триметилсилилэтил, этинил, 2-гидроксипроп-2-илэтинил, 2-метоксипроп-2-илэтинил, 3-гидрокси-1-пропин-1-ил, 3-метокси-1-пропин-1-ил, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклопропилоксигруппу, циклобутилоксигруппу, циклопентилоксигруппу, циклогексилоксигруппу, тетрагидрофуран-3-илоксигруппу, тетрагидропиран-4-илоксигруппу, пиперидин-4-илоксигруппу, N-метилпиперидин-4-илоксигруппу или N-ацетилпиперидин-4-илоксигруппу, а

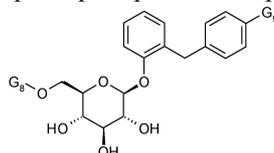
G_7 обозначает водород или фтор,



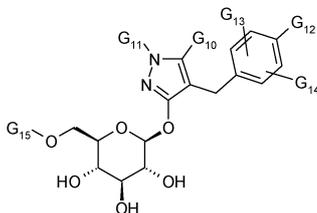
где G обозначает фтор, хлор, метил, этил, этинил, метоксигруппу, этоксигруппу, диформетоксигруппу, трифторметоксигруппу, циклобутилоксигруппу, циклопентилоксигруппу, 3-тетрагидрофуранилоксигруппу или 4-тетрагидропиранилоксигруппу,



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



где G_8 обозначает водород, метоксикарбонил или этоксикарбонил, а G_9 обозначает фтор, хлор, метил, этил, этинил, метоксигруппу, этоксигруппу, диформетоксигруппу, трифторметоксигруппу, циклобутилоксигруппу, циклопентилоксигруппу, 3-тетрагидрофуранилоксигруппу или 4-тетрагидропиранилоксигруппу, а также



где G_{10} обозначает C_1 - C_3 алкил или перфтор- C_1 - C_3 алкил,

G_{11} обозначает водород, C_1 - C_3 алкил или перфтор- C_1 - C_3 алкил,

G_{12} обозначает фтор, хлор, бром, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкил, замещенный 1-3 атомами фтора, C_1 - C_6 алкоксигруппу, C_1 - C_6 алкоксигруппу, замещенную 1-3 атомами фтора, C_1 - C_6 алкилтиогруппу, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, перфтор- C_1 - C_3 алкил, циклобутилоксигруппу, циклопентилоксигруппу, циклогексиллоксигруппу, тетрагидрофуранилоксигруппу или 4-тетрагидропиранилоксигруппу,

G_{13} и G_{14} независимо друг от друга обозначают водород, фтор, хлор, бром, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкил, замещенный 1-3 атомами фтора, C_1 - C_6 алкоксигруппу, C_1 - C_6 алкоксигруппу, замещенную 1-3 атомами фтора, C_1 - C_6 алкилтиогруппу, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил или перфтор- C_1 - C_3 алкил, а

G_{15} обозначает водород, C_2 - C_{20} алканоил, C_1 - C_6 алкоксикарбонил или бензоил.

Метформин, используется в дозах от примерно 100 до 500 мг или от 200 до 850 мг от 1 до 3 раз в день либо от примерно 300 до 1000 мг 1 или 2 раза в день, либо метформин-ретард, используется в дозах от примерно 100 до 1000 мг или предпочтительно от 500 до 1000 мг 1 или 2 раза в день или от примерно 500 до 2000 мг 1 раз в день. Особенно предпочтительным примером является пиоглитазон, используемый в дозах от примерно 1 до 10 мг, 15 мг, 30 мг или 45 мг 1 раз в день. Еще одним особенно предпочтительным примером является миглитол, используемый в дозах от примерно 10 до 50 мг или в дозах вплоть до 100 мг от 1 до 3 раз в день.

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

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

В качестве примера понижающих кровяное давление средств, которые можно использовать в комбинации с ингибитором DPP IV, можно назвать блокаторы β -рецепторов, такие как атенолол, бисопролол, целипролол, метопролол и карведилол, мочегонные средства, такие как гидрохлортиазид, хлорталидон, ксипамид, фуросемид, пиретанид, торасемид, спиронолактон, эплеренон, амилорид и триамтерен, блокаторы кальциевых каналов, такие как амлодипин, нифедипин, нитрендипин, нисолдипин, никардипин, фелодипин, лацидипин, лерканидипин, манидипин, израдипин, нилвадипин, верапамил, галлопамил и дилтиазем, ингибиторы ACE, такие как рамиприл, лизиноприл, цилазаприл, хинаприл, каптоприл, эналаприл, беназеприл, периндоприл, фозиноприл и трандолаприл, а также блокаторы рецептора ангиотензина II (ARB), такие как телмисартан, кандесартан, валсартан, лосартан, ирбесартан, олмесартан и эпросартан. Особенно предпочтительными примерами являются метопролол, используемый в дозах от 50 до 200 мг ежедневно, амлодипин, используемый в дозах от 2,5 до 10 мг ежедневно, рамиприл, используемый в дозах от 2,5 до 15 мг ежедневно, валсартан, используемый в дозах от 80 до 160 мг ежедневно, и телмисартан, используемый в дозах от 20 до 320 мг или от 40 до 160 мг ежедневно.

В качестве примера повышающих уровень ЛВП в крови средств, которые можно использовать в комбинации с ингибитором DPP IV, можно назвать ингибиторы белка-переносчика холестерина эфира (CETP), ингибиторы эндотелиальной липазы, регуляторы ABC1, антагонисты LXR α , агонисты LXR β , агонисты рецептора PPAR δ , регуляторы LXR α/β и вещества, усиливающие экспрессию аполипопротеина А-I и/или повышающие его концентрацию в плазме.

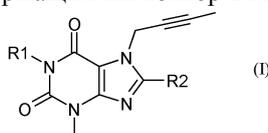
В качестве примера средств для лечения ожирения, которые можно использовать в комбинации с ингибитором DPP IV, можно назвать сибутрамин, тетрагидролипостатин (орлистат), ализим, дексфенфлурамин, аксокайн (Ахokine), антагонисты каннабиноидного рецептора 1, такие как антагонист CB1-рецептора римонобант, антагонисты рецептора MCH-1, агонисты рецептора MC4, антагонисты NPY5, а также NPY2, агонисты β_3 -AR, такие как SB-418790 и AD-9677, агонисты 5HT $_{2c}$ -рецептора, такие как APD 356, ингибиторы миоестатина, Аср30 и адипонектин, ингибиторы стеароил-КоА-десатуразы (SCD1), ингибиторы (жирная кислота)-синтазы (FAS), агонисты рецептора CCK, модуляторы грелинового рецептора, Руу 3-36, антагонисты орексинового рецептора и тезофензин (Tesofensine).

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

VCAM-1.

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

В лекарственных комбинациях содержащих ингибитор DPP IV формулы (I)



где R1 обозначает (4-метилхиназолин-2-ил)метил и R2 обозначает 3-(R)-аминопиперидин-1-ил, или его соли в суточной дозировке 5 мг для перорального введения и метформин, можно использовать и другие, указанные выше ингибиторы DPP IV, а также, например, глибенкламид в количестве от 1,75 до 10,5 мг, толбутамид в количестве от 500 до 3000 мг, глимепирид в количестве от 0,5 до 6 г, глипизид в количестве от 2,5 до 40 мг, гликвидон в количестве 1-4×30 мг, глиборнурид в количестве до 3×25 мг, гликлазид в количестве от 80 до 160 мг, метформин в количестве от 500 до 1000 мг, предпочтительно 500 мг, 850 мг или 1000 мг, натеглинид в количестве от 60 до 180 мг, репаглинид в количестве от 0,25 до 4 мг, тиазолидиндионы в количестве от 2 до 45 мг, метаглидасен в количестве от 200 до 600 мг, модуляторы рецептора PPAR γ/α в количестве от 2,5 до 5 мг, блокаторы α -глюкозидазы в количестве от 0,1 до 100 мг, инсулин в количестве от 1 до 250 МЕ, прамлинтид в количестве от 15 до 120 мкг, статины в количестве от 5 до 80 мг, фибрат в количестве от 50 до 1000 мг, никотиновую кислоту или ее производное в количестве от 1000 до 3000 мг, аципимокс в количестве примерно 250 мг, ингибитор всасывания холестерина в количестве примерно 10 мг, связывающее желчные кислоты вещество в количестве от 0,5 до 30 г, ингибитор SETP в количестве от 10 до 600 мг, предпочтительно от 10 до 120 мг, блокатор β -рецептора в количестве от 2,5 до 100 мг, мочегонное средство в количестве от 3 до 200 мг, блокатор кальциевых каналов в количестве от 2,5 до 500 мг, ингибитор АСЕ в количестве от 1 до 40 мг, блокатор рецептора ангиотензина II в количестве от 5 до 600 мг, сибутрамин в количестве от 10 до 15 мг, орлистат в количестве примерно 120 мг, дексфенфлурамин в количестве от 15 до 30 мг или антагонист каннабиноидного рецептора в количестве от 5 до 20 мг, а также эплеренон в дозе от 25 до 100 мг, дигоксин в дозе от 0,25 до 0,6 мг ежедневно, карведилол в дозе от 3,25 до 100 мг, BNP-пептид (например, несиритид) в дозе 2 мкг/кг путем инъекции ударной дозы с последующей инфузией в количестве 0,01 мкг/кг/мин.

Примеры

Пример 1. Лечение преддиабета.

Эффективность предлагаемого в изобретении применения ингибитора DPP IV в терапии преддиабета, для которого характерно патологически повышенное содержание глюкозы натощак и/или нарушенная толерантность к глюкозе, можно проверять клиническими исследованиями. В краткосрочных исследованиях (например, длительностью 2-4 недели) эффективность лечения контролируют, определяя по окончании курса лечения уровни глюкозы в крови натощак и/или после приема пищи либо путем пробы с нагрузкой глюкозой (проба на толерантность к глюкозе с ее пероральным введением или проба на толерантность к глюкозе после приема определенной пищи) и сравнивая полученные значения с показателями, полученными перед началом исследования, и/или с показателями, полученными в группе исследуемых, получавших плацебо. Помимо этого можно также определять уровень фруктозамина в крови до и после лечения и сравнивать полученные значения с исходными показателями и/или с показателями, полученными в группе исследуемых, получавших плацебо. Значительное снижение уровня глюкозы в крови натощак или не натощак свидетельствует об эффективности лечения. В долгосрочных исследованиях (длительностью 12 недель и более) эффективность лечения контролируют, определяя уровень гемоглобина HbA1c в крови и сравнивая полученные значения с исходными показателями и/или с показателями, полученными в группе исследуемых, получавших плацебо. Значительное изменение уровня гемоглобина HbA1c в сравнении с исходным показателем и/или с показателем, полученным в группе исследуемых,

получавших плацебо, свидетельствует об эффективности применения ингибитора DPP IV в терапии преддиабета.

Пример 2. Предотвращение развития диабета типа 2.

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

Пример 3. Лечение диабета типа 2.

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

Пример 4. Лечение инсулинорезистентности.

В клинических исследованиях различной продолжительности (например, от 2 недель до 12 месяцев) эффективность лечения проверяют с помощью гиперинсулинемического эугликемического "клэмп"-теста с нагрузкой глюкозой. Значительное увеличение скорости вливания глюкозы в конце исследования в сравнении с исходными показателями, соответственно в сравнении с показателями в группе исследуемых, получавших плацебо, или с показателями в группе исследуемых, проходивших курс лечения другим методом, свидетельствует об эффективности применения действующего вещества, соответственно комбинации действующих веществ в терапии инсулинорезистентности.

Пример 5. Лечение диабетической гипер- или дислипидемии.

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

Пример 6. Лечение гипергликемии.

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

ственно комбинации действующих веществ в терапии гипергликемии.

Пример 7. Лечение гестационного диабета.

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

Пример 8. Лечение женщин, перенесших гестационный диабет.

У пациенток с гестационным диабетом после беременности в последующем существует значительно повышенный риск заболевания явным диабетом типа 2. В этом случае терапия преследует цель воспрепятствовать развитию явного диабета типа 2. Для этого женщины с гестационным диабетом в анамнезе на протяжении длительного периода времени (например, в течение 1-4 лет) либо принимают применяемое согласно изобретению действующее вещество (ингибитор DPP IV), соответственно применяемую согласно изобретению комбинацию действующих веществ, либо принимают плацебо, либо проходят курс немедикаментозной терапии, либо принимают иные медикаменты. В ходе и в конце лечения определяют уровень глюкозы в крови натощак и/или проводят пробу с нагрузкой глюкозой (например, пПТГ) и таким путем контролируют, у скольких пациенток развился явный диабет типа 2 (уровень глюкозы в крови натощак превышает 125 мг/дл и/или уровень глюкозы в крови через 2 ч при проведении пПТГ превышает 199 мг/дл). Значительное уменьшение количества пациенток, у которых несмотря на лечение применяемым согласно изобретению действующим веществом, соответственно применяемой согласно изобретению комбинацией действующих веществ развился явный диабет типа 2, в сравнении с количеством пациенток, проходивших курс лечения одним из других методов, свидетельствует об эффективности применения действующего вещества, соответственно комбинации действующих веществ в предотвращении развития явного диабета у женщин с гестационным диабетом в анамнезе.

Пример 9. Профилактика микро- или макроваскулярных осложнений.

Лечение пациентов с диабетом типа 2 или преддиабетом применяемым согласно изобретению действующим веществом, соответственно применяемой согласно изобретению комбинацией действующих веществ позволяет предотвратить развитие или снизить риск развития макроваскулярных осложнений (например, диабетической невропатии, диабетической ретинопатии, диабетической нефропатии, диабетической стопы, диабетической язвы) или макроваскулярных осложнений (например, инфаркта миокарда, острого коронарного синдрома, нестабильной стенокардии, стабильной стенокардии, инсульта, облитерирующего эндартериита, кардиомиопатии, сердечной недостаточности, нарушения сердечного ритма, рестеноза сосудов). Пациентам с диабетом типа 2 или с преддиабетом назначают продолжительный, длящийся, например, от 1 до 6 лет курс лечения применяемым согласно изобретению действующим веществом, соответственно применяемой согласно изобретению комбинацией действующих веществ и сравнивают состояние их здоровья с состоянием здоровья пациентов, принимающих другие антидиабетические медикаменты или плацебо. Подтверждением эффективности лечения в сравнении с пациентами, принимающими другие антидиабетические медикаменты или плацебо, служит уменьшение количества проявившихся по отдельности или нескольких проявившихся совместно осложнений. В случае макроваскулярных осложнений, диабетической стопы и/или диабетической язвы указанное количество подсчитывают на основании анамнеза и результатов различных методов обследования. В случае диабетической ретинопатии эффективность лечения определяют путем компьютерной офтальмоскопии и оценки состояния глазного дна или иными офтальмологическими методами. В случае диабетической невропатии наряду с анамнезом и клиническим обследованием, например, с помощью эталонированного камертона, можно также измерять скорость проведения по нерву. В случае диабетической нефропатии можно перед началом, в ходе и в конце исследования контролировать следующие параметры: выброс альбумина, клиренс по креатинину, содержание креатинина в сыворотке, время до удвоения содержания креатинина в сыворотке, время до возникновения необходимости в диализе.

Пример 10. Лечение метаболического синдрома.

Эффективность лечения предлагаемыми в изобретении действующими веществами, соответственно комбинациями действующих веществ можно проверять в клинических исследованиях различной про-

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

Пример 11. Содержащие ингибитор DPP IV таблетки с пленочным покрытием.

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

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

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

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

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

Пример 13. Комбинированное лечение ингибитором DPP IV и метформином.

В лечении диабета типа 2 или преддиабета применяемый согласно изобретению ингибитор DPP IV можно использовать в сочетании с обладающим антидиабетическим действием веществом - метформином, вместе с которым ингибитор DPP IV можно использовать либо в виде свободной комбинации, либо

в виде фиксированной комбинации, например, в составе одной таблетки. Терапевтически эффективную дозу ингибитора DPP IV (например, дозу от 0,1 до 100 мг) можно комбинировать с разными дозами метформина, например, с разовыми дозами метформина, равными 500 мг, 850 мг или 1000 мг при его общей суточной дозе в пределах от 500 до 2850 мг, соответственно с дозой метформина, равной 500 мг, 1000 мг, 1500 мг или 2000 мг при его применении в виде ретард-формы. Клиническую эффективность применения подобной комбинации ингибитора DPP IV с метформином проверяют в клиническом исследовании. Для этого пациентам с диабетом типа 2 или с преддиабетом дают принимать либо только ингибитор DPP IV, либо только метформин, либо ингибитор DPP IV в сочетании с метформином. Продолжительность лечения составляет от 2 недель до 6 лет. Подтверждением целесообразности и эффективности применения комбинации из ингибитора DPP IV и метформина служит снижение уровня глюкозы в крови натощак и/или не натощак и/или уровня гемоглобина HbA1c до значительно более низких значений в сравнении с пациентами, принимавшими только ингибитор DPP IV или только метформин. Пример 14: Комбинированное лечение ингибитором DPP IV и глитазонами В лечении диабета типа 2 или преддиабета применяемый согласно изобретению ингибитор DPP IV можно использовать в сочетании с обладающим антидиабетическим действием веществом из группы глитазонов, соответственно тиазолидиндионов (например, в сочетании с пиоглитазоном или росиглитазоном), вместе с которым ингибитор DPP IV можно использовать либо в виде свободной комбинации, либо в виде фиксированной комбинации, например, в составе одной таблетки. Терапевтически эффективную дозу ингибитора DPP IV (например, дозу от 0,1 до 100 мг) можно комбинировать с разными дозами пиоглитазона (15 мг, 30 мг или 45 мг) или росиглитазона (2 мг, 4 мг или 8 мг либо один раз, либо два раза в день). Клиническую эффективность применения подобной комбинации ингибитора DPP IV с росиглитазоном или пиоглитазоном проверяют в клиническом исследовании. Для этого пациентам с диабетом типа 2 или с преддиабетом дают принимать либо только ингибитор DPP IV, либо только росиглитазон, соответственно пиоглитазон, либо ингибитор DPP IV в сочетании с росиглитазоном, соответственно пиоглитазоном. Продолжительность лечения составляет от 2 недель до 6 лет. Подтверждением целесообразности и эффективности применения комбинации из ингибитора DPP IV и росиглитазона, соответственно пиоглитазона служит снижение уровня глюкозы в крови натощак и/или не натощак и/или уровня гемоглобина HbA1c до значительно более низких значений в сравнении с пациентами, принимавшими только ингибитор DPP IV или только росиглитазон, соответственно пиоглитазон.

Пример 15. Комбинированное лечение ингибитором DPP IV и ингибитором SGLT2.

В лечении диабета типа 2 или преддиабета применяемый согласно изобретению ингибитор DPP IV можно использовать в сочетании с обладающим антидиабетическим действием веществом из группы ингибиторов SGLT2, вместе с которым ингибитор DPP IV можно использовать либо в виде свободной комбинации, либо в виде фиксированной комбинации, например, в составе одной таблетки. Терапевтически эффективную дозу ингибитора DPP IV (например, дозу от 0,1 до 100 мг) можно комбинировать с разными дозами ингибитора SGLT2 (от 0,5 до 1000 мг). Клиническую эффективность применения подобной комбинации ингибитора DPP IV с ингибитором SGLT2 проверяют в клиническом исследовании. Для этого пациентам с диабетом типа 2 или с преддиабетом дают принимать либо только ингибитор DPP IV, либо только ингибитор SGLT2, либо ингибитор DPP IV в сочетании с ингибитором SGLT2. Продолжительность лечения составляет от 2 недель до 6 лет. Подтверждением целесообразности и эффективности применения комбинации из ингибитора DPP IV и ингибитора SGLT2 служит снижение уровня глюкозы в крови натощак и/или не натощак и/или уровня гемоглобина HbA1c до значительно более низких значений в сравнении с пациентами, принимавшими только ингибитор DPP IV или только ингибитор SGLT2.

Пример 16. Комбинированное лечение ингибитором DPP IV и гипотензивным средством.

В лечении пациентов с диабетом типа 2 или преддиабетом либо с метаболическим синдромом применяемый согласно изобретению ингибитор DPP IV можно использовать в сочетании с обладающим гипотензивным действием веществом, вместе с которым ингибитор DPP IV можно использовать либо в виде свободной комбинации, либо в виде фиксированной комбинации, например, в составе одной таблетки. Терапевтически эффективную дозу ингибитора DPP IV (например, дозу от 0,1 до 100 мг) можно комбинировать с разными дозами ингибиторов ACE (например, с дозой рамиприла, составляющей от 2,5 до 15 мг), антагонистов рецептора AT1 (например, с дозой телмисартана, составляющей от 20 до 160 мг), блокаторов β -рецепторов (например, с дозой метопролола, составляющей от 50 до 200 мг) или мочегонных средств (например, с дозой гидрохлортиазида, составляющей от 12,5 до 25 мг). Клиническую эффективность применения подобной комбинации ингибитора DPP IV с гипотензивными средствами проверяют в клиническом исследовании. Для этого пациентам с диабетом типа 2 или с преддиабетом либо с метаболическим синдромом дают принимать либо только ингибитор DPP IV, либо только гипотензивное средство, либо ингибитор DPP IV в сочетании с гипотензивным средством. Продолжительность лечения составляет от 2 недель до 6 лет. Подтверждением целесообразности и эффективности применения комбинации из ингибитора DPP IV и гипотензивного средства служит снижение уровня глюкозы в крови натощак и/или не натощак и/или уровня гемоглобина HbA1c по меньшей мере до таких же значений, что и при применении только ингибитора DPP IV, и снижение систолического и/или диастолического артериального давления по меньшей мере до таких же значений, что и при применении только гипотензивного средства.

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

В лечении пациентов с диабетом типа 2 или преддиабетом либо с метаболическим синдромом либо с диабетической дис- или гиперлипидемией применяемый согласно изобретению ингибитор DPP IV можно использовать в сочетании с понижающим уровень липидов средством/повышающим уровень ЛВП средством, вместе с которым ингибитор DPP IV можно использовать либо в виде свободной комбинации, либо в виде фиксированной комбинации, например, в составе одной таблетки. Терапевтически эффективную дозу ингибитора DPP IV (например, дозу от 0,1 до 100 мг) можно комбинировать с разными дозами статинов (например, с дозой аторвастатина, составляющей от 10 до 80 мг, или с дозой симвастатина, составляющей от 10 до 80 мг), фибратов (например, фенофибрата), ингибиторов абсорбции холестерина или повышающих уровень ЛВП веществ, таких как ингибиторы СЕТР (например, с дозой торцетрапиба, составляющей от 10 до 120 мг один раз в день или 120 мг дважды в день).

Клиническую эффективность применения подобной комбинации ингибитора DPP IV с понижающими уровень липидов средствами/повышающими уровень ЛВП средствами проверяют в клиническом исследовании. Для этого пациентам с диабетом типа 2 или преддиабетом либо с метаболическим синдромом либо с диабетической дис- или гиперлипидемией дают принимать либо только ингибитор DPP IV, либо только понижающее уровень липидов средство/повышающее уровень ЛВП средство, либо ингибитор DPP IV в сочетании с понижающим уровень липидов средством/повышающим уровень ЛВП средством. Продолжительность лечения составляет от 2 недель до 6 лет. Подтверждением целесообразности и эффективности применения комбинации из ингибитора DPP IV и понижающего уровень липидов средства/повышающего уровень ЛВП средства служит снижение уровня глюкозы в крови натощак и/или не натощак и/или уровня гемоглобина HbA1c по меньшей мере до таких же значений, что и при применении только ингибитора DPP IV, и снижение общего холестерина или уровня ЛНП-холестерина в крови либо уровня триглицеридов в плазме, соответственно повышение уровня ЛВП-холестерина в крови по меньшей мере до таких же значений, что и при применении только понижающего уровень липидов средства/повышающего уровень ЛВП средства.

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

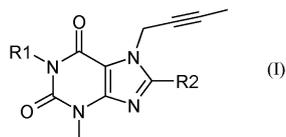
В лечении пациентов с острой сердечной недостаточностью применяемый согласно изобретению ингибитор DPP IV можно использовать в сочетании с благоприятно влияющим на сердечную недостаточность веществом, вместе с которым ингибитор DPP IV можно использовать либо в виде свободной комбинации, либо в виде фиксированной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

Пример 19. Лечение пациентов с сердечной недостаточностью ингибитором DPP IV.

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

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

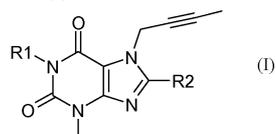
1. Способ терапевтического лечения выраженного диабета 2 типа, включающий пероральное введение пациенту ингибитора DPP IV формулы (I)



где R1 обозначает (4-метилхиназолин-2-ил)метил и R2 обозначает 3-(R)-аминопиперидин-1-ил, или его соли, в суточной дозировке 5 мг.

2. Способ по п.1, в котором ингибитор DPP IV формулы (I) применяют в комбинации с метформином, сульфонилмочевинной, тиазолидиндионом или инсулином.

3. Способ терапевтического лечения выраженного диабета 2 типа, включающий пероральное введение пациенту ингибитора DPP IV формулы (I)



где R1 обозначает (4-метилхиназолин-2-ил)метил и R2 обозначает 3-(R)-аминопиперидин-1-ил, или его соли, в суточной дозировке 5 мг в комбинации с метформином.

4. Способ по п.3, в котором ингибитор DPP IV, представляющий собой 1-[(4-метилхиназолин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-(3-(R)-аминопиперидин-1-ил)ксантин или его терапевтически активную соль, применяют в комбинации с метформином в свободной комбинации или в фиксированной комбинации в форме таблетки.

5. Способ по пп.1, 2 или 3, в котором ингибитором DPP IV является 1-[(4-метилхиназолин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-(3-(R)-аминопиперидин-1-ил)ксантин в пероральной суточной дозировке 5 мг.

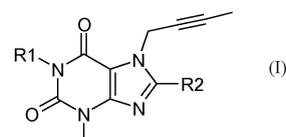
6. Способ по п.3 или 4, в котором доза метформина равна от 300 до 1000 мг один раз или дважды в день, или доза метформина в виде ретард-формы от 500 до 1000 мг один или дважды в день или от 500 до 2000 мг один раз в день.

7. Способ по п.3 или 4, в котором разовая доза метформина равна 500, 850 или 1000 мг метформина при общей суточной дозе метформина в пределах от 500 до 2850 мг или 500, 1000, 1500 или 2000 мг в виде ретард-формы.

8. Способ по любому из пп.1-2, 5, в котором 1-[(4-метилхиназолин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-(3-(R)-аминопиперидин-1-ил)ксантин применяют в качестве ингибитора DPP IV.

9. Способ по любому из пп.3, 4, 6, 7, в котором 1-[(4-метилхиназолин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-(3-(R)-аминопиперидин-1-ил)ксантин применяют в качестве ингибитора DPP IV.

10. Лекарственная комбинация, содержащая 2,5 мг или 5 мг ингибитора DPP IV формулы (I)



где R1 обозначает (4-метилхиназолин-2-ил)метил и R2 обозначает 3-(R)-аминопиперидин-1-ил, или его соли, для перорального введения суточной дозировки 5 мг, и метформин.

11. Лекарственная комбинация по п.10, где лекарственная комбинация представляет собой свободную комбинацию.

12. Лекарственная комбинация по п.10, где лекарственная комбинация представляет собой фиксированную комбинацию, такую как таблетка.

13. Лекарственная комбинация по пп.10, 11 или 12, содержащая от 500 до 1000 мг метформина.

14. Лекарственная комбинация по любому из пп.10-13, которая содержит 1-[(4-метилхиназолин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-(3-(R)-аминопиперидин-1-ил)ксантин в качестве ингибитора DPP IV.

