



(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2022.09.28

(21) Номер заявки
201201657

(22) Дата подачи заявки
2011.06.22

(51) Int. Cl. **A61K 38/28** (2006.01)
A61K 31/155 (2006.01)
A61K 31/522 (2006.01)

(54) ЛЕЧЕНИЕ ДИАБЕТА

(31) **10167243.4**

(32) **2010.06.24**

(33) **EP**

(43) **2013.06.28**

(86) **PCT/EP2011/060449**

(87) **WO 2011/161161 2011.12.29**

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

(72) Изобретатель:
**Клайн Томас, Марк Михаэль, Томас
Лео (DE)**

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

(56) Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals: "Efficacy and safety of Linagliptin in combination with Insulin in patients with Type 2 diabetes", 14 June 2010 (2010-06-14), p. 1-3, XP000002658426, Retrieved from the Internet: URL: http://clinicaltrials.gov/archive/NCT00954447/2010_06_14 [retrieved on 2011-09-05], the whole document

WO-A1-2010015664

WO-A1-2007035665

WO-A1-2010043688

MEECE JERRY: "When oral agents fail: optimizing insulin therapy in the older adult", CONSULTANT PHARMACIST, THE SOCIETY, ARLINGTON, VA, US, vol. 24, № Suppl. B, 1 June 2009 (2009-06-01), p. 11-17, XP009151795, ISSN: 0888-5109, conclusions

ROSENSTOCK J. ET AL.: "Alogliptin added to insulin therapy in patients with type 2 diabetes reduces HbA(1C) without causing weight gain or increased hypoglycaemia.", DIABETES, OBESITY & METABOLISM DEC 2009 LNKD-PUBMED:19758359, vol. 11, № 12, December 2009 (2009-12), p. 1145-1152, XP000002658427, ISSN: 1463-1326, conclusions

THOMAS LEO ET AL.: "(R)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-7-but-2-ynyl-3-methyl-1-(4-methyl-quinazolin-2-ylmethyl)-3,7-dihydro-purine-2,6-dione (BI 1356), a novel xanthine-based dipeptidyl peptidase 4 inhibitor, has a superior potency and longer duration of action compared with other dipeptidyl peptidase-4 inhibitors", JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS, WILLIAMS AND WILKINS CO, vol. 325, № 1, 1 April 2008 (2008-04-01), p. 175-182, XP009105508, ISSN: 0022-3565, DOI: 10.1124/JPET.107.135723, abstract

THOMAS LEO ET AL.: "Chronic treatment with the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor BI 1356 [(R)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-7-but-2-ynyl-3-methyl-1-(4-methyl-quinazolin-2-ylmethyl)-3,7-dihydro-purine-2,6-dione] increases basal glucagon-like peptide-1 and improves glycemic control in diabetic rodent models.", THE JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS FEB 2009 LNKD-PUBMED:18971371, vol. 328, № 2, February 2009 (2009-02), p. 556-563, XP000002658428, ISSN: 1521-0103, abstract

LEVIEN T.L. ET AL.: "New drugs in development for the treatment of diabetes", DIABETES SPECTRUM, AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, US, vol. 22, № 2, 1 January 2009 (2009-01-01), p. 92-106, XP009123031, ISSN: 1040-9165, the whole document
WO-A2-2009063072

(57) Настоящее изобретение относится к способу лечения или профилактики метаболического заболевания путем введения ингибитора DPP-4, которым является линаглиптин, где ингибитор DPP-4 вводят подкожно. Также настоящее изобретение относится к применению ингибитора DPP-4 для подкожного введения.

В настоящем изобретении предлагаются способы лечения и/или профилактики метаболических заболеваний, прежде всего сахарного диабета типа 2 и/или связанных с ним состояний (например, осложнений при диабете), причем указанные способы включают совместное введение инсулина пролонгированного действия (такого как, например, инсулин гларгин или инсулин детемир) и определенного ингибитора DPP-4, и предлагаются применение фармацевтических композиций и комбинаций, включающих указанные активные компоненты, и их конкретное терапевтическое применение.

Кроме того, в настоящем изобретении предлагается способ лечения или профилактики метаболического заболевания путем введения ингибитора DPP-4, которым является линаглиптин, где ингибитор DPP-4 вводят подкожно.

Кроме того, в настоящем изобретении предлагается определенный ингибитор DPP-4 для подкожного введения (прежде всего для подкожной инъекции), например один раз в сутки, через день, трижды в неделю, дважды в неделю или один раз в неделю, предпочтительно менее одного раза в сутки.

Кроме того, в настоящем изобретении предлагается применение ингибитора DPP-4, которым является линаглиптин, для получения лекарственного средства для подкожного введения для лечения и/или профилактики метаболических заболеваний.

Кроме того, в настоящем изобретении предлагается применение фармацевтической композиции для подкожного введения для лечения и/или профилактики метаболических заболеваний, включающей а) ингибитор DPP-4, которым является линаглиптин, и один или более фармацевтически приемлемых носителей и/или разбавителей.

Кроме того, в настоящем изобретении предлагается применение ингибитора DPP-4, которым является линаглиптин и который вводят подкожно, для лечения диабета типа 1, латентного иммунодиабета взрослых (LADA) или диабета типа 2 у пожилых пациентов и/или пациентов с нарушением функции почек.

Сахарный диабет типа 2 является распространенным хроническим и прогрессирующим заболеванием, вызванным сложной патофизиологией, включая двойные эндокринные эффекты резистентности к инсулину и нарушенной секреции инсулина, в результате отсутствует способность поддерживать в нормальном диапазоне уровень глюкозы в плазме крови. Это приводит к хронической гипергликемии и связанным с ней микро- и макрососудистым осложнениям или хроническим повреждениям, таким как, например, диабетическая нефропатия, ретинопатия или невропатия, или макрососудистым (например, сердечнососудистым или цереброваскулярным) осложнениям. Компонент сосудистых заболеваний играет важную роль, но не является единственным фактором в спектре связанных с диабетом нарушений. Высокая частота развития осложнений приводит к значительному снижению средней продолжительности жизни. В настоящее время диабет является наиболее частой причиной потери зрения у взрослых, почечной недостаточности и ампутаций в промышленно развитых странах, поскольку диабет вызывает осложнения и связан с 2-5-кратным увеличением риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Лечение диабета типа 2 обычно начинается с диеты и физических упражнений с последующим пероральным противодиабетическим лечением в режиме монотерапии и, несмотря на то что при стандартном лечении в режиме монотерапии у некоторых пациентов сначала можно контролировать содержание глюкозы в крови, такое лечение связано с высоким уровнем неэффективности вторичного курса лечения. Ограничение лечения одним лекарственным средством для обеспечения гликемического контроля можно исключить по крайней мере для некоторых пациентов и в течение ограниченного периода времени при комбинировании нескольких лекарственных средств для снижения уровня глюкозы в крови, что нельзя обеспечить при длительном лечении одним лекарственным средством. Современные данные подтверждают заключение о том, что для большинства пациентов, страдающих от диабета типа 2, монотерапия является неэффективной и требуется лечение несколькими лекарственными средствами.

Но поскольку диабет типа 2 является прогрессирующим заболеванием, то даже пациенты с первичной положительной ответной реакцией на стандартное комбинированное лечение со временем нуждаются в повышении дозы или дополнительном лечении инсулином, поскольку в течение длительного периода времени чрезвычайно трудно поддерживать стабильный уровень глюкозы в крови. Таким образом, несмотря на то что современное комбинированное лечение улучшает гликемический контроль, такие методы лечения также ограничены (прежде всего в отношении эффективности в течение длительного периода времени). Кроме того, риск развития побочных эффектов, таких как гипогликемия или повышение массы тела, может увеличиваться в результате традиционных способов лечения, что приводит к снижению их эффективности и переносимости.

Таким образом, у множества пациентов такие современные медикаментозные методы лечения приводят к прогрессирующему ухудшению метаболического контроля несмотря на лечение и недостаточному контролю обмена веществ, прежде всего в течение длительного периода времени, и, следовательно, не обеспечивают и не поддерживают гликемический контроль на запущенной или поздней стадии диабета типа 2, включая диабет с неадекватным гликемическим контролем несмотря на лечение стандартными пероральными или непероральными противодиабетическими лекарственными средствами.

Следовательно, несмотря на то что при интенсивном лечении гипергликемии можно снизить уровень хронических повреждений, лечение многих пациентов, страдающих от диабета типа 2, остается не-

эффективным частично за счет ограничений, связанных со снижением эффективности лечения в течение длительного времени, переносимостью и дискомфортом после введения стандартных гипогликемических лекарственных средств.

Такая высокая частота неудач при терапевтическом лечении является основным фактором частого развития продолжительных ассоциированных с гипергликемией осложнений или хронических нарушений (включая микро- и макрососудистые осложнения, например такие, как диабетическая нефропатия, ретинопатия или невропатия, или цереброваскулярные или сердечно-сосудистые осложнения, например такие как инфаркт миокарда, инсульт или смертельный исход) у пациентов с диабетом типа 2.

Пероральные противодиабетические лекарственные средства, обычно используемые для лечения (например, такие как средства первой или второй линии и/или средства для моно- или комбинированной терапии (первичной или дополнительной терапии)), включают, но не ограничиваются только ими, метформин, сульфонилмочевины, тиазолидиндионы, глиниды и ингибиторы α -глюкозидазы.

Непероральные (обычно в виде инъекций) противодиабетические лекарственные средства, обычно используемые для лечения (например, такие как средства первой или второй линии и/или средства для моно- или комбинированной терапии (первичной или дополнительной терапии)), включают, но не ограничиваются только ими, GLP-1 или аналоги GLP-1, а также инсулин или аналоги инсулина.

Однако использование таких стандартных противодиабетических или гипогликемических агентов может приводить к различным отрицательным эффектам. Например, метформин может вызывать молочный ацидоз или побочные эффекты в желудочно-кишечном тракте, сульфонилмочевины, глиниды и инсулин или аналоги инсулина могут привести к гипогликемии и увеличению массы тела, тиазолидиндионы могут провоцировать отеки, переломы костей, увеличение массы тела и приводить к сердечной недостаточности/сердечным эффектам, блокаторы α -глюкозидазы и GLP-1 или аналоги GLP-1 могут вызывать отрицательные эффекты в желудочно-кишечном тракте (например, диспепсия, метеоризм или диарея, тошнота или рвота).

Следовательно, все еще существует необходимость в разработке эффективного, безопасного и переносимого противодиабетического способа лечения.

Кроме того, при лечении диабета типа 2 существует необходимость в эффективном способе лечения состояния, при этом исключении связанных с состоянием осложнений и замедлении прогрессирующего заболевания.

Кроме того, при лечении диабета типа 2 существует необходимость в продолжительном улучшении диабетического фенотипа, гликемического и/или метаболического контроля и/или профиля глюкозы в крови (предпочтительно в течение длительного времени и/или в ходе длительного лечения).

Кроме того, существует необходимость в том, чтобы противодиабетическое лечение не только предотвращало долговременные осложнения, часто наблюдаемые на прогрессирующих стадиях диабета, но также необходимость в возможности противодиабетического лечения диабетических пациентов, у которых развиваются такие осложнения или которые включены в группу риска развития осложнений, таких как почечные нарушения.

Кроме того, существует потребность в способах профилактики или снижения риска развития отрицательных эффектов, ассоциированных со стандартными способами лечения диабета.

Фермент DPP-4 (дипептидилпептидаза-4), так называемый CD26, является сериновой протеазой, которая, как известно, отщепляет дипептид в N-концевом фрагменте ряда белков, содержащих в N-концевом фрагменте остаток пролина или аланина. Благодаря этому свойству ингибиторы DPP-4 оказывают влияние на уровень биоактивных пептидов в плазме крови, включая пептид GLP-1, и считаются перспективными лекарственными средствами, предназначенными для лечения сахарного диабета.

Например, ингибиторы DPP-4 и их применение описаны в 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, WO 2007/014886, 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.

Инсулин пролонгированного действия, как описано в настоящем изобретении, относится к составу инсулина или аналога инсулина, который обычно начинает действовать в течение приблизительно 1-6 ч и обычно проявляет эффективность в течение вплоть до 24 ч или более (например, до 36 ч). Инсулин пролонгированного действия обычно обеспечивает непрерывный уровень активности инсулина (вплоть до 24-36 ч) и обычно действует с максимальной эффективностью (с плоским профилем действия) через приблизительно 8-12 ч, иногда через более длительный период. Инсулин пролонгированного действия обычно вводят утром или перед сном. Примеры инсулина пролонгированного действия могут включать, но не ограничиваться только ими, инсулин гларгин, инсулин детемир или инсулин деглюдек, которые являются аналогами инсулина, и инсулин ультраленте, который является инсулином человека, полученным для медленного всасывания. Инсулин пролонгированного действия предназначен для обеспечения базального инсулина в отличие от прандиального инсулина (например, для контроля гипергликемии). Инсулин пролонгированного действия обычно можно вводить от одного или двух раз в сутки до трех раз

в неделю или вплоть до одного раза в неделю (инсулин ультрапродолжительного действия). Способ введения инсулина может включать, но не ограничиваться только ими, инвазивную доставку (такую как, например, парентеральный способ введения, предпочтительно подкожная инъекция) или неинвазивную доставку (например, такую как пероральная, трансбуккальная/подъязычная, легочная, интраназальная или чрескожная (например, ионтофорез, сонофорез или везикулярные носители)); предпочтительным является инсулин пролонгированного действия для подкожных инъекций.

В одном варианте инсулин пролонгированного действия по настоящему изобретению обозначает любой известный базальный инсулин, предпочтительно характеризующийся базальным профилем высвобождения. Базальный профиль высвобождения относится к кинетике, количеству и скорости высвобождения инсулина или аналога инсулина из состава в большом круге кровообращения пациента. На графике зависимости уровня инсулина в плазме пациента от времени базальный профиль высвобождения обычно включает минимальное количество пиков (так называемый "беспиковый профиль" или "плоский профиль"), при этом инсулин медленно и непрерывно высвобождается в течение продолжительного периода времени.

В другом варианте инсулин пролонгированного действия представляет собой ацилированное производное инсулина человека. В ацилированных производных инсулина липофильная группа присоединена к остатку лизина в положении B29. Коммерческий продукт Levemir® включает Lys^{B29} (N^{ϵ} -тетрадеcanoил)дез(B30) инсулин человека (см. инсулин детемир). Другой пример включает $\text{N}^{\epsilon\text{B29}}$ -(N^{α} -(ω -карбокспентадеcanoил)-L- γ -глутамил)дез(B30) инсулин человека (см. инсулин деглюдек).

В еще одном варианте инсулин пролонгированного действия включает положительно заряженные аминокислоты, такие как Arg, присоединенные к C-концевому фрагменту В цепи. Коммерческий продукт Lantus® включает Gly^{A21} , Arg^{B31} , Arg^{B32} инсулин человека (см. инсулин гларгин).

Инсулин гларгин (торговая марка LANTUS® фирмы Sanofi-Aventis) утвержден к применению и выпускается для подкожного введения один раз в сутки. Инсулин гларгин обеспечивает относительно постоянную активность при снижении уровня глюкозы в течение 24 ч и его можно вводить в любое время в течение дня при условии его введения ежедневно в одно и то же время.

Инсулин детемир (торговая марка LEVEMIR® фирмы Novo Nordisk) утвержден к применению и выпускается для подкожного введения два раза в сутки или один раз в сутки, предпочтительно за ужином или перед сном.

Инсулин деглюдек (NN1250) представляет собой нейтральный, растворимый инсулин ультрапродолжительного действия с продолжительностью действия более 24 ч. Деглюдек характеризуется очень плоским, ожидаемым и сглаженным профилем действия. Он предназначен для подкожного введения один раз в сутки или менее (например, три раза в неделю).

Кроме того, дополнительные примеры инсулина пролонгированного действия могут включать, но не ограничиваться только ими,

инсулин лиспро, пегилированный высокомолекулярными производными полиэтиленгликоля, прежде всего как описано в WO 2009/152128 (приведена здесь в качестве ссылки), такой как, например, пегилированный инсулин лиспро формулы P-[(A)-(B)] или его фармацевтически приемлемая соль, где А обозначает А цепь инсулина лиспро, В обозначает В цепь инсулина лиспро, а Р обозначает ПЭГ с молекулярной массой в интервале от приблизительно 17,5 кДа до приблизительно 40 кДа и где А и В соответственным образом присоединены, а Р присоединен уретановой ковалентной связью к ϵ -аминогруппе лизина в положении B28,

амидированный инсулин гларгин, прежде всего в форме Gly^{A21} , Arg^{B31} , $\text{Arg}^{\text{B32}}\text{-NH}_2$ инсулина человека (амид инсулина гларгин, т.е. амидирован С-концевой фрагмент В цепи инсулина гларгин), как описано в WO 2008/006496 или WO 2008/006496 (приведены здесь в качестве ссылки),

Lys^{B29} (N^{ϵ} -литохолил- γ -Glu)дез(B30)инсулин человека или $\text{N}^{\epsilon\text{B29}}$ - ω -карбокспентадеcanoил- γ -аминобутаноилдез(B30) инсулин человека, или

амидированные аналоги инсулина, как описано в WO 2009/087082 (приведена здесь в качестве ссылки), прежде всего аналог, выбранный из п.14 формулы изобретения, или в WO 2009/087081 (приведена здесь в качестве ссылки), прежде всего аналог, выбранный из п.16 формулы изобретения.

Аналоги инсулина пролонгированного действия обычно назначают для базового противодиабетического лечения диабета типа 2, диабета типа 1 или латентного иммунодиабета взрослых (LADA) у пациентов для контроля уровня сахара в крови в периоды без приема пищи. Как указано выше, этот тип инсулина обеспечивает непрерывный уровень активности инсулина в течение вплоть до 36 ч. Инсулин пролонгированного действия проявляет максимальную эффективность через приблизительно 8-12 ч. В связи с их преимуществами предполагают, что лечение указанными аналогами инсулина может привести к благоприятному действию, например к снижению степени гипогликемии, снижению скорости прибавления массы тела или улучшенному метаболическому контролю, что, по-видимому, может снизить интенсивность поздних диабетических осложнений, таких как проблемы с глазами, почками или со стопами ног, а также инфаркт миокарда, инсульт или смертельный исход. Ингибиторы DPP-4 являются разнообразной группой противодиабетических средств, однако они также действуют по повышающим актив-

ность инсулина механизмам и ограничены все еще функциональными β -клетками для индукции секреции эндогенного инсулина. Ингибиторы DPP-4 снижают уровни глюкагона и снижают пики постпрандиальной глюкозы во время приема пищи за счет увеличения GLP-1 и последующих механизмов. В связи с этим комбинация указанных двух принципов является перспективным подходом для контроля эффективных уровней глюкозы натощак и после приема пищи. Кроме того, в результате комбинированных способов действия можно достигать и/или поддерживать в течение продолжительного времени толерантность к глюкозе, улучшенный метаболический (гликемический) статус и/или пролонгированную эффективность.

Линаглиптин является единственным ингибитором DPP-4, который характеризуется отличным фармакокинетическим профилем (например, период полураспада составляет вплоть до 72 ч, стехиометрическое необратимое связывание с белком DPP-4) при его введении один раз с суток, через день или даже через более продолжительные периоды времени. Кроме того, было установлено, что различные субстраты DPP-4 (например, SDF-1, BNP) характеризуются повышенными периодами полураспада и периодами действия после ингибирования DPP-4 и, таким образом, могут оказывать дополнительное благоприятное действие в отношении исходов сердечно-сосудистых заболеваний. Таким образом, комбинацию линаглиптина с инсулином по настоящему изобретению можно рассматривать как дополнительную возможность снизить интенсивность поздних макрососудистых осложнений.

При контроле лечения сахарного диабета уровень гликозилированного гемоглобина (HbA1c), продукта неферментативного гликозилирования В-цепи гемоглобина, имеет исключительное значение. В связи с тем что образование HbA1c в значительной степени зависит от уровня сахара в крови и периода жизни эритроцитов, уровень HbA1c в качестве "памяти содержания сахара в крови" отражает средний уровень сахара в крови в течение предшествующих 4-12 недель. Пациенты с диагнозом диабет, у которых уровень HbA1c эффективно (т.е. <6,5% общего гемоглобина в образце) контролируют в течение длительного периода времени благодаря более интенсивному лечению диабета, в значительно более высокой степени защищены от диабетической микроангиопатии. Известные способы лечения диабета снижают уровень HbA1c у диабетиков в среднем до величины порядка 1,0-1,5%. Указанное снижение уровня HbA1c является недостаточным для всех диабетиков, чтобы обеспечить требуемый уровень <7,0%, предпочтительно <6,5% и более предпочтительно <6% HbA1c.

Термин неадекватный или недостаточный гликемический контроль, использованный здесь, обозначает прежде всего состояние, при котором у пациентов уровень HbA1c составляет более 6,5%, предпочтительно более 7,0%, более предпочтительно более 7,5%, прежде всего более 8%. В одном варианте пациенты с неадекватным или недостаточным гликемическим контролем включают, но не ограничиваются только ими, пациентов, уровень HbA1c которых составляет от 7,5 до 10% (или в другом варианте от 7,5 до 11%). В конкретном подварианте пациенты с неадекватным гликемическим контролем обозначают пациентов с неудовлетворительным гликемическим контролем, включая, но не ограничиваясь только ими, пациентов, уровень HbA1c которых составляет $\geq 9\%$.

При гликемическом контроле, кроме снижения уровня HbA1c, другие рекомендуемые показатели лечения пациентов с диагнозом сахарный диабет типа 2 включают снижение уровня глюкозы в плазме натощак (FPG) и уровня глюкозы в плазме после приема пищи (PPG) до нормального уровня или по возможности до нормального уровня. Рекомендованные требуемые диапазоны FPG составляют 70-130 (или 90-130) или <110 мг/дл, а рекомендованные требуемые PPG через 2 ч после приема пищи составляют <180 или <140 мг/дл.

В одном варианте пациенты, страдающие от диабета, по настоящему изобретению могут включать пациентов, предварительно не проходивших курс лечения противодиабетическим лекарственным средством ("наивные" пациенты). Таким образом, в данном варианте лечение, описанное здесь, можно использовать для наивных пациентов. В другом варианте пациенты с диабетом по настоящему изобретению могут включать пациентов с прогрессирующей или поздней стадией сахарного диабета типа 2 (включая пациентов после неэффективного лечения стандартным противодиабетическим средством), таких как, например, пациенты с неадекватным гликемическим контролем несмотря на лечение одним, двумя или тремя стандартными пероральными и/или непероральными противодиабетическими лекарственными средствами, как описано здесь, таких как, например, пациенты с недостаточным гликемическим контролем несмотря на лечение в режиме монотерапии метформином, тиазолидиндионом (прежде всего пиоглитазоном), сульфонилмочевинной, глинидом, GLP-1 или аналогом GLP-1, инсулином или аналогом инсулина, или ингибитором α -глюкозидазы, или несмотря на двойную комбинированную терапию метформином/сульфонилмочевинной, метформином/тиазолидиндионом (прежде всего пиоглитазоном), сульфонилмочевинной/ингибитором α -глюкозидазы, пиоглитазоном/сульфонилмочевинной, метформином/инсулином, пиоглитазоном/инсулином или сульфонилмочевинной/инсулином. Таким образом, в одном варианте описанную здесь терапию можно применять для пациентов, уже прошедших курс лечения, например, стандартным пероральным и/или непероральным противодиабетическим лекарственным средством, в режиме монотерапии или двойной или тройной комбинированной терапии, как описано здесь.

В другом варианте пациенты по настоящему изобретению, страдающие от диабета, включают паци-

ентов, неподходящих для лечения метформином, включая

пациентов, которым противопоказано лечение метформином, например пациентов с одним или более противопоказаний к лечению метформином в соответствии с инструкцией по применению, указанной на этикетке, таких как, например, пациенты, для которых по крайней мере одно противопоказание выбирают из следующих заболеваний:

заболевание почек, почечная недостаточность или дисфункция почек (например, как указано в инструкции по применению метформина, утвержденной местными органами здравоохранения),

гипогидратация,

нестабильная или острая застойная сердечная недостаточность,

острый или хронический метаболический ацидоз, и

наследственная непереносимость галактозы; и

пациентов, которые страдают от одного или более непереносимых побочных действий, связанных с метформином, прежде всего побочных действий на желудочно-кишечный тракт, таких как, например, пациенты, страдающие по крайней мере от одного побочного действия на желудочно-кишечный тракт, выбранного из следующих симптомов:

тошнота,

рвота,

диарея,

метеоризм, и

тяжелый дискомфорт в брюшной полости.

В еще одном варианте пациенты с диабетом, которые могут поддаваться лечению по настоящему изобретению, могут включать, но не ограничиваться только ими, пациентов, страдающих от диабета и стандартный курс лечения для которых метформином является неприемлемым, таких как, например, пациенты, страдающие от диабета и которым требуются сниженные дозы метформина в связи со сниженной переносимостью, непереносимостью и противопоказаниями к применению метформина или в связи с почечной недостаточностью легкой степени/сниженной функцией почек (включая пожилых пациентов, например, старше 60-65 лет).

В одном варианте пациенты, страдающие от диабета по настоящему изобретению, включают пациентов с заболеванием почек, почечной дисфункцией или с почечной недостаточностью или с нарушением функции почек (включая нарушение функции почек легкой, средней и тяжелой степени), например, как следует из повышенных уровней креатинина в сыворотке крови (например, уровни креатинина в сыворотке крови превышают верхний предел диапазона нормальных значений для указанного возраста, например, ≥ 130 - 150 мкмоль/л или $\geq 1,5$ мг/дл (≥ 136 мкмоль/л) у мужчин и $\geq 1,4$ мг/дл (≥ 124 мкмоль/л) у женщин) или как следует из аномального клиренса креатинина (например, скорость клубочковой фильтрации (GFR) составляет ≤ 30 - 60 мл/мин).

Здесь в качестве более конкретного примера нарушение функции почек легкой степени можно установить, например, по клиренсу креатинина 50 - 80 мл/мин (приблизительно соответствует уровням креатинина в сыворотке крови $\leq 1,7$ мг/дл у мужчин и $\leq 1,5$ мг/дл у женщин), нарушение функции почек средней степени можно установить, например, по клиренсу креатинина 30 - 50 мл/мин (приблизительно соответствует уровням креатинина в сыворотке крови от $>1,7$ до $\leq 3,0$ мг/дл у мужчин и от $>1,5$ до $\leq 2,5$ мг/дл у женщин), а нарушение функции почек тяжелой степени можно установить, например, по клиренсу креатинина <30 мл/мин (приблизительно соответствует уровням креатинина в сыворотке крови $>3,0$ мг/дл у мужчин и $>2,5$ мг/дл у женщин). Пациентам с заболеванием почек в терминальной стадии требуется диализ (например, гемодиализ или перитонеальный диализ).

В более подробном примере пациенты с заболеванием почек, с почечной дисфункцией или с нарушением функции почек включают пациентов с хронической почечной недостаточностью или хроническим нарушением функции почек, которое классифицируют в соответствии со скоростью клубочковой фильтрации (GFR, мл/мин/1,73 м²) на 5 степеней: степень 1 характеризуется нормальным уровнем GFR (GFR ≥ 90) плюс или персистентная альбуминурия или известное структурное или наследственное заболевание почек; степень 2 характеризуется слабым снижением GFR (GFR 60 - 89) и соответствует нарушению функции почек легкой степени; степень 3 характеризуется умеренным снижением GFR (GFR 30 - 59), и соответствует нарушению функции почек средней степени; степень 4 характеризуется значительным снижением GFR (GFR 15 - 29) и соответствует нарушению функции почек тяжелой степени; и терминальная степень 5 характеризуется необходимостью проведения диализа или GFR <15 и соответствует устойчивой форме почечной недостаточности (терминальная стадия заболевания почек, ESRD).

В другом варианте пациенты с диабетом, как описано в настоящем изобретении, включают пациентов с диабетом типа 2 или находящихся в группе риска развития почечных осложнений, таких как диабетическая нефропатия (включая хроническую и прогрессирующую почечную недостаточность, альбуминурию, протеинурию, задержку жидкости в организме (отек) и/или гипертензию).

В еще одном варианте пациенты с диабетом, как описано в настоящем изобретении, включают пациентов с диабетом типа 1, LADA или пациентов с диабетом типа 2, с ожирением или избыточной мас-

сой тела или пациентов без ожирения или избыточной массы тела.

Авторами настоящего изобретения неожиданно было установлено, что некоторые ингибиторы DPP-4, как описано в настоящем изобретении, а также фармацевтические комбинации, композиции или совместное применение по настоящему изобретению указанных ингибиторов DPP-4 и инсулина пролонгированного действия (такого как, например, инсулин гларгин, инсулин детемир или инсулин деглюдек) проявляют свойства, которые позволяют их использовать в настоящем изобретении и/или которые соответствуют одной или более указанных выше потребностей.

Таким образом, в настоящем изобретении предлагается комбинация, содержащая определенный ингибитор DPP-4 (прежде всего BI 1356) и инсулин пролонгированного действия (такой как, например, инсулин гларгин, инсулин детемир или инсулин деглюдек), каждый из которых предназначен, как определено здесь, прежде всего для одновременного, раздельного или последовательного применения при лечении, как определено здесь.

В настоящем изобретении дополнительно предлагается определенный ингибитор DPP-4 (прежде всего BI 1356) в комбинации с инсулином пролонгированного действия (таким как, например, инсулин гларгин, инсулин детемир или инсулин деглюдек), каждый из которых описан здесь, для применения в лечении, как описано здесь.

В настоящем изобретении также предлагается способ лечения и/или профилактики метаболических заболеваний, прежде всего сахарного диабета типа 2 и/или связанных с ним состояний (например, диабетических осложнений), причем указанный способ заключается в совместном (одновременном, раздельном или последовательным) введении эффективного количества инсулина пролонгированного действия (такого как, например, инсулин гларгин, инсулин детемир или инсулин деглюдек), как определено здесь, и эффективного количества ингибитора DPP-4, как определено здесь, пациенту (прежде всего человеку), который нуждается в указанном лечении, такому как, например, пациент, описанный здесь.

В настоящем изобретении также предлагается определенный ингибитор DPP-4 (прежде всего BI 1356), как определено здесь, для подкожного применения при лечении, описанном здесь.

В настоящем изобретении также предлагается способ лечения и/или профилактики метаболических заболеваний, прежде всего сахарного диабета типа 2 и/или связанных с ним состояний (например, диабетических осложнений), который включает введение эффективного количества ингибитора DPP-4, как определено здесь, необязательно в комбинации с одним или более других терапевтических агентов, как определено здесь, пациенту (прежде всего человеку), нуждающемуся в указанном лечении (такому как, например, пациент, описанный здесь), где введение ингибитора DPP-4 и необязательно одного или более других терапевтических агентов осуществляют парентерально, например подкожно или чрескожно.

В настоящем изобретении также предлагается применение ингибитора DPP-4, как определено здесь, для получения фармацевтической композиции, предназначенной для подкожного применения при лечении и/или профилактике метаболических заболеваний, нарушений или состояний, таких как, например, определено здесь, прежде всего сахарного диабета типа 2 и/или связанных с ним состояний (например, диабетических осложнений).

В настоящем изобретении также предлагается комбинация, включающая ингибитор DPP-4, как определено здесь, и инсулин пролонгированного действия, как определено здесь, для подкожного введения одного или обоих активных компонентов пациенту, нуждающемуся в указанном лечении.

Кроме того, в настоящем изобретении предлагается применение композиции, включающей ингибитор DPP-4, как определено здесь, инсулин пролонгированного действия, как определено здесь, и необязательно один или более фармацевтически приемлемых носителей и/или разбавителей, и указанная композиция предназначена для подкожного введения пациенту, нуждающемуся в указанном лечении, например, путем инъекции.

В настоящем изобретении также предлагается комбинация по настоящему изобретению, включающая ингибитор DPP-4, как определено здесь, и инсулин пролонгированного действия, как определено здесь, для применения при лечении и/или профилактике (включая замедление прогрессирования или замедление развития) метаболических заболеваний, как определено здесь, прежде всего диабета (прежде всего диабета типа 2 или связанных с ним состояний, включая осложнения при диабете), необязательно в комбинации с одним или более других терапевтических агентов, как описано здесь.

Кроме того, в настоящем изобретении предлагается применение комбинации по настоящему изобретению, включающей ингибитор DPP-4, как определено здесь, и инсулин пролонгированного действия, как определено здесь, для получения лекарственного средства, предназначенного для применения в способе лечения, как определено здесь.

В настоящем изобретении также предлагается комбинация по настоящему изобретению, включающая ингибитор DPP-4, как определено здесь, и инсулин пролонгированного действия, как определено здесь, для применения в способе лечения, как определено здесь.

Кроме того в настоящем изобретении предлагается способ лечения и/или профилактики (включая замедление прогрессирования или замедление развития) метаболических заболеваний, прежде всего диабета (прежде всего диабета типа 2) или связанных с ним состояний, включая осложнения при диабете, и указанный способ включает введение пациенту, нуждающемуся в указанном лечении (такому как, на-

пример, пациент, описанный здесь), комбинации по настоящему изобретению, включающей ингибитор DPP-4, как определено здесь, и инсулин пролонгированного действия, как определено здесь.

В настоящем изобретении также предлагается ингибитор DPP-4, как определено здесь, для применения в способе, как описано здесь, причем указанный способ включает введение пациенту ингибитора DPP-4 необязательно совместно с одним или более других активных соединений (например, выбранных из указанных здесь, например таких как метформин или пиоглитазон) в комбинации (например, отдельно, одновременно или последовательно) с инсулином пролонгированного действия, как определено здесь.

Кроме того, в настоящем изобретении предлагается инсулин пролонгированного действия, как определено здесь, для применения в способе, как описано здесь, причем указанный способ включает введение пациенту инсулина пролонгированного действия необязательно совместно с одним или более других активных соединений (например, выбранных из указанных здесь, таких как, например, метформин или пиоглитазон) в комбинации (например, отдельно, одновременно или последовательно) с ингибитором DPP-4, как определено здесь.

В настоящем изобретении также предлагается применение ингибитора DPP-4, как определено здесь, для получения лекарственного средства, предназначенного для применения в комбинации с инсулином пролонгированного действия, как определено здесь, для лечения и/или профилактики (включая замедление прогрессирования или замедление развития) метаболических заболеваний, прежде всего диабета (особенно диабета типа 2) и связанных с ним состояний, включая осложнения при диабете.

Кроме того, в настоящем изобретении предлагается применение инсулина пролонгированного действия, как определено здесь, для получения лекарственного средства, предназначенного для применения в комбинации с ингибитором DPP-4, как определено здесь, для лечения и/или профилактики (включая замедление прогрессирования или замедление развития) метаболических заболеваний, прежде всего диабета (особенно диабета типа 2) и связанных с ним состояний, включая осложнения при диабете.

В настоящем изобретении также предлагается применение ингибитора DPP-4, как определено здесь, необязательно в комбинации с одним или более других активных соединений (таких как, например, метформин или пиоглитазон) для получения лекарственного средства, предназначенного для применения в комбинации с инсулином пролонгированного действия, как определено здесь, для лечения и/или профилактики (включая замедление прогрессирования или замедление развития) метаболических заболеваний, прежде всего диабета (особенно диабета типа 2) и связанных с ним состояний, включая осложнения при диабете.

Кроме того, в настоящем изобретении предлагается ингибитор DPP-4, как определено здесь, для применения в комбинированном лечении по настоящему изобретению пациента, нуждающегося в указанном лечении (например, такого пациента, как описано здесь).

В настоящем изобретении также предлагается инсулин пролонгированного действия, как определено здесь, для применения в комбинированном лечении по настоящему изобретению пациента, нуждающегося в указанном лечении (например, такого пациента, как описано здесь).

Кроме того, в настоящем изобретении предлагается ингибитор DPP-4, как определено здесь, необязательно в комбинации с одним или более другими активными соединениями (такими как, например, метформин или пиоглитазон) для применения в комбинированном лечении по настоящему изобретению пациента, нуждающегося в указанном лечении.

В настоящем изобретении также предлагается ингибитор DPP-4, как определено здесь, для применения в способе, как описано здесь, причем указанный способ включает введение пациенту ингибитора DPP-4, как определено здесь, необязательно в комбинации с одним или более другими активными соединениями (например, выбранными из указанных здесь, таких как метформин или пиоглитазон).

Кроме того, в настоящем изобретении предлагается ингибитор DPP-4, как определено здесь, для применения в способе профилактики, снижения риска, замедления прогрессирования или замедления развития или лечения увеличения массы тела, связанного с лечением инсулином пролонгированного действия, как определено здесь, и предпочтительно указанный способ включает введение ингибитора DPP-4 и инсулина пролонгированного действия пациенту (например, пациенту с диабетом типа 1, LADA или особенно пациенту с диабетом типа 2, страдающему от ожирения или избыточной массы тела или без них).

В настоящем изобретении также предлагается ингибитор DPP-4, как определено здесь, для применения в способе профилактики, снижения риска, замедления прогрессирования или замедления развития или лечения увеличения массы тела, и/или жира в организме, и/или жира в печени, и/или интрамиоцеллюлярного жира, связанного с лечением инсулином пролонгированного действия, как определено здесь, и предпочтительно указанный способ включает введение ингибитора DPP-4 и инсулина пролонгированного действия пациенту (например, пациенту с диабетом типа 1, LADA или особенно пациенту с диабетом типа 2, страдающему от ожирения или избыточной массы тела или без них).

В настоящем изобретении также предлагается ингибитор DPP-4 и инсулин пролонгированного действия, каждый, как определено здесь, для применения в способе улучшения диабетического фенотипа, улучшения гликемического и/или метаболического контроля, улучшения профиля глюкозы (в крови)

(например, улучшения контроля уровней глюкозы натощак и/или после приема пищи в крови) и/или улучшения подавления глюкагона (например, при долговременном и/или длительном лечении), и предпочтительно указанный способ включает введение ингибитора DPP-4 и инсулина пролонгированного действия пациенту (например, пациенту с диабетом типа 1, LADA или особенно пациенту с диабетом типа 2, страдающему от ожирения или избыточной массы тела или без них).

Кроме того, в настоящем изобретении предлагается ингибитор DPP-4, как определено здесь, для применения в способе обеспечения эффективности снижения дозы или снижения количества инсулина пролонгированного действия, как определено здесь, требуемого для эффективного и/или безопасного лечения, причем указанный способ включает введение ингибитора DPP-4 и инсулина пролонгированного действия пациенту (например, пациенту с диабетом типа 1, LADA или особенно пациенту с диабетом типа 2, страдающему от ожирения или избыточной массы тела или без них).

В настоящем изобретении также предлагается ингибитор DPP-4, как определено здесь, для применения в способе лечения или профилактики, как описано здесь, причем указанное применение включает добавление ингибитора DPP-4 к инсулину пролонгированного действия, как определено здесь, отдельно или в комбинации с одним или более других противодиабетических лекарственных средств (например, выбранных из метформина, пиоглитазона и сульфонилмочевины), например для улучшения гликемического контроля у пациента (например, пациента с диабетом типа 1, LADA или особенно с диабетом типа 2, страдающего от ожирения или избыточной массы тела или без них), у которого может наблюдаться неадекватный контроль при лечении инсулином отдельно или в комбинации с одним или более другими противодиабетическими лекарственными средствами (например, выбранными из метформина, пиоглитазона и сульфонилмочевины).

Кроме того, в настоящем изобретении предлагается ингибитор DPP-4 и инсулин пролонгированного действия, как определено здесь, для применения в способе лечения или профилактики, как описано здесь, причем указанное применение включает добавление ингибитора DPP-4 и инсулина пролонгированного действия к одному или более других противодиабетических лекарственных средств (например, выбранных из метформина, пиоглитазона и сульфонилмочевины), например для улучшения гликемического контроля у пациента (например, с диабетом типа 1, LADA или особенно с диабетом типа 2, страдающего от ожирения или избыточной массы тела или без них), у которого может наблюдаться неадекватный контроль при лечении одним или более других противодиабетических лекарственных средств (например, выбранных из метформина, пиоглитазона и сульфонилмочевины).

Кроме того, в настоящем изобретении предлагается инсулин пролонгированного действия, как определено здесь, для применения в способе лечения или профилактики, как описано здесь, причем указанное применение включает добавление инсулина пролонгированного действия к ингибитору DPP-4, как определено здесь, отдельно или в комбинации с одним или более другими противодиабетическими лекарственными средствами (например, выбранными из метформина, пиоглитазона и сульфонилмочевины), например для улучшения гликемического контроля у пациента (например, с диабетом типа 1, LADA или особенно с диабетом типа 2, страдающего от ожирения или избыточной массы тела или без них), у которого может наблюдаться неадекватный контроль при лечении ингибитором DPP-4 отдельно или в комбинации с одним или более другими противодиабетическими лекарственными средствами (например, выбранными из метформина, пиоглитазона и сульфонилмочевины).

В настоящем изобретении также предлагается комбинация или композиция, включающая ингибитор DPP-4 и инсулин пролонгированного действия, каждый, как определено здесь, для применения при лечении и/или профилактике, как описано здесь, необязательно в комбинации с одним или более другими терапевтическими агентами.

Кроме того, в настоящем изобретении предлагается ингибитор DPP-4, как определено здесь, с метформинном и/или пиоглитазоном или без них в комбинации с инсулином пролонгированного действия, как определено здесь, для применения при лечении или профилактике, как описано здесь.

В настоящем изобретении также предлагается ингибитор DPP-4, как определено здесь, в комбинации с инсулином пролонгированного действия, как определено здесь, с метформинном или без него для применения в способе лечения или профилактики, как описано здесь.

Другие объекты настоящего изобретения представляются очевидными для специалиста в данной области техники с учетом представленных здесь примечаний (включая примеры и формулу изобретения).

Объекты настоящего изобретения, прежде всего фармацевтические соединения, комбинации, композиции, способы и применения относятся к ингибиторам DPP-4 и/или инсулинам пролонгированного действия, как определено здесь.

Ингибитор DPP-4, как определено в настоящем изобретении, включает, но не ограничивается только ими, любой из указанных здесь ингибиторов DPP-4, предпочтительно активные при пероральном и/или подкожном введении ингибиторы DPP-4.

В одном варианте настоящего изобретения предлагается ингибитор DPP-4 для применения при лечении и/или профилактике метаболических заболеваний (прежде всего сахарного диабета типа 2) у пациентов с диабетом типа 2, где указанные пациенты, кроме того, страдают от почечного заболевания, по-

чечной дисфункции или почечной недостаточности, и указанное применение, прежде всего, отличается тем, что указанный ингибитор DPP-4 вводят указанным пациентам в таких же дозах, как и пациентам с нормальной функцией почек, и таким образом не требуется оптимизация дозы ингибитора DPP-4 с понижением для лечения пациентов с нарушенной функцией почек.

Например, ингибитором DPP-4 по настоящему изобретению (прежде всего, пригодным для лечения пациентов с нарушенной функцией почек), является такой пероральный ингибитор DPP-4, который сам по себе и активные метаболиты которого предпочтительно характеризуются относительно широким (например, приблизительно >100-кратным) терапевтическим окном и/или, прежде всего, которые выводятся в основном за счет печеночного метаболизма или экскреции с желчью (предпочтительно без дополнительной нагрузки на почки).

Более конкретно ингибитором DPP-4 по настоящему изобретению (прежде всего, для пациентов с нарушенной функцией почек), является такой перорально вводимый ингибитор DPP-4, который характеризуется относительно широким (например, >100-кратным) терапевтическим окном (предпочтительно профиль безопасности, сопоставимый с плацебо) и/или который характеризуется одним или более из следующих фармакокинетических свойств (предпочтительно при введении его терапевтических пероральных доз):

ингибитор DPP-4 в значительной степени или в основном выводится через печень (например, >80% или даже >90% введенной пероральной дозы), и/или почечная экскреция указанного ингибитора представляет незначительный или только вспомогательный путь выведения (например, <10%, предпочтительно <7%, введенной пероральной дозы, как определено, например, по данным анализа выведения меченного радиоактивным углеродом (^{14}C) соединения (после введения пероральной дозы));

ингибитор DPP-4 выводится в основном в неизменном виде в виде исходного лекарственного средства (после перорального введения дозы соединения, меченного радиоактивным углеродом (^{14}C), с мочой и калом выводится, например, в среднем >70, или >80, или предпочтительно 90% радиоактивности), и/или который в незначительной или в менее существенной степени выводится за счет метаболизма (например, <30, или <20, или предпочтительно 10%);

основной(ые) метаболит(ы) ингибитора DPP-4 являет(ют)ся фармакологически неактивными, а именно, например, основной метаболит не связывается с мишенью фермента DPP-4 и необязательно быстро выводится по сравнению с исходным соединением (например, конечный период полураспада метаболита составляет ≤ 20 ч или предпочтительно приблизительно ≤ 16 ч, например 15,9 ч).

В одном варианте в плазме крови (основным) метаболитом (который может не обладать фармакологической активностью) ингибитора DPP-4, который содержит в качестве заместителя 3-аминопиперидин-1-ил, является производное, в котором аминогруппа в составе 3-аминопиперидин-1-ила замещена на гидроксильную группу, при этом образуется остаток 3-гидроксипиперидин-1-ила (например, остаток 3-(S)-гидроксипиперидин-1-ила, который образуется за счет инверсии конфигурации хирального центра).

Другие свойства ингибитора DPP-4 по настоящему изобретению включают одно или более следующих свойств:

быстрое достижение стабильного состояния (например, достижение концентраций в плазме, характерных для стабильного состояния (>90%-ной концентрации в плазме в стабильном состоянии в период от дня 2 до дня 5 лечения терапевтическими пероральными дозами);

низкий уровень накопления (например, средний коэффициент накопления $R_{A,AUC} \leq 1,4$ при терапевтических пероральных дозах); и/или

сохранение продолжительного эффекта ингибирования DPP-4 предпочтительно при применении один раз в сутки (например, при почти полном (>90%-ном) ингибировании DPP-4 при терапевтических пероральных дозах, >80%-ном ингибировании в течение 24 ч после введения один раз в сутки терапевтической пероральной дозы лекарственного средства);

значительное снижение ($\geq 80\%$) степени изменения колебаний уровня глюкозы в крови в течение 2 ч после приема пищи (уже в день 1 лечения) при терапевтических дозах; а также

выведение общего количества неизменного исходного соединения с мочой в день 1, которое составляет менее 1% введенной дозы; и

повышение уровня глюкозы не более чем приблизительно на 3-6% в стабильном состоянии.

Таким образом, например, ингибитор DPP-4 по настоящему изобретению отличается тем, что указанный ингибитор DPP-4 в основном выводится через почки в незначительной или в менее существенной степени (например, <10%, предпочтительно <7%, введенной пероральной дозы, как определено, например, по данным анализа выведения меченного радиоактивным углеродом соединения (после введения пероральной дозы)).

Кроме того, ингибитор DPP-4 по настоящему изобретению отличается тем, что указанный ингибитор DPP-4 выводится в значительной степени или в основном через печень или с калом (как определено, например, по данным анализа выведения меченного радиоактивным углеродом (^{14}C) соединения (после введения пероральной дозы)).

Кроме того, ингибитор DPP-4 по настоящему изобретению отличается тем, что указанный ингиби-

тор DPP-4 выводится в основном в неизменном виде в виде исходного лекарственного средства (например, после перорального введения дозы соединения, меченного радиоактивным углеродом (^{14}C), с мочой и калом выводится в среднем на уровне >70 , или >80 , или предпочтительно 90% радиоактивности), причем указанный ингибитор DPP-4 выводится в незначительной или только в менее существенной степени за счет метаболизма, и/или основной метаболит указанного ингибитора DPP-4 является фармакологически неактивным или характеризуется относительно широким терапевтическим окном.

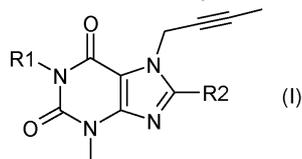
Кроме того, ингибитор DPP-4 по настоящему изобретению может отличаться тем, что указанный ингибитор DPP-4 незначительно ухудшает гломерулярную и/или канальцевую функцию у пациентов с диабетом типа 2 с хронической почечной недостаточностью (например, при нарушении функции почек легкой, средней или тяжелой степени или на конечной стадии заболевания почек); и/или минимальные уровни указанного ингибитора DPP-4 в плазме крови у пациентов с диабетом типа 2 с нарушением функции почек легкой или средней степени сопоставимы с уровнями у пациентов с нормальной функцией почек; и/или

для пациентов с диабетом типа 2 с нарушенной функцией почек (например, при нарушении функции почек средней или тяжелой степени или на конечной стадии заболевания почек, предпочтительно независимо от стадии нарушения функции почек) не требуется оптимизация дозы указанного ингибитора DPP-4.

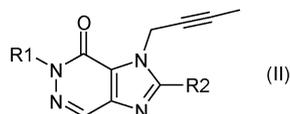
Кроме того, ингибитор DPP-4 по настоящему изобретению отличается тем, что указанный ингибитор DPP-4 в минимально эффективной дозе ингибирует $>50\%$ активности DPP-4 (через 24 ч после введения последней дозы) у $>80\%$ пациентов и/или в полной терапевтической дозе указанного ингибитора DPP-4 ингибируется $>80\%$ активности DPP-4 по крайней мере (через 24 ч после введения последней дозы) у $>80\%$ пациентов.

Кроме того, ингибитор DPP-4 по настоящему изобретению может отличаться тем, что его можно использовать для лечения пациентов с диабетом типа 2, у которых диагностировано нарушение функции почек и/или которые находятся в группе риска развития почечных осложнений, например у пациентов группы риска диабетической нефропатии (включая хроническую и прогрессирующую почечную недостаточность, альбуминурию, протеинурию, задержку жидкости в организме (отек) и/или гипертензию).

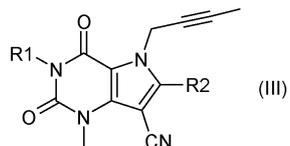
Ингибитором DPP-4 (вариант А), как описано здесь, является любой ингибитор DPP-4 формулы (I)



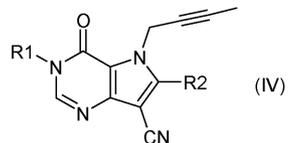
или формулы (II)



или формулы (III)



или формулы (IV)



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

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

или их фармацевтически приемлемая соль.

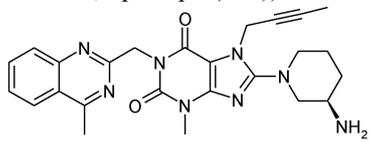
Ингибитор DPP-4 (вариант В), как описано здесь, выбран из группы, включающей

ситаглиптин,
вилдаглиптин,
саксаглиптин,

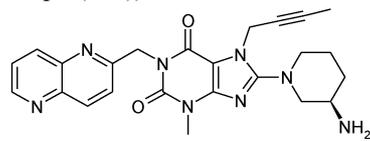
алоглиптин,
 гемиглиптин,
 (2S)-1-{{2-(5-метил-2-фенилоксазол-4-ил)этиламино}ацетил}пирролидин-2-карбонитрил,
 (2S)-1-{{1,1-диметил-3-(4-пиридин-3-илимидазол-1-ил)пропиламино}ацетил}пирролидин-2-карбонитрил,
 (S)-1-((2S,3S,11bS)-2-амино-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-3-ил)-4-фторметилпирролидин-2-он,
 (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-дibenzo[a,d]циклопентен-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 их фармацевтически приемлемую соль.

Согласно первому варианту (вариант А) предпочтительными ингибиторами DPP-4 являются любые или все следующие соединения и их фармацевтически приемлемые соли:

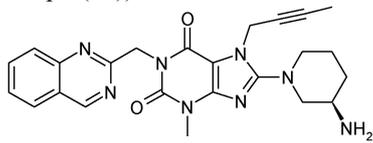
1-[(4-метилхиназолин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-(3-(R)-аминопиперидин-1-ил)ксантин (см., например, WO 2004/018468, пример 2(142)):



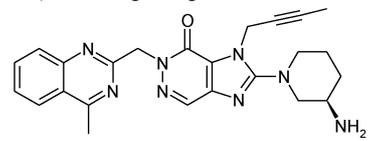
1-[(1,5)нафтиридин-2-ил]метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-((R)-3-аминопиперидин-1-ил)ксантин (см., например, WO 2004/018468, пример 2(252)):



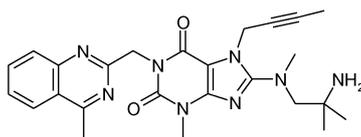
1-[(хиназолин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-((R)-3-аминопиперидин-1-ил)ксантин (см., например, WO 2004/018468, пример 2(80)):



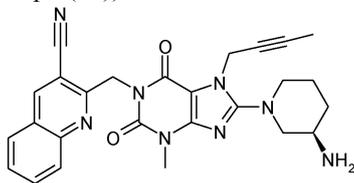
2-((R)-3-аминопиперидин-1-ил)-3-(бут-2-инил)-5-(4-метилхиназолин-2-илметил)-3,5-дигидроимидазо[4,5-d]пиридазин-4-он (см., например, WO 2004/050658, пример 136):



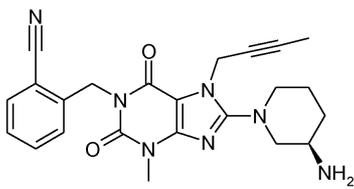
1-[(4-метилхиназолин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-[(2-амино-2-метилпропил)метиламино]ксантин (см., например, WO 2006/029769, пример 2(1)):



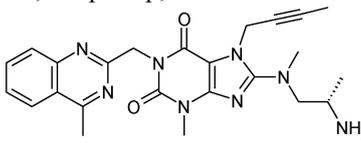
1-[(3-цианохинолин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-((R)-3-аминопиперидин-1-ил)ксантин (см., например, WO 2005/085246, пример 1(30)):



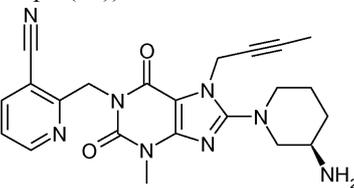
1-(2-цианобензил)-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-((R)-3-аминопиперидин-1-ил)ксантин (см., например, WO 2005/085246, пример 1(39)):



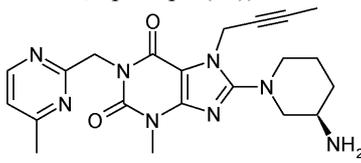
1-[(4-метилхиназолин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-[(S)-(2-аминопропил)метиламино]ксантин (см., например, WO 2006/029769, пример 2(4)):



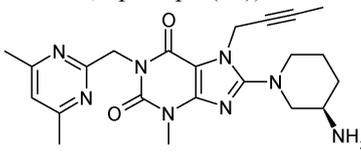
1-[(3-цианопиридин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-((R)-3-аминопиперидин-1-ил)ксантин (см., например, WO 2005/085246, пример 1(52)):



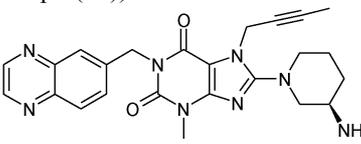
1-[(4-метилпиримидин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-((R)-3-аминопиперидин-1-ил)ксантин (см., например, WO2005/085246, пример 1(81)):



1-[(4,6-диметилпиримидин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-((R)-3-аминопиперидин-1-ил)ксантин (см., например, 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., например, WO 2005/085246, пример 1(83)):



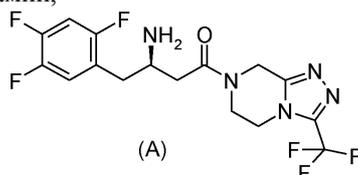
Указанные ингибиторы DPP-4 отличаются от структурно родственных ингибиторов DPP-4 тем, что они одновременно характеризуются чрезвычайно высокой эффективностью и длительным эффектом, а также благоприятными фармацевтическими свойствами, селективностью в отношении рецептора и бла-

гоприятным профилем побочных эффектов или проявляют неожиданные преимущества или улучшения при лечении в комбинации с другими фармацевтически активными соединениями. В указанных публикациях описано получение таких ингибиторов.

Более предпочтительным ингибитором DPP-4 среди вышеупомянутых ингибиторов DPP-4 в варианте А по настоящему изобретению является 1-[(4-метилхиназолин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-(3-(R)-аминопиперидин-1-ил)ксантин, прежде всего, в форме свободного основания (другое название линаглиптин или ВІ 1356).

Можно упомянуть следующие ингибиторы DPP-4.

Ситаглиптин (МК-0431) структурной формулы А, приведенной ниже, представляет собой (3R)-3-амино-1-[3-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиазин-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-а]пиазин-7(8Н)-ил]-1-(2,4,5-трифторфенил)бутан-2-амин,

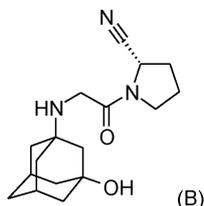


В одном варианте ситаглиптин находится в форме дигидрофосфата, т.е. фосфата ситаглиптина. В другом варианте фосфат ситаглиптина находится в безводной кристаллической форме или в форме моногидрата. В одном варианте предлагается моногидрат фосфата ситаглиптина. Ситаглиптин в форме свободного основания и его фармацевтически приемлемые соли описаны в US 6699871 и WO 03/004498, пример 7. Кристаллический моногидрат фосфата ситаглиптина описан в WO 2005/003135 и WO 2007/050485.

Подробная информация, например описание способа получения, переработки или применения указанного соединения или его соли приведена в указанных документах.

Составы в таблетированной форме, содержащие ситаглиптин, являются коммерческим продуктом с торговым названием Januvia®. Таблетки, содержащие в своем составе комбинацию ситаглиптин/метформин, являются коммерческим продуктом с торговым названием Janumet®.

Вилдаглиптин (LAF-237) структурной формулы В, приведенной ниже, представляет собой (2S)-{[(3-гидроксиадамтан-1-ил)амино]ацетил}-пирролидин-2-карбонитрил, другое название (S)-1-[(3-гидрокси-1-адамтан-1-ил)амино]ацетил-2-цианопирролидин,

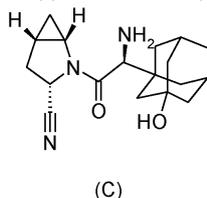


Вилдаглиптин подробно описан в US 6166063 и WO 00/34241, пример 1. Некоторые соли вилдаглиптина описаны в WO 2007/019255. Кристаллическая форма вилдаглиптина, а также вилдаглиптин в таблетированной форме, описаны в WO 2006/078593. Способы переработки вилдаглиптина описаны в WO 00/34241 или в WO 2005/067976. Состав вилдаглиптина с модифицированным высвобождением описан в WO 2006/135723.

Подробная информация, например описание способа получения, переработки и применения указанного соединения или его соли приведена в указанных документах.

Предполагается выпускать таблетированный состав вилдаглиптина в виде коммерческого продукта с торговым названием Galvus®. Состав таблетки на основе комбинации вилдаглиптин/метформин выпускается в виде коммерческого продукта с торговым названием Eucsteas®.

Саксаглиптин (BMS-477118) структурной формулы С, приведенной ниже, представляет собой (1S,3S,5S)-2-{(2S)-2-амино-2-(3-гидроксиадамтан-1-ил)ацетил}-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонитрил, другое название (S)-3-гидроксиадамтанглицин-L-дис-4,5-метанопролиннитрил,



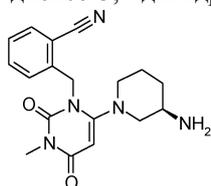
Саксаглиптин подробно описан в US 6395767 и в WO 01/68603, пример 60.

В одном варианте саксаглиптин в форме гидрохлорида или монобензоата описан в WO 2004/052850. В другом варианте саксаглиптин находится в форме свободного основания. В еще одном варианте сак-

саглиптин в форме моногидрата свободного основания описан в WO 2004/052850. Кристаллические формы гидрохлорида и свободного основания саксалиптина описаны в WO 2008/131149. Способ получения саксаглиптина также описан в WO 2005/106011 и WO 2005/115982. Получение саксаглиптина в виде таблеток описано в WO 2005/117841.

Подробная информация, например описание способа получения, переработки или применения указанного соединения или его соли приведена в указанных документах.

Алоглиптин (SYR-322) структурной формулы E, приведенной ниже, представляет собой 2-({6-[(3R)-3-аминопиперидин-1-ил]-3-метил-2,4-диоксо-3,4-дигидро-2H-пиримидин-1-ил}метил)бензонитрил



(E)

Алоглиптин подробно описан US 2005/261271, EP 1586571 и WO 2005/095381.

В одном варианте алоглиптин в форме бензоата, гидрохлорида или тозилата описан в WO 2007/035629. В одном варианте настоящего изобретения предлагается бензоат алоглиптина. Полиморфные формы бензоата алоглиптина описаны в WO 2007/035372. Способ получения алоглиптина описан в WO 2007/112368 и более подробно в WO 2007/035629. Алоглиптин в форме таблеток (а именно в форме бензоата) можно перерабатывать в таблетки и вводить, как описано в WO 2007/033266. Твердый состав алоглиптина/пиоглитазона и его получение и применение описаны в WO 2008/093882. Твердый состав алоглиптина/метформина и его получение и применение описаны в WO 2009/011451.

Подробная информация, например описание способа получения, переработки или применения указанного соединения или его соли приведена в указанных документах.

(2S)-1-{{2-(5-Метил-2-фенилоксазол-4-ил)этиламино}ацетил}пирролидин-2-карбонитрил или его фармацевтически приемлемая соль, предпочтительно мезилат, или

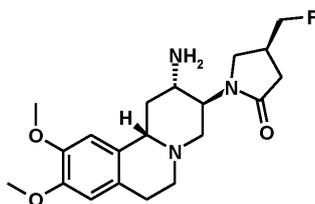
(2S)-1-{{1,1-диметил-3-(4-пиридин-3-илимидазол-1-ил)пропиламино]-ацетил}пирролидин-2-карбонитрил или его фармацевтически приемлемая соль.

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

Мезилат соединения, первого из указанных выше, а также его кристаллические полиморфные формы описаны в WO 2006/100181. Фумарат второго из указанных выше соединений, а также его кристаллические полиморфные формы описаны в WO 2007/071576. Указанные соединения можно перерабатывать в фармацевтические композиции, как описано в WO 2007/017423.

Подробная информация, например описание способа получения, переработки или применения указанного соединения или его соли приведена в указанных документах.

(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 (другое название кармеглиптин) или его фармацевтически приемлемая соль:



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

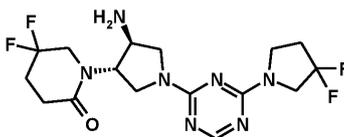
Подробная информация, например описание способа получения, переработки или применения указанного соединения или его соли приведена в указанных документах.

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

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

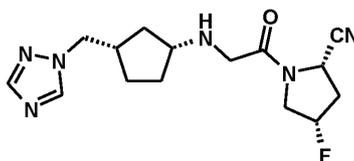
Подробная информация, например описание способа получения, переработки или применения указанного соединения или его соли приведена в указанных документах.

(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.



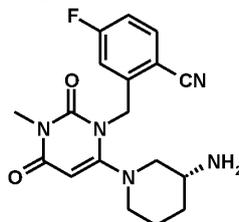
Указанное соединение и способы его получения описаны в WO 2007/148185 и US 20070299076. Подробная информация, например описание способа получения, переработки или применения указанного соединения или его соли приведена в указанных документах.

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



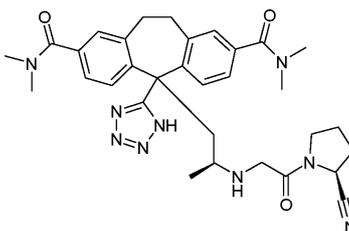
Указанное соединение и способы его получения описаны в WO 2006/040625 и WO 2008/001195. Прежде всего описанные соли включают метансульфонат и пара-толуолсульфонат. Подробная информация, например описание способа получения, переработки или применения указанного соединения или его соли приведена в указанных документах.

(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, способы его получения и применения описаны в WO 2005/095381, US 2007060530, WO 2007/033350, WO 2007/035629, WO 2007/074884, WO 2007/112368, WO 2008/033851, WO 2008/114800 и WO 2008/114807. Прежде всего описанные соли включают сукцинат (WO 2008/067465), бензоат, бензолсульфонат, пара-толуолсульфонат, (R)-манделат и гидрохлорид. Подробная информация, например описание способа получения, переработки или применения указанного соединения или его соли приведена в указанных документах.

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



Указанное соединение и способы его получения описаны в WO 2006/116157 и US 2006/270701. Подробная информация, например описание способа получения, переработки и применения указанного соединения или его соли, приведена в указанных документах.

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 WO 02/14271. Некоторые соли описаны в WO 2006/088129 и WO 2006/118127 (включая наряду с прочими гидрохлорид, гидробромид). Комбинированная терапия с использованием указанного соединения описана в WO 2006/129785. Подробная информация, например описание способа получения, переработки или применения указанного соединения или его соли приведена в указанных документах.

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

Указанное соединение и способы его получения описаны в WO 2005/047297, WO 2008/109681 и WO 2009/009751. Некоторые соли описаны в WO 2008/027273 (включая цитрат, тартрат). Состав указанного соединения описан в WO 2008/144730. Состав, содержащий дутоглиптин (в виде его тартрата) и

метформин, описан в WO 2009/091663. Подробная информация, например описание способа получения, переработки или применения указанного соединения или его соли приведена в указанных документах.

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

Указанное соединение и способы его получения описаны в WO 2005/075421, US 2008/146818 и WO 2008/114857. Подробная информация, например описание способа получения, переработки или применения указанного соединения или его соли приведена в указанных документах.

2-({6-[(3R)-3-Амино-3-метилпиперидин-1-ил]-1,3-диметил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидро-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил}метил)-4-фторбензонитрил или его фармацевтически приемлемая соль либо 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 WO 2009/084497 и WO 2006/068163 соответственно. Комбинированная терапия с использованием второго из указанных выше двух соединений описана в WO 2009/128360. Подробная информация, например описание способа получения, переработки или применения указанного соединения или его соли, приведена в указанных документах.

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

Указанное соединение и способы его получения описаны в WO 2004/067509. Комбинированная терапия с использованием указанного соединения описана в WO 2009/139362. Подробная информация, например описание способа получения, переработки или применения указанного соединения или его соли, приведена в указанных документах.

Предпочтительно ингибитор DPP-4 выбирают из группы (группа G1), включающей линаглиптин, ситаглиптин, видаглиптин, алоглиптин, саксаглиптин, тенелиглиптин, анаглиптин, гемиглиптин и дутоглиптин или фармацевтически приемлемую соль одного из указанных ингибиторов DPP-4 или его пролекарство.

Наиболее предпочтительным ингибитором DPP-4 по настоящему изобретению является линаглиптин. Термин "линаглиптин", использованный здесь, включает линаглиптин или его фармацевтически приемлемую соль, включая его гидраты и сольваты и его кристаллические формы, предпочтительно термин "линаглиптин" обозначает 1-[(4-метилхиназолин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-(3-(R)-аминопиперидин-1-ил)ксантин. Кристаллические формы описаны в WO 2007/128721. Способы получения линаглиптина описаны, например, в WO 2004/018468 и WO 2006/048427. Линаглиптин отличается от структурно родственных ингибиторов DPP-4 тем, что он одновременно характеризуется как исключительной эффективностью, так и продолжительным действием с благоприятными фармакологическими свойствами, селективностью к рецептору и благоприятным профилем побочных эффектов или обеспечивает неожиданные терапевтические преимущества или улучшение действия в ходе лечения в режиме монотерапии или двойной или тройной комбинированной терапии.

Для исключения любых неопределенностей, цитированные здесь документы, в которых описаны указанные выше ингибиторы DPP-4, в полном объеме включены в настоящее описание в качестве ссылки.

Инсулин пролонгированного действия, как описано в настоящем изобретении, включает, но не ограничивается только ими, любой инсулин пролонгированного действия, как описано здесь, предпочтительно инсулин пролонгированного действия, активный при подкожном введении.

Примеры инсулинов пролонгированного действия могут включать (группа G2): инсулин гларгин, инсулин детемир, инсулин деглюдек, производные инсулина лиспро, пегилированные высокомолекулярным полиэтиленгликолем, как описано в WO 2009/152128, амидированный инсулин гларгин в форме Gly^{A21}, Arg^{B31}, Arg^{B32}-NH₂ инсулина человека, Lys^{B29} (N^ε-литохолил-γ-Gly)дез(B30) инсулина человека, N^εB29-ω-карбоксистадеканойл-γ-аминобутаноилдез(B30) инсулина человека, амидированные аналоги инсулина, как описано в WO 2009/087082 (прежде всего аналог, выбранный из п.14 формулы изобретения), или амидированные аналоги инсулина, как описано в WO 2009/087081 (прежде всего аналог, выбранный из п.16 формулы изобретения).

Предпочтительные примеры инсулина пролонгированного действия по настоящему изобретению включают инсулин гларгин, инсулин детемир и инсулин деглюдек.

Если не указано иное, следует понимать, что определения активных агентов (включая ингибиторы DPP-4 и аналоги инсулина пролонгированного действия), указанные здесь, могут также включать их фармацевтически приемлемые соли и пролекарства, гидраты, сольваты и их полиморфные формы. Прежде всего термины "терапевтические агенты", использованные здесь, обозначают соответствующие активные лекарственные средства. Ссылка на соли, гидраты и полиморфные формы, прежде всего относится к описанным здесь активным агентам.

Вариант комбинаций, композиций, способов и применений относится к комбинациям, в которых ингибитор DPP-4 и инсулин пролонгированного действия предпочтительно выбраны из следующего

списка (табл. 1).

Таблица 1

Ингибитор DPP-4	Инсулин пролонгированного действия
выбран из варианта А	выбран из группы G2
выбран из варианта А	инсулин гларгин
выбран из варианта А	инсулин детемир
выбран из варианта А	инсулин деглюдек
выбран из варианта В	выбран из группы G2
выбран из варианта В	инсулин гларгин
выбран из варианта В	инсулин детемир
выбран из варианта В	инсулин деглюдек
выбран из группы G1	выбран из группы G2
выбран из группы G1	инсулин гларгин
выбран из группы G1	инсулин детемир
выбран из группы G1	инсулин деглюдек
выбран из группы G1 плюс метформин	выбран из группы G2
выбран из группы G1 плюс метформин	инсулин гларгин
выбран из группы G1 плюс метформин	инсулин детемир
выбран из группы G1 плюс метформин	инсулин деглюдек
выбран из группы G1 плюс пиоглитазон	выбран из группы G2
выбран из группы G1 плюс пиоглитазон	инсулин гларгин
выбран из группы G1 плюс пиоглитазон	инсулин детемир
выбран из группы G1 плюс пиоглитазон	инсулин деглюдек
линаглиптин	выбран из группы G2
линаглиптин	инсулин гларгин
линаглиптин	инсулин детемир
линаглиптин	инсулин деглюдек
линаглиптин, плюс метформин	выбран из группы G2
линаглиптин, плюс метформин	инсулин гларгин
линаглиптин, плюс метформин	инсулин детемир
линаглиптин, плюс метформин	инсулин деглюдек
линаглиптин, плюс пиоглитазон	выбран из группы G2
линаглиптин, плюс пиоглитазон	инсулин гларгин
линаглиптин, плюс пиоглитазон	инсулин детемир
линаглиптин, плюс пиоглитазон	инсулин деглюдек

Конкретный вариант (вариант Е) комбинаций, композиций, способов и применений по настоящему изобретению относится к комбинациям, в которых ингибитор DPP-4 обозначает линаглиптин. В соответствии с указанным конкретным вариантом (вариант Е) инсулин пролонгированного действия предпочтительно выбирают из вариантов Е1-Е3 (табл. 2).

Таблица 2

Вариант	Инсулин пролонгированного действия
Е1	инсулин гларгин
Е2	инсулин детемир
Е3	инсулин деглюдек

В контексте настоящего изобретения следует понимать, что комбинации, композиции или комбинированные применения по настоящему изобретению могут включать одновременное, последовательное или раздельное введение активных компонентов или ингредиентов.

Термины "комбинация" или "комбинированный", использованные здесь, могут включать, но не ограничиваясь только ими, фиксированные и нефиксированные (например, свободные) формы (включая наборы) и способы применения, такие как, например, одновременное, последовательное или раздельное применение компонентов или ингредиентов.

В настоящем изобретении также предлагаются наборы компонентов или комбинированный лекарственный продукт, включающие

- а) фармацевтическую композицию, включающую ингибитор DPP-4, как описано здесь, необязательно в смеси с одним или более фармацевтически приемлемых носителей и/или разбавителей, и
- б) фармацевтическую композицию, включающую инсулин пролонгированного действия, как описано здесь.

Кроме того, в настоящем изобретении предлагается набор, включающий

- а) ингибитор DPP-4, как описано здесь, и
 - б) инсулин пролонгированного действия, как описано здесь, и
- необязательно инструкции по применению ингибитора DPP-4 и инсулина пролонгированного действия в комбинации (например, одновременное, раздельное, последовательное или поочередное введение).

ние), например, для целей по настоящему изобретению, например для лечения диабета типа 2 у пациента (человека).

В настоящем изобретении также предлагается фармацевтическая композиция или фиксированная комбинация, содержащая

- а) ингибитор DPP-4, как описано здесь, и
- б) инсулин пролонгированного действия, как описано здесь, и необязательно один или более фармацевтически приемлемых носителей и/или разбавителей.

Кроме того, в настоящем изобретении предлагается фармацевтическая композиция для чрескожного или подкожного введения (инъекция), система или устройство для доставки для системного применения, содержащие

- а) ингибитор DPP-4, как описано здесь, и
- б) инсулин пролонгированного действия, как описано здесь, и необязательно один или более фармацевтически приемлемых носителей и/или разбавителей.

Совместное введение по настоящему изобретению можно осуществлять при введении активных компонентов в смеси, например при введении их одновременно в виде единого состава или двух отдельных составов или лекарственных форм. В другом варианте введение можно осуществлять при введении активных компонентов или ингредиентов последовательно, например двух отдельных составов или двух лекарственных форм одного за другим.

Для комбинированной терапии по настоящему изобретению активные компоненты или ингредиенты можно вводить отдельно (т.е. подразумевается, что они представлены в виде отдельных составов) или в виде единого состава (т.е. подразумевается, что они переработаны в единый состав или в одну лекарственную форму). Следовательно, введение одного элемента комбинации по настоящему изобретению можно осуществлять до или после введения или одновременно с введением другого элемента комбинации. В одном варианте комбинированной терапии по настоящему изобретению ингибитор DPP-4 и инсулин пролонгированного действия вводят в виде различных составов или различных лекарственных дозированных форм. В другом варианте ингибитор DPP-4 и инсулин пролонгированного действия вводят в виде единого состава или одной лекарственной дозированной формы.

Если не указано иное, термин "комбинированная терапия" может относиться к терапии первой, второй или третьей линии, или первичной или дополнительной комбинированной терапии, или заместительной терапии.

Способы получения ингибиторов DPP-4 согласно варианту А известны специалисту в данной области. Предпочтительно ингибиторы DPP-4 по варианту А можно получить по описанным в литературе методикам синтеза. Например, пуриновые производные формулы (I) можно получить как описано в WO 2002/068420, WO 2004/018468, WO 2005/085246, WO 2006/029769 или WO 2006/048427, содержание которых включено в настоящее описание в качестве ссылок. Пуриновые производные формулы (II) можно получить, как описано, например в WO 2004/050658 или WO 2005/110999, содержание которых включено в настоящее описание в качестве ссылок. Пуриновые производные формулы (III) и (IV) можно получить, как описано, например в WO 2006/068163, WO 2007/071738 или WO 2008/017670, содержание которых включено в настоящее описание в качестве ссылок. Получение ингибиторов DPP-4, которые подробно представлены выше, описано в упомянутых в их связи публикациях. Полиморфные кристаллические модификации и составы конкретных ингибиторов DPP-4 описаны в WO 2007/128721 и WO 2007/128724 соответственно, содержание которых в полном объеме включено в настоящее описание в качестве ссылок. Составы конкретных ингибиторов DPP-4 в смеси с метформином или другими компонентами комбинации описаны в WO 2009/121945, содержание которой в полном объеме включено в настоящее описание в качестве ссылки

Типичные дозы (содержание активного вещества в лекарственной форме) в двойной фиксированной комбинации (таблетка) линаглиптин/метформин IR (с немедленным высвобождением (IR)) составляют 2,5/500, 2,5/850 и 2,5/1000 мг, которые можно вводить 1-3 раза в сутки, прежде всего два раза в сутки.

Типичные дозы (содержание активного вещества в лекарственной форме) в двойной фиксированной комбинации (таблетке) линаглиптина/метформина с пролонгированным высвобождением (XR) составляют 5/500, 5/1000 и 5/1500 мг (в каждой одной таблетке) или 2,5/500, 2,5/750 и 2,5/1000 мг (в каждой двух таблетках, которые можно вводить 1-2 раза в сутки, прежде всего 1 раз в сутки, предпочтительно принимать вечером во время еды).

Кроме того, в настоящем изобретении предлагается ингибитор DPP-4, как описано здесь, для применения при (дополнительной или первичной) комбинированной терапии метформином (например, в общей суточной дозе от 500 до 2000 мг гидрохлорида метформина, например 500, 850 или 1000 мг один или два раза в сутки).

Согласно варианту В способы получения ингибиторов DPP-4 описаны в научной литературе и/или в публикациях, прежде всего в цитированных здесь публикациях.

Элементы комбинации по настоящему изобретению можно вводить различными способами, например пероральным, трансбуккальным, сублингвальным, энтеральным, парентеральным (например, чре-

скожным, внутримышечным или подкожным), ингаляцией (например, в виде жидкости или порошка, аэрозоля), легочным, интраназальным (например, в виде спрея), внутрибрюшинным, вагинальным, ректальным или местным способом введения и можно перерабатывать, отдельно или совместно, в пригодные лекарственные составы, содержащие стандартные нетоксичные фармацевтически приемлемые носители, адьюванты и наполнители, пригодные для каждого способа введения.

В предпочтительном варианте ингибитор DPP-4 в составе комбинации по настоящему изобретению предпочтительно вводят перорально. В другом предпочтительном варианте инсулин пролонгированного действия в составе комбинации предпочтительно вводят инъекцией (предпочтительно подкожной). В еще одном варианте инсулин пролонгированного действия в составе комбинации вводят с использованием чрескожной системы доставки.

Пригодные дозы и лекарственные дозированные формы ингибиторов DPP-4 может определить специалист, и они могут включать дозы, описанные здесь или в соответствующих ссылках.

При фармацевтическом применении для теплокровных позвоночных, прежде всего для человека, соединения по настоящему изобретению обычно вводят в дозе от 0,001 до 100 мг/кг массы тела, предпочтительно в дозе 0,01-15 или 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 включать в смеси с одним или более инертных стандартных носителей и/или разбавителей, таких как кукурузный крахмал, лактоза, глюкоза, микрокристаллическая целлюлоза, стеарат магния, поливинилпирролидон, лимонная кислота, винная кислота, вода, смесь вода/этанол, смесь вода/глицерин, смесь вода/сорбит, смесь вода/полиэтиленгликоль, пропиленгликоль, цетилстеариловый спирт, карбоксиметилцеллюлоза или жирные соединения, такие как твердый жир, или их пригодные смеси, в стандартные галеновые препараты, такие как плоские таблетки или таблетки с покрытием, капсулы, порошки, суспензии или суппозитории.

Таким образом, фармацевтические композиции по настоящему изобретению, включающие ингибиторы DPP-4, как определено здесь, можно получить по известным специалисту в данной области методикам с использованием фармацевтически приемлемых эксципиентов, описанных в данной области техники для каждого способа введения. Примеры указанных эксципиентов включают, но не ограничиваются только ими, разбавители, связующие, носители, наполнители, смазывающие вещества, агенты, повышающие текучесть, замедлители кристаллизации, дезинтегрирующие агенты, солибилизирующие агенты, красители, регулирующие pH агенты, ПАВ и эмульгаторы.

Препараты или лекарственные дозированные формы для перорального введения ингибитора DPP-4 по настоящему изобретению можно получить по стандартным методикам.

Примеры пригодных разбавителей для соединений согласно варианту А по настоящему изобретению включают порошкообразную целлюлозу, гидрофосфат кальция, эритрит, гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения, маннит, предварительно желатинизированный крахмал или ксилит.

Примеры пригодных смазывающих веществ для соединений по варианту А включают тальк, полиэтиленгликоль, бегенат кальция, стеарат кальция, гидрированное касторовое масло или стеарат магния.

Примеры пригодных связующих для соединений по варианту А включают коповидон (сополимеры винилпирролидона с другими производными винила), гидроксипропилметилцеллюлозу (ГПМЦ), гидроксипропилцеллюлозу (ГПЦ), поливинилпирролидон (повидон), предварительно желатинизированный крахмал, или гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения (НЗ-ГПЦ).

Примеры пригодных дезинтегрирующих агентов для соединений по варианту А включают кукурузный крахмал или кросповидон.

Пригодные способы получения фармацевтических составов ингибиторов DPP-4 по варианту А включают

прямое таблетирование активного соединения в виде 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 следующие методы:

влажная грануляция в смесителе с высокой скоростью перемешивания с последующим высушиванием в псевдооживленном слое,

грануляция в одном реакторе,

грануляция в псевдооживленном слое, или

сухая грануляция (например, ротационное уплотнение) в смеси с пригодными эксципиентами и последующее таблетирование или упаковка в капсулы.

Типичная композиция (например, ядро таблетки) ингибитора DPP-4 по варианту А включает первый разбавитель - маннит, предварительно желатинизированный крахмал в качестве второго разбавителя с дополнительными свойствами связующего, связующее - коповидон, дезинтегрирующий агент - кукурузный крахмал и стеарат магния в качестве смазывающего вещества, при этом коповидон и/или кукурузный крахмал являются необязательными.

На таблетку ингибитора DPP-4 по варианту А настоящего изобретения можно наносить пленочное

покрытие, предпочтительно пленочное покрытие включает гидроксипропилметилцеллюлозу (ГПМЦ), полиэтиленгликоль (ПЭГ), тальк, диоксид титана и оксид железа (например, красный и/или желтый).

В одном варианте ингибитор DPP-4 в составе комбинации по настоящему изобретению вводят инъекцией (предпочтительно подкожной). В другом варианте инсулин пролонгированного действия в составе комбинации предпочтительно вводят инъекцией (предпочтительно подкожной). В еще одном варианте инсулин пролонгированного действия в составе комбинации вводят с использованием чрескожной системы доставки.

Составы для инъекций инсулина пролонгированного действия и/или ингибитора DPP-4 по настоящему изобретению (прежде всего для подкожного применения) можно получить по известным методикам, например, с использованием пригодных жидких носителей для получения инъекционных растворов или суспензий, которые обычно включают стерильную воду и необязательно дополнительные добавки, такие как, например, консерванты, агенты для регулировки pH, буферные агенты, изотонические агенты, агенты для улучшения растворимости и/или ПАВ или т.п. Кроме того, составы для инъекций могут содержать другие добавки, например соли, агенты, модифицирующие растворимость, или осаждающие агенты, которые замедляют высвобождение лекарственного средства(средств).

Кроме того, составы для инъекций инсулина могут содержать агенты, стабилизирующие инсулин, такие как соединения цинка.

В одном варианте ингибитор DPP-4 в составе комбинации по настоящему изобретению вводят с использованием чрескожной системы доставки. В другом варианте инсулин пролонгированного действия в составе комбинации также вводят с использованием чрескожной системы доставки. В еще одном варианте инсулин пролонгированного действия в составе комбинации предпочтительно вводят инъекцией (предпочтительно подкожной). В другом варианте инсулин пролонгированного действия в составе комбинации вводят в виде пеллет (имплантированных под кожу).

Составы для чрескожного введения (например, для чрескожных пластырей или гелей) инсулина пролонгированного действия и/или ингибитора DPP-4 по настоящему изобретению можно получить по известным методикам, например, с использованием пригодных носителей и необязательно дополнительных добавок. Для ускорения чрескожной проницаемости можно использовать различные методики и системы, такие как, например, методы, включающие формирование микроканалов или микропор в коже, такие как, например, ионофорез (основан на низкоуровневом электрическом токе), сонофорез (основан на низкочастотном ультразвуке) или мезотерапия, или применение агентов-носителей лекарственного средства (например, эластичные или липидные везикулы, такие как трансферосомы) или усилителей проницаемости.

Более подробное описание лекарственных дозированных форм, составов и введения ингибиторов DPP-4 по настоящему изобретению и/или инсулина пролонгированного действия по настоящему изобретению представлено в научной литературе и/или в опубликованных патентных документах, прежде всего приведенных здесь в качестве ссылки.

Фармацевтические композиции (или составы) можно упаковать различными способами. В основном изделие для распространения включает один или более контейнеров, которые содержат одну или более фармацевтических композиций в соответствующей форме. Таблетки обычно упаковывают в соответствующую первичную упаковку для упрощения обращения, распространения и хранения и для обеспечения надлежащей стабильности композиции при длительном контактировании с окружающей средой при хранении. Первичные контейнеры для таблеток могут представлять собой флаконы или блистерные упаковки.

Пригодный флакон, например, для фармацевтической композиции или комбинации (таблетки), включающей ингибитор DPP-4 по варианту А настоящего изобретения, может быть изготовлен из стекла или полимера (предпочтительно полипропилена (ПП) или полиэтилена высокой плотности (ПЭВП)) и закрыт завинчивающейся крышкой. Завинчивающаяся крышка может представлять собой крышку с функцией защиты от детей (например, типа "нажать и повернуть") для предотвращения или затруднения доступа детей к содержимому флакона. При необходимости (например, в районах с высокой влажностью) дополнительно используют осушитель (такой, например, как бентонитовая глина, молекулярные сита или предпочтительно силикагель), чтобы продлить срок хранения упакованной композиции.

Пригодная блистерная упаковка, например, для фармацевтической композиции или комбинации, включающей ингибитор DPP-4 по варианту А настоящего изобретения, состоит или сформирована из верхней фольги (которую можно прорвать таблеткой) и нижней части (которая содержит ячейки для таблеток). Верхняя фольга может содержать металлическую фольгу, прежде всего алюминиевую или фольгу из алюминиевого сплава (например, с толщиной от 20 до 45 мкм, предпочтительно от 20 до 25 мкм, которая покрыта слоем из термочувствительного полимера с внутренней стороны (изолирующая сторона). Нижняя часть может содержать многослойную полимерную пленку (такую как, например, поливинилхлорид (ПВХ), покрытый поливинилиденхлоридом (ПВДХ), или пленку ПВХ, ламинированную полихлортрифторэтиленом (ПХТФЭ)) или многослойную пленку типа полимер-металл-полимер (такую как, например, ламинированная композиция холодного формования ПВХ/алюминий/полиамид).

Чтобы обеспечить длительное хранение прежде всего в условиях жаркого и влажного климата, для

блистерной упаковки можно использовать дополнительную внешнюю обертку или пакет, изготовленные из многослойной пленки типа полимер-металл-полимер (например, ламинированная композиция типа полиэтилен/алюминий/полиэфир). Дополнительный осушитель (например, бентонитовая глина, молекулярные сита или предпочтительно силикагель) в указанном упаковочном пакете может еще в большей степени продлить срок хранения в таких жестких условиях.

Растворы для инъекций можно выпускать в стандартных пригодных формах выпуска, таких как флаконы, картриджи или предварительно заполненные (одноразовые) шприцы-ручки, которые можно дополнительно упаковывать.

Изделие может дополнительно включать этикетку или вкладыш в упаковке, которые относятся к инструкциям, обычно используемым в коммерческих упаковках терапевтических продуктов, и которые могут содержать информацию о показаниях, применении, дозах, способах введения, противопоказаниях и/или предупреждения относительно применения указанных терапевтических продуктов. В одном варианте на этикетке или вкладыше в упаковке указано, что композицию можно использовать для любых целей, описанных здесь.

В первом варианте осуществления настоящего изобретения (варианте А) дозировки, которые обычно требуются для ингибиторов DPP-4, упомянутых здесь в варианте А, при внутривенном введении составляют от 0,1 до 10 мг, предпочтительно от 0,25 до 5 мг, а при пероральном введении составляют от 0,5 до 100 мг, предпочтительно от 2,5 до 50 мг или от 0,5 до 10 мг, более предпочтительно от 2,5 до 10 мг или от 1 до 5 мг; в каждом случае дозы вводят от 1 до 4 раз в сутки. Таким образом, например доза 1-[(4-метилхиназолин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-(3-(R)-аминопиперидин-1-ил)ксантина при пероральном введении составляет от 0,5 до 10 мг одному пациенту в сутки, предпочтительно от 2,5 до 10 мг или от 1 до 5 мг одному пациенту в сутки.

Лекарственная форма, полученная из фармацевтической композиции, включающей ингибитор DPP-4 и упомянутой здесь в варианте А настоящего изобретения, содержит активный ингредиент в дозе 0,1-100 мг. Таким образом, например, конкретные дозы 1-[(4-метилхиназолин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-(3-(R)-аминопиперидин-1-ил)ксантина составляют 0,5, 1, 2,5, 5 и 10 мг.

Во втором варианте осуществления настоящего изобретения (варианте В) дозы ингибиторов DPP-4, упомянутых здесь в варианте В, которые вводят млекопитающим, например человеку с массой тела, например, приблизительно 70 кг, в основном составляют от приблизительно 0,5 мг до приблизительно 350 мг, например от приблизительно 10 мг до приблизительно 250 мг, предпочтительно 20-200 мг, более предпочтительно 20-100 мг, активного агента одному субъекту в сутки, или от приблизительно 0,5 мг до приблизительно 20 мг, предпочтительно 2,5-10 мг, одному субъекту в сутки, разделенные предпочтительно на 1-4 однократные дозы, которые, например, являются одинаковыми. Однократные дозы включают, например, 10, 25, 40, 50, 75, 100, 150 и 200 мг активного агента, ингибитора DPP-4.

Пероральная доза ингибитора DPP-4, ситаглиптина, обычно составляет от 25 до 200 мг активного агента. Рекомендованная доза ситаглиптина, рассчитанная на активный агент (безводное свободное основание), составляет 100 мг один раз в сутки. Стандартные дозы безводного свободного основания (активного агента) ситаглиптина составляют 25, 50, 75, 100, 150 и 200 мг. Конкретные стандартные дозы ситаглиптина (например, в одной таблетке) составляют 25, 50 и 100 мг. В фармацевтических композициях используют количество моногидрата фосфата ситаглиптина, эквивалентное безводному свободному основанию ситаглиптина, а именно 32,13, 64,25, 96,38, 128,5, 192,75 и 257 мг соответственно. Для пациентов с почечной недостаточностью используют оптимизированные дозы ситаглиптина 25 и 50 мг. Типичные дозы двойной комбинации ситаглиптин/метформин составляют 50/500 и 50/1000 мг.

Диапазон пероральных доз ингибитора DPP-4, вилдаглиптина, обычно составляет от 10 до 150 мг в сутки, прежде всего от 25 до 150 мг, от 25 до 100 мг, или от 25 до 50 мг, или от 50 до 100 мг в сутки. Конкретные примеры суточных пероральных доз составляют 25, 30, 35, 45, 50, 55, 60, 80, 100 или 150 мг. В более конкретном объекте суточная доза вилдаглиптина составляет от 25 до 150 или от 50 до 100 мг. В другом более конкретном объекте суточная доза вилдаглиптина составляет 50 или 100 мг. Активный ингредиент можно вводить вплоть до трех раз в сутки, предпочтительно один или два раза в сутки. Конкретные дозы составляют 50 или 100 мг вилдаглиптина. Типичные дозы двойной комбинации вилдаглиптин/метформин составляют 50/850 и 50/1000 мг.

Алоглиптин можно вводить пациенту в суточной дозе от 5 до 250 мг/сутки, необязательно от 10 до 200 мг, необязательно от 10 до 150 мг, а также необязательно от 10 до 100 мг алоглиптина (в каждом случае в расчете на молекулярную массу алоглиптина в форме свободного основания). Таким образом, конкретные пероральные дозы, которые можно использовать, включают, но не ограничиваются только ими, 10, 12,5, 20, 25, 50, 75 и 100 мг алоглиптина в сутки. Алоглиптин можно вводить в форме свободного основания или в виде фармацевтически приемлемой соли.

Саксаглиптин можно вводить пациенту в суточной пероральной дозе от 2,5 до 100 мг/сут, необязательно от 2,5 до 50 мг. Конкретные пероральные дозы, которые можно использовать, включают, но не ограничиваются только ими, 2,5, 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50 и 100 мг саксаглиптина в день. Типичные дозы двойной комбинации саксаглиптин/метформин составляют 2,5/500 и 2,5/1000 мг.

Конкретный вариант осуществления ингибиторов DPP-4 по настоящему изобретению относится к

таким перорально вводимым ингибиторам DPP-4, которые являются терапевтически эффективными при низких уровнях доз, например дозы для перорального введения <100 или <70 мг одному пациенту в сутки, предпочтительно <50 мг, более предпочтительно <30 или <20 мг, даже более предпочтительно от 1 до 10 мг, прежде всего от 1 до 5 мг (более предпочтительно 5 мг) одному пациенту в сутки (при необходимости разделенные на 1-4 однократные дозы, прежде всего 1 или 2 однократные дозы, которые являются одинаковыми), предпочтительно введенные перорально один или два раза в сутки (более предпочтительно один раз в сутки), более предпочтительно введенные в любое время суток во время еды или независимо от приема пищи. Таким образом, например, суточную пероральную дозу 5 мг В1 1356 можно вводить один раз в сутки (т.е. 5 мг В1 1356 один раз в сутки) или два раза в сутки (т.е. 2,5 мг В1 1356 два раза в сутки) в любое время суток во время еды или независимо от приема пищи.

Инсулин пролонгированного действия обычно вводят подкожной инъекцией, например, в интервале от двух раз в сутки, одного раза в сутки до одного раза в неделю. Пригодные дозы и лекарственные формы инсулина пролонгированного действия может определить специалист в данной области техники. Для всех пациентов, проходящих курс лечения инсулином, существенным является мониторинг уровня глюкозы в крови.

Например, инсулин гларгин (Lantus) вводят подкожно один раз в сутки. Lantus можно вводить в любое время суток, но в одно и то же время каждый день. Доза Lantus зависит от индивидуума и его клинической реакции. Рекомендуемая начальная доза Lantus для пациентов с диабетом типа 2, которые в настоящее время не проходят курс лечения инсулином, составляет 10 ед. (или 0,2 ед./кг) один раз в сутки, и ее оптимизируют в зависимости от нужд пациента.

Инсулин детемир (Levemir) вводят подкожно один или два раза в сутки. Для пациентов, которые проходят курс лечения Levemir один раз в сутки, дозу предпочтительно вводят вечером с приемом пищи или перед сном. Для пациентов, которым требуется введение два раза в сутки, вечернюю дозу можно вводить с приемом пищи, перед сном или через 12 ч после утренней дозы. Доза Levemir зависит от индивидуума и от его клинической реакции. Для "наивных" пациентов с диабетом типа 2, у которых наблюдается неадекватный контроль после лечения пероральными противодиабетическими лекарственными средствами, Levemir начинают вводить с начальной дозы от 0,1 до 0,2 ед./кг один раз в сутки вечером или 10 ед. один или два раза в сутки и дозу оптимизируют для достижения гликемических мишеней.

Дозировки активных ингредиентов в комбинациях и композициях по настоящему изобретению можно изменять, хотя при этом количество активных ингредиентов должно обеспечивать получение пригодной лекарственной формы. Следовательно, выбранная доза и выбранная лекарственная форма зависят от требуемого терапевтического эффекта, способа введения и продолжительности лечения. Пригодные диапазоны дозировки для комбинации составляют от максимальной переносимой дозы для одного агента до более низких доз, например до одной десятой от максимальной переносимой дозы.

Прежде всего предпочтительным ингибитором DPP-4 по настоящему изобретению является 1-[(4-метилхиназолин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-(3-(R)-аминопиперидин-1-ил)ксантин (другое название В1 1356 или линаглиптин). В1 1356 характеризуется высокой эффективностью, продолжительностью действия в течение 24 ч и широким терапевтическим окном. У пациентов с диагнозом диабет типа 2, принимающих многократные пероральные дозы 1, 2,5, 5 или 10 мг соединения В1 1356 один раз в сутки в течение 12 суток, наблюдаются благоприятные фармакокинетический и фармакодинамический профили В1 1356 (см., например, табл. 3 ниже) и быстрое достижение стабильного состояния (например, в период день 2-день 5 лечения во всех группах, которым вводили различные дозы, достигаются концентрации в плазме, характерные для стабильного состояния (в день 13 достигается >90% концентрации в плазме до введения лекарственного средства)), низкое накопление (например, средний коэффициент накопления составляет $R_{A,AUC} \leq 1,4$ при введении в дозе более 1 мг) и сохранение продолжительного ингибирующего эффекта в отношении DPP-4 (например, при почти полном (>90%) ингибировании DPP-4 при введении в дозе 5 и 10 мг, т.е. достигается ингибирование 92,3 и 97,3% в стабильном состоянии соответственно, и ингибирование >80% в течение 24 ч после введения лекарственного средства), а также значительное снижение ($\geq 80\%$) степени изменения уровня глюкозы в крови через 2 ч после приема пищи (уже в день 1) при введении в дозе $\geq 2,5$ мг, при этом общее количество неизмененного исходного соединения, выведенного с мочой, в день 1 составляет менее 1% введенной дозы и повышается на величину не более 3-6% в день 12 (почечный клиренс креатинина $CL_{R,ss}$ составляет от приблизительно 14 мл/мин до приблизительно 70 мл/мин для введенных пероральных доз, например для дозы 5 мг почечный клиренс креатинина составляет приблизительно 70 мл/мин). У пациентов с диагнозом диабет типа 2 при введении соединения В1 1356 наблюдается безопасность и переносимость, аналогичные наблюдаемым при введении плацебо. При низких дозах приблизительно ≥ 5 мг В1 1356 проявляет эффективность истинного перорального лекарственного средства, которое вводят один раз в сутки и которое характеризуется ингибированием DPP-4 в течение всего периода 24 ч. При терапевтических пероральных дозах В1 1356 в основном выводится через печень и только в незначительной степени (приблизительно <7% введенной пероральной дозы) через почки. В основном В1 1356 выводится в неизмененном виде с желчью. Доля В1 1356, которая выводится через почки, через некоторое время и при увеличении дозы повышается

только чрезвычайно незначительно, в связи с этим нет необходимости в изменении дозы ВІ 1356 в зависимости от почечной функции пациента. Непочечное выведение ВІ 1356 наряду с его низким уровнем накопления и широким диапазоном безопасных доз представляют значительное преимущество для популяции пациентов, характеризующейся высокой заболеваемостью почечной недостаточностью и диабетической нефропатией.

Таблица 3
Средняя геометрическая величина (ср. геом.) и геометрический коэффициент вариации (геом. КВ) фармакокинетических параметров ВІ 1356 в стабильном состоянии (день 12)

Параметр	1 мг ср. геом. (геом. КВ)	2,5 мг ср. геом. (геом. КВ)	5 мг ср. геом. (геом. КВ)	10 мг ср. геом. (геом. КВ)
AUC ₀₋₂₄ (нмоль·ч/л)	40,2 (39,7)	85,3 (22,7)	118 (16,0)	161 (15,7)
AUC _{τ,ss} (нмоль·ч/л)	81,7 (28,3)	117 (16,3)	158 (10,1)	190 (17,4)
C _{max} (нмоль/л)	3,13 (43,2)	5,25 (24,5)	8,32 (42,4)	9,69 (29,8)
C _{max,ss} (нмоль/л)	4,53 (29,0)	6,58 (23,0)	11,1 (21,7)	13,6 (29,6)
t _{max} * (ч)	1,50 (1,00-3,00)	2,00 (1,00-3,00)	1,75 (0,92-6,02)	2,00 (1,50-6,00)
t _{max,ss} * (ч)	1,48 (1,00-3,00)	1,42 (1,00-3,00)	1,53 (1,00-3,00)	1,34 (0,50-3,00)
T _{1/2,ss} (ч)	121 (21,3)	113 (10,2)	131 (17,4)	130 (11,7)
Накопление t _{1/2} (ч)	23,9 (44,0)	12,5 (18,2)	11,4 (37,4)	8,59 (81,2)
RA _{Cmax}	1,44 (25,6)	1,25 (10,6)	1,33 (30,0)	1,40 (47,7)
RA _{AUC}	2,03 (30,7)	1,37 (8,2)	1,33 (15,0)	1,18 (23,4)
f _{e0-24} (%)	н/о	0,139 (51,2)	0,453 (125)	0,919 (115)
f _{eτ,ss} (%)	3,34 (38,3)	3,06 (45,1)	6,27 (42,2)	3,22 (34,2)
КЛ _{R,ss} (мл/мин)	14,0 (24,2)	23,1 (39,3)	70 (35,0)	59,5 (22,5)
* среднее значение и диапазон значений (минимальное значение - максимальное значение) н/о - не определяли, т.к. большинство значений находится ниже нижнего предела количественного определения				

В связи с тем что различные метаболические функциональные нарушения в большинстве случаев развиваются одновременно, часто рекомендуется комбинировать несколько активных агентов с различными механизмами действия. Таким образом, в зависимости от диагностированных функциональных нарушений можно наблюдать улучшенный результат лечения, если комбинировать ингибитор DPP-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 DPP-4, упомянутые выше, кроме их применения для лечения в режиме монотерапии, можно также использовать в комбинации с другими активными соединениями, которые могут улучшить результаты лечения. Указанное комбинированное лечение можно использовать в виде свободной комбинации соединений или в форме фиксированной комбинации, например таблетки или капсулы. Необходимо для этого фармацевтические составы комбинации можно использовать в виде коммерческих продуктов, или их может получить специалист в данной области по стандартным методикам. Активные соединения, которые являются коммерческими фармацевтическими композициями, описаны в предшествующем уровне техники, например в ежегодном перечне лекарственных средств, в справочнике лекарственных средств "Rote Liste®" федеральной ассоциации фармацевтической промышленности или в ежегодном справочнике информации фирм-производителей о рецептурных лекарственных средствах "Physicians' Desk Reference".

Примеры компонентов противодиабетической комбинации включают метформин, сульфонилмочевин, такие как глибенкламид, толбутамид, глимепирид, глипизид, гликвидон, глиборнурид и гликлазид,

натеглинид, репаглинид, митиглинид, тиазолидиндионы, такие как розиглитазон и пиоглитазон, модуляторы PPAR- γ , такие как метаглидазы, агонисты PPAR- γ , такие как ривоглитазон, митоглитазон, INT-131 и балаглитазон, антагонисты PPAR- γ , модуляторы PPAR- γ/α , такие как тезаглитазар, мураглитазар, алеглитазар, индеглитазар и KRP297, модуляторы PPAR- $\gamma/\alpha/\delta$, такие как, например, лобеглитазон, активаторы AMPK, такие как AICAR, ингибиторы ацетил-СоА-карбоксилазы (ACC1 и ACC2), ингибиторы диацилглицеринацетилтрансферазы (DGAT), агонисты GCRP β -клеток поджелудочной железы, такие как агонисты рецептора SMT3 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 11 β -HSD, агонисты или аналоги FGF19, блокаторы α -глюкозидаз, такие как акарбоза, воглибоза и миглитол, α 2-антагонисты, инсулин и аналоги инсулина, такие как инсулин человека, инсулин лизпро, инсулин глузилин, рДНК-инсулинаспарт, инсулин NPH, инсулин детемир, инсулин деглюдек, инсулин трегопил, цинковая суспензия инсулина и инсулин гларгин, желудочный ингибиторный пептид (GIP), амилин и аналоги амилина (например, прамлинтид или давалинтид), GLP-1 и аналоги GLP-1, такие как эксендин-4, например эксенатид, эксенатид LAR, лираглутид, таспоглутид, ликсисенатид (AVE-0010), LY-2428757 (пегилированный вариант GLP-1), дулаглутид (LY-2189265), семаглутид или албиглутид, ингибиторы SGLT2, такие как дапаглифлозин, серглифлозин (KGT-1251), атиглифлозин, канаглифлозин, ипраглифлозин, тофоглифлозин, лузеоглифлозин, ингибиторы протеинтирозинфосфатазы (например, тродусквемин), ингибиторы глюкозо-6-фосфатазы, модуляторы фруктозо-1,6-бисфосфатазы, модуляторы гликогенфосфорилазы, антагонисты рецепторов глюкагона, ингибиторы фосфоенолпируваткарбоксикиназы (PEPCK), ингибиторы пируватдегидрогеназа-киназы (PDK), ингибиторы тирозинкиназ (от 50 до 600 мг), такие как рецепторная киназа PDGF (см. EP-A-564409, WO 98/35958, US 5093330, WO 2004/005281 и WO 2006/041976) или сирин/треонинкиназы, модуляторы глюкокиназ/регуляторных белков, включая активаторы глюкокиназы, ингибиторы гликогенсинтаза-киназы, ингибиторы инозит-5-фосфатазы типа 2, содержащей SH2-домен (SHIP2), ингибиторы IKK, такие как салицилат в высокой дозе, ингибиторы JNK1, ингибиторы протеинкиназ C- θ , 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, а также CT-112, ингибиторы SGLT-1 или SGLT-2, 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 рецепторов допамина (мезилат бромкриптина (циклосет)), 4-(3-(2,6-диметилбензилокси)фенил)-4-оксобутановая кислота, стимуляторы сиртуина и другие ингибиторы DPP-4.

Метформин обычно вводят в дозах от приблизительно 500 до 2000 мг или вплоть до 2500 мг в сутки, используя различные курсы лечения от приблизительно 100 до 500 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 метформин с замедленным высвобождением в дозах от приблизительно 100 до 1000 мг или предпочтительно от 500 до 1000 мг один или два раза в сутки или от приблизительно 500 до 2000 мг один раз в сутки. Конкретные дозы могут содержать 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 этой дозы недостаточно для получения адекватных результатов, ее можно увеличить до 500 мг два раза в сутки. Дальнейшее увеличение можно проводить, последовательно добавляя по 500 мг в неделю до максимальной суточной дозы 2000 мг, вводимой в разделенных дозах (например, в виде 2 или 3 доз). Метформин можно вводить во время еды для уменьшения тошноты.

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

Розиглитазон обычно вводят в дозах от 4 до 8 мг один раз (или дважды в разделенных дозах) в сутки (обычно доза составляет 2, 4 и 8 мг).

Глибенкламид (глибурид) обычно вводят в дозах от 2,5-5 до 20 мг один раз (или дважды в разделенных дозах) в сутки (обычно доза составляет 1,25, 2,5 и 5 мг) или вводят микронизированный глибенкламид в дозах от 0,75-3 до 12 мг один раз (или дважды в разделенных дозах) в сутки (обычно доза составляет 1,5, 3, 4,5 и 6 мг).

Глипизид обычно вводят в дозах от 2,5 до 10-20 мг один раз (или до 40 мг дважды в разделенных дозах) в сутки (обычно доза составляет 5 и 10 мг) или глибенкламид с пролонгированным действием вводят в дозах от 5 до 10 мг (до 20 мг) один раз в сутки (обычно доза составляет 2,5, 5 и 10 мг).

Глимепирид обычно вводят в дозах от 1-2 до 4 мг (или до 8 мг) один раз в сутки (обычно доза составляет 1, 2 и 4 мг).

Двойную комбинацию глибенкламид/метформин обычно вводят в дозах от 1,25/250 один раз в сутки до 10/1000 дважды в сутки (обычно доза составляет 1,25/250, 2,5/500 и 5/500 мг).

Двойную комбинацию глипизид/метформин обычно вводят в дозах от 2,5/250 до 10/1000 дважды в сутки (обычно доза составляет 2,5/250, 2,5/500 и 5/500 мг).

Двойную комбинацию глимепирид/метформин обычно вводят в дозах от 1/250 до 4/1000 дважды в

сутки.

Двойную комбинацию розиглитазон/глимепирид обычно вводят в дозах от 4/1 один или два раза в сутки до 4/2 дважды в сутки (обычно доза составляет 4/1, 4/2, 4/4, 8/2 и 8/4 мг).

Двойную комбинацию пиоглитазон/глимепирид обычно вводят в дозах от 30/2 до 30/4 один раз в сутки (обычно доза составляет 30/4 и 45/4 мг).

Двойную комбинацию розиглитазон/метформин обычно принимают в дозах от 1/500 до 4/1000 дважды в сутки (обычно доза составляет 1/500, 2/500, 4/500, 2/1000 и 4/1000 мг).

Двойную комбинацию пиоглитазон/метформин обычно вводят в дозах от 15/500 один или два раза в сутки до 15/850 мг три раза в сутки (обычно доза составляет 15/500 и 15/850 мг).

Натеглинид, стимулятор секреции инсулина, не относящийся к классу сульфонилмочевин, обычно назначают в дозе от 60 до 120 мг во время еды (вплоть до 360 мг/сутки, типичные дозы составляют 60 и 120 мг), репаглинид обычно назначают в дозе от 0,5 до 4 мг во время еды (вплоть до 16 мг/сутки, типичные дозы составляют 0,5, 1 и 2 мг). Двойную комбинацию репаглинид/метформин обычно назначают в дозе 1/500 и 2/850 мг.

Акарбозу обычно назначают в дозе от 25 до 100 мг во время еды. Миглитол обычно назначают в дозе от 25 до 100 мг во время еды.

Примеры компонентов комбинаций, которые снижают уровень липидов в крови, включают ингибиторы гидроксиметилглутарил-кофермент А-редуктазы (HMG-CoA-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 , такие как, например, {4-[(R)-2-этокси-3-(4-трифторметилфенокси)пропилсульфанил]-2-метилфенокси}уксусная кислота, 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 колезевелам, 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 WO 2007/005572 (анацетрапиб), модуляторы рецепторов ЛПНП, ингибиторы MTP (например, ломитапид) и антисмысловая РНК ApoB100.

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

Примеры компонентов комбинаций, которые снижают кровяное давление, включают β -блокаторы, такие как атенолол, бисопролол, 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 ACE, такие как рамиприл, лизиноприл, цилазаприл, хинаприл, каптоприл, эналаприл, беназеприл, периндоприл, фозиноприл и трандолаприл, а также блокаторы рецепторов ангиотензина II (ARBs), такие как телмисартан, кандесартан, валсартан, лозартан, ирбесартан, олмесартан, азилсартан и эпросартан.

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

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

Примеры компонентов комбинаций, предназначенных для лечения ожирения, включают сибутрамин, тетрагидролипостатин (орлистат), ализим (цетилистат), дексфенфлурамин, аксокин, антагонисты каннабиноидных рецепторов 1, такие как антагонист CB1 - римонобант, антагонисты рецептора МНС-1, агонисты рецептора MC4, антагонисты NPY5 и NPY2 (например, велнеперит), агонисты β 3-AR, такие как SB-418790 и AD-9677, агонисты рецептора 5HT2c, такие как APD 356 (лоркасерин), ингибиторы миостатина, Аср30 и адипонектин, ингибиторы стероил-кофермент А-десатуразы (SCD1), ингибиторы синтазы жирных кислот, агонисты рецептора ССК, модуляторы рецепторов грелина, Руу 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), такие как рецепторная киназа PDGF (см. EP-A-564409, WO 98/35958, US 5093330, WO 2004/005281 и WO 2006/041976), антитела против oxLDL и вакцины против oxLDL, apoA-I Milano, ASA, а также ингибиторы VCAM-1.

Объем настоящего изобретения не ограничен конкретными вариантами его осуществления, описанными здесь. На основании настоящего описания специалистам в данной области техники представляются очевидными различные модификации настоящего изобретения в дополнение к модификациям, описанным здесь. Указанные модификации включены в объем настоящего изобретения и в прилагаемые

пункты формулы изобретения.

Все заявки на выдачу патентов, цитированные здесь, 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

Подкожное введение линаглиптина и ингибирование DPP-4 в плазме.

Подкожное введение линаглиптина и ингибирование DPP-4 в плазме могут быть сопоставимыми по эффективности и продолжительности действия с пероральным введением, что позволяет использовать линаглиптин в фиксированной комбинации с подкожным инсулином.

Самцам крыс ZDF (n=5) вводили подкожно (п/к) BI 1356 по схеме 0,001, 0,01, 0,1 и 1 мг/кг в растворе NaCl в объеме 0,5 мл/кг) и для сравнения вводили перорально (п/о) 3 мг/кг, в объеме 5 мл/кг (в 0,5% натросоле).

Активность DPP-4 в плазме ЭДТА определяли через 1, 3, 5, 7, 24, 31, 48, 72 ч после введения лекарственного средства (кровь отбирали методом венепункции после анестезии изофлураном из подязычной вены).

При введении доз BI 1356 начиная с 0,01 мг/кг (п/к) наблюдается значительное ингибирование активности DPP-4 по сравнению с контролем. При введении дозы 0,1 и 1 мг/кг (п/к) наблюдается устойчивое ингибирование DPP-4 на уровне более 64% в течение 7 ч. При введении дозы 1 мг/кг п/к наблюдаются сопоставимые результаты по эффективности и продолжительности действия по сравнению с дозой 3 мг/кг п/о.

На чертеже показана активность DPP-4 в плазме после подкожного (п/к) введения линаглиптина.

Влияние линаглиптина на массу тела, общее содержание жира в организме, жира в печени и интрамиоцеллюлярного жира

В следующем примере исследовали эффективность продолжительного лечения линаглиптином на массу тела, общее содержание жира в организме, интрамиоцеллюлярного жира и жира в печени на недиабетической модели ожирения, индуцированного кормом (DIO), по сравнению с подавляющим аппетит сибутрамином.

Крысы получали корм с высоким содержанием жира в течение 3 месяцев и им вводили либо носитель, либо линаглиптин (10 мг/кг) или сибутрамин (5 мг/кг) в течение 6 дополнительных недель, при этом крысы продолжали получать корм с высоким содержанием жира. Методом магнитно-резонансной спектроскопии (MPC) определяли содержание общего жира в организме, жира в мышцах и жира в печени до лечения и после завершения испытаний.

Сибутрамин вызывает заметное снижение массы тела (-12%) по сравнению с контролем, тогда как линаглиптин не оказывает существенного влияния (-3%). Сибутрамин также заметно снижает содержание общего жира в организме (-12%), тогда как у животных, которым вводили линаглиптин, заметного снижения не наблюдается (-5%). Однако линаглиптин и сибутрамин вызывают существенное снижение содержания интрамиоцеллюлярного жира (-24 и -34% соответственно). Кроме того, лечение линаглиптином вызывает значительное снижение содержания жира в печени (-39%), тогда как эффект сибутрамина (-30%) не так велик (см. табл. 4). Таким образом, линаглиптин не оказывает влияния на массу тела, но улучшает накопление интрамиоцеллюлярных и печеночных липидов.

Таблица 4

Влияние линаглиптина на массу тела, содержание общего жира в организме, жира в печени и интрамиоцеллюлярного жира

	Масса тела		Содержание общего жира в организме		Содержание жира в печени		Содержание интрамиоцеллюлярного жира	
	% контр.	% баз. линии	% контр.	% баз. линии	% контр.	% баз. линии	% контр.	% баз. линии
Контроль	-	+15% p=0,016	-	+11% p=0,001	-	+27% p=0,09	-	+23% p=0,49
Линаглиптин	-3% p=0,56	+12% p=0,001	-5% p=0,27	+5% p=0,06	-39% p=0,022	-30% p=0,05	-36% p=0,14	-24% p=0,039
Сибутрамин	-12% p=0,018	+1% p=0,64	-12% p=0,008	-0,4% p=0,86	-30% p=0,13	-29% p=0,12	-55% p=0,037	-34% p=0,007

В заключение следует отметить, что лечение линаглиптином вызывает значительное снижение содержания интрамиоцеллюлярных липидов и жира в печени, причем оба указанных показателя не зависят от потери массы тела. Влияние сибутрамина на содержание жира в мышцах и печени в основном связано с известным снижением массы, которое вызывает это соединение.

Замедление начала развития диабета и сохранение функции β клеток на модели диабета типа 1 без ожирения.

Несмотря на то что сниженная миграция Т-клеток и измененное продуцирование цитокинов считаются важными факторами в развитии инсулинита, точный механизм и влияние на пул клеток поджелудочной железы все еще полностью не изучены. С целью оценки влияния линаглиптина на воспаление поджелудочной железы и массу В клеток исследовали прогрессирование диабета на модели диабетических мышей без ожирения (NOD) в течение 60 дней одновременно со стереологической оценкой измененных клеток поджелудочной железы.

В ходе испытаний использовали 60 самок мышей NOD (возрастом 10 недель) и кормили их нормальным кормом или кормом, содержащим линаглиптин (0,083 г линаглиптина/кг корма, что соответствует 3-10 мг/кг перорально). Два раза в неделю получали образцы плазмы для определения начала развития диабета (уровень глюкозы в крови >11 ммоль/л). При завершении испытаний поджелудочную железу извлекали и получали конечный образец крови для оценки уровней активного GLP-1.

После завершения периода испытаний заболеваемость диабетом снижалась у мышей, леченных линаглиптином (9 мышей из 30) по сравнению с контролем (18 мышей из 30, $p=0,021$). По данным последней стереологической оценки массы В клеток (идентификация с помощью иммунореактивности инсулина) в группе леченых линаглиптином мышей наблюдалось значительное увеличение массы В клеток (носитель $0,18\pm 0,03$ мг, линаглиптин $0,48\pm 0,09$ мг, $p<0,01$) и общей массы панкреотических островков (носитель $0,40\pm 0,04$ мг, линаглиптин $0,70\pm 0,09$ мг, $p<0,01$). При этом для линаглиптина наблюдается тенденция снижать околоостровковую инфильтрацию лимфоцитов ($1,06\pm 0,15$, линаглиптин $0,79\pm 0,12$ мг, $p=0,17$). Как и ожидалось, при завершении испытаний наблюдалось увеличение уровня активного GLP-1 у леченых линаглиптином мышей. В заключение следует отметить, что полученные данные указывают на способность линаглиптина замедлять начало развития диабета на модели диабета 1 у мышей (NOD). Значительный защитный (сберегающий) в отношении β клеток эффект, который можно наблюдать на указанной модели животных, указывает на то, что такое ингибирование DPP-4 не только защищает β клетки благодаря увеличению уровней активного GLP-1, но и может оказывать прямое или опосредованное противовоспалительное действие.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения или профилактики метаболического заболевания путем введения ингибитора DPP-4, которым является линаглиптин, где ингибитор DPP-4 вводят подкожно.
2. Способ по п.1, где ингибитор DPP-4 вводят в комбинации с инсулином пролонгированного действия.
3. Способ по п.2, где линаглиптин и инсулин пролонгированного действия вводят отдельно, последовательно или одновременно.
4. Способ по п.2, где инсулин пролонгированного действия является базальным инсулином.
5. Способ по п.4, где базальный инсулин пролонгированного действия выбран из инсулина детемир, инсулина гларгин или инсулина деглюдек.
6. Способ по п.1 или 4, где инсулин пролонгированного действия и ингибитор DPP-4 каждый присутствует в отдельных лекарственных дозированных формах.
7. Способ по п.1 или 4, где инсулин пролонгированного действия и ингибитор DPP-4 присутствуют в одной лекарственной дозированной форме.
8. Способ по любому из пп.2-7, где инсулин пролонгированного действия вводят подкожно.
9. Способ по любому из пп.2-8, где инсулин пролонгированного действия и ингибитор DPP-4 вводят подкожно.
10. Способ по любому из пп.2-9, где инсулин пролонгированного действия и ингибитор DPP-4 включены в фармацевтическую композицию, предназначенную для введения подкожной инъекцией.
11. Способ по любому из пп.1-10, дополнительно включающий введение одного или более других противодиабетических агентов.
12. Способ по п.1, где метаболическое заболевание выбрано из сахарного диабета типа 2 и/или осложнений диабета.
13. Применение ингибитора DPP-4, которым является линаглиптин, для получения лекарственного средства для подкожного введения для лечения и/или профилактики метаболических заболеваний.
14. Применение по п.13, где для лечения и/или профилактики метаболических заболеваний ингибитор DPP-4 вводят в комбинации с инсулином пролонгированного действия.
15. Применение по п.13, где лекарственное средство вводят подкожно для лечения метаболического заболевания, которое представляет собой сахарный диабет типа 2.
16. Применение фармацевтической композиции для подкожного введения для лечения и/или профилактики метаболических заболеваний, включающей
 - а) ингибитор DPP-4, которым является линаглиптин, и один или более фармацевтически приемлемых носителей и/или разбавителей.
17. Применение фармацевтической композиции по п.16, дополнительно включающей
 - б) базальный инсулин пролонгированного действия.

18. Применение фармацевтической композиции по п.17, где базальный инсулин пролонгированного действия выбран из инсулина детемир, инсулина гларгин и инсулина деглюдек.

19. Применение ингибитора DPP-4, которым является линаглиптин и который вводят подкожно, для лечения диабета типа 1, латентного иммунодиабета взрослых (LADA) или диабета типа 2 у пожилых пациентов и/или пациентов с нарушением функции почек.

20. Применение по п.19, где ингибитор DPP-4 вводят в комбинации с инсулином пролонгированного действия, который является базальным инсулином.

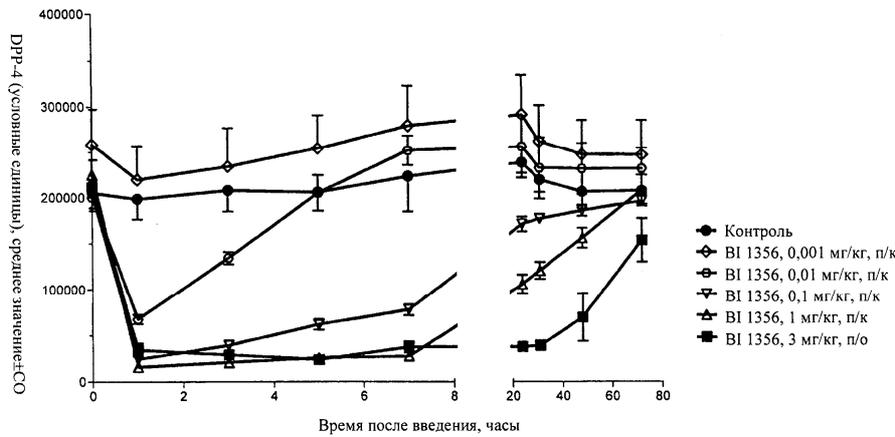
21. Применение по п.20 для раздельного, последовательного или одновременного терапевтического применения.

22. Применение по п.20 для достижения снижения дозы инсулина, требуемой для адекватного терапевтического эффекта.

23. Применение по п.20 для снижения гипогликемии или увеличения массы тела, связанных с лечением инсулином.

24. Применение по любому из пп.19-23, где пациент имеет нарушение функции почек.

25. Применение по любому из пп.19-24, где пожилым пациентам 60-65 лет или больше.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2