



(51) МПК

*A61K 45/06* (2006.01)*A61K 38/28* (2006.01)*A61K 31/40* (2006.01)*A61K 31/155* (2006.01)*A61P 3/08* (2006.01)*A61P 3/10* (2006.01)*A61P 5/50* (2006.01)**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ**

(21)(22) Заявка: 2008115114/15, 18.09.2006

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
18.09.2006

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:

20.09.2005 US 60/718,856

28.03.2006 US 60.786,755

(43) Дата публикации заявки: 27.11.2009 Бюл. № 33

(45) Опубликовано: 20.01.2012 Бюл. № 2

(56) Список документов, цитированных в отчете о  
поиске: RU 2002119558 А, 27.02.2004. US

2003225102 А1, 04.12.2003. РЕГУЗОВ В.А. и

др. Учебное пособие для больных сахарным

диабетом. - Владивосток, 1999, с 31. AHREN

B. et al. Twelve- and 52-week efficacy of the

dipeptidyl peptidase IV inhibitor LAF237 in

metformin-treated patients with type 2 diabetes

// DIABETES CARE, 2004, v.27, №12, p.2874-

2880. (см. прод.)

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на  
национальной фазе: 21.04.2008

(86) Заявка РСТ:

US 2006/036338 (18.09.2006)

(87) Публикация заявки РСТ:

WO 2007/035665 (29.03.2007)

Адрес для переписки:

101000, Москва, М. Златоустинский пер., 10,

кв. 15, "ЕВРОМАРКПАТ", пат.пов. И.А.

Веселицкой, рег. № 11

(72) Автор(ы):

БАЛЬКАН Бёрк (US),

ХОЛМС Дейвид Гренвилл (СН),

ХЬЮЗ Томас Эдуард (US),

ВИЛЛХОЕР Эдуин Бернارد (US)

(73) Патентообладатель(и):

НОВАРТИС АГ (СН)

**(54) ПРИМЕНЕНИЕ ИНГИБИТОРА DPP-IV ДЛЯ СНИЖЕНИЯ ПРИСТУПОВ ГЛИКЕМИИ**

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, а именно к эндокринологии, и может быть использовано для снижения приступов гипогликемии или тяжелых приступов гипогликемии у пациентов с диабетом II после лечения инсулином. Для этого пациенту вводят

вилдаглиптин или его соль в комбинации с инсулином. Изобретение обеспечивает снижение риска развития гипогликемии, а также необходимость применения нескольких антигипергликемических лекарственных средств. 10 з.п. ф-лы, 1 табл.

(56) (продолжение):

WIEDEMAN PAUL E. et al. Dipeptidyl peptidase IV inhibitors for type 2 diabetes and metabolic syndrome // DRUG DISCOVERY TODAY: THERAPEUTIC STRATEGIES, ELSEVIER, 2005, v.2, №2, p.143-149.  
TAKASAKI K. et al. Effects of combination treatment with dipeptidyl peptidase IV inhibitor and sulfonylurea on glucose levels in rats // Journal of Pharmacological Sciences, Japanese Pharmacological Society, TOKYO, JP, 2004, v.95, №2, abstract. DPP-IV inhibitors as candidates for metabolic, cancer and model molecules for optimizing intestinal absorption of new therapeutics // Pharmaceutical Feature, posted on 16 Jun 2004, [найдено 27.09.2010 на сайте [http://www.pharmiweb.com/features/feature.asp?ROW\\_ID=427](http://www.pharmiweb.com/features/feature.asp?ROW_ID=427)].

R U 2 4 4 0 1 4 3 C 2

R U 2 4 4 0 1 4 3 C 2



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

- (51) Int. Cl.  
**A61K 45/06** (2006.01)  
**A61K 38/28** (2006.01)  
**A61K 31/40** (2006.01)  
**A61K 31/155** (2006.01)  
**A61P 3/08** (2006.01)  
**A61P 3/10** (2006.01)  
**A61P 5/50** (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21)(22) Application: **2008115114/15, 18.09.2006**

(24) Effective date for property rights:  
**18.09.2006**

Priority:

(30) Priority:  
**20.09.2005 US 60/718,856**  
**28.03.2006 US 60.786,755**

(43) Application published: **27.11.2009 Bull. 33**

(45) Date of publication: **20.01.2012 Bull. 2**

(85) Commencement of national phase: **21.04.2008**

(86) PCT application:  
**US 2006/036338 (18.09.2006)**

(87) PCT publication:  
**WO 2007/035665 (29.03.2007)**

Mail address:

**101000, Moskva, M. Zlatoustinskij per., 10, kv.**  
**15, "EVROMARKPAT", pat.pov. I.A. Veselitskoj,**  
**reg. № 11**

(72) Inventor(s):

**BAL'KAN Berk (US),**  
**KhOLMS Dejvid Grenvill (CH),**  
**Kh'JuZ Tomas Ehduard (US),**  
**VILLKhOER Ehduin Bernard (US)**

(73) Proprietor(s):

**NOVARTIS AG (CH)**

(54) **APPLICATION OF DPP-IV INHIBITOR FOR REDUCTION OF GLYCEMIA ACUTE EXACERBATION**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention relates to medicine, namely to endocrinology and can be used for reduction of hypoglycemia acute exacerbation or severe hypoglycemia exacerbation in patients with type II diabetes after treatment with insulin. For

this purpose vildagliptin or its salt is introduced to patient in combination with insulin.

EFFECT: invention ensures reduction of risk of hypoglycemia development, as well as necessity to apply several antihyperglycemic medications.

12 cl, 1 tbl, 1 ex

R U 2 4 4 0 1 4 3 C 2

R U 2 4 4 0 1 4 3 C 2

Изобретение относится к способу снижения интенсивности приступов гипогликемии, прежде всего тяжелых приступов гипогликемии вследствие лечения противодиабетическими соединениями, прежде всего инсулином, при котором пациенту вводят ингибитор дипептидилпептидазы IV (ингибитор DPP-IV) или его фармацевтически приемлемую соль.

Пациенты предпочтительно страдают от гипергликемии, такой, как сахарный диабет, предпочтительно инсулиннезависимый сахарный диабет или нарушенный метаболизм глюкозы (IGM), предпочтительно нарушенная толерантность к глюкозе (IGT).

Сахарный диабет представляет собой довольно распространенное нарушение (затрагивающее приблизительно 1% общей популяции), которое характеризуется гипергликемией. Известны три основных типа сахарного диабета, тип I или инсулинозависимый сахарный диабет (IDDM), тип II или инсулиннезависимый сахарный диабет (NIDDM) и тип A или резистентность к инсулину. У пациентов с диагнозом диабета типа I или типа II развивается нечувствительность к действию экзогенного инсулина ("инсулинорезистентность") по многим механизмам. Инсулинорезистентность типа A обусловлена либо мутациями в гене рецептора инсулина или дефектами в пост-рецепторных сайтах, которые играют решающую роль в метаболизме глюкозы. Диабет обычно лечат при введении экзогенного инсулина (прежде всего пациентов с диагнозом диабета типа II), при использовании специальной диеты и физических упражнений (прежде всего пациентов с диагнозом диабетом типа II), или используют оба типа лечения.

Нарушенный метаболизм глюкозы (IGM) означает уровни глюкозы в крови, которые превышают нормальный уровень, но являются недостаточно высокими, чтобы соответствовать диагностическому критерию сахарного диабета типа 2. Заболеваемость IGM варьирует в разных странах, но обычно в 2-3 раза превышает заболеваемость явным диабетом. До последнего времени субъекты с IGM рассматривались как предрасположенные к диабету, однако данные нескольких эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что субъекты с IGM неоднородны в отношении риска заболевания диабетом и риска заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Полученные данные свидетельствуют о том, что у субъектов с IGM, прежде всего IGT, не всегда развивается диабет, но независимо от этого они подвергаются высокому риску заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Среди субъектов с IGM приблизительно у 58% наблюдается нарушенная толерантность к глюкозе (IGT), у 29% нарушенный уровень глюкозы натощак (IFG), а у 13% наблюдаются оба нарушения (IFG/IGT). IGT характеризуется повышенной послеобеденной (после приема пищи) гипергликемией, в то время как IFG определяется в соответствии с данными Американской ассоциации по диабету (ADA, см. таблицу ниже) на основании анализа уровня глюкозы натощак.

Категории нормальной толерантности к глюкозе (NGT), IGM и сахарного диабета типа 2 определены в таблице ADA в 1997 г.

В связи с тем, что IGT является независимым фактором риска у недиабетиков, а также у диабетиков, этот фактор включен в качестве нового показателя независимо от диабета для профилактики и снижения заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, а также от рака. Кроме того, стадия между нормогликемией и сахарным диабетом, прежде всего гликемическая стадия, приобретает большой интерес, и существует настоятельная потребность в способе подавления или

замедления развития заболевания до сахарного диабета типа 2, а также ряда сердечно-сосудистых и микрососудистых состояний и заболеваний, а также рака, которые ассоциированы с IGM и прежде всего IFG и/или IGT.

5 Диабет типа 2 является прогрессирующим заболеванием, и хотя монотерапия позволяет вначале регулировать уровень глюкозы в крови у некоторых пациентов, диабет ассоциирован с высоким уровнем неудачного лечения вторичного заболевания. Этот высокий уровень неудачного медикаментозного лечения является основной причиной частых осложнений, ассоциированных с продолжительной гипергликемией, 10 у пациентов с диабетом типа 2. Ограничения монотерапии для поддержания гликемической регуляции можно преодолеть, по меньшей мере у некоторых пациентов и на ограниченное время, за счет комбинации нескольких пероральных лекарственных средств для снижения уровня глюкозы, чего нельзя достигнуть при длительной 15 терапии одним агентом. Имеющиеся данные подтверждают вывод о том, что для большинства пациентов с диабетом типа 2 пероральная монотерапия является недостаточной и потребуется лечение с использованием нескольких лекарственных средств.

Но поскольку диабет типа 2 является прогрессирующим заболеванием, даже при 20 лечении пациентов с положительной первоначальной ответной реакцией на комбинированную терапию, в конечном счете потребуется увеличение дозы или даже лечение инсулином, поскольку стабильный уровень глюкозы обычно не удается поддерживать в течение длительного времени.

Хотя комбинированная терапия является эффективным способом усиления 25 гликемической регуляции, такая терапия не лишена недостатков. Многие результаты свидетельствуют о том, что при комбинированной терапии возрастает риск развития гипогликемии, а необходимость применения нескольких лекарственных средств может также степень согласия пациентов с курсом лечения. Кроме того, прием нескольких 30 антигипергликемических лекарственных средств повышает возможность фармакокинетического взаимодействия с другими лекарственными средствами, которые принимает пациент.

Соответствующее применение пероральной комбинированной терапии может временно приостановить необходимость многократных инъекций инсулина, временно 35 способствовать поддержанию низкого уровня глюкозы или низкого уровня гликозилированного гемоглобина (HbA1c) и временно предотвратить сосудистые осложнения.

Автором неожиданно установлено, что для снижения тяжелых гипогликемических 40 приступов при лечении противодиабетическими соединениями, прежде всего инсулином, в комбинации с противодиабетическими соединениями, прежде всего в комбинации с инсулином можно использовать ингибиторы DPP-IV, прежде всего LAF237. Кроме того, продолжительное лечение такой комбинацией вызывает существенно меньшие побочные действия по сравнению с другими комбинациями, 45 например, инсулином в комбинации с глитазоном.

Инсулин является известным соединением, утвержденным Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами (США) для 50 лечения диабета.

Подразумевается, что в настоящем контексте термин “инсулин” включает также любую форму инсулина или любое его производное, как описано в патенте US 6620780.

В инсулине человека содержится три первичных аминогруппы: N-концевые группы А-цепи и В-цепи и  $\epsilon$ -аминогруппа LysB<sup>29</sup>. В области техники известно несколько

производных инсулина, замещенные по одной или более указанным аминокетуппам. Так, в US 3528960 (фирма Eli Lilly) описаны N-карбоксияроилинсулины, в которых одна, две или три первичных аминокетуппы в молекуле инсулина содержат группу карбоксияроил. В патенте не описаны N<sup>εB29</sup>-замещенные инсулины.

5 Согласно GB 1492997 (фирма Nat. Res. Dev. Corp.) установлено, что инсулин, содержащий N<sup>εB29</sup>-карбамилгруппу, обладают улучшенным профилем гипогликемического действия.

10 В опубликованной заявке JP 1-254699 (фирма Kodama Co., Ltd.) описан инсулин, в котором жирная кислота присоединена к аминокетуппе Phe<sup>B1</sup> или к ε-аминокетуппе Lys<sup>B29</sup> или к обеим группам. Целью такой модификации является получение фармакологически приемлемого стабильного препарата инсулина.

15 Инсулины, которые в положении В3О содержат аминокетупу, включающую по меньшей мере пять атомов углерода, которая необязательно кодируется триплетом нуклеотидов, описаны в опубликованной заявке JP 57-067548 (фирма Shionogi). Заявлено, что аналоги инсулина можно использовать для лечения сахарного диабета, прежде всего у пациентов, которые инсулинорезистентны из-за продуцирования антител к бычьему и свиному инсулину.

20 В US 5359030 (фирма Ekwuribe, Protein Delivery, Inc.) описаны стабилизированные за счет конъюгации полипептидные композиции для перорального или парентерального введения, включающие полипептид, ковалентно связанный с полимером, включающим линейный фрагмент полиалкилена и липофильный фрагмент, причем 25 указанные фрагменты расположены относительно друг друга таким образом, что полипептид обладает повышенной устойчивостью к деградации ферментами in vivo.

30 В EP 511600 A2 описаны производные белка формулы [белок] [Z]<sub>n</sub>, где [белок] означает белок, содержащий n аминокетупных остатков, [Z] означает группу формулы -CO-W-COOH, где W означает двухвалентную углеводородную группу с 35 длинной цепью, которая может также содержать несколько гетероатомов, а n означает среднее число амидных связей между [Z] и [белком]. Следует отметить, что производные белка по изобретению обладают очень продолжительным периодом полураспада в крови по сравнению с исходными белками и не обладают антигенными свойствами. Следует также отметить, что одним из белков, которые можно 40 модифицировать таким образом, является инсулин, однако в EP 511600 не описано никаких конкретных производных инсулина, а также отсутствуют указания на предпочтительные [Z] или на (а) предпочтительное положение (положения), по которым следует присоединять [Z] с целью получения необходимых производных инсулина.

Подразумевается, что в описании заявки термин инсулин во множественном числе или в общем смысле включает природные инсулины и их аналоги и производные. "Производное инсулина" означает полипептид, подобный по структуре инсулину 45 человека, включающий дисульфидные связи между Cys<sup>A7</sup> и Cys<sup>B7</sup> и между Cys<sup>A20</sup> и Cys<sup>B19</sup> и внутрицепочечную дисульфидную связь между Cys<sup>A6</sup> и Cys<sup>A11</sup> и который обладает активностью инсулина.

50 Предпочтительно инсулин находится в форме фармацевтической композиции, которая представляет собой раствор, содержащий от приблизительно 30 нмоль/мл до приблизительно 3000 нмоль/мл или от 120 нмоль/мл до 1200 нмоль/мл, приблизительно 600 нмоль/мл инсулина.

Примеры препаратов инсулина включают:

NovoLog® (инсулин-аспарт для инъекции, рекомбинантный) представляет собой аналог инсулина человека, который является быстродействующим парентеральным агентом, снижающим уровень глюкозы в крови. Дозы препарата NovoLog следует подбирать индивидуально в соответствии с рекомендациями лечащего врача и потребностями пациента. Общая суточная доза инсулина в соответствии с индивидуальными требованиями обычно составляет 0,5-1,0 ед./кг/сут. Если используется курс лечения, включающий подкожную инъекцию одновременно с приемом пищи, то Novolog позволяет обеспечить организм 50-70% общей потребности в инсулине, а остальное количество обеспечивается за счет инсулина промежуточного и пролонгированного действия.

APIDRA™ (инсулин-глулизин, рекомбинантный) представляет собой аналог инсулина человека, который является быстродействующим парентеральным агентом, снижающим уровень глюкозы в крови. Инсулин-глулизин получают по технологии рекомбинантных ДНК с использованием непатогенного лабораторного штамма *Escherichia coli* (K12). Инсулин-глулизин отличается от инсулина человека тем, что вместо аспарагина в положении В3 содержит лизин, а в положении В29 вместо лизина содержит глутаминовую кислоту, т.е. в химическом отношении означает 3<sup>B</sup>-Lys-29<sup>B</sup>-Glu-инсулин человека с эмпирической формулой C<sub>258</sub>H<sub>384</sub>N<sub>64</sub>O<sub>78</sub>S<sub>6</sub> и молекулярной массой 5823. Препарат APIDRA (100 ед./мл, U-100) выпускается в следующей упаковке: флаконы NDC 0088-2500-33 емкостью 10 мл. Дозы препарата APIDRA следует подбирать индивидуально в соответствии с рекомендациями лечащего врача и потребностями пациента. APIDRA обычно следует использовать в курсах лечения, который включает инсулин пролонгированного действия или аналог основного инсулина.

Humalog (инсулин-лизпро, рекомбинантный) представляет собой аналог инсулина человека, который является быстродействующим парентеральным агентом, снижающим уровень глюкозы в крови. В химическом отношении он представляет собой Lys(B28), Pro(B29)инсулин человека, который образуется, если аминокислоты в положениях 28 и 29 В-цепи инсулина поменять местами.

LANTUS® (инсулин-гларгин для инъекций, рекомбинантный) представляет собой стерильный раствор инсулин-гларгина для инъекций. Инсулин-гларгин является рекомбинантным аналогом инсулина человека, который обладает пролонгированным действием (до 24 ч включительно) и снижает уровень глюкозы в крови при парентеральном введении (см. CLINICAL PHARMACOLOGY). LANTUS получают по технологии рекомбинантных ДНК с использованием непатогенного лабораторного штамма *Escherichia coli* (K12). Инсулин-гларгин отличается от инсулина человека тем, что в нем вместо аспарагина в положении А21 содержится глицин, а в С-концевом фрагменте В-цепи содержатся два дополнительных остатка аргинина. При клиническом испытании с участием пациентов с диагнозом диабета типа 2, не подвергавшихся действию инсулина, но получавших ранее пероральные противодиабетические лекарственные средства, препарат LANTUS начинали вводить в средней дозе 10 МЕд. один раз в сут и постепенно довели в соответствии с потребностями пациента до общей суточной дозы от 2 до 100 МЕд.

Exubera® представляет собой короткодействующий препарат инсулина для ингаляции, показанный для лечения диабета типа 1 и типа 2 и выпускаемый фирмой Pfizer (инсулин человека, рекомбинантный, порошок для ингаляции). Exubera® является быстродействующим порошкообразным инсулином человека, который вводят ингаляцией через ротовую полость в легкие перед едой с использованием

ручного ингалятора Exubera®.

Подразумевается, что термин “ингибитор DPP-IV” означает соединение, которое ингибирует ферментативную активность DPP-IV и близких в функциональном отношении ферментов, например, на уровне 1-100%, и прежде всего защищает фермент от действия субстратов, включающих, без ограничения перечисленным, глюкагон-подобный пептид-1, желудочный ингибирующий полипептид, пептид гистидинметионин, вещество P, нейропептид Y, и другие соединения, обычно содержащие остатки аланина или пролина во втором положении N-концевого фрагмента. Лечение ингибиторами DPP-IV пролонгирует продолжительность действия пептидных субстратов и повышает уровень их интактных недеградированных форм, обладающих спектром биологического действия, включенным в объем настоящего изобретения.

DPP-IV можно использовать с целью регуляции метаболизма глюкозы, поскольку ее субстраты включают инсулинотропные гормоны, такие, как глюкагон-подобный пептид-1 (GLP-1) и желудочный ингибирующий пептид (GIP). GLP-1 и GIP активны только в их интактных формах и удаление двух N-концевых аминокислотных остатков приводит к их инактивации. Введение *in vivo* синтетических ингибиторов DPP-IV предотвращает отщепление N-концевых аминокислот в GLP-1 и GIP, что приводит к повышению концентрации этих гормонов в плазме крови, повышенной секреции инсулина и, следовательно, повышенной толерантности глюкозы. Для этих целей химические соединения испытывали на их способность ингибировать активность очищенной CD26/DPP-IV. Активность CD26/DPP-IV оценивали *in vitro* по их способности расщеплять синтетический субстрат Gly-Pro-пара-нитроанилид (Gly-Pro-pNA). При расщеплении Gly-Pro-pNA ферментом DPP-IV происходит высвобождение продукта пара-нитроанилида (pNA), причем скорость реакции прямо пропорциональна активности фермента. Ингибирование фермента специфичными ингибиторами подавляет высвобождение pNA. Более прочное связывание ингибитора с ферментом приводит к снижению скорости образования pNA. Таким образом, степень снижения скорости образования pNA непосредственно отражает степень ингибирования фермента. Образование pNA измеряли на спектрофотометре. Константу ингибирования  $K_i$  для каждого соединения определяли при инкубировании фиксированного количества фермента с различными концентрациями ингибитора и субстрата.

Подразумевается, что в настоящем контексте термин “ингибитор DPP-IV” включает также активные метаболиты и пролекарства ингибиторов DPP-IV. Термин “метаболит” означает активное производное ингибитора DPP-IV, образующееся при метаболизме ингибитора DPP-IV. “Пролекарство” означает соединение, которое метаболизируется с образованием ингибитора DPP-IV или метаболизируется с образованием метаболита (метаболитов), аналогичного метаболиту (метаболитам) ингибитора DPP-IV. В настоящем контексте термин “ингибитор DPP-IV” включает также его фармацевтически приемлемые соли.

Ингибиторы DPP-IV известны в области техники. Типичные ингибиторы DPP-IV описаны в следующих источниках.

Ингибиторы DPP-IV описаны в каждом случае в общем виде и конкретно, например, в WO 98/19998, DE 19616486 A1, WO 00/34241, WO 95/15309, WO 01/72290, WO 01/52825, WO 03/002553, WO 9310127, WO 99/61431, WO 9925719, WO 9938501, WO 9946272, WO 9967278 и WO 9967279.

Предпочтительные ингибиторы DPP-IV описаны в следующих патентных заявках:



WO 02053548, прежде всего соединения 1001-1293 и примеры 1-124, WO 02067918, прежде всего соединения 1000-1278 и 2001-2159, WO 02066627, прежде всего примеры, WO 02/068420, прежде всего все соединения, конкретно перечисленные в примерах I-LXIII, и описанные соответствующие аналоги, более предпочтительными

5 соединениями являются соединения 2(28), 2(88), 2(119), 2(136), описанные в таблице с указанием величин IC<sub>50</sub>, WO 02083128, такие, как соединения, указанные в пунктах 1-5, прежде всего примеры 1-13 и пункты 6-10, US 2003096846, прежде всего конкретно

10 указанные соединения, WO 2004/037181, прежде всего примеры 1-33, WO 0168603, прежде всего примеры 1-109, EP 1258480, прежде всего примере 1-60, WO 0181337, прежде всего примеры 1-118, WO 02083109, прежде всего примеры 1A-1D, WO 030003250, прежде всего примеры 1-166, наиболее предпочтительно соединения 1-8, WO 03035067, прежде всего соединения, описанные в примерах, WO 03/035057, прежде

15 всего соединения, описанные в примерах, US 2003216450, прежде всего примеры 1-450, WO 99/46272, прежде всего пункты 12, 14, 15 и 17, WO 0197808, прежде всего соединения по пункту 2, WO 03002553, прежде всего соединения, описанные в

20 примерах 1-33, WO 01/34594, прежде всего примеры 1-4, WO 02051836, прежде всего примеры 1-712, EP 1245568, прежде всего примеры 1-7, EP1258476, прежде всего примеры 1-32, US 2003087950, прежде всего соединения, описанные в примерах, WO 02/076450, прежде всего примеры 1-128, WO 03000180, прежде всего примеры 1-162, WO 03000181, прежде всего примеры 1-66, WO 03004498, прежде всего примеры 1-33, WO 0302942, прежде всего примеры 1-68, US 6482844, прежде всего соединения, описанные

25 в примерах, WO 0155105, прежде всего примеры 1 и 2, WO 0202560, прежде всего примеры 1-166, WO 03004496, прежде всего примеры 1-103, WO 03/024965, прежде всего примеры 1-54, WO 0303727, прежде всего примеры 1-209, WO 0368757, прежде всего примеры 1-88, WO 03074500, прежде всего примеры 1-72, примеры 4.1-4.23, примеры 5.1-5.10, примеры 6.1-6.30, примеры 7.1-7.23, примеры 8.1- 8.10, примеры 9.1-

30 9.30, WO 02038541, прежде всего примеры 1-53, WO 02062764, прежде всего примеры 1-293, предпочтительно пример 95 (гидрохлорид 2-{{3-(аминометил)-4-бутокси-2-неопентил-1-оксо-1,2 дигидро-6-изохинолинил}окси}ацетамида), WO 02308090, прежде

35 всего примеры 1-1-1-109, примеры 2-1-2-9, пример 3, примеры 4-1-4-19, примеры 5-1-5-39, примеры 6-1-6-4, примеры 7-1-7-10, примеры 8-1-8-8, примеры 7-1-7-7 (стр.90), примеры 8-1-8-59 (стр.91-95), примеры 9-1-9-33, примеры 10-1-10-20, US 2003225102, прежде всего примеры 1-115, примеры 1-121, предпочтительно соединения а)-z), aa)-az), ba)-bz), ca)-cz) и da)-dk), WO 0214271, прежде всего соединения, описанные в

40 примерах 1-320, US 2003096857, в заявке US 09/788173 (зарегистрированной 16 февраля 2001 г., файл LA50), прежде всего соединения, описанные в примерах, WO 99/38501, прежде всего соединения, описанные в примерах, WO 099/46272, прежде всего

соединения, описанные в примерах, и DE 19616486 A1, прежде всего вал-пир, вал-тиазолидид, изолейцил-тиазолидид, изолейцил-пирролидид и фумараты изолейцил-тиазолидида, изолейцил-пирролидида.

45 Другие предпочтительные ингибиторы DPP-IV включают конкретные примеры, описанные в US 6124305 и US 6107317, международных заявках WO 9819998, WO 9515309 и WO 9818763, такие, как 1[2-[(5-цианопиридин-2-ил)аминоэтиламино]ацетил-2-циано-(8)-пирролидин и (2S)-I-[(2S)-2-амино-3,3-диметилбутаноил]-2-

50 пирролидинкарбонитрил.

В другом предпочтительном варианте ингибитор DPP-IV означает N-пептидил-О-ароилгидроксиламин или его фармацевтически приемлемую соль. Например, ароил означает нафтилкарбонил или бензоил, незамещенный или моно- или дизамещенный,

например, группами (низш.)алкокси, (низш.)алкил, галоген или предпочтительно нитро. Пептидил предпочтительно включает две  $\alpha$ -аминокислоты, например, глицин, аланин, лейцин, фенилаланин, лизин или пролин, причем группа, присоединенная непосредственно к атому азота гидроксилamina, предпочтительно означает пролин.

В каждом случае упоминания, прежде всего в пунктах, относящихся к соединениям, и конечных продуктов в примерах получения соединения объект изобретения в виде конечных продуктов, фармацевтических препаратов и сами пункты включены в описание настоящей заявки в качестве ссылки.

В WO 9819998 описаны N-(N'-замещенный глицил)-2-цианопирролидины, прежде всего 1-[2-[5-цианопиридин-2-ил]амино]этиламино]ацетил-2-циано-(S)-пирролидин.

Предпочтительные соединения, описанные в WO 03/002553, перечислены на стр.9-11 и включены в описание настоящей заявки в качестве ссылки.

В DE 19616486 A1 описаны вал-пир, вал-тиазолидид, изолейцил-тиазолидид, изолейцил-пирролидид и фумараты изолейцил-тиазолидида, изолейцил-пирролидида.

В WO 00/34241 и US 6110949 описаны N-замещенные адамантиламиноацетил-2-цианопирролидины и (замещенный глицил)-4-цианопирролидины соответственно. Представляют интерес ингибиторы DPP-IV, конкретно указанные в пунктах 1-4.

В WO 9515309 в качестве ингибиторов DPP-IV описаны 2-цианопирролидинамиды аминокислот, а в WO 9529691 описаны пептидильные производные диэфиров  $\alpha$ -аминоалкилфосфоновых кислот, прежде всего содержащих пролин или аналогичные структурные фрагменты. Представляют интерес ингибиторы DPP-IV, конкретно указанные в таблицах 1-8.

В WO 01/72290 представляют интерес ингибиторы DPP-IV, конкретно указанные в примере 1 и пунктах 1, 4 и 6.

В WO 01/52825 подробно описаны (S)-1-{2-[5-цианопиридин-2-ил]амино]этиламиноацетил}-2-цианопирролидин или (S)-1-[(3-гидрокси-1-адамантил)амино]ацетил-2-цианопирролидин (LAF237).

В WO 9310127 описаны пролинбороновые эфиры, которые можно использовать в качестве ингибиторов DPP-IV. Представляют интерес ингибиторы DPP-IV, конкретно указанные в пунктах 1-19.

В опубликованной заявке WO 9925719 описан сульфостин, ингибитор DPP-IV, полученный из культуры стрептомицета.

В WO 9938501 описаны N-замещенные 4-8-членные гетероциклические системы. Представляют интерес ингибиторы DPP-IV, конкретно указанные в пунктах 15-20.

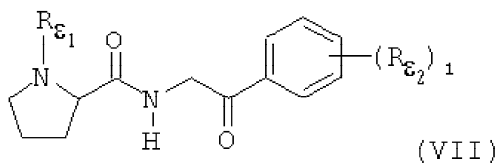
В WO 9946272 в качестве ингибиторов DPP-IV описаны фосфорсодержащие соединения. Представляют интерес ингибиторы DPP-IV, конкретно указанные в пунктах 1-23.

Другими предпочтительными ингибиторами DPP-IV являются соединения формулы I, II или III, описанные в патентной заявке WO 03/057200 на стр.14-27.

Наиболее предпочтительными ингибиторами DPP-IV являются соединения, конкретно описанные на стр.28 и 29.

В опубликованных патентных заявках WO 9967278 и WO 9967279 описаны пролекарства и ингибиторы DPP-IV в форме A-B-C, где C означает стабильный или нестабильный ингибитор DPP-IV.

Предпочтительно N-пептидил-O-ароилгидроксилaminaмин означает соединение формулы VII



5

где

j означает 0, 1 или 2,

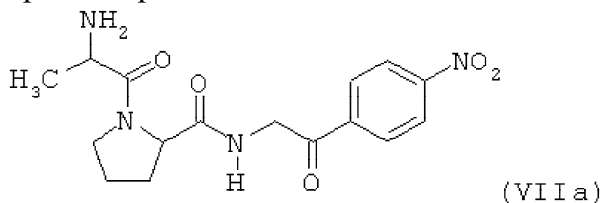
Rε<sub>1</sub> означает боковую цепь природной аминокислоты, а

10

Rε<sub>2</sub> означает (низш.)алкокси, (низш.)алкил, галоген или нитро, или его фармацевтически приемлемую соль.

В более предпочтительном варианте изобретения N-пептидил-O-ароилгидроксиламин означает соединение формулы VIIa

15



20

или его фармацевтически приемлемую соль.

N-Пептидил-O-ароилгидроксиламины, например, формулы VII или VIIa и их получение описаны в статье H.U.Demuth и др., J.Enzyme Inhibition, 2, 129-142 (1988), прежде всего на стр.130-132.

25

Предпочтительные ингибиторы DPP-IV описаны также в статье Mona Patel и др., Expert Opinion Investig. Drugs, 12(4), 623-633, 5 абзац (апрель, 2003), прежде всего соединения P32/98, K-364, FE-999011, BDPX, NVP-DDP-728 и др., указанная публикация также включена в описание заявки в качестве ссылки, прежде всего описанные ингибиторы DPP-IV.

30

Другим предпочтительным ингибитором DPP-IV является соединение №815541 (Т 6666, фирма Tanabe).

35

Предпочтительные ингибиторы DPP-IV описаны также в патентных заявках WO 02/083128, прежде всего соединения, описанные в примерах 1-13, US 6395767, соединения, описанные в примерах 1-109, и WO 03/033671, все конкретно описанные соединения, например, соединения 1-393 и соединения, описанные на стр.67-70.

Соединение FE-999011 описано в патентной заявке WO 95/15309 (соединение №18, стр.14).

40

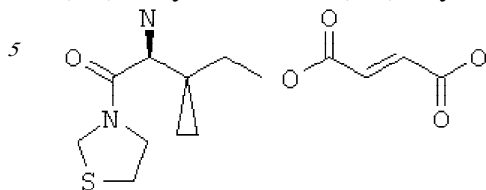
Другим предпочтительным ингибитором является соединение BMS-477118, описанное в WO 2001068603 или US 6395767 (соединение, описанное в пример 60), известное также как (бензоат 1S,3S,5S)-2-[(2S)-2-амино-2-(3-гидрокситрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]дец-1-ил)-1-оксоэтил]-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонитрила (1:1), т.е. соединение формулы М в патентной заявке WO 2004/052850 на стр.2, и соответствующее свободное основание 1S,3S,5S)-2-[(2S)-2-амино-2-(3-гидрокситрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]дец-1-ил)-1-оксоэтил]-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонитрил (М') и его моногидрат (М''), т.е. соединение формулы М в патентной заявке WO 2004/052850 на стр.3. Соединение BMS-477118 известно также как саксаглиптин.

50

Другим предпочтительным ингибитором является соединение GSK23A, описанное в WO 03/002531 (пример 9), известное также как гидрохлорид (2S,4S)-1-((2R)-2-амино-3-[(4-метоксибензил)сульфонил]-3-метилбутаноил)-4-фторпирролидин-2-карбонитрила.

В WO 99/61431 описано соединение P32/98 (кат.№251572-86-8), известное также

как 3-[(2S,3S)-2-амино-3-метил-1-оксопентил]тиазолидин, которое можно использовать в виде смеси 3-[(2S,3S)-2-амино-3-метил-1-оксопентил]тиазолидина и (2E)-2-бутендиоата (2:1), а указанная ниже формула



10 описана в WO 99/61431, а также в журнале Diabetes, 47, 1253-1258 (1998), под названием Probiodrug, а также соединение P93/01, описанное указанной фирмой.

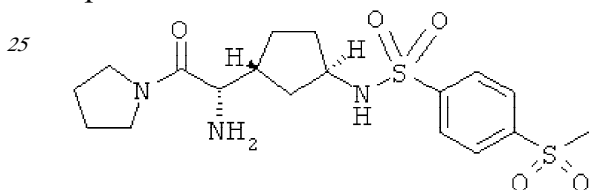
Другими более предпочтительными ингибиторами DPP-IV являются соединения, описанные в патентной заявке WO 02/083128, такие, как соединения, указанные в пунктах 1-5. Наиболее предпочтительными ингибиторами DPP-IV являются

15 соединения, конкретно описанные в примерах 1-13 и в пунктах 6-10.

Другими более предпочтительными ингибиторами DPP-IV являются соединения, описанные фирмой Bristol-Myers Squibb, такие, как саксаглиптин (BMS477118).

Другие более предпочтительные ингибиторы DPP-IV по изобретению описаны в международной патентной заявке WO 02/076450 (прежде всего в примерах 1-128) и в статье Wallace T. Ashton, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 14, 859-863 (2004), прежде всего соединение 1 и соединения, указанные в таблицах 1 и 2.

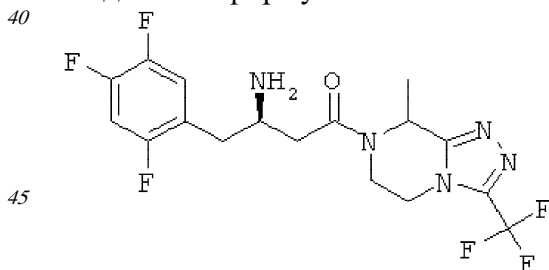
Предпочтительным является соединение 21e (таблица 1) формулы



30 Другие предпочтительные ингибиторы DPP-IV описаны в патентных заявках WO 2004/037169, прежде всего примеры 1-48, и WO 02/062764, прежде всего примеры 1-293, более предпочтительными являются 3-(аминометил)-2-изобутил-1-оксо-4-фенил-1,2-дигидро-6-изохинолинкарбоксамид и 2-{{3-(аминометил)-2-изобутил-4-фенил-1 -

35 оксо-1,2-дигидро-6-изохинолил}окси}ацетамид, описанные на стр.7, а также в патентной заявке WO 2004/024184, прежде всего примеры 1-4.

Другие предпочтительные ингибиторы DPP-IV описаны в патентной заявке WO 03/004498, прежде всего примеры 1-33, а наиболее предпочтительным является соединение формулы



МК-0431

50 описанное в примере 7 и известное как соединение МК-0431 или ситаглиптин. Предпочтительная суточная доза ситаглиптина составляет от 25 до 100 мг.

В каждом случае упоминания, прежде всего в пунктах, относящихся к соединениям, и конечных продуктов в примерах получения соединения объект изобретения в виде

конечных продуктов, фармацевтических препаратов и сами пункты включены в описание настоящей заявки в качестве ссылки.

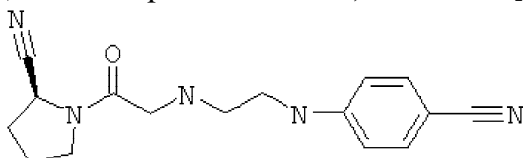
Предпочтительные ингибиторы DPP-IV описаны также в патентной заявке WO 2004/037181, прежде всего примеры 1-33, а наиболее предпочтительные соединения описаны в пунктах 3-5.

Предпочтительными ингибиторами DPP-IV являются N-замещенные адамантиламиноацетил-2-цианопирролидины, N-(замещенный глицил)-4-цианопирролидины, N-(N'-замещенный глицил)-2-цианопирролидины, N-аминоацилтиазолидины, N-аминоацилпирролидины, L-алло-изолейцилтиазолидин, L-трео-изолейцилпирролидин и L-алло-изолейцилпирролидин, 1-[2-[(5-цианопиридин-2-ил)амино]этиламино]ацетил-2-циано-(8)-пирролидин, соединение МК-431 и их фармацевтически приемлемые соли.

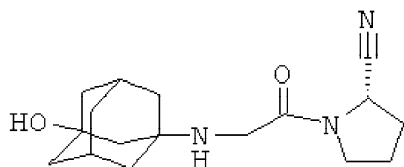
Наиболее предпочтительные ингибиторы DPP-IV выбирают из группы, включающей моногидрохлорид [S]-1-[2-(5-циано-2-пиридиламино)этиламино]ацетил-2-пирролидинкарбонитрила, (S)-1-[(3-гидрокси-1-адамантил)амино]ацетил-2-цианопирролидин и L-трео-изолейцилтиазолидин (Probiodrugs P32/98, описанный выше), соединение МК-0431, 3-(аминометил)-2-изобутил-1-оксо-4-фенил-1,2-дигидро-6-изохинолинкарбоксамид и 2-{[3-(аминометил)-2-изобутил-4-фенил-1-оксо-1,2-дигидро-6-изохинолил]окси}ацетамид и необязательно их фармацевтически приемлемые соли.

Моногидрохлорид [S]-1-[2-(5-циано-2-пиридиламино)этиламино]ацетил-2-пирролидинкарбонитрила, (S)-1-[(3-гидрокси-1-адамантил)амино]ацетил-2-цианопирролидин подробно описаны в WO 98/19998 (пример 3) и в WO 00/34241 (пример 1) соответственно. Ингибитор DPP-IV P32/98 (см. выше) подробно описан в статье Diabetes, 47, 1253-1258 (1998). Моногидрохлорид [S]-1-[2-(5-циано-2-пиридиламино)этиламино]ацетил-2-пирролидинкарбонитрила и (S)-1-[(3-гидрокси-1-адамантил)амино]ацетил-2-цианопирролидин можно перерабатывать в составы, как описано в WO 98/19998 (стр.20) или в WO 00/34241.

Предпочтительны прежде всего 1-{2-[(5-цианопиридин-2-ил)амино]этиламино}ацетил-2-(S)-цианопирролидин (называемый также моногидрохлорид [S]-1-[2-(5-циано-2-пиридиламино)этиламино]ацетил-2-пирролидин карбонитрила) формулы



прежде всего его дигидрохлорид и моногидрохлорид, (S)-1-[(3-гидрокси-1-адамантил)амино]ацетил-2-цианопирролидин (называемый также (S)-1-[(3-гидрокси-1-адамантил)амино]ацетил-2-циано-пирролидин, LAF237 или вилдаглиптин) формулы



и L-трео-изолейцилтиазолидин (Prodrug P32/98, описанный выше), ситаглиптин, соединение GSK23A, саксаглиптин, 3-(аминометил)-2-изобутил-1-оксо-4-фенил-1,2-дигидро-6-изохинолинкарбоксамид и 2-{[3-(аминометил)-2-изобутил-4-фенил-1-оксо-1,2-дигидро-6-изохинолил]окси}ацетамид и необязательно в каждом случае их фармацевтически приемлемые соли.

Соединения DPP728 и LAF237 подробно описаны в WO 98/19998 (пример 3) и в WO 00/34241 (пример 1) соответственно. Ингибитор DPP-IV P32/98 (см. выше) подробно описан в статье Diabetes, 47, 1253-1258 (1998). Соединения DPP728 и LAF237 можно перерабатывать в составы, как описано в WO 98/19998 (стр.20) или в WO 00/34241, или  
5 в международной патентной заявке EP 2005/000400 (номер заявки).

Любые соединения, описанные в указанных выше патентных документах или в научных публикациях включены в описание в виде ссылок и могут использоваться в качестве ингибиторов DPP-IV в способах по настоящему изобретению.

10 Ингибиторы DPP-IV, которые можно использовать по настоящему изобретению отдельно, можно также использовать в смеси с носителем.

В настоящем контексте носитель означает соединение (природное, синтетическое, пептидной или непептидной природы), например, белок, который переносит конкретные соединения через клеточную мембрану, в которую этот белок встроен, в  
15 клетку. Для переноса различных соединений необходимы и различные носители (природные, синтетические, пептидной или непептидной природы), поскольку каждый из них способен распознавать только одно соединение или группу близких по свойствам соединений.

20 Для определения ассоциации ингибитора DPP-IV с носителем можно использовать любые известные методы, например, введение в носитель метки.

В качестве ингибитора DPP-IV можно использовать соединения пептидной или непептидной природы.

25 Наиболее предпочтительны ингибиторы DPP-IV для перорального введения и их фармацевтически приемлемые соли.

Активные ингредиенты (ингибиторы DPP-IV) или их фармацевтически приемлемые соли по настоящему изобретению можно также использовать в форме сольвата, такого, как гидрат, или сольвата с другими растворителями, которые используются  
30 для кристаллизации.

В настоящее время неожиданно установлено, что ингибиторы DPP-IV или их соль, прежде всего LAF237, можно использовать в комбинации по меньшей мере с одним противодиабетическим соединением (например, с одним или двумя противодиабетическими соединениями), прежде всего инсулином для снижения  
35 тяжелых приступов гипогликемии из-за лечения противодиабетическими соединениями, прежде всего для снижения тяжелых приступов гипогликемии при лечении инсулином. Таким образом, в одном варианте изобретения предлагается способ снижения тяжелых приступов гипогликемии, включающий введение  
40 терапевтически эффективного количества ингибитора DPP-IV или его соли пациенту, который прошел курс лечения по меньшей мере одним противодиабетическим соединением (например, одним или двумя противодиабетическими соединениями), прежде всего пациенту, прошедшему курс лечения инсулином,

45 или способ снижения приступов гипогликемии или тяжелых приступов гипогликемии из-за лечения по меньшей мере одним противодиабетическим соединением (т.е. одним или двумя противодиабетическими соединениями), прежде всего из-за лечения инсулином, включающий введение терапевтически эффективного количества ингибитора DPP-IV или его соли пациенту, который прошел курс лечения  
50 противодиабетическими средствами, прежде всего пациенту, прошедшему курс лечения инсулином,

или применение ингибитора DPP-IV или его соли в комбинации по меньшей мере с одним противодиабетическим соединением (например, одним или двумя

противодиабетическими соединениями), прежде всего инсулином для получения лекарственного средства, предназначенного для снижения приступов гипогликемии или тяжелых приступов гипогликемии,

5 или применение ингибитора DPP-IV или его соли для получения лекарственного средства, предназначенного для снижения приступов гипогликемии или тяжелых приступов гипогликемии у пациента, который прошел курс лечения по меньшей мере одним противодиабетическим соединением (т.е. одним или двумя  
10 противодиабетическими соединениями), прежде всего у пациента, прошедшего курс лечения инсулином.

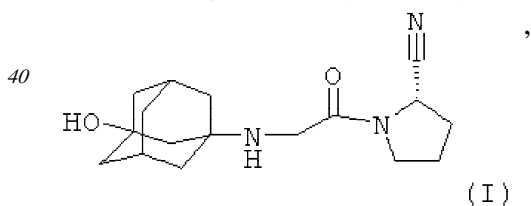
Применение, как указано выше, где приступы гипогликемии или тяжелые приступы гипогликемии являются результатом лечения инсулином, т.е. побочным действием лечения инсулином.

15 Применение, как указано выше, где приступы гипогликемии или тяжелые приступы гипогликемии являются результатом лечения, т.е. побочным действием лечения противодиабетическими соединениями, например, одним, двумя или тремя  
20 соединениями, выбранными из группы, включающей метформин, натеглинид, глитазоны (предпочтительно пиоглитазон или розиглитазон), сульфонилмочевины, GLP-1 или аналоги GLP-1 (предпочтительно эксендин-4), антагонисты рецептора-1 каннабиноидного рецептора-1 (CB1) (предпочтительно римонабан) и инсулин. Если  
25 пациента лечат двумя противодиабетическими соединениями, то можно использовать следующие комбинации: метформин+сульфонилмочевины, метформин+глитазон, метформин+аналог GLP-1, метформин+антагонист CB1, глитазон+  
сульфонилмочевина, метформин+инсулин, глитазон+инсулин, аналог GLP-1+  
сульфонилмочевина, сульфонилмочевина+инсулин или аналог GLP-1+инсулин.

Термин “приступ гипогликемии” известен специалисту в данной области.

30 Гипогликемия означает симптомы, свидетельствующие о низком уровне глюкозы в крови, что подтверждается величиной SMBG <3,1 ммоль/л, эквивалентом содержания глюкозы в плазме. Тяжелая гипогликемия означает любой приступ, требующий  
вмешательства (с низким уровнем глюкозы <3,1 ммоль/л, если тяжесть приступа не препятствует определению глюкозы). Следовательно, по настоящему изобретению  
35 термин “тяжелая гипогликемия” предпочтительно означает приступ с низким уровнем глюкозы в крови <3,8 ммоль/л, предпочтительно <3,1 ммоль/л.

Предпочтительно ингибитор DPP-IV означает (S)-1-[(3-гидрокси-1-адамантил)амино]ацетил-2-цианопирролидин (LAF237 или вилдаглиптин) формулы (I)



45 или его фармацевтически приемлемую соль.

Подразумевается, что в настоящем контексте термины “(S)-1-[(3-гидрокси-1-адамантил)амино]ацетил-2-цианопирролидин”, или “LAF237”, или “вилдаглиптин”  
включают также их любую соль или кристаллическую форму.

50 Противодиабетические соединения предпочтительно выбирают из группы, включающей модуляторы сигнального пути инсулина, такие, как ингибиторы протеинтирозинфосфатаз (ПТФазы), высокомолекулярные соединения-миметики и ингибиторы глутаминфруктоза-6-фосфат-амидотрансферазы (GFAT), соединения,

стимулирующие нарушенное продуцирование глюкозы в печени, такие, как ингибиторы глюкоза-6-фосфатазы (G6P), ингибиторы фруктоза-1,6-бисфосфатазы (F-1,6-BP), ингибиторы гликогенфосфорилазы (GP), антагонисты рецептора глюкагона и ингибиторы фосфоенолпируват-карбоксикиназы (PEPCK), ингибиторы киназы пируватдегидрогеназы (PDHK), усилители чувствительности к инсулину, усилители секреции инсулина, ингибиторы  $\alpha$ -глюкозидазы, ингибиторы опорожнения желудка, инсулин и  $\alpha_2$ -адренергические антагонисты или антагонисты каннабиноидного рецептора CB1.

Термин “усилитель чувствительности к инсулину”, используемый в описании заявки, означает любое и все фармакологически активные соединения, которые повышают чувствительность ткани к инсулину. Усилители чувствительности к инсулину включают, например, ингибиторы GSK-3, агонисты X рецептора ретиноидов (RXR), агонисты  $\beta$ -3 AR, агонисты UCP, противодиабетические тиазолидиндионы (глитазоны), неглитазоновые агонисты PPAR $_{\gamma}$ , двойные агонисты PPAR $_{\gamma}$ /PPAR $_{\alpha}$ , противодиабетические ванадийсодержащие соединения и бигуаниды, например, метформин.

Усилитель чувствительности к инсулину предпочтительно выбирают из группы, включающей противодиабетические тиазолидиндионы, противодиабетические ванадийсодержащие соединения и метформин.

В одном предпочтительном варианте усилитель чувствительности к инсулину означает метформин.

Метформин находит широкое применение для снижения уровня глюкозы у пациентов с NIDDM и производится в таблетках, содержащих 500, 750, 850 и 1000 мг препарата. Однако из-за короткого действия лекарственного средства метформин следует вводить дважды или трижды в сутки (2-3 таблетки, содержащие 500-850 мг активного агента/сут или по 1000 мг два раза в сут при приеме пищи).

Антигипергликемический агент метформин (бигуанид) описан в US 3174901 и в настоящее время выпускается в США в форме гидрохлорида (Glucophage<sup>TM</sup>, фирма Bristol-Myers Squibb Company). Получение метформина (диметилдигуанида) и его гидрохлорида известно в уровне техники и впервые описано в статье Emil A. Werner и James Bell, J. Chem. Soc. 121, 1790-1794 (1922). Метформин можно вводить, например, в форме, выпускаемой под торговым названием GLUCOPHAGE<sup>TM</sup>.

Метформин повышает чувствительность к инсулину в периферических тканях организма хозяина. Кроме того, метформин принимает участие в ингибировании абсорбции глюкозы в кишечнике, подавлении глюконеогенеза в печени и ингибировании окисления жирных кислот. Пригодные курсы лечения метформином включают прием стандартных доз по 500 мг два-три раза в сутки и даже до пяти раз в сутки или 800 мг однократно или два раза в сутки (Martindale, The Complete Drug Reference).

Некоторые составы с регулируемым или замедленным высвобождением, которые включают антигипергликемические лекарственные средства, такие, как гидрохлорид метформина, ограничены применением порообразующего или желирующего агента, который используют для регуляции высвобождения лекарственного средства из лекарственной формы. Указанные формы описаны в WO 96/08243 и в инструкции по применению продукта GLUCOPHAGE XR, который представляет собой коммерческий препарат метформина с регулируемым высвобождением (фирма Bristol-Myers Squibb).

GLUCOPHAGE (таблетки гидрохлорида метформина) следует вводить разделенными дозами с пищей, тогда как GLUCOPHAGE XR (таблетки гидрохлорида



метформина с пролонгированным высвобождением) обычно вводят один раз в сутки при вечернем приеме пищи. Метформин предпочтительно используется в форме гидрохлорида метформина.

5 Термин “метформин”, используемый в описании заявки, означает метформин или его фармацевтически приемлемую соль, такую, как гидрохлорид, фумарат метформина (2:1) и сукцинат метформина (2:1), описанные в заявке US 09/262526, зарегистрированной 4 марта 1999 г., гидробромид, пара-хлорфеноксиацетат или эмбонат и другие известные соли метформина и моно- и двухосновных карбоновых  
10 кислот, включающие соли, описанные в US 3174901, каждая из которых обозначается термином метформин. Предпочтительно метформин используется в форме гидрохлорида, выпускаемого под торговым названием GLUCOPHAGE-D или GLUCOPHAGE XR (фирма Bristol-Myers Squibb Company).

15 Подразумевается также, что в настоящем контексте термины “ингибитор DPP-IV”, “метформин”, “глитазон” или любые другие варианты глитазона, такие, как “пиоглитазон”, “розиглитазон”, включают любую их фармацевтически приемлемую соль, кристаллическую форму, гидрат, сольват, диастереоизомер или энантиомер.

Противодиабетический тиазолидиндион (глитазон) означает, например, (S)-((3,4-  
20 дигидро-2-(фенилметил)-2H-1-бензопиран-6-ил)метилтиазолидин-2,4-дион (энглитазон), 5-{[4-(3-(5-метил-2-фенил-4-оксазол-1-илокси)пропил)фенил]метил} тиазолидин-2,4-дион (дарглитазон), 5-{[4-(1-метилциклогексил)метокси]фенил}метил тиазолидин-2,4-дион (циглитазон), 5-{[4-(2-(1-индолил)этокси)фенил]метил} тиазолидин-2,4-дион (DRF2189), 5-{[4-(2-(5-метил-2-фенил-4-оксазол-1-илокси)бензил} тиазолидин-2,4-дион (BM-13.1246), 5-(2-нафтилсульфонил)тиазолидин-2,4-дион (AY-  
25 31637), бис{4-[(2,4-диоксо-5-тиазолидинил)метил]фенил}метан (YM268), 5-{[4-(2-(5-метил-2-фенил-4-оксазол-1-илокси)бензил} тиазолидин-2,4-дион (AD-5075), 5-[4-(1-фенил-1-циклопропанкарбониламино)бензил]тиазолидин-2,4-дион (DN-108) 5-  
30 {[4-(2-(2,3-дигидроиндол-1-илокси)фенилметил} тиазолидин-2,4-дион, 5-[3-(4-хлорфенил)]-2-пропинил]-5-фенилсульфонил)тиазолидин-2,4-дион, 5-[3-(4-хлорфенил)]-2-пропинил]-5-(4-фторфенилсульфонил)тиазолидин-2,4-дион, 5-{[4-(2-(метил-2-пиридиниламино)этокси)фенил]метил} тиазолидин-2,4-дион (розиглитазон), 5-{[4-(2-(5-этил-2-пиридил)этокси)фенил]метил} тиазолидин-2,4-дион (пиоглитазон), 5-{[4-(3,4-  
35 дигидро-6-гидрокси-2,5,7,8-тетраметил-2H-1-бензопиран-2-ил)метокси]фенил}метил тиазолидин-2,4-дион (троглитазон), 5-[6-(2-фторбензилокси)нафталин-2-илметил] тиазолидин-2,4-дион (MCC555), 5-{[2-(2-нафтил)бензоксазол-5-ил]метил} тиазолидин-2,4-дион (T-174) и 5-(2,4-диоксо-5-тиазолидин-5-илметил)-2-метокси-N-(4-  
40 трифторметилбензил)бензамид (KRP297).

Подразумевается, что конкретный глитазон, такой, как “пиоглитазон”, “розиглитазон”, включает любую его фармацевтически приемлемую соль, кристаллическую форму, гидрат, сольват, диастереоизомер или энантиомер.

45 При введении противодиабетического PPAR, прежде всего глитазона взрослому пациенту (с массой тела 50 кг), страдающему от диабета, суточная доза обычно составляет от 0,01 до 1000 мг, предпочтительно от 0,1 до 500 мг. Указанную дозу можно вводить однократно или несколько раз в сутки. Если в качестве сенсibilизатора инсулина используется гидрохлорид пиоглитазона, суточная доза  
50 гидрохлорида пиоглитазона обычно составляет от 7,5 до 60 мг, предпочтительно от 15 до 45 мг. Если в качестве сенсibilизатора инсулина используется троглитазон, суточная доза троглитазона обычно составляет от 100 до 1000 мг, предпочтительно от 200 до 600 мг. Если в качестве сенсibilизатора инсулина используется

розиглитазон (или его малеат), суточная доза розиглитазона обычно составляет от 1 до 12 мг, предпочтительно от 2 до 12 мг.

Глитазон предпочтительно означает пиоглитазон, гидрохлорид пиоглитазона, троглитазон или розиглитазон (или его малеат), прежде всего предпочтителен гидрохлорид пиоглитазона.

Доза препарата ACTOS® (пиоглитазон) не должна превышать 45 мг раз в сутки при монотерапии или в комбинации с сульфонилмочевинной, метформинном или инсулином. ACTOS в комбинации с метформинном можно начинать с дозы 15 мг или 30 мг один раз в сутки. Указанную дозу метформина можно продолжать вводить после начального введения ACTOS. Маловероятно, что дозу метформина придется корректировать из-за гипогликемии при комбинированной терапии с ACTOS. ACTOS производится в форме таблеток, содержащих 15 мг, 30 мг и 45 мг активного агента.

AVANDIA® (розиглитазон) можно вводить в начальной дозе 4 мг в виде однократной суточной дозы или разделенными дозами утром и вечером. В случае пациентов, у которых наблюдается неадекватная реакция через 8-12 недель лечения, которую оценивают по снижению FPG, дозу можно увеличить до 8 мг в сутки при монотерапии или в комбинации с метформинном. Доза AVANDIA не должна превышать 8 мг в сутки, в виде однократной дозы или разделенных доз дважды в сутки. Препарат AVANDIA производится в форме таблеток, содержащих 2 мг, 4 мг и 8 мг активного агента.

Согласно настоящему изобретению можно также использовать коммерческие комбинации, включающие метформин и производное тиазолидиндиона. Розиглитазон можно вводить в комбинации с метформинном в виде лекарственной формы, выпускаемой под торговым названием AVANDAMET®. При противодиабетической терапии препаратом AVANDAMET дозы подбирают индивидуально на основе эффективности и переносимости пациентом, не превышая рекомендованной максимальной суточной дозы 8 мг/2000 мг. AVANDAMET® производится в виде таблеток различного типа. Каждая таблетка содержит малеат розиглитазона и гидрохлорид метформина: 1 мг/500 мг, 2 мг/500 мг, 4 мг/500 мг, 2 мг/1000 мг, 4 мг/1000 мг.

Неглитазоновыми агонистами PPAR<sub>γ</sub> прежде всего являются аналоги N-(2-бензоилфенил)-E-тирозина, например, GI-262570 и JTT501.

Усилители секреции инсулина представляют собой фармакологически активные соединения, обладающие свойством стимулировать секрецию инсулина из β-клеток поджелудочной железы. Примеры усилителей секреции инсулина включают антагонисты рецептора глюкагона (см. выше), производные сульфонилмочевины, инкретины, прежде всего глюкагон-подобный пептид-1 (GLP-1) или агонисты GLP-1, антагонисты имидазолинового рецептора β-клеток и быстродействующие средства, усиливающие секрецию инсулина, такие, как противодиабетические производные фенилуксусной кислоты, противодиабетические производные D-фенилаланина и соединение BTS 67582, описанное в статье T. Page и др., Br. J. Pharmacol., 122, 1464-1468 (1997).

Производное сульфонилмочевины означает, например, глизоксепид, глибурид, глибенкламид, ацетогексамид, хлорпропамид, глиборнурид, толбутамид, толазамид, глипизид, карбутамид, гликвидон, глигексамид, фенбутамид или толцикламид, предпочтительно глимепирид или гликлазид. Толбутамид, глибенкламид, гликлазид, глиборнурид, гликвидон, глизоксепид и глимепирид можно вводить, например, в формах, известных под торговыми названиями RASTINON HOECHST™,

AZUGLUCON™, DIAMICRON™, GLUBORID™, GLURENORM™, PRO-DIABAN™ и AMARYL™ соответственно.

5 GLP-1 представляет собой инсулинотропный белок, описанный, например, в статье W.E.Schmidt и др., Diabetologia, 28, 704-707 (1985) и в US 5705483. Термин  
“агонисты GLP-1”, используемый в описании заявки, означает варианты и  
аналоги GLP-1(7-36)NH<sub>2</sub>, описанные прежде всего в US 5120712, US 5118666, US  
5512549, WO 91/11457 и в статье C.Orskov и др., J. Biol. Chem., 264, 12826 (1989). Термин  
10 “агонисты GLP-1” включает прежде всего соединения, подобные GLP-1(7-37), у  
которых в молекуле GLP-1(7-36)NH<sub>2</sub> С-концевой амид Arg<sup>36</sup> заменен на Gly<sup>37</sup>, и их  
аналоги, включающие GLN<sup>9</sup>-GLP-1(7-37), D-GLN<sup>9</sup>-GLP-1(7-37), ацетил-LYS<sup>9</sup>-GLP-1(7-  
37), LYS<sup>18</sup>-GLP-1(7-37) и прежде всего GLP-1(7-37)OH, VAL<sup>8</sup>-GLP-1(7-37), GLY<sup>8</sup>-GLP-  
1(7-37), THR<sup>8</sup>-GLP-1(7-37), MET<sup>8</sup>-GLP-1(7-37) и 4-имидазопропионил-GEF-1. Более  
15 предпочтителен также аналог агониста GLP, эксендин-4, описанный в статье Greig и  
др., Diabetologia, 42, 45-50 (1999). ВУЕТТА (эксендин-4) является первым  
представителем нового класса лекарственных средств для лечения диабета типа 2, так  
называемых миметиков инкретина, и который по многим свойствам аналогичен  
инкретину человека (глюкагоноподобному пептиду-1 (GLP-1)). Указанный агент  
20 заявлен в US 5424286. ВУЕТТА представляет собой лекарственную форму для  
самостоятельного введения в виде фиксированной дозы для подкожной инъекции  
перед утренним или вечерним приемом пищи. ВУЕТТА производится в виде  
заполненного шприца «карандашного» типа, содержащего дозу 5 мкг и 10 мкг.

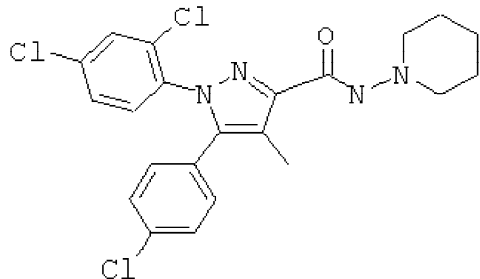
25 Антагонист каннабиноидного рецептора CB1 представляет собой соединение,  
которое связывается с рецептором, но практически неспособно активировать его.  
Благодаря этому антагонист предотвращает или снижает функциональную активацию  
или занятость рецептора агонистом, таким, как анандамид, если такой агонист  
присутствует. В некоторых вариантах антагонист обладает величиной IC<sub>50</sub> от  
30 приблизительно 1 мкМ до приблизительно 1 нМ. В других вариантах антагонист  
обладает величиной IC<sub>50</sub> от приблизительно 0,1 мкМ до 0,01 мкМ, от 1,0 мкМ до 0,1  
мкМ или от 0,01 мкМ до 1 нМ. В некоторых вариантах антагонист конкурирует с  
агонистом за взаимодействие с участком связывания на рецепторе.

35 Одной группой пригодных антагонистов каннабиноидного рецептора CB1  
являются производные пиразола. В патентных заявках EP-A-576357 и EP-A-658546  
описаны типичные производные пиразола, которые обладают средством к  
каннабиноидным рецепторам. Например, в EP-A-656354 описаны типичные  
40 производные пиразола и заявлены N-пиперидино-5-(4-хлорфенил)-1-(2,4-  
дихлорфенил)-4-метилпиразол-3-карбоксамид или соединение SR 141716 и его  
фармацевтически приемлемые соли, который обладает очень высоким средством к  
основным каннабиноидным рецепторам. Другие типичные антагонисты  
каннабиноидного рецептора CB1 описаны в US 5596106, где сообщается, что  
45 соединения арилбензо[b]тиофена и бензо[b]фурана оба блокируют или ингибируют  
каннабиноидные рецепторы у млекопитающих. Предпочтительно такой антагонист  
каннабиноида селективен в отношении рецептора CB1 и характеризуется величиной  
IC<sub>50</sub> при ингибировании рецептора CB1, которая составляет ¼ или менее по  
сравнению с IC<sub>50</sub>, характерной для рецептора CB2, более предпочтительно 1/10 или  
50 менее по сравнению с IC<sub>50</sub>, характерной для рецептора CB2, или наиболее  
предпочтительно IC<sub>50</sub> для рецептора CB1 составляет 1/100 от величины, характерной  
для рецептора CB2. Каждая из вышеуказанных публикаций включена в описание

заявки в качестве ссылки в полном объеме.

Другие примеры селективных антагонистов СВ<sub>1</sub>, которые используются в контексте настоящего изобретения, включают, без ограничения перечисленным, следующие соединения:

1) Соединения диарилпиразола, описанные Sanofi в качестве селективных антагонистов рецептора СВ<sub>1</sub>, например, в качестве типичных примеров приводятся соединения SR-141716A, SR-147778, SR-140098 и римонабант, и родственные соединения, описанные, например, в EP 0969835 или EP 1150961 (Perio A., Rinaldi-Carmona M., «Central mediation of the cannabinoid cue: activity of a селективные СВ<sub>1</sub> антагонист, SR 141716A», Maruani J. Behavioural Pharmacology, 7(1), 65-71(1996)), соединение WIN-54461, описанное Sanofi-Winthrop (Pertwee R.G., «Cannabinoid receptor ligands: Clinical and neuropharmacological considerations relevant to future drug discovery and development»), Expert Opinion on Investigational Drugs, 5(10), 1245-1253 (1996)). N-Пиперидино-5-(4-хлорфенил)-1-(2,4-дихлорфенил)-4-метилпиразол-3-карбоксамид (SR 141616, кат.№168273-06-1), его фармацевтически приемлемые соль и их сольваты описаны для получения лекарственных средств, предназначенных для применения при лечении нарушений аппетита. SR 141616 (pINN: римонабант) характеризуется формулой



Римонабант подробно описан в EP-B-656354 или в статье M. Rinaldi-Carmona и др., FEBS Lett., 350, 240-244 (1994). В EP 1446384 A1 описаны новые полиморфные модификации римонабанта, состав, включающий римонабант, описан в WO 2003082256, а применение римонабанта при нарушениях аппетита описаны в WO 99/00119.

2) Аминоалкилиндолы, описанные в качестве антагонистов рецептора СВ<sub>1</sub>, например, типичным примером является соединение иодоправадолин (AM-630).

3) Арилариоилзамещенные бензофураны, описанные фирмой Eli Lilly в качестве селективных антагонистов рецептора СВ<sub>1</sub>, например, LY-320135 ((Pertwee R.G., «Cannabinoid receptor ligands: Clinical and neuropharmacological considerations relevant to future drug discovery and development»), Expert Opinion on Investigational Drugs, 5(10), 1245-1253 (1996)).

4) Соединения, описанные фирмой Merck & Co, например, AM 251 и AM 281 (Conference: 31st Annual Meeting of the Society for Neuroscience, San Diego, США (10-15.11.2001)), и замещенные имидазолил-производные, описанные, например, в US 2003-114495 или WO 03/007887.

5) Производные азетидина, описанные фирмой Aventis Pharma например, в WO 02/28346 или EP 1328269.

6) Соединение CP-55940 фирмы Pfizer Inc. (Felder C.C, Joyce K.E., Briley E.M., Mansouri J., Mackie K., Blond O., Lai Y., Ma A.L., Mitchell R.L., «Comparison of the pharmacology and signal transduction of the human cannabinoid CB1 and CB2 receptors», Molecular Pharmacology, 48(3), 443 (1995)).

6') Соединения фирмы Pfizer, описанные в патентных заявках EP 1622876, EP 1622902, EP 1622903, EP 162290, EP 1622909, EP 1638570, EP 1594872, EP 1592691, EP 1558615, EP 1556373, EP 1572662, прежде всего конкретные примеры, прежде всего соединение CP-945598.

7) Диарилпиразинамиды фирмы Astra Zeneca, описанные, например, в WO 03/051851.

8) Соединения АСРА и АСЕА фирмы Med. Coll. Wisconsin (Univ. Aberdeen, "Effects of AM 251 & AM 281, cannabinoid CB1 antagonists, on palatable food intake in lewis rats", J.Pharmacol. Exp.Ther., 289, №3, 1427-1433 (1999)).

9) Производные пиразола, описанные University of Connecticut, например, в WO 01/29007.

10) Соединение HU-210 (International Association for the Study of Pain, - Ninth World Congress (Part II) Vienna, Austria, Dickenson A.H., Carpenter K., Suzuki R., IDDB MEETING REPORT (22-27 августа, 1999 г.) и соединение HU-243 (Barth F, «Cannabinoid receptor agonists and antagonists», Current Opinion in Therapeutic Patents, 8(3), 301-313 (1998), фирма Yissum R&D Co Hebrew Univ., Иерусалим).

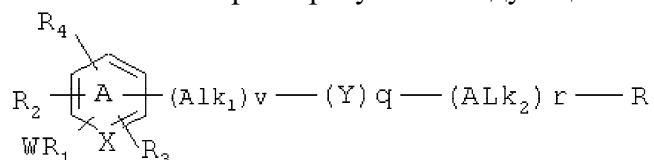
11) Соединение O-823 фирмы Organix Inc. (Drug development pipeline: O-585, O-823, O-689, O-1072, nonamins, Organix, Altropane Organix Inc, Company Communication (10 августа 1999 г.), IDDB database) и соединение O-2093 фирмы Consiglio Nazionale delle Ricerche (Marzo D.V., Griffin G., Petrocellis L., Brandi I., Bisogno T. "A structure/activity relationship study on arvanil, endocannabinoid and vanilloid hybrid.", Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 300(3), 984-991 (2002)).

12) 3-Алкил-5,5'-дифенилимидазолидиндионы, описанные в качестве лигандов каннабиноидного рецептора.

13) Антагонисты CB<sub>1</sub>, разрабатываемые в настоящее время фирмой Bayer AG (база данных IDDB (28 февраля 2002 г.).

14) Антагонисты рецептора CB<sub>1</sub>, которые являются производными пиразола формулы (I), описанные в US 6028084, включенном в описание в качестве ссылки.

15) В US 6017919 описана другая группа пригодных антагонистов каннабиноидного рецептора CB<sub>1</sub> для применения по изобретению. Указанные антагонисты характеризуются следующей общей формулой



где заместители описаны в US 6017919, который включен в описание в качестве ссылки.

16) Антагонист каннабиноидного рецептора CB<sub>1</sub>, который является производным 4,5-дигидро-1H-пиразола, обладающим антагонистической активностью в отношении CB<sub>1</sub>, описанный в US 5747524 и в патентной заявке US 2001/0053788 A1, опубликованной 20 декабря 2001 г.

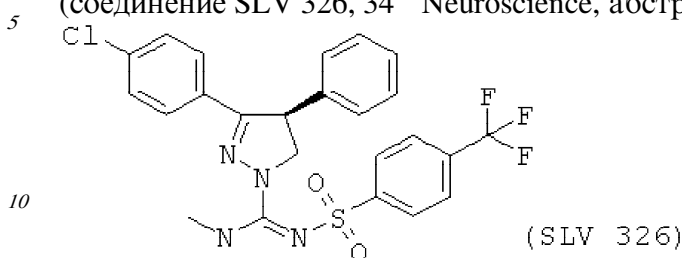
17) Антагонист каннабиноидного рецептора CB<sub>1</sub>, который является производным 4,5-дигидро-1H-пиразола, обладающим антагонистической активностью в отношении CB<sub>1</sub>, описанный в патентной заявке US 2001/0053788 A1 и характеризующийся формулой (I). Патентная заявка US 2001/0053788 A1 опубликована 20 декабря 2001 г. и включена в описание в качестве ссылки.

18) Антагонисты рецептора CB<sub>1</sub>, описанные в WO 2005049615, прежде всего соединения, описанные в примерах 1-8.

19) Антагонист рецептора CB<sub>1</sub>, описанный в WO 2005047285, прежде всего

соединения, описанные в примерах 1-99.

20) Антагонист рецептора CB1, (4R)-3-(4-хлорфенил)-4,5-дигидро-N-метил-4-фенил-N'-[[4-(трифторметил)фенил]сульфонил]-1H-пиразол-1-карбоксимидамид (соединение SLV 326, 34<sup>th</sup> Neuroscience, абстр.1009 (4 октября, 2004 г.)



фирмы Solvay (WO 0170700 A1).

15 Антагонисты рецептора CB1 фирмы Solvay CB1 описаны в примерах патентных заявок WO 2005040130 A1, WO 2005028456 A1, WO 2005020988 A1, WO 2004026301 A1, WO 2003078413 A1, WO 2003027076 A2, WO 2003026648 A1, WO 2003026647 A1, WO 2002076949 A1, WO 0170700 A1.

20 Суточная доза римонабанта, необходимая при реализации в способе по настоящему изобретению, может изменяться, например, в зависимости от способа введения и тяжести состояния пациента, подлежащего лечению. Суточная доза активного агента при пероральном введении составляет от приблизительно 1 до приблизительно 100 мг, например, от 5 до 50 мг или от 5 до 20 мг, обычно в виде однократной дозы или разделенных доз.

25 Предпочтительно пациент, нуждающийся в лечении по изобретению, страдает от гипергликемии.

30 Наиболее предпочтительно пациент страдает от заболевания, выбранного из группы, включающей сахарный диабет типа I, или инсулинозависимый сахарный диабет (IDDM) типа II, или инсулиннезависимый сахарный диабет (NIDDM), инсулиноустойчивость типа A, нарушенный метаболизм глюкозы (IGM), нарушенный уровень глюкозы натощак (IFG) или нарушенную толерантность к глюкозе (IGT). В предпочтительном варианте пациент страдает от диабета типа II или IGT.

35 В наиболее предпочтительном варианте ингибитор DPP-IV или его соль включают в стандартный курс лечения диабета у пациентов, у которых лечение заболевания, т.е. диабета, является неэффективным при использовании одного инсулина или одного, двух или трех противодиабетических соединений. Критерии оценки эффективности лечения известны специалисту в данной области и описаны в ежегодных публикациях Американской ассоциации по диабету Diabet Care («Standards of Medical Care», 40 Diabetes, 29, S4-42S (2006)).

Настоящие способы или применения прежде всего используются для профилактики или замедления развития состояний, ассоциированных с диабетом типа II или IGT, прежде всего сердечно-сосудистых и микрососудистых нарушений.

45 Кроме того, изобретение относится к применению ингибитора DPP-IV или его соли для получения лекарственного препарата, предназначенного для снижения приступов гипогликемии или тяжелых приступов гипогликемии у пациента, который прошел курс лечения по меньшей мере одним противодиабетическим соединением (например, одним или двумя противодиабетическими соединениями), или у пациента, который 50 прошел курс лечения инсулином, прежде всего у пациента (например, пациента с диабетом типа II) после неудачного лечения по меньшей мере одним противодиабетическим соединением (например, одним или двумя

противодиабетическими соединениями) или одним инсулином, т.е. у которого заболевание диабетом или уровень глюкозы неэффективно подавляется по меньшей мере одним противодиабетическим соединением или одним инсулином.

Предпочтительно изобретение относится к применению ингибитора DPP-IV или его соли в комбинации по меньшей мере с одним противодиабетическим соединением (одним, двумя или тремя противодиабетическими соединениями) или инсулином для получения лекарственного препарата, предназначенного для снижения приступов гипогликемии или тяжелых приступов гипогликемии у пациента (например, пациента с диабетом типа II) после неудачного лечения одним или более противодиабетическими соединениями или одним инсулином, т.е. у которого заболевание диабетом или уровень глюкозы неэффективно подавляется по меньшей мере одним противодиабетическим соединением (одним, двумя или тремя противодиабетическими соединениями) или одним инсулином.

Способ или применение по изобретению, согласно которому пациенту вводят от 25 до 150 мг, предпочтительно 50 мг или 100 мг вилдаглиптина или его соли, предпочтительно один раз в сутки (суточная доза).

Термин «суточная доза», используемый в описании заявки, означает дозу, которую вводят однократно в течение 24 ч.

Термин «профилактика» означает профилактическое введение комбинации здоровым пациентам для предотвращения развития указанного состояния. Кроме того, термин «профилактика» означает профилактическое введение такой комбинации пациентам, находящимся на ранней стадии состояний, подлежащих лечению.

Термин «замедление развития», используемый в описании заявки, означает введение комбинации, такой, как комбинированный препарат или фармацевтическая композиция, пациенту, который находится на предварительной стадии состояния, подлежащего лечению, на которой у пациентов диагностируется начальная форма соответствующего состояния.

Термин «лечение» означает контроль за развитием заболевания и уход за пациентом с целью подавления заболевания, состояния или нарушения.

Термин «пациент», используемый в описании заявки, означает животное, которое страдает от гипергликемии, или диабета, или IGM. Предпочтительно животное означает млекопитающее, такое, как собаки, кошки, лошади, крупный рогатый скот и человек. Предпочтительно пациентом является человек.

В связи с этим предпочтительный возраст популяции человека составляет от 45 лет и более, предпочтительные от 60 лет и более.

Специалист в данной области техники может выбрать соответствующую модель испытаний и протоколы для обеспечения благоприятного лечебного действия по изобретению.

Методы контроля гликемического статуса, проводимые пациентами и медицинским персоналом, известны в данной области, например, описаны в руководстве по диабету «Tests of Glycemia in Diabetes - American Diabetes Association», 26, 106-108 (2003), и описаны ниже. Указанная публикация включена в описание заявки в качестве ссылки в полном объеме.

Дальнейшая информация приводится в специальном обзоре Американской ассоциации по диабету (например, Goldstein D.E., Little R.R., Lorenz R.A., Malone J.I., Nathan D., Peterson C.M., Tests of glycemia in diabetes (Technical Review). Diabetes Care, 18, 896-909 (1995)).

В течение только нескольких лет самоконтроль уровня глюкозы в крови (SMBG)

самими пациентами позволил значительно повысить эффективность лечения диабета. Благодаря использованию методов SMBG пациенты постоянно контролируют степень гликемии и обеспечивают своевременное лечение.

5 Методы SMBG подробно рассматривались на конференциях Американской ассоциации по диабету, по результатам которой опубликован исчерпывающий обзор («American Diabetes Association: Self-monitoring of blood glucose (Consensus Statement)», Diabetes Care, 17, 81-86 (1994) и «American Diabetes Association: Self-monitoring of blood glucose (Consensus Statement)»), Diabetes Care, 10, 93-99 (1987))

10 В настоящее время метод SMBG заменил анализ глюкозы в моче у большинства пациентов. Анализ глюкозы в моче пациентами в домашних условиях представляет собой полуколичественный анализ пробы, полученной при однократном мочеиспускании, или, более редко, пробы, взятой из “материала”, собранного в течение 4-24 ч. В последнем случае содержание глюкозы в моче отражает средний

15 уровень глюкозы в крови в течение периода сбора мочи. Анализ глюкозы в крови и моче и анализ кетона в моче позволяют получить ценную информацию для повседневного контроля диабета.

Однако указанные анализы не обеспечивают пациента и медицинского персонала 20 количественными и надежными данными по гликемии в течение длительного периода времени. Измерение уровня гликолизированных белков, прежде всего гемоглобина и сывороточных белков, вносит новый вклад в оценку гликемии. Благодаря одному измерению каждый из указанных анализов позволяет определить средний уровень гликемии в течение нескольких недель или месяцев, дополняя тем самым

25 повседневный контроль. Анализ гликолизированного гемоглобина (GHb)

GHb, называемый также гликогемоглобин, гликозилированный гемоглобин, HbA<sub>1c</sub> или HbA<sub>1</sub>, означает термин, который используется для описания серии стабильных 30 минорных компонентов гемоглобина, которые медленно и без участия ферментов образуются из гемоглобина и глюкозы. Скорость образования GHb прямо пропорциональна концентрации глюкозы. Поскольку эритроциты проницаемы для глюкозы, уровень GHb в образце крови отражает развитие гликемии за прошедшие 120 суток, средний период существования эритроцита. GHb наиболее точно отражает

35 уровень гликемии в течение предыдущих 2-3 месяцев. В обычной клинической лаборатории используется множество способов анализа различных типов GHb, например, содержание HbA<sub>1c</sub> можно измерять методом ЖХВР с использованием ионообменной хроматографии на анализаторе Bio-Rad Diamat. 40 Аффинную хроматографию используют в том случае, если при анализе методом ЖХВР наблюдаются варианты гемоглобина или пики, свидетельствующие о деградации гемоглобина.

Способы анализа существенно различаются в зависимости от анализируемых 45 гликозилированных компонентов, примесных компонентов и недиабетического статуса. Гликозилированный гемоглобин часто называют гемоглобином A<sub>1c</sub>. HbA<sub>1c</sub> является предпочтительным стандартом для контроля гликемии. При ссылке на этот анализ в описании заявки используется термин “анализ A1C”.

50 Анализ A1C следует регулярно проводить у всех пациентов, больных диабетом, прежде всего для регистрации уровня гликемии при первоначальной оценке, а затем в течение курса лечения. Поскольку анализ A1C отражает средний уровень гликемии в течение последних 2-3 месяцев, измерение следует проводить каждые три месяца, чтобы оценить в организме пациента уровень метаболического контроля и его



стабильность в установленном диапазоне.

Установлено, что анализ А1С позволяет предсказать риск развития многих хронических осложнений при диабете, аналогично применению анализа холестерина для предсказания риска развития сердечно-сосудистого заболевания.

5 Гликозилированные сывороточные белки (GSP)

Поскольку обновление сывороточного альбумина человека гораздо короче (биохимический полупериод составляет 14-20 сут), чем обновление гемоглобина (полупериод эритроцитов 120 сут), степень гликозилирования сывороточных белков (главным образом альбумина) отражает уровень гликемии в течение более короткого времени, чем гликозилирование гемоглобина. Измерения общего GSP и гликозилированного сывороточного альбумина (GSA) достаточно строго коррелируют друг с другом и с уровнем гликозилированного гемоглобина (анализ А1С). Если анализ А1С невозможен или его нельзя использовать (например, при гемолитической анемии), для оценки эффективности курса лечения можно использовать анализ GSP. В литературе описано несколько способов количественного определения GSP или общего GSA. Одним из наиболее широко используемых способов является анализ фруктозамина. Значения GSP изменяются в зависимости от изменения скорости синтеза или клиренса, которые могут наблюдаться при острых системных заболеваниях или заболеваниях печени. Кроме того, продолжается обсуждение относительно соответствия анализа фруктозамина и концентрации сывороточного белка или сывороточного альбумина.

Одно измерение GSP отражает уровень гликемического статуса в течение последних 1-2 недель, в то время как один анализ А1С отражает уровень гликемического статуса в течение существенно более продолжительного времени, например, за последние 2-3 месяца.

Измерение GSP, независимо от конкретного способа анализа, нельзя рассматривать в качестве эквивалента анализа А1С, поскольку эти данные отражают уровень гликемии только в течение короткого времени. Следовательно, анализы GSP следует проводить ежемесячно, чтобы получить информацию, аналогичную данным при анализе А1С 3-4 раза в год. В отличие от анализа А1С еще не установлено, что уровень GSP связан с риском развития или прогрессии хронических осложнений при диабете.

Контроль прогрессии уровня глюкозы (например, анализ GSP, А1С, инсулин) известен врачам и описан в уровне техники, например, Американской ассоциацией по диабету.

Изобретение также относится к курсу лечения диабета, например, диабета типа 2, согласно которому:

1. выбирают пациента, которого лечили инсулином и неэффективно лечили одним инсулином,

2. указанному пациенту вводят от 25 мг до 150 мг, предпочтительно 50 мг или 100 мг (S)-1-[(3-гидрокси-1-адамантил)амино]ацетил-2- цианопирролидина или его соли в комбинации с инсулином.

Изобретение также относится к курсу лечения диабета, например, диабета типа 2, согласно которому

1. выбирают пациента, которого лечили по меньшей мере одним противодиабетическим соединением (например, одним, двумя или тремя) и неэффективно лечили одним инсулином,

2. указанному пациенту один раз в сут вводят от 25 мг до 150 мг,

предпочтительно 50 мг или 100 мг (S)-1-[(3-гидрокси-1-адамантил)амино]ацетил-2-цианопирролидина или его соли в комбинации с инсулином.

В вышеописанном курсе лечения термин “ежедневно” относится к инсулину и (S)-1-[(3-гидрокси-1-адамантил)амино]ацетил-2-цианопирролидину (вилдаглипину) или только к (S)-1-[(3-гидрокси-1-адамантил)амино]ацетил-2-цианопирролидину (вилдаглипину), например, если пациенту имплантировали систему доставки суточной дозы инсулина или любое аналогичное устройство.

Изобретение также относится к курсу лечения диабета, например, диабета типа 2, согласно которому

1) выбирают пациента, которого лечили инсулином и у которого наблюдаются приступы гипогликемии, предпочтительно тяжелые приступы гипогликемии,

2) указанному пациенту один раз в сут вводят от 25 мг до 150 мг, предпочтительно 50 мг или 100 мг (S)-1-[(3-гидрокси-1-адамантил)амино]ацетил-2-цианопирролидина или его соли в комбинации с инсулином.

Изобретение также относится к курсу лечения диабета, например, диабета типа 2, согласно которому

1) выбирают пациента, которого лечили по меньшей мере одним противодиабетическим соединением (например, одним, двумя или тремя) и у которого наблюдаются приступы гипогликемии, предпочтительно тяжелые приступы гипогликемии,

2) указанному пациенту один раз в сут вводят от 25 мг до 150 мг, предпочтительно 50 мг или 100 мг (S)-1-[(3-гидрокси-1-адамантил)амино]ацетил-2-цианопирролидина или его соли в комбинации с инсулином.

Изобретение также относится к курсу лечения диабета, например, диабета типа 2, согласно которому

1) выбирают пациента, которого лечили инсулином и у которого наблюдаются приступы гипогликемии, предпочтительно тяжелые приступы гипогликемии,

2) указанному пациенту ежедневно вводят ингибитор DPP-4 или его соль в комбинации с инсулином.

Изобретение также относится к курсу лечения диабета, например, диабета типа 2, согласно которому

1) выбирают пациента, которого лечили по меньшей мере одним противодиабетическим соединением (например, одним, двумя или тремя) и у которого наблюдаются приступы гипогликемии, предпочтительно тяжелые приступы гипогликемии,

2) указанному пациенту один раз в сут вводят ингибитор DPP-4 или его соль в комбинации по меньшей мере с одним противодиабетическим агентом 1).

Изобретение также относится к курсу лечения диабета, например, диабета типа 2, согласно которому

1) выбирают пациента, которого лечили по меньшей мере одним противодиабетическим соединением и у которого наблюдаются приступы гипогликемии, предпочтительно тяжелые приступы гипогликемии,

2) указанному пациенту один раз в сут вводят ингибитор DPP-4 или его соль в комбинации по меньшей мере с одним противодиабетическим соединением 1),

3) дозу или суточную дозу по меньшей мере одного противодиабетического соединения 1) постепенно снижают до достижения требуемого уровня глюкозы.

Изобретение также относится к курсу лечения диабета, например, диабета типа 2, согласно которому

1) выбирают пациента, которого лечили инсулином и у которого наблюдаются приступы гипогликемии, предпочтительно тяжелые приступы гипогликемии,

2) указанному пациенту один раз в сут вводят от 25 мг до 150 мг, предпочтительно 50 мг или 100 мг (S)-1-[(3-гидрокси-1-адамантил)амино]ацетил-2-цианопирролидина или его соли в комбинации с инсулином,

3) дозу или суточную дозу инсулина постепенно снижают до достижения требуемого уровня глюкозы, т.е. уровня глюкозы, например, по данным анализа уровня HbA<sub>1c</sub> в крови.

Изобретение также относится к курсу лечения диабета, например, диабета типа 2, согласно которому

1) выбирают пациента, которого лечили по меньшей мере одним противодиабетическим соединением и у которого наблюдаются приступы гипогликемии, предпочтительно тяжелые приступы гипогликемии,

2) указанному пациенту один раз в сут вводят от 25 мг до 150 мг, предпочтительно 50 мг или 100 мг (S)-1-[(3-гидрокси-1-адамантил)амино]ацетил-2-цианопирролидина или его соли в комбинации по меньшей мере с одним противодиабетическим соединением 1),

3) дозу или суточную дозу по меньшей мере одного противодиабетического соединения 1) постепенно снижают до достижения требуемого уровня глюкозы, т.е. уровня глюкозы, например, по данным анализа уровня HbA<sub>1c</sub> в крови.

В зависимости от формы доставки инсулин можно вводить, например, регулярно в течение сут, дважды в сут, один раз в сут, каждые двое или трое сут.

“По меньшей мере одно противодиабетическое соединение” по изобретение можно вводить, например, регулярно в течение сут, дважды в сут, один раз в сут, каждые двое или трое сут.

Изобретение также относится к курсу лечения диабета, например, диабета типа 2, согласно которому

1) выбирают пациента, которого лечили инсулином и у которого наблюдаются приступы гипогликемии, предпочтительно тяжелые приступы гипогликемии,

2) указанному пациенту ежедневно вводят от 25 мг до 150 мг, предпочтительно 50 мг или 100 мг (S)-1-[(3-гидрокси-1-адамантил)амино]ацетил-2-цианопирролидина или его соли в комбинации с уменьшенной дозой инсулина.

Изобретение также относится к курсу лечения диабета, например, диабета типа 2, согласно которому

1) выбирают пациента, которого лечили по меньшей мере одним противодиабетическим соединением и у которого наблюдаются приступы гипогликемии, предпочтительно тяжелые приступы гипогликемии,

2) указанному пациенту один раз в сут вводят ингибитор DPP-4 или его соль в комбинации с уменьшенной дозой по меньшей мере одного противодиабетического соединения 1).

Изобретение также относится к курсу лечения диабета, например, диабета типа 2, согласно которому

1) выбирают пациента, которого лечили по меньшей мере одним противодиабетическим соединением (например, одним, двумя или тремя) и у которого наблюдаются приступы гипогликемии, предпочтительно тяжелые приступы гипогликемии,

2) указанному пациенту один раз в сут вводят от 25 мг до 150 мг, предпочтительно 50 мг или 100 мг (S)-1-[(3-гидрокси-1-адамантил)амино]ацетил-2-

цианопирролидина или его соли в комбинации с уменьшенной дозой по меньшей мере одного противодиабетического соединения 1).

Курс лечения, описанный в данном контексте, согласно которому (S)-1-[(3-гидрокси-1-адамантил)амино]ацетил-2-цианопирролидин заменяют на любой другой ингибитор DPP-4, прежде всего на один из описанных в заявке, а дозу изменяют в зависимости от конкретного ингибитора DPP-4.

Курс лечения, способ или применение, описанные в данном контексте, согласно которым пациенту один раз в сут вводят от 25 мг до 200 мг ингибитора DPP-4 или его соли. Предпочтительная суточная доза ситаглиптина составляет от 25 мг до 100 мг.

Курс лечения, способ или применение, описанные в данном контексте, согласно которым ингибитор DPP-4 можно вводить в комбинации с другим противодиабетическим соединением, таким, как метформин, глитазон (например, пиоглитазон или розиглитазон) или сульфонилмочевина.

Курс лечения, способ или применение, описанные в данном контексте, согласно которым пациент страдает от инсулинозависимого сахарного диабета (IDDM), инсулиннезависимого сахарного диабета (NIDDM) или инсулинорезистентности типа А.

Курс лечения, способ или применение, описанные в данном контексте, согласно которым ингибитор DPP-4 можно вводить в комбинации с инсулином и/или другим противодиабетическим соединением, таким, как один, два или три противодиабетических соединения, выбранные из группы, включающей метформин, натеглинид, глитазоны (предпочтительно пиоглитазон или розиглитазон), сульфонилмочевины, GLP-1 или аналоги GLP-1 (предпочтительно эксендин-4), антагонисты каннабиноидного рецептора-1 (CB1) (предпочтительно римонабан) и инсулин. Если пациенту вводят два противодиабетических соединения, то используются следующие комбинации: метформин+сульфонилмочевины, метформин+глитазон, метформин+аналог GLP-1, метформин+антагонист CB1, глитазон+сульфонилмочевина, метформин+инсулин, глитазон+инсулин, аналог GLP-1+сульфонилмочевина, сульфонилмочевина+инсулин.

Предпочтительно в вышеописанных способах или применениях пациент страдает от гипергликемии и приступов гипогликемии, например, тяжелых приступов гипогликемии после лечения инсулином. Наиболее предпочтительно у пациента, страдающего от гипергликемии, установлен диагноз заболевания, выбранного из группы, включающей сахарный диабет типа I или инсулинозависимый сахарный диабет (IDDM) типа II или инсулиннезависимый сахарный диабет (NIDDM), инсулинорезистентность типа А, IGM, IFG или IGT. В предпочтительном варианте пациент страдает от диабета типа II или IGT. В другом предпочтительном варианте пациент означает такого пациента, заболевание которого, например, гипергликемия или уровень глюкозы, неэффективно подавляется одним инсулином. В другом предпочтительном варианте пациент означает такого пациента, заболевание которого, например, гипергликемия или уровень глюкозы, неэффективно подавляется по меньшей мере одним противодиабетическим соединением.

Термин “по меньшей мере одно противодиабетическое соединение” по настоящему изобретению не включает ингибиторы DPP-4.

Структуру активных агентов, идентифицированных номерами по каталогу, общими и торговыми названиями, можно найти в последнем издании стандартного справочника “The Merck Index” или в обычных базах данных, например, в базе Международные патенты (например, IMS World Publications). Содержание указанных

источников информации включено в описание в качестве ссылки. Любой специалист в данной области может идентифицировать активные агенты и на основании указанных документов синтезировать их и испытать их фармацевтические свойства на стандартных моделях *in vitro* и *in vivo*.

5 В заявке описаны фармацевтические препараты для энтерального введения, такого, как пероральное, а также ректального или парентерального введения теплокровным, в виде лекарственных средств, включающих фармакологически активное соединение  
10 отдельно или в смеси с обычными фармацевтическими вспомогательными веществами. Например, фармацевтические препараты включают от приблизительно 0,1% до 90%, предпочтительно от приблизительно 1% до приблизительно 80% активного соединения. Фармацевтические препараты для энтерального или парентерального, а также для глазного введения представляют собой, например, стандартные лекарственные формы, такие, как таблетки с  
15 покрытием, таблетки, капсулы или суппозитории, а также ампулы. Указанные лекарственные формы получают известными способами, например, с использованием обычных процессов смешивания, гранулирования, нанесения покрытия, солюбилизации или лиофилизации. Таким образом, фармацевтические препараты для  
20 перорального введения получают смешиванием активного соединения с твердыми эксципиентами, при необходимости гранулированием полученной смеси и при необходимости переработкой смеси или гранул в таблетки или ядра таблеток с покрытием после добавления пригодных вспомогательных соединений.

25 Доза активного соединения зависит от множества факторов, таких, как способ введения, вид теплокровного, возраст и/или конкретное состояние.

Предпочтительные дозы активных ингредиентов фармацевтической комбинации по настоящему изобретению, которые являются коммерческими препаратами, прежде всего представляют собой терапевтически эффективные дозы, которые являются  
30 коммерческими препаратами.

Доза активного соединения зависит от множества факторов, таких, как способ введения, вид теплокровного, возраст и/или конкретное состояние.

Соответствующий активный ингредиент или его фармацевтически приемлемую соль можно также использовать в форме гидрата или сольвата, включающего  
35 растворители, использованные для кристаллизации.

Точная доза зависит от типа использованного соединения, способа введения и требуемого лечения. Соединение можно вводить любым обычным способом, непероральным или предпочтительно пероральным способом.

40 В общем случае удовлетворительные результаты получают при введении ингибитора DPP-IV, прежде всего LAF237, в суточной дозе от приблизительно 0,01 до 50 мг/кг, более предпочтительно от 0,1 до 50 мг/кг.

Лечение инсулином или по меньшей мере одним противодиабетическим соединением подробно описано в уровне техники.

45 Для крупных млекопитающих общая суточная доза составляет от приблизительно 0,01 до 100 мг/кг соединения, обычно вводимой разделенными дозами 2-4 раза в сут в виде стандартной лекарственной формы, содержащей, например, от приблизительно 0,1 до приблизительно 50 мг соединения в форме для замедленного высвобождения.  
50

Предпочтительно для ингибитора DPP-IV, прежде всего LAF237, суточная доза составляет от 1 мг до 500 мг, предпочтительно от 10 мг до 200 мг активного ингредиента.

Другой предпочтительный ингибитор DPP-IV, прежде всего LAF237, вводят в суточной пероральной дозе от 1 мг до 100 мг, предпочтительно от 10 мг до 100 мг, например, 10 мг, наиболее предпочтительно от 25 мг до 100 мг, например, 25 мг, или 30 мг, или 40 мг, или 50, 61, 70, 90, 100, 150 мг. Наиболее предпочтительно  
5 суточная пероральная доза LAF237 составляет от 50 мг до 100 мг.

Пригодные стандартные дозы для перорального введения содержат, например, от приблизительно 25 мг до приблизительно 200 мг или приблизительно от 25 мг до приблизительно 100 мг ингибитора DPP-IV, прежде всего LAF237, например,  
10 предпочтительно 25, 50 или 100 мг. Пригодные дозы для парентерального введения содержат, например, от приблизительно 1 мг до приблизительно 100 мг соединения, например, от 10 мг до 50 мг.

Ингибитор DPP-IV можно также вводить каждые сут, или только каждые двое сут, или дважды в неделю.

15 Соединения можно вводить аналогично известным стандартам для применения в указанных случаях. Пригодные суточные дозы конкретного соединения зависят от ряда факторов, таких, как относительная эффективность действия. Терапевтически эффективная доза определяется специалистом в данной области.

20 Соединение по изобретению можно вводить в виде свободного основания, или в виде его фармацевтически приемлемой кислотной-аддитивной соли, или соли четвертичного аммонийного основания. Такие соли можно получить обычным способом, и они обладают активностью того же порядка, что и свободные основания.

25 Если указанные соединения содержат, например, по меньшей мере одну основную группу, то они могут образовывать кислотные-аддитивные соли. Соответствующие кислотные-аддитивные соли могут образоваться при наличии в молекуле дополнительной основной группы. Соединения, содержащие кислотную группу (например, COOH), могут также образовывать соли оснований. Например,  
30 соединения могут присутствовать в виде натриевой соли, малеата или дигидрохлорида. Активный ингредиент или его фармацевтически приемлемую соль можно также использовать в форме гидрата или сольвата, включающего растворители, использованные для кристаллизации.

35 Комбинированный препарат, который включает ингибитор DPP-IV в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли и инсулин или по меньшей мере одно противодиабетическое соединение (одно, два или три) и необязательно по меньшей мере одно, т.е. одно или более, например, два фармацевтически приемлемых носителя, для одновременного, раздельного или последовательного применения,  
40 означает прежде всего “набор компонентов” в том смысле, что компоненты, ингибитор DPP-IV в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли и инсулин или по меньшей мере одно противодиабетическое соединение, можно вводить независимо или при использовании различных препаратов, содержащих различные количества компонентов, т.е. в различное время или одновременно.

45 Компоненты набора можно, например, вводить одновременно или попеременно, т.е. в различное время с одинаковыми или различными интервалами для любого из компонентов набора. Предпочтительно, интервалы выбирают таким образом, чтобы действие на излечиваемое заболевание или состояние при комбинированном  
50 применении компонентов набора превышало действие любого из компонентов в отдельности.

Терапевтически эффективное количество каждого из компонентов комбинации по настоящему изобретению можно вводить одновременно или последовательно и в

любом порядке, а компоненты можно вводить отдельно или в виде фиксированной комбинации.

5 Фармацевтические композиции по изобретению можно получать известным способом и такие композиции пригодны для энтерального введения, такого, как пероральный или ректальный способ введения, или парентерального введения млекопитающим (теплокровным животным), включая человека, в виде лекарственных средств, включающих терапевтически эффективное количество фармакологически активного соединения отдельно или в комбинации с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями, прежде всего пригодными для энтерального или парентерального применения.

Изобретение иллюстрируется следующими примерами, не ограничивающими его объем.

15 Хотя изобретение описано со ссылкой на предпочтительные варианты его осуществления, для специалиста в данной области техники представляется очевидным, что в пределах сущности и объема изобретения возможны различные дополнения, изменения и модификации, которые определены в формуле изобретения.

20 Все патенты и публикации, цитированные в описании, включены в текст заявки в качестве ссылки в полном объеме. В случае несовпадения предпочтительным является настоящее изобретение, включая определения и интерпретации.

#### Пример 1

##### Клинические испытания

25 Инсулин используется в качестве типичного противодиабетического соединения, индуцирующего приступы гипогликемии. Для демонстрации неожиданного заявленного преимущества ингибиторов DPP-4 аналогичные испытания можно проводить с использованием других противодиабетических соединений (например, одного, двух или трех соединений).

##### 30 Протокол испытаний

##### Название испытаний

Проводили рандомизированное испытание двойным слепым методом и методом параллельных групп в нескольких медицинских центрах дополнительной терапии соединением LAF237 (при введении 50 мг два раза в сут в течение 24 недель в сравнении с плацебо) пациента с диагнозом диабета типа 2, которого лечили инсулином.

##### Цель испытаний

40 Настоящее испытание проводилось с целью демонстрации эффективности и безопасности дополнительной терапии соединением LAF237 (50 мг два раза в сут) пациентов с диабетом типа 2, которых лечили инсулином. Указанное испытание подтверждало общее стабилизирующее действие LAF237 в ходе комбинированной терапии с инсулином при лечении диабета типа 2.

##### Параметры испытаний

45 Первый параметр: продемонстрировать эффективность дополнительной терапии соединением LAF237 пациентов с диабетом типа 2, которых лечили инсулином с целью проверки гипотезы о том, что снижение уровня  $HbA_{1c}$  при введении 50 мг соединения LAF237 два раза в сут представляет преимущество по сравнению с введением плацебо после испытаний в течение 24 недель.

##### Вторичные параметры

1. продемонстрировать эффективность дополнительной терапии соединением LAF237 пациентов с диабетом типа 2, которых лечили инсулином с целью

проверки гипотезы о том, что снижение уровня глюкозы натощак (FPG) при введении 50 мг соединения LAF237 два раза в сут представляет преимущество по сравнению с введением плацебо после испытаний в течение 24 недель.

2. Продемонстрировать безопасность соединения LAF237 для пациентов с диабетом типа 2, которых лечили инсулином, при получении данных о том, что дополнительная терапия при введении 50 мг соединения LAF237 два раза в сут сопровождается аналогичным профилем побочного действия при сравнении с плацебо после лечения в течение 2 недель.

3. Продемонстрировать эффективность дополнительной терапии соединением LAF237 пациентов с диабетом типа 2, которых лечили инсулином, благодаря получению данных о том, что среднее снижение суточной дозы инсулина и среднее снижение числа суточных инъекций инсулина в комбинации с введением 50 мг соединения LAF237 (два раза в сут) более эффективно по сравнению с действием плацебо после лечения в течение 24 недель.

4. Продемонстрировать эффективность дополнительной терапии соединением LAF237 пациентов с диабетом типа 2, которых лечили инсулином, благодаря получению данных о том, что степень ответной реакции выше при введении 50 мг соединения LAF237 (два раза в сут) по сравнению со степенью ответной реакции при введении плацебо после лечения в течение 24 недель.

5. Продемонстрировать эффективность дополнительной терапии соединением LAF237 пациентов с диабетом типа 2, которых лечили инсулином, в подгруппах с исходным уровнем HbA<sub>1c</sub>, с целью оценки терапевтической эффективности LAF237 (в отношении снижения уровня HbA<sub>1c</sub> при введении 50 мг 2 раза в сут по сравнению с плацебо) у пациентов с высоким исходным уровнем HbA<sub>1c</sub> (>9%) по сравнению с пациентами с более низким исходным уровнем HbA<sub>1c</sub> (<9%) после лечения в течение 24 недель.

#### Исследуемые переменные

1. Исследовать механизм действия LAF237 при дополнительной терапии пациентов с диабетом типа 2, которых лечили инсулином, при проверке гипотезы о том, что введение 50 мг соединения LAF237 (2 раза в сут) улучшает функцию β-клеток (по результатам снижения концентрации проинсулина натощак, снижения соотношения проинсулин/инсулин и НОМА В) и снижает резистентность к инсулину (по результатам снижения концентрации инсулина натощак и НОМА IR натощак) по сравнению с плацебо после лечения в течение 24 недель.

2. Исследовать дополнительные клинические преимущества дополнительной терапии соединением LAF237 у пациентов с диабетом типа 2, которых лечили инсулином, при проверке гипотезы о том, что введение 50 мг LAF237 (2 раза в сут) обладает благоприятным действием на профили липидов в плазме крови натощак и не влияет на массу тела по сравнению с плацебо после лечения в течение 24 недель.

3. Исследовать дополнительные преимущества дополнительной терапии соединением LAF237 у пациентов с диабетом типа 2, при получении данных о том, что введение 50 мг LAF237 (2 раза в сут) оказывает благоприятное влияние на качество жизни, настроение и работоспособность пациента по сравнению с плацебо после лечения в течение 24 недель.

#### Популяция

В настоящих испытаниях использовали пациентов с диагнозом диабета типа 2, которых неэффективно лечили инсулином и состояние которых можно улучшить за счет интенсификации курса лечения инсулином или за счет дополнительного



перорального противодиабетического агента. В такие испытания включали пациентов, которым в течение минимум за 4 недели до первого визита к врачу вводили 30 ед. инсулина в сут.

5 Популяция включала в качестве пациентов мужчин и женщин (нефертильных или способных к деторождению по медицинским показаниям) возрастом от 18 до 80 лет, у которых уровень HbA<sub>1c</sub> составлял 7,5-11%.

10 Испытание представляло собой амбулаторное испытание, которое проводилось приблизительно в 80 медицинских центрах США и Европы. Предварительно отбирали 384 пациента с целью рандомизировать 192 пациента.

Критерии включения/исключения

15 Критерии включения: мужчины и женщины (нефертильные или способные к деторождению по медицинским показаниям) с диагнозом диабета типа 2, которых предварительно лечили инсулином в течение по меньшей мере 3 месяцев, возраст 18-80 лет, коэффициент массы тела 22-45 кг/м<sup>2</sup>, HbA<sub>1c</sub> 7,5-11% включительно, FPG 270 мг/дл (15 ммоль/л), давшие согласие на лечение предварительной диетой и физическими упражнениями.

20 Критерии исключения: беременные или кормящие женщины, история болезни: диабет типа 1, диабет, который является результатом повреждения поджелудочной железы, или вторичные формы диабета, острые метаболические диабетические осложнения в течение последних 6 месяцев, симптомы значительных диабетических осложнений, острые инфекции, которые могут оказывать влияние на уровень глюкозы в течение последних 4 недель, двунаправленная веретенообразная желудочковая тахикардия, желудочковая пароксизмальная тахикардия, фибрилляция желудочков, чрескожное коронарное вмешательство в течение последних 3 месяцев, инфаркт миокарда, коронарное шунтирование или нестабильная стенокардия в течение последних 6 месяцев, застойная сердечная недостаточность NYHA класса III или IV, 25 вторая степень предсердно-желудочковой блокады (Mobitz 1 и 2), третья степень предсердно-желудочковой блокады, удлинение комплекса QT на кардиограмме, злокачественные новообразования, включая лейкоз и лимфому в течение последних 5 лет, заболевание печени, акромегалия или лечение гормоном роста, лечение любым пероральным противодиабетическим средством в течение последних 3 месяцев, 35 лечение инсулиновым насосом, продолжительное пероральное или парентеральное лечение кортикостероидами в течение последних 8 недель, лечение противоаритмическими агентами класса Ia, Ib, Ic или III, значительные отклонения в результатах амбулаторных анализов.

40 Исследовательская и контрольная терапия

Кроме лечения инсулином пациентов лечили двойным слепым методом при введении 50 мг LAF237 (2 раза в сут) или плацебо в соотношении 1:1.

План проведения испытаний

45 Проводили рандомизированное испытание двойным слепым методом в нескольких медицинских центрах. В испытаниях принимали участие пациенты с диагнозом диабета типа 2 (HbA<sub>1c</sub> составляет 7,5-11%), которых в течение по меньшей мере 3 месяцев лечили инсулином. Пригодных пациентов рандомизировали (распределяли на равные группы) для введения 50 мг соединения LAF237 (2 раза в сут) или плацебо в ходе лечения инсулином. Дозу инсулина можно снижать в соответствии с 50 клиническими показаниями, но не более чем на 25% от исходной дозы.

Каждый пациент проходил одно обследование (неделя-4), при котором оценивались критерии включения/исключения (в испытания). Затем пригодных пациентов

рандомизировали во время второго визита к врачу (исходные данные, день 1), а затем в течение 24 недель комбинированного лечения соединением LAF237 или плацебо в комбинации с инсулином пациенты наносили еще 4 визита к врачу (всего 5 визитов).

#### Оценка эффективности

5 Оценки первичной эффективности:  $HbA_{1c}$ , оценки вторичной эффективности: уровень глюкозы в плазме крови натощак, уровень липидов натощак (триглицериды, общий холестерин, рассчитанное значение ЛПНП, ЛПВП, рассчитанное значение не-ЛПВП, рассчитанное значение ЛПОНП), масса тела, функция  $\beta$ -клеток (уровень проинсулина натощак, соотношение проинсулин/инсулин натощак, НОМА В), резистентность к инсулину (уровень инсулина натощак, НОМА IR), средняя суточная доза инсулина, среднее число инъекций инсулина и степень ответной реакции  
10 пациентов с диабетом типа 2, которых лечили инсулином в течение по меньшей мере 3 месяцев.

#### 15 Другие оценки

Оценка безопасности включает регистрацию побочных действий, основных показателей состояния организма, результаты амбулаторных анализов (гематология, биохимия и анализ мочи) и электрокардиограммы. Другие оценки включают  
20 анкетирование качества жизни.

#### Результаты анализа

Возможность оценки преимущества введения 50 мг соединения LAF237 (2 раза в сут) по сравнению с плацебо, соединения LAF237 и плацебо в комбинации с инсулином, по воздействию на снижение уровня  $HbA_{1c}$  проверяли по величине  $H_0: \delta_{LAF\ 50\ мг\ (два\ раза\ в\ сут)} = \delta_{плацебо}$  по сравнению с величиной  $H_a: \delta_{LAF\ 50\ мг}$ , которая отличается от  $\delta_{плацебо}$ , где  $\delta$  означает среднее изменение от исходного уровня в группе, указанной в подстрочном индексе. Анализ ковариационной модели (ANCOVA) проводили, включая параметры лечения, исходного уровня  $HbA_{1c}$  и региона. Наименьшее среднее  
30 квадратичное (“скорректированное среднее”) отклонение от исходного уровня для каждой группы, различие в наименьших средних квадратичных отклонениях между двумя лечеными группами (50 мг LAF237 (2 раза в сут) - плацебо) и двухсторонний 95% доверительный интервал для различия значения  $p$  для сравнения лечения  
35 рассчитывали на основании первичного анализа модели. Вторичные переменные параметры эффективности оценивали с использованием аналогичной модели.

Пациентам рекомендовали проводить самостоятельные измерения уровня глюкозы (SMBG) при любом подозрении на гипогликемию и перед завтраком по меньшей мере 3 раза в неделю. Гипогликемию определяли по симптомам низкого  
40 уровня глюкозы и по величине SMBG  $<3,1$  ммоль/л, эквивалента уровня глюкозы. Тяжелую гипогликемию определяли по любому приступу, требующему постороннего вмешательства (с уровнем глюкозы  $<3,1$  ммоль/л, если тяжесть заболевания не препятствует определению глюкозы).

45 Следовательно, по настоящему изобретению, термин “тяжелая гипогликемия” предпочтительно означает приступ низкого уровня глюкозы  $<3,8$  ммоль/л, предпочтительно  $<3,1$  ммоль/л.

Все лабораторные анализы были выполнены в центральных лабораториях. Уровень  $HbA_{1c}$  определяли методом ЖХВР при сравнении со стандартом DCCT в  
50 лаборатории 1 уровня (Bioanalytical Research Corporation [BARC]-EU, Гент, Бельгия, или Covance-US, Indianapolis, IN), сертифицированной Национальной программой стандартизации гликогемоглобина (NGSP), или в сети лабораторий NGSP (Diabetes Diagnostic Laboratory, Columbia, MO). Все другие лабораторные анализы выполнены

в BARC-US (Lake Success, NY) или BARC-EU. Анализы проводились по стандартизованным и утвержденным методикам в соответствии с GLP.

#### Результаты

Полученные данные подтверждают, что LAF237 ассоциируется с менее тяжелыми приступами гипогликемии, если его используют в комбинации с инсулином. У пациентов, которых лечили только инсулином, наблюдаются существенно более частые приступы гипогликемии, прежде всего тяжелые приступы гипогликемии (1). У пациентов, которых лечили инсулином и LAF237, не наблюдается каких-либо тяжелых приступов гипогликемии (1).

(1) Приступы гипогликемии 2 степени: уровень глюкозы <3,1 и симптомы гипогликемии.

Установлено, что вилдаглиптин (LAF237) обладает защитным действием против инсулин-индуцированной гипогликемии.

В таблице 1 указано число пациентов, испытавших один или более приступов (панель А), общее число приступов (панель В) и число тяжелых приступов гипогликемии (панель С) у пациентов, включенных в рандомизированные испытания, которым вводили 2 раза в сут 50 мг вилдаглиптина или плацебо в комбинации с инсулином. В группе пациентов, которым вводили вилдаглиптин, 33 пациента сообщали всего о 113 приступах, ни один из которых не относился к тяжелым приступам, т.е. к приступам, требующим медицинской помощи. В группе, получавшей плацебо, 45 пациентов сообщали всего о 185 приступах, 6 из которых являлись тяжелыми приступами. Число приступов обоих типов гипогликемии было статистически существенно ниже в группе пациентов, которым вводили вилдаглиптин ( $P<0,001$  и  $P=0,032$  соответственно, на основе критерия Пирсона с коррекцией на непрерывность по Йетсу).

Панель	Вилдаглиптин+инсулин Количество пациентов	Плацебо+инсулин Количество пациентов
А	33	45
В	113	185
С	0	6

Число пациентов, сообщающих о любом приступе гипогликемии (панель А), общее число приступов гипогликемии (панель В) и число тяжелых приступов гипогликемии (панель С) при лечении в течение 24 недель при введении 50 мг вилдаглиптина 2 раза в сут ( $n=144$ ) или плацебо ( $n=152$ ). \* $P<0,05$ , \*\*\* $P<0,001$  относительно плацебо.

Кроме того, у пациентов, которых лечили соединением LAF237, можно уменьшить дозу инсулина.

#### Формула изобретения

1. Применение ингибитора DPP-IV или его соли для получения лекарственного средства, предназначенного для снижения приступов гипогликемии, или тяжелых приступов гипогликемии, или тяжелых приступов гипогликемии у пациентов с диабетом II после лечения инсулином, где ингибитором DPP-IV является вилдаглиптин или его соль.

2. Применение по п.1, при котором

i) выбирают пациента, которого лечили инсулином и у которого наблюдаются эпизоды гипогликемии, предпочтительно тяжелые приступы гипогликемии,

ii) указанному пациенту ежедневно вводят вилдаглиптин или его соль в комбинации

с инсулином.

3. Применение по любому из предыдущих пунктов, при котором

i) выбирают пациента, которого лечили инсулином и у которого наблюдаются эпизоды гипогликемии, предпочтительно тяжелые приступы гипогликемии,

ii) указанному пациенту ежедневно вводят вилдаглиптин или его соль в комбинации с инсулином, и при котором

iii) суточную дозу инсулина постепенно снижают до достижения требуемого уровня глюкозы.

4. Применение по п.1, при котором

i) выбирают пациента, которого лечили инсулином и у которого наблюдаются эпизоды гипогликемии, предпочтительно тяжелые приступы гипогликемии,

ii) указанному пациенту ежедневно вводят вилдаглиптин или его соль в комбинации с инсулином до снижения суточной дозы инсулина.

5. Применение по п.2, при котором

i) выбирают пациента, которого лечили инсулином и у которого наблюдаются эпизоды гипогликемии, предпочтительно тяжелые приступы гипогликемии,

ii) указанному пациенту ежедневно вводят от 25 мг до 150 мг, предпочтительно 50 мг или 100 мг вилдаглиптина в комбинации с инсулином.

6. Применение по п.3, при котором

i) выбирают пациента, которого лечили инсулином и у которого наблюдаются эпизоды гипогликемии, предпочтительно тяжелые приступы гипогликемии,

ii) указанному пациенту ежедневно вводят от 25 мг до 150 мг, предпочтительно 50 мг или 100 мг вилдаглиптина в комбинации с инсулином,

iii) указанному пациенту ежедневно вводят вилдаглиптин или его соль в комбинации с инсулином до достижения требуемого уровня глюкозы.

7. Применение по п.4, при котором

i) выбирают пациента, которого лечили инсулином и у которого наблюдаются эпизоды гипогликемии, предпочтительно тяжелые приступы гипогликемии,

ii) указанному пациенту ежедневно вводят от 25 мг до 150 мг, предпочтительно 50 мг или 100 мг вилдаглиптина в комбинации с инсулином до снижения суточной дозы инсулина.

8. Применение по п.1, где приступ гипогликемии означает приступ тяжелой гипогликемии.

9. Применение по п.2, при котором пациент означает пациента, у которого заболевание или уровень глюкозы неэффективно подавляется по меньшей мере одним противодиабетическим соединением или одним инсулином.

10. Применение по п.2, при котором вилдаглиптин или его соль вводится ежедневно в дозе от 25 мг до 150 мг.

11. Применение по п.10, при котором вилдаглиптин или его соль вводится ежедневно в дозе от 50 мг до 100 мг вилдаглиптина или его соли.