



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 113144204 A

(43) 申请公布日 2021.07.23

(21) 申请号 202110463431.1

A61K 31/381 (2006.01)

(22) 申请日 2015.01.30

A61K 31/401 (2006.01)

(30) 优先权数据

61/934003 2014.01.31 US

A61K 31/55 (2006.01)

61/948882 2014.03.06 US

A61K 38/05 (2006.01)

(62) 分案原申请数据

201580006608.8 2015.01.30

A61K 31/4184 (2006.01)

(71) 申请人 詹森药业有限公司

A61K 31/4178 (2006.01)

地址 比利时.比尔斯.特恩豪特斯路30号

A61K 31/41 (2006.01)

(72) 发明人 K.S.尤斯金

A61P 13/12 (2006.01)

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

A61P 3/10 (2006.01)

代理人 黄希贵

A61P 3/04 (2006.01)

(51) Int.Cl.

A61K 45/06 (2006.01)

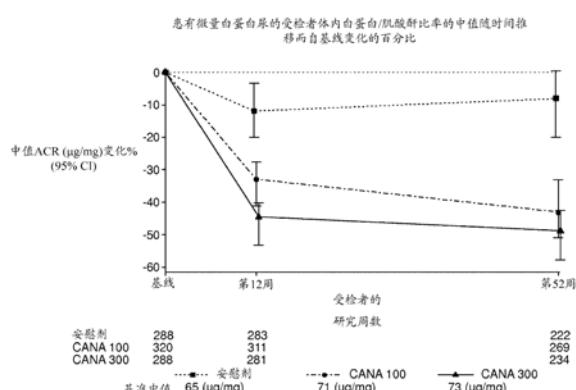
权利要求书5页 说明书24页 附图5页

(54) 发明名称

用于治疗和预防肾病和脂肪肝病的方法

(57) 摘要

本发明涉及用于治疗肾病、延缓肾病、减慢肾病进程和/或预防肾病的方法,所述方法包括向有需要的受检者施用治疗学上的有效量的协同治疗,所述协同治疗包含如下物质、由如下物质组成或基本上由如下物质组成:(a)卡格列净和(b)一种或多种ACE抑制剂或一种或多种ARB或一种或多种PPAR- γ 激动剂;并且本发明涉及用于治疗脂肪肝病(例如,NASH或NAFLD)、延缓脂肪肝病、减慢脂肪肝病进程和/或预防脂肪肝病的方法,所述方法包括向有需要的受检者施用治疗学上的有效量的卡格列净。



1. 一种用于治疗或预防肾病的方法,所述方法包括向有需要的受检者施用治疗学上的有效量的协同治疗,所述协同治疗包含(a)卡格列净和(b)一种或多种ACE抑制剂或一种或多种ARB。

2. 一种用于治疗微量白蛋白尿(尿白蛋白水平升高)的方法,所述方法包括向有需要的受检者施用治疗学上的有效量的协同治疗,所述协同治疗包含如下物质、由如下物质组成或基本上由如下物质组成:(a)卡格列净与(b)一种或多种ACE抑制剂或一种或多种ARB的组合。

3. 一种用于降低尿白蛋白水平的方法,所述方法包括向有需要的受检者施用治疗学上的有效量的协同治疗,所述协同治疗包含如下物质、由如下物质组成或基本上由如下物质组成:(a)卡格列净与(b)一种或多种ACE抑制剂或一种或多种ARB的组合。

4. 一种用于降低白蛋白/肌酸酐比率(ACR)的方法,所述方法包括向有需要的受检者施用治疗学上的有效量的协同治疗,所述协同治疗包含如下物质、由如下物质组成或基本上由如下物质组成:(a)卡格列净与(b)一种或多种ACE抑制剂或一种或多种ARB的组合。

5. 一种用于治疗或预防肾过度滤过性损伤的方法,所述方法包括向有需要的受检者施用协同治疗,所述协同治疗包含治疗学上的有效量的(a)卡格列净与(b)一种或多种ACE抑制剂或一种或多种ARB的组合。

6. 一种用于治疗或预防选自由以下项组成的组中的病症或疾病的方法:过度滤过性糖尿病性肾病、肾过度滤过、肾小球过度滤过、肾同种异体移植过度滤过、代偿性过度滤过、过度滤过性慢性肾病、过度滤过性急性肾衰竭和肥胖症,所述方法包括向有需要的受检者施用协同治疗,所述协同治疗包含治疗学上的有效量的(a)卡格列净和(b)一种或多种ACE抑制剂或ARB。

7. 根据权利要求1所述的方法,其中所述有需要的受检者经诊断患有以下病症,或表现出一种或多种以下病症的症状:

- (a) 糖尿病,无论任何类型;
- (b) 慢性肾病(CKD);
- (c) 急性肾衰竭(ARF);
- (d) 肾移植受者;
- (e) 肾移植供者;或
- (f) 单侧肾全部或部分切除的患者;或
- (g) 肾病综合征。

8. 根据权利要求1所述的方法,其中所述有需要的受检者经诊断患有糖尿病,或表现出糖尿病的症状。

9. 根据权利要求1所述的方法,其中所述有需要的受检者经诊断患有1型糖尿病、2型糖尿病、青春期糖尿病(maturity onset diabetes of the youth, MODY)、成人隐匿性自身免疫性糖尿病(LADA)或糖尿病前期,或表现出所述疾病的症状。

10. 根据权利要求1所述的方法,其中所述有需要的受检者经诊断患有2型糖尿病,或表现出所述疾病的症状。

11. 根据权利要求1所述的方法,其中所述有需要的受检者经诊断患有2型糖尿病和血糖控制不充分,或表现出所述疾病的症状。

12. 根据权利要求1所述的方法,其中所述有需要的受检者经诊断患有2型糖尿病和糖尿病性肾病,或表现出所述疾病的症状。

13. 根据权利要求1所述的方法,其中所述有需要的受检者是所测GFR等于或大于125mL/min/1.73m²的患者。

14. 根据权利要求1所述的方法,其中所述有需要的受检者是所测GFR等于或大于140mL/min/1.73m²的患者。

15. 根据权利要求1所述的方法,其中所述有需要的受检者是:

(1) 诊断出患有选自由以下项组成的组中的一种或多种病症的个体:超重、肥胖症、内脏型肥胖和腹部肥胖;或

(2) 表现出以下病征中的一种、两种或更多种的个体:

(a) 空腹血糖或血清葡萄糖浓度大于约100mg/dL,尤其是大于约125mg/dL;

(b) 餐后血浆葡萄糖等于或大于约140mg/dL;

(c) HbA1c值等于或大于约7.0%;

(3) 存在以下病症中的一种、两种、三种或更多种的个体:

(a) 肥胖症、内脏型肥胖和/或腹部肥胖,

(b) 血液甘油三酯水平等于或大于约150mg/dL,

(c) 女性患者的血液HDL-胆固醇水平小于约40mg/dL,男性患者的血液HDL-胆固醇水平小于约50mg/dL,

(d) 收缩压等于或大于约130mm Hg,舒张压等于或大于约85mm Hg,

(e) 空腹血糖水平等于或大于约100mg/dL;或

(4) 患有肥胖症的个体。

16. 根据权利要求1所述的方法,其中所述卡格列净以结晶半水合物形式存在。

17. 根据权利要求1所述的方法,其中所述卡格列净以约100mg至约300mg范围内的量施用。

18. 根据权利要求1所述的方法,其中所述ACE抑制剂选自由以下项组成的组:贝那普利、卡托普利、依那普利、赖诺普利、咪达普利和雷米普利。

19. 根据权利要求1所述的方法,其中所述ACE抑制剂选自由以下项组成的组:依那普利、咪达普利、赖诺普利和雷米普利。

20. 根据权利要求1所述的方法,其中所述ARB选自由以下项组成的组:坎地沙坦、厄贝沙坦、氯沙坦和缬沙坦。

21. 根据权利要求1所述的方法,其中所述ARB选自由以下项组成的组:厄贝沙坦和氯沙坦。

22. 一种用于治疗或预防脂肪肝病的方法,所述方法包括向有需要的受检者施用治疗学上的有效量的协同治疗,所述协同治疗包含(a)卡格列净和(b)一种或多种ACE抑制剂或一种或多种ARB。

23. 根据权利要求22所述的方法,其中所述脂肪肝病选自由以下项组成的组:酒精性单纯性脂肪肝、酒精性脂肪性肝炎(ASH)、酒精性肝纤维化、酒精性肝硬化、非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、非酒精性单纯性脂肪肝、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、非酒精性肝纤维化和非酒精性肝硬化。

24. 根据权利要求22所述的方法,其中所述脂肪肝病选自由以下项组成的组:非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、非酒精性单纯性脂肪肝、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、非酒精性肝纤维化和非酒精性肝硬化。

25. 根据权利要求22所述的方法,其中所述脂肪肝病选自由以下项组成的组:NAFLD和NASH。

26. 根据权利要求22所述的方法,其中所述有需要的受检者经诊断患有糖尿病,或表现出糖尿病的症状。

27. 根据权利要求22所述的方法,其中所述有需要的受检者经诊断患有1型糖尿病、2型糖尿病、青春晚期糖尿病(MODY)、成人隐匿性自身免疫性糖尿病(LADA)或糖尿病前期,或表现出所述疾病的症状。

28. 根据权利要求22所述的方法,其中所述有需要的受检者经诊断患有2型糖尿病,或表现出所述疾病的症状。

29. 根据权利要求22所述的方法,其中所述卡格列净以结晶半水合物形式存在。

30. 根据权利要求22所述的方法,其中所述卡格列净以约100mg至约300mg范围内的量施用。

31. 根据权利要求22所述的方法,其中所述ACE抑制剂选自由以下项组成的组:贝那普利、卡托普利、依那普利、咪达普利、赖诺普利和雷米普利。

32. 根据权利要求22所述的方法,其中所述ACE抑制剂选自由以下项组成的组:依那普利、咪达普利、赖诺普利和雷米普利。

33. 根据权利要求22所述的方法,其中所述ARB选自由以下项组成的组:坎地沙坦、厄贝沙坦、氯沙坦和缬沙坦。

34. 根据权利要求22所述的方法,其中所述ARB选自由以下项组成的组:厄贝沙坦和氯沙坦。

35. 一种药物组合物,其包含(a)卡格列净和(b)一种或多种ACE抑制剂或一种或多种ARB;及药学上可接受的载体。

36. 根据权利要求35所述的药物组合物,其中所述卡格列净以结晶半水合物形式存在。

37. 根据权利要求35所述的药物组合物,其中所述卡格列净的量在约50mg至约500mg范围内。

38. 根据权利要求35所述的药物组合物,其中所述卡格列净的量在约100mg至约300mg范围内。

39. 根据权利要求35所述的药物组合物,其中所述ACE抑制剂选自由以下项组成的组:贝那普利、卡托普利、依那普利、咪达普利、赖诺普利和雷米普利。

40. 根据权利要求35所述的药物组合物,其中所述ACE抑制剂选自由以下项组成的组:依那普利、咪达普利、赖诺普利和雷米普利。

41. 根据权利要求35所述的药物组合物,其中所述ARB选自由以下项组成的组:坎地沙坦、厄贝沙坦、氯沙坦和缬沙坦。

42. 根据权利要求35所述的药物组合物,其中所述ARB选自由以下项组成的组:厄贝沙坦和氯沙坦。

43. 一种用于治疗或预防脂肪肝病的方法,所述方法包括向有需要的受检者施用治疗

学上的有效量的协同治疗,所述协同治疗包含(a)卡格列净和(b)一种或多种PPAR- γ 激动剂。

44.根据权利要求43所述的方法,其中所述脂肪肝病选自由以下项组成的组:酒精性单纯性脂肪肝、酒精性脂肪性肝炎(ASH)、酒精性肝纤维化、酒精性肝硬化、非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、非酒精性单纯性脂肪肝、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、非酒精性肝纤维化和非酒精性肝硬化。

45.根据权利要求43所述的方法,其中所述脂肪肝病选自由以下项组成的组:非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、非酒精性单纯性脂肪肝、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、非酒精性肝纤维化和非酒精性肝硬化。

46.根据权利要求43所述的方法,其中所述脂肪肝病选自由以下项组成的组:NAFLD和NASH。

47.根据权利要求43所述的方法,其中所述有需要的受检者经诊断患有糖尿病,或表现出糖尿病的症状。

48.根据权利要求43所述的方法,其中所述有需要的受检者经诊断患有1型糖尿病、2型糖尿病、青春晚期糖尿病(MODY)、成人隐匿性自身免疫性糖尿病(LADA)或糖尿病前期,或表现出所述疾病的症状。

49.根据权利要求43所述的方法,其中所述有需要的受检者经诊断患有2型糖尿病,或表现出所述疾病的症状。

50.根据权利要求43所述的方法,其中所述卡格列净以结晶半水合物形式存在。

51.根据权利要求43所述的方法,其中所述卡格列净以约100mg至约300mg范围内的量施用。

52.根据权利要求43所述的方法,其中所述PPAR- γ 激动剂选自由以下项组成的组:吡格列酮、利格列酮、罗格列酮、曲格列酮、萘格列酮和环格列酮。

53.根据权利要求43所述的方法,其中所述PPAR- γ 激动剂选自由以下项组成的组:吡格列酮、罗格列酮和曲格列酮。

54.一种药物组合物,其包含(a)卡格列净和(b)一种或多种PPAR- γ 激动剂;及药学上可接受的载体。

55.根据权利要求54所述的药物组合物,其中所述卡格列净以结晶半水合物形式存在。

56.根据权利要求54所述的药物组合物,其中所述卡格列净的量在约50mg至约500mg范围内。

57.根据权利要求54所述的药物组合物,其中所述卡格列净的量在约100mg至约300mg范围内。

58.根据权利要求54所述的药物组合物,其中所述PPAR- γ 激动剂选自由以下项组成的组:吡格列酮、利格列酮、罗格列酮、曲格列酮、萘格列酮和环格列酮。

59.根据权利要求54所述的药物组合物,其中所述PPAR- γ 激动剂选自由以下项组成的组:吡格列酮、罗格列酮和曲格列酮。

60.一种用于治疗或预防脂肪肝病的方法,所述方法包括向有需要的受检者施用治疗学上的有效量的卡格列净。

61.根据权利要求60所述的方法,其中所述脂肪肝病选自由以下项组成的组:酒精性单

纯性脂肪肝、酒精性脂肪性肝炎(ASH)、酒精性肝纤维化、酒精性肝硬化、非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、非酒精性单纯性脂肪肝、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、非酒精性肝纤维化和非酒精性肝硬化。

62. 根据权利要求60所述的方法,其中所述脂肪肝病选自由以下项组成的组:非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、非酒精性单纯性脂肪肝、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、非酒精性肝纤维化和非酒精性肝硬化。

63. 根据权利要求60所述的方法,其中所述脂肪肝病选自由以下项组成的组:NAFLD和NASH。

64. 根据权利要求60所述的方法,其中所述有需要的受检者经诊断患有糖尿病,或表现出糖尿病的症状。

65. 根据权利要求60所述的方法,其中所述有需要的受检者经诊断患有1型糖尿病、2型糖尿病、青春晚期糖尿病(MODY)、成人隐匿性自身免疫性糖尿病(LADA)或糖尿病前期,或表现出所述疾病的症状。

66. 根据权利要求60所述的方法,其中所述有需要的受检者经诊断患有2型糖尿病,或表现出所述疾病的症状。

67. 根据权利要求60所述的方法,其中所述卡格列净以结晶半水合物形式存在。

68. 根据权利要求60所述的方法,其中所述卡格列净以约50mg至约500mg范围内的量施用。

69. 根据权利要求60所述的方法,其中所述卡格列净以约100mg至约300mg范围内的量施用。

用于治疗和预防肾病和脂肪肝病的方法

[0001] 本申请是与母案发明名称相同的分案申请，母案的中国申请号是201580006608.8,国际申请号是PCT/US2015/013644,申请日是2015年1月30日。

[0002] 相关申请的交叉引用

本申请要求提交于2014年1月31日的美国临时申请61/934,003以及提交于2014年3月6日的美国临时申请61/948,882的权益,其全文以引用方式并入本文。

技术领域

[0003] 本发明涉及用于治疗肾病、延缓肾病、减慢肾病进程和/或预防肾病的方法,该方法包括向有需要的受检者施用治疗学上的有效量的协同治疗,该协同治疗包含如下物质、由如下物质组成或基本上由如下物质组成:(a)卡格列净和(b)一种或多种ACE抑制剂或一种或多种ARB。

[0004] 本发明还涉及用于治疗脂肪肝病(例如NAFLD或NASH)、延缓脂肪肝病、减慢脂肪肝病进程和/或预防脂肪肝病的方法,该方法包括向有需要的受检者施用治疗学上的有效量的卡格列净。本发明还涉及用于治疗脂肪肝病(例如NAFLD或NASH)、延缓脂肪肝病、减慢脂肪肝病进程和/或预防脂肪肝病的方法,该方法包括向有需要的受检者施用治疗学上的有效量的协同治疗,该协同治疗包含如下物质、由如下物质组成或基本上由如下物质组成:(a)卡格列净和(b)一种或多种ACE抑制剂或一种或多种ARB或一种或多种PPAR- γ 激动剂。

背景技术

[0005] 肾是位于背部中央附近的豆形器官。每个肾内约有一百万个称为肾单位的微小结构,它们能过滤血液。这些肾单位清除废物和多余的水,使之变成尿液。肾单位的损伤是肾病的重要形式。该损伤可使肾无法清除废物。一些损伤,例如与过度滤过相关的损伤最初通常没有明显症状,但可在数年内缓慢发生。

[0006] “过度滤过性假说”意味着对有限肾储备的过度需求引起了肾的适应性变化及最终病理变化,最后导致“肾单位衰竭”。在单个肾单位水平上,据推测过度滤过是从肾小球内高血压引起白蛋白尿并随后引起降低的肾小球滤过率(GFR)的事件链中的早期环节。在此基础上,过度滤过因此代表了后续肾损伤的风险,并可归类为肾病理现象的早期表现,通常称为过度滤过阶段。这种肾过度滤过可引起早期肾小球病变和微量白蛋白尿,微量白蛋白尿本身又可引起大量白蛋白尿和终末期肾病。

[0007] 过度滤过对肾功能衰退的影响已在肾移植受者和供者中及因获得性肾病而切除单肾的患者中、而且在患有糖尿病的患者中受到最透彻地评估(Magee等人,Diabetologia 2009; 52:691-697)。理论上,功能性肾单位数量的任何降低将引起适应性肾小球过度滤过,不论是遗传学上诱发、由外科手术诱发,还是由获得性肾病诱发。此外,已表明,即使肾实质是完整的(例如,在糖尿病的情况下),过度滤过也会在某些病理生理状况下发生。因此,医疗上需要以良好疗效对肾过度滤过性损伤进行干预。

[0008] 肌酸酐是磷酸肌酸在肌肉组织中的分解产物,并且通常在机体中以恒定速率产

生。血清肌酸酐是肾健康状况的重要指标,因为它是肌肉代谢的易测副产物,并通过肾稳定不变地分泌。从血液中清除肌酸酐的过程首要由肾负责,肾主要采取肾小球过滤,以及近端肾小管分泌的方式进行该过程。一般很少发生或不会发生肾小管对肌酸酐的重吸收。如果肾中过滤不足,则血液肌酸酐水平会升高。因此,血液和尿液中的肌酸酐水平可用于计算肌酸酐清除率(CrCl),该值与肾小球滤过率(GFR)相关联。还可单独使用血液肌酸酐水平来估算GFR(eGFR)。GFR因是肾功能的量度,而在临幊上很重要。当连同尿素一起解读肌酸酐的血液(血浆)浓度时,可进行肾功能的替代估算。BUN与肌酸酐比率(血尿素与肌酸酐的比率)可指示除肾固有的那些问题之外的其他问题;例如,尿素水平与肌酸酐不成比例地升高可指示肾前性问题,诸如血容量减少。

[0009] 仅在功能性肾单位发生显著损伤时,才会观察到血液肌酸酐水平的升高。通过计算估算肾小球滤过率(eGFR)得出肾功能的估值。可使用血清肌酸酐浓度准确地计算eGFR。人血清肌酸酐的典型参考值范围是:女性0.5至1.0mg/dl(约45-90 μ mol/l),男性0.7至1.2mg/dl(60-110 μ mol/l)。血清肌酸酐水平随时间推移的趋势一般比绝对肌酸酐水平更重要。

[0010] 当服用ACE抑制剂(ACEi)或血管紧张素II受体拮抗剂(或血管紧张素受体阻断剂,ARB)时,肌酸酐水平可适度升高。同时使用ACE抑制剂和ARB会使肌酸酐水平升高到比单独使用这两种药物时更高的程度。使用ACE抑制剂或ARB时该水平预计会升高<30%。

[0011] 白蛋白尿是尿液中存在白蛋白的病症。健康个体的肾能过滤白蛋白。当肾无法正常地从尿液中过滤大分子(诸如白蛋白)时,白蛋白会分泌到尿液中,并通常是肾损伤或盐摄入量过多的体征。白蛋白尿还可在患有长期糖尿病(I(1)型或II(2)型糖尿病)的患者中发生。尿白蛋白可通过试纸条测量,或作为在24小时期间采集的总尿液体积中分泌的蛋白量而直接测量。

[0012] 当肾小球对白蛋白有异常高的渗透性,因而肾渗漏少量白蛋白到尿液中时,会出现微量白蛋白尿。当24小时期间的尿白蛋白水平在30mg至300mg的范围内时,则会指示作为糖尿病性肾病病症的微量白蛋白尿。

[0013] 微量白蛋白尿的替代指标是血清中的肌酸酐水平及白蛋白与肌酸酐的比率。白蛋白/肌酸酐比率(ACR)和微量白蛋白尿被定义为ACR $\geq 3.5\text{mg}/\text{mmol}$ (女性)或 $\geq 2.5\text{mg}/\text{mmol}$ (男性),或在两种物质均按质量测量的情况下,被定义为ACR在30 μg 白蛋白/ mg 肌酸酐与300 μg 白蛋白/ mg 肌酸酐之间。

[0014] 微量白蛋白尿可为肾病的发展及进程的重要预后标志,对于患有糖尿病或高血压的患者而言尤为如此。微量白蛋白尿也是亚临床心血管疾病的指标、血管内皮功能不全的标志以及形成静脉血栓的风险因素。

[0015] 糖尿病性肾病是糖尿病的微血管并发症之一,并且其特征在于白蛋白尿持续存在以及肾功能逐渐衰退。高血糖是糖尿病性肾病发作及进程推进的重要因素。

[0016] 人们已充分了解患有T1DM(1型糖尿病)的患者中糖尿病性肾病的临床进程的特征。起初,可以观察到过度滤过并伴有肾小球滤过率(GFR)增加以及肾血浆流量升高。元分析发现,患有T1DM的患者若存在过度滤过的病症,则会使微量白蛋白尿或大量白蛋白尿发生的风险增加到两倍以上。该阶段之后出现GFR下降并发生微量白蛋白尿(被定义为 $\geq 30\text{mg}/\text{天}$ (或 $20\mu\text{g}/\text{min}$)且 $<300\text{mg}/24\text{h}$ (或 $<200\mu\text{g}/\text{min}$)的尿白蛋白分泌),这可伴随血压的升

高。之后在疾病进程中,随着GFR继续下降,接着会出现明显的蛋白尿(即,大量白蛋白尿)(被定义为>300mg/天的尿白蛋白分泌),这与高血压加重相关联。最后,ESKD(终末期肾病)进程推进,从而需要肾替代疗法。

[0017] 对于患有2型糖尿病(T2DM)的患者,临床进程是多变的,主要原因是多发性肾损伤,这不仅包括高血糖,而且包括血管病理,从而导致缺血性肾损伤。然而,其他常见特征可能促使患有T2DM的患者发生肾损伤,包括单个肾单位水平的过度滤过、近端肾小管葡萄糖毒性,以及因钠葡萄糖向肾小管细胞中的增强共转运而对肾小管细胞生长的刺激。

[0018] 研究已证实,白蛋白尿是用于预测糖尿病性肾病进程的生物标志,也是心血管(CV)风险因素。当与具有正常白蛋白尿且估算肾小球滤过率(eGFR) $\geq 90\text{mL/min}/1.73\text{m}^2$ 的患者比较时,具有大量白蛋白尿且eGFR $< 60\text{mL/min}/1.73\text{m}^2$ 的患者其心血管疾病死亡的风险是前者的5.9倍(95% CI 3.5至10.2),而经历ESKD的风险是前者的22.2倍(95% CI 7.6至64.7),并且具有大量白蛋白尿和降低的eGFR(即, $< 60\text{mL/min}/1.73\text{m}^2$)的受检者有将近6倍经历复合肾事件(即,因肾病而死亡,需要透析或移植,或血清肌酸酐增倍)的可能性。参见例如J Am Soc Nephrol 20 (8) :1813-1821, 2009。还已在RENAAL研究中证实白蛋白尿程度与心血管疾病之间具有紧密联系,表明与ACR $< 1.5\text{g/g}$ 的患者相比,具有高基线尿白蛋白/肌酸酐比率(ACR) ($\geq 3\text{g/g}$) 的患者并发心肌梗塞(MI)、中风、心力衰竭或不稳定型心绞痛首次住院、冠状血管或外周血管重建、或心血管死亡的风险是前者的1.2倍(95% CI, 1.54至2.38),并且发生心力衰竭的风险是前者的2.7倍(95% CI, 1.94至3.75)。尿白蛋白分泌升高和eGFR降低也独立地与患有T2DM的患者中的心血管预后和肾预后两者的风险相关联,但尚无这些风险因素之间相互作用的证据。白蛋白尿适度升高也与肾病进程的加快相关联。

[0019] 概括地说,白蛋白尿的程度与ESKD的发生以及心血管不良预后呈正相关。为患有T2DM和白蛋白尿的患者使用通过血液动力学机制发挥作用的药剂(即,ACEi和ARB)时,该患者的白蛋白尿因治疗而减轻的现象,与糖尿病性肾病进程及心血管不良预后发生率的降低相关联。因此,通过独特血液动力学机制发挥作用使白蛋白尿减少到超过采用其他抗高血压或抗高血糖药剂时所观察到的程度,并对破坏肾素-血管紧张素系统的药剂起到加和效应的药剂,可发挥肾保护作用并可能减少糖尿病性肾病中的心血管不良预后。

[0020] 脂肪肝,也称为脂肪肝病(FLD),是可逆的病症,其中甘油三酯脂肪液泡经由脂肪变性过程(即,脂质在细胞内的异常滞留)蓄积在肝细胞中。脂肪的蓄积还可伴有肝的进行性炎症(肝炎),这称为脂肪性肝炎。考虑到酒精的促成作用,脂肪肝可称为酒精性脂肪变性或非酒精性脂肪肝病(NAFLD),而更严重的形式称为酒精性脂肪性肝炎(酒精性肝病的一部分)和非酒精性脂肪性肝炎(NASH)。

[0021] 脂肪在肝中沉积(脂肪变性)时会发生脂肪肝,非酒精性脂肪肝病(NAFLD)是出现脂肪肝的病因之一。NAFLD被认为涵盖疾病活动谱。该疾病活动谱一开始是肝中的脂肪蓄积(肝脂肪变性)。肝可在肝功能未受干扰的情况下保留脂肪,但通过改变机制和对肝的可能损伤,也可进展成NASH,即脂肪变性合并炎症和纤维化的状态。非酒精性脂肪性肝炎(NASH)是NAFLD的渐进性、严重形式。在10年时间内,多达20%的NASH患者会发展成肝硬化,并且10%会因肝病而死亡。NAFLD的确切病因尚属未知,然而,肥胖症和胰岛素抵抗被认为在疾病过程中起着强有力的作用。疾病从一个阶段进展到下一阶段的确切原因和机制是未知的。

[0022] NAFLD与胰岛素抵抗(IR)和代谢综合征(MS)有关。由于肾素-血管紧张素系统

(RAS) 在胰岛素抵抗中、继而在NAFLD和NASH中起着核心作用,因此已提出将阻断RAS过表达的有害效应的尝试作为治疗靶点。虽然NASH中测试的许多潜在疗法仅靶向该病症的结果,或试图“去除”过多脂肪,但血管紧张素受体阻断剂(ARB)可充当用于修正各种失衡的工具,使之在NASH/NAFLD中发挥协调作用。实际上,通过抑制RAS,可改善细胞内胰岛素信号传导通路,从而更好地控制脂肪组织增殖和脂肪因子生成,并使各种细胞因子的局部水平和系统水平更加均衡。与此同时,通过控制肝中的局部RAS,可预防纤维化并减慢将脂肪变性与坏死性炎症联系起来的周期。(GEORGESCU, E.F.,载于Advances in Therapy,2008,第1141-1174页,第25卷,第11期)。

[0023] 目前仍然需要用于治疗肾病、延缓肾病、减慢肾病进程和/或预防肾病的药物疗法。

[0024] 也仍然需要用于治疗脂肪肝病(包括例如NAFLD和NASH)、延缓脂肪肝病、减慢脂肪肝病进程和/或预防脂肪肝病的药物疗法。

发明内容

[0025] 本发明涉及用于治疗肾病、延缓肾病、减慢肾病进程和/或预防肾病的方法,该方法包括向有需要的受检者施用治疗学上的有效量的协同治疗,该协同治疗包含如下物质、由如下物质组成或基本上由如下物质组成:(a)卡格列净和(b)一种或多种ACE抑制剂或一种或多种ARB。

[0026] 本发明还涉及用于(a)治疗微量白蛋白尿(尿白蛋白水平升高)、延缓微量白蛋白尿、减慢微量白蛋白尿进程、诱导缓解微量白蛋白尿或预防微量白蛋白尿;(b)治疗大量白蛋白尿、延缓大量白蛋白尿、减慢大量白蛋白尿进程或预防大量白蛋白尿;(c)降低尿白蛋白水平;和/或(d)降低白蛋白/肌酸酐比率(ACR)的方法;该方法包括向有需要的受检者施用治疗学上的有效量的协同治疗,该协同治疗包含如下物质、由如下物质组成或基本上由如下物质组成:(a)卡格列净与(b)一种或多种ACE抑制剂或一种或多种ARB的组合。

[0027] 本发明还涉及用于使尿白蛋白水平减少大于或等于约30%、优选地大于或等于约50%的方法,该方法包括向有需要的受检者施用协同治疗,该协同治疗包含如下物质、由如下物质组成或基本上由如下物质组成:治疗学上的有效量的(a)卡格列净与(b)一种或多种ACE抑制剂或一种或多种ARB的组合。

[0028] 本发明还涉及用于使尿白蛋白水平减少约30%至约90%、优选地约30%至约70%、更优选地约30%至约50%的方法,该方法包括向有需要的受检者施用协同治疗,该协同治疗包含如下物质、由如下物质组成或基本上由如下物质组成:治疗学上的有效量的(a)卡格列净与(b)一种或多种ACE抑制剂或一种或多种ARB的组合。

[0029] 本发明还涉及用于使尿白蛋白/肌酸酐比率减少大于或等于约30%、优选地大于或等于约50%、优选地大于或等于约80%的方法,该方法包括向有需要的受检者施用协同治疗,该协同治疗包含如下物质、由如下物质组成或基本上由如下物质组成:治疗学上的有效量的(a)卡格列净与(b)一种或多种ACE抑制剂或一种或多种ARB的组合。

[0030] 本发明还涉及用于使尿白蛋白/肌酸酐比率减少约30%至约90%、优选地约30%至约70%、更优选地约30%至约50%的方法,该方法包括向有需要的受检者施用协同治疗,该协同治疗包含如下物质、由如下物质组成或基本上由如下物质组成:治疗学上的有效量的(a)卡

格列净与 (b) 一种或多种ACE抑制剂或一种或多种ARB的组合。

[0031] 本发明还涉及用于预防肾过度滤过性损伤、减慢肾过度滤过性损伤进程、延缓和/或治疗肾过度滤过性损伤的方法,该方法包括向有需要的受检者施用协同治疗,该协同治疗包含如下物质、由如下物质组成或基本上由如下物质组成:治疗学上的有效量的(a)卡格列净与(b)一种或多种ACE抑制剂或一种或多种ARB的组合。

[0032] 本发明还涉及用于预防如下病症或疾病、减慢如下病症或疾病进程、延缓或治疗如下病症或疾病的方法,所述病症或疾病选自:过度滤过性糖尿病性肾病、肾过度滤过、肾小球过度滤过、肾同种异体移植过度滤过、代偿性过度滤过(例如,在通过外科手术减小肾实质之后)、过度滤过性慢性肾病、过度滤过性急性肾衰竭以及肥胖症,该方法包括向有需要的受检者施用协同治疗,该协同治疗包含如下物质、由如下物质组成或基本上由如下物质组成:治疗学上的有效量的(a)卡格列净与(b)一种或多种ACE抑制剂或一种或多种ARB的组合。

[0033] 本发明还涉及用于预防糖尿病性肾病、减慢糖尿病性肾病进程、延缓或治疗糖尿病性肾病的方法,该方法包括向有需要的受检者施用治疗学上的有效量的协同治疗,该协同治疗包含如下物质、由如下物质组成或基本上由如下物质组成:(a)卡格列净和(b)一种或多种ACE抑制剂或一种或多种ARB。

[0034] 本发明还涉及用于避免患有糖尿病性肾病的受检者对肾替换治疗(包括肾透析、肾移植等)的需求、减慢对该需求的进展或延缓该需求的方法,该方法包括向受检者施用治疗学上的有效量的协同治疗,该协同治疗包含如下物质、由如下物质组成或基本上由如下物质组成:(a)卡格列净和(b)一种或多种ACE抑制剂或一种或多种ARB。

[0035] 本发明还涉及用于预防患有糖尿病性肾病的受检者肾坏死、减慢肾坏死进程或延缓肾坏死的方法,该方法包括向受检者施用治疗学上的有效量的协同治疗,该协同治疗包含如下物质、由如下物质组成或基本上由如下物质组成:(a)卡格列净和(b)一种或多种ACE抑制剂或一种或多种ARB。

[0036] 本发明还涉及预防患有糖尿病性肾病的受检者发生心血管事件的方法,该方法包括向受检者施用治疗学上的有效量的协同治疗,该协同治疗包含如下物质、由如下物质组成或基本上由如下物质组成:(a)卡格列净和(b)一种或多种ACE抑制剂或一种或多种ARB。

[0037] 本发明还涉及用于治疗脂肪肝病、延缓脂肪肝病、减慢脂肪肝病进程和/或预防脂肪肝病的方法(所述脂肪肝病包括但不限于酒精性单纯性脂肪肝、酒精性脂肪性肝炎(ASH)(包括酒精性肝纤维化)、酒精性肝纤维化、酒精性肝硬化、非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、非酒精性单纯性脂肪肝、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、非酒精性肝纤维化和非酒精性肝硬化),该方法包括向有需要的受检者施用治疗学上的有效量的卡格列净。

[0038] 本发明还涉及用于治疗脂肪肝病、延缓脂肪肝病、减慢脂肪肝病进程和/或预防脂肪肝病的方法(所述脂肪肝病包括但不限于酒精性单纯性脂肪肝、酒精性脂肪性肝炎(ASH)(包括酒精性肝纤维化)、酒精性肝纤维化、酒精性肝硬化、非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、非酒精性单纯性脂肪肝、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、非酒精性肝纤维化和非酒精性肝硬化),该方法包括向有需要的受检者施用治疗学上的有效量的协同治疗,该协同治疗包含如下物质、由如下物质组成或基本上由如下物质组成:(a)卡格列净和(b)一种或多种ACE抑制剂或一种或多种ARB。

[0039] 本发明还涉及用于治疗脂肪肝病、延缓脂肪肝病、减慢脂肪肝病进程和/或预防脂肪肝病的方法(所述脂肪肝病包括但不限于酒精性单纯性脂肪肝、酒精性脂肪性肝炎(ASH)(包括酒精性肝纤维化)、酒精性肝纤维化、酒精性肝硬化、非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、非酒精性单纯性脂肪肝、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、非酒精性肝纤维化和非酒精性肝硬化)，该方法包括向有需要的受检者施用治疗学上的有效量的协同治疗，该协同治疗包含如下物质、由如下物质组成或基本上由如下物质组成：(a)卡格列净和(b)一种或多种PPAR- γ 激动剂。

[0040] 本发明还涉及用于(a)治疗酒精性单纯性脂肪肝、延缓酒精性单纯性脂肪肝、减慢酒精性单纯性脂肪肝进程或预防酒精性单纯性脂肪肝；(b)治疗酒精性脂肪性肝炎(ASH)(包括酒精性肝纤维化)、延缓该酒精性脂肪性肝炎、减慢该酒精性脂肪性肝炎进程或预防该酒精性脂肪性肝炎；(c)治疗酒精性肝纤维化、延缓酒精性肝纤维化、减慢酒精性肝纤维化进程或预防酒精性肝纤维化；(d)治疗酒精性肝硬化、延缓酒精性肝硬化、减慢酒精性肝硬化进程或预防酒精性肝硬化；(e)治疗NAFLD、延缓NAFLD、减慢NAFLD进程或预防NAFLD；(f)治疗非酒精性单纯性脂肪肝、延缓非酒精性单纯性脂肪肝、减慢非酒精性单纯性脂肪肝进程或预防非酒精性单纯性脂肪肝；(g)治疗NASH、延缓NASH、减慢NASH进程或预防NASH；(h)治疗非酒精性肝纤维化、延缓非酒精性肝纤维化、减慢非酒精性肝纤维化进程或预防非酒精性肝纤维化；和/或(i)治疗非酒精性肝硬化、延缓非酒精性肝硬化、减慢非酒精性肝硬化进程或预防非酒精性肝硬化的方法；该方法包括向有需要的受检者施用治疗学上的有效量的卡格列净。

[0041] 本发明还涉及用于(a)治疗酒精性单纯性脂肪肝、延缓酒精性单纯性脂肪肝、减慢酒精性单纯性脂肪肝进程或预防酒精性单纯性脂肪肝；(b)治疗酒精性脂肪性肝炎(ASH)(包括酒精性肝纤维化)、延缓该酒精性脂肪性肝炎、减慢该酒精性脂肪性肝炎进程或预防该酒精性脂肪性肝炎；(c)治疗酒精性肝纤维化、延缓酒精性肝纤维化、减慢酒精性肝纤维化进程或预防酒精性肝纤维化；(d)治疗酒精性肝硬化、延缓酒精性肝硬化、减慢酒精性肝硬化进程或预防酒精性肝硬化；(e)治疗NAFLD、延缓NAFLD、减慢NAFLD进程或预防NAFLD；(f)治疗非酒精性单纯性脂肪肝、延缓非酒精性单纯性脂肪肝、减慢非酒精性单纯性脂肪肝进程或预防非酒精性单纯性脂肪肝；(g)治疗NASH、延缓NASH、减慢NASH进程或预防NASH；(h)治疗非酒精性肝纤维化、延缓非酒精性肝纤维化、减慢非酒精性肝纤维化进程或预防非酒精性肝纤维化；和/或(i)治疗非酒精性肝硬化、延缓非酒精性肝硬化、减慢非酒精性肝硬化进程或预防非酒精性肝硬化的方法；该方法包括向有需要的受检者施用治疗学上的有效量的协同治疗，该协同治疗包含如下物质、由如下物质组成或基本上由如下物质组成：(a)卡格列净与(b)一种或多种ACE抑制剂或一种或多种ARB的组合。

[0042] 本发明还涉及用于(a)治疗酒精性单纯性脂肪肝、延缓酒精性单纯性脂肪肝、减慢酒精性单纯性脂肪肝进程或预防酒精性单纯性脂肪肝；(b)治疗酒精性脂肪性肝炎(ASH)(包括酒精性肝纤维化)、延缓该酒精性脂肪性肝炎、减慢该酒精性脂肪性肝炎进程或预防该酒精性脂肪性肝炎；(c)治疗酒精性肝纤维化、延缓酒精性肝纤维化、减慢酒精性肝纤维化进程或预防酒精性肝纤维化；(d)治疗酒精性肝硬化、延缓酒精性肝硬化、减慢酒精性肝硬化进程或预防酒精性肝硬化；(e)治疗NAFLD、延缓NAFLD、减慢NAFLD进程或预防NAFLD；(f)治疗非酒精性单纯性脂肪肝、延缓非酒精性单纯性脂肪肝、减慢非酒精性单纯性脂肪肝

进程或预防非酒精性单纯性脂肪肝；(g)治疗NASH、延缓NASH、减慢NASH进程或预防NASH；(h)治疗非酒精性肝纤维化、延缓非酒精性肝纤维化、减慢非酒精性肝纤维化进程或预防非酒精性肝纤维化；和/或(i)治疗非酒精性肝硬化、延缓非酒精性肝硬化、减慢非酒精性肝硬化进程或预防非酒精性肝硬化的方法；该方法包括向有需要的受检者施用治疗学上的有效量的协同治疗，该协同治疗包含如下物质、由如下物质组成或基本上由如下物质组成：(a)卡格列净与(b)一种或多种PPAR- γ 激动剂的组合。

[0043] 在另外的实施方案中，本发明涉及一种药物组合物，该药物组合物包含(a)卡格列净、(b)一种或多种ACE抑制剂或一种或多种ARB和(c)药学上可接受的载体。本发明的一个例示是通过混合(a)卡格列净、(b)一种或多种ACE抑制剂或一种或多种ARB和(c)药学上可接受的载体而制备的药物组合物。在另外的实施方案中，本发明还涉及用于制备药物组合物的方法，该方法包括混合以下物质：(a)卡格列净、(b)一种或多种ACE抑制剂或一种或多种ARB和(c)药学上可接受的载体。

[0044] 在另外的实施方案中，本发明涉及药物组合物，该药物组合物包含(a)卡格列净、(b)一种或多种PPAR- γ 激动剂和(c)药学上可接受的载体。本发明的一个例示是通过混合(a)卡格列净、(b)一种或多种PPAR- γ 激动剂和(c)药学上可接受的载体而制备的药物组合物。在另外的实施方案中，本发明还涉及用于制备药物组合物的方法，该方法包括混合以下物质：(a)卡格列净、(b)一种或多种PPAR- γ 激动剂和(c)药学上可接受的载体。

[0045] 在某些实施方案中，本发明涉及治疗肾病的方法(所述肾病选自由以下项组成的组：尿白蛋白水平升高、白蛋白/肌酸酐比率升高、微量白蛋白尿、大量白蛋白尿、肾过度滤过性损伤、糖尿病性肾病(包括但不限于过度滤过性糖尿病性肾病)、肾过度滤过、肾小球过度滤过、肾同种异体移植过度滤过、代偿性过度滤过、过度滤过性慢性肾病、过度滤过性急性肾衰竭和肥胖症)，该方法包括向有需要的受检者施用治疗学上的有效量的协同治疗，该协同治疗包含如下物质、由如下物质组成或基本上由如下物质组成：(a)卡格列净与(b)一种或多种ACE抑制剂或一种或多种ARB的组合，或者该协同治疗包含如上所述的药物组合物。

[0046] 在一个实施方案中，本发明涉及将卡格列净与一种或多种ACE抑制剂或一种或多种ARB结合使用作为药物。在另一个实施方案中，本发明涉及将卡格列净与一种或多种ACE抑制剂或一种或多种ARB结合使用，用于治疗肾病(诸如尿白蛋白水平升高、白蛋白/肌酸酐比率升高、微量白蛋白尿、大量白蛋白尿、肾过度滤过性损伤、糖尿病性肾病(包括但不限于过度滤过性糖尿病性肾病)、肾过度滤过、肾小球过度滤过、肾同种异体移植过度滤过、代偿性过度滤过、过度滤过性慢性肾病、过度滤过性急性肾衰竭和肥胖症)。在另一个实施方案中，本发明涉及用于治疗肾病(诸如尿白蛋白水平升高、白蛋白/肌酸酐比率升高、微量白蛋白尿、大量白蛋白尿、肾过度滤过性损伤、糖尿病性肾病(包括但不限于过度滤过性糖尿病性肾病)、肾过度滤过、肾小球过度滤过、肾同种异体移植过度滤过、代偿性过度滤过、过度滤过性慢性肾病、过度滤过性急性肾衰竭和肥胖症)的组合物，该组合物包含卡格列净和一种或多种ACE抑制剂或一种或多种ARB。

[0047] 本发明的另一个示例是将卡格列净与一种或多种ACE抑制剂或一种或多种ARB结合使用以制备药物，该药物用于为有需要的受检者治疗以下疾病：(a)尿白蛋白水平升高、(b)血清白蛋白/肌酸酐比率升高、(c)微量白蛋白尿、(d)大量白蛋白尿、(e)肾过度滤过性

损伤、(f) 糖尿病性肾病(包括但不限于过度滤过性糖尿病性肾病)、(g) 肾过度滤过、(h) 肾小球过度滤过、(i) 肾同种异体移植过度滤过、(j) 代偿性过度滤过、(k) 过度滤过性慢性肾病、(l) 过度滤过性急性肾衰竭或(m) 肥胖症。

[0048] 在另一个示例中,本发明涉及在为有需要的受检者治疗肾病(诸如尿白蛋白水平升高、血清白蛋白/肌酸酐比率升高的、微量白蛋白尿、大量白蛋白尿、肾过度滤过性损伤、糖尿病性肾病(包括但不限于过度滤过性糖尿病性肾病)、肾过度滤过、肾小球过度滤过、肾同种异体移植过度滤过、代偿性过度滤过、过度滤过性慢性肾病、过度滤过性急性肾衰竭和肥胖症)的方法中,将卡格列净与一种或多种ACE抑制剂或一种或多种ARB结合使用。

[0049] 在某些实施方案中,本发明涉及治疗脂肪肝病(包括但不限于酒精性单纯性脂肪肝、酒精性脂肪性肝炎(ASH)(包括酒精性肝纤维化)、酒精性肝纤维化、酒精性肝硬化、非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、非酒精性单纯性脂肪肝、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、非酒精性肝纤维化和非酒精性肝硬化;优选地NAFLD或NASH)的方法,该方法包括向有需要的受检者施用治疗学上的有效量的卡格列净或包含卡格列净的药物组合物。

[0050] 在某些实施方案中,本发明涉及治疗脂肪肝病(包括但不限于酒精性单纯性脂肪肝、酒精性脂肪性肝炎(ASH)(包括酒精性肝纤维化)、酒精性肝纤维化、酒精性肝硬化、非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、非酒精性单纯性脂肪肝、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、非酒精性肝纤维化和非酒精性肝硬化;优选地NAFLD或NASH)的方法,该方法包括向有需要的受检者施用治疗学上的有效量的协同治疗,该协同治疗包含如下物质、由如下物质组成或基本上由如下物质组成:(a) 卡格列净与(b) 一种或多种ACE抑制剂或一种或多种ARB的组合,或者该协同治疗包含如上所述的药物组合物。

[0051] 在某些实施方案中,本发明涉及治疗脂肪肝病(包括但不限于酒精性单纯性脂肪肝、酒精性脂肪性肝炎(ASH)(包括酒精性肝纤维化)、酒精性肝纤维化、酒精性肝硬化、非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、非酒精性单纯性脂肪肝、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、非酒精性肝纤维化和非酒精性肝硬化;优选地NAFLD或NASH)的方法,该方法包括向有需要的受检者施用治疗学上的有效量的协同治疗,该协同治疗包含如下物质、由如下物质组成或基本上由如下物质组成:(a) 卡格列净与(b) 一种或多种PPAR- γ 激动剂的组合,或者该协同治疗包含如上所述的药物组合物。

[0052] 在另一个实施方案中,本发明涉及用于治疗脂肪肝病(包括但不限于酒精性单纯性脂肪肝、酒精性脂肪性肝炎(ASH)(包括酒精性肝纤维化)、酒精性肝纤维化、酒精性肝硬化、非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、非酒精性单纯性脂肪肝、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、非酒精性肝纤维化和非酒精性肝硬化;优选地为NAFLD或NASH)的卡格列净。在另一个实施方案中,本发明涉及用于治疗脂肪肝病(包括但不限于酒精性单纯性脂肪肝、酒精性脂肪性肝炎(ASH)(包括酒精性肝纤维化)、酒精性肝纤维化、酒精性肝硬化、非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、非酒精性单纯性脂肪肝、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、非酒精性肝纤维化和非酒精性肝硬化;优选地为NAFLD或NASH)的组合物,该组合物包含卡格列净。

[0053] 在另一个实施方案中,本发明涉及将卡格列净与一种或多种ACE抑制剂或一种或多种ARB结合使用,以治疗脂肪肝病(包括但不限于酒精性单纯性脂肪肝、酒精性脂肪性肝炎(ASH)(包括酒精性肝纤维化)、酒精性肝纤维化、酒精性肝硬化、非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、非酒精性单纯性脂肪肝、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、非酒精性肝纤维化和非酒

精性肝硬化；优选地为NAFLD或NASH)。在另一个实施方案中，本发明涉及用于治疗脂肪肝病(包括但不限于酒精性单纯性脂肪肝、酒精性脂肪性肝炎(ASH)(包括酒精性肝纤维化)、酒精性肝纤维化、酒精性肝硬化、非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、非酒精性单纯性脂肪肝、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、非酒精性肝纤维化和非酒精性肝硬化；优选地为NAFLD或NASH)的组合物，该组合物包含卡格列净和一种或多种ACE抑制剂或一种或多种ARB。

[0054] 在另一个实施方案中，本发明涉及将卡格列净与一种或多种PPAR- γ 激动剂结合使用，以治疗脂肪肝病(包括但不限于酒精性单纯性脂肪肝、酒精性脂肪性肝炎(ASH)(包括酒精性肝纤维化)、酒精性肝纤维化、酒精性肝硬化、非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、非酒精性单纯性脂肪肝、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、非酒精性肝纤维化和非酒精性肝硬化；优选地NAFLD或NASH)。在另一个实施方案中，本发明涉及用于治疗脂肪肝病(包括但不限于酒精性单纯性脂肪肝、酒精性脂肪性肝炎(ASH)(包括酒精性肝纤维化)、酒精性肝纤维化、酒精性肝硬化、非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、非酒精性单纯性脂肪肝、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、非酒精性肝纤维化和非酒精性肝硬化；优选地为NAFLD或NASH)的组合物，该组合物包含卡格列净和一种或多种PPAR- γ 激动剂。

[0055] 本发明的另一个示例是在制备药物时使用卡格列净，该药物用于为有需要的受检者治疗以下疾病：(a)酒精性单纯性脂肪肝、(b)酒精性脂肪性肝炎(ASH)(包括酒精性肝纤维化)、(c)酒精性肝纤维化、(d)酒精性肝硬化、(e)非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、(f)非酒精性单纯性脂肪肝、(g)非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、(h)非酒精性肝纤维化；或(i)非酒精性肝硬化。在另一个示例中，本发明涉及在为有需要的受检者治疗(a)酒精性单纯性脂肪肝、(b)酒精性脂肪性肝炎(ASH)(包括酒精性肝纤维化)、(c)酒精性肝纤维化、(d)酒精性肝硬化、(e)非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、(f)非酒精性单纯性脂肪肝、(g)非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、(h)非酒精性肝纤维化；或(i)非酒精性肝硬化的方法中使用卡格列净。

[0056] 本发明的另一个示例是将卡格列净与一种或多种ACE抑制剂或一种或多种ARB结合使用以制备药物，该药物用于为有需要的受检者治疗以下疾病：(a)酒精性单纯性脂肪肝、(b)酒精性脂肪性肝炎(ASH)(包括酒精性肝纤维化)、(c)酒精性肝纤维化、(d)酒精性肝硬化、(e)非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、(f)非酒精性单纯性脂肪肝、(g)非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、(h)非酒精性肝纤维化；或(i)非酒精性肝硬化。在另一个示例中，本发明涉及在为有需要的受检者治疗(a)酒精性单纯性脂肪肝、(b)酒精性脂肪性肝炎(ASH)(包括酒精性肝纤维化)、(c)酒精性肝纤维化、(d)酒精性肝硬化、(e)非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、(f)非酒精性单纯性脂肪肝、(g)非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、(h)非酒精性肝纤维化；或(i)非酒精性肝硬化的方法中，将卡格列净与一种或多种ACE抑制剂和/或一种或多种ARB结合使用。

[0057] 本发明的另一个示例是将卡格列净与一种或多种PPAR- γ 激动剂结合使用以制备药物，该药物用于为有需要的受检者治疗以下疾病：(a)酒精性单纯性脂肪肝、(b)酒精性脂肪性肝炎(ASH)(包括酒精性肝纤维化)、(c)酒精性肝纤维化、(d)酒精性肝硬化、(e)非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、(f)非酒精性单纯性脂肪肝、(g)非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、(h)非酒精性肝纤维化；或(i)非酒精性肝硬化。在另一个示例中，本发明涉及在为有需要的受检者治疗(a)酒精性单纯性脂肪肝、(b)酒精性脂肪性肝炎(ASH)(包括酒精性肝纤维化)、(c)酒精性肝纤维化、(d)酒精性肝硬化、(e)非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、(f)非酒精性单纯性脂肪肝、(g)非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、(h)非酒精性肝纤维化；或(i)非酒精性肝硬化的方法

中,将卡格列净与一种或多种PPAR- γ 激动剂结合使用。

附图说明

[0058] 图1示出了在CANVAS临床试验中,患有微量白蛋白尿的受检者体内白蛋白/肌酸酐比率的中值随时间推移而自基线变化的百分比。

[0059] 图2示出了在CANVAS临床试验中,患有大量白蛋白尿的受检者体内白蛋白/肌酸酐比率的中值随时间推移而自基线变化的百分比。

[0060] 图3示出了在CANVAS临床试验中,在末次施用研究药物的2天内,在不考虑援救药物的情况下,eGFR (mL/min/1.73m²) 随时间推移而偏离基线的平均变化量。

[0061] 图4示出了在DIA3004临床试验中,eGFR (mL/min/1.73m²) 随时间推移而偏离基线的平均变化量。

[0062] 图5示出了在DIA3009临床试验中,在末次施用研究药物的2天内,在不考虑急救药物的情况下,eGFR (mL/min/1.73m²) 随时间推移而偏离基线的平均变化量。

具体实施方式

[0063] 本发明涉及用于预防肾病、减慢肾病进程、延缓和/或治疗肾病的方法,该方法包括向有需要的受检者施用治疗学上的有效量的协同治疗;其中该协同治疗包含如下物质、由如下物质组成或基本上由如下物质组成:(a)卡格列净和(b)一种或多种ACE抑制剂或一种或多种ARB。

[0064] 本发明还涉及用于预防脂肪肝病、减慢脂肪肝病进程、延缓和/或治疗脂肪肝病的方法,所述脂肪肝病选自由以下项组成的组:(a)酒精性单纯性脂肪肝、(b)酒精性脂肪性肝炎(ASH)(包括酒精性肝纤维化)、(c)酒精性肝纤维化、(d)酒精性肝硬化、(e)非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、(f)非酒精性单纯性脂肪肝、(g)非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、(h)非酒精性肝纤维化;和(i)非酒精性肝硬化;该方法包括向有需要的受检者施用治疗学上的有效量的卡格列净。

[0065] 本发明还涉及用于预防脂肪肝病、减慢脂肪肝病进程、延缓和/或治疗脂肪肝病的方法,所述脂肪肝病选自由以下项组成的组:(a)酒精性单纯性脂肪肝、(b)酒精性脂肪性肝炎(ASH)(包括酒精性肝纤维化)、(c)酒精性肝纤维化、(d)酒精性肝硬化、(e)非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、(f)非酒精性单纯性脂肪肝、(g)非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、(h)非酒精性肝纤维化;和(i)非酒精性肝硬化;该方法包括向有需要的受检者施用治疗学上的有效量的协同治疗;其中该协同治疗包含如下物质、由如下物质组成或基本上由如下物质组成:(a)卡格列净和(b)一种或多种ACE抑制剂或一种或多种ARB。

[0066] 本发明还涉及用于预防脂肪肝病、减慢脂肪肝病进程、延缓和/或治疗脂肪肝病的方法,所述脂肪肝病选自由以下项组成的组:(a)酒精性单纯性脂肪肝、(b)酒精性脂肪性肝炎(ASH)(包括酒精性肝纤维化)、(c)酒精性肝纤维化、(d)酒精性肝硬化、(e)非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、(f)非酒精性单纯性脂肪肝、(g)非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、(h)非酒精性肝纤维化;和(i)非酒精性肝硬化;该方法包括向有需要的受检者施用治疗学上的有效量的协同治疗;其中该协同治疗包含如下物质、由如下物质组成或基本上由如下物质组成:(a)卡格列净和(b)一种或多种PPAR- γ 激动剂。

[0067] 在本发明的一个实施方案中,有需要的受检者是被诊断出以下任意疾病,或表现出该疾病的一种或多种症状的任何个体:

- (a) 糖尿病,无论任何类型;
- (b) 慢性肾病 (CKD);
- (c) 急性肾衰竭 (ARF);
- (d) 肾移植受者;
- (e) 肾移植供者;
- (f) 单侧肾全部或部分切除的患者;或
- (g) 肾病综合征。

[0068] 在本发明的优选实施方案中,有需要的受检者经诊断患有糖尿病,或表现出糖尿病的症状。在另一个实施方案中,有需要的受检者经诊断患有1型糖尿病或2型糖尿病,或表现出所述疾病的症状。在另一个实施方案中,有需要的受检者经诊断患有1型糖尿病,或表现出所述疾病的症状。在另一个实施方案中,有需要的受检者经诊断患有2型糖尿病,或表现出所述疾病的症状。在本发明的另一个实施方案中,有需要的受检者经诊断患有2型糖尿病和血糖控制不充分,或表现出所述疾病的症状。在本发明的另一个实施方案中,有需要的受检者经诊断患有2型糖尿病和糖尿病性肾病,或表现出所述疾病的症状。

[0069] 在本发明的另一个实施方案中,有需要的受检者是经诊断患有其他类型的糖尿病(诸如青春晚期糖尿病 (maturity onset diabetes of the youth, MODY)、成人隐匿性自身免疫性糖尿病 (LADA) 或糖尿病前期),或表现出所述疾病的症状的任何个体。在本发明的另一个实施方案中,有需要的受检者是经诊断患有糖尿病前期、血糖水平升高或葡萄糖耐受性异常,或表现出所述疾病的症状的任何个体。在本发明的另一个实施方案中,有需要的受检者是经诊断患有代谢综合征(亦称X综合征),或表现出所述疾病的症状的任何个体。

[0070] 在本发明的一个实施方案中,有需要的受检者是所测GFR等于或大于约125mL/min/1.73m²的患者。在本发明的另一个实施方案中,有需要的受检者是所测GFR等于或大于约140mL/min/1.73m²的患者。

[0071] 在本发明的另一个实施方案中,有需要的受检者是:

- (1) 诊断出患有选自由以下项组成的组中的一种或多种病症的个体:超重、肥胖症、内脏型肥胖和腹部肥胖;或
- (2) 表现出以下病征中的一种、两种或更多种的个体:
 - (a) 空腹血糖或血清葡萄糖浓度大于约100mg/dL、优选地大于约125mg/dL;
 - (b) 餐后血浆葡萄糖等于或大于约140mg/dL;
 - (c) HbA1c值等于或大于约6.0%、优选地等于或大于约6.5%、优选地等于或大于7.0%、优选地等于或大于约7.5%、优选地等于或大于约8.5%;或
- (3) 存在以下病症中的一种、两种、三种或更多种的个体:
 - (a) 肥胖症、内脏型肥胖和/或腹部肥胖,
 - (b) 血液甘油三酯水平等于或大于约150mg/dL,
 - (c) 女性患者的血液HDL-胆固醇水平小于约40mg/dL,男性患者的血液HDL-胆固醇水平小于约50mg/dL,
 - (d) 收缩压等于或大于约130mm Hg,舒张压等于或大于约85mm Hg,

(e) 空腹血糖水平等于或大于约100mg/dL;或

(4) 患有肥胖症的个体(BMI计算值大于约30的个体,更优选地BMI计算值大于约35的个体),更优选地患有重度肥胖症的个体(BMI计算值大于约40,或BMI计算值大于约35并患有共病诸如糖尿病或高血压的个体)。

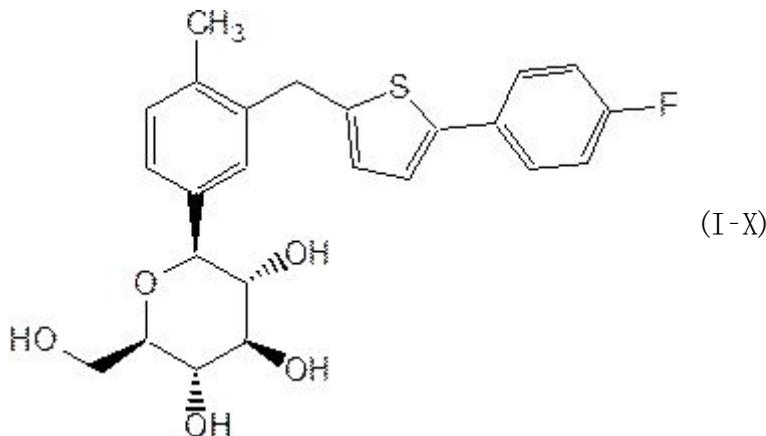
[0072] 在本发明的一个实施方案中,有需要的受检者是被诊断出以下任意疾病,或表现出该疾病的一种或多种症状的任何个体:

- (a) 酒精性单纯性脂肪肝;
- (b) 酒精性脂肪性肝炎(ASH)(包括酒精性肝纤维化);
- (c) 酒精性肝纤维化;
- (d) 酒精性肝硬化;
- (e) 非酒精性脂肪肝病(NAFLD);
- (f) 非酒精性单纯性脂肪肝;
- (g) 非酒精性脂肪性肝炎(NASH);
- (h) 非酒精性肝纤维化;或
- (i) 非酒精性肝硬化。

[0073] 在本发明的另一个实施方案中,有需要的受检者是被诊断出以下任意疾病,或表现出该疾病的一种或多种症状的任何个体:(a) 非酒精性脂肪肝病(NAFLD);(b) 非酒精性单纯性脂肪肝;(c) 非酒精性脂肪性肝炎(NASH);(d) 非酒精性肝纤维化;或(e) 非酒精性肝硬化。在本发明的另一个实施方案中,有需要的受检者是被诊断出以下任意疾病,或表现出该疾病的一种或多种症状的任何个体:(a) NAFLD或(b) NASH。

[0074] 定义

如本文所用,除非另外指明,否则术语“卡格列净”应指式(I-X)的化合物



或式(I-X)化合物的结晶半水合物形式。式(I-X)的化合物表现出对于钠依赖性葡萄糖转运蛋白诸如SGLT2的抑制活性;并且可根据Nomura, S.等人在美国专利公布US 2005/0233988 A1中所公开的方法来制备,该专利公布于2005年10月20日,其以引用方式并入本文。

[0075] 如本文所用,术语“卡格列净”还应包括立体异构体的混合物,或各自纯的或基本上纯的异构体。另外,术语“卡格列净”应包括其分子内盐、水合物、溶剂化物或多晶型物。在一个实施方案中,术语“卡格列净”应指式(I-X)化合物的结晶半水合物形式,如WO 2008/069327中所述,该专利的公开内容据此全文以引用方式并入本文。

[0076] 在本发明的一个实施方案中,卡格列净以约50mg至约500mg范围内的量施用。在本发明的另一个实施方案中,卡格列净以约100mg至约300mg范围内的量施用。在本发明的另一个实施方案中,卡格列净以约100mg的量施用。在本发明的另一个实施方案中,卡格列净以约300mg的量施用。

[0077] 如本文所用,除非另外指明,否则术语“ACE抑制剂”或“血管紧张素转换酶抑制剂”应指任何如下药剂:其抑制血管紧张素转换酶,从而减小血管的张力和血容量(即,减小血管扩张),由此降低血压。因此,ACE抑制剂可用于治疗高血压、急性心肌梗塞(MI,心脏病发作)、心力衰竭(例如,左心室收缩功能不全)、充血性心力衰竭、糖尿病的肾并发症(例如,糖尿病性肾病)、慢性肾衰竭及系统性硬化症中的肾脏损害。

[0078] ACE抑制剂可基于其分子结构分为三组:(a)含巯基的药剂,包括但不限于阿拉普利、卡托普利(CAPOTEN[®])和佐芬普利;(b)含二羧酸根的药剂,包括但不限于依那普利(VASOTEC[®])、雷米普利(ALTACE[®]、PRILACE[®]、RAMACE[®])、喹那普利(ACCUPRIL[®])、培哚普利(COVERSYL[®]、ACEON[®])、赖诺普利(PRINIVIL[®]、ZESTRIL[®])、贝那普利(LOTENSIN[®])、咪达普利(TANATRIL[®]、TANAPRESS[®]、CARDIPRIL[®])、佐芬普利(ZOFECARD[®])、群多普利(MAVIK[®]、ODRIK[®])、莫西普利(UNIVASC[®])、西拉普利、地拉普利、螺普利和替莫普利;以及(c)含磷酸根的药剂,包括但不限于福辛普利(FOSITEN[®]、MONOPRIL[®])。优选地,ACE抑制剂选自由以下项组成的组:贝那普利、卡托普利、依那普利、咪达普利、赖诺普利和雷米普利。更优选地,ACE抑制剂选自由以下项组成的组:依那普利、咪达普利、赖诺普利和雷米普利。

[0079] 在本发明的一个实施方案中,ACE抑制剂选自由以下项组成的组:贝那普利、卡托普利、依那普利、咪达普利、赖诺普利和雷米普利。在本发明的另一个实施方案中,ACE抑制剂选自由以下项组成的组:依那普利、咪达普利、赖诺普利和雷米普利。

[0080] 如本文所用,除非另外指明,否则术语“ARB”和“血管紧张素受体阻断剂”及“血管紧张素II受体拮抗剂”应指调节肾素-血管紧张素-醛固酮系统的任何药剂。更具体地讲,ARB会阻断血管紧张素II AT1受体的活化,从而引起血管舒张(血管的扩张)、加压素的分泌减少、醛固酮的生成和分泌减少,以及其他作用。该组合效果会降低血压。因此,ARB可用于治疗高血压、糖尿病性肾病和充血性心力衰竭。

[0081] ARB的合适示例包括但不限于氯沙坦(COZAAR[®])、厄贝沙坦(APROVEL[®]、KARVEA[®]、AVAPRO[®])、奥美沙坦(BENICAR[®])、坎地沙坦(BLOPRESS[®]、ATACAND[®])、缬沙坦(DIOVAN[®])、替米沙坦(MICARDIS[®])、阿齐沙坦(EDARBI[®])和依普沙坦(TEVETAN[®])。优选地,ARB选自由以下项组成的组:坎地沙坦、厄贝沙坦、氯沙坦和缬沙坦。更优选地,ARB选自由以下项组成的组:厄贝沙坦和氯沙坦。

[0082] 在本发明的一个实施方案中,ARB选自由以下项组成的组:坎地沙坦、厄贝沙坦、氯沙坦和缬沙坦。在本发明的另一个实施方案中,ARB选自由以下项组成的组:厄贝沙坦和氯沙坦。

[0083] 如本文所用,除非另外指明,否则术语“PPAR- γ 激动剂”应指任何如下药剂:其充当过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR- γ)的激动剂,可用于降低血糖、降低甘油三酯等。合适的示例包括噻唑烷二酮类(TZD),其用于治疗例如2型糖尿病及其他表现出胰岛素抵抗的疾病。

[0084] PPAR- γ 激动剂的合适示例包括但不限于吡格列酮(ACTOS[®])、利格列酮、罗格列酮

(AVANDIA[®])、曲格列酮、萘格列酮、环格列酮等。优选地,PPAR- γ 激动剂选自由以下项组成的组:毗格列酮、罗格列酮和曲格列酮。更优选地,PPAR- γ 激动剂选自由以下项组成的组:毗格列酮和罗格列酮。

[0085] 在本发明的一个实施方案中,PPAR- γ 激动剂选自由以下项组成的组:毗格列酮、利格列酮、罗格列酮、曲格列酮、萘格列酮和环格列酮。在本发明的另一个实施方案中,PPAR- γ 激动剂选自由以下项组成的组:毗格列酮、罗格列酮和曲格列酮。

[0086] 本领域的技术人员将容易地认识到,已知和/或市售的ACE抑制剂、ARB和PPAR- γ 激动剂的推荐剂量和给药方案可通过查阅适当参考资料诸如药品包装说明书、FDA指南、《医师案头参考》等来确定。

[0087] 如本文所用,除非另外指明,否则术语“肾病”应指与肾功能和/或肾过度滤过相关的或影响肾功能和/或肾过度滤过的任何疾病。肾病包括但不限于尿白蛋白水平升高、血清白蛋白/肌酸酐比率升高、微量白蛋白尿、大量白蛋白尿、肾过度滤过性损伤、糖尿病性肾病(包括但不限于过度滤过性糖尿病性肾病)、肾过度滤过、肾小球过度滤过、肾同种异体移植过度滤过、代偿性过度滤过、过度滤过性慢性肾病、过度滤过性急性肾衰竭和肥胖症。

[0088] 根据美国肾脏基金会(NKF)肾病预后质量倡议(KDOQI)、糖尿病性肾病的筛查和诊断指南,对于白蛋白-肌酸酐比率(ACR)介于30mg/g与300mg/g之间的受检者(患者)诊断出微量白蛋白尿;对于白蛋白-肌酸酐比率(ACR)大于300mg/g的受检者(患者)诊断出大量白蛋白尿。

[0089] 术语“过度滤过”被定义为肾小球滤过率升高。在一个方面,过度滤过被定义为全肾滤过率等于或大于约125mL/min/1.73m²,尤其是等于或大于约140mL/min/1.73m²,如使用下文所述的方法所测量。过度滤过也可被定义为在对性别、年龄、体重、身高及ACE抑制剂或ARB的使用作出调整后,与大于研究群体的约第90百分位数或约第95百分位数的绝对GFR相关(Melsom等人,Diabetes Care 2011; DOI:10.2337/dc11-0235)。

[0090] 术语“肾小球滤过率(GFR)”被定义为每单位时间从肾(肾脏)肾小球毛细血管过滤到鲍氏囊中的流体容量。其指示总体肾功能。可通过测量任何如下化学物质来计算肾小球滤过率(GFR):该化学物质在血液中具有稳定水平,能被肾自由地滤过,但既不会被肾重吸收,也不会由肾分泌。由此测得的滤过率是源自可计算血液容积的该物质在尿液中的量。GFR通常以单位时间内的体积单位数(例如,每分钟的毫升数)计,并可使用下式进行计算:

$$GFR = \frac{\text{尿药浓度} \times \text{尿液体积}}{\text{血药浓度}}$$

可通过将菊粉注入血浆中来测定GFR。由于菊粉在肾小球过滤后既不会被肾重吸收也不会由肾分泌,因此其排泄率与水和溶质经过肾小球滤膜的滤过率成正比。正常值为:GFR = 90-125mL/min/1.73m²,尤其是GFR = 100-125mL/min/1.73m²。其他测定GFR的原理涉及测量⁵¹Cr-EDTA、[¹²⁵I]碘酞酸盐或碘海醇。

[0091] “估算肾小球滤过率(eGFR)”被定义为基于例如慢性肾脏疾病流行病学协作组(CKD-EPI)公式、Cockcroft-Gault公式或肾病膳食改良实验(MDRD)公式(这些公式均是本领域已知的),在从血清肌酸酐值筛选时得出。将eGFR等于或大于90ml/min的受检者定义为肾功能正常。将eGFR等于或大于60ml/min且小于90ml/min的受检者定义为肾功能轻度受损。将eGFR等于或大于30ml/min且小于60ml/min的受检者定义为肾功能中度受损。将eGFR

等于或大于15ml/min且小于30ml/min的受检者定义为肾功能严重受损。

[0092] 术语“肾过度滤过性损伤”被定义为主要由肾过度滤过引起的肾损伤的表现,肾过度滤过通常是进一步肾损伤的事件链中的早期环节,这确认了过度滤过在肾损伤的发病中通常与其他慢性肾病风险因素协同作用。

[0093] 人类患者的术语“身体质量指数”或“BMI”被定义为体重(以千克计)除以身高(以米计)的平方,因此BMI的单位为kg/m²。术语“超重”被定义为欧裔成年个体的BMI大于25kg/m²且小于30kg/m²的病症。对于亚裔受检者,术语“超重”被定义为成年个体的BMI大于23kg/m²且小于25kg/m²的病症。术语“超重”和“肥胖前期”可互换使用。

[0094] 术语“肥胖症”被定义为欧裔成年个体的BMI等于或大于30kg/m²的病症。根据WHO定义,术语肥胖症可归类如下:术语“I级肥胖症”是BMI等于或大于30kg/m²但低于35kg/m²的病症;术语“II级肥胖症”是BMI等于或大于35kg/m²但低于40kg/m²的病症;术语“III级肥胖症”是BMI等于或大于40kg/m²的病症。对于亚裔受检者,术语“肥胖症”被定义为成年个体的BMI等于或大于25kg/m²的病症。亚裔人群的肥胖症可进一步归类如下:术语“I级肥胖症”是BMI等于或大于25kg/m²但低于30kg/m²的病症;术语“II级肥胖症”是BMI等于或大于30kg/m²的病症。

[0095] 术语“内脏型肥胖”被定义为男性所测得的腰臀比大于或等于1.0,女性所测得的腰臀比大于或等于0.8的病症。其定义了胰岛素抵抗的风险和糖尿病前期的发展。术语“腹部肥胖”通常被定义为男性腰围>40英寸或102cm,女性腰围>35英寸或94cm的病症(要了解人群的正常范围,参见例如“Joint scientific statement (IDF, NHLBI, AHA, WHO, IAS, IASO). Circulation 2009; 120:1640-1645”)。

[0096] 本文中,术语“病态肥胖症”被定义为欧裔个体BMI >40或BMI >35且患有共病(诸如糖尿病或高血压)的病症(参见World Health Organization.Obesity:Preventing and Managing the Global Epidemic:Report on a WHO Consultation. World Health Organ Tech Rep Ser.2000; 894: i-xii, 1-253)。

[0097] 术语“空腹”具有作为医学术语的通常含义。

[0098] 术语“血糖正常”被定义为受检者的空腹血糖浓度在大于70mg/dL (3.89mmol/L)且小于100mg/dL (5.6mmol/L)的正常范围内,并且餐后2小时血糖浓度小于140mg/dL的病症。

[0099] 术语“高血糖”被定义为受检者的空腹血糖浓度高于正常范围即大于100mg/dL (5.6mmol/L)的病症。

[0100] 术语“低血糖”被定义为受检者的血糖浓度低于正常范围、尤其是低于70mg/dL (3.89mmol/L)的病症。

[0101] 术语“餐后高血糖”被定义为受检者的餐后2小时血糖或血清葡萄糖浓度大于200mg/dL (11.11mmol/L)的病症。

[0102] 术语“空腹血糖耐受性异常”或“IFG”被定义为受检者的空腹血糖浓度或空腹血清葡萄糖浓度在100mg/dL至125mg/dL(即,5.6mmol/L至6.9mmol/L)范围内的病症。具有“正常空腹血糖”的受检者的空腹血糖浓度小于100mg/dL,即小于5.6mmol/L。

[0103] 术语“葡萄糖耐受性异常”或“IGT”被定义为受检者的餐后2小时血糖或血清葡萄糖浓度大于140mg/dL (7.78mmol/L)且小于200mg/dL (11.11mmol/L)的病症。葡萄糖耐受

性异常即餐后2小时血糖或血清葡萄糖浓度可以用禁食后服用75g葡萄糖之后2小时的血糖水平来测量,单位为mg葡萄糖/dL血浆。“葡萄糖耐受性正常”的受检者的餐后2小时血糖或血清葡萄糖浓度小于140mg/dL (7.78mmol/L)。

[0104] 术语“高胰岛素血症”被定义为如下病症:其中具有胰岛素抵抗的受检者(无论是否具有正常血糖)的空腹或餐后血清或血浆胰岛素水平升高到超过不具有胰岛素抵抗、腰臀比<1.0(对于男性)或<0.8(对于女性)的正常消瘦个体的水平。

[0105] 术语“胰岛素抵抗”被定义为如下状态:其中需要超过对葡萄糖负荷正常响应的循环胰岛素水平才能保持血糖正常状态(Ford E S等人,JAMA. (2002) 287:356-9)。测定胰岛素抵抗的方法是正常血糖-高血糖胰岛素钳夹试验。胰岛素与葡萄糖之比在组合胰岛素-葡萄糖输注技术的范围内测定。如果葡萄糖吸收低于所研究的背景群体的25%,则认为存在胰岛素抵抗(WHO定义)。比钳夹试验繁复性更小的是所谓的极小模型,其中在静脉内葡萄糖耐量测试期间,以固定时间间隔测量血液中的胰岛素和葡萄糖浓度,然后以此计算胰岛素抵抗。使用该方法,无法区分肝胰岛素抵抗和外周胰岛素抵抗。

[0106] 通常,在日常临床实践中使用其他参数来评估胰岛素抵抗。优选地,例如因为甘油三酯水平升高与胰岛素抵抗的存在显著相关,所以使用患者的甘油三酯浓度来评估胰岛素抵抗。

[0107] 具有发展IGT或IFG或2型糖尿病的易感体质的患者是血糖正常且伴有高胰岛素血症的那些患者,并且按照定义,这些患者具有胰岛素抵抗。具有胰岛素抵抗的典型患者通常超重或肥胖。如果可检出胰岛素抵抗,则这是存在糖尿病前期的特别强的指征。因此,可能的情况是,为了维持葡萄糖动态平衡,人体需要健康人体2-3倍的胰岛素,若非如此,则会导致任何临床症状。

[0108] 术语“糖尿病前期”是个体存在发展成2型糖尿病的前期倾向的病症。糖尿病前期扩展了葡萄糖耐受性异常的定义,将具有高正常范围100mg/dL内的空腹血糖(J. B. Meigs等人,Diabetes 2003; 52:1475-1484)和空腹高胰岛素血症(血浆胰岛素水平升高)的个体纳入在内。用于将糖尿病前期鉴定为严重健康威胁的科学和医学依据在名称为“The Prevention or Delay of Type 2 Diabetes”的立场声明中提出,该立场声明由美国糖尿病协会(American Diabetes Association)和国立糖尿病消化与肾病研究所(National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases)联合发表(Diabetes Care 2002; 25:742-749)。可能出现胰岛素抵抗的个体是具有两种或更多种以下特征的那些个体:1)超重或肥胖、2)高血压、3)高血脂、4)存在一名或多名一级亲属被诊断出IGT或IFG或2型糖尿病。

[0109] 术语“2型糖尿病”被定义为如下病症:其中在最少两个独立场合测量时,受检者具有大于125mg/dL (6.94mmol/L)的空腹(即,8小时内无热量摄入)血糖或血清葡萄糖浓度。血糖值的测量采用常规医疗分析中的标准程序。2型糖尿病也被定义为如下病症:其中受检者具有等于或大于6.5%的HbA1c、在口服葡萄糖耐量测试(OGTT)期间等于或大于200mg/dL (11.1mmol/L)的两小时血浆葡萄糖、或等于或大于200mg/dL (11.1mmol/L)的随机葡萄糖浓度,并伴有高血糖或高血糖危象的经典症状。在没有明确高血糖症状时,与大多数诊断性测试一样,应重复诊断出糖尿病的测试结果以排除实验室误差。应使用经国家糖化血红蛋白标准化计划(NGSP)认证,并经糖尿病控制和并发症研究(DCCT)参考测定法标准化或可溯

源的方法进行HbA1c的评估。如果执行OGTT,则在空腹状态下服用75g葡萄糖之后2小时,糖尿病的血糖水平将超过200mg葡萄糖/dL血浆(11.1mmol/L)。在葡萄糖耐量测试中,在空腹最少8小时之后、通常在空腹10-12小时之后给待测试的患者口服施用75g葡萄糖,并在即将服用葡萄糖之前及服用葡萄糖1和2小时之后记录血糖水平。对于健康受检者,其在服用葡萄糖之前的血糖水平将介于60mg/dL与110mg/dL血浆之间,在服用葡萄糖1小时之后血糖水平将小于200mg/dL,并且在2小时之后血糖水平将小于140mg/dL。如果2小时之后,该值介于140mg与200mg之间,这认为存在葡萄糖耐受性异常。

[0110] 术语“晚期2型糖尿病”包括具有长期糖尿病、继发性药物失效、胰岛素治疗指征,以及可能向微血管并发症和大血管并发症例如糖尿病性肾病或冠心病(CHD)进展的患者。

[0111] 术语“1型糖尿病”被定义为如下病症:其中在存在对于胰岛 β 细胞的自身免疫的情况下(即,检出循环胰岛细胞自身抗体[“1A型糖尿病”],即如下至少一种:GAD65 [谷氨酸脱羧酶-65]、ICA [胰岛细胞胞浆]、IA-2 [酪氨酸磷酸酶样蛋白质IA-2的胞浆内结构域]、ZnT8 [锌转运体-8]或抗胰岛素;或其他自身免疫体征而不存在典型循环自身抗体[1B型糖尿病],即通过胰活检或成像检出),受检者的空腹(即,8小时内无热量摄入)血糖或血清葡萄糖浓度大于125mg/dL (6.94mmol/L)。1型糖尿病也被定义为如下病症:其中在存在对于胰岛 β 细胞的自身免疫的情况下,受检者具有等于或大于6.5%的HbA1c、在口服葡萄糖耐量测试(OGTT)期间等于或大于200mg/dL (11.1mmol/L)的两小时血浆葡萄糖、或等于或大于200mg/dL (11.1mmol/L)的随机葡萄糖,并伴有高血糖或高血糖危象的经典症状。在没有明确高血糖症状时,与大多数诊断性测试一样,应重复诊断出糖尿病的测试结果以排除实验室误差。血糖值的测量采用常规医疗分析中的标准程序。应使用经国家糖化血红蛋白标准化计划(NGSP)认证,并经糖尿病控制和并发症研究(DCCT)参考测定法标准化或可溯源的方法进行HbA1c的评估。如果执行OGTT,则在存在对于胰岛 β 细胞的自身免疫的情况下,在空腹状态下服用75g葡萄糖之后2小时,糖尿病的血糖水平将超过200mg葡萄糖/dL血浆(11.1mmol/L)。在葡萄糖耐量测试中,在空腹最少8小时之后、通常在空腹10-12小时之后给待测试的患者口服施用75g葡萄糖,并在即将服用葡萄糖之前及服用葡萄糖1和2小时之后记录血糖水平。某些基因(例如,HLA、INS VNTR和PTPN22)通常使人体存在遗传易感性,但并非总是如此。

[0112] 术语“MODY”(“青春晚期糖尿病”)描述了单基因型糖尿病,其根据基因影响分为MODY变型,例如MODY 1、2、3、4等。

[0113] 术语“LADA”(“成人隐匿性自身免疫性糖尿病”)是指患者被临床诊断为具有2型糖尿病,但检出具有对于胰岛 β 细胞的自身免疫。

[0114] 术语“HbA1c”是指血红蛋白 β 链的非酶糖基化产物。其测定法为本领域技术人员所熟知。在糖尿病治疗的监测过程中,HbA1c值非常重要。由于HbA1c的产生主要依赖于血糖水平及红细胞寿命,因此“血糖记忆”意义上的HbA1c反映了先前4-6周的平均血糖水平。通过糖尿病强化治疗始终很好地调节HbA1c值(即样品中<6.5%的总血红蛋白),会给糖尿病患者带来明显更好的对于糖尿病性微血管病的防护。例如,单独使用二甲双胍时可使糖尿病患者的HbA1c值平均改善约1.0-1.5%。在所有糖尿病患者中HbA1C值的这种减少不足以达到所期望的<6.5%、优选<6% HbA1c的目标范围。

[0115] 本发明范围内的术语“血糖控制不充分”或“血糖控制不足”是指患者显示出的

HbA1c值高于6.5%、尤其是高于7.0%、甚至更优选地高于7.5%、尤其是高于8%的病症。

[0116] “代谢综合征”(也称为“X综合征”(当用于代谢紊乱语境中时),还称为“异常代谢综合征”)是一种以胰岛素抵抗为主要特征的复杂综合征(Laaksonen D E等人, *Am J Epidemiol* 2002; 156:1070-7)。根据ATP III/NCEP指南(Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) *JAMA:Journal of the American Medical Association* (2001) 285:2486-2497),当存在以下风险因素中的三种或更多种时,可诊断为代谢综合征:

1. 腹部肥胖,其定义为男性腰围大于约40英寸或102cm,女性腰围大于约35英寸或94cm;
2. 甘油三酯等于或大于约150mg/dL;
3. 男性HDL-胆固醇小于约40mg/dL,女性HDL-胆固醇小于约50;
4. 血压等于或大于约130/85mm Hg (SBP等于或大于约130,或DBP等于或大于约85);
5. 空腹血糖等于或大于约100mg/dL。

[0117] 根据常用定义,如果收缩压(SBP)的值超过140mm Hg且舒张压(DBP)的值超过90mm Hg,则诊断为高血压。如果患者罹患显性糖尿病,则目前推荐将收缩压降至低于130mmHg,且将舒张压降至低于80mmHg的程度。

[0118] NODAT(移植后新发糖尿病)及PTMS(移植后代谢综合征)的定义密切遵循美国糖尿病协会(American Diabetes Association)关于2型糖尿病诊断标准的定义,以及国际糖尿病联合会(International Diabetes Federation, IDF)与美国心脏协会/美国国家心脏、肺及血液研究所(American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute)关于代谢综合征的定义。NODAT和/或PTMS与微血管及大血管疾病和事件、移植排斥、感染及死亡的风险增加有关。已将多种预测因子确定为与NODAT和/或PTMS相关的潜在风险因素,包括移植时较高的年龄、男性性别、移植前身体质量指数、移植前糖尿病及免疫抑制。

[0119] 术语“妊娠期糖尿病”(孕期糖尿病)表示发展于怀孕期间且通常在产后又立即结束的糖尿病形式。妊娠期糖尿病通过筛查测试来诊断,该筛查测试常在怀孕第24周至第28周进行,但也可在怀孕期的任何时间进行,特别是已诊断出既往曾患妊娠期糖尿病的情况下。该测试一般较为简单,其中在施用50g葡萄糖溶液之后一小时,测量血糖水平。若此1小时水平高于140mg/dL,则疑似患有妊娠期糖尿病。可通过标准葡萄糖耐量试验(例如使用75g葡萄糖)获得最终确认;在不存在50g负荷时,该测试也可用作诊断测试。

[0120] 如本文所用,除非另外指明,否则术语“脂肪肝病”应指以肝细胞中脂肪(例如甘油三酯)蓄积为特征的任何疾病、障碍或病症。脂肪肝病包括酒精性肝疾病、障碍和病症;以及非酒精性脂肪肝疾病、障碍和病症。

[0121] 酒精性肝病(亦称酒精性肝损伤)是因酒精摄入造成的肝细胞中脂肪蓄积所引发的疾病。酒精性肝病的示例包括但不限于酒精性单纯性脂肪肝、酒精性脂肪性肝炎(ASH)、酒精性肝纤维化、酒精性肝硬化等;其中酒精性脂肪性肝炎也称为酒精性脂肪肝炎,并且包

括酒精性肝纤维化。

[0122] 非酒精性脂肪肝病是肝中有脂肪沉积的疾病,该疾病出现于酒精摄入不足而引起肝损伤的患者体内,但已知病因的情况诸如病毒性肝炎和自身免疫性肝炎除外。非酒精性肝病的示例包括但不限于非酒精性单纯性脂肪肝、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、非酒精性肝纤维化、非酒精性肝硬化等。非酒精性单纯性脂肪肝是仅具有肝细胞中脂肪沉积症状的疾病。非酒精性脂肪性肝炎(NASH)是具有肝脂肪变性,并伴有炎症、肝细胞坏死、气球样变性和纤维化(与酒精性脂肪性肝炎相似)症状的疾病,并且还包括非酒精性肝纤维化。非酒精性肝纤维化是具有肝组织晚期纤维化,并伴有胶原蛋白和其他细胞外基质组分过量产生并蓄积之症状的疾病。非酒精性肝硬化是因晚期纤维化而具有重建的肝小叶结构的疾病。

[0123] 在本发明的一个实施方案中,脂肪肝病选自由以下项组成的组:酒精性脂肪肝障碍、疾病和病症。在本发明的另一个实施方案中,脂肪肝病选自由以下项组成的组:酒精性单纯性脂肪肝、酒精性脂肪性肝炎(ASH)、酒精性肝纤维化、酒精性肝硬化等。

[0124] 在本发明的一个实施方案中,脂肪肝病选自由以下项组成的组:非酒精性脂肪肝障碍、疾病和病症。在本发明的另一个实施方案中,脂肪肝病选自由以下项组成的组:非酒精性单纯性脂肪肝、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、非酒精性肝纤维化和非酒精性肝硬化。在本发明的另一个实施方案中,脂肪肝病选自由以下项组成的组:NAFLD和NASH。

[0125] 如本文所用,术语“受检者”是指已成为治疗、观察或实验对象的动物,优选指哺乳动物,最优选指人。优选地,受检者已经历和/或表现出待治疗和/或预防的疾病或障碍的至少一种症状。

[0126] 如本文所用,除非另有说明,否则术语“治疗(动词)”、“治疗(名词)”等应包括为对抗疾病、病症或障碍而对受检者或患者(优选为哺乳动物,更优选为人)进行的管理和护理。术语“治疗(动词)”和“治疗(名词)”包括施用本文所述的化合物或药物组合物,以(a)缓解疾病、病症或障碍的一种或多种症状或并发症;(b)预防疾病、病症或障碍的一种或多种症状或并发症的发作;和/或(c)根除疾病、病症或障碍的一种或多种症状或并发症。

[0127] 如本文所用,除非另有说明,否则术语“延缓...进程”和“减慢...进程”应包括(a)延缓或减慢疾病、病症或障碍的一种或多种症状或并发症的发展;(b)延缓或减慢疾病、病症或障碍的一种或多种新/额外症状或并发症的发展;和/或(c)延缓或减慢疾病、病症或障碍向所述疾病、病症或障碍的晚期或更严重形式发展的进程。

[0128] 如本文所用,除非另有说明,否则术语“预防(动词)”和“预防(名词)”应包括(a)降低一种或多种症状的频率;(b)减轻一种或多种症状的严重性;(c)延缓、减慢或避免一种或多种额外症状的发展和/或(d)延缓、减慢或避免障碍、病症或疾病向晚期或更严重形式的发展。

[0129] 本领域技术人员将认识到,在其中本发明涉及预防方法的情况下,对其有需要的受检者(即需要进行预防的受检者)应包括任何已经历或表现出待预防的障碍、疾病或病症的至少一种症状的受检者或患者(优选地为哺乳动物,更优选地为人)。此外,有需要的受检者还可以是没有表现出要预防的障碍、疾病或病症中的任何症状,但被内科医生、临床医生或其他医学专业人士认为具有罹患所述障碍、疾病或病症的风险的受检者(优选地为哺乳动物,更优选地为人)。例如,由于该受检者的病史,包括但不限于家族史、易患病的体质、共存的障碍或病症(同时具有的病态)、遗传测试等,该受检者可被认为具有罹患障碍、疾病或

病症的风险(并因此需要预防或预防性治疗)。

[0130] 本文所用的术语“治疗学上的有效量”意指能在组织系统、动物或人体上引起研究人员、兽医、医生或其他临床医师正在寻求的生物或药物反应(包括所治疗疾病或障碍的症状的缓解)的活性化合物或药剂的量。

[0131] 在本发明涉及包括施用(a)卡格列净和(b)一种或多种ACE抑制剂、或一种或多种ARB、或一种或多种PPAR- γ 激动剂的协同治疗或组合治疗的情况下，“治疗学上的有效量”应指一起服用,以使得组合效果会引发期望的生物响应或药物响应的药剂组合量。例如,所述包括施用(a)卡格列净和(b) ACE抑制剂的协同治疗的治疗学上的有效量,将是一起或依次服用(a)卡格列净和(b) ACE抑制剂时,具有治疗学上的有效的组合效果的所述药物的量。此外,本领域技术人员应认识到就如以上示例中具有治疗学上的有效量的协同治疗而言,(a)卡格列净的量和/或(b) ACE抑制剂的量在单独给药时可能有疗效或可能无疗效。

[0132] 待施用的最佳剂量(对于卡格列净、ACE抑制剂、ARB、PPAR- γ 激动剂、或包含卡格列净和一种或多种ACE抑制剂或一种或多种ARB或一种或多种PPAR- γ 激动剂的协同治疗而言)可易于由本领域的技术人员确定,并且将随着例如施用方式、制剂强度和病情进展而变化。此外,与接受治疗的具体患者相关的因素,包括患者年龄、体重、饮食以及施用时间,将导致需要调节剂量。

[0133] 如本文所用,术语“组合物”旨在涵盖包含指定量的指定成分的产品,以及通过组合指定量的指定成分而直接或间接得到的任何产品。

[0134] 为了提供更简明的描述,本文给出的一些数量表述没有用术语“约”修饰。应当理解,无论是否明确地使用了术语“约”,本文所给出的每个量都意在指代实际的给定值,并且还意在指代由本领域的普通技术人员可合理推测出的这些给定值的近似值,包括这些给定值的由实验和/或测量条件所引起的近似值。此外,为了提供更简洁的描述,本文中一些定量表述被叙述为约X量至约Y量的范围。应当理解,当叙述范围时,所述范围并不限制于所叙述的上下界限,而应包括约X量至约Y量的整个范围或者它们之间的任何量或范围。

[0135] 除其他机制之外,肾对葡萄糖的滤过和重吸收也有助于得到稳态血浆葡萄糖浓度,并因此可用作抗糖尿病靶标。滤过的葡萄糖跨过肾上皮细胞的重吸收是通过位于肾小管刷状缘膜中的钠依赖性葡萄糖转运蛋白(SGLT)沿着钠梯度进行的。有至少3种SGLT同工型,它们在其表达模式以及其物理-化学特性上具有差异。SGLT2几乎专门在肾中表达,而SGLT1还另外在其他组织如肠、结肠、骨骼肌和心肌中表达。已发现,SGLT3是肠间质细胞中的葡萄糖感受器,且不具有任何转运功能。其他相关但尚未表征的基因有可能会进一步促使肾葡萄糖重吸收。在血糖量正常的情况下,葡萄糖被肾中的SGLT完全重吸收,而在葡萄糖浓度高于10mM时,肾的重吸收容量出现饱和,从而导致糖尿(“糖尿病”)。可通过抑制SGLT2来降低该阈值浓度。在采用SGLT抑制剂根皮昔的实验中已经证实,抑制SGLT将部分地抑制葡萄糖从肾小球滤液重吸收到血液中,从而引起血糖浓度下降及糖尿。

[0136] 在一个实施方案中,本发明语境中的受检者是表现出肾过度滤过症状,或具有发展成肾过度滤过的风险的个体。此类受检者是例如诊断出或表现出糖尿病的个体(参见例如Melsom等人,Diabetes Care 2011; DOI:10.2337/dc11-0235)。此类受检者是例如诊断出或表现出1型糖尿病、2型糖尿病、MODY、LADA、糖尿病前期、肥胖症、先天性或获得性阻塞性尿路病/肾病、慢性肾病(CKD)和/或急性肾衰竭(ARF)的个体。此类患者也是例如肾移植

受者、肾移植供者或单侧肾全部或部分切除的患者。

[0137] 在另一个实施方案中,本发明语境中的受检者是肾小球滤过率(GFR)等于或高于125ml/min/1.73m²的个体。在另外的方面,本发明语境中的受检者是GFR等于或高于140ml/min/1.73m²的个体。个体的GFR是通过本领域已知的或本文所述的方法测量的。

[0138] 在一个实施方案中,受检者是经诊断患有1型糖尿病的个体。在另一个实施方案中,受检者是经诊断患有2型糖尿病、MODY、LADA或糖尿病前期的个体。在一个实施方案中,受检者:

- (1) 是诊断出患有选自由以下项组成的组中的一种或多种病症的个体:超重、肥胖症、内脏型肥胖和腹部肥胖;或
- (2) 是表现出以下病征中的一种、两种或更多种的个体:
 - (a) 空腹血糖或血清葡萄糖浓度大于100mg/dL,特别是大于125mg/dL;
 - (b) 餐后血浆葡萄糖等于或大于140mg/dL;
 - (c) HbA1c值等于或大于6.0%、尤其是等于或大于6.5%、尤其是等于或大于8.0%;
- (3) 是存在以下病症中的一种、两种、三种或更多种的个体:
 - (a) 肥胖症、内脏型肥胖和/或腹部肥胖,
 - (b) 血液甘油三酯水平 $\geq 150\text{mg/dL}$,
 - (c) 女性患者的血液HDL-胆固醇水平 $<40\text{mg/dL}$,男性患者的血液HDL-胆固醇水平 $<50\text{mg/dL}$,
 - (d) 收缩压 $\geq 130\text{mm Hg}$ 且舒张压 $\geq 85\text{mm Hg}$,
 - (e) 空腹血糖水平 $\geq 100\text{mg/dL}$;或
- (4) 是患有肥胖症(优选为病态肥胖症)的个体。

[0139] 通过施用根据本发明某些实施方案的药物组合物,特别是鉴于卡格列净的SGLT2抑制活性,过量血糖会通过患者的尿液排泄,从而可起到体重不增加或甚至体重减轻的效果。因此,根据本发明的治疗或预防方式有利地适用于需要进行这种治疗或预防的、且被诊断出患有选自由以下项组成的组中的一种或多种病症的那些患者:超重和肥胖症,特别是I级肥胖症、II级肥胖症、III级肥胖症、病态肥胖症、内脏型肥胖和腹部肥胖。另外,根据本发明的治疗或预防方式有利地适用于应优先避免体重增加的那些受检者。

[0140] 此外,根据本发明的方法和/或用途有利地适用于表现出一种、两种或更多种以下体征的那些受检者:

- (a) 空腹血糖或血清葡萄糖浓度大于100mg/dL,特别是大于125mg/dL;
- (b) 餐后血浆葡萄糖等于或大于140mg/dL;
- (c) HbA1c值等于或大于6.0%、等于或大于6.5%、等于或大于7.0%、等于或大于7.5%、或等于或大于8.0%。

[0141] 根据本发明的方法和用途对于如下受检者可特别有利:那些用抗糖尿病药物预先治疗,并且具有发展成过度滤过的风险或诊断为患有过度滤过的受检者。根据本发明的方法和用途还对于如下受检者可特别有利:那些用抗糖尿病药物预先治疗,并且具有发展成糖尿病性肾病的风险或诊断为患有糖尿病性肾病的受检者。

[0142] 本发明还包括含有卡格列净和一种或多种药学上可接受的载体的药物组合物。本发明还包括含有(a)卡格列净、(b)一种或多种ACE抑制剂或一种或多种ARB或一种或多种

PPAR- γ 激动剂和(c)一种或多种药学上可接受的载体的药物组合物。可以根据常规的药物配混技术,通过将一种或多种本文所述的本发明化合物与药用载体紧密混合而制备含有所述化合物作为活性成分的药物组合物。取决于期望的施用途径(如经口施用、肠胃外施用),载体可采取多种形式。因而,对于诸如混悬剂、酏剂和溶液剂之类的液体口服制剂,合适的载体和添加剂包括水、二醇类、油类、醇类、矫味剂、防腐剂、稳定剂、着色剂等;对于固体口服制剂,诸如散剂、胶囊剂和片剂,合适的载体和添加剂包括淀粉、糖、稀释剂、粒化剂、润滑剂、粘结剂、崩解剂等。固体口服制剂还可包覆有物质诸如糖或包覆有肠溶衣,以便调节主要的吸收位点。对于肠胃外施用,载体将通常由无菌水组成并且可添加其他成分以增加溶解度或防腐。注射用混悬剂或溶液剂也可以利用含水载体连同合适的添加剂来制备。

[0143] 为了制备本发明的药物组合物,根据常规的药物配混技术,将作为活性成分的一种或多种本发明化合物与药用载体紧密混合,所述载体取决于施用(如经口施用或诸如肌内施用之类的肠胃外施用)所期望的制剂形式可采取多种形式。在制备口服剂型的组合物时,可以采用任何常用的药用介质。因而,对于液体口服制剂诸如例如混悬剂、酏剂和溶液剂,合适的载体和添加剂包括水、二醇类、油类、醇类、矫味剂、防腐剂、着色剂等;对于固体口服制剂诸如例如散剂、胶囊剂、小胶囊剂、软胶囊剂和片剂,合适的载体和添加剂包括淀粉、糖、稀释剂、粒化剂、润滑剂、粘结剂、崩解剂等。由于其在施用方面的方便性,片剂和胶囊剂代表了最有利的口服单位剂型,在这种情况下显然采用固体药用载体。如果需要,片剂可通过标准技术包糖衣或包肠溶衣。对于肠胃外给药剂型,载体将通常包含无菌水,但还可包含其他成分,例如用于诸如帮助溶解或防腐之类的目的。还可以制备注射用混悬剂,在这种情况下,可以采用合适的液态载体、助悬剂等。本发明的药物组合物每剂量单位(如每片、每粒胶囊、每份散剂、每支注射剂、每茶匙等)将包含递送上述有效剂量必需的活性成分的量。本文的药物组合物每剂量单位(如每片、每粒胶囊、每份散剂、每支注射剂、每份栓剂、每茶匙等)将包含约1.0mg至约500mg的每种ACE抑制剂或ARB或PPAR- γ 激动剂,或其中的任何量或任何范围(当药物组合物包含活性成分的组合时);以及约25mg至约500mg的卡格列净,或其中的任何量或任何范围(优选地选自由以下项组成的组:约50mg、约75mg、约100mg、约150mg、约200mg和约300mg的卡格列净)。然而,根据患者需要、所治疗的病症的严重程度和所采用的化合物,剂量可以有所不同。可采用每日施用或周期后给药的使用方式。

[0144] 优选地,这些组合物为单位剂型,例如片剂、丸剂、胶囊剂、散剂、粒剂、肠胃外用无菌溶液剂或混悬剂、计量气雾剂或液体喷雾剂、滴剂、安瓿剂、自动注射装置或栓剂;用于经口施用、肠胃外施用、鼻内施用、透皮施用、舌下或直肠施用,或用于通过吸入或吹入施用。为制备固体组合物诸如片剂,将主要的活性成分与药用载体(如常规的制片成分,诸如玉米淀粉、乳糖、蔗糖、山梨醇、滑石粉、硬脂酸、硬脂酸镁、磷酸二钙或树胶)以及其他药用稀释剂(如水)混合,以形成含有本发明的化合物或其药学上可接受的盐的均匀混合物的固体预配制组合物。在某些实施方案中,可将这两种活性成分配制在一起,例如配制成双层片剂制剂。当将这些预配制组合物称为均匀时,意指活性成分在整个组合物中均匀分散,使得该组合物可容易细分成等效剂型,诸如片剂、丸剂和胶囊剂。然后将该固体预配制组合物细分成上述类型的单位剂型,该单位剂型包含约1.0mg至约500mg的每种ACE抑制剂或ARB或PPAR- γ 激动剂,或其中的任何量或任何范围(当药物组合物包含活性成分的组合时);以及约25mg至约500mg的卡格列净(优选地100mg或300mg的卡格列净),或其中的任何量或任何范

围。可将该组合物的片剂或丸剂包衣或以其他方式配混,以提供具有长效优势的剂型。例如,片剂或丸剂可包含内剂型组分和外剂型组分,后者为在前者上面的包层的形式。这两种组分可通过肠溶层分开,该肠溶层起到防止在胃中崩解的作用,并且使内组分完整地进入十二指肠或得以延迟释放。有多种材料可用于此类肠溶层或包衣,此类材料包括与诸如紫胶、鲸蜡醇和醋酸纤维素之类的材料一起的多种高分子酸。在某些实施方案中,外剂型组分和内剂型组分可包含不同活性成分(例如,外层可包含卡格列净,而内层可包含一种或多种ACE抑制剂,或一种或多种ARB,或一种或多种PPAR- γ 激动剂;或者外层可包含一种或多种ACE抑制剂,或一种或多种ARB,或PPAR- γ 激动剂,而内层可包含卡格列净,等等)。

[0145] 本发明的组合物可掺入其中以用于经口施用或通过注射施用的液体形式包括水性溶液剂、适当调味的糖浆剂、水性混悬剂或油混悬剂和用可食用油(如棉籽油、芝麻油、椰子油或花生油)调味的乳剂,以及酏剂和类似药用溶媒。适用于水性混悬剂的分散剂或悬浮剂包括合成树胶或天然树胶,诸如黄蓍胶、阿拉伯树胶、藻酸盐、葡聚糖、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮或明胶。

[0146] 本发明所述的肾病、脂肪肝病(例如NASH或NAFLD)和相关疾病的治疗方法也可以用含有本文所定义的任何化合物和药学上可接受的载体的药物组合物来进行。载体包括必要且惰性的药用赋形剂,包括但不限于粘结剂、悬浮剂、润滑剂、矫味剂、甜味剂、防腐剂、染料和包衣。适用于口服的组合物包括固体形式,例如丸剂、片剂、小胶囊剂、胶囊剂(分别包括速释型、定时释放型和持续释放型)、颗粒剂和散剂;以及液体形式,如溶液剂、糖浆剂、酏剂、乳剂和混悬剂。可用于肠胃外施用的形式包括无菌溶液剂、乳剂和混悬剂。

[0147] 有利地,用于治疗脂肪肝病(例如,NASH或NAFLD)的卡格列净可以单次日剂量施用,或者总的日剂量可以每日两次、三次或四次的分剂量施用。此外,用于治疗脂肪肝病(例如,NASH或NAFLD)的卡格列净可通过局部使用合适的鼻内溶媒以鼻内形式施用,或通过本领域普通技术人员所熟知的透皮药贴剂施用。要以透皮递送体系的形式施用,则在整个给药方案中剂量施用将当然是连续的而不是间断的。

[0148] 有利地,本发明的协同治疗的组合物可以单次日剂量施用,或总的日剂量可以每日两次、三次或四次的分剂量施用。此外,本发明的协同治疗的化合物可通过局部使用合适的鼻内介质经鼻内形式施用,或通过本领域普通技术人员所熟知的透皮药贴剂施用。要以透皮递送体系的形式施用,则在整个给药方案中剂量施用将当然是连续的而不是间断的。

[0149] 例如,对于以片剂或胶囊剂形式口服施用,可以将活性药物组分与口服、无毒性的药学上可接受的惰性载体(例如乙醇、甘油、水等)组合。此外,在希望或必要时,也可以将合适的粘结剂、润滑剂、崩解剂和着色剂掺入混合物中。合适的粘结剂包括但不限于淀粉、明胶、天然糖类(例如葡萄糖或 β -乳糖)、玉米甜味剂、天然树胶和合成树胶(如阿拉伯树胶、黄蓍胶)或油酸钠、硬脂酸钠、硬脂酸镁、苯甲酸钠、乙酸钠、氯化钠等。崩解剂包括但不限于淀粉、甲基纤维素、琼脂、膨润土、黄原胶等。

[0150] 液体形式在经适当矫味的悬浮剂或分散剂中,该悬浮剂或分散剂诸如合成树胶和天然树胶,例如黄蓍胶、阿拉伯树胶、甲基纤维素等。对于肠胃外施用,无菌混悬剂和溶液剂是期望的。当需要进行静脉内施用时,采用通常含有合适的防腐剂的等渗制剂。

[0151] 为了制备本发明的某些药物组合物,根据常规的药物配混技术,可将作为活性成分的卡格列净与药用载体紧密混合,根据施用(如口服或肠胃外施用)所需的制剂形式,该

载体可采取多种形式。为了制备本发明的另外的药物组合物,根据常规的药物配混技术,可将作为活性成分的卡格列净和一种或多种ACE抑制剂或ARB或PPAR- γ 激动剂与药用载体紧密混合,根据施用(如口服或肠胃外施用)所需的制剂形式,该载体可采取多种形式。合适的药学上可接受的载体是本领域所熟知的。这些药学上可接受的载体中的一些的描述可见于美国药学协会(American Pharmaceutical Association)和英国药学会(Pharmaceutical Society of Great Britain)出版的The Handbook of Pharmaceutical Excipients(《药用辅料手册》)中,该文献的公开内容据此以引用方式并入。

[0152] 配制药物组合物的方法在多种出版物中均有描述,诸如Pharmaceutical Dosage Forms:Tablets,第二修订增发版,第1-3卷,Lieberman等人编辑; Pharmaceutical Dosage Forms:Parenteral Medications,第1-2卷,Avis等人编辑;以及Pharmaceutical Dosage Forms:Disperse Systems,第1-2卷,Lieberman等人编辑;Marcel Dekker, Inc.出版,这些文献的公开内容据此以引用方式并入。

[0153] 以下实施例是为了帮助理解本发明而示出的,并非旨在且不应该被解释为以任何方式限制实施例之后的权利要求书中所示出的本发明。

[0154] 实施例1:卡格列净对在患有微量白蛋白尿或大量白蛋白尿的受检者体内测得的白蛋白/肌酸酐比率的影响

对于分别参与卡格列净心血管评估研究(CANVAS)、DIA3004临床试验和DIA3009临床试验的受检者,在基线处测量12周内、52周内以及104周内的白蛋白/肌酸酐比率。(CANVAS、DIA3004和DIA3009临床试验的完整方案细节可以在www.clinicaltrials.gov上获得)。

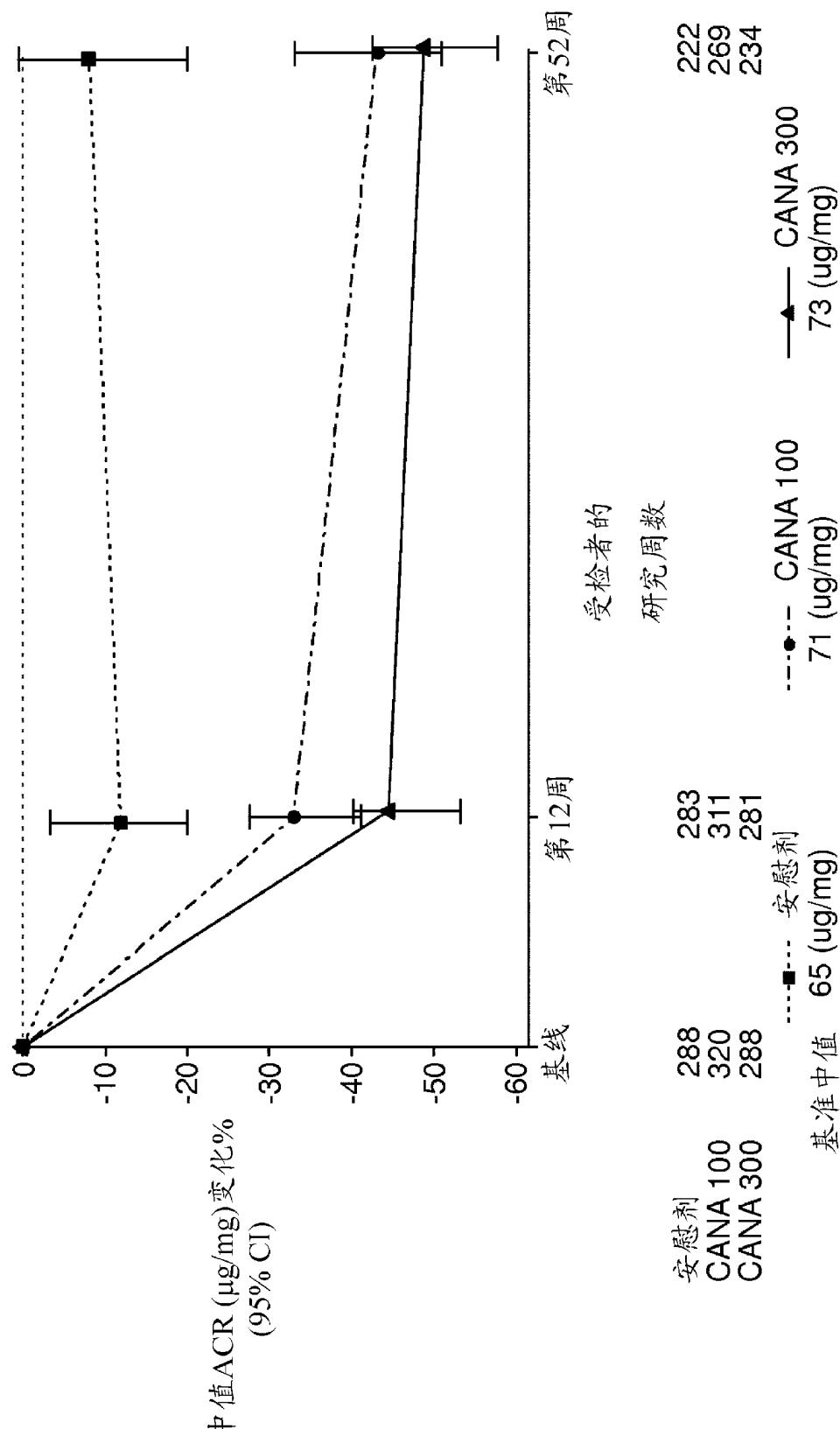
[0155] 在CANVAS试验中治疗的52周之后,对于进行了卡格列净治疗的患有微量白蛋白尿和大量白蛋白尿的受检者,在基线处观察到白蛋白尿减少,如图1和图2中所示。对于CANVAS试验中患有大量白蛋白尿的受检者而言,第52周时ACR偏离基线的中值百分比变化在安慰剂组中为-3.6%,在卡格列净100mg组中为-58.6%,并且在卡格列净300mg组中为-53.3%。值得注意的是,该影响是在使用ACEi和ARB的背景下(CANVAS中82%的受检者在基线处服用ACEI或ARB)观察到的。

[0156] 在对中度肾受损(即,基线eGFR为30至<50ml/min/1.73m²)的受检者的52周研究(DIA3004)中,相对于安慰剂(19.7%)而言,对于用卡格列净100mg和300mg治疗的受检者还观察到白蛋白尿的中值百分比减少(分别为-16.4%和-28.0%)。

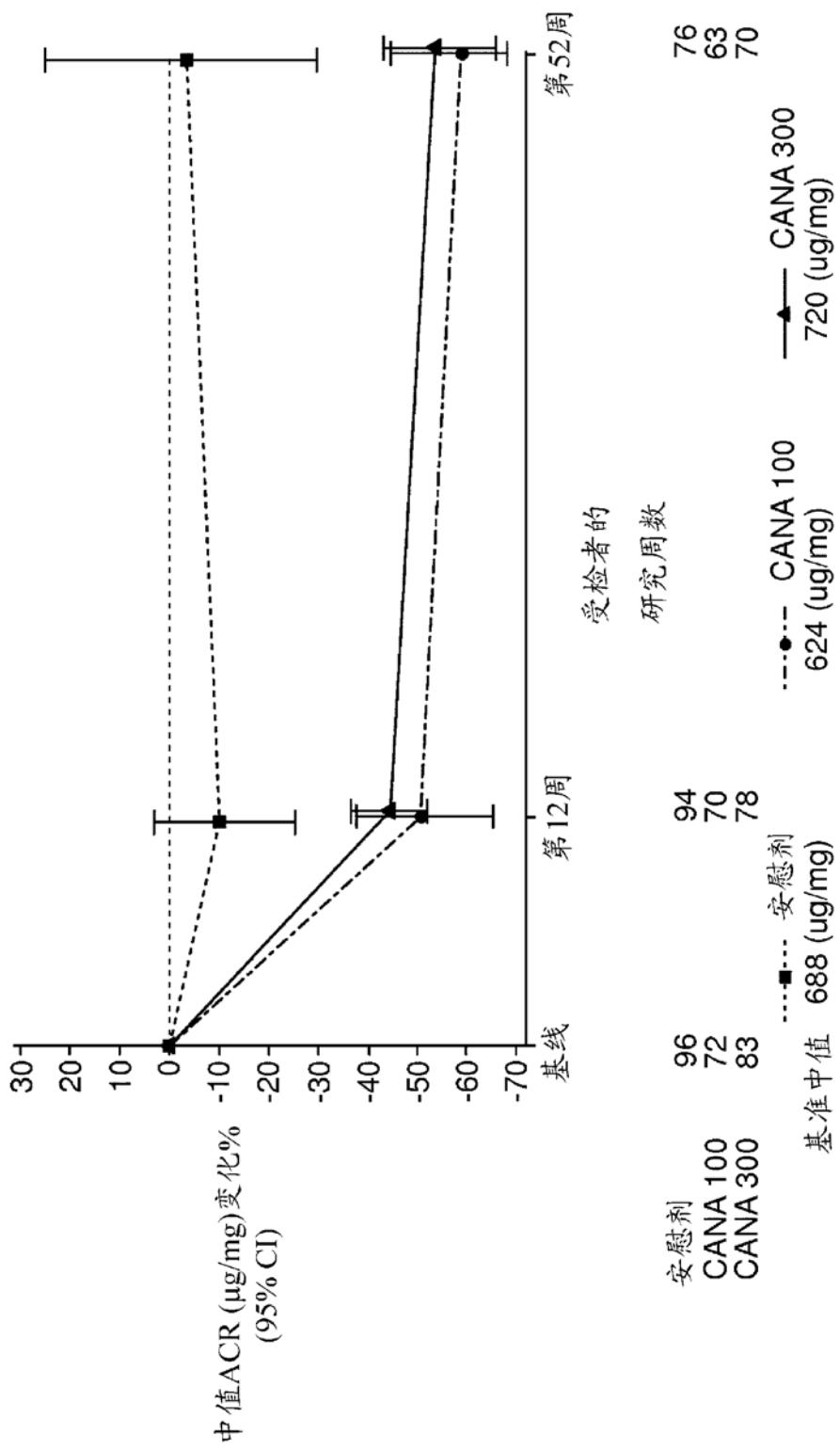
[0157] 卡格列净的治疗效果还与eGFR的剂量依赖性可逆降低相关,eGFR在首次基线后访视时最高,并且继续治疗时保持稳定或衰减。图3中示出了在CANVAS临床试验中52周内eGFR变化的时间进程;图4中示出了对中度肾受损的受检者的52周研究(DIA3004临床试验中)内eGFR变化的时间进程;图5中示出了在主动对比研究(DIA3009,二甲双胍的加载试验)中104周时间内eGFR变化的时间进程。eGFR随时间推移而无进展并且可能衰减的这些急剧下降、适度下降的现象符合血液动力学介导的效应,该效应在某种程度上与采用ACEi和ARB疗法时所观察到的效应没有什么不同。

[0158] 尽管上述说明书教导了本发明的原理,以示例为目的提供了实施例,但应当理解本发明的实施涵盖落入所附的权利要求及其等同形式的范围内的所有通常的变型形式、改变形式和/或修改形式。

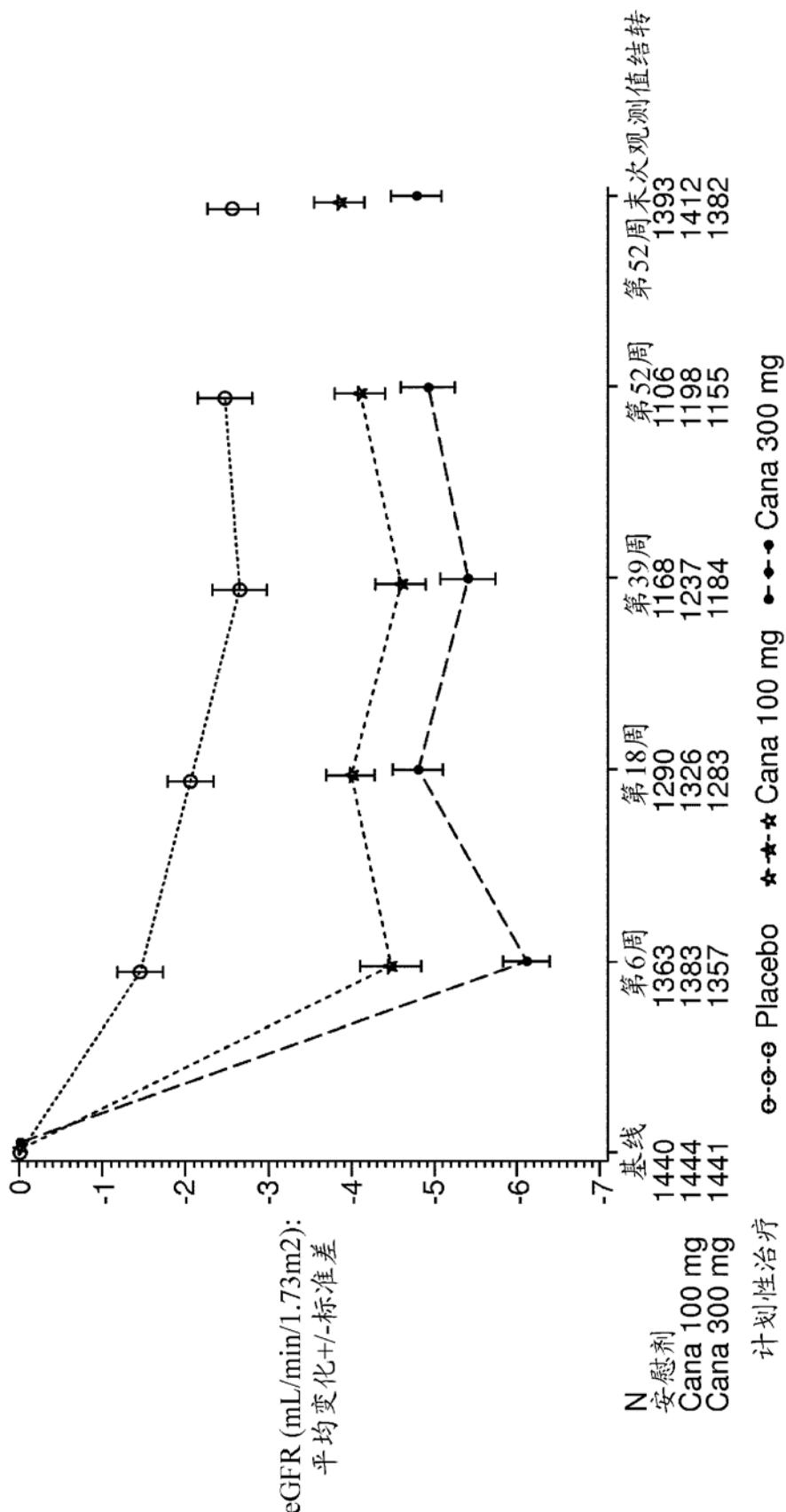
患有微量白蛋白尿的受检者体内白蛋白/肌酸酐比率的中值随时间推移而自基线变化的百分比



患有大量蛋白尿的受检者体内白蛋白/肌酸酐比率的中值随时间推移而自基线变化的百分比



eGFR (mL/min/1.73m²): 随时间推移偏离基线的平均变化量 (安全性) - 不考虑援救药物-在末次研究药物后2天内



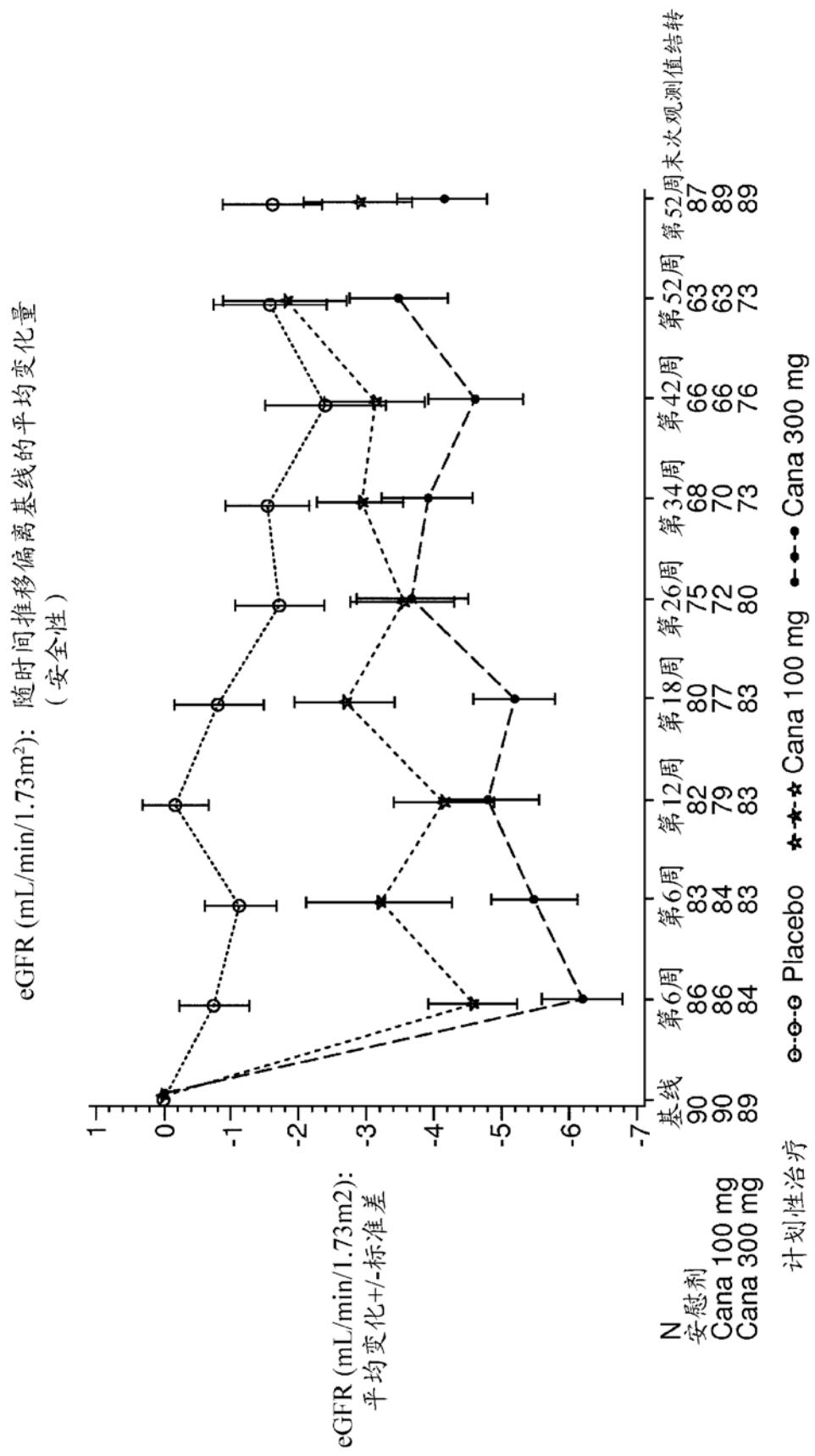


图 4

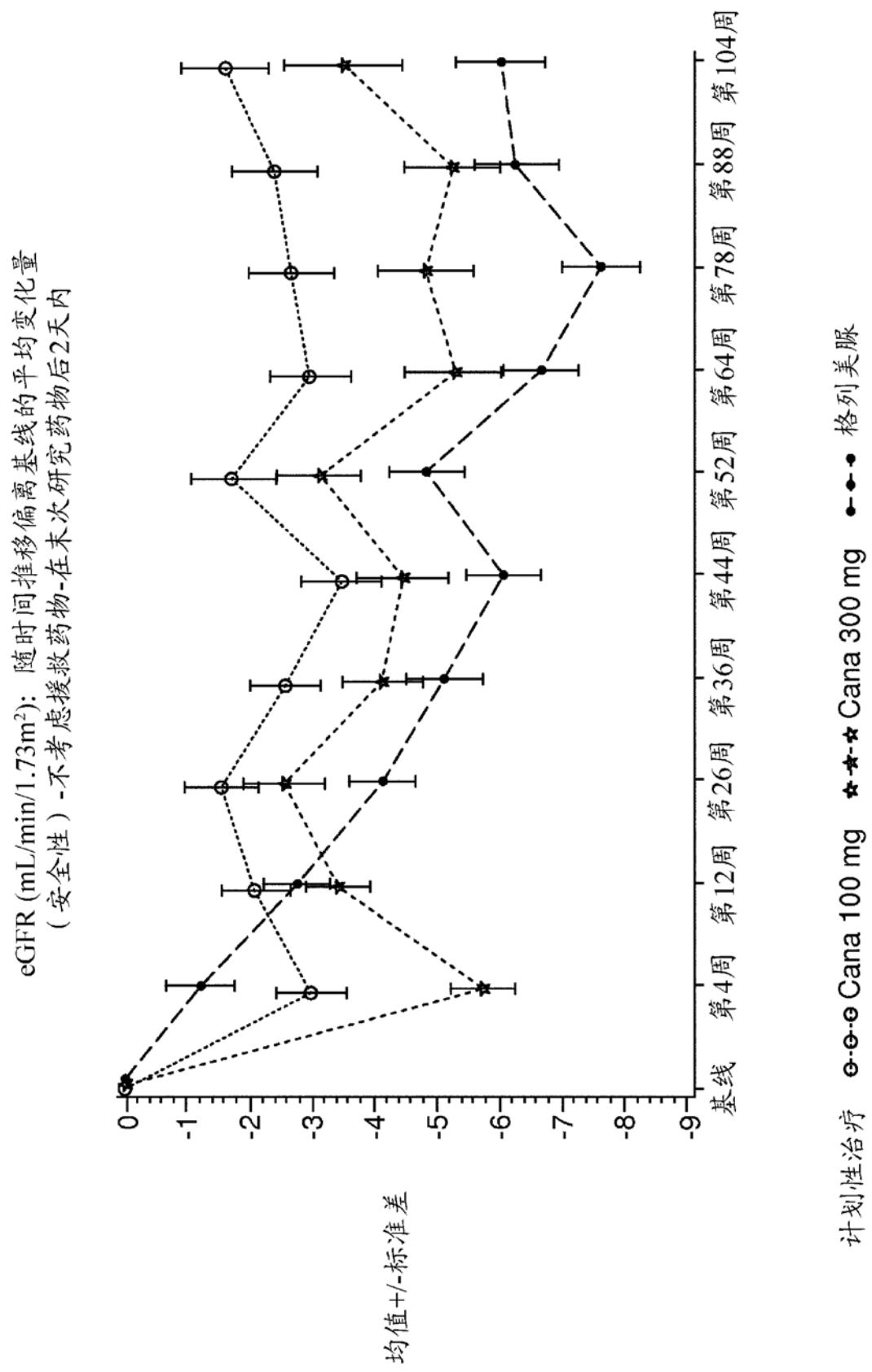


图 5