



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 117547538 A

(43) 申请公布日 2024. 02. 13

(21) 申请号	202310997781.5	A61P 1/18 (2006.01)
(22) 申请日	2010.02.12	A61P 5/50 (2006.01)
(30) 优先权数据		A61P 3/06 (2006.01)
	09152869.5 2009.02.13 EP	A61K 31/155 (2006.01)
		A61K 45/06 (2006.01)
(62) 分案原申请数据		
	201080016144.6 2010.02.12	
(71) 申请人	勃林格殷格翰国际有限公司	
地址	德国殷格翰	
(72) 发明人	E.U. 格雷弗-莫迪 H-J. 沃伊尔勒	
(74) 专利代理机构	北京坤瑞律师事务所 11494	
专利代理师	封新琴	
(51) Int. Cl.		
	A61K 31/522 (2006.01)	
	A61P 3/10 (2006.01)	
	A61P 3/04 (2006.01)	

权利要求书2页 说明书53页

(54) 发明名称

包含DPP-4抑制剂(利格列汀)任选地组合其它抗糖尿病药的抗糖尿病药物

(57) 摘要

本发明涉及抗糖尿病药物,其尤其适于治疗或预防I型糖尿病、II型糖尿病、葡萄糖耐量降低和高血糖症中的一种或多种病症。此外,本发明还涉及预防或治疗代谢障碍和相关病症的方法。所述药物为使用DPP-4抑制剂(优选利格列汀)的单一治疗或使用DPP-4抑制剂以及第二种和/或第三种抗糖尿病药的组合治疗。

1. (a) 剂量为2.5mg或5mg的DPP-4抑制剂利格列汀或其药学上可接受的盐在制备用于在需要的II型糖尿病患者中达到以下目的的药物中的用途:

- 治疗II型糖尿病;或
- 改善血糖控制和/或降低空腹血浆葡萄糖、餐后血浆葡萄糖和/或糖基化血红蛋白HbA1c;或
- 预防选自以下的病症或障碍、减缓该病症或障碍进展、延迟或治疗该病症或障碍:糖尿病并发症;或
- 降低体重和/或身体脂肪、或预防体重和/或身体脂肪增加、或促进降低体重和/或身体脂肪;或
- 预防、减缓、延迟或治疗胰腺 β 细胞退化和/或胰腺 β 细胞功能降低,和/或改善和/或恢复或保护胰腺 β 细胞功能和/或恢复胰腺胰岛素分泌功能;或
- 预防、减缓、延迟或治疗由肝脏或异位脂肪异常蓄积引起的疾病或病症;或
- 保持和/或改善胰岛素敏感性和/或治疗或预防高胰岛素血症和/或胰岛素抵抗;
- 预防移植后新发作的糖尿病 (NODAT) 和/或移植后的代谢综合征 (PTMS)、减缓这些病症进展、延迟或治疗这些病症;或
- 预防、延迟或减少NODAT和/或PTMS相关并发症,包括微血管及大血管疾病及事件、移植排斥、感染及死亡;或

治疗高尿酸血症及高尿酸血症相关病症;

所述(a)任选地与以下组合:

(b) 第二种抗糖尿病药,其为二甲双胍或其药学上可接受的盐,以及,任选地,

(c) 不同于(b)的第三种抗糖尿病药,其为磺酰脲或其药学上可接受的盐。

2. (a) 剂量为2.5mg或5mg的DPP-4抑制剂利格列汀或其药学上可接受的盐;以及,任选的,

(b) 第二种抗糖尿病药,其为二甲双胍或其药学上可接受的盐,

在制备用于在需要的II型糖尿病患者中达到以下目的的药物中的用途:

- 治疗II型糖尿病;或
- 改善血糖控制和/或降低空腹血浆葡萄糖、餐后血浆葡萄糖和/或糖基化血红蛋白HbA1c;或
- 预防选自以下的病症或障碍、减缓该病症或障碍进展、延迟或治疗该病症或障碍:糖尿病并发症;或
- 降低体重和/或身体脂肪、或预防体重和/或身体脂肪增加、或促进降低体重和/或身体脂肪;或
- 预防、减缓、延迟或治疗胰腺 β 细胞退化和/或胰腺 β 细胞功能降低,和/或改善和/或恢复或保护胰腺 β 细胞功能和/或恢复胰腺胰岛素分泌功能;或
- 预防、减缓、延迟或治疗由肝脏或异位脂肪异常蓄积引起的疾病或病症;或
- 保持和/或改善胰岛素敏感性和/或治疗或预防高胰岛素血症和/或胰岛素抵抗;
- 预防移植后新发作的糖尿病 (NODAT) 和/或移植后的代谢综合征 (PTMS)、减缓这些病症进展、延迟或治疗这些病症;或

-预防、延迟或减少NODAT和/或PTMS相关并发症,包括微血管及大血管疾病及事件、移植排斥、感染及死亡;或

治疗高尿酸血症及高尿酸血症相关病症;

所述(a)和任选的(b)任选地与以下组合:

(c)不同于(b)的第三种抗糖尿病药,其为磺酰脲或其药学上可接受的盐。

3.根据权利要求1至2中任一项所述的用途,其中所述II型糖尿病尽管已进行第二种和/或第三种抗糖尿病药的双重疗法,但血糖控制仍不充分。

4.根据权利要求1至3中任一项所述的用途,其中所述药物还包括一种或多种药学上可接受的载体。

5.根据权利要求1至3中任一项所述的用途,其中适合同时使用(a)、(b)以及(c)中的每种。

6.根据权利要求1至3中任一项所述的用途,其中适合依次使用(a)、(b)以及(c)中的每种。

7.根据权利要求1至3中任一项所述的用途,其中(a)、(b)以及(c)中的每种存在于单一剂型中。

8.根据权利要求1至3中任一项所述的用途,其中(a)、(b)以及(c)中的每种存在于独立剂型中。

9.根据权利要求1至3中任一项所述的用途,其中所述DPP-4抑制剂和所述第二种抗糖尿病药以单一剂型存在,且所述第三种抗糖尿病药以独立剂型存在。

10.前述权利要求中任一项的用途,其中所述药物用于治疗II型糖尿病。

11.前述权利要求中任一项的用途,其中与DPP-4抑制剂组合时使用降低剂量的磺酰脲,以例如减少低血糖症的发生率。

12.前述权利要求中任一项的用途,其中所述II型糖尿病显示出或具有增加风险的肾功能不全或肾病,或肝病。

13.前述权利要求中任一项的用途,其中在所述药物中的DPP-4抑制剂不需要在具有肾功能不全的II型糖尿病中调整剂量。

14.前述权利要求中任一项的用途,其中所述II型糖尿病具有非酒精性脂肪肝疾病。

15.前述权利要求中任一项的用途,其中所述DPP-4抑制剂的每日剂量为5mg。

包含DPP-4抑制剂(利格列汀)任选地组合其它抗糖尿病药的 抗糖尿病药物

[0001] 本申请是中国专利申请号201610580276.0(发明名称:包含DPP-4抑制剂(利拉列汀)任选地组合其它抗糖尿病药的抗糖尿病药物,申请日:2010年2月12日)的分案申请。

技术领域

[0002] 本发明涉及DPP-4抑制剂,其适于治疗或预防一种或多种尤其选自I型糖尿病、II型糖尿病、葡萄糖耐量降低、空腹血糖异常及高血糖症的病症,以及涉及包含本文定义的DPP-4抑制剂以及任选地一种或多种其它活性物质活性物质的药物组合物或组合,涉及其在治疗代谢障碍中的用途,尤其作为抗糖尿病药物。

[0003] 此外,本发明涉及在需要的患者中实现以下目的的方法:

[0004] -预防代谢障碍、减缓该代谢障碍的进展、延迟或治疗该代谢障碍;

[0005] -改善血糖控制和/或降低空腹血浆葡萄糖、餐后血浆葡萄糖和/或糖基化血红蛋白HbA1c;

[0006] -预防、减缓、延迟或逆转葡萄糖耐量降低、空腹血糖异常、胰岛素抵抗和/或代谢综合征进展成II型糖尿病;

[0007] -预防选自糖尿病并发症的病症或障碍、减缓该病症或障碍进展、延迟或治疗该病症或障碍;

[0008] -降低体重和/或身体脂肪、或预防体重和/或身体脂肪增加、或促进降低体重和/或身体脂肪;

[0009] -预防或治疗胰腺 β 细胞退化、和/或改善和/或恢复或保护胰腺 β 细胞的功能、和/或恢复胰腺胰岛素分泌功能;

[0010] -预防、减缓、延迟或治疗由肝脏或异位脂肪异常蓄积引起的疾病或病症;

[0011] -用于保持和/或改善胰岛素敏感性和/或治疗或预防高胰岛素血症和/或胰岛素抵抗;

[0012] -预防移植后新发作的糖尿病(NODAT)和/或移植后的代谢综合征(PTMS)、减缓这些病症进展、延迟或治疗这些病症;

[0013] -预防、延迟或减少NODAT和/或PTMS相关并发症,包括微血管及大血管疾病及事件、移植排斥、感染及死亡;

[0014] -治疗高尿酸血症及高尿酸血症相关病症;

[0015] 其特征在于下文定义的DPP-4抑制剂任选地与一种或多种其它活性物质组合给药。

[0016] 此外,本发明涉及DPP-4抑制剂在制备用于上下文所述方法中的药物中的用途。

[0017] 本发明还涉及本发明的药物组合物或组合在制备用于上下文所述的方法的药物中的用途。

[0018] 本发明还涉及本文定义的DPP-4抑制剂,其用于上下文所述的方法,所述方法包括给予所述DPP-4抑制剂,任选地与一种或多种其它活性物质(例如其可选自本文所述那些)

组合给予患者。

[0019] 发明背景

[0020] II型糖尿病为日益流行的疾病,其因高频率的并发症而导致预期寿命显著缩短。因为糖尿病相关的微血管并发症,II型糖尿病目前为工业世界中成人发作的目盲、肾衰竭及截肢的最常见起因。此外,II型糖尿病的存在与心血管疾病的风险增加2至5倍有关。

[0021] 在疾病长期持续之后,大多数II型糖尿病患者的口服疗法最终失效,且变成胰岛素依赖性,必须每天注射胰岛素且每日进行多次葡萄糖测量。

[0022] 英国前瞻性糖尿病研究(United Kingdom Prospective Diabetes Study,UKPDS)证明以二甲双胍、磺酰脲或胰岛素强化治疗仅产生有限的血糖控制改善(HbA1c差异为约0.9%)。此外,即使在强化治疗组的患者中,血糖控制还随时间显著恶化,这归因于 β 细胞功能退化所致。重要地,强化治疗不与大血管并发症(即心血管事件)的显著减少相关。因此,许多II型糖尿病患者仍不能充分治疗,部分是因为现有抗高血糖疗法的长期功效、耐受性及给药便利性的限制。

[0023] 疗法(例如一线或二线疗法和/或单一疗法或(初始或追加(add-on))组合疗法)中常用的口服抗糖尿病药物包括(但不限于)二甲双胍、磺酰脲、噻唑烷二酮、列奈(glinides)及 α -葡萄糖苷酶抑制剂。

[0024] 常规用于治疗的非口服抗糖尿病药物(例如一线或二线,和/或单一或(起始或追加)组合疗法)包括但不限于GLP-1或GLP-1类似物,和胰岛素或胰岛素类似物。

[0025] 治疗失败的高发生率为II型糖尿病患者中高比率的与长期高血糖症相关的并发症或慢性损伤(包括微血管及大血管并发症,例如糖尿病性肾病、视网膜病变或神经病变、或心血管并发症)的主要原因。

[0026] 因此,存在对具有与血糖控制相关、与疾病改善特性相关及与降低心血管发病率及死亡率相关的良好功效同时显示改善的安全性状况的方法、药物及药物组合物或组合的未满足的需要。

[0027] DPP-4抑制剂代表另一类用于治疗或改善II型糖尿病患者的血糖控制所研发的新药物。

[0028] 例如,DPP-4抑制剂及其用途公开在WO 2002/068420、WO 2004/018467、WO 2004/018468、WO 2004/018469、WO 2004/041820、WO 2004/046148、WO 2005/051950、WO 2005/082906、WO 2005/063750、WO 2005/085246、WO 2006/027204、WO 2006/029769、WO2007/014886、WO 2004/050658、WO 2004/111051、WO 2005/058901、WO 2005/097798、WO 2006/068163、WO 2007/071738、WO 2008/017670、WO 2007/128724、WO 2007/128721、WO 2007/128761或WO 2009/121945中。

[0029] 发明目的

[0030] 本发明的目的在于提供预防代谢障碍(尤其II型糖尿病)、减缓该代谢障碍的进展、延迟或治疗该代谢障碍的药物和/或方法。

[0031] 本发明的另一目的在于提供在需要的患者中改善、尤其II型糖尿病患者的血糖控制的药物和/或方法。

[0032] 本发明的另一目的在于提供改善尽管已进行抗糖尿病药物(例如二甲双胍)单一疗法或尽管已进行两种或三种抗糖尿病药的组合疗法但血糖控制仍不充分的患者的血糖

控制的药物和/或方法。

[0033] 本发明的另一目的在于提供预防、减缓或延迟葡萄糖耐量降低 (IGT)、空腹血糖异常 (IFG)、胰岛素抵抗和/或代谢综合征进展成II型糖尿病的药物和/或方法。

[0034] 本发明的另一目的在于提供预防选自糖尿病并发症的病症或障碍、减缓该病症或障碍进展、延迟或治疗该病症或障碍的药物和/或方法。

[0035] 本发明的另一目的在于提供在需要的患者中降低体重或预防体重增加的药物和/或方法。

[0036] 本发明的另一目的在于提供具有高效的治疗代谢障碍的新的药物,这些代谢障碍尤其为糖尿病、葡萄糖耐量降低 (IGT)、空腹血糖异常 (IFG) 和/或高血糖症,该药物组合物具有良好至极佳的药理学和/或药代动力学和/或物理化学特性。

[0037] 由上下文的描述及实施例,本领域技术人员将明了本发明的其它目的。

[0038] 发明概述

[0039] 在本发明范围内,已经出乎意料地发现本文定义的DPP-4抑制剂以及包含本文定义的DPP-4抑制剂以及任选地一种或多种其它活性物质的药物组合物或组合可有利地用于预防代谢障碍、减缓其进展、延迟(例如延迟其发作)或治疗该代谢障碍,尤其用于改善患者的血糖控制。这开启了治疗和预防II型糖尿病、超重、肥胖症、糖尿病综合症以及有关疾病状态的新的治疗可能。

[0040] 因此本发明的第一个方面提供包含以下的药物组合物或组合:

[0041] (a) DPP-4抑制剂,以及,任选地,

[0042] (b) 选自组G3的第二种抗糖尿病药,其包括双胍(尤其是二甲双胍)、噻唑烷二酮、磺酰脲、列奈、 α -葡萄糖苷酶抑制剂和GLP-1类似物,以及,任选地,

[0043] (c) 选自组G3的不同于(b)的第三种抗糖尿病药,其包括双胍(尤其是二甲双胍)、噻唑烷二酮、磺酰脲、列奈、 α -葡萄糖苷酶抑制剂和GLP-1类似物,

[0044] 或其药学上可接受的盐。

[0045] 本发明的一个小方面提供包含以下的药物组合物或组合:

[0046] (a) DPP-4抑制剂,以及,任选地,

[0047] (b) 选自组G3的第二种抗糖尿病药,其包括双胍(尤其是二甲双胍)、噻唑烷二酮、磺酰脲、列奈、 α -葡萄糖苷酶抑制剂和GLP-1类似物,以及,任选地,

[0048] (c) 不同于(b)的第三种抗糖尿病药,其选自二甲双胍、磺酰脲、吡格列酮、罗格列酮、瑞格列奈、那格列奈、阿卡波糖、伏格列波糖、米格列醇和GLP-1类似物,

[0049] 或其药学上可接受的盐。

[0050] 本发明另一小方面提供包含以下的药物组合物或组合:

[0051] (a) DPP-4抑制剂,以及,任选地,

[0052] (b) 第二种抗糖尿病药,其选自二甲双胍、磺酰脲、吡格列酮、罗格列酮、瑞格列奈、那格列奈、阿卡波糖、伏格列波糖、米格列醇和GLP-1类似物,以及,任选地,

[0053] (c) 选自组G3的不同于(b)的第三种抗糖尿病药,其包括双胍(尤其是二甲双胍)、噻唑烷二酮、磺酰脲、列奈、 α -葡萄糖苷酶抑制剂和GLP-1类似物,

[0054] 或其药学上可接受的盐。

[0055] 本发明另一小方面提供包含以下的药物组合物或组合:

- [0056] (a) DPP-4抑制剂,以及,任选地,
- [0057] (b) 第二种抗糖尿病药,其选自二甲双胍、磺酰脲和吡格列酮,以及,任选地,
- [0058] (c) 不同于(b)的第三种抗糖尿病药,其选自二甲双胍、磺酰脲、吡格列酮、罗格列酮、瑞格列奈、那格列奈、阿卡波糖、伏格列波糖、米格列醇和GLP-1类似物,
- [0059] 或其药学上可接受的盐。
- [0060] 本发明另一小方面提供包含以下的药物组合物或组合:
- [0061] (a) DPP-4抑制剂,以及,任选地,
- [0062] (b) 第二种抗糖尿病药,其选自二甲双胍、磺酰脲、吡格列酮、罗格列酮、瑞格列奈、那格列奈、阿卡波糖、伏格列波糖、米格列醇和GLP-1类似物,以及,任选地,
- [0063] (c) 不同于(b)的第三种抗糖尿病药,其选自二甲双胍、磺酰脲和吡格列酮,
- [0064] 或其药学上可接受的盐。
- [0065] 本发明另一小方面提供包含以下的药物组合物或组合:
- [0066] (a) DPP-4抑制剂,以及,任选地,
- [0067] (b) 第二种抗糖尿病药,其选自二甲双胍和吡格列酮,以及,任选地,
- [0068] (c) 不同于(b)的第三种抗糖尿病药,其选自二甲双胍、磺酰脲和吡格列酮,
- [0069] 或其药学上可接受的盐。
- [0070] 本发明另一小方面提供包含以下的药物组合物或组合:
- [0071] (a) DPP-4抑制剂,以及,任选地,
- [0072] (b) 第二种抗糖尿病药,其选自二甲双胍、磺酰脲和吡格列酮,以及,任选地,
- [0073] (c) 不同于(b)的第三种抗糖尿病药,其选自二甲双胍和吡格列酮,
- [0074] 或其药学上可接受的盐。
- [0075] 当选择第三种抗糖尿病药时(除了第二种抗糖尿病药外),所述第三种抗糖尿病药优选选自不同于第二种抗糖尿病药的其它类型。因此,应当理解第二种和第三种抗糖尿病药不同,且优选地,它们选自不同类型(例如当第二种抗糖尿病药选自双胍类,则第三种抗糖尿病药优选选自其它类)。抗糖尿病药的类型如上所述,例如双胍类、噻唑烷二酮类、磺酰脲类、列奈类、 α -葡萄糖苷酶抑制剂类、GLP-1类似物类等。
- [0076] 本发明的一个实施方式涉及使用本文定义的DPP-4抑制剂的单一疗法和/或涉及包含DPP-4抑制剂作为单独活性成分的药物组合物。
- [0077] 在本发明的组合和/或组合疗法范围内,一个具体实施方式涉及双重组合和/或双重疗法;另一个实施方式涉及三重组合和/或三重疗法。
- [0078] 根据本发明的另一方面,提供在需要的患者中预防代谢障碍、减缓其进展、延迟或治疗该代谢障碍的方法,所述代谢障碍选自:I型糖尿病、II型糖尿病、葡萄糖耐量降低(IGT)、空腹血糖异常(IFG)、高血糖症、餐后高血糖症、超重、肥胖症和代谢综合征,其特征在于上下文定义的DPP-4抑制剂以及任选地第二种以及任选地第三种抗糖尿病药例如以组合给予患者。
- [0079] 根据本发明的另一方面,提供在需要的患者中改善血糖控制和/或降低空腹血糖、餐后血糖和/或糖基化血红蛋白HbA1c的方法,其特征在于上下文定义的DPP-4抑制剂以及任选地第二种以及任选地第三种抗糖尿病药例如以组合给予患者。
- [0080] 本发明的药物组合物对于与葡萄糖耐量降低(IGT)、空腹血糖异常(IFG)、胰岛素

抵抗和/或代谢综合征相关的疾病或病症还可具有有价值的疾病改善特性。

[0081] 根据本发明的另一方面,提供在需要的患者中预防、减缓、延迟或逆转葡萄糖耐量降低(IGT)、空腹血糖异常(IFG)、胰岛素抵抗和/或代谢综合征进展成II型糖尿病的方法,其特征在在于上下文定义的DPP-4抑制剂以及任选地第二种以及任选地第三种抗糖尿病药例如以组合给予患者。

[0082] 通过使用本发明的药物组合物或组合,可在需要的患者中改善血糖控制,还可治疗与血糖含量增加有关或由该增加引起的那些病症和/或疾病。

[0083] 根据本发明的另一方面,提供在需要的患者中预防以下的病症或障碍、减缓该病症或障碍进展、延迟或治疗该病症或障碍的方法:糖尿病并发症,例如白内障及微血管及大血管疾病,例如肾病、视网膜病变、神经病变、学习和记忆受损、神经变性或认知障碍、心血管或脑血管疾病、组织缺血、糖尿病足或溃疡、动脉硬化、高血压、内皮功能障碍、心肌梗塞、急性冠状动脉综合征、不稳定型心绞痛、稳定型心绞痛、中风、外周动脉阻塞性疾病、心肌病、心力衰竭、心律失常及血管再狭窄,其特征在在于上下文定义的DPP-4抑制剂以及任选地第二种以及任选地第三种抗糖尿病药例如以组合给予患者。尤其可治疗糖尿病性肾病的一个或多个方面(例如过度灌注、蛋白尿及白蛋白尿(例如微量蛋白尿或大量蛋白尿))、减缓其进展、或延迟或预防其发作。术语“组织缺血”尤其包含糖尿病性大血管病变、糖尿病性微血管病变、伤口愈合异常及糖尿病性溃疡。术语“微血管及大血管疾病”及“微血管及大血管并发症”在本申请中可互换使用。

[0084] 在本发明的一个实施方式中,通过给予本发明的药物组合物或组合未增加体重或甚至降低体重。

[0085] 根据本发明的另一方面,提供在需要的患者中降低体重和/或身体脂肪、或预防体重和/或身体脂肪增加、或促进降低体重和/或身体脂肪的方法,其特征在在于上下文定义的DPP-4抑制剂以及任选地第二种以及任选地第三种抗糖尿病药例如以组合给予患者。

[0086] 在本发明的一个实施方式中,通过给药本发明的药物组合物或组合,可延迟或预防 β 细胞退化及 β 细胞功能降低,例如胰腺 β 细胞的细胞凋亡或坏死。此外,可改善或恢复胰腺细胞的功能,且增加胰腺 β 细胞的数量及大小。其显示可通过用本发明的药物组合物处理,使高血糖症扰乱的胰腺 β 细胞的分化状态及增生正常化。

[0087] 根据本发明的另一方面,提供在需要的患者中预防、减缓、延迟或治疗胰腺 β 细胞退化和/或胰腺 β 细胞功能降低、和/或改善和/或恢复胰腺 β 细胞功能、和/或恢复胰腺胰岛素分泌功能的方法,其特征在在于上下文定义的DPP-4抑制剂以及任选地第二种以及任选地第三种抗糖尿病药例如以组合给予患者。

[0088] 在本发明的一个实施方式中,通过给药本发明的药物组合物或组合,可降低或抑制异位脂肪(ectopic fat)(尤其肝脏中的异位脂肪)的异常蓄积。

[0089] 根据本发明的另一方面,提供在需要的患者中预防、减缓、延迟或治疗由肝脏或异位脂肪的异常蓄积引起的疾病或病症的方法,其特征在在于上下文定义的DPP-4抑制剂以及任选地第二种以及任选地第三种抗糖尿病药例如以组合给予患者。由肝脏或异位脂肪的异常蓄积引起的疾病或病症尤其选自:普通脂肪肝(general fatty liver)、非酒精性脂肪肝(NAFL)、非酒精性脂肪变性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)、营养过度诱发的脂肪肝、糖尿病性脂肪肝、酒精诱发的脂肪肝或中毒性脂肪肝,尤其是非酒精性脂肪肝

(NAFL), 其包括肝脏脂肪变性、非酒精性脂肪变性肝炎 (NASH) 和/或肝纤维化。

[0090] 根据本发明的另一方面, 提供在需要的患者中预防以下疾病、减缓其进展、延迟、减弱、治疗或逆转该疾病的方法, 所述疾病为肝脏脂肪变性、(肝脏) 炎症和/或肝脏脂肪的异常蓄积, 其特征在于上下文定义的DPP-4抑制剂以及任选地第二种以及任选地第三种抗糖尿病药例如以组合给予患者。

[0091] 本发明的另一方面提供在需要的患者中保持和/或改善胰岛素敏感性和/或治疗或预防高胰岛素血症和/或胰岛素抵抗的方法, 其特征在于上下文定义的DPP-4抑制剂以及任选地第二种以及任选地第三种抗糖尿病药例如以组合给予患者。

[0092] 根据本发明的另一方面, 提供在需要的患者中预防移植后新发作的糖尿病 (NODAT) 和/或移植后的代谢综合征 (PTMS)、减缓这些病症进展、延迟或治疗这些病症的方法, 其特征在于上下文定义的DPP-4抑制剂以及任选地第二种以及任选地第三种抗糖尿病药例如以组合给予患者。

[0093] 根据本发明的另一方面, 提供在需要的患者中预防、延迟或减少NODAT和/或PTMS相关并发症 (包括微血管及大血管疾病及事件、移植排斥、感染及死亡) 的方法, 其特征在于上下文定义的DPP-4抑制剂以及任选地第二种以及任选地第三种抗糖尿病药例如以组合给予患者。

[0094] 根据本发明的另一方面, 提供在需要的患者中治疗高尿酸血症及高尿酸血症相关病症 (例如痛风、高血压及肾衰竭) 的方法, 其特征在于上下文定义的DPP-4抑制剂以及任选地第二种以及任选地第三种抗糖尿病药例如以组合给予患者。

[0095] 根据本发明的另一方面, 提供DPP-4抑制剂的用途, 其用于制备在需要的患者中实现以下目的的药物:

[0096] -预防选自以下的代谢障碍、减缓该代谢障碍的进展、延迟或治疗该代谢障碍: I型糖尿病、II型糖尿病、葡萄糖耐量降低 (IGT)、空腹血糖异常 (IFG)、高血糖症、餐后高血糖症、超重、肥胖症和代谢综合征; 或

[0097] -改善血糖控制和/或降低空腹血浆葡萄糖、餐后血浆葡萄糖和/或糖基化血红蛋白HbA1c; 或

[0098] -预防、减缓、延迟或逆转葡萄糖耐量降低 (IGT)、空腹血糖异常 (IFG)、胰岛素抵抗和/或代谢综合征进展成II型糖尿病; 或

[0099] -预防选自以下的病症或障碍、减缓该病症或障碍进展、延迟或治疗该病症或障碍: 糖尿病并发症, 例如白内障及微血管及大血管疾病, 例如肾病、视网膜病变、神经病变、组织缺血、动脉硬化、心肌梗塞、中风及外周动脉阻塞性疾病; 或

[0100] -降低体重和/或身体脂肪、或预防体重和/或身体脂肪增加、或促进降低体重和/或身体脂肪; 或

[0101] -预防、减缓、延迟或治疗胰腺 β 细胞退化和/或胰腺 β 细胞功能降低, 和/或改善和/或恢复胰腺 β 细胞功能和/或恢复胰腺胰岛素分泌功能; 或

[0102] -预防、减缓、延迟或治疗由肝脏或异位脂肪异常蓄积引起的疾病或病症; 或

[0103] -保持和/或改善胰岛素敏感性和/或治疗或预防高胰岛素血症和/或胰岛素抵抗; 或

[0104] -预防移植后新发作的糖尿病 (NODAT) 和/或移植后的代谢综合征 (PTMS)、减缓其

进展、延迟或治疗这些病症；或

[0105] -预防、延迟或减少NODAT和/或PTMS相关并发症，包括微血管及大血管疾病及事件、移植排斥、感染及死亡；或

[0106] -治疗高尿酸血症及高尿酸血症相关病症；

[0107] 该用途的特征在于该DPP-4抑制剂，任选地例如单独或与上下文定义的第二种以及任选地第三种抗糖尿病药以组合给予。

[0108] 根据本发明的另一方面，提供上下文定义的第二种抗糖尿病药的用途，其用于制备在需要的患者中实现以下目的的药物：

[0109] -预防选自以下的代谢障碍、减缓该代谢障碍的进展、延迟或治疗该代谢障碍：I型糖尿病、II型糖尿病、葡萄糖耐量降低 (IGT)、空腹血糖异常 (IFG)、高血糖症、餐后高血糖症、超重、肥胖症及代谢综合征；或

[0110] -改善血糖控制和/或降低空腹血浆葡萄糖、餐后血浆葡萄糖和/或糖基化血红蛋白HbA1c；或

[0111] -预防、减缓、延迟或逆转葡萄糖耐量降低 (IGT)、空腹血糖异常 (IFG)、胰岛素抵抗和/或代谢综合征进展成II型糖尿病；或

[0112] -预防选自以下的病症或障碍、减缓该病症或障碍进展、延迟或治疗该病症或障碍：糖尿病并发症，例如白内障及微血管及大血管疾病，例如肾病、视网膜病变、神经病变、组织缺血、动脉硬化、心肌梗塞、中风及外周动脉阻塞性疾病；或

[0113] -降低体重和/或身体脂肪、或预防体重和/或身体脂肪增加、或促进降低体重和/或身体脂肪；或

[0114] -预防、减缓、延迟或治疗胰腺 β 细胞退化和/或胰腺 β 细胞功能降低，和/或改善和/或恢复胰腺 β 细胞功能和/或恢复胰腺胰岛素分泌功能；或

[0115] -预防、减缓、延迟或治疗由肝脏或异位脂肪的异常蓄积引起的疾病或病症；或

[0116] -保持和/或改善胰岛素敏感性和/或治疗或预防高胰岛素血症和/或胰岛素抵抗；

[0117] 该用途的特征在于该第二种抗糖尿病药与上下文定义的DPP-4抑制剂以及任选地第三种抗糖尿病药例如以组合给予。

[0118] 根据本发明的另一方面，提供本发明的药物组合物的用途，其用于制备用于上下文所述的治疗性及预防性方法的药物。

[0119] 定义

[0120] 术语本发明的药物组合物中的“活性成分”是指本发明的DPP-4抑制剂和/或第二种抗糖尿病药和/或第三种抗糖尿病药。

[0121] 人类患者的术语“体重指数”或“BMI”定义为以千克计的体重除以以米计的身高的平方，如此BMI的单位为 kg/m^2 。

[0122] 术语“超重”定义为个体的BMI大于 $25\text{kg}/\text{m}^2$ 且小于 $30\text{kg}/\text{m}^2$ 的病症。术语“超重”及“肥胖前期”可互换使用。

[0123] 术语“肥胖症”定义为个体的BMI等于或大于 $30\text{kg}/\text{m}^2$ 的病症。根据WHO定义，术语肥胖症可如下分类：术语“I级肥胖症”为BMI等于或大于 $30\text{kg}/\text{m}^2$ 但小于 $35\text{kg}/\text{m}^2$ 的病症；术语“II级肥胖症”为BMI等于或大于 $35\text{kg}/\text{m}^2$ 但小于 $40\text{kg}/\text{m}^2$ 的病症；术语“III级肥胖症”为BMI等于或大于 $40\text{kg}/\text{m}^2$ 的病症。

[0124] 术语“内脏肥胖症”定义为测量到男性腰臀比大于或等于1.0且女性腰臀比大于或等于0.8的病症。其定义胰岛素抵抗及前期糖尿病发展的风险。

[0125] 术语“腹部肥胖症”一般定义为男性腰围>40英寸或102cm和女性腰围>35英寸或94cm的病症。就日本种族(Japanese ethnicity)或日本患者而言,腹部肥胖症可定义为男性腰围 $\geq$ 85cm且女性腰围 $\geq$ 90cm(例如参见日本代谢综合征诊断调查委员会(investigating committee for the diagnosis of metabolic syndrome in Japan))。

[0126] 术语“血糖正常”定义为个体空腹血糖浓度在正常范围,即大于70mg/dL(3.89mmol/L)且小于110mg/dL(6.11mmol/L)或100mg/dL(5.6mmol/L)的情况。“空腹”一词具有医学术语的一般含义。

[0127] 术语“高血糖症”定义为个体空腹血糖浓度高于正常范围,即大于110mg/dL(6.11mmol/L)或100mg/dL(5.6mmol/L)的病症。“空腹”一词具有医学术语的一般含义。

[0128] 术语“低血糖症”定义为个体血糖浓度低于60至115mg/dL(3.3至6.3mmol/L)的正常范围,尤其小于70mg/dL(3.89mmol/L)的病症。

[0129] 术语“餐后高血糖症”定义为个体餐后2小时血糖或血清葡萄糖浓度大于200mg/dL(11.11mmol/L)的病症。

[0130] 术语“空腹血糖异常”或“IFG”定义为个体空腹血糖浓度或空腹血清葡萄糖浓度在100至125mg/dl(即5.6至6.9mmol/l)范围内,尤其大于110mg/dL且小于126mg/dl(7.00mmol/L)的病症。“正常空腹葡萄糖”个体的空腹葡萄糖浓度小于100mg/dl,即小于5.6mmol/l。

[0131] 术语“葡萄糖耐量降低”或“IGT”定义为个体餐后2小时血糖或血清葡萄糖浓度大于140mg/dl(7.78mmol/L)且小于200mg/dL(11.11mmol/L)的病症。异常的葡萄糖耐量(即餐后2小时血糖或血清葡萄糖浓度)可以以空腹后摄取75g葡萄糖之后2小时,每分升血浆的葡萄糖毫克数的血糖含量来度量。“正常葡萄糖耐受性”个体的餐后2小时血糖或血清葡萄糖浓度小于140mg/dl(7.78mmol/L)。

[0132] 术语“高胰岛素血症”定义为具有胰岛素抵抗且血糖正常或血糖不正常个体的空腹或餐后血清或血浆胰岛素浓度高于无胰岛素抵抗且腰臀比<1.0(男性)或<0.8(女性)的正常瘦个体的病症。

[0133] 术语“胰岛素敏感”、“胰岛素抵抗改善”或“胰岛素抵抗降低”同义且可互换使用。

[0134] 术语“胰岛素抵抗”定义为其中需要循环胰岛素含量超过对葡萄糖刺激的正常反应以保持正常血糖状态的状态(Ford ES等人,JAMA.(2002)287:356-9)。测定胰岛素抵抗的方法为正常血糖-高胰岛素血症性钳夹试验(euglycaemic-hyperinsulinaemic clamp test)。在组合胰岛素-葡萄糖输注技术范围内测定胰岛素与葡萄糖的比率。若葡萄糖吸收低于所研究背景群体的25%,则认为具有胰岛素抵抗(WHO定义)。比钳夹试验简易得多的是所谓的迷你模型(minimal model),其中在静脉内葡萄糖耐量试验期间,在固定时间间隔下测量血液中的胰岛素及葡萄糖浓度,且由此计算胰岛素抵抗。以此方法不可能区别肝胰岛素抵抗与外周胰岛素抵抗。

[0135] 此外,可通过评定“胰岛素抵抗的稳态模型评定(HOMA-IR)”得分(胰岛素抵抗的可靠指示)来定量胰岛素抵抗(即具胰岛素抵抗患者对疗法的反应)、胰岛素敏感性及高胰岛素血症(KatsukIA等人,Diabetes Care 2001;24:362-5)。还参考了测定胰岛素敏感性的

HOMA指数的方法(Matthews等人,Diabetologia 1985,28:412-19)、测定完整胰岛素原与胰岛素的比率的方法(Forst等人,Diabetes 2003,52(增刊1):A459)及正常血糖钳夹研究。此外,可以胰岛素敏感性的可能替代来监测血浆脂连蛋白(adiponectin)含量。用下式计算稳态评定模型(HOMA)-IR得分对胰岛素抵抗的估算(Galvin P等人,Diabet Med 1992;9:921-8):

[0136] $HOMA-IR = [\text{空腹血清胰岛素} (\mu\text{U/mL})] \times [\text{空腹血浆葡萄糖} (\text{mmol/L}) / 22.5]$

[0137] 通常,在每日临床实践中使用其它参数评定胰岛素抵抗。优选地,使用例如患者的甘油三酯浓度,因为甘油三酯含量的增加与胰岛素抵抗的存在具显著相关性。

[0138] 具发展IGT或IFG或II型糖尿病倾向的患者为那些具有高胰岛素血症且定义为胰岛素抵抗的血糖正常者。具有胰岛素抵抗的典型患者一般超重或肥胖。若可检测到胰岛素抵抗,则此为出现前期糖尿病的强力指示。因此,为了保持葡萄糖稳态,该个体可能需要健康个体2-3倍的胰岛素,否则将导致任何临床症状。

[0139] 研究胰腺 β 细胞功能的方法与上文关于胰岛素敏感性、高胰岛素血症或胰岛素抵抗的方法类似:可例如通过测定 β 细胞功能的HOMA指数(Matthews等人,Diabetologia 1985,28:412-19)、完整胰岛素原与胰岛素的比率(Forst等人,Diabetes 2003,52(增刊1):A459)、口服葡萄糖耐量试验或膳食耐量试验后胰岛素/C-肽分泌,或通过采用高血糖症钳夹研究和/或在频繁取样的静脉内葡萄糖耐量试验后建立迷你模型(Stumvoll等人,Eur J Clin Invest 2001,31:380-81)来测量 β 细胞功能的改善。

[0140] 术语“前期糖尿病”为个体倾向于发展II型糖尿病的病症。前期糖尿病扩展了葡萄糖耐量降低的定义,使其包括具有空腹血糖在高正常范围($\geq 100\text{mg/dL}$)内(J.B.Meigs等人,Diabetes 2003;52:1475-1484)且具有空腹高胰岛素血症(高血浆胰岛素浓度)的个体。美国糖尿病协会(American Diabetes Association)及美国国立糖尿病和消化与肾病研究所(National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases)在共同发布的题为“The Prevention or Delay of Type 2 Diabetes”的状况报告中阐述鉴别前期糖尿病为严重威胁健康的科学及医学基础(Diabetes Care 2002;25:742-749)。

[0141] 可能具有胰岛素抵抗的个体为具有两种或多种以下特征的个体:1)超重或肥胖、2)高血压、3)高脂血症、4)一个或多个一级亲属诊断患有IGT或IFG或II型糖尿病。可通过计算HOMA-IR得分确定这些个体的胰岛素抵抗。出于本发明的目的,胰岛素抵抗定义为个体的HOMA-IR得分 >4.0 或HOMA-IR得分高于实验室进行葡萄糖及胰岛素分析所定义的正常上限的临床病症。

[0142] 术语“II型糖尿病”定义为个体空腹血糖或血清葡萄糖浓度大于 125mg/dL (6.94mmol/L)的病症。血糖值的测量为常规医学分析中的标准操作。若进行葡萄糖耐量试验,则糖尿病患者的血糖含量将超过空腹时摄取75g葡萄糖后2小时每分升血浆200mg葡萄糖(11.1mmol/L)。在葡萄糖耐量试验中,在空腹10-12小时后向待测患者口服给予75g葡萄糖,且在即将摄取葡萄糖之前及摄取葡萄糖之后1小时及2小时记录血糖含量。在健康个体中,摄取葡萄糖之前的血糖含量将为每分升血浆60mg至110mg,摄取葡萄糖后1小时,将小于 200mg/dL ,且摄取后2小时,将小于 140mg/dL 。若摄取后2小时,值为 140mg 至 200mg ,则此被视为异常葡萄糖耐量。

[0143] 术语“晚期II型糖尿病”包括继发性(抗糖尿病)药物失效、具胰岛素疗法适应症且

进展成微血管及大血管并发症(例如糖尿病性肾病或冠心病(CHD)的(II型糖尿病)患者。

[0144] 术语“HbA1c”是指血红蛋白B链非酶促糖基化的产物。本领域技术人员熟知其测定。在监测糖尿病的治疗时,HbA1c值尤其重要。因为HbA1c的产生基本上取决于血糖含量及红细胞的寿命,所以HbA1c在“血糖记忆”意义上反映前4-6周的平均血糖含量。HbA1c值由糖尿病强化治疗始终良好调节(即小于样品的总血红蛋白的6.5%)的糖尿病患者显著更好地受保护而避免糖尿病性微血管病变。例如,二甲双胍本身对糖尿病患者的HbA1c值达到的平均改善为约1.0-1.5%。在所有糖尿病患者中,此HbA1c值降低不足以达到HbA1c<6.5%且优选<6%的所需目标范围。

[0145] 在本发明范围中,术语“不充分的血糖控制”或“不足的血糖控制”是指患者显示HbA1c值高于6.5%、尤其高于7.0%、甚至更高于7.5%、尤其高于8%的情况。

[0146] “代谢综合征”,还称为“X综合征”(在代谢障碍情况下使用),还称为“代谢不良综合征”,其主要特征为胰岛素抵抗的综合征(Laaksonen DE等人,Am J Epidemiol 2002; 156:1070-7)。根据ATP III/NCEP指导方针(Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program(NCEP)Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults(Adult Treatment Panel III)JAMA:Journal of the American Medical Association(2001)285:2486-2497),当存在三个或多个以下风险因素时,诊断为代谢综合征:

[0147] 1.腹部肥胖症,其定义为男性腰围>40英寸或102cm,和女性腰围>35英寸或94cm;或就日本种族或日本患者而言,定义为男性腰围 $\geq$ 85cm且女性腰围 $\geq$ 90cm;

[0148] 2.甘油三酯: $\geq$ 150mg/dL

[0149] 3.男性HDL-胆固醇<40mg/dL

[0150] 4.血压 $\geq$ 130/85mm Hg(SBP $\geq$ 130或DBP $\geq$ 85)

[0151] 5.空腹血糖 $\geq$ 110mg/dL或 $\geq$ 100mg/dL。

[0152] 已验证NCEP定义(Laaksonen DE等人,Am J Epidemiol. (2002)156:1070-7)。还可由医学分析中及例如Thomas L(编):“Labor und Diagnose”,TH-Books Verlagsgesellschaft mbH, Frankfurt/Main, 2000中描述的标准方法测定血液中的甘油三酯及HDL胆固醇。

[0153] 根据常用定义,若收缩压(SBP)超过140mm Hg且舒张压(DBP)超过90mm Hg,则诊断为高血压。若患者患有显性糖尿病(manifest diabetes),则目前推荐收缩压降至低于130mm Hg且舒张压降至低于80mm Hg的程度。

[0154] NODAT(移植后新发作的糖尿病)及PTMS(移植后的代谢综合征)的定义密切遵循美国糖尿病协会(American Diabetes Association)关于II型糖尿病诊断标准的定义及国际糖尿病联合会(International Diabetes Federation, IDF)及美国心脏协会/美国国家心脏、肺及血液研究所(American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute)关于代谢综合征的定义。NODAT和/或PTMS与微血管及大血管疾病及事件、移植排斥、感染及死亡的风险增加有关。已鉴别多种与NODAT和/或PTMS相关的潜在风险因子的预测因子,包括移植时较高的年龄、男性性别、移植前体重指数、移植前糖尿病及免疫抑制。

[0155] 术语“高尿酸血症”表示高血清总尿酸盐含量的病症。在人类血液中,美国医学会(American Medical Association)认为3.6mg/dL(约214 μ mol/L)至8.3mg/dL(约494 μ mol/L)

L) 的尿酸浓度为正常。高血清总尿酸盐含量或高尿酸血症通常与多种疾病有关。例如,高血清总尿酸盐含量可在关节中产生一类称为痛风的关节炎。痛风为由血流中的高浓度总尿酸盐含量引起的在关节的关节软骨、腱及周围组织上形成尿酸单钠或尿酸晶体所产生的病症。在这些组织上形成尿酸盐或尿酸激发这些组织的炎症反应。当尿酸或尿酸盐在肾脏中结晶时,尿液中饱和含量的尿酸可导致形成肾结石。此外,高血清总尿酸盐含量通常与所谓的代谢综合征(包括心血管疾病及高血压)相关。

[0156] 本发明范围内的术语“DPP-4抑制剂”是指对酶二肽基肽酶IV (DPP-4) 显示抑制活性的化合物。该抑制活性可由 IC_{50} 值表征。DPP-4抑制剂所显示的 IC_{50} 值优选低于10000nM, 优选低于1000nM。具体DPP-4抑制剂所显示的 IC_{50} 值低于100nM, 或甚至 ≤ 50 nM。DPP-4抑制剂的 IC_{50} 值一般大于0.01nM, 或甚至大于0.1nM。DPP-4抑制剂可包括生物及非生物化合物, 尤其非肽化合物。可由文献中已知的方法测定对DPP-4的抑制作用, 尤其如申请W0 02/068420 或W0 2004/018468 (第34页) (将其全文引入本文作为参考) 中所述的方法。术语“DPP-4抑制剂”还包含任何其药学上可接受的盐、其水合物及溶剂合物, 包括各别结晶形式。

[0157] 术语“治疗”包含治疗性处理已出现该病症(尤其显性形式)的患者。治疗性处理可为减轻具体适应症的的症状的症状治疗, 或逆转或部分逆转适应症的状况或停止或减缓疾病进展的病因处理。因此, 本发明组合物及方法可用作例如一段时间的治疗性处理以及长期疗法。

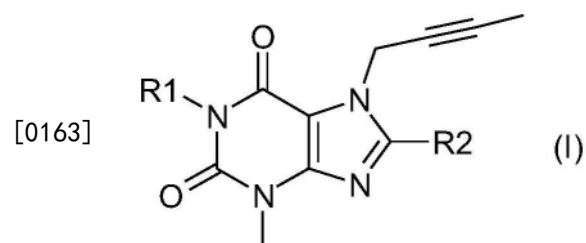
[0158] 术语“预防性处理”及“预防”可互换使用, 且包含处理处于发展上文所述病症的风险中的患者, 从而降低该风险。

[0159] 发明详述

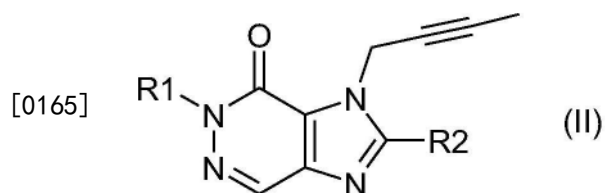
[0160] 本发明的方面, 尤其药物组合物、方法和用途, 涉及上下文定义的DPP-4抑制剂、第二种和/或第三种抗糖尿病药。在本发明方法和用途中, 任选给予第二种以及任选地第三种抗糖尿病药, 即DPP-4抑制剂组合第二种以及任选地第三种抗糖尿病药给予, 或不组合第二种以及任选地第三种抗糖尿病药给予。在本发明方法和用途中, 任选给予第三种抗糖尿病药, 即DPP-4抑制剂和第二种抗糖尿病药组合第三种抗糖尿病药或不组合第三种抗糖尿病药给予。

[0161] 在第一个实施方式(实施方式A)中, 在本发明上下文中DPP-4抑制剂为以下DPP-4抑制剂中的任一种:

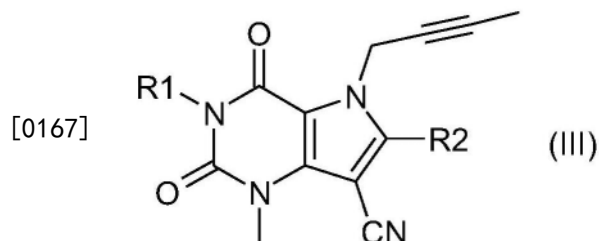
[0162] 式(I)



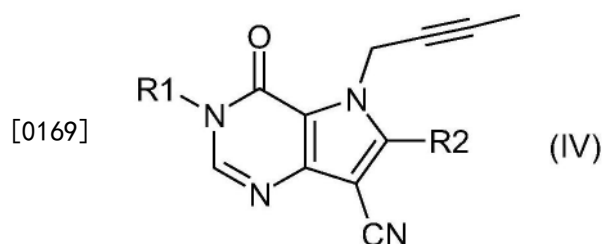
[0164] 或式(II)



[0166] 或式 (III)



[0168] 或式 (IV)



[0170] 其中R1表示([1,5]二氮杂萘-2-基)甲基、(喹唑啉-2-基)甲基、(喹喔啉-6-基)甲基、(4-甲基-喹唑啉-2-基)甲基、2-氰基-苄基、(3-氰基-喹啉-2-基)甲基、(3-氰基-吡啶-2-基)甲基、(4-甲基-嘧啶-2-基)甲基或(4,6-二甲基-嘧啶-2-基)甲基,且R2表示3-(R)-氨基-哌啶-1-基、(2-氨基-2-甲基-丙基)-甲基氨基或(2-(S)-氨基-丙基)-甲基氨基,或其可药用盐。

[0171] 在第二实施方式(实施方式B)中,在本发明上下文中DPP-4抑制剂选自以下的DPP-4抑制剂:西他列汀、维格列汀、萨格列汀、阿格列汀,

[0172] (2S)-1-{{2-(5-甲基-2-苯基-咪唑-4-基)-乙基氨基}-乙酰基}-吡咯烷-2-甲脒,

[0173] (2S)-1-{{[1,1-二甲基-3-(4-吡啶-3-基-咪唑-1-基)-丙基氨基]-乙酰基}-吡咯烷-2-甲脒,

[0174] (S)-1-((2S,3S,11bS)-2-氨基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-基)-4-氟甲基-吡咯烷-2-酮,

[0175] (3,3-二氟吡咯烷-1-基)-((2S,4S)-4-(4-(嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)吡咯烷-2-基)甲酮,

[0176] (1((3S,4S)-4-氨基-1-(4-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)-1,3,5-三嗪-2-基)吡咯烷-3-基)-5,5-二氟哌啶-2-酮,

[0177] (2S,4S)-1-{2-[(3S,1R)-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基甲基)环戊基氨基]-乙酰基}-4-氟吡咯烷-2-甲脒,

[0178] (R)-2-[6-(3-氨基-哌啶-1-基)-3-甲基-2,4-二氧代-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基甲基]-4-氟-苄脒,

[0179] 5-{(S)-2-[2-((S)-2-氰基-吡咯烷-1-基)-2-氧代-乙基氨基]-丙基}-5-(1H-四

唑-5-基)-10,11-二氢-5H-二苯并[a,d]环庚三烯-2,8-二甲酸双-二甲基酰胺,

[0180] 3-{(2S,4S)-4-[4-(3-甲基-1-苯基-1H-吡唑-5-基)哌嗪-1-基]吡咯烷-2-基羰基}噻唑烷,

[0181] [(2R)-1-{[(3R)-吡咯烷-3-基氨基]乙酰基}吡咯烷-2-基]硼酸,

[0182] (2S,4S)-1-[2-[4-乙氧基羰基二环[2.2.2]辛-1-基)氨基]乙酰基]-4-氟吡咯烷-2-甲腈,

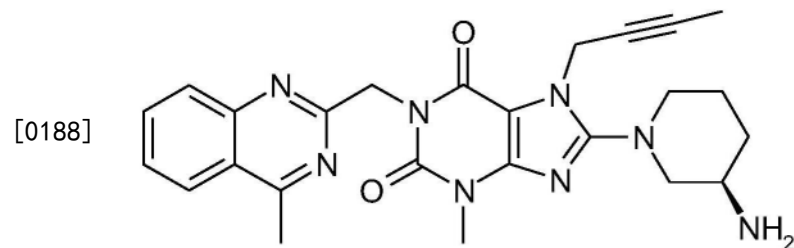
[0183] 2-({6-[(3R)-3-氨基-3-甲基哌啶-1-基]-1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲基)-4-氟苄腈,及

[0184] 6-[(3R)-3-氨基-哌啶-1-基]-5-(2-氯-5-氟-苄基)-1,3-二甲基-1,5-二氢-吡咯并[3,2-d]嘧啶-2,4-二酮,

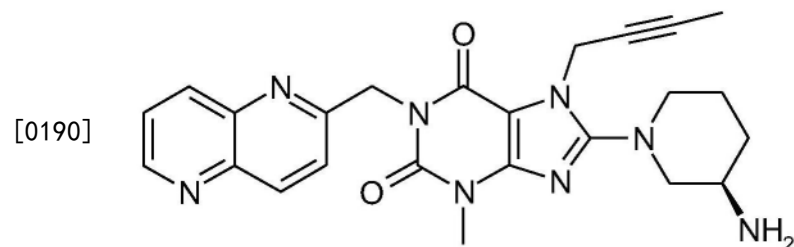
[0185] 或其可药用盐。

[0186] 关于第一个实施方式(实施方式A),优选的DPP-4抑制剂为以下化合物中的任一种或全部及其可药用盐:

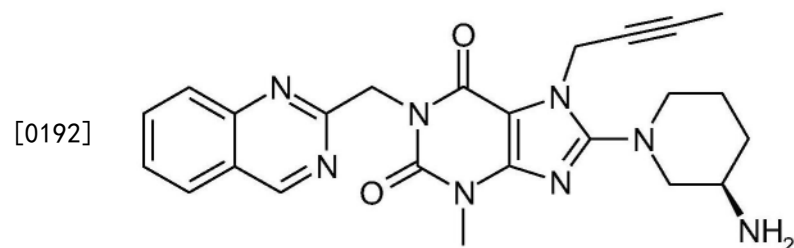
[0187] • 1-[(4-甲基-喹唑啉-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-(3-(R)-氨基-哌啶-1-基)-黄嘌呤(参照W0 2004/018468,实施例2(142)):



[0189] • 1-([(1,5]二氮杂萘-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-((R)-3-氨基-哌啶-1-基)-黄嘌呤(参照W0 2004/018468,实施例2(252)):

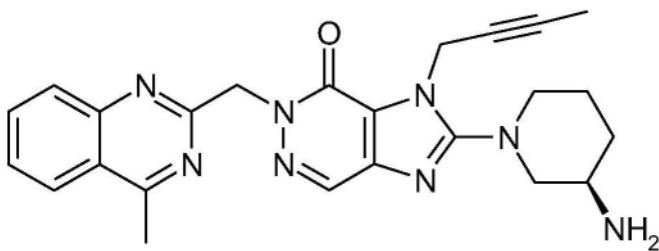


[0191] • 1-[(喹唑啉-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-((R)-3-氨基-哌啶-1-基)-黄嘌呤(参照W0 2004/018468,实施例2(80)):



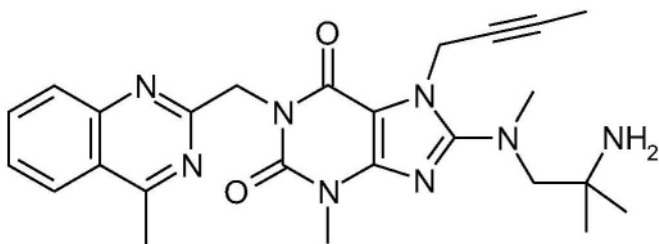
[0193] • 2-((R)-3-氨基-哌啶-1-基)-3-(丁-2-炔基)-5-(4-甲基-喹唑啉-2-基甲基)-3,5-二氢-咪唑并[4,5-d]噻嗪-4-酮(参照W0 2004/050658,实施例136):

[0194]



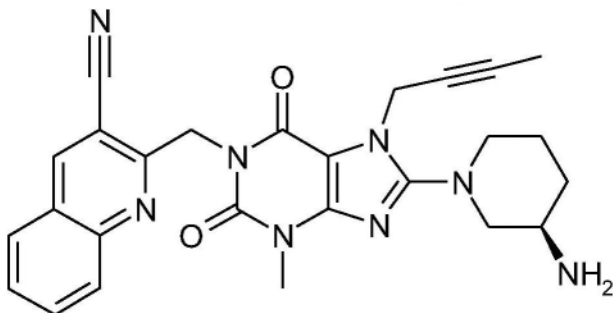
[0195] • 1-[(4-甲基-喹唑啉-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-[(2-氨基-2-甲基-丙基)-甲基氨基]-黄嘌呤(参照W0 2006/029769,实施例2(1)):

[0196]



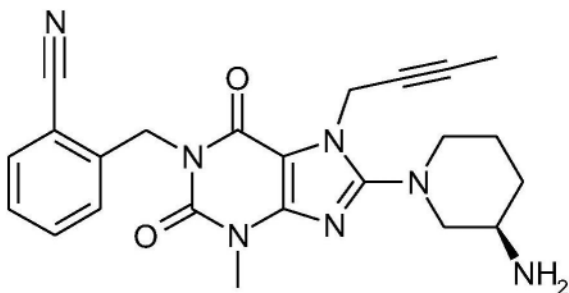
[0197] • 1-[(3-氰基-喹啉-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-((R)-3-氨基-哌啶-1-基)-黄嘌呤(参照W0 2005/085246,实施例1(30)):

[0198]



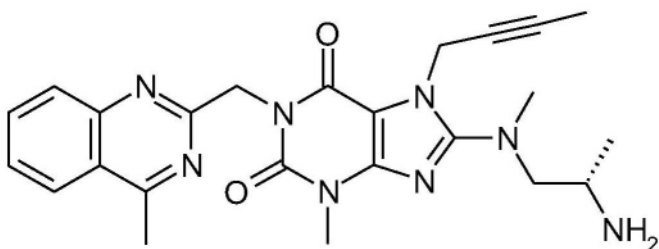
[0199] • 1-(2-氰基-苄基)-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-((R)-3-氨基-哌啶-1-基)-黄嘌呤(参照W0 2005/085246,实施例1(39)):

[0200]



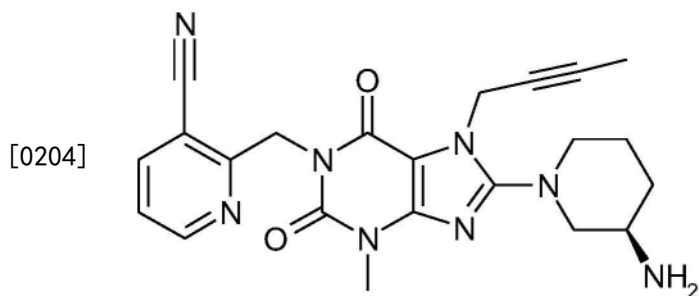
[0201] • 1-[(4-甲基-喹唑啉-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-[(S)-2-氨基-3-甲基-丙基)-甲基氨基]-黄嘌呤(参照W0 2006/029769,实施例2(4)):

[0202]

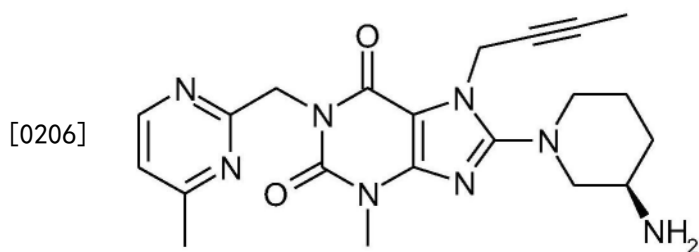


[0203] • 1-[(3-氰基-吡啶-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-((R)-3-氨基-哌

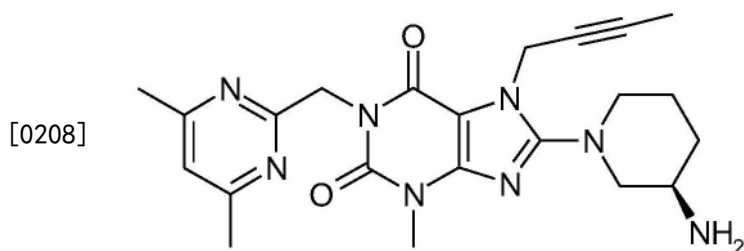
啉-1-基)-黄嘌呤(参照W0 2005/085246,实施例1(52)):



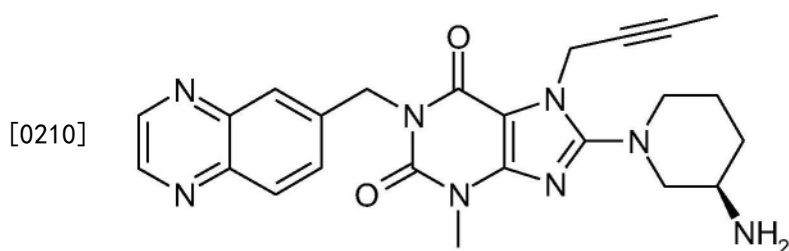
[0205] • 1-[(4-甲基-嘧啶-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-((R)-3-氨基-哌啶-1-基)-黄嘌呤(参照W0 2005/085246,实施例1(81)):



[0207] • 1-[(4,6-二甲基-嘧啶-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-((R)-3-氨基-哌啶-1-基)-黄嘌呤(参照W0 2005/085246,实施例1(82)):



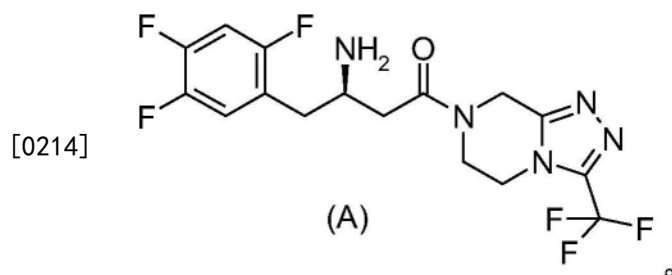
[0209] • 1-[(喹喔啉-6-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-((R)-3-氨基-哌啶-1-基)-黄嘌呤(参照W0 2005/085246,实施例1(83)):



[0211] 在本发明实施方式A的上述DPP-4抑制剂中,更优选的DPP-4抑制剂为1-[(4-甲基-喹啉-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-((R)-3-氨基-哌啶-1-基)-黄嘌呤,特别是其游离碱(其还称为利格列汀(或利拉列汀、linagliptin)或BI 1356)。

[0212] 作为其它DPP-4抑制剂,可以提及以下化合物:

[0213] -西他列汀(sitagliptin,MK-0431),其具有以下结构式A,其为(3R)-3-氨基-1-[3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟苯基)丁-1-酮,还称为(2R)-4-氧代-4-[3-(三氟甲基)-5,6-二氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基]-1-(2,4,5-三氟苯基)丁-2-胺,

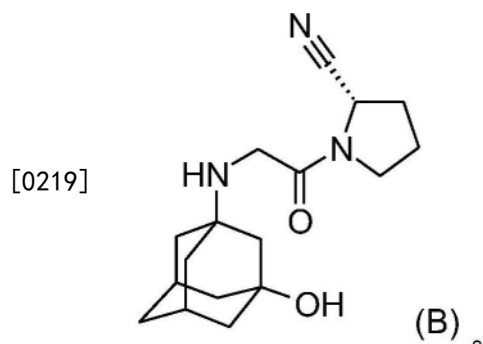


[0215] 在一个实施方式中,西他列汀呈其磷酸二氢盐的形式,即磷酸西他列汀。在另一个实施方式中,磷酸西他列汀呈结晶无水合物或单水合物的形式。此类实施方式指磷酸西他列汀单水合物。西他列汀游离碱及其可药用盐公开在美国专利6,699,871中及公开在W0 03/004498的实施例7中。结晶磷酸西他列汀单水合物公开在W0 2005/003135及W0 2007/050485中。

[0216] 因此,例如关于有关该化合物或其盐的制备、配制或使用方法的细节,可参考这些文件。

[0217] 西他列汀的片剂制剂可以商品名 **Januvia®** 购得。西他列汀/二甲双胍组合的片剂制剂可以商品名 **Janumet®** 购得。

[0218] -维格列汀 (vildagliptin, LAF-237), 其具有以下结构式B, 其为 (2S) - {[(3-羟基金刚烷-1-基) 氨基] 乙酰基} 吡咯烷-2-甲腈, 还称为 (S) - 1 - [(3-羟基-1-金刚烷基) 氨基] 乙酰基-2-氰基-吡咯烷,

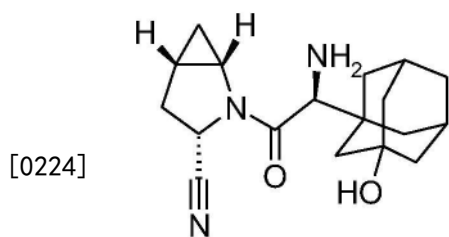


[0220] 维格列汀具体公开在美国专利6,166,063中及公开在W0 00/34241的实施例1中。维格列汀的具体盐公开在W0 2007/019255中。维格列汀的结晶形式以及维格列汀片剂制剂公开在W0 2006/078593中。维格列汀可如W0 00/34241或W0 2005/067976中所述配制。改良释放的维格列汀制剂公开在W0 2006/135723中。

[0221] 因此,例如关于有关该化合物或其盐的制备、配制或使用方法的细节,可参考这些文件。

[0222] 维格列汀的片剂制剂预期可以商品名 **Galvus®** 购得。维格列汀/二甲双胍组合的片剂制剂可以商品名 **Eucreas®** 购得。

[0223] -萨格列汀 (saxagliptin, BMS-477118), 其具有以下结构式C, 其为 (1S, 3S, 5S) - 2 - { (2S) - 2-氨基-2- (3-羟基金刚烷-1-基) 乙酰基} - 2-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-甲腈, 还称为 (S) - 3-羟基金刚烷基甘氨酸-L-顺式-4,5-亚甲基吡咯烷-2-甲腈 (methanoproline nitrile),



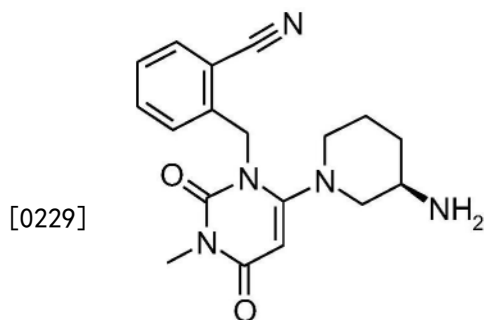
(C)

[0225] 萨格列汀具体公开在美国专利6,395,767及W0 01/68603的实施例60中。

[0226] 在一个实施方式中,萨格列汀呈其HCl盐或其单苯甲酸盐形式,如W0 2004/052850中所公开。在另一个实施方式中,萨格列汀呈游离碱形式。在另一个实施方式中,萨格列汀呈游离碱的单水合物形式,如W0 2004/052850中所公开。萨格列汀的HCl盐及游离碱的结晶形式公开在W0 2008/131149中。制备萨格列汀的方法还公开在W0 2005/106011及W0 2005/115982中。萨格列汀可以片剂形式配方,如W0 2005/117841中所述。

[0227] 因此,例如关于有关该化合物或其盐的制备、配制或使用方法的细节,可参考这些文件。

[0228] -阿格列汀 (alogliptin, SYR-322), 其具有以下结构式E, 其为2-({6-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-3-甲基-2,4-二氧化-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基}甲基)苄腈



(E)

[0230] 阿格列汀具体公开在US2005/261271、EP 1586571及W0 2005/095381中。

[0231] 在一个实施方式中,阿格列汀呈其苯甲酸盐、其盐酸盐或其甲磺酸盐的形式,各如W0 2007/035629中所公开。此类实施方式指苯甲酸阿格列汀。苯甲酸阿格列汀的多晶型公开在W0 2007/035372中。制备阿格列汀的方法公开在W0 2007/112368中且特别公开在W0 2007/035629中。阿格列汀(即其苯甲酸盐)可以片剂形式配制并给予,如W0 2007/033266中所述。阿格列汀/吡格列酮的固体制剂及其制备和用途公开在W0 2008/093882中。阿格列汀/二甲双胍的固体制剂及其制备和用途公开在W0 2009/011451中。

[0232] 因此,例如关于有关该化合物或其盐的制备、配制或使用方法的细节,可参考这些文件。

[0233] - (2S)-1-{{2-[(5-甲基-2-苯基-咪唑-4-基)-乙基氨基]-乙酰基}-吡咯烷-2-甲脒或其可药用盐,优选为甲磺酸盐,或

[0234] (2S)-1-{{[1,1-二甲基-3-(4-吡啶-3-基-咪唑-1-基)-丙基氨基]-乙酰基}-吡咯

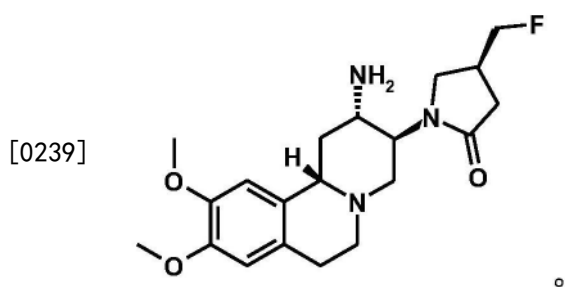
烷-2-甲腈或其可药用盐:

[0235] 这些化合物及其制备方法公开在W0 03/037327中。

[0236] 前一化合物的甲磺酸盐以及其结晶多晶型公开在W0 2006/100181中。后一化合物的富马酸盐以及其结晶多晶型公开在W0 2007/071576中。这些化合物可以药物组合物形式配制,如W0 2007/017423中所述。

[0237] 因此,例如关于有关这些化合物或其盐的制备、配制或使用方法的细节,可参考这些文件。

[0238] - (S) -1- ((2S,3S,11bS) -2-氨基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-基) -4-氟甲基-吡咯烷-2-酮(还称为卡格列汀(carmegliptin))或其可药用盐:



[0240] 该化合物及其制备方法公开在W0 2005/000848中。制备此化合物(尤其是其二盐酸盐)的方法还公开在W0 2008/031749、W0 2008/031750及W02008/055814中。此化合物可以药物组合物形式配制,如W0 2007/017423中所述。

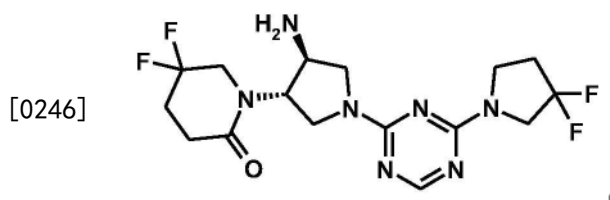
[0241] 因此,例如关于有关该化合物或其盐的制备、配制或使用方法的细节,可参考这些文件。

[0242] - (3,3-二氟吡咯烷-1-基) - ((2S,4S) -4- (4- (嘧啶-2-基) 哌嗪-1-基) 吡咯烷-2-基) 甲酮(还称为戈塞列汀(gosogliptin))或其可药用盐:

[0243] 该化合物及其制备方法公开在W0 2005/116014及US 7291618中。

[0244] 因此,例如关于有关该化合物或其盐的制备、配制或使用方法的细节,可参考这些文件。

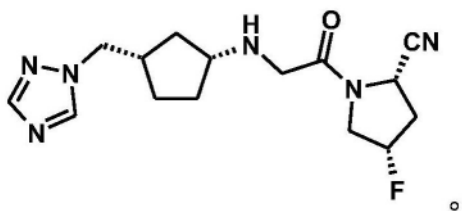
[0245] - (1((3S,4S) -4-氨基-1- (4- (3,3-二氟吡咯烷-1-基) -1,3,5-三嗪-2-基) 吡咯烷-3-基) -5,5-二氟哌啶-2-酮或其可药用盐:



[0247] 该化合物及其制备方法公开在W0 2007/148185及US 20070299076中。因此,例如关于有关该化合物或其盐的制备、配制或使用方法的细节,可参考这些文件。

[0248] - (2S,4S) -1- {2- [(3S,1R) -3- (1H-1,2,4-三唑-1-基甲基) 环戊基氨基] -乙酰基} -4-氟吡咯烷-2-甲腈(也称为美格列汀(melogliptin))或其可药用盐:

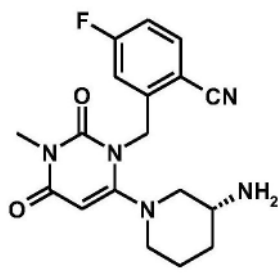
[0249]



[0250] 该化合物及其制备方法公开在W0 2006/040625及W0 2008/001195中。具体要求保护的盐包括甲磺酸盐及对甲苯磺酸盐。因此,例如关于有关该化合物或其盐的制备、配制或使用方法的细节,可参考这些文件。

[0251] - (R) - 2 - [6 - (3 - 氨基 - 哌啶 - 1 - 基) - 3 - 甲基 - 2,4 - 二氧代 - 3,4 - 二氢 - 2H - 嘧啶 - 1 - 基甲基] - 4 - 氟 - 苄腈或其可药用盐:

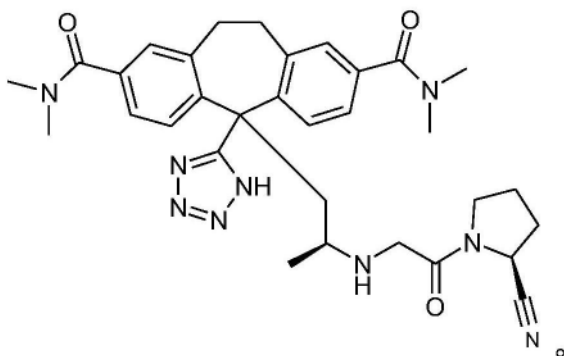
[0252]



[0253] 该化合物及其制备方法和用途公开在W0 2005/095381、US 2007060530、W0 2007/033350、W0 2007/035629、W0 2007/074884、W0 2007/112368、W0 2008/033851、W0 2008/114800及W0 2008/114807中。具体要求保护的盐包括琥珀酸盐(W0 2008/067465)、苯甲酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐、(R) - 扁桃酸盐及盐酸盐。因此,例如关于有关该化合物或其盐的制备、配制或使用方法的细节,可参考这些文件。

[0254] - 5 - { (S) - 2 - [2 - ((S) - 2 - 氰基 - 吡咯烷 - 1 - 基) - 2 - 氧代 - 乙基氨基] - 丙基} - 5 - (1H - 四唑 - 5 - 基) - 10,11 - 二氢 - 5H - 二苯并[a,d]环庚三烯 - 2,8 - 二甲酸双 - 二甲基酰胺或其可药用盐:

[0255]



[0256] 该化合物及其制备方法公开在W0 2006/116157及US 2006/270701中。因此,例如关于有关该化合物或其盐的制备、配制或使用方法的细节,可参考这些文件。

[0257] - 3 - { (2S,4S) - 4 - [4 - (3 - 甲基 - 1 - 苯基 - 1H - 吡唑 - 5 - 基) 哌嗪 - 1 - 基] 吡咯烷 - 2 - 基羰基} 噻唑烷(还称为特力列汀(teneligliptin))或其可药用盐:

[0258] 该化合物及其制备方法公开在W0 02/14271中。具体盐公开在W0 2006/088129及W0 2006/118127中(尤其包括盐酸盐、氢溴酸盐)。使用此化合物的组合疗法公开在W0 2006/129785中。因此,例如关于有关该化合物或其盐的制备、配制或使用方法的细节,可参

考这些文件。

[0259] -[(2R)-1-[(3R)-吡咯烷-3-基氨基]乙酰基]吡咯烷-2-基]硼酸(还称为度格列汀(dutogliptin))或其可药用盐:

[0260] 该化合物及其制备方法公开在W0 2005/047297、W0 2008/109681及W0 2009/009751中。具体盐公开在W0 2008/027273中(包括柠檬酸盐、酒石酸盐)。此化合物的制剂公开在W0 2008/144730中。因此,例如关于有关该化合物或其盐的制备、配制或使用方法的细节,可参考这些文件。

[0261] -(2S,4S)-1-[2-[(4-乙氧基羰基二环[2.2.2]辛-1-基)氨基]乙酰基]-4-氟吡咯烷-2-甲腈或其可药用盐:

[0262] 该化合物及其制备方法公开在W0 2005/075421、US2008/146818及W0 2008/114857中。因此,例如关于有关该化合物或其盐的制备、配制或使用方法的细节,可参考这些文件。

[0263] -2-({6-[(3R)-3-氨基-3-甲基哌啶-1-基]-1,3-二甲基-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲基)-4-氟苄腈或其可药用盐,或6-[(3R)-3-氨基-哌啶-1-基]-5-(2-氯-5-氟-苄基)-1,3-二甲基-1,5-二氢-吡咯并[3,2-d]嘧啶-2,4-二酮或其可药用盐:

[0264] 这些化合物及其制备方法分别公开在W0 2009/084497及W0 2006/068163中。因此,例如关于有关这些化合物或其盐的制备、配制或使用方法的细节,可参考这些文件。

[0265] 优选地,所述DPP-4抑制剂选自组G2,其包括利格列汀、西他列汀、维格列汀、阿格列汀、萨格列汀、卡格列汀、美格列汀、戈塞列汀、特力列汀及度格列汀,或上述一种DPP-4抑制剂的药学上可接受的盐,或其前药。

[0266] 本发明尤其重要的具体优选的DPP-4抑制剂为利格列汀。如本文所用的术语“利格列汀”是指利格列汀及其药学上可接受的盐,包括其水合物及溶剂合物,及其结晶形式。结晶形式描述于W0 2007/128721中。制备利格列汀的方法描述于例如专利申请W0 2004/018468及W0 2006/048427中。利格列汀与结构上相当的DPP-4抑制剂不同,因为其在单一疗法中和/或当其与本发明的第二种以及任选地第三种抗糖尿病药组合使用时,合并特殊效能及长效作用与有利的药理学特性、受体选择性及有利的副作用性质或产生出乎意料的治疗优势或改善。

[0267] 为避免任何疑问,上文引用的与具体DPP-4抑制剂相关的前述各文献的公开内容以其全文引入本文作为参考。

[0268] 在本发明的一个方面中,本发明的药物组合物、方法和用途涉及包含DPP-4抑制剂作为单一活性成分(即同时不存在第二种和第三种抗糖尿病药)的那些组合物,和/或,涉及单独使用DPP-4抑制剂的单一疗法。

[0269] 在本发明的另一方面,本发明的药物组合物、组合、方法和用途涉及包含DPP-4抑制剂和第二种抗糖尿病药作为单独活性成分(即不存在第三种抗糖尿病药)的那些组合物或组合,和/或,涉及使用DPP-4抑制剂和第二种抗糖尿病药的双重组合法。

[0270] 在本发明的另一方面,本发明的药物组合物、组合、方法和用途涉及包含DPP-4抑制剂、第二种和第三种抗糖尿病药的组合物或组合,和/或,涉及使用DPP-4抑制剂、第二种和第三种抗糖尿病药的三重组合法。

[0271] 另外,本发明的DPP-4抑制剂进一步的特征在于:所述DPP-4抑制剂不显著损伤具有慢性肾功能不全(例如轻度、中度或重度肾损伤或末期肾病)的II型糖尿病患者的肾小球和/或肾小管的功能,和/或所述DPP-4抑制剂不需要在具有慢性肾功能不全(例如轻度、中度或重度肾损伤或末期肾病)的II型糖尿病患者中调整剂量。

[0272] 所述第二种抗糖尿病药和(存在时的)第三种抗糖尿病药选自组G3,其包括双胍、噻唑烷二酮、磺酰脲、列奈、 α -葡萄糖苷酶抑制剂、GLP-1类似物或其药学上可接受的盐。在下面公开了关于第二种和/或第三种抗糖尿病药的优选实施方式。

[0273] 组G3包括双胍。双胍的实例为二甲双胍、苯乙双胍和丁福明。优选的双胍为二甲双胍。DPP-4抑制剂组合双胍,尤其是二甲双胍,可提供更有效的血糖控制和/或可与双胍一起作用,例如降低体重,其具有例如对通常与II型糖尿病有关的代谢综合征的总体有益作用。

[0274] 如本文所用的术语“二甲双胍”是指二甲双胍或其药学上可接受的盐,例如盐酸盐、二甲双胍(2:1)富马酸盐及二甲双胍(2:1)琥珀酸盐、氢溴酸盐、对氯苯氧基乙酸盐或双羟萘酸盐(embonate),及其它已知一元或二元羧酸的二甲双胍盐。本文所用的二甲双胍优选二甲双胍盐酸盐。

[0275] G3组包含噻唑烷二酮。噻唑烷二酮(TZD)的实例为吡格列酮(pioglitazone)及罗格列酮(rosiglitazone)。TZD疗法与体重增加及脂肪再分布相关。此外,TZD引起体液滞留且禁用于充血性心力衰竭患者。以TZD长期治疗还与骨折风险增加相关。DPP-4抑制剂组合噻唑烷二酮(尤其是吡格列酮)可提供更有效的血糖控制并可使TZD治疗的副作用降至最小。

[0276] 如本文所用的术语“吡格列酮”是指吡格列酮,包括其对映异构体、其混合物及其外消旋体,或其药学上可接受的盐,例如盐酸盐。

[0277] 如本文所用的术语“罗格列酮”是指罗格列酮,包括其对映异构体、其混合物及其外消旋体,或其药学上可接受的盐,例如马来酸盐。

[0278] G3组包含磺酰脲。磺酰脲的实例为格列本脲(glibenclamide)、甲苯磺丁脲(tolbutamide)、格列美脲(glimepiride)、格列吡嗪(glipizide)、格列喹酮(gliquidone)、格列波脲(glibornuride)、格列本脲(glyburide)、格列派特(glisoxepide)及格列齐特(gliclazide)。优选的磺酰脲为甲苯磺丁脲、格列喹酮、格列本脲及格列美脲,尤其格列本脲及格列美脲。因为磺酰脲的功效随治疗过程而耗尽,所以DPP-4抑制剂与磺酰脲的组合就更佳的血糖控制而言可向患者提供额外的益处。同样,以磺酰脲治疗通常与体重随治疗过程而逐渐增加有关,且DPP-4抑制剂降低体重的能力可使磺酰脲的治疗的此副作用降至最小和/或改善代谢综合征。而且,DPP-4抑制剂与磺酰脲的组合可将高血糖症降至最低,而其为磺酰脲的另一不需要的副作用。该组合还使得降低磺酰脲的剂量,其还可导致较轻低血糖症。

[0279] 如本文所用的群“格列本脲”、“格列美脲”、“格列喹酮”、“格列波脲”、“格列齐特”、“格列派特”、“甲苯磺丁脲”及“格列吡嗪”的各术语是指各别活性药物或其药学上可接受的盐。

[0280] G3组包含列奈。列奈的实例为那格列奈(nateglinide)、瑞格列奈(repaglinide)及米格列奈(mitiglinide)。因为其功效随治疗过程而耗尽,所以DPP-4抑制剂与美格列奈(meglitinide)的组合就更佳的血糖控制而言可向患者提供额外的益处。同样,以美格列奈

治疗通常与体重随治疗过程逐渐增加有关,且DPP-4可使美格列奈的治疗的此副作用降至最小和/或改善代谢综合征。而且,DPP-4抑制剂与美格列奈的组合可将高血糖症降至最低,而其为美格列奈的另一不需要的副作用。该组合还使得降低美格列奈的剂量,其还可导致较轻低血糖症。

[0281] 如本文所用的术语“那格列奈”是指那格列奈,包括其对映异构体、其混合物及其外消旋体,或其药学上可接受的盐及酯。

[0282] 如本文所用的术语“瑞格列奈”是指瑞格列奈,包括其对映异构体、其混合物及其外消旋体,或其药学上可接受的盐及酯。

[0283] G3组包含 α -葡萄糖苷酶抑制剂。 α -葡萄糖苷酶抑制剂的实例为阿卡波糖(acarbose)、伏格列波糖(voglibose)及米格列醇(miglitol)。DPP-4抑制剂和 α -葡萄糖苷酶抑制剂的组合的额外益处可能与例如在较低剂量的个别药物下更有效的血糖控制有关,和/或降低 α -葡萄糖苷酶抑制剂的不需要的肠胃副作用。

[0284] 如本文所用的组“阿卡波糖”、“伏格列波糖”及“米格列醇”的各术语是指各别活性药物或其药学上可接受的盐。

[0285] G3组包含GLP-1类似物的抑制剂。GLP-1类似物的实例为艾塞那肽(exenatide)、利拉鲁肽(liraglutide)、他司鲁肽(taspoglutide)、塞马鲁肽(semaglutide)、阿必鲁肽(albiglutide)和利司鲁肽(lixisenatide)。DPP-4抑制剂和GLP-1类似物的组合可在例如个别药物的较低剂量下实现良好的血糖控制。此外,GLP-1类似物降低体重的能力可与DPP-4抑制剂的性质积极地共同作用。另一方面,当低剂量的GLP-1类似物组合DPP-4抑制剂时,可减小副作用(例如恶心、胃肠道副作用如呕吐)。

[0286] 如本文所用的组“艾塞那肽”、“利拉鲁肽”、“他司鲁肽”、“塞马鲁肽”、“阿必鲁肽”和“利司鲁肽”的各术语是指各别活性药物或其药学上可接受的盐。

[0287] 在一个实施方式(实施方式E1)中,本发明药物组合物、组合、方法和用途涉及其中DPP-4抑制剂和第二种抗糖尿病药优选选自表1的组合。

[0288] 表1

[0289]	DPP-4 抑制剂	第二种抗糖尿病药
	选自实施方式 B	选自组 G3
	选自实施方式 B	二甲双胍
	选自实施方式 B	吡格列酮
	选自实施方式 B	罗格列酮
	选自实施方式 B	格列本脲
	选自实施方式 B	格列美脲
	选自实施方式 B	格列喹酮
	选自实施方式 B	那格列奈
	选自实施方式 B	瑞格列奈
	选自实施方式 B	阿卡波糖
	选自实施方式 B	伏格列波糖

[0290]

选自实施方式 B	米格列醇
选自实施方式 B	艾塞那肽
选自实施方式 B	利拉鲁肽
选自实施方式 B	他司鲁肽
选自实施方式 B	塞马鲁肽
选自实施方式 B	阿必鲁肽
选自实施方式 B	利司鲁肽
利格列汀	选自组 G3
利格列汀	二甲双胍
利格列汀	吡格列酮
利格列汀	罗格列酮
利格列汀	格列本脲
利格列汀	格列美脲
利格列汀	格列喹酮
利格列汀	那格列奈
利格列汀	瑞格列奈
利格列汀	阿卡波糖
利格列汀	伏格列波糖
利格列汀	米格列醇
利格列汀	艾塞那肽
利格列汀	利拉鲁肽
利格列汀	他司鲁肽
利格列汀	塞马鲁肽
利格列汀	阿必鲁肽
利格列汀	利司鲁肽
西他列汀	选自组 G3
西他列汀	二甲双胍
西他列汀	吡格列酮
西他列汀	罗格列酮
西他列汀	格列本脲
西他列汀	格列美脲
西他列汀	格列喹酮

[0291]

西他列汀	那格列奈
西他列汀	瑞格列奈
西他列汀	阿卡波糖
西他列汀	伏格列波糖
西他列汀	米格列醇
西他列汀	艾塞那肽
西他列汀	利拉鲁肽
西他列汀	他司鲁肽
西他列汀	塞马鲁肽
西他列汀	阿必鲁肽
西他列汀	利司鲁肽
维格列汀	选自组 G3
维格列汀	二甲双胍
维格列汀	吡格列酮
维格列汀	罗格列酮
维格列汀	格列本脲
维格列汀	格列美脲
维格列汀	格列喹酮
维格列汀	那格列奈
维格列汀	瑞格列奈
维格列汀	阿卡波糖
维格列汀	伏格列波糖
维格列汀	米格列醇
维格列汀	艾塞那肽
维格列汀	利拉鲁肽
维格列汀	他司鲁肽
维格列汀	塞马鲁肽
维格列汀	阿必鲁肽
维格列汀	利司鲁肽
阿格列汀	选自组 G3
阿格列汀	二甲双胍
阿格列汀	吡格列酮

[0292]

阿格列汀	罗格列酮
阿格列汀	格列本脲
阿格列汀	格列美脲
阿格列汀	格列喹酮
阿格列汀	那格列奈
阿格列汀	瑞格列奈
阿格列汀	阿卡波糖
阿格列汀	伏格列波糖
阿格列汀	米格列醇
阿格列汀	艾塞那肽
阿格列汀	利拉鲁肽
阿格列汀	他司鲁肽
阿格列汀	塞马鲁肽
阿格列汀	阿必鲁肽
阿格列汀	利司鲁肽
萨格列汀	选自组 G3
萨格列汀	二甲双胍
萨格列汀	吡格列酮
萨格列汀	罗格列酮
萨格列汀	格列本脲
萨格列汀	格列美脲
萨格列汀	格列喹酮
萨格列汀	那格列奈
萨格列汀	瑞格列奈
萨格列汀	阿卡波糖
萨格列汀	伏格列波糖
萨格列汀	米格列醇
萨格列汀	艾塞那肽
萨格列汀	利拉鲁肽
萨格列汀	他司鲁肽
萨格列汀	塞马鲁肽
萨格列汀	阿必鲁肽

[0293]

萨格列汀	利司鲁肽
卡格列汀	选自组 G3
卡格列汀	二甲双胍
卡格列汀	吡格列酮
卡格列汀	罗格列酮
卡格列汀	格列本脲
卡格列汀	格列美脲
卡格列汀	格列喹酮
卡格列汀	那格列奈
卡格列汀	瑞格列奈
卡格列汀	阿卡波糖
卡格列汀	伏格列波糖
卡格列汀	米格列醇
卡格列汀	艾塞那肽
卡格列汀	利拉鲁肽
卡格列汀	他司鲁肽
卡格列汀	塞马鲁肽
卡格列汀	阿必鲁肽
卡格列汀	利司鲁肽
美格列汀	选自组 G3
美格列汀	二甲双胍
美格列汀	吡格列酮
美格列汀	罗格列酮
美格列汀	格列本脲
美格列汀	格列美脲
美格列汀	格列喹酮
美格列汀	那格列奈
美格列汀	瑞格列奈
美格列汀	阿卡波糖
美格列汀	伏格列波糖
美格列汀	米格列醇
美格列汀	艾塞那肽

[0294]

美格列汀	利拉鲁肽
美格列汀	他司鲁肽
美格列汀	塞马鲁肽
美格列汀	阿必鲁肽
美格列汀	利司鲁肽
戈塞列汀	选自组 G3
戈塞列汀	二甲双胍
戈塞列汀	吡格列酮
戈塞列汀	罗格列酮
戈塞列汀	格列本脲
戈塞列汀	格列美脲
戈塞列汀	格列喹酮
戈塞列汀	那格列奈
戈塞列汀	瑞格列奈
戈塞列汀	阿卡波糖
戈塞列汀	伏格列波糖
戈塞列汀	米格列醇
戈塞列汀	艾塞那肽
戈塞列汀	利拉鲁肽
戈塞列汀	他司鲁肽
戈塞列汀	塞马鲁肽
戈塞列汀	阿必鲁肽
戈塞列汀	利司鲁肽
特力列汀	选自组 G3
特力列汀	二甲双胍
特力列汀	吡格列酮
特力列汀	罗格列酮
特力列汀	格列本脲
特力列汀	格列美脲
特力列汀	格列喹酮
特力列汀	那格列奈
特力列汀	瑞格列奈

[0295]

特力列汀	阿卡波糖
特力列汀	伏格列波糖
特力列汀	米格列醇
特力列汀	艾塞那肽
特力列汀	利拉鲁肽
特力列汀	他司鲁肽
特力列汀	塞马鲁肽
特力列汀	阿必鲁肽
特力列汀	利司鲁肽
度格列汀	选自组 G3
度格列汀	二甲双胍
度格列汀	吡格列酮
度格列汀	罗格列酮
度格列汀	格列本脲
度格列汀	格列美脲
度格列汀	格列喹酮
度格列汀	那格列奈
度格列汀	瑞格列奈
度格列汀	阿卡波糖
度格列汀	伏格列波糖
度格列汀	米格列醇
度格列汀	艾塞那肽
度格列汀	利拉鲁肽
度格列汀	他司鲁肽
度格列汀	塞马鲁肽
度格列汀	阿必鲁肽
度格列汀	利司鲁肽

[0296] 在具体实施方式(实施方式E2)中,本发明药物组合物、组合、方法和用途涉及其中DPP-4抑制剂为利格列汀的组合。根据实施方式E2,所述第二种抗糖尿病药优选选自表2。

[0297] 表2

[0298]

实施方式	第二种抗糖尿病药
E2.1	选自组G3
E2.2	二甲双胍
E2.3	吡格列酮

E2.4	罗格列酮
E2.5	格列本脲
E2.6	格列美脲
E2.7	格列喹酮
E2.8	那格列奈
E2.9	瑞格列奈
E2.10	阿卡波糖
E2.11	伏格列波糖
E2.12	米格列醇
E2.13	艾塞那肽
E2.14	利拉鲁肽
E2.15	他司鲁肽
E2.16	塞马鲁肽
E2.17	阿必鲁肽
E2.18	利司鲁肽

[0299] 与使用单独DPP-4抑制剂或第二种或第三种抗糖尿病药的单一疗法(例如二甲双胍单一疗法)或使用第二种和第三种抗糖尿病药的双重疗法相比,DPP-4抑制剂与第二种以及任选地第三种抗糖尿病药的组合可改善血糖控制,尤其下文所述患者的血糖控制。此外,与使用DPP-4抑制剂和第二种或第三种抗糖尿病药之一或使用第二种及第三种抗糖尿病药的组合疗法相比,DPP-4抑制剂和第二种及第三种抗糖尿病药的三重组合可改善血糖控制,尤其下文所述患者的血糖控制。血糖控制改善定义为血糖降低增加及HbA1c减少增加。对于患者(尤其下文所述的患者)中的单一疗法,通过给予高于特定最高剂量的药物不能进一步显著地改善血糖控制。此外,鉴于潜在的副作用,可能不期望长期使用最高剂量治疗。因此,通过使用DPP-4抑制剂或第二种或第三种抗糖尿病药之一的单一疗法不能在所有患者中达到令人满意的血糖控制。当单一疗法不能取得完全血糖控制时,双重疗法可能成为必须。甚至仅使用两种选自DPP-4抑制剂和第二种和第三种抗糖尿病药的药物的组合疗法还不能在所有患者中产生完全血糖控制和/或长期产生完全血糖控制。当双重疗法不能取得完全血糖控制时,三重疗法可能成为必须。在这些血糖控制不足的患者中,糖尿病可能继续进展且可能出现与糖尿病有关的并发症,例如大血管并发症。与单一疗法或分别使用一种或两种组合药物(combination partner)的双重疗法相比,本发明的药物组合物或组合以及本发明方法使更多患者的HbA1c值降低至所需目标范围,例如<7%且优选<6.5%,且治疗性处理时间更长,例如在双重或三重组合疗法的情况下。

[0300] 此外,本发明DPP-4抑制剂和第二种以及任选地第三种治疗剂的组合允许降低DPP-4抑制剂或第二种或第三种抗糖尿病药或甚至两种或三种活性成份的剂量。剂量降低对患者有益,否则其可能遭受使用较高剂量的一种或多种活性成份的疗法的副作用、尤其第二种和/或第三种抗糖尿病药引起的副作用。因此,本发明的药物组合以及本发明方法可显示较少副作用,因此使疗法更耐受且改善患者对治疗的顺应性。

[0301] 本发明的DPP-4抑制剂可(经过升高活性GLP-1含量)降低患者中高血糖素的分泌。因此,这将限制肝葡萄糖的生成。另外,通过DPP-4抑制剂产生的升高的活性GLP-1含量将对

β 细胞再生和新生具有有益作用。DPP-4抑制剂的所有这些特征可使本发明的药物组合物或组合或方法尤其有用和在治疗上有关。

[0302] 当本发明提及需要治疗或预防的患者时,其主要指人的治疗及预防,但药物组合物还可相应用于哺乳动物的兽医学中。在本发明范围中,成人患者优选年龄为18岁或以上的人。同样在本发明范围中,患者为青少年,即年龄为10至小于18岁、优选年龄为13至小于18岁的人。

[0303] 在本发明的一个实施方式中,本发明的治疗或预防适于需要该治疗或预防的患者,这些患者经诊断具有一种或多种选自以下的病症:超重及肥胖症,尤其I级肥胖症、II级肥胖症、III级肥胖症、内脏肥胖症及腹部肥胖症。此外,本发明的治疗或预防有利地适于禁忌体重增加的患者。例如由于给予第二种和/或第三种抗糖尿病药,疗法的任何增加体重的效应可能因此而减弱或甚至消除。

[0304] 在本发明的另一实施方式中,本发明的药物组合物或组合显示极佳的血糖控制功效,尤其在降低空腹血浆葡萄糖、餐后血浆葡萄糖和/或糖基化血红蛋白(HbA1c)方面。通过给予本发明的药物组合物或组合,可达到的HbA1c降低等于或大于优选1.0%,更优选等于或大于2.0%,甚至更优选等于或大于3.0%,且降低尤其在1.0%至3.0%的范围内。

[0305] 此外,本发明的方法和/或用途可用于显示一种、两种或多种以下病症的患者:

[0306] (a) 空腹血糖或血清葡萄糖浓度大于110mg/dL或大于100mg/dL,尤其大于125mg/dL;

[0307] (b) 餐后血浆葡萄糖等于或大于140mg/dL;

[0308] (c) HbA1c值等于或大于6.5%,尤其等于或大于7.0%,尤其等于或大于7.5%,甚至更尤其等于或大于8.0%。

[0309] 本发明还公开药物组合物或组合在用于改善患II型糖尿病或显示前期糖尿病的第一病征的患者的血糖控制中的用途。因此,本发明还包括糖尿病预防。因此,若在上述一种前期糖尿病病征出现后即使用本发明的药物组合物或组合改善血糖控制,则可延迟或预防显性II型糖尿病发作。

[0310] 此外,本发明的药物组合物或组合尤其适于治疗具有胰岛素依赖性的患者,即经胰岛素或胰岛素衍生物或胰岛素替代物或包含胰岛素或其衍生物或替代物的制剂治疗或将经其治疗或需要其治疗的患者。这些患者包括II型糖尿病患者及I型糖尿病患者。

[0311] 因此,根据本发明的一个实施方式,提供在需要的患者中改善血糖控制和/或降低空腹血浆葡萄糖、餐后血浆葡萄糖和/或糖基化血色素HbA1c的方法,所述患者经诊断患有葡萄糖耐量降低(IGT)、空腹血糖异常(IFG)、胰岛素抵抗、代谢综合征和/或II型或I型糖尿病,其特征在于上下文定义的DPP-4抑制剂以及任选地第二种以及任选地第三种抗糖尿病药例如以组合给予患者。

[0312] 根据本发明的另一实施方式,提供作为饮食及运动的辅助手段的改善II型糖尿病患者、尤其成人患者的血糖控制的方法。

[0313] 除非另外说明,否则本发明含义内的患者可包括未接受药物治疗的患者和/或药物预先治疗的患者,例如使用一种或多种常规口服和/或非口服抗糖尿病药物治疗的患者。因此,除非另外说明,否则本发明含义内的组合疗法可包括起始组合疗法、替代和/或追加组合疗法。

[0314] 可发现,通过使用本发明的药物组合物或组合,甚至在血糖控制不充分的患者(尤其尽管已进行第二种或第三种抗糖尿病药或第二种与第三种抗糖尿病药的组合治疗,例如尽管已进行最大耐受剂量的二甲双胍口服单一治疗或二甲双胍与第三种抗糖尿病药的组合治疗)中取得血糖控制的改善。

[0315] 因此,可以发现通过使用本发明药物组合物或组合,可以在尽管接受最大耐受剂量的二甲双胍、噻唑烷二酮(例如吡格列酮)或磺酰脲的口服单一疗法,或二甲双胍和磺酰脲、二甲双胍与噻唑烷二酮(例如吡格列酮),或噻唑烷二酮(例如吡格列酮)与磺酰脲的口服组合疗法,但血糖控制仍不充分的患者中取得血糖控制的改善。

[0316] 还可以发现通过使用本发明的组合,可以在尤其尽管用DPP-4抑制剂或DPP-4抑制剂与第二种或第三种抗糖尿病药的组合治疗(例如尽管接受最大耐受剂量的DPP-4抑制剂的口服单一疗法或DPP-4抑制剂与第二种或第三种抗糖尿病药的双重组合),但血糖控制仍不充分的患者中取得改善的血糖控制。

[0317] 二甲双胍的最大耐受剂量为例如2000mg/天、1500mg/天(例如在亚洲国家)或850mg,每日三次或任何等量剂量。西他列汀的最大耐受剂量为例如100mg,每日一次或任何等量剂量。

[0318] 因此,本发明的方法和/或用途可用于显示一种、两种或多种以下病症的患者:

[0319] (a) 使用单独饮食及运动而血糖控制不充分;

[0320] (b) 尽管已进行二甲双胍的口服单一疗法,尤其尽管已进行最大耐受剂量的二甲双胍的口服单一疗法,但血糖控制仍不充分;

[0321] (c) 尽管已进行第二种或第三种抗糖尿病药的口服单一疗法,尤其尽管已进行最大耐受剂量的第二种或第三种抗糖尿病药的口服单一疗法,但血糖控制仍不充分;

[0322] (d) 尽管已进行选自第二种和第三种抗糖尿病药中的两种药物的组合疗法,但血糖控制仍不充分;

[0323] (e) 尽管已进行噻唑烷二酮的口服单一疗法,尤其尽管已进行最大耐受剂量的噻唑烷二酮(例如吡格列酮)的口服单一疗法,但血糖控制仍不充分;

[0324] (f) 尽管已进行磺酰脲的口服单一疗法,尤其尽管已进行最大耐受剂量的磺酰脲的口服单一疗法,但血糖控制仍不充分;

[0325] (g) 尽管已进行选自二甲双胍、噻唑烷二酮(例如吡格列酮)和磺酰脲中的两种药物的组合疗法(例如尽管已进行选自二甲双胍/吡格列酮、二甲双胍/磺酰脲和磺酰脲/吡格列酮的双重组合的组合疗法),但血糖控制仍不充分。

[0326] 本发明的方法和/或用途还可用于显示一种或多种以下病症的患者:

[0327] (h) 尽管已进行胰岛素(例如伴随或不伴随其它的常用口服抗糖尿病药物)治疗,但血糖控制仍不充分。

[0328] (i) 尽管已进行胰岛素和第二种和/或第三种抗糖尿病药的组合疗法,尤其尽管已进行胰岛素和最大耐受剂量的二甲双胍、噻唑烷二酮(例如吡格列酮)或磺酰脲的组合疗法(例如尽管已进行选自二甲双胍/胰岛素、磺酰脲/胰岛素和吡格列酮/胰岛素的双重组合的组合疗法)治疗,但血糖控制仍不充分。

[0329] 本发明的双重或三重组合、方法和/或用途还可用于分别显示病症(j)或(k)的那些患者:

[0330] (j) 尽管已进行DPP-4抑制剂的口服单一疗法,尤其尽管已进行最大耐受剂量的DPP-4抑制剂的口服单一疗法,但血糖控制仍不充分;

[0331] (k) 尽管已进行DPP-4抑制剂和第二种或第三种抗糖尿病药的口服组合疗法,尤其尽管已进行最大耐受剂量的至少一种组合药物的口服双重疗法,但血糖控制仍不充分。

[0332] 在本发明的一个实施方式中,药物组合物或组合适于治疗经诊断患有以下病症的患者:

[0333] -胰岛素抵抗,

[0334] -高胰岛素血症,

[0335] -前期糖尿病,

[0336] -II型糖尿病,尤其晚期II型糖尿病,

[0337] -I型糖尿病。

[0338] 此外,本发明的药物组合物或组合尤其适于治疗经诊断患有以下病症的患者:

[0339] (a) 肥胖症(包括I级、II级和/或III级肥胖症)、内脏肥胖症和/或腹部肥胖症,

[0340] (b) 甘油三酯血液含量 $\geq 150\text{mg/dL}$,

[0341] (c) 女性患者HDL-胆固醇血液含量 $< 40\text{mg/dL}$ 和男性患者 $< 50\text{mg/dL}$,

[0342] (d) 收缩压 $\geq 130\text{mm Hg}$ 且舒张压 $\geq 85\text{mm Hg}$,

[0343] (e) 空腹血糖含量 $\geq 110\text{mg/dL}$ 或 $\geq 100\text{mg/dL}$ 。

[0344] 认为经诊断患有葡萄糖耐量降低(IGT)、空腹血糖异常(IFG)、胰岛素抵抗和/或代谢综合征的患者发展心血管疾病(例如心肌梗塞、冠心病、心脏功能不全、血栓栓塞事件)的风险增加。本发明的血糖控制可使得心血管风险降低。

[0345] 此外,本发明的药物组合物及方法尤其适于治疗器官移植后的患者,尤其诊断具有一种或多种以下病症的患者:

[0346] (a) 年龄较高,尤其高于50岁,

[0347] (b) 男性性别,

[0348] (c) 超重、肥胖症(包括I级、II级和/或III级肥胖症)、内脏肥胖症和/或腹部肥胖症,

[0349] (d) 移植前糖尿病,

[0350] (e) 免疫抑制疗法。

[0351] 本发明的药物组合物或组合,尤其归因于其中的DPP-4抑制剂,显示良好的安全性状况。因此,本发明的治疗或预防可能用于禁忌使用另一抗糖尿病药(例如二甲双胍)的单一疗法和/或对治疗剂量的这些药物不耐受的患者。本发明的治疗或预防尤其对显示一种或多种以下病症或具有风险增加的一种或多种以下病症的患者可能有利:肾功能不全或肾病、心脏病、心力衰竭、肝病、肺病、乳酸性酸中毒的分解代谢状态(catabolytic state)和/或危险、或怀孕期或哺乳期女性患者。

[0352] 此外,可发现给予本发明的药物组合物或组合无低血糖症风险或低血糖症风险低。因此,本发明的治疗或预防还对显示低血糖症或患低血糖症的风险增加的患者有利。

[0353] 本发明的药物组合物或组合尤其适于在II型糖尿病患者中长期治疗或预防上文所述的疾病和/或病症,尤其适于其长期血糖控制。

[0354] 如上下文所用的术语“长期”表示对患者的治疗或向患者给药的时间长于12周,优选长于25周,甚至更优选长于1年。

[0355] 因此,本发明的一个具体实施方式提供改善(尤其长期改善)II型糖尿病患者、尤其晚期II型糖尿病患者、尤其还经诊断患有超重、肥胖症(包括I级、II级和/或III级肥胖症)、内脏肥胖症和/或腹部肥胖症的患者的血糖控制的治疗方法(优选口服疗法)。

[0356] 当DPP-4抑制剂和第二种以及任选地第三种抗糖尿病药一起给予(例如以单个制剂或以两个或三个独立的制剂同时给予)时和/或当其交替给予(例如以两个或三个独立的制剂依次给予)时,均观察到上述作用。

[0357] 在本发明内,应当理解组合或组合的用途认为是分别(separate)、依次(sequential)、同时(simultaneous)、并行(concurrent)、按时间顺序交叉(chronologically staggered)或交替(alternate)地给予成分。应当理解所述DPP-4抑制剂和所述其它活性物质可在单个剂型或分别在不同剂型中给药。

[0358] 在本文中,本发明含有内的“组合”或“组合的”还包括但不限于固定和非固定的形式和用途。

[0359] 应当理解,欲向患者给予且在本发明治疗或预防中需要使用的本发明的药物组合物的量将随给药途径、需要治疗或预防的病症的性质及严重程度、患者年龄、体重及身体状况、伴随药物而变化,且最终将由住院医师(attendant physician)决定。然而,一般而言,药物组合物、组合或剂型中所包括的本发明DPP-4抑制剂以及任选地第二种和/或任选地第三种抗糖尿病药的量足以在给予时改善待治疗患者的血糖控制。

[0360] 公开了本发明的药物组合物及本发明方法和用途中欲采用的DPP-4抑制剂、第二种和/或第三种抗糖尿病药的量的优选范围。这些范围是指就成人患者(尤其例如体重为约70kg的人)而言每天给予的量且可根据每天给予2、3、4次或4次以上及其它给药途径及患者年龄相应加以调整。剂量及量的范围针对个别活性部分计算。本发明的组合疗法中所使用的个别DPP-4抑制剂,和/或个别第二种和/或第三种抗糖尿病药的剂量宜低于单一疗法或熟知疗法中所使用的剂量,从而避免那些药物用作单一疗法时引起的可能的毒性及不良副作用。

[0361] 在本发明范围内,药物组合物或组合优选口服给予。其它给药形式也可能且描述于下文中。一种或多种包含DPP-4抑制剂和/或第二种和/或第三种抗糖尿病药的剂型优选为口服剂型或一般熟知的剂型。

[0362] 一般而言,本发明的组合、组合、方法和组合用途的DPP-4抑制剂的量优选在一般针对使用该DPP-4抑制剂的单一疗法推荐的量的1/5至1/1范围内。

[0363] 口服给予时,利格列汀的优选剂量范围为每天0.5mg至10mg,优选每天2.5mg至10mg,最优选每天1mg至5mg。药物组合物中的量的优选范围为0.5至10mg,尤其1至5mg。具体剂量规格的实例为1、2.5、5或10mg。活性成份的施用可每天进行多达3次,优选每天1或2次。合适的利格列汀制剂可为申请W0 2007/128724中所公开的那些制剂,该申请的公开内容将其全文引入本文作为参考。

[0364] 利格列汀/二甲双胍的双重组合的典型剂量规格为2.5/500mg、2.5/850mg和2.5/1000mg,其可每日给予1-3次,优选每日两次。

[0365] 口服给予时,西他列汀的优选剂量范围为每天10至200mg,尤其每天25至150mg。西

他列汀的推荐剂量以活性部分(游离碱无水物)计算为每日一次100mg或每日两次50mg。药物组合物中的量的优选范围为10至150mg,尤其为25至100mg。实例为25、50、75或100mg。活性成份的施用可每天进行多达3次,优选每天1或2次。可相应计算西他列汀的盐、尤其磷酸盐单水合物的等剂量。肾衰竭患者优选使用调整剂量的西他列汀,例如25及50mg。西他列汀/二甲双胍的双重组合的典型剂量规格为50/500mg和50/1000mg。

[0366] 口服给予时,维格列汀的优选剂量范围为每天10至150mg,尤其每天25至150mg、25至100mg、或25至50mg、或50至100mg。例如,维格列汀的每日给药为50或100mg。药物组合物中的量的优选范围为10至150mg,尤其25至100mg。实例为25、50、75或100mg。活性成份的施用可每天进行多达3次,优选每天1或2次。维格列汀/二甲双胍的双重组合的典型剂量规格为50/850mg和50/1000mg。

[0367] 口服给予时,阿格列汀的优选剂量范围为每天5至250mg,尤其每天10至150mg。药物组合物中的量的优选范围为5至150mg,尤其10至100mg。实例为10、12.5、20、25、50、75及100mg。活性成份的施用可每天进行多达3次,优选每天1或2次。

[0368] 口服给予时,萨格列汀的优选剂量范围为每天2.5至100mg,尤其每天2.5至50mg。药物组合物中的量的优选范围为2.5至100mg,尤其2.5至50mg。实例为2.5、5、10、15、20、30、40、50及100mg。活性成份的施用可每天进行多达3次,优选每天1或2次。萨格列汀/二甲双胍的双重组合的典型剂量规格为2.5/500mg和2.5/1000mg。

[0369] 口服给予时,度格列汀的优选剂量范围为每天50至400mg,尤其每天100至400mg。药物组合物中的量的优选范围为50至400mg。实例为50、100、200、300及400mg。活性成份的施用可每天进行多达3次,优选每天1或2次。

[0370] 本发明DPP-4抑制剂的具体实施方式涉及口服给药的那些DPP-4抑制剂,其在低剂量水平为治疗有效的,例如在每患者每天<100mg或<70mg,优选<50mg,更优选<30mg或<20mg,甚至更优选1mg至10mg(需要时,分为1至4个单一剂量,优选1或2个单一剂量,其可为相同大小),尤其是1mg至5mg(更特别为5mg)的剂量水平,优选地,每日一次口服给药,更优选地在一天中任何时候,伴随或不伴随食物给药。因此,例如,日口服剂量5mg的BI 1356可以以每日一次给药方案给予(即5mg BI 1356,每日一次)或以每日两次给药方案给予(即2.5mg BI 1356,每日两次),在一天中任何时候,伴随或不伴随食物给药。

[0371] 一般而言,本发明的组合、组合方法和组合用途中的第二种和/或第三种抗糖尿病药的量优选在一般针对使用该抗糖尿病药的单一疗法推荐的量的1/5至1/1范围内。使用低于单一疗法的剂量的个别第二种和/或第三种抗糖尿病药可避免或最小化当那些药物用作单一疗法时引起的可能毒性及不良副作用。

[0372] 口服给予时,二甲双胍的优选剂量范围为每天250至3000mg,尤其每天500至2000mg。药物组合物中的量的优选范围相应为250至1000mg,尤其500至1000mg或250至850mg。实例为500、750、850或1000mg。这些量的给予优选为每日一次、每日两次或每日三次。例如,500、750及850mg的量优选需要每日一次、每日两次或每日三次给药,且1000mg的量优选需要每日一次或每日两次给药。某些控释或持续释放制剂允许每日一次给药。二甲双胍可例如呈以商标GLUCOPHAGE™、GLUCOPHAGE-D™或GLUCOPHAGE-XR™的销售形式给予。

[0373] 口服给予时,吡格列酮的优选剂量范围为每天5至50mg。药物组合物中的量的优选范围相应分别为5至50mg、10至45mg及15至45mg。实例为15、30或45mg。这些量的给予优选为

每日一次或每日两次,尤其为每日一次。吡格列酮可呈以例如商标ACTOS™的销售形式给予。

[0374] 口服给予时,罗格列酮的优选剂量范围为每天1mg至10mg。药物组合物中的量的优选范围为1至10mg、2至8mg、4至8mg及1至4mg。实例为1、2、4或8mg。这些量的给予优选为每日一次或每日两次。剂量优选应每天不超过8mg。罗格列酮可呈以例如商标AVANDIA™的销售形式给予。

[0375] 口服给予时,噻唑烷二酮(除如上文所述的吡格列酮或罗格列酮以外)的优选剂量范围为每天2至100mg。每天给予一次、两次或三次的药物组合物的量的优选范围分别为2至100mg、1至50mg及1至33mg。

[0376] 口服给予时,格列本脲的优选剂量范围为每天0.5至15mg,尤其每天1至10mg。药物组合物中的量的优选范围为0.5至5mg,尤其1至4mg。实例为1.0、1.75及3.5mg。这些量的给予优选为每日一次、每日两次或每日三次。格列本脲可呈以例如商标EUGLUCON™的销售形式给予。

[0377] 口服给予时,格列美脲的优选剂量范围为每天0.5至10mg,尤其每天1至6mg。药物组合物中的量的优选范围为0.5至10mg,尤其1至6mg。实例为1、2、3、4及6mg。这些量的给予优选为每日一次、每日两次或每日三次,优选每日一次。格列美脲可呈以例如商标AMARYL™的销售形式给予。

[0378] 口服给予时,格列喹酮的优选剂量范围为每天5至150mg,尤其每天15至120mg。药物组合物中的量的优选范围为5至120mg,尤其5至30mg。实例为10、20、30mg。这些量的给予优选为每日一次、每日两次、每日三次或每日四次。格列喹酮可呈以例如商标GLURENORM™的销售形式给予。

[0379] 口服给予时,格列波脲的优选剂量范围为每天5至75mg。药物组合物中的量的优选范围为5至75mg,尤其10至50mg。这些量的给予优选为每日一次、每日两次或每日三次。

[0380] 口服给予时,格列齐特的优选剂量范围为每天20至300mg,尤其每天40至240mg。药物组合物中的量的优选范围为20至240mg,尤其20至80mg。实例为20、30、40及50mg。这些量的给予优选为每日一次、每日两次或每日三次。

[0381] 口服给予时,格列派特的优选剂量范围为每天1至20mg,尤其每天1至16mg。药物组合物中的量的优选范围为1至8mg,尤其1至4mg。这些量的给予优选为每日一次、每日两次、每日三次或每日四次。

[0382] 口服给予时,甲苯磺丁脲的优选剂量范围为每天100至3000mg,优选每天500至2000mg。药物组合物中的量的优选范围为100至1000mg。这些量的给予优选为每日一次或每日两次。

[0383] 口服给予时,格列吡嗪的优选剂量范围为每天1至50mg,尤其每天2.5至40mg。每天给予一次、两次或三次的药物组合物的量的优选范围分别为1至50mg、0.5至25mg及0.3至17mg。

[0384] 口服给予时,那格列奈的优选剂量范围为每天30至500mg,尤其每天60至360mg。药物组合物中的量的优选范围为30至120mg。实例为30、60及120mg。这些量的给予优选为每日一次、每日两次或每日三次。那格列奈可呈以例如商标STARLIX™的销售形式给予。

[0385] 口服给予时,瑞格列奈的优选剂量范围为每天0.1至16mg,尤其每天0.5至6mg。药物组合物中的量的优选范围为0.5至4mg。实例为0.5、1、2或4mg。这些量的给予优选为每日

一次、每日两次、每日三次或每日四次。瑞格列奈可呈以例如商标NOVONORMTM的销售形式给予。

[0386] 口服给予时,阿卡波糖的优选剂量范围为每天50至1000mg,尤其每天50至600mg。药物组合物中的量的优选范围为50至150mg。实例为50及100mg。这些量的给予优选为每日一次、每日两次、每日三次或每日四次。阿卡波糖可呈以例如商标GlucobayTM的销售形式给予。

[0387] 口服给予时,伏格列波糖的优选剂量范围为每天100至1000mg,尤其每天200至600mg。药物组合物中的量的优选范围为50至300mg。实例为50、100、150、200及300mg。这些量的给予优选为每日一次、每日两次、每日三次或每日四次。伏格列波糖可呈以例如商标BasenTM或VoglisanTM的销售形式给予。

[0388] 口服给予时,米格列醇的优选剂量范围为每天25至500mg,尤其每天25至300mg。药物组合物中的量的优选范围为25至100mg。实例为25、50及100mg。这些量的给予优选为每日一次、每日两次、每日三次或每日四次。米格列醇可呈以例如商标GlysetTM的销售形式给予。

[0389] GLP-1类似物(尤其艾塞那肽)的优选剂量范围为每天5至30 μ g,尤其每天5至20 μ g。药物组合物中的量的优选范围为5至10 μ g。实例为5及10 μ g。这些量的给予优选为每日一次、每日两次、每日三次或每日四次皮下注射。艾塞那肽可呈以例如商标ByettaTM的销售形式给予。长效制剂(优选用于每周一次皮下注射)包含0.1至3.0mg、优选0.5至2.0mg的量的艾塞那肽。实例为0.8mg及2.0mg。艾塞那肽长效制剂的实例为Byetta LARTM。

[0390] 利拉鲁肽的优选剂量范围为每天0.5至3mg,尤其每天0.5至2mg。药物组合物中的量的优选范围为0.5至2mg。实例为0.6、1.2及1.8mg。这些量的给予优选为每日一次或每日两次皮下注射。

[0391] 本发明的药物组合物及本发明方法和用途中的DPP-4抑制剂和第二种和/或第三种治疗剂的量对应于上文提供的各别剂量范围。例如,本发明的药物组合物、组合、方法和用途中的优选剂量范围为0.5至10mg(尤其1至5mg,尤其2.5mg或5mg)的量的利格列汀和/或250至1000mg(尤其500mg、850mg或1000mg)的量的二甲双胍。优选每天口服给予一次或两次。

[0392] 在本发明组合方法和组合的用途中,所述DPP-4抑制剂和所述第二种和/或第三种治疗剂组合给药,包括但不限于所述活性成分同时给药,即同时或基本同时,或所述活性成分交替给药,即给予第一种或两种活性成分且在一段时间后给予其它两种或一种活性成分,即三种活性成分中至少两种依次给药。所述一段时间可为30分钟至12小时。组合或交替给药可每日一次、两次、三次或四次,优选每日一次或两次。

[0393] 关于DPP-4抑制剂和第二种和/或第三种抗糖尿病药的给予,所有三种活性成份可存在于单个剂型中,例如一个片剂或胶囊中,或一种或两种活性成份可存在于独立剂型中,例如两个不同或相同剂型中。

[0394] 关于交替给予,一或两种活性成份存在于独立剂型中,例如两个不同或相同剂型中。

[0395] 因此,本发明的药物组合可以以单一剂型存在,其包含DPP-4抑制剂和第二种以及任选地第三种抗糖尿病药。或者,本发明的药物组合可以以两个独立剂型存在,其中一个剂型包含DPP-4抑制剂且另一剂型包含第二种加任选地第三种抗糖尿病药,或在三重组合的

情况下,一个剂型包含DPP-4抑制剂加第二种或第三种抗糖尿病药中的一种且另一剂型分别包含第三种或第二种抗糖尿病药。或者,在三重组合的情况下,本发明药物组合可以以三个独立剂型存在,其中一个剂型包含DPP-4抑制剂且第二个剂型包含第二种抗糖尿病药且第三个剂型包含第三种抗糖尿病药。或者,在双重组合的情况下,本发明药物组合可以以两个分别剂型存在,其中一个剂型包含DPP-4抑制剂且第二个剂型包含第二种抗糖尿病药。

[0396] 当一种活性成份必须比另一活性成份(例如需要每日一次给予)较频繁给予(例如每日两次)时可能出现此状况。因此,“组合给予”还包括首先组合给予所有活性成份,且一段时间后再仅给予一种活性成份的给药时程,反之亦然。

[0397] 因此,本发明还包括呈独立剂型的药物组合,其中一个剂型包含DPP-4抑制剂和第二种和/或任选地第三治疗剂,且另一剂型仅包含第二种和/或任选地第三治疗剂。

[0398] 因此,本发明还包括用于分别、依次、同时、并行、交替或按时间顺序交叉使用活性成分的药物组合物或组合。

[0399] 呈各别或多个剂型、优选呈试剂盒的药物组合物适用于组合疗法中,以灵活地满足患者的个别治疗需要。

[0400] 根据第一实施方式,优选的试剂盒包含:

[0401] (a) 第一容器,其含有包含DPP-4抑制剂和至少一种药学上可接受的载体的剂型,及

[0402] (b) 第二容器,其含有包含第二种抗糖尿病药及至少一种药学上可接受的载体的剂型,以及任选地

[0403] (c) 第三容器,其含有包含第三种抗糖尿病药及至少一种药学上可接受的载体的剂型。

[0404] 根据第二实施方式,优选的试剂盒包含:

[0405] (a) 第一容器,其含有包含DPP-4抑制剂和第二种或第三种抗糖尿病药及至少一种药学上可接受的载体的剂型,及

[0406] (b) 第二容器,其含有包含第三种或第二种抗糖尿病药及至少一种药学上可接受的载体的剂型。

[0407] 根据第三实施方式,优选的试剂盒包含:

[0408] (a) 第一容器,其含有包含DPP-4抑制剂和至少一种药学上可接受的载体的剂型,及

[0409] (b) 第二容器,其含有包含第二种和第三种抗糖尿病药及至少一种药学上可接受的载体的剂型。

[0410] 本发明的另一方面为一种制品,其包含本发明的呈独立剂型的药物组合及标签或药品说明书,该标签或药品说明书包含独立剂型以组合给予的说明。

[0411] 根据第一实施方式,制品包含(a)包含本发明DPP-4抑制剂的药物组合物;及(b)标签或药品说明书,其包括所述药物可以或将以组合给予的说明,例如与包含本发明的第二种抗糖尿病药的药物组合,或与包含本发明的第二种抗糖尿病药和第三种抗糖尿病药的固定或自由组合(例如药物)组合。

[0412] 根据第二实施方式,制品包含(a)包含本发明的第二种抗糖尿病药及(b)标签或药品说明书,其包括所述药物可以或将以组合给予的说明,例如与包含本发明的DPP-4抑制剂

的药物组合,或与包含本发明的DPP-4抑制剂和第三种抗糖尿病药的固定或自由组合(例如药物)组合。

[0413] 根据第三实施方式,制品包含(a)包含本发明DPP-4抑制剂和第二种抗糖尿病药的药物组合物及(b)标签或药品说明书,其包括所述药物可以或将以组合给予的说明,例如与包含本发明第三种抗糖尿病药的药物组合。

[0414] 本发明的药物组合物的所需剂量方便地以每日一次提供或以适当间隔给予的分次剂量(例如每日两次、三次或三次以上剂量)提供。

[0415] 药物组合物可经配方以用于呈液体或固体形式或呈适于通过吸入或吹入给予的形式口服、经直肠、经鼻、局部(包括含服及舌下)、经皮、经阴道或肠胃外(包括肌肉内、皮下及静脉内)给予。优选口服给予。若适宜,则制剂宜呈不连续剂量单元,且可由药物领域中熟知的任何方法制备。所有方法均包括以下步骤:使活性成份与一种或多种药学上可接受的载体(如液体载体或细粉状固体载体或两者)结合,且接着在适当时使产品成形为所需制剂。

[0416] 药物组合物可经配方呈以下形式:片剂、颗粒剂、细颗粒剂、散剂、胶囊、小胶囊、软胶囊、丸剂、口服溶液、糖浆、干糖浆、咀嚼片、糖衣片、泡腾片、滴剂、悬浮液、速溶片、口服快速分散片等。

[0417] 药物组合物及剂型优选包含一种或多种药学上可接受的载体。优选载体必须“可接受”,意思是指与制剂的其它成份相容且对其接受者无害。药学上可接受的载体的实例为本领域技术人员所知。

[0418] 适于口服给予的药物组合物宜呈不连续单元形式,例如胶囊,包括各含有预定量的活性成份的软明胶胶囊、扁囊剂或片剂;散剂或颗粒剂;溶液、悬浮液或乳液,例如糖浆、酞剂或自乳化传递系统(SEDDS)。活性成份还可呈大丸剂(bolus)、药糖剂(electuary)或糊剂形式。用于口服给予的片剂及胶囊可含有熟知赋形剂,例如粘合剂、填充剂、润滑剂、崩解剂或润湿剂。可根据此项技术中熟知的方法包衣片剂。口服液体制剂可呈以下形式,例如水性或油性悬浮液、溶液、乳液、糖浆或酞剂;或可呈在使用前以水或其它合适的媒介复原的干燥产品。这些液体制剂可含有熟知添加剂,例如悬浮剂、乳化剂、非水性媒介(其可包括食用油)或防腐剂。

[0419] 本发明的药物组合物还可配方用于肠胃外给药(例如通过注射,例如快速静脉注射或连续输注),且可呈添加防腐剂的安瓿、预填充注射器、小体积输注或多剂量容器中的单位剂型。组合物可采用例如于油性或水性媒介中的悬浮液、溶液或乳液的形式且可含有例如悬浮剂、稳定剂和/或分散剂的配方剂。或者,活性成份可呈通过无菌分离无菌固体或通过自溶液冻干获得的散剂形式,其在使用前以合适的媒介(例如无菌无热原水)重构。

[0420] 载体为固体的适于直肠给药的药物组合物最优选呈单位剂量的栓剂形式。合适的载体包括可可脂及本领域中通常使用的其它材料,且栓剂宜通过混合活性化合物与软化或熔融载体,随后冷却且在模具中成形形成。

[0421] 对于在温血脊椎动物(特别是人类)中的医药应用而言,本发明化合物通常以0.001-100mg/kg体重、优选地以0.1-15mg/kg的剂量使用,在每一情形下每天使用1-4次。出于此目的,任选地与其它活性物质组合的化合物可与一种或多种惰性常规的载体和/或稀释剂一起掺入,例如与玉米淀粉、乳糖、葡萄糖、微晶纤维素、硬脂酸镁、聚乙烯吡咯烷酮、柠

柠檬酸、酒石酸、水、水/乙醇、水/甘油、水/山梨糖醇、水/聚乙二醇、丙二醇、十六烷基硬脂醇、羧甲基纤维素或脂肪物质(例如,硬脂肪)或其适宜混合物一起掺入到常规的盖仑制剂(例如,素片或包衣片、胶囊、粉剂、悬浮液或栓剂)中。

[0422] 因此,包含如本文所定义DPP-4抑制剂的本发明药物组合物由技术人员使用如本领域所述可药用的制剂赋形剂制备。这些赋形剂的实例包括但不限于稀释剂、粘合剂、载体、填充剂、润滑剂、流动促进剂、结晶延缓剂、崩解剂、增溶剂、着色剂、pH调节剂、表面活性剂及乳化剂。

[0423] 用于实施方式A化合物的适宜稀释剂的实例包括纤维素粉末、磷酸氢钙、赤藻糖醇、低取代的羟丙基纤维素、甘露糖醇、预胶凝淀粉或木糖醇。在这些稀释剂中,甘露糖醇、低取代的羟丙基纤维素和预胶凝淀粉尤其重要。

[0424] 用于实施方式A化合物的适宜润滑剂的实例包括滑石粉、聚乙二醇、山嵛酸钙、硬脂酸钙、氢化蓖麻油或硬脂酸镁。在这些润滑剂中,硬脂酸镁尤其重要。

[0425] 用于实施方式A化合物的适宜粘合剂的实例包括共聚维酮(乙烯基吡咯烷酮与其它乙烯基衍生物的共聚物)、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、羟丙基纤维素(HPC)、聚乙烯基吡咯烷酮(聚维酮)、预胶凝淀粉,或低取代的羟丙基纤维素(L-HPC)。在这些粘合剂中,共聚维酮和预胶凝淀粉尤其重要。

[0426] 用于实施方式A化合物的适宜崩解剂的实例包括玉米淀粉或交聚维酮。在这些崩解剂中,玉米淀粉尤其重要。

[0427] 制备本发明实施方式A的DPP-4抑制剂的药物制剂的适宜方法为:

[0428] ●将与适宜压片赋形剂呈粉末混合物形式的活性物质直接压片;

[0429] ●用适宜赋形剂制粒,随后与适宜赋形剂混合,随后压片以及薄膜包衣;或

[0430] ●将粉末混合物或颗粒包装成胶囊。

[0431] 适宜制粒方法为:

[0432] ●在强力混合器中湿法制粒,随后通过流化床干燥;

[0433] ●一釜式制粒(one-pot granulation);

[0434] ●流化床制粒;或

[0435] ●用适宜赋形剂干法制粒(例如,通过滚筒压制)且随后压片或包装成胶囊。

[0436] 本发明实施方式A的DPP-4抑制剂的示例性组合物包含第一稀释剂甘露糖醇、具有额外粘合剂特性的作为第二稀释剂的预胶凝淀粉、粘合剂聚维酮、崩解剂玉米淀粉,以及作为润滑剂的硬脂酸镁,其中聚维酮和/或玉米淀粉为可选的。

[0437] 关于本发明DPP-4抑制剂的剂型、制剂和给药细节,可参考科学文献和/或公开的专利文件、特别是那些本文所引用的文件。

[0438] 这些药物组合物(或制剂)可以以多种方式包装。通常地,用于分配的对象(article for distribution)包括以恰当形式包含药物组合物的容器。片剂典型包装在易于处理、分配和保存的合适外包装内,且在保存期间与环境长时间接触时确保组合物的适当稳定性。片剂之外包装可为瓶或泡罩包装。

[0439] 例如用于包含本发明实施方式A的DPP-4抑制剂的药物组合物或组合的合适的瓶可由玻璃或聚合物(优选聚丙烯(PP)或高密度聚乙烯(HD-PE))制成,并用螺旋帽密封。螺旋帽可提供防儿童开启安全封口(child resistant safety closure)(例如按压封口press-

and-twist closure), 用于防止或阻止儿童接触内容物。若需要(例如在高湿度地区), 提供额外使用干燥剂(例如膨润土、分子筛、或优选硅胶), 可以延长包装的组合物的贮存期限。

[0440] 例如用于包含本发明实施方式A的DPP-4抑制剂的药物组合物或组合的合适的泡罩包装包括顶箔(top foil) (其可被片剂撕裂) 和底部(其包括用于片剂的口袋), 或由其组成。顶箔包括金属箔片, 特别是铝箔或铝合金箔片(例如具有20 μ m至45 μ m, 优选20 μ m至25 μ m的厚度), 并在其内侧(密封侧) 通过热封聚合物层包覆。底部可包括用聚偏氯乙烯(PVDC) 包覆的多层聚合物箔片(例如聚氯乙烯(PVC)); 或用聚三氟氯乙烯(PCTFE) 压层的PVC箔片或多层聚合物-金属-聚合物箔片(例如冷成形的(cold-formable) 压层的PVC/铝-聚酰胺组合物)。

[0441] 对象可能还包括标签或包装说明书, 其参考通常包括在治疗产品的商用包装内的说明书, 其可包含适应症、用法、用量、给药、禁忌症和/或使用该治疗产品的注意事项等信息。在一个实施方式中, 标签或包装说明书指出该组合物可用于本文所述的任何目的。

[0442] 本发明的药物组合物和方法在治疗和预防上述那些疾病和病症中显示了有利的作用。与活性成分的单一疗法相比, 双重组合显示了有利的作用。与三种活性成分中的一种或两种的双重疗法相比, 三重组合显示了有利的作用。有利的作用可见于例如有效性、剂量规格、给药频率、药效学性质、药代动力学性质、较少副作用、便利性、顺应性等。

[0443] 关于利格列汀, 合成方法为技术人员所知且如文献中所述, 尤其如W0 2002/068420、W0 2004/018468或W0 2006/048427中所述, 将这些文献的公开内容并入本文中。具体DPP-4抑制剂的多晶型晶体变形及制剂分别公开在W0 2007/128721及W0 2007/128724中, 将这些文献的公开内容引入本文作为参考。具体DPP-4抑制剂与二甲双胍或其它组合药物的制剂公开在W0 2009/121945中, 将其公开内容并入本文中。

[0444] 其它DPP-4抑制剂的合成方法描述于科学文献和/或公开的专利文献中, 尤其上文引用的文献中。

[0445] 活性成份、尤其DPP-4抑制剂和/或第二种和/或第三种抗糖尿病药, 可呈药学上可接受的盐形式。药学上可接受的盐包括(但不限于) 例如无机酸的盐, 该无机酸如盐酸、硫酸及磷酸; 有机羧酸的盐, 该有机羧酸如草酸、乙酸、柠檬酸、苹果酸、苯甲酸、马来酸、富马酸、酒石酸、琥珀酸及谷氨酸, 及有机磺酸的盐, 该有机磺酸如甲烷磺酸及对甲苯磺酸。可通过在溶剂及分解剂中混合适当量及比例的化合物与酸形成盐。其还可通过与其它盐形式进行阳离子或阴离子交换获得。

[0446] 活性成份或其药学上可接受的盐可呈例如水合物或醇加合物(alcohol adduct) 的溶剂合物形式。

[0447] 可由本领域中已知的动物模型测试本发明范围内的任何上述活性物质、组合及方法。在下文中, 描述适于评估本发明的DPP-4抑制剂、药物组合物、组合及方法的药理学相关特性的体内实验:

[0448] 在如db/db小鼠、ob/ob小鼠、Zucker Fatty (fa/fa) 大鼠或Zucker Diabetic Fatty (ZDF) 大鼠的遗传高胰岛素血症性或糖尿病性动物中测试本发明的DPP-4抑制剂、药物组合物、组合及方法。此外, 其可在如经链脲霉素(streptozotocin) 预处理的HanWistar或Sprague Dawley大鼠的实验诱发糖尿病的动物中进行测试。

[0449] 可在单次给予单独及组合的DPP-4抑制剂和第二种以及任选地第三种抗糖尿病药

后,在上文所述动物模型中在口服葡萄糖耐量试验中测试本发明组合对血糖控制的作用。在禁食过夜动物中进行口服葡萄糖刺激(glucose challenge)之后,跟踪调查血糖的时程。如峰值葡萄糖浓度降低或葡萄糖AUC降低所测量,与各单一疗法或分别使用三种活性成份中的两种的组合的双重组合疗法相比,本发明组合可显著改善葡萄糖波动。此外,在上文所述动物模型中多次给予单独或组合的DPP-4抑制剂和第二种以及任选地第三种抗糖尿病药之后,可通过测量血液中的HbA1c值测定对血糖控制的作用。与各单一疗法或双重组合疗法(即分别使用三种活性成份中的两种的组合)相比,本发明组合可显著降低HbA1c。

[0450] 可由上文所述动物模型中较低剂量的组合及单一疗法或双重组合疗法对血糖控制的作用,测试一种或多种DPP-4抑制剂、第二种及第三种抗糖尿病药中可能的剂量降低。与安慰剂治疗相比,较低剂量的本发明组合可显著改善血糖控制,而较低剂量的单一疗法或分别的双重组合疗法则无效。

[0451] 可通过在空腹或餐后状态下测量上文所述动物模型的血浆中的活性GLP-1含量来确定单次或多次给药后本发明的治疗导致的这些含量的增加。同样,可在相同条件下测量血浆中胰高血糖素含量的降低。

[0452] 可在上文所述动物模型中多次给药后,通过测量胰岛素含量增加、或通过在胰腺部分免疫组织化学染色后通过形态分析测量增加的 β 细胞质量、或通过测量经分离胰岛中增加的葡萄糖刺激的胰岛素分泌来确定本发明DPP-4抑制剂单独及其与第二种以及任选地第三种抗糖尿病药的组合对 β 细胞再生及新生的优异的作用。

[0453] 由于不同代谢功能病症通常同时发生,因此经常需要使多种不同活性成份相互组合。因此,视所诊断的功能病症而定,若使DPP-4抑制剂与常规用于各个病症的活性物质组合,可获得经改善的治疗结果,这些活性物质例如一种或多种选自其它抗糖尿病物质中的活性物质,尤其降低血液中血糖浓度或脂质浓度、升高血液中HDL浓度、降低血压或治疗动脉粥样硬化或肥胖所需的活性物质。

[0454] 上述DPP-4抑制剂除其用于单一治疗外还可与其它活性物质结合使用,借此可获得经改善的治疗结果。此组合治疗可作为这些物质的自由组合或以固定组合(例如以片剂或胶囊)的形式给予。为此所需组合配伍药物的药物制剂可以药物组合物购得或者可通过技术人员使用常规的方法来配方。可以药物组合物购得的活性物质在现有技术的许多地方皆有阐述,例如federal association of the pharmaceutical industry的“Rote Liste®”每年出版的药物目录中,或每年更新的关于处方药的制造商信息汇编(compilation of manufacturers' information on prescription drugs)(称为“医生案头参考”(Physician's Desk Reference))中。

[0455] 抗糖尿病组合药物的实例为二甲双胍;磺酰脲类,例如格列本脲、甲苯磺丁脲、格列美脲、格列吡嗪、格列喹酮、格列波脲及格列齐特;那格列奈;瑞格列奈;噻唑烷二酮类,例如罗格列酮及吡格列酮;PPAR γ 调节剂,例如美塔格列生(metaglitazone);PPAR- γ 激动剂,例如GI 262570;PPAR- γ 拮抗剂;PPAR- γ/α 调节剂,例如替格列扎(tesaglitazar)、莫格他唑(muraglitazar)、阿格列扎(aleglitazar)、及indeglistazar、AVE0897及KRP297;PPAR- $\gamma/\alpha/\delta$ 调节剂;AMPK-激活剂,例如AICAR;乙酰基-CoA羧化酶(ACC1及ACC2)抑制剂;二酰甘油-乙酰基转移酶(DGAT)抑制剂;胰腺 β 细胞GCRP激动剂,例如SMT3-受体-激动剂及GPR119;11 β -HSD-抑制剂;FGF19激动剂或类似物; α -葡萄糖苷酶抑制剂,例如阿卡波糖、伏格列波糖

及米格列醇; α 2-拮抗剂;胰岛素及胰岛素类似物,例如人胰岛素、赖脯胰岛素、谷赖胰岛素(insulin glusilin)、r-DNA-门冬胰岛素(insulin aspart)、NPH胰岛素、地特胰岛素、锌胰岛素悬浮液及甘精胰岛素(insulin glargin);肠抑胃肽(GIP);白糊精及白糊精类似物(例如普兰林肽或达瓦林肽(davalintide));或GLP-1及GLP-1类似物,例如Exendin-4,例如艾塞那肽(exenatide)、艾塞那肽LAR、利拉鲁肽(liraglutide)、他司鲁肽(taspoglutide)、利司鲁肽(AVE-0010)、LY-2428757(聚乙二醇化的GLP-1)、LY-2189265(连接至IgG4-Fc重链的GLP-1类似物)、塞马鲁肽(semaglutide)或阿必鲁肽(albiglutide);SGLT2-抑制剂,例如达格列净(dapagliflozin)、舍格列净(sergliflozin) (KGT-1251)、阿格列净(atigliflozin)或坎格列净(canagliflozin)或(1S)-1,5-脱水-1-[3-(1-苯并噻吩-2-基甲基)-4-氟苯基]-D-山梨醇;蛋白酪氨酸磷酸酶的抑制剂(例如,trodesquamine);葡萄糖-6-磷酸酶的抑制剂;果糖-1,6-双磷酸酶调节剂;糖原磷酸化酶调节剂;胰高血糖素受体拮抗剂;磷酸烯醇丙酮酸羧激酶(PEPCK)抑制剂;丙酮酸脱氢酶激酶(PDK)抑制剂;酪氨酸激酶抑制剂(50mg至600mg),例如PDGF-受体-激酶(参见,EP-A-564409、WO 98/35958、US 5093330、WO 2004/005281、及WO 2006/041976);葡萄糖激酶/调节蛋白调节剂,包括葡萄糖激酶激活剂;糖原合酶激酶抑制剂;含有SH2结构域肌醇5-磷酸酶2型(SHIP2)的抑制剂;IKK抑制剂,例如高剂量水杨酸酯;JNK1抑制剂;蛋白激酶C- θ 抑制剂; β 3激动剂,例如利托贝隆(ritobegron)、YM 178、索拉贝隆(solabegron)、他利贝隆(talibegron)、N-5984、GRC-1087、雷法贝隆(rafabegron)、FMP825;醛糖还原酶抑制剂,例如AS 3201、折那司他、非达司他、依帕司他、然尼司他(ranirestat)、NZ-314、CP-744809及CT-112;SGLT-1或SGLT-2抑制剂;KV 1.3通道抑制剂;GPR40调节剂;SCD-1抑制剂;CCR-2拮抗剂;多巴胺受体激动剂(甲磺酸溴隐亭(bromocriptine mesylate) [Cycloset]);去乙酰化酶刺激剂及其它DPP-4抑制剂。

[0456] 二甲双胍通常以约500mg至2000mg高达2500mg/天变化的剂量、使用约100mg至500mg或200mg至850mg(每天1-3次)、或约300mg至1000mg(每日一次或两次)的各种给药方案给予,或以约100mg至1000mg或优选500mg至1000mg(每日一次或两次)或约500mg至2000mg(每日一次)的剂量给予缓释二甲双胍。具体剂量规格可为250、500、625、750、850及1000mg盐酸二甲双胍。

[0457] 对于10至16岁的儿童,二甲双胍的推荐起始剂量为500mg,每日一次。如果该剂量不能得到充分的结果,则增加剂量至500mg,每日两次。可进一步增加每周500mg的增量至最大2000mg的每日剂量,分几次给予(例如2或3次剂量)。二甲双胍可以伴随食物给药,以减少恶心。

[0458] 吡格列酮的剂量通常为约1-10mg、15mg、30mg或45mg,每日一次。

[0459] 罗格列酮通常以4mg至8mg剂量给予,每日一次(或分成两次)(典型剂量规格为2、4及8mg)。

[0460] 格列本脲通常以2.5-5至20mg的剂量给予,每日一次(或分成两次)(典型剂量规格为1.25、2.5及5mg),或微粉化格列本脲以0.75-3至12mg的剂量给予,每日一次(或分成两次)(典型剂量规格为1.5、3、4.5及6mg)。

[0461] 格列吡嗪通常以2.5至10-20mg的剂量每天给予一次(或高达40mg,分两次)(典型剂量规格为5mg及10mg),或延长释放的格列吡嗪以5-10mg(高达20mg)的剂量每天给予一次(典型剂量规格为2.5、5及10mg)。

[0462] 格列美脲通常以1-2至4mg (高达8mg) 的剂量给予, 每日一次 (典型剂量规格为1、2及4mg)。

[0463] 格列本脲/二甲双胍双重组合物通常以1.25/250mg (每日一次) 至10/1000mg (每日两次) 的剂量给予 (典型剂量规格为1.25/250、2.5/500及5/500mg)。

[0464] 格列吡嗪/二甲双胍双重组合物通常以2.5/250至10/1000mg的剂量给予, 每日两次 (典型剂量规格为2.5/250、2.5/500及5/500mg)。

[0465] 格列美脲/二甲双胍双重组合物通常以1/250至4/1000mg的剂量给予, 每日两次。

[0466] 罗格列酮/格列美脲双重组合物通常以4/1mg (每日一次或两次) 至4/2mg (每日两次) 的剂量给予 (典型剂量规格为4/1、4/2、4/4、8/2及8/4mg)。

[0467] 吡格列酮/格列美脲双重组合物通常以30/2至30/4mg (每日一次) 的剂量给予 (典型剂量规格为30/4及45/4mg)。

[0468] 罗格列酮/二甲双胍双重组合物通常以1/500至4/1000mg (每日两次) 的剂量给予 (典型剂量规格为1/500、2/500、4/500、2/1000及4/1000mg)。

[0469] 吡格列酮/二甲双胍双重组合物通常以15/500mg (每日一次或两次) 至15/850mg (每日三次) 的剂量给予 (典型剂量规格为15/500及15/850mg)。

[0470] 非磺酰脲类胰岛素促分泌剂那格列奈通常以60至120mg的剂量伴餐给予 (高达360mg/天, 典型剂量规格为60及120mg); 瑞格列奈通常以0.5至4mg的剂量伴餐给予 (高达16mg/天, 典型剂量规格为0.5、1及2mg)。瑞格列奈/二甲双胍双重组合物可以1/500及2/850mg的剂量规格使用。

[0471] 阿卡波糖通常以25至100mg的剂量伴餐给予。米格列醇通常以25至100mg的剂量伴餐给予。

[0472] 降低血液中脂质浓度的组合药物实例为HMG-CoA-还原酶抑制剂, 例如辛伐他汀、阿托伐他汀、洛伐他汀、氟伐他汀、普伐他汀、匹伐他汀及罗苏伐他汀; 贝特类, 例如苯扎贝特、非诺贝特、氯贝丁酯、吉非贝齐、依托贝特及益多酯 (etofyllinclofibrate); 烟酸及其衍生物, 例如阿昔莫司; PPAR- α 激动剂; PPAR- δ 激动剂; 乙酰-辅酶A:胆固醇酰基转移酶 (ACAT; EC 2.3.1.26) 的抑制剂, 例如阿伐麦布; 胆固醇吸收抑制剂, 例如依折麦布 (ezetimib); 结合至胆汁酸的物质, 例如考来烯胺、考来替泊及考来维仑; 胆汁酸转运抑制剂; HDL调节活性物质, 例如D4F、反向D4F (reverse D4F)、LXR调节活性物质及FXR调节活性物质; CETP抑制剂, 例如托彻普 (torcetrapib)、JTT-705/达彻普 (dalcetrapib) 或来自WO 2007/005572的化合物12 (anacetrapib); LDL受体调节剂; MTP抑制剂 (例如lomitapide) 及ApoB100反义RNA。

[0473] 阿托伐他汀的剂量通常为1mg至40mg或10mg至80mg, 每日一次。

[0474] 降低血压的组合药物的实例为 β -阻断剂, 例如阿替洛尔、比索洛尔、塞利洛尔、美托洛尔及卡维地洛; 利尿剂, 例如氢氯噻嗪、氯噻酮、希帕胺、呋塞米、吡咯他尼、托拉塞米、螺内酯、依普利酮、阿米洛利及氨苯蝶啶; 钙通道阻断剂, 例如氨氯地平、硝苯地平、尼群地平、尼索地平、尼卡地平、非洛地平、拉西地平、乐卡地平 (lercanipidine)、马尼地平、伊拉地平、尼伐地平、维拉帕米、戈洛帕米及地尔硫卓; ACE抑制剂, 例如雷米普利、赖诺普利、西拉普利、喹那普利、卡托普利、依那普利、贝那普利、培哌普利、福辛普利及群多普利; 以及血管紧张素II受体阻断剂 (ARB), 例如替米沙坦、坎地沙坦、缬沙坦、氯沙坦、厄贝沙坦、奥美沙

坦及依普罗沙坦。

[0475] 替米沙坦的剂量通常为每天20mg至320mg、或40mg至160mg。

[0476] 升高血液中HDL浓度的组合药物实例为胆固醇酯转运蛋白 (CETP) 抑制剂;内皮脂酶抑制剂;ABC1调节剂;LXR α 拮抗剂;LXR β 激动剂;PPAR- δ 激动剂;LXR α/β 调节剂及增加载脂蛋白A-I的表达和/或血浆浓度的物质。

[0477] 用于治疗肥胖的组合药物实例为四氢尼泊司他汀 (tetrahydrolipstatin) (奥利司他);西替利司他 (cetilistat)、阿利茨默 (alizyme);右芬氟拉明;阿索开 (axokine);大麻素受体1拮抗剂,例如CB1拮抗剂利莫纳班 (rimonabant);MCH-1受体拮抗剂;MC4受体激动剂;NPY5以及NPY2拮抗剂(例如韦利贝特 (velneperit)); β 3-AR激动剂,例如SB-418790及AD-9677;5HT2c受体激动剂,例如APD 356/氯卡色林 (lorcaserin);筒箭毒碱抑制剂;Acrp30及脂连素;硬脂酰基CoA去饱和酶 (SCD1) 抑制剂;脂肪酸合酶 (FAS) 抑制剂;CCK受体激动剂;多肽格那啉 (Ghrelin) 受体调节剂;Pyy 3-36;阿立新受体拮抗剂;及特索芬辛 (tesofensine);以及布普品 (bupropion)/纳曲酮,布普品/唑尼沙胺,托吡酯/芬特明和普兰林肽/美曲普汀的双重组合。

[0478] 治疗动脉粥样硬化的组合药物实例为磷脂酶A2抑制剂;酪氨酸激酶抑制剂 (50mg至600mg),例如PDGF-受体-激酶(参见EP-A-564409、WO 98/35958、US 5093330、WO 2004/005281、及WO 2006/041976);oxLDL抗体及oxLDL疫苗;apoA-1Milano;ASA;及VCAM-1抑制剂。

[0479] 本发明的范围并不限于本文所述的具体实施方式。除本文所述的那些以外,那些技术人员由本发明公开内容应可明了本发明的各种修改。这些修改意欲包括于随附的权利要求的范围内。

[0480] 本文所引用的所有专利申请的全文均在此引入作为参考。

[0481] 由以下实施例可明了本发明其它实施方式、特征及优点。以下实施例用于以实施例方式示例性地说明本发明的原理,而非对其加以限制。

[0482] 药理学实施例

[0483] 以下实施例显示本发明的DPP-4抑制剂或组合对血糖控制的有益作用。

[0484] 实施例1:

[0485] 根据第一个实施例,在禁食过夜的雄性Zucker Diabetic Fatty (ZDF) 大鼠 (ZDF/Cr1-Lepr^{fa}) 中进行口服葡萄糖耐量试验。通过尾部取血获得给药前血液样品。以血糖仪测量血糖,且将动物随机分组用于血糖测试(每组n=5)。随后,各组接受单次口服给予的单独媒介(含有3mM HCl和0.015% Polysorbat80的0.5%羟乙基纤维素水溶液)或含有DPP-4抑制剂、或第二种或第三种抗糖尿病药、或DPP-4抑制剂加第二种加任选地第三种抗糖尿病药的组合的媒介。或者,还可在多次给予各个药物之后进行测试,以证明了需要较长时间才能产生明显的抗糖尿病作用,如同噻唑烷二酮的情况。在给药化合物之后30分钟,动物接受口服葡萄糖负荷(2g/kg)。葡萄糖刺激之后30分钟、60分钟、90分钟、120分钟和180分钟,测量尾部血液中的血糖。通过计算反应性葡萄糖AUC来定量葡萄糖波动。数据以平均值 $\pm$ SEM表示。使用双侧非配对学生t检验法 (Student's t test) 来统计比较对照组与活性组。

[0486] 实施例2:

[0487] 根据第二个实施例,在体重为约200g的禁食过夜雄性Sprague Dawley大鼠 (Cr1:

CD(SD))中进行口服葡萄糖耐量试验。通过尾部取血获得给药前血液样品。以血糖仪测量血糖,且将动物随机分组用于血糖测试(每组 $n=5$)。随后,各组接受单次口服给予的单独媒介(含有0.015% Polysorbate 80的0.5%羟乙基纤维素水溶液)或含有DPP-4抑制剂、或第二种或第三种抗糖尿病药、或DPP-4抑制剂加第二种加任选地第三种抗糖尿病药的组合的媒介。或者,各组接受单次口服给予的单独媒介或含有DPP-4抑制剂或第二种抗糖尿病药加第三种抗糖尿病药、或DPP-4抑制剂加第二种抗糖尿病药加第三种抗糖尿病药的组合的媒介。或者,还可在多次给药各个药物之后进行测试,以解释需要较长时间才能出现与噻唑烷二酮情形中一样明显的抗糖尿病作用。在给药化合物之后30分钟,动物接受口服葡萄糖负荷(2g/kg)。葡萄糖刺激之后30分钟、60分钟、90分钟及120分钟,测量尾部血液中的血糖。通过计算反应性葡萄糖AUC来定量葡萄糖波动。数据以平均值 $\pm$ S.E.M表示。由学生t检验法进行统计比较。

[0488] 实施例3:治疗前期糖尿病

[0489] 可使用临床研究测试本发明的药物组合物或组合在治疗以病理性空腹葡萄糖和/或葡萄糖耐量降低为特征的前期糖尿病中的功效。在较短时期(例如2-4周)的研究中,通过在研究的治疗时期结束后测定空腹葡萄糖值和/或餐后或负荷测试(在既定进餐后的口服葡萄糖耐量试验或食物耐受性测试)后的葡萄糖值,且将其与研究开始之前的这些值和/或安慰剂组的这些值比较来检验治疗成功性。此外,可在治疗之前及之后测定果糖胺(fructosamine)值,且与初始值和/或安慰剂值比较。空腹或非空腹葡萄糖含量的显著降低证明了治疗功效。在较长时期(12周或12周以上)的研究中,通过测定HbA1c值、与初始值和/或安慰剂组值比较来测试治疗成功性。与初始值和/或安慰剂值相比,HbA1c值的显著改变证明了本发明的DPP-4抑制剂或组合用于治疗前期糖尿病的功效。

[0490] 实施例4:预防显性II型糖尿病

[0491] 治疗病理性空腹葡萄糖和/或葡萄糖耐量降低(前期糖尿病)患者还追求预防转变成显性II型糖尿病的目标。可在比较性临床研究中调查治疗功效,其中以本发明的药物组合物或组合或安慰剂或非药物疗法或其它药物经超长时期(例如1-5年)的治疗前期糖尿病患者。在治疗期间及治疗结束时,通过测定空腹葡萄糖和/或负荷测试(例如oGTT)进行检验,以确定多少患者显示显性II型糖尿病,即空腹葡萄糖含量 $>125\text{mg/dl}$ 和/或根据oGTT的2小时值 $>199\text{mg/dl}$ 。与一种其它形式的治疗相比,以本发明的DPP-4抑制剂或组合治疗时,显示显性II型糖尿病患者数量的显著减少,证明了预防自前期糖尿病转变成显性糖尿病的功效。

[0492] 实施例5:治疗II型糖尿病

[0493] 以本发明的药物组合物或组合治疗II型糖尿病患者,除了对葡萄糖代谢状况产生快速改善外,还长期预防代谢状况恶化。可在以本发明的药物组合物或组合治疗较长时期(例如3个月至1年或甚至1至6年)以及与其它抗糖尿病药物治疗的患者比较的患者中观察到此结果。若观察到空腹葡萄糖和/或HbA1c值未增加或仅略有增加,则证据表明与其它抗糖尿病药物治疗的患者相比,治疗成功。若与其它药物治疗的患者相比,显著较小百分比的以本发明的药物组合物或组合治疗的患者的葡萄糖代谢状况恶化(例如HbA1c值增至 $>6.5\%$ 或 $>7\%$)至指示需要以额外的口服抗糖尿病药物或胰岛素或胰岛素类似物治疗的程度,则进一步获得证据表明治疗成功。

[0494] 实施例6:治疗胰岛素抵抗

[0495] 在不同时间长度(例如2周至12个月)的临床研究中,使用高胰岛素血症性-正常血糖钳夹研究来检验治疗成功性。与初始值或安慰剂组、或给予不同疗法的组相比,在研究结束时葡萄糖输注速率显著升高,证明了本发明的DPP-4抑制剂、药物组合物或组合治疗胰岛素抵抗的功效。

[0496] 实施例7:治疗高血糖症

[0497] 在不同时间长度(例如1天至24个月)的临床研究中,通过测定空腹葡萄糖或非空腹葡萄糖(例如餐后或oGTT负荷测试后或限定进餐后)检验在高血糖症患者中的治疗成功性。与初始值或安慰剂组、或给予不同疗法的组相比,在研究期间或研究结束时这些葡萄糖值显著降低,证明了本发明的DPP-4抑制剂、药物组合物或组合治疗高血糖症的功效。

[0498] 实施例8:预防微血管或大血管并发症

[0499] 以本发明的DPP-4抑制剂、药物组合物或组合治疗II型糖尿病或前期糖尿病患者,预防或减少了微血管并发症(例如糖尿病性神经病变、糖尿病性视网膜病变、糖尿病性肾病、糖尿病足、糖尿病性溃疡)或大血管并发症(例如心肌梗塞、急性冠状动脉综合征、不稳定型心绞痛、稳定型心绞痛、中风、外周动脉阻塞性疾病、心肌病、心力衰竭、心律失常、血管再狭窄)或降低了发展这些并发症的风险。以本发明的药物组合物或组合长期(例如1-6年)治疗II型糖尿病或前期糖尿病患者,且与已经以其它抗糖尿病药物或安慰剂治疗的患者比较。与以其它抗糖尿病药物或安慰剂治疗的患者相比,单发性或多发性并发症的数量较少,表明治疗成功。在大血管事件、糖尿病足和/或糖尿病性溃疡的情形中,通过既往病史及多种测试方法计算数量。在糖尿病性视网膜病变的情形中,通过对眼底进行电脑控制的照明及评估或其它眼科方法来确定治疗成功性。在糖尿病性神经病变的情形中,除了既往病史及临床检验之外,还可使用例如校准的音叉测量神经传导速率。关于糖尿病性肾病,可在研究开始之前、研究期间及研究结束时研究以下参数:白蛋白分泌、肌酐清除率、血清肌酐值、血清肌酐值加倍所用的时间、直至必须透析所用的时间。

[0500] 实施例9:治疗代谢综合征

[0501] 可在不同时间长度(例如12周至6年)的临床研究中通过测定空腹葡萄糖或非空腹葡萄糖(例如餐后或oGTT负荷测试后或限定进餐后)或HbA1c值来测试本发明的DPP-4抑制剂、药物组合物或组合的功效。与初始值或安慰剂组、或给予不同疗法的组相比,在研究期间或研究结束时这些葡萄糖值或HbA1c值显著降低,证明了活性物质或活性物质的组合治疗代谢综合征的功效。其实例为与研究开始时的初始值或以安慰剂或不同疗法治疗的患者组相比,收缩压和/或舒张压降低、血浆甘油三酯降低、总胆固醇或LDL胆固醇降低、HDL胆固醇升高或体重降低。

[0502] 实施例10a:预防NODAT和/或PTMS及NODAT/PTMS相关并发症

[0503] 以本发明的药物组合物治疗器官移植后的患者,预防了NODAT和/或PTMS及相关并发症的发展。可在比较性临床研究中调查治疗的功效,其中以本发明的药物组合物或安慰剂或非药物疗法或其它药物经超长时间(例如1-5年)治疗移植前患者或刚移植完的患者。在疗法期间及疗法结束时,将评定NODAT、PTMS、微血管及大血管并发症、移植排斥、感染及死亡的发病率。经历这些并发症的患者的数量显著减少,证明了预防NODAT、PTMS及相关并发症发展的功效。

[0504] 实施例10b: NODAT和/或PTMS的治疗预防、延迟或减少相关并发症

[0505] 使用本发明的药物组合物治疗NODAT和/或PTMS患者, 预防、延迟或减少了NODAT/PTMS相关并发症的发展。可在比较性临床研究中调查治疗的功效, 其中以本发明的药物组合物或安慰剂或非药物治疗或其它药物经超长时间(例如1-5年)治疗NODAT和/或PTMS患者。在疗法期间及疗法结束时, 将评定微血管及大血管并发症、移植排斥、感染及死亡的发病率。经历这些并发症的患者的数量显著减少, 证明了预防、延迟或减少NODAT和/或PTMS相关并发症发展的功效。

[0506] 实施例12: 治疗高尿酸血症

[0507] 尿酸含量升高至正常值以上(大于8.3mg/dL或494 μ mol/L)的患者或具有痛风或痛风性关节炎病史且尿酸含量大于6.0mg/dL或357 μ mol/L的患者未来发作痛风或痛风性关节炎的风险高, 且患心血管疾病的风险增加。可以提供目的在于降低血清尿酸含量的疗法, 其为预防未来发作或突发痛风或痛风性关节炎的方法。此外, 降低血清尿酸含量可降低患心血管疾病的风险。为此目的, 以本发明的药物组合物或安慰剂或非药物治疗或其它药物经超长时间(例如6个月至4年)治疗具有高尿酸含量的患者或具有痛风或痛风性关节炎病史的患者。在治疗期间及在治疗结束时, 通过测定血清尿酸含量及痛风或痛风性关节炎的发作次数进行检查。与不同类型的疗法相比, 当以本发明的药物组合物治疗时, 尿酸降低至6.0mg/dL以下和/或痛风或痛风性关节炎发作次数减少, 证明药物组合物具有预防痛风或痛风性关节炎发作或治疗高尿酸血症的功效。

[0508] 实施例13: 利格列汀在啮齿动物模型中改善肝脏脂肪变性

[0509] 肝脏脂肪变性为II型糖尿病患者的标志, 且暗藏非酒精性脂肪肝(NAFLD)的病理。利格列汀为选择性和非肾脏排泄的二肽基肽酶4(DPP-4)的抑制剂。在饮食诱导的肥胖症模型(DIO, 喂食2或3个月)中, 研究了使用利格列汀(3和30mg/kg/天, n=10)治疗4周的效果。在体内通过核磁共振波谱(MRS)和在体外分析肝脏的甘油三酯检测肝脏脂质含量。DPP-4活性受到显著抑制($p<0.001$), 与对照相比, 其被抑制67%-80%和79%-89%(分别为3和30mg/kg)。OGTT试验后血糖水平(AUC)显著($p<0.01$)被抑制16%-20%(3mg/kg/天)和20%-26%(30mg/kg/天)。肝脏脂肪含量(MRS检测)显著降低, 除了在3mg/kg剂量在第2个月的喂食的DIO小鼠中。肝脏脂肪含量(MRS)的显著降低在治疗第2周即可见到。通过MRS测量的肝脏脂质含量与在体外测量的肝脏的甘油三酯含量的相关系数为 $r^2=0.565$ ($p<0.0001$)。

[0510] 在第三个研究中, 在利格列汀治疗(3mg/kg/天)14天后分析ob/ob小鼠, 且进行盲法组织学评分(脂肪含量的严重性和等级, 炎症的标记)。DPP-4活性被抑制了80%且血糖AUC降低了25%。组织学评分揭示了对比对照(3 ± 0.18 , n=10), 利格列汀组(2.2 ± 0.13 , n=9, $p<0.01$)较少的肝脏脂肪变性和炎症。总之, 在两个不同的啮齿动物模型中, 利格列汀显著降低肝脏脂肪含量和组织学NAFLD, 可能是由于肝脏特殊的胰岛素致敏效应所致。肝脏脂肪变性的逆转支持在II型糖尿病以及NAFLD患者中使用利格列汀。

[0511] 制剂实施例

[0512] 可类似于本领域中已知方法获得的以下制剂的实施例用于更详细地说明本发明, 而非将本发明局限于这些实施例的内容中。术语“活性物质”表示一种或多种本发明化合物, 即表示本发明的DPP-4抑制剂或第二种或第三种抗糖尿病化合物或两种或三种这些活性成份的组合, 例如选自如表1或2中所列的组合。DPP-4抑制剂利格列汀的其它合适的制剂

可如申请W0 2007/128724中所公开的制剂,将该申请的公开内容引入本文作为参考。其它DPP-4抑制剂的其它合适的制剂为可市售购得的制剂,或上文“现有技术”段落中引用的专利申请中所述的制剂,或文献中所述的那些制剂,例如现刊“**Rote Liste[®]**”(Germany)或“Physician’s Desk Reference”中所公开的制剂。

[0513] 实施例1:每10ml含有75mg活性物质的干燥安瓿

[0514] 组成:

[0515] 活性物质 75.0mg

[0516] 甘露糖醇 50.0mg

[0517] 注射用水 补足10.0ml

[0518] 制备:

[0519] 将活性成份及甘露糖醇溶解于水中。封装后,将溶液冷冻干燥。为了制得即用型溶液,将产物溶解于注射用水中。

[0520] 实施例2:每2ml含有35mg活性物质的干燥安瓿

[0521] 组成:

[0522] 活性物质 35.0mg

[0523] 甘露糖醇 100.0mg

[0524] 注射用水 补足2.0ml

[0525] 制备:

[0526] 将活性物质及甘露糖醇溶解于水中。封装后,将溶液冷冻干燥。

[0527] 为了制得即用型溶液,将产物溶解于注射用水中。

[0528] 实施例3:含有50mg活性物质的片剂

[0529] 组成:

(1)活性物质 50.0 mg

(2)甘露糖醇 98.0 mg

(3)玉米淀粉 50.0 mg

[0530] (4)聚乙烯吡咯烷酮 15.0 mg

(5)硬脂酸镁 2.0 mg

215.0 mg

[0531] 制备:

[0532] 将(1)、(2)及(3)与(4)的水溶液混合在一起且制粒。向经干燥制粒材料中添加(5)。由此混合物压制片剂,这些片剂为双平面的、双侧有刻面且在一侧上有分割凹痕。

[0533] 片剂直径:9mm。

[0534] 实施例4:含有350mg活性物质的片剂

[0535] 制剂:

[0536]	(1)活性物质	350.0 mg
	(2)甘露糖醇	136.0 mg
	(3)玉米淀粉	80.0 mg
	(4)聚乙烯吡咯烷酮	30.0 mg
	(5)硬脂酸镁	4.0 mg
		600.0 mg

[0537] 将(1)、(2)及(3)与(4)的水溶液混合在一起且制粒。向经干燥制粒材料中添加(5)。由此混合物压制片剂,这些片剂为双平面的、双侧有刻面且在一侧上具有分割凹痕。

[0538] 片剂直径:12mm。

[0539] 实施例5:含有50mg活性物质的胶囊

[0540] 组成:

[0541]	(1)活性物质	50.0 mg
	(2)干燥的玉米淀粉	58.0 mg
	(3)甘露糖醇	50.0 mg
	(4)硬脂酸镁	2.0 mg
		160.0 mg

[0542] 制备:

[0543] 以(3)研磨(1)。在剧烈混合下,将此研磨物添加至(2)与(4)的混合物中。在胶囊填充机中将此粉末混合物封装至3号硬明胶胶囊中。

[0544] 实施例6:含有350mg活性物质的胶囊

[0545] 组成:

[0546]	(1)活性物质	350.0 mg
	(2)干燥的玉米淀粉	46.0 mg
	(3)甘露糖醇	30.0 mg
	(4)硬脂酸镁	4.0 mg
		430.0 mg

[0547] 制备:

[0548] 以(3)研磨(1)。在剧烈混合下,将此研磨物添加至(2)与(4)的混合物中。在胶囊填充机中将此粉末混合物封装至0号硬明胶胶囊中。

[0549] 综上所述,本申请包括但不限于以下技术项:

[0550] 1. 药物组合物,其包含:

[0551] (a) DPP-4抑制剂,

[0552] 以及,任选地,

[0553] (b) 选自组G3的第二种抗糖尿病药,其包括双胍、噻唑烷二酮、磺酰脲、列奈、 α -葡

葡萄糖苷酶抑制剂和GLP-1类似物,以及,任选地,

[0554] (c)选自组G3的不同于(b)的第三种抗糖尿病药,其包括双胍、噻唑烷二酮、磺酰脲、列奈、 α -葡萄糖苷酶抑制剂和GLP-1类似物,

[0555] 或其药学上可接受的盐。

[0556] 2.技术项1的药物组合物,其包含:

[0557] (a)DPP-4抑制剂,

[0558] 以及,任选地,

[0559] (b)选自组G3的第二种抗糖尿病药,其包括双胍(尤其是二甲双胍)、噻唑烷二酮、磺酰脲、列奈、 α -葡萄糖苷酶抑制剂和GLP-1类似物,以及,任选地,

[0560] (c)不同于(b)的第三种抗糖尿病药,其选自二甲双胍、磺酰脲、吡格列酮、罗格列酮、瑞格列奈、那格列奈、阿卡波糖、伏格列波糖、米格列醇和GLP-1类似物,

[0561] 或其药学上可接受的盐。

[0562] 3.技术项1的药物组合物,其包含:

[0563] (a)DPP-4抑制剂,

[0564] 以及,任选地,

[0565] (b)第二种抗糖尿病药,其选自二甲双胍、磺酰脲、吡格列酮、罗格列酮、瑞格列奈、那格列奈、阿卡波糖、伏格列波糖、米格列醇和GLP-1类似物,以及,任选地,

[0566] (c)选自组G3的不同于(b)的第三种抗糖尿病药,其包括双胍(尤其是二甲双胍)、噻唑烷二酮、磺酰脲、列奈、 α -葡萄糖苷酶抑制剂和GLP-1类似物,

[0567] 或其药学上可接受的盐。

[0568] 4.技术项1、2或3的药物组合物,其包含

[0569] (a)DPP-4抑制剂,

[0570] 以及,任选地,

[0571] (b)第二种抗糖尿病药,其选自二甲双胍、磺酰脲和吡格列酮,以及,任选地,

[0572] (c)不同于(b)的第三种抗糖尿病药,其选自二甲双胍、磺酰脲、吡格列酮、罗格列酮、瑞格列奈、那格列奈、阿卡波糖、伏格列波糖、米格列醇和GLP-1类似物,

[0573] 或其药学上可接受的盐。

[0574] 5.技术项1-4中任一项的药物组合物,其包含

[0575] (a)DPP-4抑制剂,

[0576] 以及,任选地,

[0577] (b)第二种抗糖尿病药,其选自二甲双胍和吡格列酮,以及,任选地,

[0578] (c)不同于(b)的第三种抗糖尿病药,其选自二甲双胍、磺酰脲和吡格列酮,

[0579] 或其药学上可接受的盐。

[0580] 6.技术项1、2或3的药物组合物,其中所述第二种和/或第三种抗糖尿病药选自二甲双胍、吡格列酮、罗格列酮、曲格列酮、环格列酮、格列本脲、甲苯磺丁脲、格列美脲、格列吡嗪、格列喹酮、甲磺二冰脲、降糖灵、格列派特、格列齐特、那格列奈、瑞格列奈、米格列奈、阿卡波糖、伏格列波糖、米格列醇、艾塞那肽、利拉鲁肽、他司鲁肽、塞马鲁肽、阿必鲁肽和利司鲁肽,或一种上述治疗剂的药学上可接受的盐。

[0581] 7.技术项1-6中任一项的药物组合物,其中所述DPP-4抑制剂选自组G2,包括利格

列汀、西他列汀、维格列汀、阿格列汀、萨格列汀、卡格列汀、美格列汀、戈塞列汀、特力列汀和度格列汀,或一种上述DPP-4抑制剂的药学上可接受的盐,或其前药。

[0582] 8. 上述技术项中任一项的药物组合物,还包括一种或多种药学上可接受的载体。

[0583] 9. 上述技术项中任一项的药物组合物,其特征在于所述组合物适合同时或依次使用所述成分。

[0584] 10. 上述技术项中任一项的药物组合物,其特征在于所述成分以单一剂型或各自以独立剂型存在。

[0585] 11. 上述技术项中任一项的药物组合物,其特征在于所述DPP-4抑制剂和所述第二种抗糖尿病药以单一剂型存在,且所述第三种抗糖尿病药以独立剂型存在。

[0586] 12. 在需要的患者中预防代谢障碍、减缓其进展、延迟或治疗该代谢障碍的方法,所述代谢障碍选自I型糖尿病、II型糖尿病、葡萄糖耐量降低、空腹血糖异常、高血糖症、餐后高血糖症、超重、肥胖症和代谢综合征,其特征在于技术项7的DPP-4抑制剂,以及,任选地,技术项1-6中任一项的第二种抗糖尿病药,以及,任选地,技术项1-6中任一项的第三种抗糖尿病药以组合,包括交替给予所述患者。

[0587] 13. 在需要的患者中改善血糖控制和/或降低空腹血浆葡萄糖、餐后血浆葡萄糖和/或糖基化血红蛋白HbA1c的方法,其特征在于技术项7的DPP-4抑制剂,以及,任选地,技术项1-6中任一项的第二种抗糖尿病药,以及,任选地,技术项1-6中任一项的第三种抗糖尿病药以组合,包括交替给予所述患者。

[0588] 14. 在需要的患者中预防、减缓、延迟或逆转葡萄糖耐量降低、空腹血糖异常、胰岛素抵抗和/或由代谢综合征进展为II型糖尿病的方法,其特征在于技术项7的DPP-4抑制剂,以及,任选地,技术项1-6中任一项的第二种抗糖尿病药,以及,任选地,技术项1-6中任一项的第三种抗糖尿病药以组合,包括交替给予所述患者。

[0589] 15. 在需要的患者中预防以下的病症或障碍、减缓该病症或障碍进展、延迟或治疗该病症或障碍的方法:糖尿病并发症,例如白内障和微血管及大血管疾病,例如肾病、视网膜病变、神经病变、组织缺血、糖尿病足、动脉硬化、心肌梗塞、急性冠状动脉综合征、不稳定型心绞痛、稳定型心绞痛、中风、外周动脉阻塞性疾病、心肌病、心力衰竭、心律失常和血管再狭窄,其特征在于技术项7的DPP-4抑制剂,以及,任选地,技术项1-6中任一项的第二种抗糖尿病药,以及,任选地,技术项1-6中任一项的第三种抗糖尿病药以组合,包括交替给予所述患者。

[0590] 16. 在需要的患者中降低体重和/或身体脂肪、或预防体重和/或身体脂肪增加、或促进降低体重和/或身体脂肪的方法,其特征在于技术项7的DPP-4抑制剂,以及,任选地,技术项1-6中任一项的第二种抗糖尿病药,以及,任选地,技术项1-6中任一项的第三种抗糖尿病药以组合,包括交替给予所述患者。

[0591] 17. 在需要的患者中预防、减缓、延迟或治疗胰腺 β 细胞退化和/或胰腺 β 细胞功能降低、和/或改善和/或恢复或保护胰腺 β 细胞功能、和/或恢复胰腺胰岛素分泌功能的方法,其特征在于技术项7的DPP-4抑制剂,以及,任选地,技术项1-6中任一项的第二种抗糖尿病药,以及,任选地,技术项1-6中任一项的第三种抗糖尿病药以组合,包括交替给予所述患者。

[0592] 18. 在需要的患者中预防、减缓、延迟或治疗由肝脏或异位脂肪异常蓄积引起的疾

病或病症的方法,其特征在于技术项7的DPP-4抑制剂,以及,任选地,技术项1-6中任一项的第二种抗糖尿病药,以及,任选地,技术项1-6中任一项的第三种抗糖尿病药以组合,包括交替给予所述患者。

[0593] 19. 在需要的患者中保持和/或改善胰岛素敏感性和/或治疗或预防高胰岛素血症和/或胰岛素抵抗的方法,其特征在于技术项7的DPP-4抑制剂,以及,任选地,技术项1-6中任一项的第二种抗糖尿病药,以及,任选地,技术项1-6中任一项的第三种抗糖尿病药以组合,包括交替给予所述患者。

[0594] 20. 技术项1至11中任一项的药物组合物在制备用于在需要的患者中实现以下目的的药物中的用途:

[0595] -预防选自以下的代谢障碍、减缓该代谢障碍的进展、延迟或治疗该代谢障碍:I型糖尿病、II型糖尿病、葡萄糖耐量降低、空腹血糖异常、高血糖症、餐后高血糖症、超重、肥胖症和代谢综合征;或

[0596] -改善血糖控制和/或降低空腹血浆葡萄糖、餐后血浆葡萄糖和/或糖基化血红蛋白HbA1c;或

[0597] -预防、减缓、延迟或逆转葡萄糖耐量降低、胰岛素抵抗和/或代谢综合征进展成II型糖尿病;或

[0598] -预防选自以下的病症或障碍、减缓该病症或障碍进展、延迟或治疗该病症或障碍:糖尿病并发症,例如白内障及微血管及大血管疾病,例如肾病、视网膜病变、神经病变、学习和记忆受损、神经变性或认知障碍、心血管或脑血管疾病、组织缺血、糖尿病足或溃疡、动脉硬化、高血压、内皮功能障碍、心肌梗塞、急性冠状动脉综合征、不稳定型心绞痛、稳定型心绞痛、中风、外周动脉阻塞性疾病、心肌病、心力衰竭、心律失常及血管再狭窄;或

[0599] -降低体重和/或身体脂肪、或预防体重和/或身体脂肪增加、或促进降低体重和/或身体脂肪;或

[0600] -预防、减缓、延迟或治疗胰腺 β 细胞退化和/或胰腺 β 细胞功能降低,和/或改善和/或恢复或保护胰腺 β 细胞功能和/或恢复胰腺胰岛素分泌功能;或

[0601] -预防、减缓、延迟或治疗由肝脏或异位脂肪异常蓄积引起的疾病或病症;或

[0602] -保持和/或改善胰岛素敏感性和/或治疗或预防高胰岛素血症和/或胰岛素抵抗;或

[0603] -预防移植后新发作的糖尿病(NODAT)和/或移植后的代谢综合征(PTMS)、减缓其进展、延迟或治疗这些病症;或

[0604] -预防、延迟或减少NODAT和/或PTMS相关并发症,包括微血管及大血管疾病及事件、移植排斥、感染及死亡;或

[0605] -治疗高尿酸血症及高尿酸血症相关病症。

[0606] 21. 技术项12-19中任一项的方法或技术项20的用途,其中所述患者为诊断患有一种或多种选自超重、肥胖症、内脏肥胖症及腹部肥胖症的病症的个体。

[0607] 22. 技术项12-19中任一项的方法或技术项20的用途,其中所述患者为显示一种、两种或多种以下病症的个体:

[0608] (a) 空腹血糖或血清葡萄糖浓度大于100或110mg/dL,尤其大于125mg/dL;

[0609] (b) 餐后血浆葡萄糖等于或大于140mg/dL;

[0610] (c) HbA1c值等于或大于6.5%，尤其等于或大于7.0%。

[0611] 23. 技术项12-19中任一项的方法或技术项20的用途，其中所述患者为存在一种、两种、三种或多种以下病症的个体：

[0612] (a) 肥胖症、内脏肥胖症和/或腹部肥胖症，

[0613] (b) 甘油三酯血液含量 $\geq 150\text{mg/dL}$ ，

[0614] (c) 女性患者HDL-胆固醇血液含量 $< 40\text{mg/dL}$ 和男性患者 $< 50\text{mg/dL}$ ，

[0615] (d) 收缩压 $\geq 130\text{mm Hg}$ 且舒张压 $\geq 85\text{mm Hg}$ ，

[0616] (e) 空腹血糖含量 ≥ 100 或 110mg/dL 。

[0617] 24. 技术项12-19中任一项的方法或技术项20的用途，其中所述患者尽管已进行饮食及运动治疗或尽管已进行第二种或第三种抗糖尿病药的单一疗法，但血糖控制仍不充分。

[0618] 25. 技术项12-19中任一项的方法或技术项20的用途，其中所述患者尽管已进行饮食及运动治疗或尽管已进行第二种和第三种抗糖尿病药的双重疗法，但血糖控制仍不充分。

[0619] 26. 技术项12-19中任一项的双重组合方法或技术项20的双重组合的用途，其中所述患者尽管已进行饮食及运动治疗或尽管已进行DPP-4抑制剂或第二种或第三种抗糖尿病药中任一种的单一疗法或尽管已进行第二种和第三种抗糖尿病药的双重疗法，但血糖控制仍不充分。

[0620] 27. 技术项12-19中任一项的三重组合方法或技术项20的三重组合的用途，其中所述患者尽管已进行饮食及运动治疗或尽管已进行DPP-4抑制剂或第二种或第三种抗糖尿病药中任一种的单一疗法或尽管已进行选自DPP-4抑制剂、第二种和第三种抗糖尿病药中两种药物的组合疗法，但血糖控制仍不充分。

[0621] 28. 上述技术项中任一项的药物组合物、组合、方法或用途，其中所述DPP-4抑制剂为利格列汀。