



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 (11)證書號數：TW I618537 B

(45)公告日：中華民國 107 (2018) 年 03 月 21 日

(21)申請案號：100122087

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 06 月 23 日

(51)Int. Cl. : A61K31/522 (2006.01)

A61K38/28 (2006.01)

A61P3/10 (2006.01)

(30)優先權：2010/06/24 歐洲專利局

10167243.4

(71)申請人：百靈佳殷格翰國際股份有限公司 (德國) BOEHRINGER INGELHEIM
INTERNATIONAL GMBH (DE)

德國

(72)發明人：克林 湯瑪斯 KLEIN, THOMAS (DE) ; 馬克 麥可 MARK, MICHAEL (DE) ; 湯
瑪斯 里歐 THOMAS, LEO (DE)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

WO 2010/015664A1

審查人員：俞樹生

申請專利範圍項數：33 項 圖式數：1 共 83 頁

(54)名稱

糖尿病治療

DIABETES THERAPY

(57)摘要

本發明係關於治療及/或預防代謝疾病之方法，該方法包含組合投與 DPP-4 抑制劑及長效胰島素。本發明進一步係關於用於皮下或經皮用途之 DPP-4 抑制劑。

The present invention relates to methods for treating and/or preventing metabolic diseases comprising the combined administration of a DPP-4 inhibitor and a long-acting insulin. The invention further relates to a DPP-4 inhibitor for subcutaneous or transdermal use.

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於治療及/或預防代謝疾病，尤其2型糖尿病及/或其相關病狀(例如糖尿病併發症)之方法，其包含組合投與長效胰島素(諸如甘精胰島素(insulin glargine)或地特胰島素(insulin detemir))及某一DPP-4抑制劑，係關於包含該等活性組分之醫藥組合物及組合，且係關於其某些治療性用途。

此外，本發明係關於改善有需要之患者(1型糖尿病、LADA或尤其2型糖尿病患者)的血糖控制及/或預防該患者之諸如微血管病變及大血管病變(例如糖尿病性腎病變、視網膜病變或神經病變，或腦血管或心血管併發症，諸如心肌梗塞、中風或血管性死亡或住院治療)之糖尿病併發症、降低該等併發症之風險、減緩該等併發症之進展、延遲該等併發症之發作或治療該等併發症之方法，該方法包含組合(例如分開、同時或依序)投與長效胰島素(諸如甘精胰島素或地特胰島素)及某一DPP-4抑制劑。

此外，本發明係關於用於皮下或經皮(全身性)治療性用途，尤其用於治療及/或預防本文所述代謝疾病之某一DPP-4抑制劑。

此外，本發明係關於用於例如每天一次、每隔一天一次、每週三次、每週兩次或每週一次，較佳少於每天一次皮下投與(特定言之皮下注射)之某一DPP-4抑制劑。

此外，本發明係關於用於例如每天一次、每隔一天一

次、每週三次、每週兩次或每週一次，較佳少於每天一次經皮投與之某一DPP-4抑制劑。

此外，本發明係關於非經腸(較佳皮下)傳遞裝置，較佳皮下注射裝置，其可有或無針(例如基於針之筆式注射器或噴射/無針注射器)，含有長效胰島素及某一DPP-4抑制劑及視情況選用之一或多種醫藥學上可接受之載劑及/或稀釋劑。

此外，本發明係關於經皮傳遞裝置(例如經皮貼片或凝膠)，其含有長效胰島素及某一DPP-4抑制劑及視情況選用之一或多種醫藥學上可接受之載劑及/或稀釋劑。

此外，本發明係關於各如本文所定義之DPP-4抑制劑及/或長效胰島素，其係用於如本文所述之組合治療。

【先前技術】

2型糖尿病為由涉及胰島素抗性之雙重內分泌效應及胰島素分泌異常結果不能滿足使血漿葡萄糖含量維持在正常範圍內之需求的複雜病理生理學所引起之常見慢性及進行性疾病。此導致慢性高血糖症及其相關微血管及大血管併發症或慢性損傷，諸如糖尿病性腎病變、視網膜病變或神經病變或大血管(例如心血管或腦血管)併發症。血管疾病組分起顯著作用，但並非糖尿病相關病症範圍內之唯一因素。高頻率之併發症導致預期壽命明顯減少。糖尿病由於糖尿病誘發之併發症而成為目前工業化國家中成年發作型視力降低、腎衰竭及截肢之最常見病因，且與心血管疾病風險增加2至5倍相關。

2型糖尿病之治療通常始於飲食及運動，之後口服抗糖尿病單一治療，且儘管習知單一治療最初可控制一些患者之血糖，然而其仍與高繼發性失敗率相關。維持血糖控制之單一藥劑治療之限制至少在一些患者中可藉由組合多種藥物以達成用單一藥劑長期治療期間不能維持之血糖降低來克服持續有限時間。可用資料證明以下結論，在大多數患有2型糖尿病之患者中，當前單一治療將失敗且將需要用多種藥物治療。

但因為2型糖尿病為進行性疾病，所以即使對習知組合治療有良好初始反應之患者最終仍需要增加劑量或進一步用胰島素治療，此係因為血糖含量極難維持長時間穩定。儘管現有組合治療有可能增強血糖控制，但其並非沒有限制(尤其對於長期功效)。此外，傳統治療可能顯示諸如低血糖症或體重增加之副作用的風險增加，該情況可能會損害其功效及可接受性。

因此，對於許多患者，此等現有藥物治療儘管治療但仍導致代謝控制逐漸惡化，且不能充分控制代謝狀態，尤其不能長期控制，且因此儘管有習知口服或非口服抗糖尿病藥物但仍未能達成及維持晚期或後期2型糖尿病(包括血糖控制不當之糖尿病)之血糖控制。

因此，儘管加強治療高血糖症可降低慢性損傷之發生率，但許多患有2型糖尿病之患者一直不能獲得適當治療，部分是因為習知抗高血糖藥治療存在長期功效、耐受性及給藥不方便之限制。

在患有2型糖尿病之患者中，治療失敗之此高發生率為高比率之長期高血糖症相關併發症或慢性損傷(包括微血管及大血管併發症，諸如糖尿病性腎病變、視網膜病變或神經病變、或腦血管或心血管併發症，諸如心肌梗塞、中風或死亡)的主要促因。

習用於治療(諸如第一線或第二線、及/或單一或(初始或附加)組合治療)之口服抗糖尿病藥物包括(但不限於)二甲雙胍(metformin)、磺醯脲(sulphonylureas)、噻唑啉二酮(thiazolidinediones)、格列奈(glinides)及 α -葡萄糖苷酶抑制劑。

習用於治療(諸如第一線或第二線、及/或單一或(初始或附加)組合治療)中之非口服(通常注射)抗糖尿病藥物包括(但不限於)GLP-1或GLP-1類似物及胰島素或胰島素類似物。

然而，此等習知抗糖尿病或抗高血糖劑之使用可能與各種不良作用相關。舉例而言，二甲雙胍可能與乳酸中毒或胃腸副作用相關；磺醯脲、格列奈及胰島素或胰島素類似物可能與低血糖症及體重增加相關；噻唑啉二酮可能與水腫、骨折、體重增加及心臟衰竭/心臟影響相關；且 α -葡萄糖苷酶阻斷劑及GLP-1或GLP-1類似物可能與胃腸不良作用(例如消化不良、胃腸積氣或腹瀉、或噁心或嘔吐)相關。

因此，在此項技術中仍需要提供有效、安全且耐受之抗糖尿病治療。

此外，在2型糖尿病之治療中，需要有效治療病狀，避

免該病狀固有之併發症且使疾病進展延遲。

此外，在2型糖尿病之治療中，需要持續改善糖尿病表型、血糖及/或代謝控制、及/或(血液)葡萄糖型態(較佳長期及/或在慢性治療期間)。

此外，仍需要抗糖尿病治療不僅預防糖尿病晚期常見之長期併發症，而且為已發生併發症(諸如腎臟損傷)或有發生併發症風險之彼等糖尿病患者之治療選擇。

此外，仍需要預防或降低與習知抗糖尿病治療相關之不良作用的風險。

亦稱為CD26之酶DPP-4(二肽基肽酶IV)為已知導致自許多在N末端具有脯胺酸或丙胺酸殘基之蛋白質之N末端裂解二肽的絲胺酸蛋白酶。由於此性質，故DPP-4抑制劑干擾生物活性肽(包括肽GLP-1)之血漿含量且視為用於治療糖尿病之有前景的藥物。

舉例而言，DPP-4抑制劑及其用途揭示於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或WO 2009/121945中。

【發明內容】

本發明含義內之長效胰島素係指通常在約1至6小時內開始起效且通常有效長達24小時或24小時以上(例如長達36小時)之胰島素或胰島素類似物之調配物。長效胰島素通常提供一定程度之連續胰島素活性(長達24至36小時)且通常在約8至12小時、有時更長時間之後以最大強度(平坦作用型態)起作用。長效胰島素通常在早晨或就寢之前投與。長效胰島素之實例可包括(但不限於)作為胰島素類似物之甘精胰島素、地特胰島素或德谷胰島素(insulin degludec)，及作為調配用於緩慢吸收之常規人類胰島素之特慢胰島素(ultralente insulin)。長效胰島素適於提供與飲食胰島素要求不同之基礎胰島素要求(例如控制高血糖症)。長效胰島素通常可在每天兩次或一次、每週三次以上至每週一次(超長效胰島素)範圍內投與。胰島素之投藥途徑可包括(但不限於)侵襲性傳遞(諸如經由非經腸途徑，較佳經由皮下注射)或非侵襲性傳遞(諸如經由經口、頰內/舌下、肺部、鼻內或經皮(例如經由離子導入療法、超音波電滲法或囊泡載體)途徑)，其中皮下可注射長效胰島素較佳。

在一實施例中，本發明之長效胰島素係指此項技術中已知之任何基礎胰島素，較佳具有基礎釋放型態之胰島素。基礎釋放型態係指胰島素或胰島素類似物自調配物釋放至患者全身循環之動力學、量及速率。在患者平均血漿胰島素含量隨時間之圖中，基礎釋放型態通常具有最小峰(通常稱為「無峰型態」或「平坦型態」)，且長期緩慢連續

地釋放胰島素。

在另一實施例中，長效胰島素為人類胰島素之醯化衍生物。醯化胰島素衍生物可為親脂性基團連接至位置B29之離胺酸殘基之胰島素衍生物。市售產品為Levemir[®]，其包含Lys^{B29}(N^ε-十四醯基)消(B30)人類胰島素(參見地特胰島素)。另一實例為N^{εB29}-(N^α-(ω-羧基十五醯基)-L-γ-麩胺醯基)消(B30)人類胰島素(參見德谷胰島素)。

在另一實施例中，長效胰島素為包含諸如Arg之帶正電荷胺基酸連接至B鏈之C末端的胰島素。市售產品為Lantus[®]，其包含Gly^{A21}、Arg^{B31}、Arg^{B32}人類胰島素(參見甘精胰島素)。

甘精胰島素(由Sanofi-Aventis以LANTUS[®]銷售)已批准及銷售用於每天一次皮下投與。甘精胰島素提供相對恆定之降葡萄糖活性持續24小時且可在一天之中的任何時間投與，只要其在每天的同一時間投與。

地特胰島素(由Novo Nordisk以LEVEMIR[®]銷售)已批准及銷售用於每天兩次或每天一次、較佳隨晚餐或在就寢時皮下投與。

德谷胰島素(NN1250)為中性、可溶性超長效胰島素，作用持續時間在24小時以上。德谷胰島素具有極平坦、可預測且平滑之作用型態。其意欲每天皮下投與一次或一次以下(例如一週三次)。

另外，長效胰島素之其他實例可包括(但不限於)

- 用高分子量聚(乙二醇)衍生物進行聚乙二醇化之賴脯胰

島素(insulin lispro)，尤其如 WO 2009/152128(其揭示內容併入本文中)中所揭示，諸如式 P-[(A)-(B)]之聚乙二醇化賴脯胰島素化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 A 為賴脯胰島素之 A 鏈，B 為賴脯胰島素之 B 鏈，且 P 為分子量在約 17,5 kDa 至約 40 kDa 範圍內之 PEG，且其中 A 及 B 適當交聯且 P 經由胺基甲酸酯共價鍵連接至 B 之位置 28 的離胺酸之 ϵ 胺基；

- 醯胺化甘精胰島素，尤其呈 Gly^{A21}、Arg^{B31}、Arg^{B32}-NH₂ 人類胰島素(甘精胰島素醯胺，亦即甘精胰島素之 B 鏈之 C 末端經醯胺化)形式，如 WO 2008/006496 或 WO 2008/006496(其揭示內容併入本文中)中所揭示；

- Lys^{B29}(N ^{ϵ} -石膽醯基- γ -Glu)消(B30)人類胰島素或 N ^{ϵ} B²⁹- ω -羧基十五醯基- γ -胺基-丁醯基消(B30)人類胰島素；或

- 醯胺化胰島素類似物，如 WO 2009/087082(其揭示內容併入本文中)所揭示，尤其選自技術方案 14 者，或如 WO 2009/087081(其揭示內容併入本文中)所揭示，尤其選自技術方案 16 者。

長效胰島素類似物通常作為基礎抗糖尿病治療給予 2 型糖尿病、1 型糖尿病或成年發作型潛伏性自體免疫性糖尿病(latent autoimmune diabetes with onset in adults; LADA)患者，以控制不發生食物攝入時的血糖。如上文所提及，此類型之胰島素提供一定程度之連續胰島素活性長達 36 小時。長效胰島素在約 8 至 12 小時後以最大強度起作用。因為其優勢，所以認為用此等胰島素類似物治療可產

生有益作用，例如較少低血糖症、較少體重增加或更加代謝控制，從而可能產生較少晚期糖尿病併發症，諸如關於眼睛、腎臟或足之問題及心肌梗塞、中風或死亡。DPP-4抑制劑為一群不同抗糖尿病藥，然而亦經由胰島素增加機制及限制對觸發內源性胰島素分泌仍起作用之 β 細胞來起作用。在食物攝入期間DPP-4抑制劑經由GLP-1增加及後續機制降低升糖素含量且降低餐後葡萄糖峰值。由此，該兩種原理之組合為控制有效空腹及餐後葡萄糖含量之有利方法。此外，藉由互補作用方式，可達成葡萄糖耐受性改善、代謝(血糖)狀態改善及/或持續功效及/或維持較長時間。利拉利汀(Linagliptin)為證明可每天、每隔一天或甚至更長時間投與一次之優良藥物動力學概況(例如半衰期長達72小時，化學計量可逆結合至DPP-4蛋白質)之唯一DPP-4抑制劑。另外，各種DPP-4受質(例如SDF-1、BNP)已顯示在抑制DPP-4後具有增加之半衰期及作用，且因此對心血管結果可能具有額外益處。因此，認為根據本發明利拉利汀與胰島素之組合會進一步減少後期大血管併發症。

在糖尿病治療之監測中，HbA1c值，亦即血色素B鏈之非酶促糖化作用之產物具有特殊重要性。因為其形成基本上取決於血糖含量及紅血球之壽命，所以在「血糖記憶」之意義上HbA1c反映先前4至12週之平均血糖含量。HbA1c含量已藉由較高強度之糖尿病治療長期良好控制(亦即<樣品中總血色素之6.5%)的糖尿病患者更顯著避免發生糖尿

病性微血管病變。糖尿病之可用治療可使糖尿病患者之HbA1c含量平均改善約1.0-1.5%。在所有糖尿病患者中，HbA1C含量之此降低不足以使其達到<7.0%、較佳<6.5%且更佳<6% HbA1c之所需目標範圍。

在本發明之含義內，不當或不足血糖控制意謂特定言之患者顯示HbA1c值高於6.5%、特定言之高於7.0%、甚至更佳高於7.5%、尤其高於8%之病狀。具有不當或不足血糖控制之患者的一實施例包括(但不限於)HbA1c值為7.5至10%(或在另一實施例中為7.5至11%)之患者。控制不當之患者的一特殊子實施例係指具有不良血糖控制之患者，其包括(但不限於)HbA1c值 $\geq 9\%$ 之患者。

在血糖控制內，除改善HbA1c含量之外，2型糖尿病患者之其他推薦治療目的為改善空腹血漿葡萄糖(FPG)及餐後血漿葡萄糖(PPG)含量達到正常含量或儘可能接近正常含量。餐前(空腹)血漿葡萄糖之推薦所需目標範圍為70至130 mg/dL(或90至130 mg/dL)或<110 mg/dL，且餐後2小時血漿葡萄糖之推薦所需目標範圍為<180 mg/dL或<140 mg/dL。

在一實施例中，本發明含義內之糖尿病患者可包括先前未用抗糖尿病藥物治療之患者(未經藥物處理之患者)。因此，在一實施例中，本文所述之治療可用於未處理患者。在另一實施例中，本發明含義內之糖尿病患者可包括患有晚期或後期2型糖尿病之患者(包括曾因習知抗糖尿病治療失敗之患者)，諸如經一種、兩種或兩種以上如本文所定

義之習知口服及/或非口服抗糖尿病藥物進行血糖控制仍不當之患者，諸如儘管用二甲雙胍、噻唑啉二酮(尤其吡格列酮(pioglitazone))、磺醯脲、格列奈、GLP-1或GLP-1類似物、胰島素或胰島素類似物或 α -葡糖苷酶抑制劑進行(單一)治療或儘管用二甲雙胍/磺醯脲、二甲雙胍/噻唑啉二酮(尤其吡格列酮)、磺醯脲/ α -葡糖苷酶抑制劑、吡格列酮/磺醯脲、二甲雙胍/胰島素、吡格列酮/胰島素或磺醯脲/胰島素進行雙重組合治療仍具有不足血糖控制之患者。因此，在一實施例中，本文所述之治療可用於經歷治療，例如如本文所提及之習知口服及/或非口服抗糖尿病單一或雙重或三重組合藥物的患者。

本發明含義內之糖尿病患者之另一實施例係指不宜進行二甲雙胍治療之患者，包括

- 禁忌二甲雙胍治療之患者，例如根據標籤具有一或多種二甲雙胍治療禁忌症之患者，諸如具有至少一種選自以下之禁忌症之患者：

腎病、腎臟損傷或腎臟功能障礙(例如如局部批准之二甲雙胍之產品資訊所說明)，

脫水，

不穩定性或急性充血性心臟衰竭，

急性或慢性代謝性酸中毒，及

遺傳性半乳糖不耐；

及

- 罹患一或多種歸因於二甲雙胍之不耐受副作用、尤其與

二甲雙胍相關之胃腸副作用之患者，諸如罹患至少一種選自以下之胃腸副作用的患者：

噁心，

嘔吐，

腹瀉，

腸氣，及

嚴重腹部不適。

可接受本發明治療之糖尿病患者之另一實施例可包括(但不限於)正常二甲雙胍治療不適當之彼等糖尿病患者，諸如由於對二甲雙胍之耐受性降低、不耐受或禁忌症或由於腎臟功能(輕度)削弱/降低(包括年長患者，諸如 ≥ 60 至65年齡)而需要降低二甲雙胍治療劑量之彼等糖尿病患者。

本發明含義內之糖尿病患者之另一實施例係指例如如血清肌酐含量升高(例如血清肌酐含量超過其年齡之正常值之上限，例如在男性中 ≥ 130 至150 $\mu\text{mol/l}$ 或 ≥ 1.5 mg/dl (≥ 136 $\mu\text{mol/l}$)而在女性中 ≥ 1.4 mg/dl (≥ 124 $\mu\text{mol/l}$))或肌酐清除率異常(例如腎絲球過濾率(GFR) ≤ 30 至60 ml/min)所表明患有腎病、腎臟功能障礙或腎臟功能不全或損傷(包括輕度、中度及重度腎臟損傷)之患者。

在此情形中，對於更詳細實例，輕度腎臟損傷可例如由50至80 ml/min 之肌酐清除率(大致對應於男性中 ≤ 1.7 mg/dL 及女性中 ≤ 1.5 mg/dL 之血清肌酸含量)表明；中度腎臟損傷可例如由30至50 ml/min 之肌酐清除率(大致對應於男性中 > 1.7 至 ≤ 3.0 mg/dL 及女性中 > 1.5 至 ≤ 2.5 mg/dL 之血清

肌酐含量)表明；且重度腎臟損傷可例如由 $<30\text{ ml/min}$ 之肌酐清除率(大致對應於男性中 $>3.0\text{ mg/dL}$ 及女性中 $>2.5\text{ mg/dL}$ 之血清肌酐含量)表明。患有末期腎病之患者需要透析(例如血液透析或腹膜透析)。

對於其他更詳細實例，患有腎病、腎臟功能障礙或腎臟損傷之患者包括患有慢性腎功能不全或損傷之患者，其可根據腎絲球過濾率(GFR, ml/min/1.73 m^2)分成5個疾病期：1期特徵為正常 $\text{GFR} \geq 90$ 加持續白蛋白尿或已知結構或遺傳性腎病；2期特徵為GFR輕度降低(GFR 60至89)，描述輕度腎臟損傷；3期特徵為GFR中度降低(GFR 30至59)，描述中度腎臟損傷；4期特徵為GFR嚴重降低(GFR 15至29)，描述重度腎臟損傷；及最終5期特徵為需要透析或 $\text{GFR} < 15$ ，描述確定腎衰竭(末期腎病，ESRD)。

本發明含義內之糖尿病患者之另一實施例係指發展腎臟併發症或有發展腎臟併發症風險之2型糖尿病患者，腎臟併發症諸如糖尿病性腎病變(包括慢性及進行性腎功能不全、白蛋白尿、蛋白尿、體內液體滯留(水腫)及/或高血壓)。

在另一實施例中，本發明之患者可包括有或無肥胖症或超重的1型糖尿病、LADA或特定言之2型糖尿病患者。

在本發明之範疇內，現已發現某些如本文所定義之DPP-4抑制劑以及如本文所定義之此等DPP-4抑制劑及長效胰島素(諸如甘精胰島素、地特胰島素或德谷胰島素)的本發明之醫藥組合、組合物或組合用途具有使其適用於本發明之

目的及/或滿足一或多種上述需要之性質。

因此，本發明係關於一種組合，其包含各如本文所定義之某一DPP-4抑制劑(特定言之BI 1356)及長效胰島素(諸如甘精胰島素、地特胰島素或德谷胰島素)，特定言之用於在本文所述之治療中同時、分開或依序使用。

本發明進一步係關於各如本文所定義之某一DPP-4抑制劑(特定言之BI 1356)與長效胰島素(諸如甘精胰島素、地特胰島素或德谷胰島素)的組合，其係用於本文所述之治療。

本發明進一步係關於治療及/或預防代謝疾病、尤其2型糖尿病及/或其相關病狀(例如糖尿病併發症)之方法，該方法包含向有需要之患者(特定言之人類患者)，諸如如本文所述之患者組合(例如同時、分開或依序)投與有效量的如本文所定義之長效胰島素(諸如甘精胰島素、地特胰島素或德谷胰島素)及有效量的如本文所定義之DPP-4抑制劑。

本發明進一步係關於以下方法中之至少一者：在有需要之患者(諸如如本文所述之患者)中，

- 預防、延遲或治療以下代謝病症或疾病、減緩其進展：
諸如1型糖尿病、2型糖尿病、葡萄糖耐受性異常(IGT)、空腹血糖異常(IFG)、高血糖症、餐後高血糖症、吸收後高血糖症、超重、肥胖症、血脂異常、高脂質血症、高膽固醇血症、高血壓、動脈粥樣硬化、內皮功能障礙、骨質疏鬆症、慢性全身性炎症、非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、視網膜病變、神經病變、腎病變、多

囊性卵巢症候群及/或代謝症候群；

- 改善及/或維持血糖控制及/或降低空腹血漿葡萄糖、餐後血漿葡萄糖、吸收後血漿葡萄糖及/或糖基化血色素HbA1c；
- 預防、減緩、延遲或逆轉糖尿病前期、葡萄糖耐受性異常(IGT)、空腹血糖異常(IFG)、胰島素抗性及/或2型糖尿病之代謝症候群之進展；
- 預防、延遲或治療以下糖尿病併發症、降低其風險、減緩其進展：諸如微血管病及大血管病，諸如腎病變、微量白蛋白尿或大量白蛋白尿、蛋白尿、視網膜病變、白內障、神經病變、學習或記憶障礙、神經退化性或認知病症、心血管疾病或腦血管疾病、組織局部缺血、糖尿病足或潰瘍、動脈粥樣硬化、高血壓、內皮功能障礙、心肌梗塞、急性冠狀動脈症候群、不穩定型心絞痛、穩定型心絞痛、周邊動脈阻塞性疾病、心肌病、心臟衰竭、心律異常、血管再狹窄及/或中風；
- 降低體重及/或體脂肪及/或肝臟脂肪及/或肌細胞內脂肪、或預防體重及/或體脂肪及/或肝臟脂肪及/或肌細胞內脂肪增加、或促進降低體重及/或體脂肪及/或肝臟脂肪及/或肌細胞內脂肪；
- 預防、減緩、延遲或治療胰臟 β 細胞之退化及/或胰臟 β 細胞之功能降低、及/或改善、保留及/或恢復胰臟 β 細胞之功能、及/或刺激及/或恢復或保護胰臟胰島素分泌之功能；

- 預防、減緩、延遲或治療非酒精性脂肪肝病(NAFLD)，包括肝脂肪變性、非酒精性脂肪肝(NASH)及/或肝臟纖維化(諸如預防、延遲、減弱、治療或逆轉肝脂肪變性、(肝性)炎症及/或肝臟脂肪異常積聚、或減緩其進展)；
- 預防、延遲或治療曾因習知抗糖尿病單一或組合治療失敗之2型糖尿病、或減緩其進展；
- 達成適當治療作用所需之習知抗糖尿病藥物之劑量降低；
- 降低與習知抗糖尿病藥物相關之不良作用(例如低血糖症或體重增加)之風險；及/或
- 維持及/或改善胰島素敏感性及/或治療或預防高胰島素血症及/或胰島素抗性；

該方法包含組合(例如同時、分開或依序)投與如本文所定義之DPP-4抑制劑及如本文所定義之長效胰島素。

本發明進一步係關於如本文所定義之某一DPP-4抑制劑(特定言之BI 1356)，其係用於在本文所述之治療中皮下或經皮使用。

本發明進一步係關於治療及/或預防代謝疾病、尤其2型糖尿病及/或其相關病狀(例如糖尿病併發症)之方法，該方法包含向有需要之患者(特定言之人類患者)(諸如本文所述之患者)投與有效量的如本文所定義之DPP-4抑制劑，視情況與一或多種如本文所述之其他治療劑組合，其中藉由非經腸，諸如皮下或經皮途徑投與DPP-4抑制劑及視情況選

用之一或多種其他治療劑。

本發明進一步係關於如本文所定義之DPP-4抑制劑之用途，其係用於製造醫藥組合物，供經皮下投與，用於治療及/或預防代謝疾病、病症或病狀，諸如本文所述之代謝疾病、病症或病狀，尤其2型糖尿病及/或其相關病狀(例如糖尿病併發症)。

本發明進一步係關於以下至少一種方法：在有需要之患者(諸如如本文所述之患者)中，

- 預防、延遲或治療以下代謝病症或疾病、或減緩其進展：諸如1型糖尿病、2型糖尿病、葡萄糖耐受性異常(IGT)、空腹血糖異常(IFG)、高血糖症、餐後高血糖症、吸收後高血糖症、超重、肥胖症、血脂異常、高脂質血症、高膽固醇血症、高血壓、動脈粥樣硬化、內皮功能障礙、骨質疏鬆症、慢性全身性炎症、非酒精脂肪肝病(NAFLD)、視網膜病變、神經病變、腎病變、多囊性卵巢症候群及/或代謝症候群；
- 改善及/或維持血糖控制及/或降低空腹血漿葡萄糖、餐後血漿葡萄糖、吸收後血漿葡萄糖及/或糖基化血色素HbA1c；
- 預防、減緩、延遲或逆轉糖尿病前期、葡萄糖耐受性異常(IGT)、空腹血糖異常(IFG)、胰島素抗性及/或2型糖尿病之代謝症候群之進展；
- 預防、延遲或治療以下糖尿病併發症、降低其風險、減緩其進展：諸如微血管病及大血管病，諸如腎病變、微

量白蛋白尿或大量白蛋白尿、蛋白尿、視網膜病變、白內障、神經病變、學習或記憶障礙、神經退化性或認知病症、心或腦血管疾病、組織局部缺血、糖尿病足或潰瘍、動脈粥樣硬化、高血壓、內皮功能障礙、心肌梗塞、急性冠狀動脈症候群、不穩定型心絞痛、穩定型心絞痛、周邊動脈阻塞性疾病、心肌病、心臟衰竭、心律異常、血管再狹窄及/或中風；

- 降低體重及/或體脂肪及/或肝臟脂肪及/或肌細胞內脂肪、或預防體重及/或體脂肪及/或肝臟脂肪及/或肌細胞內脂肪增加、或促進降低體重及/或體脂肪及/或肝臟脂肪及/或肌細胞內脂肪；
- 預防、減緩、延遲或治療胰臟 β 細胞之退化及/或胰臟 β 細胞之功能降低、及/或改善、保留及/或恢復胰臟 β 細胞之功能、及/或刺激及/或恢復或保護胰臟胰島素分泌之功能；
- 預防、減緩、延遲或治療非酒精性脂肪肝病(NAFLD)，包括肝脂肪變性、非酒精性脂肝炎(NASH)及/或肝臟纖維化(諸如預防、延遲、減弱、治療或逆轉肝脂肪變性、(肝性)炎症及/或肝臟脂肪異常積聚、減緩其進展)；
- 預防、延遲或治療曾因習知抗糖尿病單一或組合治療失敗之2型糖尿病、減緩其進展；
- 達成適當治療效果所需之習知抗糖尿病藥物之劑量降低；

- 降低與習知抗糖尿病藥物相關之不良作用(例如低血糖症或體重增加)之風險；及/或
- 維持及/或改善胰島素敏感性及/或治療或預防高胰島素血症及/或胰島素抗性；

該方法包含非經腸、較佳皮下或經皮投與如本文所定義之DPP-4抑制劑，視情況與一或多種如本文所定義之其他治療劑組合。

此外，本發明係關於本發明之組合，其包含如本文所定義之DPP-4抑制劑及如本文所定義之長效胰島素，其係用於向有需要之患者非經腸、特定言之皮下或經皮投與該等活性組分中之一或兩者。

此外，本發明係關於本發明之醫藥組合物，其包含如本文所定義之DPP-4抑制劑，
如本文所定義之長效胰島素，
及視情況選用之一或多種醫藥學上可接受之載劑及/或稀釋劑，

該組合物係用於例如藉由注射皮下投與有需要之患者。

另外，本發明係關於本發明之組合，其包含用於治療及/或預防(包括減緩進展或延遲發作)如本文所定義之代謝疾病、特定言之糖尿病(尤其2型糖尿病或其相關病狀，包括糖尿病併發症)的如本文所定義之DPP-4抑制劑及如本文所定義之長效胰島素，視情況與一或多種如本文所述之其他治療劑組合。

另外，本發明係關於包含如本文所定義之DPP-4抑制劑

及如本文所定義之長效胰島素之本發明組合的用途，其係用於製造用於如上文或下文中所述之治療方法中的藥劑。

另外，本發明係關於包含如本文所定義之DPP-4抑制劑及如本文所定義之長效胰島素的本發明之組合，其係用於如上文或下文中所述之治療方法中。

另外，本發明係關於治療及/或預防(包括減緩進展或延遲發作)代謝疾病、特定言之糖尿病(尤其2型糖尿病)或其相關病狀(包括糖尿病併發症)之方法，該方法包含向有需要之患者(諸如如本文所述之患者)投與包含如本文所定義之DPP-4抑制劑及如本文所定義之長效胰島素的本發明之組合。

另外，本發明係關於如本文所定義之DPP-4抑制劑，其係用於如上文或下文中所述之方法中，該方法包含向患者投與DPP-4抑制劑，視情況與一或多種其他活性物質(例如其可選自本文所提及者，諸如二甲雙胍或吡格列酮)組合，與如本文所定義之長效胰島素的組合(例如分開、同時或依序)。

另外，本發明係關於如本文所定義之長效胰島素，其係用於如上文或下文中所述之方法中，該方法包含向患者投與長效胰島素，視情況與一或多種其他活性物質(例如其可選自本文所提及者，諸如二甲雙胍或吡格列酮)組合，與如本文所定義之DPP-4抑制劑的組合(例如分開、同時或依序)。

另外，本發明係關於如本文所定義之DPP-4抑制劑之用

途，其係用於製造用於與如本文所定義之長效胰島素組合治療及/或預防(包括減緩進展或延遲發作)代謝疾病、特定言之糖尿病(尤其2型糖尿病)及其相關病狀(包括糖尿病併發症)之藥劑。

另外，本發明係關於如本文所定義之長效胰島素之用途，其係用於製造用於與如本文所定義之DPP-4抑制劑組合治療或/或預防(包括減緩進展或延遲發作)代謝疾病、特定言之糖尿病(尤其2型糖尿病)或其相關病狀(包括糖尿病併發症)之藥劑。

另外，本發明係關於如本文所定義之DPP-4抑制劑之用途，其視情況與一或多種其他活性物質(諸如二甲雙胍或吡格列酮)組合用於製造用於與如本文所定義之長效胰島素組合治療或/或預防(包括減緩進展或延遲發作)代謝疾病、特定言之糖尿病(尤其2型糖尿病)或其相關病狀(包括糖尿病併發症)之藥劑。

另外，本發明係關於如本文所定義之DPP-4抑制劑，其係用於在有需要之患者(諸如如本文所述之患者)中進行本發明之組合治療。

另外，本發明係關於如本文所定義之長效胰島素，其係用於在有需要之患者(諸如如本文所述之患者)中進行本發明之組合治療。

另外，本發明係關於如本文所定義之DPP-4抑制劑，其視情況與一或多種其他活性物質(諸如二甲雙胍或吡格列酮)組合用於在有需要之患者中進行本發明之組合治療。

另外，本發明係關於如本文所定義之DPP-4抑制劑，其係用於如上文或下文中所述之方法中，該方法包含向患者投與DPP-4抑制劑，視情況與一或多種其他活性物質(例如其可選自本文所提及者，諸如二甲雙胍或吡格列酮)組合。

此外，本發明係關於如本文所定義之DPP-4抑制劑，其係用於預防、延遲或治療與如本文所定義之長效胰島素治療相關之體重增加、降低其風險、減緩其進展之方法中，該方法較佳包含向患者(例如有或無肥胖症或超重之1型糖尿病、LADA或特定言之2型糖尿病患者)投與DPP-4抑制劑及長效胰島素。

此外，本發明係關於如本文所定義之DPP-4抑制劑，其係用於預防、延遲或治療可能與用如本文所定義之長效胰島素治療相關之體重及/或體脂肪及/或肝臟脂肪及/或肌細胞內脂肪增加、降低其風險、減緩其進展之方法中，該方法較佳包含向患者(例如有或無肥胖症或超重之1型糖尿病、LADA或特定言之2型糖尿病患者)投與DPP-4抑制劑及長效胰島素。

此外，本發明係關於如本文所定義之DPP-4抑制劑，其係用於改善可能與用如本文所定義之長效胰島素治療相關之體脂肪組成及/或肥胖症參數之方法中，該方法較佳包含向患者(例如有或無肥胖症或超重之1型糖尿病、LADA或特定言之2型糖尿病患者)投與DPP-4抑制劑及長效胰島素。

此外，本發明係關於各如本文所定義之DPP-4抑制劑及長效胰島素，其係用於改善糖尿病表型、改善血糖及/或代謝控制、改善(血液)葡萄糖型態(例如改善空腹及/或餐後血糖含量之控制)及/或改善升糖素抑止(例如長期及/或在慢性治療期間)之方法中，該方法較佳包含向患者(例如有或無肥胖症或超重之1型糖尿病、LADA或特定言之2型糖尿病患者)投與DPP-4抑制劑及長效胰島素。

此外，本發明係關於如本文所定義之DPP-4抑制劑，其係用於節約或降低有效及/或安全治療性處理所需之如本文所定義之長效胰島素之量的方法中，該方法包含向患者(例如有或無肥胖症或超重之1型糖尿病、LADA或特定言之2型糖尿病患者)投與DPP-4抑制劑及長效胰島素。

此外，本發明係關於如本文所定義之DPP-4抑制劑，其係用於如本文所述之治療或預防方法中，該用途包含將DPP-4抑制劑添加至單獨或與一或多種其他抗糖尿病藥物(例如選自二甲雙胍、吡格列酮及磺醯脲)組合之如本文所定義之長效胰島素中，例如以改善用胰島素單獨或與一或多種其他抗糖尿病藥物(例如選自二甲雙胍、吡格列酮及磺醯脲)組合控制可能不當之患者(例如有或無肥胖症或超重之1型糖尿病、LADA或特定言之2型糖尿病患者)之血糖控制。

此外，本發明係關於各如本文所定義之DPP-4抑制劑及長效胰島素，其係用於如本文所述之治療或預防方法中，該用途包含將DPP-4抑制劑及長效胰島素添加至一或多種

其他抗糖尿病藥物(例如選自二甲雙胍、吡格列酮及磺醯脲)中，例如以改善用一或多種其他抗糖尿病藥物(例如選自二甲雙胍、吡格列酮及磺醯脲)控制可能不當之患者(例如有或無肥胖症或超重之1型糖尿病、LADA或特定言之2型糖尿病患者)之血糖控制。

此外，本發明係關於如本文所定義之長效胰島素，其係用於如本文所述之治療或預防方法中，該用途包含將長效胰島素添加至單獨或與一或多種其他抗糖尿病藥物(例如選自二甲雙胍、吡格列酮及磺醯脲)組合之如本文所定義之DPP-4抑制劑中，例如以改善用DPP-4抑制劑單獨或與一或多種其他抗糖尿病藥物(例如選自二甲雙胍、吡格列酮及磺醯脲)組合控制可能不當之患者(例如有或無肥胖症或超重之1型糖尿病、LADA或特定言之2型糖尿病患者)之血糖控制。

此外，本發明係關於組合或組合物，其包含用於如本文所述之治療及/或預防之各如本文所定義之DPP-4抑制劑及長效胰島素，視情況與一或多種其他治療劑組合。

此外，本發明係關於如本文所定義之DPP-4抑制劑在有或無二甲雙胍及/或吡格列酮下與如本文所定義之長效胰島素的組合，其係用於如本文所述之治療性或預防性用途。

此外，本發明係關於如本文所定義之DPP-4抑制劑與如本文所定義之長效胰島素在有或無二甲雙胍下的組合，其係用於如本文所述之治療或預防方法中。

根據上文及下文之說明(包括實例及申請專利範圍)，本發明之其他態樣對熟習此項技術者將變得顯而易知。

本發明之態樣，特定言之醫藥化合物、組合物、組合、方法及用途係指如上文及下文所定義之DPP-4抑制劑及/或長效胰島素。

本發明含義內之DPP-4抑制劑包括(但不限於)上文及下文所提及之任何DPP-4抑制劑，較佳經口及/或皮下活性DPP-4抑制劑。

本發明之一實施例係指DPP-4抑制劑，其係用於治療及/或預防2型糖尿病患者之代謝疾病(特定言之2型糖尿病)，其中該等患者另外罹患腎病、腎臟功能障礙或腎臟損傷，特定言之特徵在於向該等患者投與與腎功能正常患者相同劑量之該DPP-4抑制劑，因此例如對於受損之腎臟功能該DPP-4抑制劑不需要下調給藥量。

舉例而言，本發明之DPP-4抑制劑(尤其可能適合於腎臟功能受損之患者的DPP-4抑制劑)可為該種口服DPP-4抑制劑，該抑制劑及其活性代謝物較佳具有相對寬(例如約>100倍)的治療窗及/或尤其該抑制劑主要經由肝臟代謝或膽排出(較佳不向腎臟添加額外負擔)而消除。

在更詳細實例中，本發明之DPP-4抑制劑(尤其可能適合於腎臟功能受損之患者的DPP-4抑制劑)可為該種經口投與之DPP-4抑制劑，其具有相對寬(例如>100倍)的治療窗(較佳安全概況可與安慰劑相比)及/或滿足一或多種以下藥物動力學性質(較佳在其治療口服劑量下)：

- DPP-4抑制劑實質上或主要經由肝臟排出(例如>80%或甚至>90%之所投與口服劑量), 及/或其中腎臟排出不代表實質消除路徑或僅代表次要消除路徑(例如所投與口服劑量之<10%、較佳<7%, 例如藉由根據經放射性標記之碳(^{14}C)物質口服劑量的消除所量測);
- DPP-4抑制劑主要以未改變之親本藥物形式排出(在經口給予經放射性標記之碳(^{14}C)物質後, 尿及糞便中所排出放射性之平均值為>70%、或>80%、或較佳90%), 及/或其經由代謝消除之程度為非實質或僅次要程度(例如<30%或<20%或較佳10%);
- DPP-4抑制劑之(主要)代謝物無藥理學活性。諸如主要代謝物不結合目標酶DPP-4, 且視情況與親本化合物相比其快速消除(例如代謝物之終末半衰期 ≤ 20 小時, 或較佳 $\leq$ 約16小時, 諸如15.9小時)。

在一實施例中, 具有3-胺基-哌啶-1-基取代基之DPP-4抑制劑之在血漿中之(主要)代謝物(其可能無藥理學活性)為該種衍生物, 其中3-胺基-哌啶-1-基部分之胺基經羥基置換以形成3-羥基-哌啶-1-基部分(例如3-(S)-羥基-哌啶-1-基部分, 其因對掌性中心之構型翻轉而形成)。

本發明之DPP-4抑制劑之其他性質可為以下一或多者: 快速達到穩態(例如在用治療性口服劑量治療的第2天與第5天之間達到穩態血漿含量(>90%之穩態血漿濃度))、極少積聚(例如在治療性口服劑量下平均積聚比率 $R_{A,AUC} \leq 1.4$)及/或較佳在每天一次使用時保留對DPP-4抑制作用的長期

作用(例如在治療性口服劑量下DPP-4抑制作用幾乎完全(>90%)，在每天一次攝入治療性口服藥物劑量後經24小時時間間隔抑制作用>80%)、在治療劑量下餐後2小時血糖漂移顯著減少 $\geq 80\%$ (在治療第1天已如此)及第1天尿中排出之未改變親本化合物之累積量低於所投與劑量之1%且在穩態下增至不高於約3%至6%。

因此，舉例而言，本發明DPP-4抑制劑之特徵可在於該DPP-4抑制劑具有主要非腎臟排出途徑，亦即該DPP-4抑制劑經由腎臟排出之程度為非實質或僅次要程度(例如所投與口服劑量、較佳口服治療劑量之<10%、較佳<7%，例如約5%)(例如藉由根據經放射性標記之碳(^{14}C)物質口服劑量的消除所量測)。

此外，本發明DPP-4抑制劑之特徵可在於該DPP-4抑制劑實質上或主要經由肝臟或糞便排出(例如藉由根據經放射性標記之碳(^{14}C)物質口服劑量的消除所量測)。

此外，本發明DPP-4抑制劑之特徵可在於：

該DPP-4抑制劑主要以未改變之親本藥物形式排出(例如經口給予經放射性標記之碳(^{14}C)物質後尿及糞便中所排出放射性之平均值為>70%或>80%，或較佳90%)，

該DPP-4抑制劑經由代謝消除之程度為非實質或僅次要程度，及/或

該DPP-4抑制劑之主要代謝物無藥理學活性或具有相對寬的治療窗。

此外，本發明DPP-4抑制劑之特徵可在於：

該 DPP-4 抑制劑不會顯著損傷患有慢性腎功能不全(例如輕度、中度或重度腎臟損傷或末期腎病)之 2 型糖尿病患者之腎絲球及/或腎小管功能，及/或

患有輕度或中度腎臟損傷之 2 型糖尿病患者之血漿中的該 DPP-4 抑制劑最低含量與腎臟功能正常之患者中的含量相當，及/或

在腎臟作用受損(例如輕度、中度或重度腎臟損傷或末期腎病，較佳與腎臟損傷階段無關)之 2 型糖尿病患者中該 DPP-4 抑制劑不需要進行劑量調整。

此外，本發明 DPP-4 抑制劑之特徵可在於：

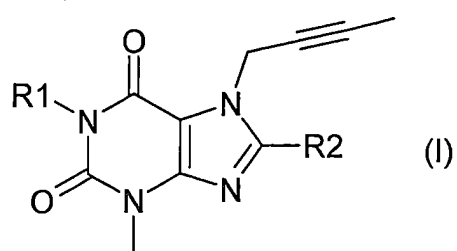
該 DPP-4 抑制劑提供最低有效劑量，在該劑量下在 >80% 之患者中在最低時(最後一次給藥後 24 小時)產生 >50% 之 DPP-4 活性抑制，及/或

該 DPP-4 抑制劑提供完全治療劑量，在該劑量下在 >80% 之患者中在最低時(在最後一次給藥後 24 小時)產生 >80% 之 DPP-4 活性抑制。

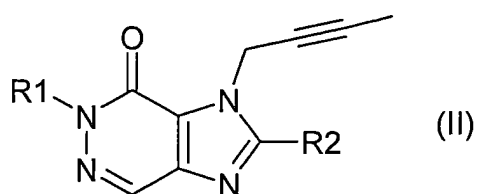
此外，本發明 DPP-4 抑制劑之特徵可在於：適用於確診患有腎臟損傷及/或有發展腎臟併發症風險之 2 型糖尿病患者，例如患有糖尿病性腎病變(包括慢性及進行性腎功能不全、白蛋白尿、蛋白尿、體內液體滯留(水腫)及/或高血壓)或有糖尿病性腎病風險之患者。

在第一實施例(實施例 A)中，本發明情形中之 DPP-4 抑制劑為任何以下 DPP-4 抑制劑：

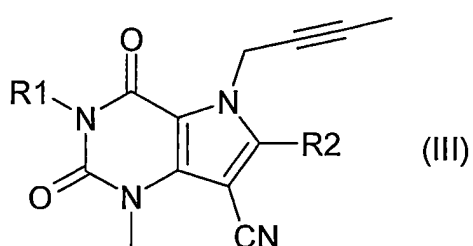
式 (I)



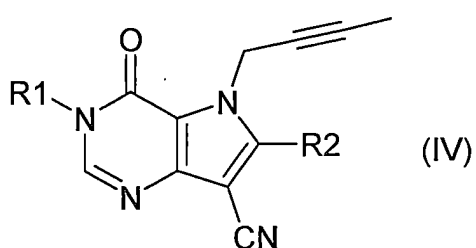
或式 (II)



或式 (III)



或式 (IV)



其中 **R1** 表示 ([1,5] 噻啉 -2-基) 甲基、(喹啉 -2-基) 甲基、(喹啉 -6-基) 甲基、(4-甲基-喹啉 -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，

或其醫藥學上可接受之鹽。

在第二實施例(實施例B)中，本發明情形中之DPP-4抑制劑為選自由以下組成之群的DPP-4抑制劑：

西他列汀(sitagliptin)、維格列汀(vildagliptin)、沙克列汀(saxagliptin)、阿格列汀(alogliptin)、傑格列汀(gemigliptin)、

(2*S*)-1-{[2-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基)-乙胺基]-乙醯基}-吡咯啉-2-甲腈、

(2*S*)-1-{[1,1,-二甲基-3-(4-吡啶-3-基-咪唑-1-基)-丙胺基]-乙醯基}-吡咯啉-2-甲腈、

(*S*)-1-((2*S*,3*S*,11*bS*)-2-胺基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11*b*-六氫-2*H*-吡啶并[2,1-*a*]異喹啉-3-基)-4-氟甲基-吡咯啉-2-酮、
(3,3-二氟吡咯啉-1-基)-((2*S*,4*S*)-4-(4-(嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)吡咯啉-2-基)甲酮、

(1((3*S*,4*S*)-4-胺基-1-(4-(3,3-二氟吡咯啉-1-基)-1,3,5-三嗪-2-基)吡咯啉-3-基)-5,5-二氟哌啶-2-酮、

(2*S*,4*S*)-1-{2-[(3*S*,1*R*)-3-(1*H*-1,2,4-三唑-1-基甲基)環戊胺基]-乙醯基}-4-氟吡咯啉-2-甲腈、

(*R*)-2-[6-(3-胺基-哌啶-1-基)-3-甲基-2,4-二側氧基-3,4-二氫-2*H*-嘧啶-1-基甲基]-4-氟-苯甲腈、

5-{(S)-2-[2-((S)-2-氰基-吡咯啉-1-基)-2-側氧基-乙胺基]-丙基}-5-(1*H*-四唑-5-基)-10,11-二氫-5*H*-二苯并[*a*,*d*]環庚烯-2,8-二甲酸雙二甲基醯胺、

3-((2*S*,4*S*)-4-[4-(3-甲基-1-苯基-1*H*-吡唑-5-基)哌嗪-1-基])

吡咯啉-2-基羰基}噻唑啉、

[(2R)-1-{[(3R)-吡咯啉-3-基胺基]乙醯基}吡咯啉-2-基]酮酸、

(2S,4S)-1-[2-[(4-乙氧基羰基雙環[2.2.2]辛-1-基)胺基]乙醯基]-4-氟吡咯啉-2-甲腈、

2-({6-[(3R)-3-胺基-3-甲基哌啶-1-基]-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫-5H-吡咯并[3,2-d]嘓啉-5-基}甲基)-4-氟苯甲腈、

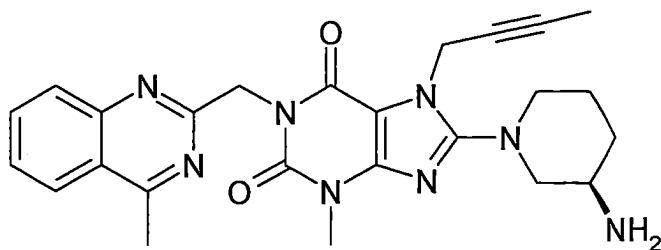
6-[(3R)-3-胺基-哌啶-1-基]-5-(2-氯-5-氟-苄基)-1,3-二甲基-1,5-二氫-吡咯并[3,2-d]嘓啉-2,4-二酮，及

(S)-2-甲基吡唑并[1,5-a]嘓啉-6-甲酸{2-[(2-氟基吡咯啉-1-基)-2-側氧基乙胺基]-2-甲基丙基}醯胺，

或其醫藥學上可接受之鹽。

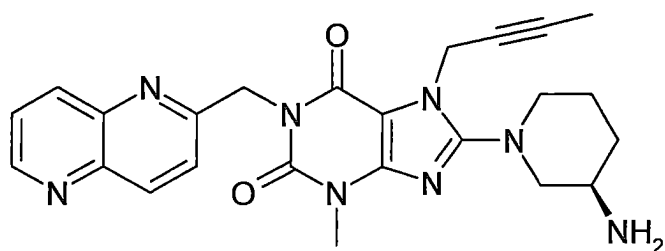
關於第一實施例(實施例A)，較佳DPP-4抑制劑為任何或所有以下化合物及其醫藥學上可接受之鹽：

- 1-[(4-甲基-噻唑啉-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-(3-(*R*)-胺基-哌啶-1-基)-黃嘌呤(比較 WO 2004/018468，實例2(142))：

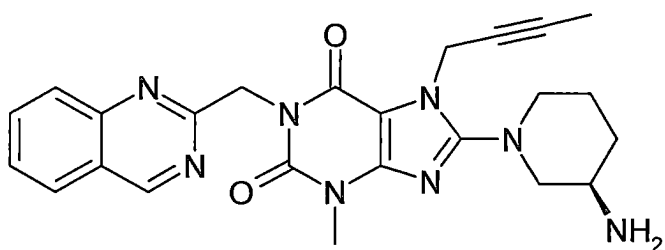


- 1-([1,5]噻啉-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-((*R*)-3-胺基-哌啶-1-基)-黃嘌呤(比較 WO 2004/018468，實

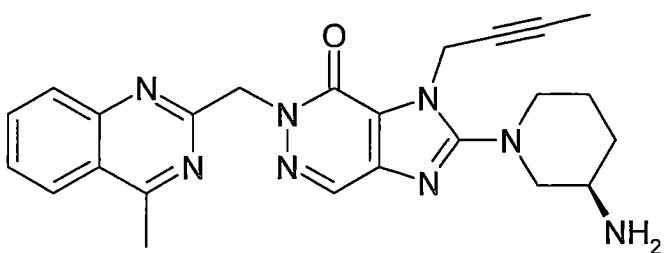
例 2(252)) :



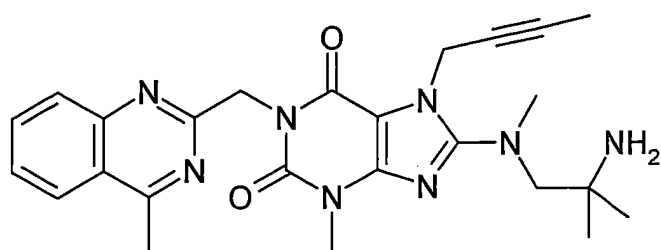
• 1-[(喹啉-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-((*R*)-3-胺基-哌啶-1-基)-黃嘌呤(比較 WO 2004/018468, 實例 2(80)) :



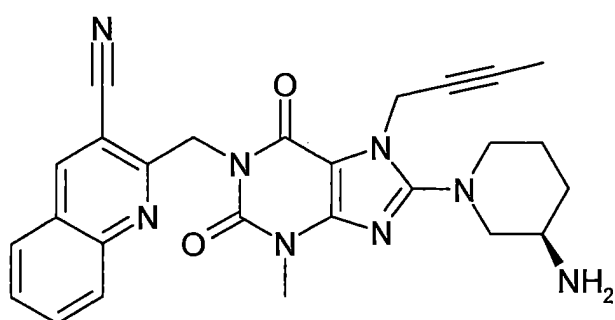
• 2-((*R*)-3-胺基-哌啶-1-基)-3-(丁-2-炔基)-5-(4-甲基-喹啉-2-基甲基)-3,5-二氫-咪唑并[4,5-d]噻嗪-4-酮(比較 WO 2004/050658, 實例 136) :



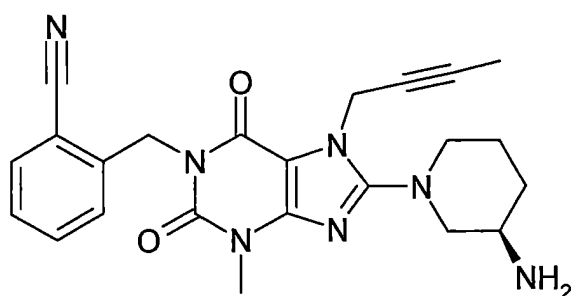
• 1-[(4-甲基-喹啉-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-[(2-胺基-2-甲基-丙基)-甲胺基]-黃嘌呤(比較 WO 2006/029769, 實例 2(1)) :



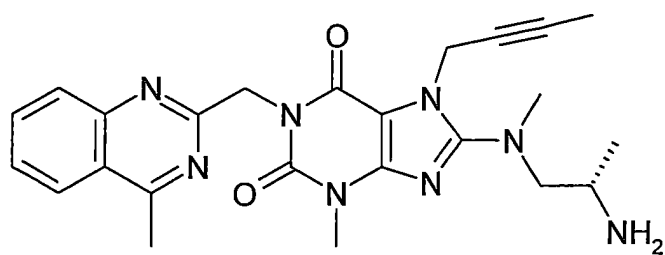
• 1-[(3-氰基-喹啉-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-((*R*)-3-氨基-吡啶-1-基)-黃嘌呤(比較 WO 2005/085246, 實例 1(30)):



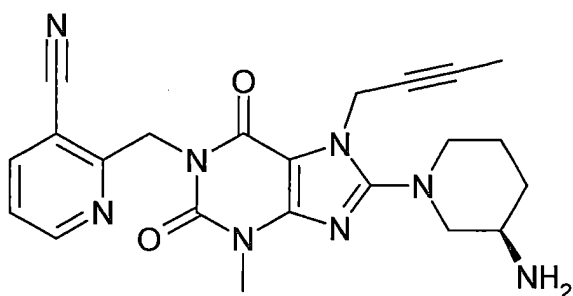
• 1-(2-氰基-苄基)-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-((*R*)-3-氨基-吡啶-1-基)-黃嘌呤(比較 WO 2005/085246, 實例 1(39)):



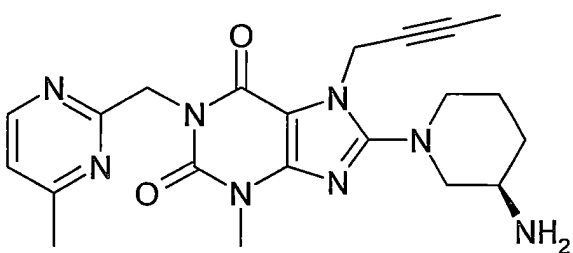
• 1-[(4-甲基-喹啉-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-[(*S*)-(2-氨基-丙基)-甲胺基]-黃嘌呤(比較 WO 2006/029769, 實例 2(4)):



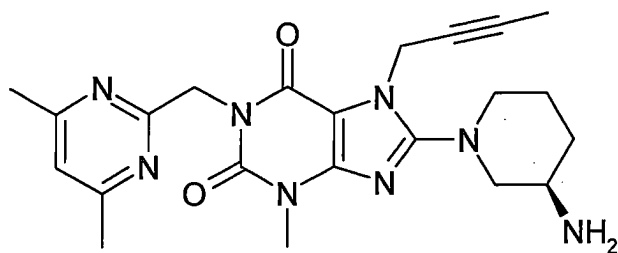
• 1-[(3-氯基-吡啶-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-((*R*)-3-胺基-哌啶-1-基)-黃嘌呤(比較 WO 2005/085246，實例 1(52))：



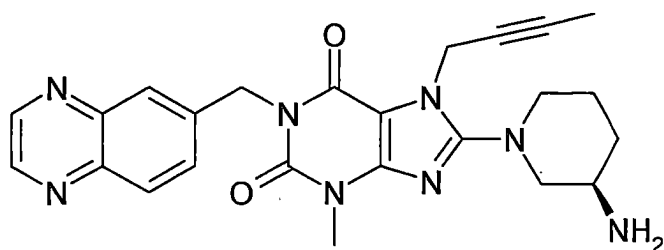
• 1-[(4-甲基-嘓啶-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-((*R*)-3-胺基-哌啶-1-基)-黃嘌呤(比較 WO 2005/085246，實例 1(81))：



• 1-[(4,6-二甲基-嘓啶-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-((*R*)-3-胺基-哌啶-1-基)-黃嘌呤(比較 WO 2005/085246，實例 1(82))：



• 1-[(喹啉-6-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-((*R*)-3-胺基-哌啶-1-基)-黃嘌呤(比較 WO 2005/085246, 實例 1 (83)):



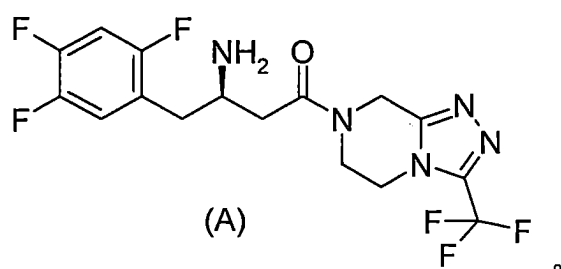
此等 DPP-4 抑制劑不同於結構上類似之 DPP-4 抑制劑，此係由於當此等 DPP-4 抑制劑與其他醫藥活性物質組合時產生優異效能及持久作用與有利藥理學性質、受體選擇性及有利副作用概況的組合，或產生意外的治療優勢或改良。其製備揭示於所提及之公開案中。

本發明實施例 A 之上述 DPP-4 抑制劑中之一更佳 DPP-4 抑制劑為 1-[(4-甲基-喹啉-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-(3-(*R*)-胺基-哌啶-1-基)-黃嘌呤，特定言之其游離鹼(其亦稱為利拉利汀或 BI 1356)。

作為其他 DPP-4 抑制劑，可提及以下化合物：

- 具有以下結構式 A 之西他列汀(MK-0431)為(3*R*)-3-胺基-1-[3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫-5*H*-[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟苯基)丁-1-酮，亦稱為(2*R*)-4-側氧基-4-[3-(三氟甲基)-5,6-二氫[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-7(8*H*)-

基]-1-(2,4,5-三氟苯基)丁-2-胺，

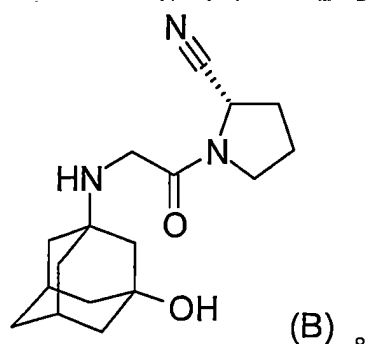


在一實施例中，西他列汀呈其磷酸二氫鹽形式，亦即磷酸西他列汀。在另一實施例中，磷酸西他列汀呈結晶脫水物或單水合物形式。一類此實施例係指磷酸西他列汀單水合物。西他列汀游離鹼及其醫藥學上可接受之鹽揭示於美國專利第6,699,871號及WO 03/004498之實例7中。結晶磷酸西他列汀單水合物揭示於WO 2005/003135及WO 2007/050485中。

因此對於例如關於製造、調配或使用此化合物或其鹽之方法的詳情，請參考此等文獻。

西他列汀之錠劑調配物可以商標名Januvia[®]購得。西他列汀/二甲雙胍組合之錠劑調配物可以商標名Janumet[®]購得。

- 具有以下結構式B之維格列汀(LAF-237)為(2S)-{[(3-羥基金剛烷-1-基)胺基]乙醯基}吡咯啉-2-甲腈，亦稱為(S)-1-[(3-羥基-1-金剛烷基)胺基]乙醯基-2-氰基-吡咯啉，

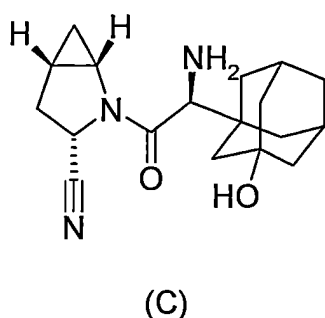


維格列汀具體揭示於美國專利第 6,166,063 號及 WO 00/34241 之實例 1 中。維格列汀之特定鹽揭示於 WO 2007/019255 中。維格列汀之結晶形式以及維格列汀錠劑調配物揭示於 WO 2006/078593 中。維格列汀可如 WO 00/34241 或 WO 2005/067976 中所述調配。改良釋放型維格列汀調配物描述於 WO 2006/135723 中。

因此對於例如關於製造、調配或使用此化合物或其鹽之方法的詳情，請參考此等文獻。

維格列汀之錠劑調配物預期可以商標名 Galvus[®] 購得。維格列汀/二甲雙胍組合之錠劑調配物可以商標名 Eucreas[®] 購得。

- 具有以下結構式 C 之沙克列汀 (BMS-477118) 為 (1S,3S,5S)-2-{(2S)-2-胺基-2-(3-羥基金剛烷-1-基)乙醯基}-2-氮雜雙環 [3.1.0] 己烷-3-甲腈，亦稱為 (S)-3-羥基金剛烷基甘胺酸-L-順-4,5-甲橋脯胺酸腈，

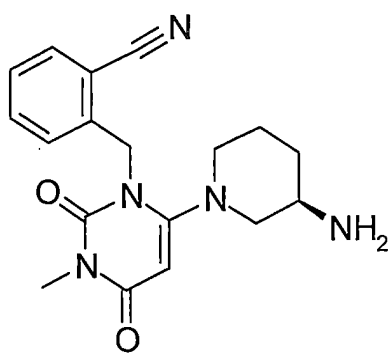


沙克列汀具體揭示於美國專利第 6,395,767 號及 WO 01/68603 之實例 60 中。

在一實施例中，如 WO 2004/052850 中所揭示，沙克列汀呈其鹽酸鹽形式或其單苯甲酸鹽形式。在另一實施例中，沙克列汀呈游離鹼形式。在另一實施例中，如 WO 2004/052850 中所揭示，沙克列汀呈游離鹼之單水合物形式。沙克列汀之鹽酸鹽及游離鹼之結晶形式揭示於 2008/131149 中。製備沙克列汀之方法亦揭示於 WO 2005/106011 及 WO 2005/115982 中。沙克列汀可如 WO 2005/117841 中所述調配成錠劑。

因此對於例如關於製造、調配或使用此化合物或其鹽之方法的詳情，請參考此等文獻。

- 具有以下結構式 E 之阿格列汀 (SYR-322) 為 2-({6-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-3-甲基-2,4-二側氧基-3,4-二氫-2H-嘓啶-1-基}甲基)苯甲腈，



(E)

阿格列汀具體揭示於 US 2005/261271、EP 1586571 及 WO 2005/095381 中。

在一實施例中，阿格列汀呈各如 WO 2007/035629 中所揭示之其苯甲酸鹽形式、其鹽酸鹽形式或其甲磺酸鹽形式。一類此實施例係指苯甲酸阿格列汀。苯甲酸阿格列汀之多晶型物揭示於 WO 2007/035372 中。製備阿格列汀之方法揭示於 WO 2007/112368 中，且特定言之揭示於 WO 2007/035629 中。可將阿格列汀(亦即其苯甲酸鹽)調配成錠劑且如 WO 2007/033266 中所述投與。阿格列汀/吡格列酮之固體製劑及其製備及用途描述於 WO 2008/093882 中。阿格列汀/二甲雙胍之固體製劑及其製備及用途描述於 WO 2009/011451 中。

因此對於例如關於製造、調配或使用此化合物或其鹽之方法的詳情，請參考此等文獻。

-(2S)-1-{[2-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基)-乙胺基]-乙醯基}-吡咯啉-2-甲腈或其醫藥學上可接受之鹽，較佳為甲磺酸鹽，或

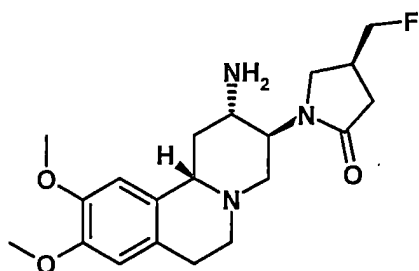
(2S)-1-{[1,1,-二甲基-3-(4-吡啶-3-基-咪唑-1-基)-丙胺基]-乙醯基}-吡咯啉-2-甲腈或其醫藥學上可接受之鹽：

此等化合物及其製備方法揭示於 WO 03/037327 中。

前一化合物之甲磺酸鹽以及其結晶多晶型物揭示於 WO 2006/100181 中。後一化合物之反丁烯二酸鹽以及其結晶多晶型物揭示於 WO 2007/071576 中。此等化合物可如 WO 2007/017423 中所述調配成醫藥組合物。

因此對於例如關於製造、調配或使用此等化合物或其鹽之方法的詳情，請參考此等文獻。

- (S)-1-((2S,3S,11bS)-2-氨基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-3-基)-4-氟甲基-吡咯啉-2-酮 (亦稱為卡格列汀 (carmegliptin)) 或其醫藥學上可接受之鹽：



此化合物及其製備方法揭示於 WO 2005/000848 中。此化合物 (特定言之其二鹽酸鹽) 之製備方法亦揭示於 WO 2008/031749、WO 2008/031750 及 WO 2008/055814 中。此化合物可如 WO 2007/017423 中所述調配成醫藥組合物。

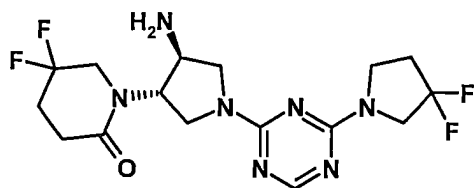
因此對於例如關於製造、調配或使用此化合物或其鹽之方法的詳情，請參考此等文獻。

- (3,3-二氟吡咯啉-1-基)-((2S,4S)-4-(4-(嘓啉-2-基)哌嗪-1-基)吡咯啉-2-基)甲酮 (亦稱為高格列汀 (gosogliptin)) 或其醫藥學上可接受之鹽：

此化合物及其製備方法揭示於 WO 2005/116014 及 US 7291618 中。

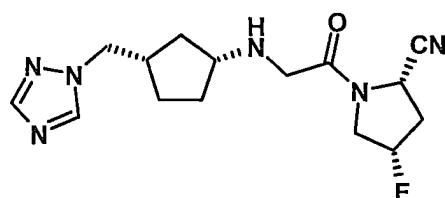
因此對於例如關於製造、調配或使用此化合物或其鹽之方法的詳情，請參考此等文獻。

- (1((3S,4S)-4-氨基-1-(4-(3,3-二氟吡咯啉-1-基)-1,3,5-三嗪-2-基)吡咯啉-3-基)-5,5-二氟哌啉-2-酮或其醫藥學上可接受之鹽：



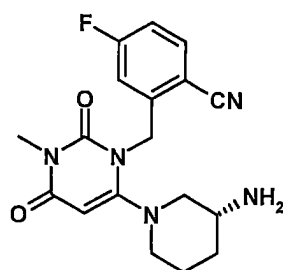
此化合物及其製備方法揭示於 WO 2007/148185 及 US 20070299076 中。因此對於例如關於製造、調配或使用此化合物或其鹽之方法的詳情，請參考此等文獻。

-(2S,4S)-1-{2-[(3S,1R)-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基甲基)環戊胺基]-乙醯基}-4-氟吡咯啉-2-甲腈 (亦稱為美格列汀 (melogliptin)) 或其醫藥學上可接受之鹽：



此化合物及其製備方法揭示於 WO 2006/040625 及 WO 2008/001195 中。具體主張之鹽包括甲烷磺酸鹽及對甲苯磺酸鹽。因此對於例如關於製造、調配或使用此化合物或其鹽之方法的詳情，請參考此等文獻。

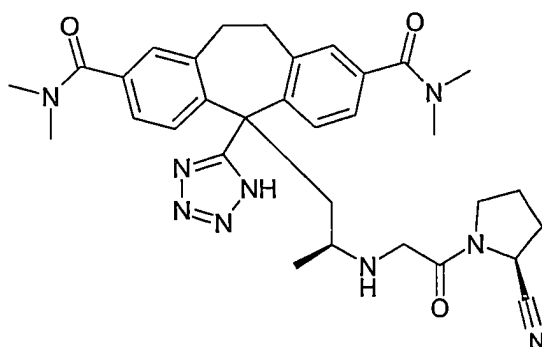
-(R)-2-[6-(3-氨基-吡啶-1-基)-3-甲基-2,4-二側氧基-3,4-二氫-2H-嘓啉-1-基甲基]-4-氟-苯甲腈或其醫藥學上可接受之鹽：



此化合物及其製備及使用方法揭示於 WO 2005/095381、

US 2007060530、WO 2007/033350、WO 2007/035629、WO 2007/074884、WO 2007/112368、WO 2008/033851、WO 2008/114800及WO 2008/114807中。具體主張之鹽包括丁二酸鹽(WO 2008/067465)、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、對甲苯磺酸鹽、(R)-杏仁酸鹽及鹽酸鹽。因此對於例如關於製造、調配或使用此化合物或其鹽之方法的詳情，請參考此等文獻。

- 5-{(S)-2-[2-((S)-2-氰基-吡咯啉-1-基)-2-側氧基-乙胺基]-丙基}-5-(1H-四唑-5-基)-10,11-二氫-5H-二苯并[a,d]環庚烯-2,8-二甲酸雙二甲基鹽胺或其醫藥學上可接受之鹽：



此化合物及其製備方法揭示於WO 2006/116157及US 2006/270701中。因此對於例如關於製造、調配或使用此化合物或其鹽之方法的詳情，請參考此等文獻。

- 3-{(2S,4S)-4-[4-(3-甲基-1-苯基-1H-吡唑-5-基)哌嗪-1-基]吡咯啉-2-基羧基}噻唑啉(亦稱為替格列汀(teneligliptin))或其醫藥學上可接受之鹽：

此化合物及其製備方法揭示於WO 02/14271中。特定鹽揭示於WO 2006/088129及WO 2006/118127中(包括鹽酸鹽、氫溴酸鹽及其他類似鹽)。使用此化合物之組合治療

描述於 WO 2006/129785 中。因此對於例如關於製造、調配或使用此化合物或其鹽之方法的詳情，請參考此等文獻。

- [(2R)-1-{[(3R)-吡咯啉-3-基胺基]乙醯基}吡咯啉-2-基]酮酸 (亦稱為度格列汀 (dutogliptin)) 或其醫藥學上可接受之鹽：

此化合物及其製備方法揭示於 WO 2005/047297、WO 2008/109681 及 WO 2009/009751 中。特定鹽揭示於 WO 2008/027273 中 (包括檸檬酸鹽、酒石酸鹽)。此化合物之調配物描述於 WO 2008/144730 中。度格列汀 (呈其酒石酸鹽形式) 與二甲雙胍之調配物描述於 WO 2009/091663 中。因此對於例如關於製造、調配或使用此化合物或其鹽之方法的詳情，請參考此等文獻。

- (2S,4S)-1-[2-[(4-乙氧基羰基雙環 [2.2.2] 辛-1-基)胺基]乙醯基]-4-氟吡咯啉-2-甲腈 (亦稱為拜格列汀 (bisegliptin)) 或其醫藥學上可接受之鹽：

此化合物及其製備方法揭示於 WO 2005/075421、US 2008/146818 及 WO 2008/114857 中。因此對於例如關於製造、調配或使用此化合物或其鹽之方法的詳情，請參考此等文獻。

- 2-({6-[(3R)-3-胺基-3-甲基哌啶-1-基]-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫-5H-吡咯并 [3,2-d] 嘧啶-5-基}甲基)-4-氟苯甲腈或其醫藥學上可接受之鹽，或 6-[(3R)-3-胺基-哌啶-1-基]-5-(2-氯-5-氟-苄基)-1,3-二甲基-1,5-二氫-吡咯并 [3,2-d] 嘧啶-2,4-二酮或其醫藥學上可接受之鹽：

此等化合物及其製備方法分別揭示於WO 2009/084497及WO 2006/068163中。使用此兩種化合物中後一者的組合治療描述於WO 2009/128360中。因此對於例如關於製造、調配或使用此等化合物或其鹽之方法的詳情，請參考此等文獻。

-(S)-2-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-甲酸{2-[(2-氟基吡咯啉-1-基)-2-側氧基乙胺基]-2-甲基丙基}醯胺(亦稱為安格列汀(anagliptin))或其醫藥學上可接受之鹽：

此化合物及其製備方法揭示於WO 2004/067509中。使用此化合物之組合治療描述於WO 2009/139362中。因此對於例如關於製造、調配或使用此化合物或其鹽之方法的詳情，請參考此等文獻。

本發明之DPP-4抑制劑較佳選自由以下組成之群(群G1)：利拉利汀、西他列汀、維格列汀、阿格列汀、沙格列汀、替格列汀、安格列汀、傑格列汀及度格列汀或一種本文所提及DPP-4抑制劑之醫藥學上可接受之鹽或其前藥。

本發明之尤其較佳DPP-4抑制劑為利拉利汀。如本文所用之術語「利拉利汀」係指利拉利汀或其醫藥學上可接受之鹽，包括其水合物及溶劑合物、及其結晶形式，利拉利汀較佳指1-[(4-甲基-噻唑啉-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-(3-(R)-胺基-哌啶-1-基)-黃嘌呤。結晶形式描述於WO 2007/128721中。利拉利汀之製造方法描述於例如專利申請案WO 2004/018468及WO 2006/048427中。利拉利汀

不同於結構上類似之DPP-4抑制劑，此係由於其在單一或雙重或三重組合治療中產生優異效能及持久作用與有利藥理學性質、受體選擇性及有利副作用概況的組合，或產生意外的治療優勢或改良。

為避免任何疑問，關於所說明DPP-4抑制劑所引用之上述及以下文獻各自的揭示內容明確以全文引用的方式併入本文中。

本發明含義內之長效胰島素包括(但不限於)上文及下文所提及之任何長效胰島素，較佳皮下活性長效胰島素。

長效胰島素之實例可包括(群G2)：甘精胰島素；地特胰島素；德谷胰島素；如WO 2009/152128所揭示用高分子量聚(乙二醇)衍生物聚乙二醇化之賴脯胰島素；呈Gly^{A21}、Arg^{B31}、Arg^{B32}-NH₂人類胰島素形式之醯胺化甘精胰島素；Lys^{B29}(N^ε-石膽醯基-γ-Glu)消(B30)人類胰島素；N^{εB29}-ω-羧基十五醯基-γ-胺基-丁醯基消(B30)人類胰島素；如WO2009/087082所揭示之醯胺化胰島素類似物(尤其選自其中技術方案14之胰島素類似物)，或如WO2009/087081所揭示之醯胺化胰島素類似物(尤其選自其中技術方案16之胰島素類似物)。

本發明長效胰島素之較佳實例為甘精胰島素、地特胰島素及德谷胰島素。

除非另外說明，否則根據本發明，應瞭解，上文及下文中所提及之活性劑(包括DPP-4抑制劑及長效胰島素類似物)的定義亦可涵蓋其醫藥學上可接受之鹽及其前藥、水

合物、溶劑合物及多晶型物形式。特定言之，本文所給出之治療劑之術語係指各別活性藥物。關於其鹽、水合物及多晶型物形式，特別提及與本文有關者。

在一實施例中，本發明之組合、組合物、方法及用途係關於DPP-4抑制劑及長效胰島素較佳根據表1中之條目加以選擇之組合：

表 1：

DPP-4抑制劑	長效胰島素
選自實施例A	選自群G2
選自實施例A	甘精胰島素
選自實施例A	地特胰島素
選自實施例A	德谷胰島素
選自實施例B	選自群G2
選自實施例B	甘精胰島素
選自實施例B	地特胰島素
選自實施例B	德谷胰島素
選自群G1	選自群G2
選自群G1	甘精胰島素
選自群G1	地特胰島素
選自群G1	德谷胰島素
選自群G1加二甲雙胍	選自群G2
選自群G1加二甲雙胍	甘精胰島素
選自群G1加二甲雙胍	地特胰島素
選自群G1加二甲雙胍	德谷胰島素
選自群G1加吡格列酮	選自群G2
選自群G1加吡格列酮	甘精胰島素
選自群G1加吡格列酮	地特胰島素
選自群G1加吡格列酮	德谷胰島素
利拉利汀	選自群G2
利拉利汀	甘精胰島素
利拉利汀	地特胰島素
利拉利汀	德谷胰島素
利拉利汀與二甲雙胍組合	選自群G2
利拉利汀與二甲雙胍組合	甘精胰島素
利拉利汀與二甲雙胍組合	地特胰島素
利拉利汀與二甲雙胍組合	德谷胰島素
利拉利汀與吡格列酮組合	選自群G2

利拉利汀與吡格列酮組合	甘精胰島素
利拉利汀與吡格列酮組合	地特胰島素
利拉利汀與吡格列酮組合	德谷胰島素

在一特定實施例(實施例E)中，本發明之組合、組合物、方法及用途係關於DPP-4抑制劑為利拉利汀之組合。根據此特定實施例(實施例E)，長效胰島素較佳根據表2中之條目E1至E3加以選擇：

表 2：

實施例	長效胰島素
E1	甘精胰島素
E2	地特胰島素
E3	德谷胰島素

在本發明之範圍內，應瞭解，本發明之組合、組合物或組合用途可設想同時、依序或分開投與活性組分或成分。

在此情形中，本發明含義內之「組合」或「經組合」可包括(但不限於)固定及非固定(例如游離)形式(包括套組)及用途，諸如同時、依序或分開使用組分或成分。

本發明亦提供分裝部分之套組或組合治療產品，其包含
a)包含如本文所定義之DPP-4抑制劑，視情況連同一或多
種醫藥學上可接受之載劑及/或稀釋劑之醫藥組合物，及
b)包含如本文所定義之長效胰島素之醫藥組合物。

本發明亦提供套組，其包含
a)如本文所定義之DPP-4抑制劑，及
b)如本文所定義之長效胰島素，
及視情況選用之指導組合使用DPP-4抑制劑及長效胰島素
(例如同時、分開、依序或時序交錯)之說明書，例如用於

本發明之目的，諸如用於治療(人類)患者之2型糖尿病。

本發明亦提供醫藥組合物或固定劑量組合，其包含

a)如本文所定義之DPP-4抑制劑，及

b)如本文所定義之長效胰島素，

及視情況選用之一或多種醫藥學上可接受之載劑及/或稀釋劑。

本發明亦提供用於全身性使用之經皮或皮下(可注射)醫藥組合物、傳遞系統或裝置，其包含

a)如本文所定義之DPP-4抑制劑，及視情況

b)如本文所定義之長效胰島素，

及視情況選用之一或多種醫藥學上可接受之載劑及/或稀釋劑。

本發明之組合投與可藉由一起投與活性組分或成分進行，諸如藉由將其以一種單一或兩種各別調配物或劑型同時投與。或者，投與可藉由以兩種各別調配物或劑型依序，諸如相繼投與活性組分或成分來進行。

對於本發明之組合治療，活性組分或成分可分開投與(此暗示其係分開調配)或調配於一起(此暗示其係調配於同一製劑或同一劑型中)。因此，投與本發明組合之一種要素可在投與該組合另一要素之前、同時或之後進行。在一實施例中，對於本發明之組合治療，DPP-4抑制劑及長效胰島素以不同調配物或不同劑型投與。在另一實施例中，對於本發明之組合治療，DPP-4抑制劑及長效胰島素以同一調配物或同一劑型劑型投與。

除非另外說明，否則組合治療可指第一線、第二線或第三線治療，或初始或附加組合治療或替代治療。

對於實施例A，本發明實施例A之DPP-4抑制劑的合成方法為熟習此項技術者所已知。本發明實施例A之DPP-4抑制劑宜使用如文獻中所述之合成方法來製備。因此，舉例而言，式(I)之嘌呤衍生物可如以下文獻中所述獲得：WO 2002/068420、WO 2004/018468、WO 2005/085246、WO 2006/029769或WO 2006/048427，該等文獻之揭示內容併入本文中。

式(II)之嘌呤衍生物可如例如WO 2004/050658或WO 2005/110999中所述獲得，該等文獻之揭示內容併入本文中。

式(III)及式(IV)之嘌呤衍生物可如例如WO 2006/068163、WO 2007/071738或WO 2008/017670中所述獲得，該等文獻之揭示內容併入本文中。上文具體提及之彼等DPP-4抑制劑之製備揭示於結合其所提及的公開案中。特定DPP-4抑制劑之多晶型晶體改質及調配物分別揭示於WO 2007/128721及WO 2007/128724中，該等文獻之揭示內容全文併入本文中。特定DPP-4抑制劑與二甲雙胍或其他組合搭配物之調配物描述於WO 2009/121945中，該文獻之揭示內容全文併入本文中。

利拉利汀/二甲雙胍IR(即刻釋放)之雙重固定組合(錠劑)之典型劑量濃度為2.5 mg/500 mg、2.5 mg/850 mg及2.5 mg/1000 mg，其可每天投與1至3次，特定言之每天兩次。

利拉利汀/二甲雙胍XR(延長釋放)之雙重固定組合(錠劑)之典型劑量濃度為5 mg/500 mg、5 mg/1000 mg及5 mg/1500 mg(每一個錠劑)或2.5 mg/500 mg、2.5 mg/750 mg及2.5 mg/1000 mg(兩個錠劑中每一者)，其可每天投與1至2次，特定言之每天一次，較佳晚上與晚餐一起服用。

本發明進一步提供如本文所定義之DPP-4抑制劑，其與二甲雙胍一起用於(附加或初始)組合治療中(例如二甲雙胍鹽酸鹽之日總量為500 mg至2000 mg，諸如500 mg、850 mg或1000 mg，每天一次或兩次)。

對於實施例B，實施例B之DPP-4抑制劑之合成方法描述於科學文獻及/或公開專利文獻中，特定言之描述於本文引用之彼等文獻中。

本發明組合之要素可藉由各種方式，例如藉由經口、頰內、舌下、經腸、非經腸(例如經皮、肌肉內或皮下)、吸入(例如液體或粉末吸入、氣霧劑)、肺部、鼻內(例如噴霧)、腹膜內、陰道、直腸或局部投藥途徑來投與，且可單獨或一起調配為含有適於各投藥途徑之習知醫藥學上可接受之無毒載劑、佐劑及媒劑之適合劑量單位調配物。

在一較佳實施例中，本發明組合之組分DPP-4抑制劑較佳經口投與。在另一較佳實施例中，組合之組分長效胰島素較佳藉由注射(較佳皮下)投與。在另一實施例中，組合之組分長效胰島素藉由經皮傳遞系統投與。

DPP-4抑制劑之適合劑量及劑型可由熟習此項技術者確定且可包括本文或相關參考文獻中所述之彼等劑量及劑

型。

對於溫血脊椎動物，特定言之人類中之醫藥應用而言，本發明之化合物通常以每公斤體重0.001至100毫克，較佳每公斤體重0.1至15毫克之劑量使用，在各情況下每天使用1至4次。出於此目的，視情況與其他活性物質組合之化合物可與一或多種惰性習知載劑及/或稀釋劑(例如與玉米澱粉、乳糖、葡萄糖、微晶纖維素、硬脂酸鎂、聚乙烯吡咯啉酮、檸檬酸、酒石酸、水、水/乙醇、水/丙三醇、水/山梨糖醇、水/聚乙二醇、丙二醇、鯨蠟基硬脂醇、羧甲基纖維素或脂肪物質(諸如硬脂)或其合適混合物)一起併入習知蓋倫製劑(galenic preparations)中，諸如普通或包衣錠劑、膠囊、散劑、懸浮液或栓劑。

因此，包含如本文所定義之DPP-4抑制劑的本發明之醫藥組合物由熟習此項技術者使用如此項技術中所述且適於所需投藥途徑之醫藥學上可接受之調配物賦形劑來製備。該等賦形劑之實例包括(但不限於)稀釋劑、黏合劑、載劑、填充劑、潤滑劑、流動促進劑、結晶延遲劑、崩解劑、增溶劑、著色劑、pH值調節劑、界面活性劑及乳化劑。

本發明DPP-4抑制劑之口服製劑或劑型可根據已知技術來製備。

適於實施例A之化合物的稀釋劑之實例包括纖維素粉末、磷酸氫鈣、赤藻糖醇、經低取代之羥丙基纖維素、甘露糖醇、預膠凝化澱粉或木糖醇。

適於實施例A之化合物的潤滑劑之實例包括滑石、聚乙二醇、蘿酸鈣、硬脂酸鈣、氫化蓖麻油或硬脂酸鎂。

適於實施例A之化合物的黏合劑之實例包括共聚維酮(copovidone)(乙烯吡咯啉酮與其他乙烯基衍生物之共聚物)、羥丙基甲基纖維素(HPMC)、羥丙基纖維素(HPC)、聚乙烯吡咯啉酮(聚維酮(povidone))、預膠凝化澱粉或經低取代之羥丙基纖維素(L-HPC)。

適於實施例A之化合物的崩解劑之實例包括玉米澱粉或交聯聚維酮(crospovidone)。

本發明實施例A之DPP-4抑制劑的醫藥調配物之適合製備方法為

- 將活性物質與適合製錠賦形劑之粉末混合物直接製錠；
- 用適合賦形劑造粒且隨後與適合賦形劑混合，且隨後進行製錠以及薄膜包覆；或
- 將粉末混合物或顆粒填入膠囊中。

適合造粒方法為

- 於強力混合機中濕式造粒，之後流體化床乾燥；
- 一鍋式造粒；
- 流體化床造粒；或
- 用適合賦形劑進行乾式造粒(例如藉由滾筒壓實)且隨後製錠或填入膠囊中。

本發明實施例A之DPP-4抑制劑之一例示性組合物(例如錠劑核心)包含第一稀釋劑甘露糖醇、作為具有額外黏合劑性質之第二稀釋劑之預膠凝化澱粉、黏合劑共聚維酮、

崩解劑玉米澱粉及作為潤滑劑之硬脂酸鎂；其中共聚維酮及/或玉米澱粉可視情況選用。

本發明實施例A之DPP-4抑制劑之錠劑可經薄膜塗佈，薄膜塗層較佳包含羥丙基甲基纖維素(HPMC)、聚乙二醇(PEG)、滑石、二氧化鈦及氧化鐵(例如紅色及/或黃色)。

在另一實施例中，本發明組合之組分DPP-4抑制劑藉由注射(較佳皮下)投與。在另一實施例中，組合之組分長效胰島素較佳亦藉由注射(較佳皮下)投與。在另一實施例中，組合之組分長效胰島素藉由經皮傳遞系統投與。

本發明之長效胰島素及/或DPP-4抑制劑之可注射調配物(特定言之用於皮下使用)可根據已知調配技術例如使用適合液體載劑(其通常包含無菌水)及視情況選用之其他添加劑(諸如防腐劑、pH值調節劑、緩衝劑、等張劑、溶解助劑及/或表面活性劑(tenside)或其類似物)來製備，以獲得可注射溶液或懸浮液。另外，可注射調配物可包含其他添加劑，例如延遲藥物釋放之鹽、溶解性改良劑或沈澱劑。另外，可注射胰島素調配物可包含胰島素穩定劑，諸如鋅化合物。

在另一實施例中，本發明組合之組分DPP-4抑制劑藉由經皮傳遞系統投與。在另一實施例中，組合之組分長效胰島素亦藉由經皮傳遞系統投與。在另一實施例中，組合之組分長效胰島素較佳藉由注射(較佳皮下)投與。在另一實施例中，組合之組分長效胰島素藉由(皮下植入之)胰島素小球投與。

本發明之長效胰島素及/或DPP-4抑制劑之經皮調配物(例如用於經皮貼片或凝膠)可根據已知調配技術，例如使用適合載劑及視情況選用之其他添加劑來製備。為促進經皮穿過，可使用不同方法及系統，諸如涉及在皮膚中形成微通道或微孔之技術，諸如離子導入療法(基於低位準電流)、超音波電滲法(基於低頻超音波)或微針法、或使用藥物載劑(例如彈性或脂質小泡，諸如傳遞體)或滲透增強劑。

對於關於本發明DPP-4抑制劑及/或本發明長效胰島素之劑型、調配物及投與之其他詳情，請參考科學文獻及/或公開專利文獻，特定言之本文引用之彼等文獻。

可以多種方式封裝醫藥組合物(或調配物)。一般而言，用於分配之物品包括含有一或多種適當形式之醫藥組合物之一或多個容器。錠劑通常包裝於適當初級封裝中以易於處理、分配及儲存且確保組合物在儲存期間與環境長期接觸時仍具有適當穩定性。錠劑之初級容器可為瓶或發泡包裝。

適合用於例如包含本發明實施例A之DPP-4抑制劑的醫藥組合物或組合(錠劑)之瓶子可由玻璃或聚合物(較佳聚丙烯(PP)或高密度聚乙烯(HD-PE))製成且用螺蓋密封。螺蓋可裝備有防兒童使用安全蓋(例如按壓扭轉式蓋)以預防或阻礙兒童接近內含物。若需要(例如在濕度高之地區)，則藉由另外使用乾燥劑(諸如膨潤土、分子篩或較佳矽膠)，可延長所封裝組合物之存放期。

適用於例如包含本發明實施例A之DPP-4抑制劑之醫藥組合物或組合(錠劑)之發泡包裝包含頂部箔片(其可由錠劑頂破)及底部部分(其含有用於錠劑之凹穴)或由該等部分形成。頂部箔片可含有金屬箔片，尤其鋁或鋁合金箔片(例如厚度為20 μm 至45 μm ，較佳20 μm 至25 μm)，其內側(密封側)塗有熱密封聚合物層。底部部分可含有多層聚合物箔片(諸如塗有聚(偏二氯乙烯)(PVDC)之聚(氯乙烯)(PVC)；或層壓有聚(氯三氟乙烯)(PCTFE)之PVC箔片)或多層聚合物-金屬-聚合物箔片(諸如可冷成形之層狀PVC/鋁/聚醯胺組合物)。

為確保尤其在熱及濕潤氣候條件下具有長儲存期，可將由多層聚合物-金屬-聚合物箔片(例如層狀聚乙烯/鋁/聚酯組合物)製成之其他外包裝或囊袋用於發泡包裝。此囊袋封裝中之補充乾燥劑(諸如膨潤土、分子篩或較佳矽膠)可更甚至在該等苛刻條件下延長存放期。

注射用溶液可以典型適合呈現形式獲得，諸如小瓶、濾筒或預填充(拋棄式)筆，可將其進一步封裝。

該物品可進一步包含標籤或包裝插頁，其係指通常包括在治療產品之商業包裝內之說明書，其可含有關於與使用該等治療產品有關之適應症、用法、劑量、投與、禁忌症及/或警告之資訊。在一實施例中，標籤或包裝插頁指示組合物可用於本文所述之任何目的。

對於第一實施例(實施例A)，靜脈內投與時本文實施例A中所提及之DPP-4抑制劑通常所需之劑量為0.1 mg至10

mg，較佳為0.25 mg至5 mg，且經口投與時為0.5 mg至100 mg，較佳為2.5 mg至50 mg或0.5 mg至10 mg，更佳為2.5 mg至10 mg或1 mg至5 mg，在各情況下每天投與1至4次。因此，例如經口投與時1-[(4-甲基-噻唑啉-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-(3-(R)-胺基-哌啶-1-基)-黃嘌呤之劑量為每天每位患者0.5 mg至10 mg，較佳每天每位患者2.5 mg至10 mg或1 mg至5 mg。

由包含本文實施例A中所提及之DPP-4抑制劑之醫藥組合物製備的劑型含有0.1 mg至100 mg劑量範圍內之活性成分。因此，例如1-[(4-甲基-噻唑啉-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-(3-(R)-胺基-哌啶-1-基)-黃嘌呤之特定口服劑量濃度為0.5 mg、1 mg、2.5 mg、5 mg及10 mg。

對於第二實施例(實施例B)，欲投與哺乳動物(例如約70公斤體重之例如人類)的本文實施例B中所提及之DPP-4抑制劑之劑量一般可為每天每人約0.5 mg至約350 mg，例如約10 mg至約250 mg，較佳20至200 mg，更佳20至100 mg活性部分，或每天每人約0.5 mg至約20 mg，較佳2.5至10 mg，較佳分成例如大小相同之1至4次單次劑量。單次口服劑量濃度包含例如10 mg、25 mg、40 mg、50 mg、75 mg、100 mg、150 mg及200 mg DPP-4抑制劑活性部分。

DPP-4抑制劑西他列汀之口服劑量濃度通常為25 mg至200 mg活性部分。西他列汀之推薦劑量以活性部分(游離鹼無水物)計算為100 mg，每天一次。西他列汀游離鹼無水物(活性部分)之單位劑量濃度為25 mg、50 mg、75

mg、100 mg、150 mg及200 mg。西他列汀之特定單位劑量濃度(例如每錠劑)為25、50及100 mg。磷酸西他列汀單水合物與西他列汀游離鹼無水物在醫藥組合物中的用量相等，亦即分別為32.13 mg、64.25 mg、96.38 mg、128.5 mg、192.75 mg及257 mg。對於患有腎衰竭之患者，使用25 mg及50 mg西他列汀之經調整劑量。西他列汀/二甲雙胍雙重組合之典型劑量濃度為50 mg/500 mg及50 mg/1000 mg。

DPP-4抑制劑維格列汀之口服劑量範圍通常為每天10 mg至150 mg，特定言之為每天25 mg至150 mg、25 mg至100 mg、或25 mg至50 mg、或50 mg至100 mg。每天口服劑量之特定實例為25 mg、30 mg、35 mg、45 mg、50 mg、55 mg、60 mg、80 mg、100 mg或150 mg。在一更特定態樣中，可每天投與維格列汀25 mg至150 mg或50 mg至100 mg。在另一更特定態樣中，可每天投與維格列汀50 mg或100 mg。施用活性成分可一天進行多達三次，較佳一天一次或兩次。特定劑量濃度為50 mg或100 mg維格列汀。維格列汀/二甲雙胍雙重組合之典型劑量濃度為50 mg/850 mg及50 mg/1000 mg。

阿格列汀可以5毫克/天至250毫克/天、視情況10 mg至200 mg、視情況10 mg至150 mg及視情況10 mg至100 mg阿格列汀之口服日劑量投與患者(在各情況下，均以阿格列汀之游離鹼形式之分子量計)。因此，可使用之特定口服劑量包括(但不限於)每天10 mg、12.5 mg、20 mg、25

mg、50 mg、75 mg及100 mg阿格列汀。阿格列汀可以其游離鹼形式或以醫藥學上可接受之鹽形式投與。

沙克列汀可以2.5毫克/天至100毫克/天，視情況2.5 mg至50 mg之口服日劑量投與患者。可使用之特定口服劑量包括(但不限於)每天2.5 mg、5 mg、10 mg、15 mg、20 mg、30 mg、40 mg、50 mg及100 mg沙克列汀。沙格列汀/二甲雙胍雙重組合之典型劑量濃度為2.5 mg/500 mg及2.5 mg/1000 mg。

本發明DPP-4抑制劑之一特殊實施例係指在低劑量下具有治療有效性的彼等經口投與之DPP-4抑制劑，該等低劑量為例如每天每位患者之口服劑量<100 mg或<70 mg，較佳<50 mg，更佳<30 mg或<20 mg，甚至更佳每天每位患者投與1 mg至10 mg，特定言之每天每位患者1 mg至5 mg(更特定言之5 mg)(若需要，分成大小相同的1至4次單次劑量，尤其1或2次單次劑量)，較佳每天一次或兩次經口投與(更佳每天一次)，在每天任何時間隨或不隨食物一起投與均有利。因此，例如，每天口服量5 mg BI 1356可在每天任何時間以每天一次給藥方案(亦即每天一次5 mg BI 1356)或以每天兩次給藥方案(亦即每天兩次2.5 mg BI 1356)隨或不隨食物一起給予。

長效胰島素通常藉由皮下注射投與，例如在每天兩次、每天一次至每週一次注射之範圍內。長效胰島素之適合劑量及劑型可由熟習此項技術者確定。在接受胰島素治療之所有患者中需要監測血糖。

例如，甘精胰島素(Lantus)每天一次皮下投與。Lantus可在一天之中的任何時間投與，但每天同時投與。Lantus之劑量基於臨床反應而個別化。患有2型糖尿病且目前尚未用胰島素治療之患者中之推薦起始劑量為每天一次10單位(或0.2單位/公斤)，其隨後應根據患者之需要加以調整。

地特胰島素(Levemir)每天一次或兩次皮下投與。對於每天一次用Levemir治療之患者，較佳隨晚餐或在就寢時投與劑量。對於每天需要給藥兩次之患者，晚上劑量可隨晚餐、在就寢時或在早晨給藥之後12小時投與。Levemir之劑量基於臨床反應而個別化。對於用口服抗糖尿病藥物控制不當且未用胰島素治療之2型糖尿病患者，Levemir應在晚上以每天一次0.1至0.2單位/公斤之劑量起始，或每天一次或兩次10單位，且該劑量經調整以達成血糖目標。

本發明之組合及組合物中活性成分之劑量可不同，但活性成分之量將為獲得適合劑型之量。因此，所選劑量及所選劑型將視所需治療效果、投藥途徑及治療持續時間而定。組合之適合劑量範圍為單一藥劑之最大耐受劑量至較低劑量，例如至最大耐受劑量之十分之一。

本發明含義內強調之尤其較佳DPP-4抑制劑為1-[(4-甲基-噻唑啉-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-(3-(R)-胺基-哌啶-1-基)-黃嘌呤(亦稱為BI 1356或利拉利汀)。BI 1356顯示高效能、24小時作用持續時間及寬治療窗。在每天一次接受1 mg、2.5 mg、5 mg或10 mg BI 1356之多個口

服劑量12天之2型糖尿病患者中，BI 1356顯示以下有利藥效學及藥物動力學概況(參見例如下表1)：快速達到穩態(例如在所有劑量組中在治療之第二天與第五天之間達到穩態血漿含量(>90%之第13天預先給藥血漿濃度))、極少積聚(例如劑量大於1 mg下平均積聚率 $R_{A,AUC} \leq 1.4$)及保留對DPP-4抑制之持久作用(例如在5 mg及10 mg劑量下具有幾乎完全(>90%)DPP-4抑制，亦即在穩態下抑制作用分別為92.3%及97.3%，且在藥物攝入後經歷24小時時間間隔抑制作用>80%)，以及劑量 ≥ 2.5 mg下餐後2小時血糖漂移顯著減少 $\geq 80\%$ (在第1天已如此)，且第1天尿中所排出之未改變親本化合物之累積量低於所投與劑量之1%且在第12天增至不大於約3%至6%(對於所投與口服劑量，腎清除率 $CL_{R,ss}$ 為約14至約70 mL/min，例如對於5 mg劑量，腎清除率為約70 mL/min)。在患有2型糖尿病之人中，BI 1356顯示安慰劑樣安全性及耐受性。在約 ≥ 5 mg之低劑量下，BI 1356實際充當整天24小時持續抑制DPP-4之每天一次口服藥物。在治療性口服劑量下，BI 1356主要經由肝臟排出且僅在次要程度上(約<7%之所投與口服劑量)經由腎排出。BI 1356主要以未改變形式經由膽汁排出。經由腎消除之BI 1356之部分隨時間且隨劑量增加僅極略微增加，從而可能不需要基於患者之腎臟功能改變BI 1356之劑量。BI 1356之非腎臟消除與其低積聚可能及廣泛安全性範圍之組合在腎功能不全及糖尿病性腎病變發病率高之患者群體中可具有顯著益處。

表 1：穩態下(第12天)BI 1356之藥物動力學參數之幾何平均值(gMean)及幾何變異係數(gCV)

參數	1 mg gMean (gCV)	2.5 mg gMean (gCV)	5 mg gMean (gCV)	10 mg gMean (gCV)
AUC ₀₋₂₄ [nmol·h/L]	40.2 (39.7)	85.3 (22.7)	118 (16.0)	161 (15.7)
AUC _{τ,ss} [nmol·h/L]	81.7 (28.3)	117 (16.3)	158 (10.1)	190 (17.4)
C _{max} [nmol/L]	3.13 (43.2)	5.25 (24.5)	8.32 (42.4)	9.69 (29.8)
C _{max,ss} [nmol/L]	4.53 (29.0)	6.58 (23.0)	11.1 (21.7)	13.6 (29.6)
t _{max} * [h]	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} * [h]	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} [h]	121 (21.3)	113 (10.2)	131 (17.4)	130 (11.7)
積聚 t _{1/2} [h]	23.9 (44.0)	12.5 (18.2)	11.4 (37.4)	8.59 (81.2)
R _{A,Cmax}	1.44 (25.6)	1.25 (10.6)	1.33 (30.0)	1.40 (47.7)
R _{A,AUC}	2.03 (30.7)	1.37 (8.2)	1.33 (15.0)	1.18 (23.4)
fe ₀₋₂₄ [%]	NC	0.139 (51.2)	0.453 (125)	0.919 (115)
fe _{τ,ss} [%]	3.34 (38.3)	3.06 (45.1)	6.27 (42.2)	3.22 (34.2)
CL _{R,ss} [mL/min]	14.0 (24.2)	23.1 (39.3)	70 (35.0)	59.5 (22.5)

*中值及範圍[最小值至最大值]

NC未計算，此係因為大多數值低於定量之下限

因為不同代謝功能障礙常同時發生，所以通常指定將許多不同活性成分彼此組合。因此，視所診斷之功能障礙而定，若 DPP-4 抑制劑與通常用於各別病症之活性物質組合，則可獲得改良之治療結果，該等活性物質為諸如一或多種選自其他抗糖尿病物質之活性物質，尤其降低血液中之血糖含量或脂質含量、提高血液 HDL 含量、降低血壓或指定用於治療動脈粥樣硬化或肥胖症之活性物質。

上文所提及之DPP-4抑制劑(除其在單一治療中使用外)亦可結合其他活性物質使用，藉此可獲得改良之治療結果。該種組合治療可以物質之自由組合或以固定組合形式，例如以錠劑或膠囊形式給予。此舉所需之組合搭配物之醫藥調配物可以醫藥組合物形式購得或可由熟習此項技術者使用習知方法來調配。可以醫藥組合物形式購得之活性物質描述於先前技術中之多處，例如每年出版之藥物清單，醫藥工業聯合會(the federal association of the pharmaceutical industry)之「Rote Liste®」，或每年更新之製造商處方藥物資訊彙編(稱為「醫師案頭參考(Physicians' Desk Reference)」)。

抗糖尿病組合搭配物之實例為二甲雙胍；磺醯脲，諸如格列本脲(glibenclamide)、甲苯磺丁脲(tolbutamide)、格列美脲(glimepiride)、格列吡嗪(glipizide)、格列喹酮(gliquidon)、格列波脲(glibornuride)及格列齊特(gliclazide)；那格列奈(nateglinide)；諾和隆(repaglinide)；米格列奈(mitiglinide)；噻唑啉二酮，諸如羅格列酮(rosiglitazone)及吡格列酮(pioglitazone)；PPAR- γ 調節劑，諸如美他格列素(metaglidase)；PPAR- γ 促效劑，諸如來格列酮(rivoglitazone)、米格列酮(mitoglitazone)、INT-131及巴格列酮(balaglitazone)；PPAR- γ 拮抗劑；PPAR- γ/α 調節劑，諸如替格列紫(tesaglitazar)、莫格列紫(muraglitazar)、阿格列紫(aleglitazar)、英格列紫(indeglitazar)及KRP297；PPAR- $\gamma/\alpha/\delta$ 調節劑，諸如洛貝格

列酮(lobeglitazone)；AMPK活化劑，諸如AICAR；乙醯輔酶A羧化酶(ACC1及ACC2)抑制劑；二醯基甘油-乙醯基轉移酶(DGAT)抑制劑；胰腺 β 細胞GCRP促效劑，諸如SMT3受體促效劑，及GPR119，諸如GPR119促效劑5-乙基-2-{4-[4-(4-四唑-1-基-苯氧基甲基)-噻唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶或5-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-4-基甲氧基]-2-(4-甲烷磺醯基-苯基)-吡啶；11 β -HSD抑制劑；FGF19促效劑或類似物； α -葡糖苷酶阻斷劑，諸如醣祿(acarbose)、伏格列波糖(voglibose)及米格列醇(miglitol)； α 2-拮抗劑；胰島素及胰島素類似物，諸如人類胰島素、賴脯胰島素(insulin lispro)、格魯辛胰島素(insulin glusilin)、r-DNA-門冬胰島素(r-DNA-insulinaspart)、NPH胰島素、地特胰島素、德谷胰島素、特戈胰島素(insulin tregopil)、胰島素鋅懸浮液及甘精胰島素(insulin glargin)；抑胃肽(Gastric inhibitory Peptide, GIP)；艾汀(amylin)及艾汀類似物(例如普蘭林肽(pramlintide)或達凡林肽(davalintide))；GLP-1及GLP-1類似物，諸如腸促胰島素類似物-4(Exendin-4)，例如艾塞那肽(exenatide)、艾塞那肽LAR、利拉魯肽(liraglutide)、他司魯肽(taspoglutide)、利司那肽(lixisenatide)(AVE-0010)、LY-2428757(GLP-1之聚乙二醇化型式)、杜拉魯肽(dulaglutide)(LY-2189265)、司美魯肽(semaglutide)或阿比魯肽(albiglutide)；SGLT2-抑制劑，諸如達格列淨(dapagliflozin)、舍格列淨(sergliflozin)(KGT-1251)、阿格列淨(atigliflozin)、坎格列淨(canagliflozin)、艾普格列淨

(ipragliflozin)、魯格列淨(luseogliflozin)或托格列淨(tofogliflozin)；蛋白質酪胺酸-磷酸酶抑制劑(例如曲杜克曼(troglusquamine))；葡萄糖-6-磷酸酶抑制劑；果糖-1,6-雙磷酸酶調節劑；肝糖磷酸化酶調節劑；升糖素受體拮抗劑；磷酸烯醇丙酮酸羧基激酶(PEPCK)抑制劑；丙酮酸去氫酶激酶(PDK)抑制劑；酪胺酸激酶抑制劑(50 mg至600 mg)，諸如PDGF受體激酶抑制劑(參見EP-A-564409、WO 98/35958、US 5093330、WO 2004/005281及WO 2006/041976)，或絲胺酸/蘇胺酸激酶抑制劑；葡糖激酶/調節蛋白調節劑，包括葡糖激酶活化劑；肝糖合成酶激酶抑制劑；含有SH2域之2型肌醇5-磷酸酶(SHIP2)之抑制劑；IKK抑制劑，諸如高劑量水楊酸酯；JNK1抑制劑；蛋白激酶C- θ 抑制劑； β 3促效劑，諸如利托格隆(ritobegron)、YM 178、索拉格隆(solabegron)、他林格隆(talibegron)、N-5984、GRC-1087、拉法格隆(rafabegron)、FMP825；醛糖還原酶抑制劑，諸如AS 3201、折那司他(zenarestat)、法地司他(fidarestat)、依帕司他(epalrestat)、雷尼司他(ranirestat)、NZ-314、CP-744809及CT-112；SGLT-1或SGLT-2抑制劑；KV 1.3通道抑制劑；GPR40調節劑，諸如[(3S)-6-({2',6'-二甲基-4'-[3-(甲基磺醯基)丙氧基]聯苯-3-基}甲氧基)-2,3-二氫-1-苯并呋喃-3-基]乙酸；SCD-1抑制劑；CCR-2拮抗劑；多巴胺受體促效劑(甲磺酸溴麥角環肽(bromocriptine mesylate)[Cycloset])；4-(3-(2,6-二甲基苄氧基)苯基)-4-側氧基丁酸；去乙酰化酶(sirtuin)刺激物；及其他DPP IV抑制

劑。

二甲雙胍之給藥劑量範圍通常為每天約500 mg至2000 mg至2500 mg(使用各種給藥方案)，約100 mg至500 mg或200 mg至850 mg(每天1至3次)，或約300 mg至1000 mg(每天一次或兩次)，或延遲釋放之二甲雙胍的劑量為約100 mg至1000 mg，或較佳500 mg至1000 mg(每天一次或兩次)或約500 mg至2000 mg(每天一次)。特定劑量濃度可為250 mg、500 mg、625 mg、750 mg、850 mg及1000 mg二甲雙胍鹽酸鹽。

對於10至16歲之兒童，二甲雙胍之推薦起始劑量為500 mg，每天給予一次。若此劑量未能產生適當結果，則劑量可增至500 mg，每天兩次。進一步增加可以每週以分次劑量(例如2或3次分次劑量)給予500 mg增至最高日劑量為2000 mg進行。二甲雙胍可與食物一起投與以減輕噁心。

吡格列酮之劑量通常為每天一次約1至10 mg、15 mg、30 mg或45 mg。

羅格列酮之給藥劑量通常為每天一次4 mg至8 mg(或分兩次)(典型劑量濃度為2 mg、4 mg及8 mg)。

格列本脲(優降糖(glyburide))之給藥劑量通常為每天一次2.5 mg至5 mg至20 mg(或分兩次)(典型劑量濃度為1.25 mg、2.5 mg及5 mg)、或微粉化格列本脲之劑量為每天一次(或分兩次)0.75 mg至3 mg至12 mg(典型劑量濃度為1.5 mg、3 mg、4.5 mg及6 mg)。

格列吡嗪之給藥劑量通常為每天一次2.5 mg至10 mg至

20 mg(或至 40 mg，分兩次)(典型劑量濃度為 5 mg 及 10 mg)，或延長釋放型格列本脲之劑量為每天一次 5 mg 至 10 mg(至 20 mg)(典型劑量濃度為 2.5 mg、5 mg 及 10 mg)。

格列美脲之給藥劑量通常為每天一次 1 mg 至 2 mg 至 4 mg(至 8 mg)(典型劑量濃度為 1 mg、2 mg 及 4 mg)。

格列本脲/二甲雙胍雙重組合之給藥劑量通常為每天一次 1.25 mg/250 mg 至每天兩次 10 mg/1000 mg。(典型劑量濃度為 1.25 mg/250 mg、2.5 mg/500 mg 及 5 mg/500 mg)。

格列吡嗪/二甲雙胍雙重組合之給藥劑量通常為每天兩次 2.5 mg/250 mg 至 10 mg/1000 mg(典型劑量濃度為 2.5 mg/250 mg、2.5 mg/500 mg 及 5 mg/500 mg)。

格列美脲/二甲雙胍雙重組合之給藥劑量通常為每天兩次 1 mg/250 mg 至 4 mg/1000 mg。

羅格列酮/格列美脲雙重組合之給藥劑量通常為每天一次或兩次 4 mg/1 mg 至每天兩次 4 mg/2 mg(典型劑量濃度為 4 mg/1 mg、4 mg/2 mg、4 mg/4 mg、8 mg/2 mg 及 8 mg/4 mg)。

吡格列酮/格列美脲雙重組合之給藥劑量通常為每天一次 30 mg/2 mg 至 30 mg/4 mg(典型劑量濃度為 30 mg/4 mg 及 45 mg/4 mg)。

羅格列酮/二甲雙胍雙重組合之給藥劑量通常為每天兩次 1 mg/500 mg 至 4 mg/1000 mg(典型劑量濃度為 1 mg/250 mg、2 mg/500 mg、4 mg/500 mg、2 mg/1000 mg 及 4 mg/1000 mg)。

吡格列酮/二甲雙胍雙重組合之給藥劑量通常為每天一次15 mg/500 mg至每天三次15 mg/850 mg(典型劑量濃度為15 mg/500 mg及15 mg/850 mg)。

非磺醯脲胰島素促泌素那格列奈之隨飲食給藥劑量通常為60 mg至120 mg(至每天360 mg，典型劑量濃度為60 mg及120 mg)；諾和隆之隨飲食給藥劑量通常為0.5 mg至4 mg(至每天16 mg，典型劑量濃度為0.5 mg、1 mg及2 mg)。諾和隆/二甲雙胍雙重組合之可用劑量濃度為1 mg/500 mg及2 mg/850 mg。

糖祿之隨飲食給藥劑量通常為25 mg至100 mg。米格列醇之隨飲食給藥劑量通常為25 mg至100 mg。

降低血液中脂質含量之組合搭配物之實例為HMG-CoA還原酶抑制劑，諸如斯伐他汀(simvastatin)、阿托伐他汀(atorvastatin)、洛伐他汀(lovastatin)、氟伐他汀(fluvastatin)、普伐他汀(pravastatin)、匹伐他汀(pitavastatin)及羅蘇伐他汀(rosuvastatin)；纖維酸酯，諸如苯紫貝特(bezafibrate)、非諾貝特(fenofibrate)、安妥明(clofibrate)、吉非羅齊(gemfibrozil)、依託貝特(etofibrate)及依託林貝特(etofyllinclofibrate)；菸鹼酸及其衍生物，諸如阿昔莫司(acipimox)；PPAR- α 促效劑；PPAR- δ 促效劑，例如{4-[(R)-2-乙氧基-3-(4-三氟甲基-苯氧基)-丙基硫基]-2-甲基-苯氧基}-乙酸；醯基輔酶A:膽固醇醯基轉移酶(ACAT；EC 2.3.1.26)之抑制劑，諸如阿伐麥布(avasimibe)；膽固醇再吸收抑制劑，諸如依折麥布(ezetimib)；結合膽

汁酸之物質，諸如消膽胺(cholestyramine)、考來替泊(colestipol)及考來維侖(colesevelam)；膽汁酸轉運抑制劑；HDL調節活性物質，諸如D4F、反向D4F、LXR調節活性物質及FXR調節活性物質；CETP抑制劑，諸如托徹普(torcetrapib)、JTT-705(達徹普(dalcetrapib))或來自WO2007/005572之化合物12(阿徹普(anacetrapib))；LDL受體調節劑；MTP抑制劑(例如勞米普(lomitapide))；及ApoB100反義RNA。

阿托伐他汀之劑量通常為每天一次1 mg至40 mg或10 mg至80 mg。

降低血壓之組合搭配物之實例為 β 阻斷劑，諸如阿替洛爾(atenolol)、比索洛爾(bisoprolol)、塞利洛爾(celiprolol)、美托洛爾(metoprolol)及卡維地洛(carvedilol)；利尿劑，諸如雙氫氯噻嗪(hydrochlorothiazide)、氯噻酮(chlortalidon)、希伯胺(xipamide)、呋塞米(furosemide)、吡咯他尼(piretanide)、托拉塞米(torasemide)、螺內酯(spironolactone)、依普利酮(eplerenone)、胺氯吡咪(amiloride)及胺苯喋啶(triamterene)；鈣離子通道阻斷劑，諸如胺氯地平(amlodipine)、硝苯地平(nifedipine)、尼群地平(nitrendipine)、尼索地平(nisoldipine)、尼卡地平(nicardipine)、非洛地平(felodipine)、拉西地平(lacidipine)、樂卡地平(lercanipidine)、馬尼地平(manidipine)、伊拉地平(isradipine)、尼伐地平(nilvadipine)、維拉帕米(verapamil)、戈洛帕米

(gallopamil)及地爾硫卓(diltiazem)；ACE抑制劑，諸如雷米普利(ramipril)、賴諾普利(lisinopril)、西拉普利(cilazapril)、喹那普利(quinapril)、卡托普利(captopril)、依拉普利(enalapril)、貝那普利(benazepril)、培哚普利(perindopril)、福辛普利(fosinopril)及群多普利(trandolapril)；以及血管緊張素II受體阻斷劑(ARB)，諸如替米沙坦(telmisartan)、坎地沙坦(candesartan)、缬沙坦(valsartan)、洛沙坦(losartan)、厄貝沙坦(irbesartan)、奧美沙坦(olmesartan)、阿齊沙坦(azilsartan)及依普羅沙坦(eprosartan)。

替米沙坦之劑量通常為每天20 mg至320 mg或40 mg至160 mg。

增加血液中HDL含量之組合搭配物之實例為膽固醇酯轉移蛋白質(CETP)抑制劑；內皮脂肪酶之抑制劑；ABC1之調節劑；LXR α 拮抗劑；LXR β 促效劑；PPAR- δ 促效劑；LXR α/β 調節劑及增加脂蛋白元A-I之表現及/或血漿濃度的物質。

用於治療肥胖症之組合搭配物之實例為諾美婷(sibutramine)；奧利司他(tetrahydrolipstatin)(羅氏鮮(orlistat))；阿立酶(alizyme)(西替利司他(cetilistat))；右芬氟拉明(dexfenfluramine)；阿索開(axokine)；類大麻酚受體1拮抗劑，諸如CB1拮抗劑利莫那班(rimonabant)；MCH-1受體拮抗劑；MC4受體促效劑；NPY5以及NPY2拮抗劑(例如韋利貝特(velneperit))； β 3-AR促效劑，諸如SB-

418790及AD-9677；5HT_{2c}受體促效劑，諸如APD 356(氯卡色林(lorcaserin))；肌抑素抑制劑(myostatin inhibitor)；Acrp30及脂聯素(adiponectin)；硬脂醯輔酶A去飽和酶(SCD1)抑制劑；脂肪酸合成酶(FAS)抑制劑；CCK受體促效劑；胃內激素受體調節劑；Pyy 3-36；食慾激素(orexin)受體拮抗劑；及替索芬新(tesofensine)；以及雙重組合安非他酮(bupropion)/納曲酮(naltrexone)、安非他酮/唑尼沙胺(zonisamide)、托吡酯(topiramate)/苯丁胺(phentermine)及普蘭林肽/美曲普汀(metreleptin)。

用於治療動脈粥樣硬化之組合搭配物之實例為磷脂酶A₂抑制劑；酪胺酸激酶抑制劑(50 mg至600 mg)，諸如PDGF受體激酶(參見EP-A-564409、WO 98/35958、US 5093330、WO 2004/005281及WO 2006/041976)；oxLDL抗體及oxLDL疫苗；apoA-1 Milano；ASA；及VCAM-1抑制劑。

本發明不限於本文所述特定實施例之範疇。熟習此項技術者自本揭示案顯而易知除本文所述內容之外的本發明之各種修改。希望該等修改屬於隨附申請專利範圍之範疇內。

本文所引用之所有專利申請案均以全文引用的方式併入本文中。

【實施方式】

本發明之其他實施例、特徵及優勢自以下實例顯而易知。以下實例用於以實例方式說明本發明之原理而不對其

進行限制。

實例

利拉利汀皮下給藥及其在血漿中之DPP-4抑制作用

皮下(s.c.)給藥之利拉利汀及在血漿中之DPP-4抑制作用在功效及持續作用方面與經口給藥相當，使其適於與皮下給藥之胰島素形成固定組合使用：

已用不同濃度之BI 1356以皮下(s.c.)投藥方案(含0.001 mg/kg、0.01 mg/kg、0.1 mg/kg及1 mg/kg之0.5 ml/kg NaCl溶液)處理雄性ZDF大鼠(n=5)，與經口給藥3 mg/kg(含於0.5%纖維素羥乙基醚(Natrosol)中，施用體積為5 ml/kg)處理相比較。

在投與藥物後1、3、5、7、24、31、48、72小時偵測EDTA血漿中之DPP-4活性(在異氟烷(isofluran)麻醉下，自舌下靜脈藉由靜脈穿刺獲取血液)。

與對照組相比，劑量為0.01 mg/kg之BI 1356(皮下投與)顯示顯著抑制DPP-4活性。劑量為0.1 mg/kg及1 mg/kg(皮下投與)之BI 1356具有持續7小時64%以上之持續DPP-4抑制作用。1 mg/kg皮下劑量在功效及持續作用方面與3 mg/kg口服劑量相當。

利拉利汀對體重、總體脂肪、肝臟脂肪及肌細胞內脂肪之影響

在另一研究中，在飲食誘發肥胖症(DIO)之非糖尿病模型中，與食慾抑制劑諾美婷相比，研究使用利拉利汀長期處理對體重、總體脂肪、肌細胞內脂肪及肝臟脂肪之功

效：

餵食大鼠高脂肪飲食3個月且再接受煤劑、利拉利汀(10 mg/kg)或諾美婷(5 mg/kg)6週，同時繼續高脂肪飲食。在處理之前及在研究結束時執行總體脂肪、肌肉脂肪及肝臟脂肪之磁共振波譜學(MRS)分析。

相比於對照組，諾美婷使體重顯著降低(-12%)，而利拉利汀無明顯作用(-3%)。諾美婷亦使總體脂肪明顯減少(-12%)，而利拉利汀處理之動物顯示無明顯減少(-5%)。然而，利拉利汀與諾美婷皆使起肌細胞內脂肪有效減少(分別為-24%與-34%)。另外，用利拉利汀處理使肝臟脂肪顯著減少(-39%)，而諾美婷之作用(-30%)並未達到顯著程度(參見表)。因此，利拉利汀不明顯影響體重，但會改善肌細胞內及肝臟脂質積聚。

表：利拉利汀對體重、總體脂肪、肝臟脂肪及肌細胞內脂肪之影響

	體重		總體脂肪		肝臟脂肪		肌細胞內脂肪	
	對照%	基線%	對照%	基線%	對照%	基線%	對照%	基線%
對照組	-	+15% p=0.016	-	+11% p=0.001	-	+27% p=0.09	-	+23% p=0.49
利拉利汀	-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
諾美婷	-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

總之，利拉利汀處理會引起肌細胞內脂質及肝臟脂肪有效減少，兩者皆與體重降低無關。諾美婷對肌肉及肝臟脂肪之影響主要歸因於已知由此化合物誘導之體重降低。

在非肥胖1型糖尿病中延遲糖尿病之發作及保留 β 細胞功

能：

儘管認為胰臟T細胞遷移降低及細胞因子產生改變在胰島炎之發作中有重要作用，但對胰臟細胞池之確切機制及作用仍不完全瞭解。為試圖評估利拉利汀對胰臟炎症及 β 細胞質量之作用，研究經60天實驗期非肥胖糖尿病(NOD)小鼠之糖尿病進展以及胰臟細胞變化之終末立體評估。

研究中包括60隻雌性NOD小鼠(10週齡)且在整個研究期中餵食正常食物飲食或含有利拉利汀之飲食(每公斤食物0.083 g利拉利汀；對應於經口3至10 mg/kg)。每兩週獲得血漿樣品以確定糖尿病之發作($BG > 11$ mmol/l)。終止時，移除胰腺且獲得最終血液樣品以評估活性GLP-1含量。

在研究期結束時，與對照組相比(30隻小鼠中18隻)，利拉利汀處理小鼠中糖尿病之發生率明顯降低(30隻小鼠中有9隻)($p=0.021$)。 β 細胞質量之後續立體評估(藉由胰島素免疫反應性鑑別)顯示在利拉利汀處理之小鼠中 β 細胞質量(媒劑 0.18 ± 0.03 mg；利拉利汀 0.48 ± 0.09 mg， $p < 0.01$)及總胰島質量(媒劑 0.40 ± 0.04 mg；利拉利汀 0.70 ± 0.09 mg， $p < 0.01$)明顯較大。存在利拉利汀使胰島周圍浸潤性淋巴細胞減少之傾向(1.06 ± 0.15 ；利拉利汀 0.79 ± 0.12 mg， $p=0.17$)。正如所料，在利拉利汀處理之小鼠中，終止時活性血漿GLP-1較高。

總之，該資料表明在1型糖尿病模型(NOD小鼠)中，利拉利汀能夠延遲糖尿病發作。在此動物模型中可觀測到之明顯 β 細胞防護作用指示該DPP-4抑制作用不僅藉由增加活

性 GLP-1 含量保護 β 細胞，而且亦可直接或間接發揮消炎作用。

【圖式簡單說明】

圖 1：利拉利汀皮下給藥後血漿中之 DPP-4 活性。

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：100122087

A61K31/522 (2006.01)

※ 申請日：100 6 23

※IPC 分類：A61K 38/28 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

糖尿病治療

DIABETES THERAPY

A61P3/10 (2006.01)

二、中文發明摘要：

本發明係關於治療及/或預防代謝疾病之方法，該方法包含組合投與DPP-4抑制劑及長效胰島素。本發明進一步係關於用於皮下或經皮用途之DPP-4抑制劑。

三、英文發明摘要：

The present invention relates to methods for treating and/or preventing metabolic diseases comprising the combined administration of a DPP-4 inhibitor and a long-acting insulin. The invention further relates to a DPP-4 inhibitor for subcutaneous or transdermal use.

八、圖式：

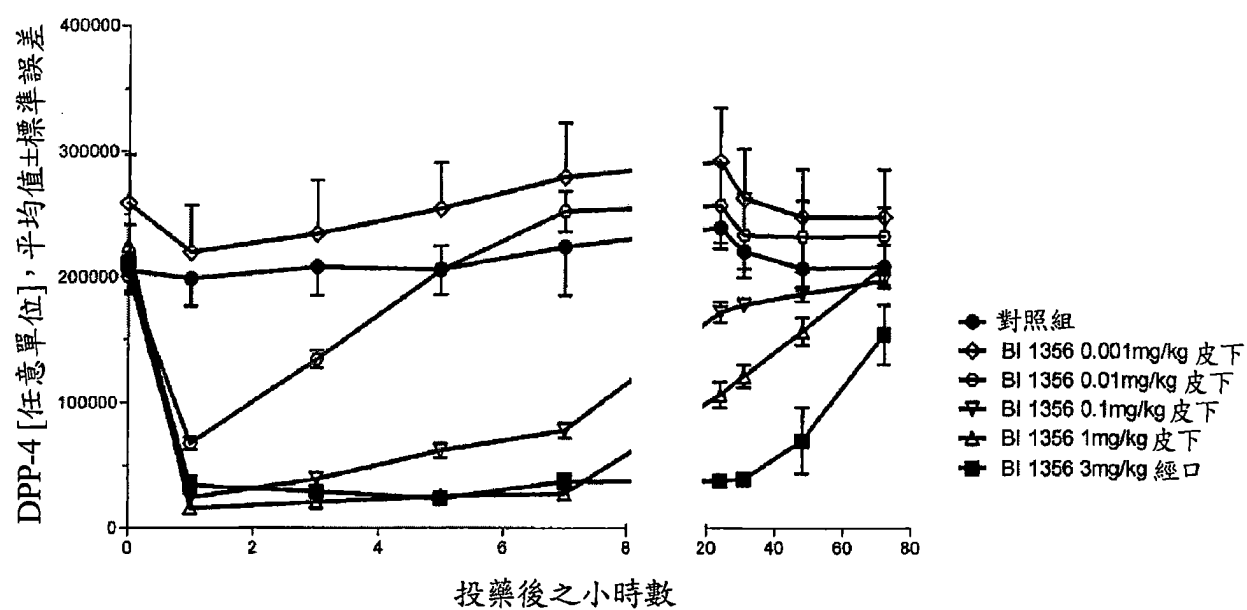


圖1

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

(無)

公告本

修正
本 年 月 日
106. 10. 30

七、申請專利範圍：

1. 一種DPP-4抑制劑利拉利汀(linagliptin)之用途，其係用於製備醫藥組合物，以與為基礎胰島素之長效胰島素分開、依序或同時投與有需要之患者，其中該患者係年長患者，或其中該醫藥組合物中之DPP-4抑制劑係以皮下投與。
2. 如請求項1之用途，其中該長效胰島素為選自地特胰島素(insulin detemir)、甘精胰島素(insulin glargine)及德谷胰島素(insulin degludec)之基礎胰島素。
3. 如請求項1或2之用途，其中該長效胰島素及該DPP-4抑制劑各自以分開劑型投與。
4. 如請求項1或2之用途，其中該長效胰島素及該DPP-4抑制劑以相同劑型投與。
5. 如請求項1或2之用途，其中該長效胰島素係以皮下或經皮投與。
6. 如請求項1或2之用途，其中該長效胰島素及該DPP-4抑制劑以皮下投與。
7. 如請求項1或2之用途，其中該長效胰島素及該DPP-4抑制劑包含在醫藥組合物中，以用於皮下注射投與。
8. 如請求項1或2之用途，其中該醫藥組合物進一步包含一或多種選自二甲雙胍(metformin)或吡格列酮(pioglitazone)之其他治療劑，或與該一或多種其他治療劑組合投與。
9. 如請求項1或2之用途，其中該醫藥組合物係用於：
預防、延遲或治療選自以下之代謝病症或疾病、或減

緩其進展：2型糖尿病；

改善或維持血糖控制或降低空腹血漿葡萄糖、餐後血漿葡萄糖、吸收後血漿葡萄糖或糖基化血色素HbA1c；

預防、延遲或治療選自以下之糖尿病併發症、降低其風險、減緩其進展：微血管病及大血管病，其係選自腎病變、微量白蛋白尿、大量白蛋白尿、蛋白尿、視網膜病變、白內障、神經病變、學習或記憶障礙、神經退化性或認知病症、心血管疾病、腦血管疾病、組織局部缺血、糖尿病足或潰瘍、動脈粥樣硬化、高血壓、內皮功能障礙、心肌梗塞、急性冠狀動脈症候群、不穩定型心絞痛、穩定型心絞痛、周邊動脈阻塞性疾病、心肌病、心臟衰竭、心律異常、血管再狹窄及中風；

降低體重、體脂肪、肝臟脂肪、肌細胞內脂肪，或預防體重、體脂肪、肝臟脂肪或肌細胞內脂肪增加，或促進降低體重、體脂肪、肝臟脂肪或肌細胞內脂肪；

預防、減緩、延遲或治療胰臟 β 細胞之退化或胰臟 β 細胞之功能降低，或改善、保留或恢復胰臟 β 細胞之功能，或刺激、恢復或保護胰臟胰島素分泌之功能；

預防、減緩、延遲或治療非酒精性脂肪肝病(NAFLD)，其係選自肝脂肪變性、非酒精性脂肪肝炎(NASH)及肝臟纖維化；

預防、延遲或治療曾因習知抗糖尿病單一或組合治療失敗之2型糖尿病、減緩其進展；

達成適當治療效果所需之習知抗糖尿病藥物之劑量降

低；或

降低與習知抗糖尿病藥物相關之選自低血糖症或體重增加之不良作用之風險。

10. 如請求項1或2之用途，其中該醫藥組合物係用於治療2型糖尿病。
11. 如請求項1或2之用途，其中該醫藥組合物係用於預防、減輕、減弱或治療糖尿病併發症、降低其風險、減緩其進展、延遲其發作，該糖尿病併發症係選自以下之微血管或大血管糖尿病併發症或血管病變：腎病變、微量白蛋白尿、大量白蛋白尿、蛋白尿、視網膜病變、白內障、神經病變、學習或記憶障礙、神經退化性或認知病症、心血管疾病、腦血管疾病、組織局部缺血、糖尿病足或潰瘍、動脈粥樣硬化、高血壓、內皮功能障礙、心肌梗塞、急性冠狀動脈症候群、不穩定型心絞痛、穩定型心絞痛、周邊動脈阻塞性疾病、心肌病、心臟衰竭、心律異常、血管再狹窄及中風。
12. 如請求項1或2之用途，其中該醫藥組合物係用於患有腎臟損傷或腎臟併發症或有此風險之2型糖尿病患者。
13. 如請求項12之用途，其中該2型糖尿病患者患有糖尿病性腎病變。
14. 如請求項1或2之用途，其中該醫藥組合物係用於治療或預防1型糖尿病、LADA或2型糖尿病。
15. 如請求項1或2之用途，其中該醫藥組合物係用於達成適當治療作用所需之胰島素之劑量降低。

16. 如請求項1或2之用途，其中該醫藥組合物係用於降低與胰島素治療相關之低血糖症或體重增加。
17. 一種DPP-4抑制劑利拉利汀之用途，其係用於製備藥物以用於治療有需要之2型糖尿病患者，其中該藥物進一步包含長效基礎胰島素，或用於與長效基礎胰島素分開、依序或同時投與，其中該患者係年長患者，或其中該DPP-4抑制劑係以皮下投與。
18. 一種長效基礎胰島素之用途，其係用於製備藥物以用於治療有需要之2型糖尿病患者，其中該藥物進一步包含為DPP-4抑制劑之利拉利汀，或用於與為DPP-4抑制劑之利拉利汀分開、依序或同時投與，其中該患者係年長患者，或其中該DPP-4抑制劑係以皮下投與。
19. 如請求項17或18之用途，其中該藥物進一步包含一或多種其他治療劑，或用於與該一或多種其他治療劑分開、依序或同時投與。
20. 一種DPP-4抑制劑利拉利汀之用途，其係用於製備藥物以供皮下投與。
21. 如請求項20之用途，其中該藥物中之DPP-4抑制劑係以皮下投與以治療2型糖尿病。
22. 如請求項20或21之用途，其中該藥物中之DPP-4抑制劑係以每天一次、每隔一天一次、每週三次、每週兩次或每週一次皮下投與。
23. 一種醫藥組合物，其係用於皮下投與，其包含
 - a) DPP-4抑制劑，其為利拉利汀，及包含或未包含

b)長效基礎胰島素，

以及一或多種醫藥學上可接受之載劑或稀釋劑。

24. 一種 DPP-4 抑制劑利拉利汀的用途，其係用於製備藥物，用於在有需要之患者中進行如請求項 9 至 11 及 14 至 19 中任一項所定義之用途，其中該藥物進一步包含如請求項 1 至 6 中任一項所定義之長效胰島素，或用於與該長效胰島素分開、依序或同時投與，且可進一步用於與一或多種選自二甲雙胍(metformin)、吡格列酮(pioglitazone)及磺醯脲(sulphonylurea)之其他抗糖尿病藥物組合使用，其中該患者係年長患者，或其中該 DPP-4 抑制劑係以皮下投與。
25. 如請求項 24 之用途，其中該藥物係用於改善患者之血糖控制，該患者在單獨使用胰島素或使用其與一或多種選自二甲雙胍、吡格列酮及磺醯脲之其他抗糖尿病藥物之組合時，血糖未充分控制。
26. 一種 DPP-4 抑制劑利拉利汀的用途，其係用於製備藥物用於對有需要之患者改善血糖控制或預防、降低其風險、減緩其進展、延遲其發作或治療選自以下糖尿病併發症：微血管或大血管疾病，其中該藥物係用於與為基礎胰島素之長效胰島素分開、依序或同時投與，其中該患者係年長患者，或其中該 DPP-4 抑制劑係以皮下投與。
27. 一種利拉利汀於製備藥物之用途，其係用於與長效基礎胰島素組合以減少後期大血管併發症，其中該藥物中之利拉利汀係用於年長患者中或以皮下投與。

28. 一種利拉利汀於製備藥物之用途，其係用於與長效基礎胰島素組合以用於在有需要之患者中進行如請求項9至11、14至19及24至27中任一項所定義之用途，其中該患者係年長患者。
29. 一種利拉利汀於製備藥物之用途，其係用於與為基礎胰島素之長效胰島素分開、依序或同時使用於病患治療性處理中，其中該利拉利汀及長效胰島素之量係安全且有效的，其中該長效胰島素之量減少。
30. 一種利拉利汀於製備藥物之用途，其中該藥物係用於與長效基礎胰島素組合用於治療2型糖尿病年長患者。
31. 如請求項30之用途，其中該患者具有腎臟功能損傷或降低。
32. 如請求項30或31之用途，其中該年長患者係大於或等於60至65歲。
33. 如請求項30或31之用途，其中該利拉利汀係每日投與5 mg之量。