



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 106975074 A

(43)申请公布日 2017. 07. 25

(21)申请号 201611114404.9	A61P 9/12(2006.01)
(22)申请日 2011.06.22	A61P 9/10(2006.01)
(30)优先权数据	A61P 9/14(2006.01)
10167243.4 2010.06.24 EP	A61P 19/10(2006.01)
(62)分案原申请数据	A61P 29/00(2006.01)
201180031141.4 2011.06.22	A61P 1/16(2006.01)
(71)申请人 勃林格殷格翰国际有限公司	A61P 27/02(2006.01)
地址 德国殷格翰	A61P 25/00(2006.01)
(72)发明人 T·克莱因 M·马克 L·托马斯	A61P 13/12(2006.01)
(74)专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494	A61P 15/08(2006.01)
代理人 张平元	A61P 13/00(2006.01)
(51)Int.Cl.	A61P 27/12(2006.01)
A61K 38/28(2006.01)	A61P 25/28(2006.01)
A61K 45/06(2006.01)	A61P 17/02(2006.01)
A61K 31/522(2006.01)	A61P 9/04(2006.01)
A61P 3/10(2006.01)	A61P 9/06(2006.01)
A61P 3/00(2006.01)	A61P 5/50(2006.01)
A61P 3/04(2006.01)	A61K 31/155(2006.01)
A61P 3/06(2006.01)	A61K 31/4439(2006.01)

权利要求书2页 说明书34页 附图1页

(54)发明名称

糖尿病治疗

(57)摘要

本发明涉及治疗和/或预防代谢疾病的方法,该方法包括组合给药DPP-4抑制剂及长效胰岛素。本发明还涉及用于皮下或经皮使用的DPP-4抑制剂。

1. 组合,其包含
长效胰岛素及DPP-4抑制剂,所述DPP-4抑制剂优选为利格列汀,
其用于在治疗上单独、依次或同时使用活性组分。
2. 如权利要求1的组合,其中所述长效胰岛素为基础胰岛素,其优选选自地特胰岛素、甘精胰岛素及德谷胰岛素。
3. 如权利要求1或2的组合,其中所述长效胰岛素及所述DPP-4抑制剂各自以单独剂型存在。
4. 如权利要求1或3的组合,其中所述长效胰岛素及所述DPP-4抑制剂以相同剂型存在。
5. 如权利要求1-4中任一项的组合,其中所述DPP-4抑制剂用于口服给药。
6. 如权利要求1-4中任一项的组合,其中所述DPP-4抑制剂用于皮下或经皮给药。
7. 如权利要求1-6中任一项的组合,其中所述长效胰岛素用于皮下或经皮给药。
8. 如权利要求1-7中任一项的组合,其中两种活性组分均用于皮下给药。
9. 如权利要求1-8中任一项的组合,其中所述长效胰岛素及所述DPP-4抑制剂包含在药物组合物中,以用于皮下注射给药。
10. 如权利要求1-9中任一项的组合,其还包含一种或多种其它治疗剂,例如二甲双胍或吡格列酮。
11. 如权利要求1-10中任一项的组合,其用于一种或多种以下方法中:
 - 预防代谢障碍或疾病、减缓该代谢障碍或疾病的进展、延迟或治疗该代谢障碍或疾病,如I型糖尿病、II型糖尿病、葡萄糖耐量降低(IGT)、空腹血糖异常(IFG)、高血糖症、餐后高血糖症、吸收后血糖症、超重、肥胖、血脂异常、高脂血症、高胆固醇血症、高甘油三酯血症、高血压、动脉粥样硬化、内皮功能紊乱、骨质疏松症、慢性全身性炎症、非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、视网膜病变、神经病变、肾病、多囊性卵巢综合征、和/或代谢综合征;
 - 改善和/或维持血糖控制和/或降低空腹血糖、餐后血糖、吸收后血糖和/或糖基化血红蛋白HbA1c;
 - 预防、减缓、延迟或逆转糖尿病前期、葡萄糖耐量降低(IGT)、空腹血糖异常(IFG)、胰岛素抵抗和/或代谢综合征进展为II型糖尿病;
 - 预防糖尿病并发症、降低其风险、减缓其进展、延迟或治疗该糖尿病并发症,如:微血管及大血管疾病,如肾病、微量或大量蛋白尿、蛋白尿、视网膜病变、白内障、神经病变、学习或记忆受损、神经退化性或认知疾病、心血管或脑血管疾病、组织缺血、糖尿病足或溃疡、动脉粥样硬化、高血压、内皮功能异常、心肌梗塞、急性冠心病、不稳定性心绞痛、稳定性心绞痛、外周动脉闭塞性疾病、心肌病、心力衰竭、心律失常、血管再狭窄和/或中风;
 - 降低体重和/或身体脂肪和/或肝脏脂肪和/或肌细胞内脂肪或预防体重和/或身体脂肪和/或肝脏脂肪和/或肌细胞内脂肪增加或促进体重和/或身体脂肪和/或肝脏脂肪和/或肌细胞内脂肪降低;
 - 预防、减缓、延迟或治疗胰腺β细胞的退化和/或胰腺β细胞功能的减退和/或改善、保持和/或恢复胰腺β细胞的功能和/或刺激和/或恢复胰腺胰岛素分泌的功能;
 - 预防、减缓、延迟或治疗非酒精性脂肪肝病(NAFLD),其包括肝脂肪变性、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)和/或肝纤维化,例如预防、减缓进展、延迟、减弱、治疗或逆转肝脂肪变性、(肝)炎和/或肝脏脂肪异常蓄积;

- 预防、延迟或治疗对常用抗糖尿病单一或组合治疗无效的II型糖尿病、减缓其进展；
- 达到降低为了充分治疗效果所需的常用抗糖尿病药物的剂量；
- 降低与常用抗糖尿病药物有关的不良反应的风险，例如低血糖或体重增加；和/或
- 保持和/或改善胰岛素敏感性和/或用于治疗或预防高胰岛素血症和/或胰岛素抵抗。

12. 如权利要求1-11中任一项的组合，其用于为需要其的患者，优选II型糖尿病患者，改善和/或维持控制空腹及餐后葡萄糖浓度的方法中。

13. 如权利要求1-12中任一项的组合，其用于预防、减轻、减弱或治疗糖尿病并发症、降低其风险、减缓其进展、延迟其发作的方法中，例如微血管或大血管糖尿病并发症或血管病变。

14. 如权利要求1-13中任一项的组合，其用于治疗患有肾受损或肾并发症，例如糖尿病肾病，或有此风险的患者，优选II型糖尿病患者。

15. 如权利要求1-14中任一项的组合，其用于治疗或预防被诊断为I型糖尿病、LADA或II型糖尿病的患者。

16. 如权利要求1-15中任一项的组合，其用于达到降低为了充分治疗效果所需的胰岛素的剂量的方法。

17. 如权利要求1-16中任一项的组合，其用于降低与胰岛素治疗有关的低血糖和/或体重增加的方法。

18. DPP-4抑制剂，其优选为利格列汀，用于治疗II型糖尿病的方法中，所述方法包括给药（例如单独、依次或同时给药）所述DPP-4抑制剂、选自地特胰岛素、甘精胰岛素及德谷胰岛素的长效胰岛素，以及任选地一种或多种其它治疗剂，例如二甲双胍或吡格列酮。

19. 长效基础胰岛素，其优选选自地特胰岛素、甘精胰岛素及德谷胰岛素，用于治疗II型糖尿病的方法中，所述方法包括给药（例如单独、依次或同时给药）所述长效基础胰岛素、DPP-4抑制剂利格列汀，以及任选地一种或多种其它治疗剂，例如二甲双胍或吡格列酮。

20. DPP-4抑制剂，其优选为利格列汀，其用于在II型糖尿病的治疗中皮下或经皮给药，例如每天一次、每隔一天一次、每周三次、每周两次或每周一次。

21. 药物组合物，其优选用于皮下或经皮给药，其包含

a) DPP-4抑制剂，其优选为利格列汀，以及任选地，

b) 长效基础胰岛素，其优选选自地特胰岛素、甘精胰岛素及德谷胰岛素，以及任选地一种或多种药学上可接受的载体和/或稀释剂。

糖尿病治疗

[0001] 本申请是中国发明专利申请201180031141.4(申请日:2011年6月22日;发明名称:糖尿病治疗)的分案申请。

[0002] 本发明涉及治疗和/或预防代谢疾病,尤其II型糖尿病和/或其相关病症(例如糖尿病并发症)的方法,其包括组合给药长效胰岛素(例如甘精胰岛素(insulin glargine)或地特胰岛素(insulin detemir))及具体DPP-4抑制剂,涉及包含这些活性组分的药物组合物及组合,还涉及其一些治疗性用途。

[0003] 此外,本发明涉及改善需要其的患者(I型糖尿病、LADA或尤其II型糖尿病患者)的血糖控制和/或预防该患者的例如微血管病变和大血管病变(例如糖尿病肾病、视网膜病变或神经病变,或脑血管或心血管并发症,例如心肌梗塞、中风或血管性死亡或住院治疗)的糖尿病并发症、降低这些并发症的风险、减缓这些并发症的进展、延迟这些并发症的发作或治疗这些并发症的方法,该方法包括组合(例如单独(separate)、同时(simultaneous)或依次(sequential))给药长效胰岛素(例如甘精胰岛素或地特胰岛素)及具体DPP-4抑制剂。

[0004] 此外,本发明涉及具体DPP-4抑制剂,其用于皮下或经皮(全身性)治疗性用途,尤其其用于治疗 and/或预防本文所述的代谢疾病。

[0005] 此外,本发明涉及具体DPP-4抑制剂,其用于例如每天一次、每隔一天一次、每周三次、每周两次或每周一次,优选少于每天一次皮下给药(尤其皮下注射)。

[0006] 此外,本发明涉及具体DPP-4抑制剂,其用于例如每天一次、每隔一天一次、每周三次、每周两次或每周一次,优选少于每天一次经皮给药。

[0007] 此外,本发明涉及肠胃外(优选皮下)递送装置,优选皮下注射装置,其可具有或不具有针头(例如基于针头的笔式注射器或喷射/无针头的注射器),含有长效胰岛素及具体DPP-4抑制剂及任选地一种或多种药学上可接受的载体和/或稀释剂。

[0008] 此外,本发明涉及经皮递送装置(例如经皮贴剂或凝胶),其含有长效胰岛素及具体DPP-4抑制剂及任选地一种或多种药学上可接受的载体和/或稀释剂。

[0009] 此外,本发明涉及各自如本文所定义的DPP-4抑制剂和/或长效胰岛素,其用于如本文所述的组合治疗。

[0010] II型糖尿病为由包括胰岛素抵抗及胰岛素分泌受损的双重内分泌作用的复杂病理生理学所引起的常见慢性及进行性疾病,导致不能满足使血浆葡萄糖浓度维持在正常范围内的需求。这导致慢性高血糖症及其相关微血管及大血管并发症或慢性损伤,例如糖尿病肾病、视网膜病变或神经病变或大血管(例如心血管或脑血管)并发症。血管疾病组分起着显著作用,但并非糖尿病相关病症范围内的唯一因素。高频率的并发症导致预期寿命明显缩短。糖尿病由于糖尿病诱发的并发症而成为目前工业化国家中成年发作型视力降低、肾衰竭及截肢的最常见病因,且与心血管疾病风险增加2至5倍相关。

[0011] II型糖尿病的治疗通常从饮食和运动开始,然后进行口服抗糖尿病药物单一疗法,尽管常规单一疗法最初可在一些患者中控制血糖,但其具有高继发性失效率。至少在一些患者中,单一药物疗法在维持血糖控制方面的限制可以被克服,且在有限的时间内通过联合多种药物可以实现单一药物长期疗法所无法维持的血糖降低。现有数据证明,在多数

II型糖尿病患者中目前的单一疗法将会失败,并且需要多种药物进行治疗。

[0012] 但由于II型糖尿病是一种进行性疾病,即使患者对常规组合疗法的初期反应良好,他们最终也需要增加剂量或使用胰岛素进一步治疗,这是因为血糖浓度难以在长时间内保持稳定。尽管现有的组合疗法具有增强血糖控制的效力,但仍存在限制(特别是在长期有效性方面)。此外,传统的治疗可能显示出副作用(例如低血糖症或体重增加)增加的风险,其可能会损害其功效及可接受性。

[0013] 因此,对于许多患者而言,尽管进行了治疗,这些现有的药物疗法导致代谢控制的进行性恶化,并且特别是尽管经过长期治疗后不能充分地控制代谢状态,且因此不能实现和维持进展的或晚期的II型糖尿病(包括尽管使用常规口服或非口服抗糖尿病药物,血糖控制仍然不足的糖尿病)的血糖控制。

[0014] 因此,尽管高血糖症的强化治疗可降低慢性损伤的发生率,很多II型糖尿病患者仍未得到充分治疗,部分地因为常规抗高血糖药物疗法的长期有效性、耐受性和给药不便性的限制。

[0015] 治疗失败的高发生率是II型糖尿病患者中与长期高血糖症相关的并发症或慢性损害(包括微血管和大血管并发症,例如糖尿病肾病、视网膜病变或神经病变或脑血管或心血管并发症,例如心肌梗塞、中风或死亡)发生率高的主要因素。

[0016] 疗法(例如一线或二线疗法和/或单一疗法或(起始(initial)或追加(add-on))组合疗法)中常规使用的口服抗糖尿病药物包括但不限于二甲双胍、磺酰脲、噻唑烷二酮、列奈和 α -葡萄糖苷酶抑制剂。

[0017] 疗法(例如一线或二线疗法和/或单一疗法或(起始或追加)组合疗法)中常规使用的非口服(通常注射的)抗糖尿病药物包括但不限于GLP-1或GLP-1类似物,和胰岛素或胰岛素类似物。

[0018] 然而,这些常规抗糖尿病药物或抗高血糖药物的使用可引起多种不良反应。例如二甲双胍可引起乳酸性酸中毒或胃肠副作用;磺酰脲、列奈和胰岛素或胰岛素类似物可引起低血糖症和体重增加;噻唑烷二酮可引起水肿、骨折、体重增加和心力衰竭/心脏作用;且 α -葡萄糖苷酶抑制剂和GLP-1或GLP-1类似物可引起胃肠不良反应(例如消化不良、肠胃胀气或腹泻或者恶心或呕吐)。

[0019] 因此,本领域仍然需要提供有效的、安全的和可耐受的抗糖尿病药物疗法。

[0020] 此外,在II型糖尿病的疗法中,需要有效地治疗病症,并避免病症本身所存在的并发症,以及延迟疾病进展。

[0021] 此外,在II型糖尿病的疗法中,需要持续改善糖尿病表型、血糖和/或代谢控制、和/或(血液)葡萄糖性质(优选长期和/或在慢性治疗期间)。

[0022] 另外,抗糖尿病药物治疗不仅需要预防在糖尿病进展阶段中常见的长期并发症,也需要成为患有并发症(例如肾受损)或处于出现该并发症的风险的糖尿病患者的治疗选择。

[0023] 此外,需要防止或减少与常规抗糖尿病药物疗法相关的不良反应。

[0024] 酶DPP-4(二肽基肽酶IV,也已知为CD26)为丝氨酸蛋白酶,已知其导致在N末端具有脯氨酸或丙氨酸残基的多种蛋白从N末端裂解二肽。由于此特性,DPP-4抑制剂干扰包括肽GLP-1在内的生物活性肽的血浆浓度,并且被视为治疗糖尿病的颇具前景的药物。

[0025] 例如,DPP-4抑制剂及其用途公开于以下文献中:WO 2002/068420、WO 2004/018467、WO 2004/018468、WO 2004/018469、WO 2004/041820、WO 2004/046148、WO 2005/051950、WO 2005/082906、WO 2005/063750、WO 2005/085246、WO 2006/027204、WO 2006/029769、WO2007/014886;WO 2004/050658、WO 2004/111051、WO 2005/058901、WO 2005/097798;WO 2006/068163、WO 2007/071738、WO 2008/017670;WO 2007/128721、WO 2007/128724、WO 2007/128761或WO 2009/121945。

[0026] 本发明含义内的长效胰岛素是指通常在约1至6小时内开始起效且通常有效长达24小时或24小时以上(例如长达36小时)的胰岛素或胰岛素类似物的制剂。长效胰岛素通常提供连续浓度的胰岛素活性(长达24至36小时)且通常在约8至12小时、有时更长时间之后以最大强度(平坦作用性质)起作用。长效胰岛素通常在早晨或就寝之前给药。长效胰岛素的实例可包括但不限于作为胰岛素类似物的甘精胰岛素、地特胰岛素或德谷胰岛素(insulin degludec),以及作为配方用于缓慢吸收的常规人胰岛素的特慢胰岛素(ultralente insulin)。长效胰岛素适于提供与饮食胰岛素要求不同的基础胰岛素要求(例如控制高血糖症)。长效胰岛素通常可每天两次或一次、每周三次以上至每周一次(超长效胰岛素)范围内给药。胰岛素的给药途径可包括但不限于侵入性递送(例如通过肠胃外途径,优选通过皮下注射)或非侵入性递送(例如通过口服、含服/舌下、肺部、鼻内或经皮(例如通过离子导入疗法、超声波电渗法或囊泡载体)途径),其中优选可皮下注射的长效胰岛素。

[0027] 在一个实施方式中,本发明的长效胰岛素是指本领域中已知的任何基础胰岛素,优选具有基础释放性质的胰岛素。基础释放性质是指胰岛素或胰岛素类似物自制剂释放至患者全身循环的动力学、量及速率。在患者平均血浆胰岛素含量对比时间的图中,基础释放性质通常具有最小峰(通常称为“无峰性质”或“平坦性质”),且长期缓慢连续地释放胰岛素。

[0028] 在另一个实施方式中,长效胰岛素为人胰岛素的酰化衍生物。酰化的胰岛素衍生物可为其中亲脂性基团连接至B29位的赖氨酸残基的胰岛素衍生物。市售产品为Levemir[®],其包含Lys^{B29}(N^ε-十四酰基)去(B30)人胰岛素(参见地特胰岛素)。另一个实例为N^εB29-(N^α-(ω-羧基十五酰基)-L-γ-谷氨酰基)去(B30)人胰岛素(参见德谷胰岛素)。

[0029] 在另一个实施方式中,长效胰岛素为包含例如Arg的带正电荷的氨基酸连接至B链的C末端的胰岛素。市售产品为Lantus[®],其包含Gly^{A21}、Arg^{B31}、Arg^{B32}人胰岛素(参见甘精胰岛素)。

[0030] 甘精胰岛素(由Sanofi-Aventis以LANTUS[®]销售)已批准及销售用于每天一次皮下给药。甘精胰岛素提供持续24小时的相对恒定的降葡萄糖活性且可在一天中的任何时间给药,只要其在每天的同一时间给药。

[0031] 地特胰岛素(由Novo Nordisk以LEVEMIR[®]销售)已批准及销售用于每天两次或每天一次、优选随晚餐或在就寝时皮下给药。

[0032] 德谷胰岛素(NN1250)为中性、可溶性超长效胰岛素,作用持续时间在24小时以上。德谷胰岛素具有极平坦、可预测且平滑的作用性质。其用于每天皮下给药一次或一次以下(例如一周三次)。

[0033] 另外,长效胰岛素的其它实例可包括但不限于,

[0034] -用高分子量聚(乙二醇)衍生物进行聚乙二醇化(PEGylated)的赖脯胰岛素(insulin lispro),尤其如WO 2009/152128(其公开内容并入本文中)中所公开,例如式P-[(A)-(B)]的聚乙二醇化的赖脯胰岛素化合物或其药学上可接受的盐,其中A为赖脯胰岛素的A链,B为赖脯胰岛素的B链,且P为分子量在约17.5kDa至约40kDa范围内的PEG,且其中A及B适当交联且P通过氨基甲酸酯共价键连接至B的28位的赖氨酸的 ϵ 氨基;

[0035] -酰胺化甘精胰岛素,尤其呈Gly^{A21}、Arg^{B31}、Arg^{B32}-NH₂人胰岛素(甘精胰岛素酰胺,即甘精胰岛素的B链的C末端经酰胺化)形式,如WO 2008/006496或WO 2008/006496(其公开内容并入本文中)中所公开;

[0036] -Lys^{B29}(N^ε-石胆酰基- γ -Glu)去(B30)人胰岛素或N^εB29- ω -羧基十五酰基- γ -氨基-丁酰基去(B30)人胰岛素;或

[0037] -酰胺化胰岛素类似物,如WO 2009/087082(其公开内容并入本文中)中所公开,尤其选自权利要求14的那些,或如WO 2009/087081(其公开内容并入本文中)中所公开,尤其选自权利要求16的那些。

[0038] 长效胰岛素类似物通常作为基础抗糖尿病治疗给予II型糖尿病、I型糖尿病或成年发作型潜伏性自身免疫性糖尿病(latent autoimmune diabetes with onset in adults;LADA)患者,以控制不摄入食物时的血糖。如上文所提及,此类型的胰岛素提供长达36小时的连续浓度的胰岛素活性。长效胰岛素在约8至12小时后发挥最大强度。由于其优势,所以认为用这些胰岛素类似物治疗可产生有益作用,例如较少低血糖症、较少体重增加或更佳的代谢控制,从而可能产生较少晚期糖尿病并发症,例如关于眼睛、肾脏或足的问题及心肌梗塞、中风或死亡。DPP-4抑制剂为一大类抗糖尿病药,然而也通过胰岛素增加机理起效,并受限于对触发内源性胰岛素分泌仍起作用的 β 细胞。在食物摄入期间DPP-4抑制剂通过GLP-1增加及后续机理降低升糖素浓度且降低餐后葡萄糖峰值。由此,该两种原理的组合为控制有效的空腹及餐后葡萄糖浓度的有利方法。此外,通过互补作用方式,可达成葡萄糖耐受性改善、代谢(血糖)状态改善和/或持续功效,和/或维持较长时间。利格列汀(Linagliptin)为经证明可每天、每隔一天或甚至更长时间给药一次的优良药代动力学性质(例如半衰期长达72小时,化学计量可逆结合至DPP-4蛋白)的唯一DPP-4抑制剂。另外,各种DPP-4底物(例如SDF-1、BNP)已显示在抑制DPP-4后具有增加的半衰期及作用,且因此对心血管结果可能具有额外益处。因此,认为根据本发明利格列汀与胰岛素的组合会进一步减少晚期大血管并发症。

[0039] 在糖尿病治疗的监测当中,血红蛋白B链的非酶催化糖基化产物HbA1c的值异常重要。由于其形成基本上依赖于血糖浓度和红细胞的半衰期,因此在“血糖记忆”的意义上HbA1c反映了前面4-12周的平均血糖浓度。通过长时间的更为强化的糖尿病治疗而很好地控制HbA1c水平的糖尿病患者(即样品总血红蛋白小于6.5%),更好地防止了糖尿病性微血管病的发生。现有的糖尿病治疗可以使糖尿病患者的HbA1c水平平均改善1.0-1.5%。这样的HbA1c水平降低并不足以使所有糖尿病患者的HbA1c水平达到所需的目标范围,即小于7.0%、优选小于6.5%、且更优选小于6%。

[0040] 在本发明的含义中,血糖控制不充分或不足具体是指患者显示HbA1c值高于6.5%、特别是高于7.0%,更优选高于7.5%、特别是高于8%的情况。血糖控制不充分或不

足的实施方式的实施方式包括但不限于：具有7.5至10%之间（或者在另一个实施方式中为7.5至11%之间）的HbA1c值的患者。不充分控制的患者一个具体的子实施方式是指：血糖控制差的患者，包括但不限于具有大于或等于9%的HbA1c值的患者。

[0041] 在血糖控制中，除了HbA1c水平的改善，向II型糖尿病患者推荐的其它治疗目标是使空腹血浆葡萄糖(FPG)和餐后血浆葡萄糖(PPG)水平改善至正常水平或尽可能地正常。推荐的所需目标范围是：餐前(空腹)血浆葡萄糖为70-130mg/dL(或90-130mg/dL)或小于110mg/dL，餐后2小时血浆葡萄糖小于180mg/dL或小于140mg/dL。

[0042] 在一个实施方式中，本发明含义中的糖尿病患者可包括预先未经抗糖尿病药物治疗的患者(未使用药物的患者)。因此，在一个实施方式中，本文所述的疗法可用于未使用药物的患者。在另一个实施方式中，本发明含义中的糖尿病患者可包括进展的或晚期的II型糖尿病患者(包括常规抗糖尿病药物治疗法治疗失效的患者)，例如经一种、两种或多种如本文所定义的常规口服和/或非口服抗糖尿病药物治疗而血糖控制仍然不足的患者，例如尽管经二甲双胍/噻唑烷二酮(尤其是吡格列酮)、磺酰脲、列奈、GLP-1或GLP-1类似物、胰岛素或胰岛素类似物或 α -葡萄糖苷酶抑制剂(单一)疗法而血糖控制仍然不足的患者，或尽管经二甲双胍/磺酰脲、二甲双胍/噻唑烷二酮(尤其是吡格列酮)、磺酰脲/ α -葡萄糖苷酶抑制剂、吡格列酮/磺酰脲、二甲双胍/胰岛素、吡格列酮/胰岛素或磺酰脲/胰岛素的二重组合疗法治疗而血糖控制仍然不足的患者。因此，在一个实施方式中，本文所述的疗法可用于经治疗的患者，例如经本文提及的常规口服和/或非口服抗糖尿病药的单一或二重或三重组合药物治疗的患者。

[0043] 在本发明含义内，糖尿病患者的另一个实施方式是指不适合二甲双胍治疗的患者，其包括：

[0044] -二甲双胍治疗禁忌的患者，例如患有一种或多种标签标示的对二甲双胍有治疗禁忌症的患者，例如，患有至少一种选自以下禁忌症的患者：

[0045] 肾病、肾功能受损或肾功能不全(例如，如当地批准的二甲双胍的产品信息所示)，

[0046] 脱水，

[0047] 不稳定性或急性充血性心力衰竭，

[0048] 急性或慢性代谢性酸中毒，以及

[0049] 遗传性半乳糖不耐症；

[0050] 以及

[0051] -遭受一种或多种因二甲双胍引起的不可耐受的副作用的患者，尤其为与二甲双胍有关的肠胃副作用，例如，遭受至少一种选自以下肠胃副作用的患者：

[0052] 恶心，

[0053] 呕吐，

[0054] 腹泻，

[0055] 肠积气，以及

[0056] 严重的腹部不适。

[0057] 可接受本发明治疗的糖尿病患者的另一个实施方式可包括但不限于正常二甲双胍治疗不适当的那些糖尿病患者，例如由于对二甲双胍的耐受性降低、不耐受或禁忌症或由于肾功能(轻度)受损/降低(包括年长患者，例如 ≥ 60 至65年龄)而需要降低二甲双胍治

疗剂量的那些糖尿病患者。

[0058] 在本发明含义内,糖尿病患者的另一个实施方式是指患有肾病、肾功能障碍或肾功能不全或受损(包括轻度、中度及重度肾受损),例如建议为升高的血清肌酐浓度(例如,血清肌酐浓度超出其年龄正常上限,例如,男性 $\geq 130-150\mu\text{mol/l}$,或 $\geq 1.5\text{mg/dl}$ ($\geq 136\mu\text{mol/l}$)及女性 $\geq 1.4\text{mg/dl}$ ($\geq 124\mu\text{mol/l}$))或肌酐清除率异常(例如,肾小球滤过率(GFR) $\leq 30-60\text{ml/min}$)的患者。

[0059] 在此情形中,对于更详细实例,轻度肾受损可例如由50至80ml/min的肌酐清除率(大致对应于男性中 $\leq 1.7\text{mg/dL}$ 及女性中 $\leq 1.5\text{mg/dL}$ 的血清肌酐含量)表示;中度肾受损可例如由30至50ml/min的肌酐清除率(大致对应于男性中 >1.7 至 $\leq 3.0\text{mg/dL}$ 及女性中 >1.5 至 $\leq 2.5\text{mg/dL}$ 的血清肌酐含量)表示;且重度肾受损可例如由 $<30\text{ml/min}$ 的肌酐清除率(大致对应于男性中 $>3.0\text{mg/dL}$ 及女性中 $>2.5\text{mg/dL}$ 的血清肌酐含量)表示。患有末期肾病的患者需要透析(例如血液透析或腹膜透析)。

[0060] 对于其它更详细实例,患有肾病、肾功能不全或肾受损的患者包括患有慢性肾功能不全或损伤的患者,其可根据肾小球过滤率(GFR, ml/min/1.73m^2)分成5个疾病期:1期特征为正常GFR ≥ 90 加持续白蛋白尿或已知结构或遗传性肾病;2期特征为GFR轻度降低(GFR 60至89),描述轻度肾受损;3期特征为GFR中度降低(GFR 30至59),描述中度肾受损;4期特征为GFR严重降低(GFR 15至29),描述重度肾受损;以及最终5期特征为需要透析或GFR <15 ,描述确定肾衰竭(末期肾病,ESRD)。

[0061] 本发明含义内的糖尿病患者的另一个实施方式是指具有肾并发症或有出现肾并发症风险的II型糖尿病患者,肾并发症例如糖尿病肾病(包括慢性及进行性肾功能不全、白蛋白尿、蛋白尿、体内液体潴留(水肿)和/或高血压)。

[0062] 在另一个实施方式中,本发明的患者可包括具体或不具有肥胖或超重的I型糖尿病、LADA或尤其II型糖尿病患者。

[0063] 在本发明的范围内,现已发现一些如本文所定义的DPP-4抑制剂以及如本文所定义的这些DPP-4抑制剂及长效胰岛素(例如甘精胰岛素、地特胰岛素或德谷胰岛素)的本发明的药物组合、组合物或组合用途具有使其适用于本发明的目的和/或满足一种或多种上述需要的性质。

[0064] 因此,本发明涉及一种组合,其包含各如自本文所定义的具体DPP-4抑制剂(尤其BI 1356)及长效胰岛素(例如甘精胰岛素、地特胰岛素或德谷胰岛素),尤其用于在本文所述的治疗中同时、单独或依次使用。

[0065] 本发明还涉及各自如本文所定义的具体DPP-4抑制剂(尤其BI 1356)与长效胰岛素(例如甘精胰岛素、地特胰岛素或德谷胰岛素)的组合,其用于本文所述的治疗。

[0066] 本发明还涉及治疗和/或预防代谢疾病、尤其II型糖尿病和/或其相关病症(例如糖尿病并发症)的方法,该方法包括向需要其的患者(尤其人患者),例如如本文所述的患者组合(例如同时、单独或依次)给药有效量的如本文所定义的长效胰岛素(例如甘精胰岛素、地特胰岛素或德谷胰岛素)及有效量的如本文所定义的DPP-4抑制剂。

[0067] 本发明还涉及以下方法中的至少一者:在需要其的患者(例如如本文所述的患者)中,

[0068] -预防以下代谢障碍或疾病、减缓该代谢障碍或疾病的进展、延迟或治疗该代谢障

碍或疾病,如I型糖尿病、II型糖尿病、葡萄糖耐量降低(IGT)、空腹血糖异常(IFG)、高血糖症、餐后高血糖症、吸收后血糖症、超重、肥胖、血脂异常、高脂血症、高胆固醇血症、高甘油三酯血症、高血压、动脉粥样硬化、内皮功能紊乱、骨质疏松症、慢性全身性炎症、非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、视网膜病变、神经病变、肾病、多囊性卵巢综合征、和/或代谢综合征;

[0069] -改善和/或维持血糖控制和/或降低空腹血糖、餐后血糖、吸收后血糖和/或糖基化血红蛋白HbA1c;

[0070] -预防、减缓、延迟或逆转糖尿病前期、葡萄糖耐量降低(IGT)、空腹血糖异常(IFG)、胰岛素抵抗和/或代谢综合征进展为II型糖尿病;

[0071] -预防以下糖尿病并发症、降低其风险、减缓其进展、延迟或治疗该糖尿病并发症,如:微血管及大血管疾病,如肾病、微量或大量蛋白尿(micro-or macroalbuminuria)、蛋白尿、视网膜病变、白内障、神经病变、学习或记忆受损、神经退化性或认知疾病、心血管或脑血管疾病、组织缺血、糖尿病足或溃疡、动脉粥样硬化、高血压、内皮功能异常、心肌梗塞、急性冠心病、不稳定性心绞痛、稳定性心绞痛、外周动脉闭塞性疾病、心肌病、心力衰竭、心律失常、血管再狭窄和/或中风;

[0072] -降低体重和/或身体脂肪和/或肝脏脂肪和/或肌细胞内(intra-myocellular)脂肪或预防体重和/或身体脂肪和/或肝脏脂肪和/或肌细胞内脂肪增加或促进体重和/或身体脂肪和/或肝脏脂肪和/或肌细胞内脂肪降低;

[0073] -预防、减缓、延迟或治疗胰腺β细胞的退化和/或胰腺β细胞功能的减退和/或改善、保持和/或恢复胰腺β细胞的功能和/或刺激和/或恢复胰腺胰岛素分泌的功能;

[0074] -预防、减缓、延迟或治疗非酒精性脂肪肝病(NAFLD),其包括肝脂肪变性(hepatic steatosis)、非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)和/或肝纤维化(例如预防、减缓进展、延迟、减弱、治疗或逆转肝脂肪变性、肝炎和/或肝脏脂肪异常蓄积);

[0075] -预防、延迟或治疗对常用抗糖尿病单一或组合治疗无效的II型糖尿病、减缓其进展;

[0076] -达到降低为了充分治疗效果所需的常用抗糖尿病药物的剂量;

[0077] -降低与常用抗糖尿病药物有关的不良反应(例如低血糖或体重增加)的风险;和/或

[0078] -保持和/或改善胰岛素敏感性和/或用于治疗或预防高胰岛素血症和/或胰岛素抵抗;

[0079] 该方法包括组合(例如同时、单独或依次)给药如本文所定义的DPP-4抑制剂及如本文所定义的长效胰岛素。

[0080] 本发明还涉及如本文所定义的具体DPP-4抑制剂(尤其BI 1356),其用于在本文所述的治疗中皮下或经皮使用。

[0081] 本发明还涉及治疗和/或预防代谢疾病、尤其II型糖尿病和/或其相关病症(例如糖尿病并发症)的方法,该方法包括向需要其的患者(尤其人患者)(例如本文所述的患者)给药有效量的如本文所定义的DPP-4抑制剂,任选地与一种或多种如本文所述的其它治疗剂组合,其中通过肠胃外,例如皮下或经皮途径给药DPP-4抑制剂及任选地一种或多种其它治疗剂。

[0082] 本发明还涉及如本文所定义的DPP-4抑制剂的用途,其用于制备药物组合物,供经皮下给药,用于治疗 and/或预防代谢疾病、病症或病症,例如本文所述的代谢疾病、病症或病症,尤其II型糖尿病和/或其相关病症(例如糖尿病并发症)。

[0083] 本发明还涉及以下至少一种方法:在需要其的患者(例如如本文所述的患者)中,

[0084] -预防以下代谢障碍或疾病、减缓该代谢障碍或疾病的进展、延迟或治疗该代谢障碍或疾病,如I型糖尿病、II型糖尿病、葡萄糖耐量降低(IGT)、空腹血糖异常(IFG)、高血糖症、餐后高血糖症、吸收后血糖症、超重、肥胖、血脂异常、高脂血症、高胆固醇血症、高甘油三酯血症、高血压、动脉粥样硬化、内皮功能紊乱、骨质疏松症、慢性全身性炎症、非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、视网膜病变、神经病变、肾病、多囊性卵巢综合征、和/或代谢综合征;

[0085] -改善和/或维持血糖控制和/或降低空腹血糖、餐后血糖、吸收后血糖和/或糖基化血红蛋白HbA1c;

[0086] -预防、减缓、延迟或逆转糖尿病前期、葡萄糖耐量降低(IGT)、空腹血糖异常(IFG)、胰岛素抵抗和/或代谢综合征进展为II型糖尿病;

[0087] -预防以下糖尿病并发症、降低其风险、减缓其进展、延迟或治疗该糖尿病并发症,如:微血管及大血管疾病,如肾病、微量或大量蛋白尿、蛋白尿、视网膜病变、白内障、神经病变、学习或记忆受损、神经退化性或认知疾病、心血管或脑血管疾病、组织缺血、糖尿病足或溃疡、动脉粥样硬化、高血压、内皮功能异常、心肌梗塞、急性冠心病、不稳定性心绞痛、稳定性心绞痛、外周动脉闭塞性疾病、心肌病、心力衰竭、心律失常、血管再狭窄和/或中风;

[0088] -降低体重和/或身体脂肪和/或肝脏脂肪和/或肌细胞内脂肪或预防体重和/或身体脂肪和/或肝脏脂肪和/或肌细胞内脂肪增加或促进体重和/或身体脂肪和/或肝脏脂肪和/或肌细胞内脂肪降低;

[0089] -预防、减缓、延迟或治疗胰腺β细胞的退化和/或胰腺β细胞功能的减退和/或改善、保持和/或恢复胰腺β细胞的功能和/或刺激和/或恢复胰腺胰岛素分泌的功能;

[0090] -预防、减缓、延迟或治疗非酒精性脂肪肝病(NAFLD),其包括肝脂肪变性、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)和/或肝纤维化(例如预防、减缓进展、延迟、减弱、治疗或逆转肝脂肪变性、肝炎和/或肝脏脂肪异常蓄积);

[0091] -预防、延迟或治疗对常用抗糖尿病单一或组合治疗无效的II型糖尿病、减缓其进展;

[0092] -达到降低为了充分治疗效果所需的常用抗糖尿病药物的剂量;

[0093] -降低与常用抗糖尿病药物有关的不良反应(例如低血糖或体重增加)的风险;和/或

[0094] -保持和/或改善胰岛素敏感性和/或用于治疗或预防高胰岛素血症和/或胰岛素抵抗;

[0095] 该方法包括肠胃外、优选皮下或经皮给药如本文所定义的DPP-4抑制剂,任选地与一种或多种如本文所定义的其它治疗剂组合。

[0096] 此外,本发明涉及本发明的组合,其包含如本文所定义的DPP-4抑制剂及如本文所定义的长效胰岛素,其用于向需要其的患者肠胃外、尤其皮下或经皮给药这些活性组分中的一种或两种。

[0097] 此外,本发明涉及本发明的药物组合物,其包含

[0098] 如本文所定义的DPP-4抑制剂,

[0099] 如本文所定义的长效胰岛素,

[0100] 以及任选地一种或多种药学上可接受的载体和/或稀释剂,

[0101] 该组合物用于例如通过注射皮下给药需要其的患者。

[0102] 另外,本发明涉及本发明的组合,其包含用于治疗 and/或预防 (包括减缓进展或延迟发作) 如本文所定义的代谢疾病、尤其糖尿病 (尤其II型糖尿病或其相关病症,包括糖尿病并发症) 的如本文所定义的DPP-4抑制剂及如本文所定义的长效胰岛素,任选地与一种或多种如本文所述的其它治疗剂组合。

[0103] 另外,本发明涉及包含如本文所定义的DPP-4抑制剂及如本文所定义的长效胰岛素的本发明组合的用途,其用于制备用于如上文或下文中所述的治疗方法中的药物。

[0104] 另外,本发明涉及包含如本文所定义的DPP-4抑制剂及如本文所定义的长效胰岛素的本发明的组合,其用于如上文或下文中所述的治疗方法中。

[0105] 另外,本发明涉及治疗和/或预防 (包括减缓进展或延迟发作) 代谢疾病、尤其糖尿病 (尤其II型糖尿病) 或其相关病症 (包括糖尿病并发症) 的方法,该方法包括向需要其的患者 (例如如本文所述的患者) 给药包含如本文所定义的DPP-4抑制剂及如本文所定义的长效胰岛素的本发明的组合。

[0106] 另外,本发明涉及如本文所定义的DPP-4抑制剂,其用于如上文或下文中所述的方法中,该方法包括向患者给药DPP-4抑制剂,任选地与一种或多种其它活性物质 (例如其可选自本文所提及者,例如二甲双胍或吡格列酮) 组合,与如本文所定义的长效胰岛素的组合 (例如单独、同时或依次)。

[0107] 另外,本发明涉及如本文所定义的长效胰岛素,其用于如上文或下文中所述的方法中,该方法包括向患者给药长效胰岛素,任选地与一种或多种其它活性物质 (例如其可选自本文所提及者,例如二甲双胍或吡格列酮) 组合,与如本文所定义的DPP-4抑制剂的组合 (例如单独、同时或依次)。

[0108] 另外,本发明涉及如本文所定义的DPP-4抑制剂在制备用于与如本文所定义的长效胰岛素组合以治疗和/或预防 (包括减缓进展或延迟发作) 代谢疾病、尤其糖尿病 (尤其II型糖尿病) 及其相关病症 (包括糖尿病并发症) 的药物中的用途。

[0109] 另外,本发明涉及如本文所定义的长效胰岛素在制备用于与如本文所定义的DPP-4抑制剂组合以治疗或/或预防 (包括减缓进展或延迟发作) 代谢疾病、尤其糖尿病 (尤其II型糖尿病) 或其相关病症 (包括糖尿病并发症) 的药物中的用途。

[0110] 另外,本发明涉及如本文所定义的DPP-4抑制剂,任选地与一种或多种其它活性物质 (例如二甲双胍或吡格列酮) 组合在制备用于与如本文所定义的长效胰岛素组合以治疗或/或预防 (包括减缓进展或延迟发作) 代谢疾病、尤其糖尿病 (尤其II型糖尿病) 或其相关病症 (包括糖尿病并发症) 的药物中的用途。

[0111] 另外,本发明涉及如本文所定义的DPP-4抑制剂,其用于在需要其的患者 (例如如本文所述的患者) 中进行本发明的组合治疗。

[0112] 另外,本发明涉及如本文所定义的长效胰岛素,其用于在需要其的患者 (例如如本文所述的患者) 中进行本发明的组合治疗。

[0113] 另外,本发明涉及如本文所定义的DPP-4抑制剂,其任选地与一种或多种其它活性

物质(例如二甲双胍或吡格列酮)组合,用于在需要其的患者中进行本发明的组合治疗。

[0114] 另外,本发明涉及如本文所定义的DPP-4抑制剂,其用于如上文或下文中所述的方法中,该方法包括向患者给药DPP-4抑制剂,任选地与一种或多种其它活性物质(例如其可选自本文所提及者,例如二甲双胍或吡格列酮)组合。

[0115] 此外,本发明涉及如本文所定义的DPP-4抑制剂,其用于预防、延迟或治疗与如本文所定义的长效胰岛素治疗相关的体重增加、降低其风险、减缓其进展的方法中,该方法优选包含向患者(例如具有或不具有肥胖或超重的I型糖尿病、LADA或尤其II型糖尿病患者)给药DPP-4抑制剂及长效胰岛素。

[0116] 此外,本发明涉及如本文所定义的DPP-4抑制剂,其用于预防、延迟或治疗可以与用如本文所定义的长效胰岛素治疗相关的体重和/或身体脂肪和/或肝脏脂肪和/或肌细胞内脂肪增加、降低其风险、减缓其进展的方法中,该方法优选包含向患者(例如有或无肥胖或超重的I型糖尿病、LADA或尤其II型糖尿病患者)给药DPP-4抑制剂及长效胰岛素。

[0117] 此外,本发明涉及如本文所定义的DPP-4抑制剂,其用于改善可以与用如本文所定义的长效胰岛素治疗相关的身体脂肪组成和/或肥胖参数的方法中,该方法优选包含向患者(例如有或无肥胖或超重的I型糖尿病、LADA或尤其II型糖尿病患者)给药DPP-4抑制剂及长效胰岛素。

[0118] 此外,本发明涉及各如本文所定义的DPP-4抑制剂及长效胰岛素,其用于改善糖尿病表型、改善血糖和/或代谢控制、改善(血液)葡萄糖性质(例如改善空腹和/或餐后血糖含量的控制)和/或改善升糖素抑制(例如长期和/或在慢性治疗期间)的方法中,该方法优选包含向患者(例如有或无肥胖或超重的I型糖尿病、LADA或尤其II型糖尿病患者)给药DPP-4抑制剂及长效胰岛素。

[0119] 此外,本发明涉及如本文所定义的DPP-4抑制剂,其用于节约或降低有效和/或安全治疗性处理所需的如本文所定义的长效胰岛素的量的方法中,该方法包括向患者(例如有或无肥胖或超重的I型糖尿病、LADA或尤其II型糖尿病患者)给药DPP-4抑制剂及长效胰岛素。

[0120] 此外,本发明涉及如本文所定义的DPP-4抑制剂,其用于如本文所述的治疗或预防方法中,该用途包含将DPP-4抑制剂添加至单独或与一种或多种其它抗糖尿病药物(例如选自二甲双胍、吡格列酮及磺酰脲)组合的如本文所定义的长效胰岛素中,例如以改善用胰岛素单独或与一种或多种其它抗糖尿病药物(例如选自二甲双胍、吡格列酮及磺酰脲)组合控制可能不当的患者(例如有或无肥胖或超重的I型糖尿病、LADA或尤其II型糖尿病患者)的血糖控制。

[0121] 此外,本发明涉及各如本文所定义的DPP-4抑制剂及长效胰岛素,其用于如本文所述的治疗或预防方法中,该用途包含将DPP-4抑制剂及长效胰岛素添加至一种或多种其它抗糖尿病药物(例如选自二甲双胍、吡格列酮及磺酰脲)中,例如以改善用一种或多种其它抗糖尿病药物(例如选自二甲双胍、吡格列酮及磺酰脲)控制可能不当的患者(例如有或无肥胖或超重的I型糖尿病、LADA或尤其II型糖尿病患者)的血糖控制。

[0122] 此外,本发明涉及如本文所定义的长效胰岛素,其用于如本文所述的治疗或预防方法中,该用途包含将长效胰岛素添加至单独或与一种或多种其它抗糖尿病药物(例如选自二甲双胍、吡格列酮及磺酰脲)组合的如本文所定义的DPP-4抑制剂中,例如以改善用

DPP-4抑制剂单独或与一种或多种其它抗糖尿病药物(例如选自二甲双胍、吡格列酮及磺酰脲)组合控制可能不当的患者(例如有或无肥胖或超重的I型糖尿病、LADA或尤其II型糖尿病患者)的血糖控制。

[0123] 此外,本发明涉及组合或组合物,其包含用于如本文所述的治疗和/或预防的各如本文所定义的DPP-4抑制剂及长效胰岛素,任选地与一种或多种其它治疗剂组合。

[0124] 此外,本发明涉及如本文所定义的DPP-4抑制剂在具有或不具有二甲双胍和/或吡格列酮时与如本文所定义的长效胰岛素的组合,其用于如本文所述的治疗性或预防性用途。

[0125] 此外,本发明涉及如本文所定义的DPP-4抑制剂与如本文所定义的长效胰岛素在具有或不具有二甲双胍时的组合,其用于如本文所述的治疗或预防方法中。

[0126] 根据上下文的说明(包括实施例及权利要求),本发明的其它方面对本领域技术人员将变得显而易见。

[0127] 本发明的方面,尤其药物化合物、组合物、组合、方法及用途是指如上下文所定义的DPP-4抑制剂和/或长效胰岛素。

[0128] 在本发明含义内的DPP-4抑制剂包括但不限于:任一上下文所述的那些DPP-4抑制剂,尤其具有口服和/或皮下活性的DPP-4抑制剂。

[0129] 本发明的一个实施方式涉及DPP-4抑制剂,其用于治疗 and/或预防II型糖尿病患者的代谢疾病(尤其为II型糖尿病),其中所述患者还患有肾病、肾功能障碍或肾受损,特别地其特征在于所述DPP-4抑制剂给予该患者的剂量与给予正常肾功能的患者的剂量相同,因此例如所述DPP-4抑制剂并不需要为肾功能受损者下调剂量。

[0130] 例如,根据本发明的DPP-4抑制剂(尤其适合肾功能受损患者)可为以下口服DPP-4抑制剂:其及其活性代谢产物优选具有相对宽(如约>100倍)的治疗窗口和/或尤其为主要通过肝代谢或胆分泌(优选不向肾脏增加额外负担)而消除。

[0131] 在更详细的实例中,根据本发明的DPP-4抑制剂(尤其为适合肾功能受损患者)可为以下的口服DPP-4抑制剂:其具有相对宽(如约>100倍)的治疗窗口(优选安全性质可与安慰剂相比)和/或符合一种或多种下列药代动力学特性(优选在其治疗口服剂量):

[0132] -所述DPP-4抑制剂基本上或主要经肝排泄(例如,>80%或甚至>90%所给予的口服剂量),和/或其中肾排泄基本上不代表消除途径或仅代表次要消除途径(例如,<10%、优选<7%所给予的口服剂量,例如根据放射性标记碳(¹⁴C)物质口服剂量的消除测量);

[0133] -所述DPP-4抑制剂主要以母体药物无变化地排泄(例如,在口服服用放射性标记碳(¹⁴C)物质后,尿及粪便中所排泄放射性平均为>70%或>80%或优选90%),和/或其非实质地或仅有一小部分(例如,<30%或<20%或优选10%)经新陈代谢消除;

[0134] -所述DPP-4抑制剂的主要代谢产物在药理上无活性。例如,主要代谢产物不结合至目标酶DPP-4,且任选地与母体化合物相比,其快速消除(例如,代谢产物的终末半衰期≤20小时或优选≤约16小时,例如15.9小时)。

[0135] 在一个实施方式中,具有3-氨基-哌啶-1-基取代基的DPP-4抑制剂在血浆中的(主要)代谢产物(其可为无药理学活性的)为以下衍生物:其中3-氨基-哌啶-1-基部分的氨基被羟基置换,形成3-羟基-哌啶-1-基部分(例如,3-(S)-羟基-哌啶-1-基部分,其通过手性中心的构型翻转形成)。

[0136] 本发明的DPP-4抑制剂的其它特性可为以下的一种或多种：快速达到稳态（例如，在用治疗口服剂量治疗的第二天与第五天间达到稳态血浆浓度（>90%的稳态血浆浓度））、很少蓄积（例如，在治疗口服剂量下平均蓄积比 $RA_{AUC} \leq 1.4$ ），和/或保持DPP-4抑制的长效作用（优选在每天使用一次时），（例如，在治疗口服剂量水平具有几乎完全（>90%）DPP-4抑制、在每天一次摄取治疗口服药物剂量后经24小时时间间隔有>80%抑制）、在治疗剂量水平餐后2小时血糖波动显著降低达 $\geq 80\%$ （在治疗的第一天时即已达到此降低），且在第一天尿中所排泄无变化母体化合物的蓄积量低于所给予剂量的1%且在稳态下增加至不超过约3-6%。

[0137] 因此，例如，本发明的DPP-4抑制剂的特征在于所述DPP-4抑制剂具有主要非肾脏排出途径，即所述DPP-4抑制剂非实质或仅有一小部分（例如，<10%、优选<7%，例如约5%的所给予的口服剂量，优选口服治疗剂量）经肾排泄（例如根据放射性标记碳（ ^{14}C ）物质口服剂量的消除测量）。

[0138] 此外，本发明的DPP-4抑制剂的特征在于所述DPP-4抑制剂基本上或主要经肝或粪便排泄（例如根据放射性标记碳（ ^{14}C ）物质口服剂量的消除测量）。

[0139] 此外，本发明的DPP-4抑制剂的特征在于所述DPP-4抑制剂主要以母体药物无变化地排泄（例如，在口服给予放射性标记碳（ ^{14}C ）物质后，尿及粪便中所排泄的放射性平均为>70%或>80%或优选90%），所述DPP-4抑制剂非实质或仅有一小部分经新陈代谢消除，和/或所述DPP-4抑制剂的主要代谢产物在药理上无活性或具有相对较宽治疗窗。

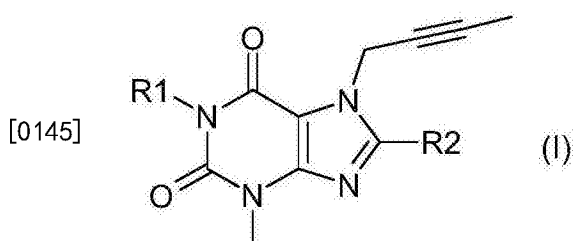
[0140] 另外，本发明的DPP-4抑制剂的特征在于所述DPP-4抑制剂不显著损伤伴有慢性肾功能不全（例如轻度、中度或重度肾受损或末期肾病）的II型糖尿病患者的肾小球和/或肾小管功能，和/或患有轻度或中度肾受损的II型糖尿病患者的血浆中的所述DPP-4抑制剂最低含量与肾功能正常的患者中的含量相当，和/或所述DPP-4抑制剂不需要为伴有慢性肾功能受损（例如轻度、中度或重度肾受损或末期肾病，优选与肾受损阶段无关）的II型糖尿病患者调整剂量。

[0141] 另外，本发明的DPP-4抑制剂的特征在于所述DPP-4抑制剂在以下剂量时提供最低有效剂量：在药物浓度波谷（最后给药24小时后）时，在>80%的患者中产生>50%的DPP-4活性抑制的剂量，和/或所述DPP-4抑制剂在以下剂量时提供完全有效剂量：在药物浓度波谷（最后给药24小时后）时，在>80%的患者中产生>80%的DPP-4活性抑制的剂量。

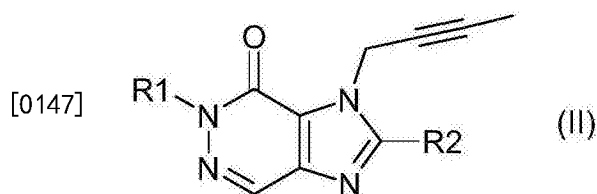
[0142] 此外，本发明DPP-4抑制剂的特征可在于：适用于确诊患有肾受损和/或有出现肾并发症风险的II型糖尿病患者，例如患有糖尿病肾病（包括慢性及进行性肾功能不全、白蛋白尿、蛋白尿、体内液体潴留（水肿）和/或高血压）或有糖尿病性肾病风险的患者。

[0143] 在第一个实施方式（实施方式A）中，在本发明上下文中DPP-4抑制剂为以下DPP-4抑制剂中的任一种：

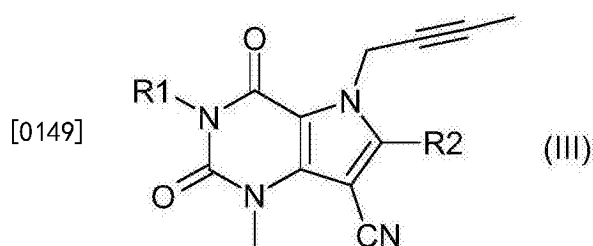
[0144] 式（I）



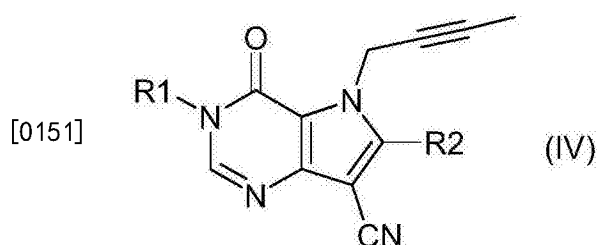
[0146] 或式 (II)



[0148] 或式 (III)



[0150] 或式 (IV)



[0152] 其中R1表示([1,5]二氮杂萘-2-基)甲基、(喹唑啉-2-基)甲基、(喹喔啉-6-基)甲基、(4-甲基-喹唑啉-2-基)甲基、2-氰基-苄基、(3-氰基-喹啉-2-基)甲基、(3-氰基-吡啶-2-基)甲基、(4-甲基-嘧啶-2-基)甲基或(4,6-二甲基-嘧啶-2-基)甲基,且R2表示3-(R)-氨基-哌啶-1-基、(2-氨基-2-甲基-丙基)-甲基氨基或(2-(S)-氨基-丙基)-甲基氨基,或其药学上可接受盐。

[0153] 在第二实施方式(实施方式B)中,在本发明上下文中DPP-4抑制剂选自以下的DPP-4抑制剂:西他列汀(sitagliptin)、维格列汀(vildagliptin)、萨格列汀(saxagliptin)、阿格列汀(alogliptin)、杰格列汀(gemigliptin),

[0154] (2S)-1-{[2-(5-甲基-2-苯基-咪唑-4-基)-乙基氨基]-乙酰基}-吡咯烷-2-甲腈,

[0155] (2S)-1-{[1,1-二甲基-3-(4-吡啶-3-基-咪唑-1-基)-丙基氨基]-乙酰基}-吡咯烷-2-甲腈,

[0156] (S)-1-((2S,3S,11bS)-2-氨基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-基)-4-氟甲基-吡咯烷-2-酮,

[0157] (3,3-二氟吡咯烷-1-基)-((2S,4S)-4-(4-(嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)吡咯烷-2-基)甲酮,

[0158] (1((3S,4S)-4-氨基-1-(4-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)-1,3,5-三嗪-2-基)吡咯烷-3-基)-5,5-二氟哌啶-2-酮,

[0159] (2S,4S)-1-{2-[(3S,1R)-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基甲基)环戊基氨基]-乙酰基}-4-氟吡咯烷-2-甲腈,

[0160] (R)-2-[6-(3-氨基-哌啶-1-基)-3-甲基-2,4-二氧代-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基甲基]-4-氟-苄腈,

[0161] 5-{(S)-2-[2-((S)-2-氰基-吡咯烷-1-基)-2-氧代-乙基氨基]-丙基}-5-(1H-四唑-5-基)-10,11-二氢-5H-二苯并[a,d]环庚三烯-2,8-二甲酸双-二甲基酰胺,

[0162] 3-{(2S,4S)-4-[4-(3-甲基-1-苯基-1H-吡唑-5-基)哌嗪-1-基]吡咯烷-2-基羰基}噻唑烷,

[0163] [(2R)-1-{[(3R)-吡咯烷-3-基氨基]乙酰基}吡咯烷-2-基]硼酸,

[0164] (2S,4S)-1-[2-[4-乙氧基羰基二环[2.2.2]辛-1-基)氨基]乙酰基]-4-氟吡咯烷-2-甲腈,

[0165] 2-({6-[(3R)-3-氨基-3-甲基哌啶-1-基]-1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲基)-4-氟苄腈,

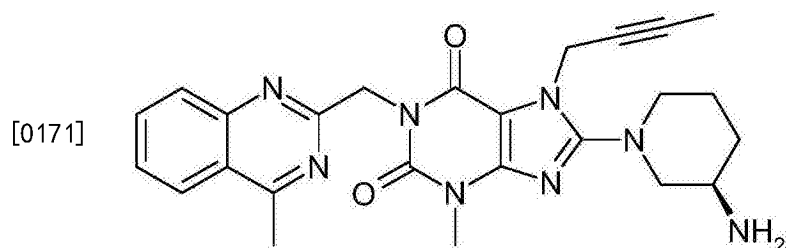
[0166] 6-[(3R)-3-氨基-哌啶-1-基]-5-(2-氯-5-氟-苄基)-1,3-二甲基-1,5-二氢-吡咯并[3,2-d]嘧啶-2,4-二酮,以及

[0167] (S)-2-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-甲酸{2-[(2-氰基吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基氨基]-2-甲基丙基}酰胺;

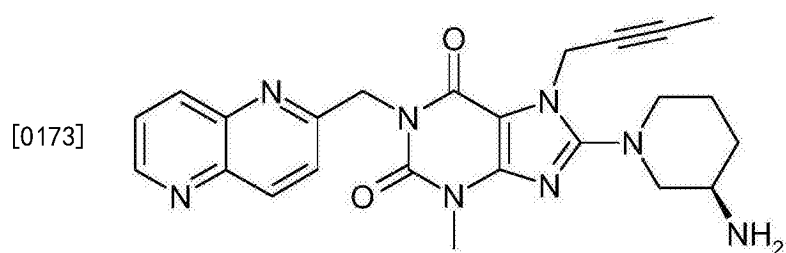
[0168] 或其药学上可接受盐。

[0169] 关于第一个实施方式(实施方式A),优选的DPP-4抑制剂为以下化合物中的任一种或全部及其药学上可接受盐:

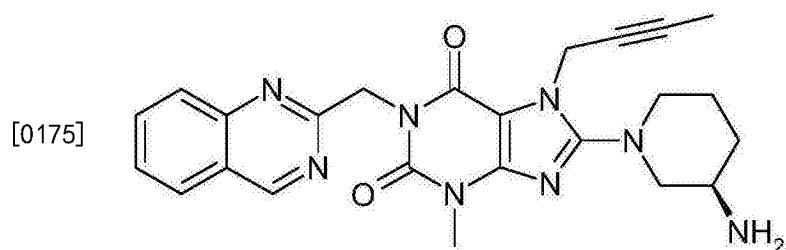
[0170] • 1-[(4-甲基-喹唑啉-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-(3-(R)-氨基-哌啶-1-基)-黄嘌呤(参照WO 2004/018468,实施例2(142)):



[0172] • 1-[(1,5)二氮杂萘-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-((R)-3-氨基-哌啶-1-基)-黄嘌呤(参照WO 2004/018468,实施例2(252)):



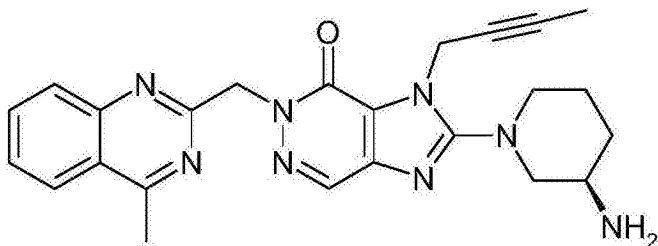
[0174] • 1-[(喹唑啉-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-((R)-3-氨基-哌啶-1-基)-黄嘌呤(参照WO 2004/018468,实施例2(80)):



[0176] • 2-((R)-3-氨基-哌啶-1-基)-3-(丁-2-炔基)-5-(4-甲基-喹唑啉-2-基甲基)-

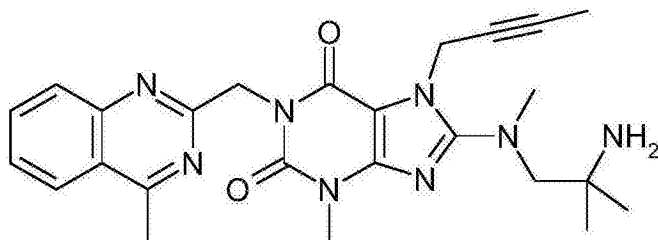
3,5-二氢-咪唑并[4,5-d]哒嗪-4-酮(参照W0 2004/050658,实施例136):

[0177]



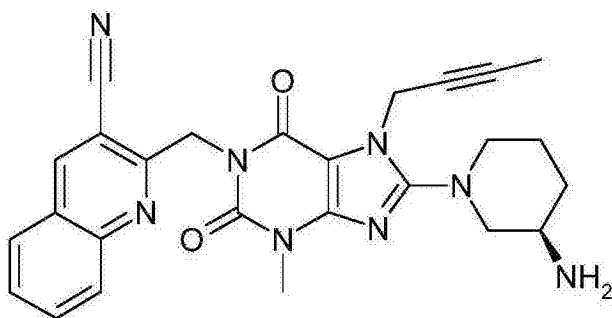
[0178] • 1-[(4-甲基-咪唑啉-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-[(2-氨基-2-甲基-丙基)-甲基氨基]-黄嘌呤(参照W0 2006/029769,实施例2(1)):

[0179]



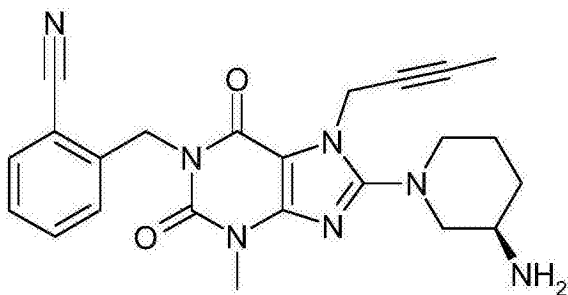
[0180] • 1-[(3-氰基-咪唑啉-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-((R)-3-氨基-哌啶-1-基)-黄嘌呤(参照W0 2005/085246,实施例1(30)):

[0181]



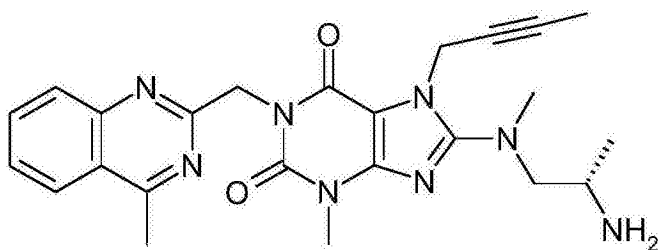
[0182] • 1-(2-氰基-苄基)-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-((R)-3-氨基-哌啶-1-基)-黄嘌呤(参照W0 2005/085246,实施例1(39)):

[0183]

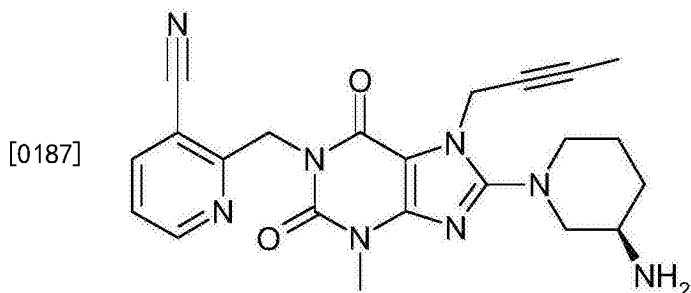


[0184] • 1-[(4-甲基-咪唑啉-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-[(S)-2-氨基-丙基)-甲基氨基]-黄嘌呤(参照W0 2006/029769,实施例2(4)):

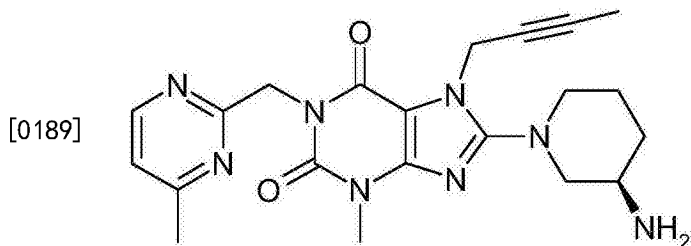
[0185]



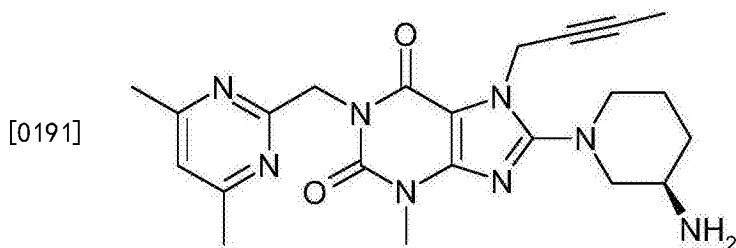
[0186] • 1-[(3-氰基-吡啶-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-((R)-3-氨基-哌啶-1-基)-黄嘌呤(参照WO 2005/085246,实施例1(52)):



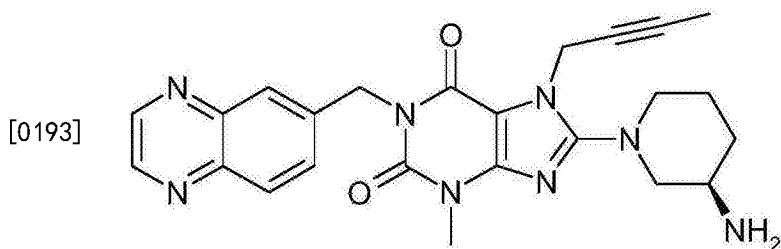
[0188] • 1-[(4-甲基-嘧啶-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-((R)-3-氨基-哌啶-1-基)-黄嘌呤(参照WO 2005/085246,实施例1(81)):



[0190] • 1-[(4,6-二甲基-嘧啶-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-((R)-3-氨基-哌啶-1-基)-黄嘌呤(参照WO 2005/085246,实施例1(82)):



[0192] • 1-[(喹啉-6-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-((R)-3-氨基-哌啶-1-基)-黄嘌呤(参照WO 2005/085246,实施例1(83)):



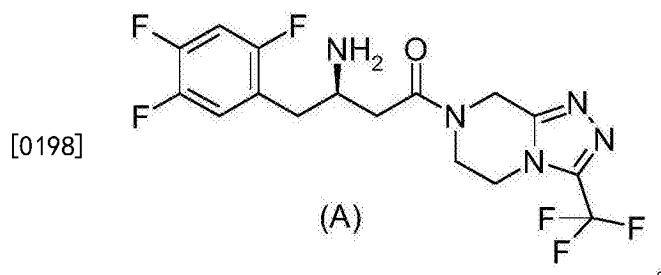
[0194] 这些DPP-4抑制剂不同于结构上相当的DPP-4抑制剂,因为当与其它药学活性物质组合时,其将优越效能及长效作用与有利的药理学特性、受体选择性及有利的副作用性质组合或带来意想不到的治疗优点或改善。其制备公开在所提及的公开文件中。

[0195] 在本发明实施方式A的上述DPP-4抑制剂中,更优选的DPP-4抑制剂为1-[(4-甲基-喹啉-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-((R)-3-氨基-哌啶-1-基)-黄嘌呤,特别是其游离碱(其还称为利格列汀或BI 1356)。

[0196] 作为其它DPP-4抑制剂,可以提及以下化合物:

[0197] -西他列汀(MK-0431),其具有以下结构式A,其为(3R)-3-氨基-1-[3-(三氟甲基)-

5,6,7,8-四氢-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟苯基)丁-1-酮,还称为(2R)-4-氧代-4-[3-(三氟甲基)-5,6-二氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基]-1-(2,4,5-三氟苯基)丁-2-胺,

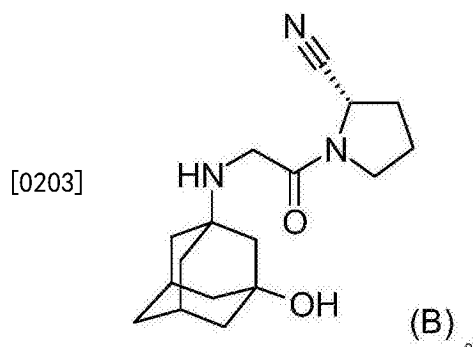


[0199] 在一个实施方式中,西他列汀呈其磷酸二氢盐的形式,即磷酸西他列汀。在另一个实施方式中,磷酸西他列汀呈结晶无水合物或单水合物的形式。此类实施方式指磷酸西他列汀单水合物。西他列汀游离碱及其药学上可接受盐公开在美国专利6,699,871中及公开在W0 03/004498的实施例7中。结晶磷酸西他列汀单水合物公开在W0 2005/003135及W0 2007/050485中。

[0200] 因此,例如关于有关该化合物或其盐的制备、配制或使用方法的细节,可参考这些文件。

[0201] 西他列汀的片剂制剂可以商品名Januvia[®]购得。西他列汀/二甲双胍组合的片剂制剂可以商品名Janumet[®]购得。

[0202] -维格列汀(LAF-237),其具有以下结构式B,其为(2S)-{[(3-羟基金刚烷-1-基)氨基]乙酰基}吡咯烷-2-甲腈,还称为(S)-1-[(3-羟基-1-金刚烷基)氨基]乙酰基-2-氰基-吡咯烷,



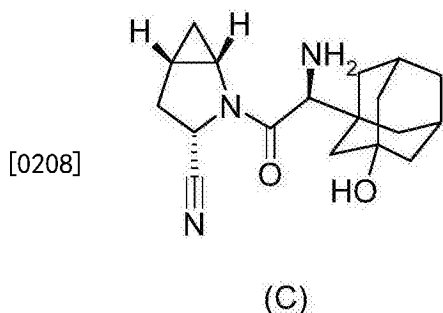
[0204] 维格列汀具体公开在美国专利6,166,063中及公开在W0 00/34241的实施例1中。维格列汀的具体盐公开在W0 2007/019255中。维格列汀的结晶形式以及维格列汀片剂制剂公开在W0 2006/078593中。维格列汀可如W0 00/34241或W0 2005/067976中所述配制。改良释放的维格列汀制剂公开在W0 2006/135723中。

[0205] 因此,例如关于有关该化合物或其盐的制备、配制或使用方法的细节,可参考这些文件。

[0206] 维格列汀的片剂制剂预期可以商品名Galvus[®]购得。维格列汀/二甲双胍组合的片剂制剂可以商品名Eucreas[®]购得。

[0207] -萨格列汀(BMS-477118),其具有以下结构式C,其为(1S,3S,5S)-2-{(2S)-2-氨基-2-(3-羟基金刚烷-1-基)乙酰基}-2-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-甲腈,还称为(S)-3-羟基

金刚烷基甘氨酸-L-顺式-4,5-亚甲基吡咯烷-2-甲腈(methanoprolinenitrile),

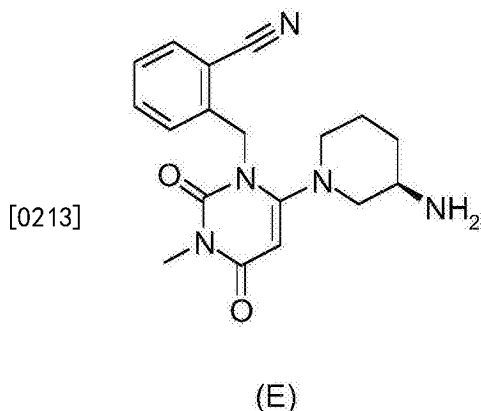


[0209] 萨格列汀具体公开在美国专利6,395,767及WO 01/68603的实施例60中。

[0210] 在一个实施方式中,萨格列汀呈其HCl盐或其单苯甲酸盐形式,如WO 2004/052850中所公开。在另一个实施方式中,萨格列汀呈游离碱形式。在另一个实施方式中,萨格列汀呈游离碱的单水合物形式,如WO 2004/052850中所公开。萨格列汀的HCl盐及游离碱的结晶形式公开在WO 2008/131149中。制备萨格列汀的方法还公开在WO 2005/106011及WO 2005/115982中。萨格列汀可以片剂形式配制,如WO 2005/117841中所述。

[0211] 因此,例如关于有关该化合物或其盐的制备、配制或使用方法的细节,可参考这些文件。

[0212] -阿格列汀(SYR-322),其具有以下结构式E,其为2-({6-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-3-甲基-2,4-二氧化-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基}甲基)苄腈



[0214] 阿格列汀具体公开在US 2005/261271、EP 1586571及WO 2005/095381中。

[0215] 在一个实施方式中,阿格列汀呈其苯甲酸盐、其盐酸盐或其甲磺酸盐的形式,各如WO 2007/035629中所公开。此类实施方式指苯甲酸阿格列汀。苯甲酸阿格列汀的多晶型公开在WO 2007/035372中。制备阿格列汀的方法公开在WO 2007/112368中且特别公开在WO 2007/035629中。阿格列汀(即其苯甲酸盐)可以片剂形式配制并给予,如WO 2007/033266中所述。阿格列汀/吡格列酮的固体制剂及其制备和用途公开在WO 2008/093882中。阿格列汀/二甲双胍的固体制剂及其制备和用途公开在WO 2009/011451中。

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

[0217] -(2S)-1-{[2-(5-甲基-2-苯基-咪唑-4-基)-乙基氨基]-乙酰基}-吡咯烷-2-甲腈或其药学上可接受盐,优选为甲磺酸盐,或

[0218] (2S)-1-{[1,1-二甲基-3-(4-吡啶-3-基-咪唑-1-基)-丙基氨基]-乙酰基}-吡咯

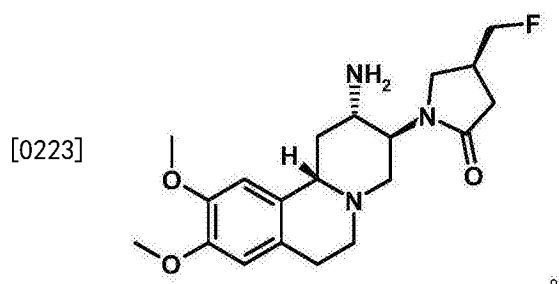
烷-2-甲腈或其药学上可接受盐:

[0219] 这些化合物及其制备方法公开在W0 03/037327中。

[0220] 前一化合物的甲磺酸盐以及其结晶多晶型公开在W0 2006/100181中。后一化合物的富马酸盐以及其结晶多晶型公开在W0 2007/071576中。这些化合物可以药物组合物形式配制,如W0 2007/017423中所述。

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

[0222] -(S)-1-((2S,3S,11bS)-2-氨基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-基)-4-氟甲基-吡咯烷-2-酮(还称为卡格列汀(carmegliptin))或其药学上可接受盐:



[0224] 该化合物及其制备方法公开在W0 2005/000848中。制备此化合物(尤其是其二盐酸盐)的方法还公开在W0 2008/031749、W0 2008/031750及W0 2008/055814中。此化合物可以药物组合物形式配制,如W0 2007/017423中所述。

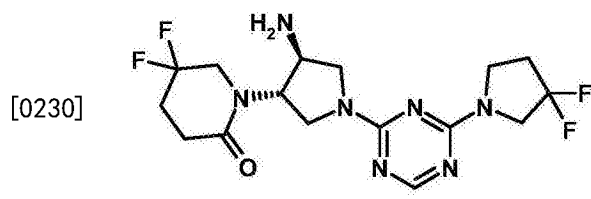
[0225] 因此,例如关于有关该化合物或其盐的制备、配制或使用方法的细节,可参考这些文件。

[0226] -(3,3-二氟吡咯烷-1-基)-((2S,4S)-4-(4-(嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)吡咯烷-2-基)甲酮(还称为戈塞列汀(gosogliptin))或其药学上可接受盐:

[0227] 该化合物及其制备方法公开在W0 2005/116014及US 7291618中。

[0228] 因此,例如关于有关该化合物或其盐的制备、配制或使用方法的细节,可参考这些文件。

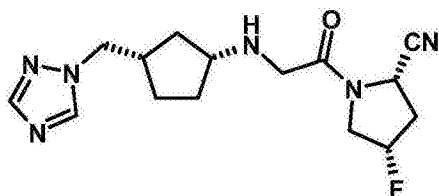
[0229] -(1((3S,4S)-4-氨基-1-(4-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)-1,3,5-三嗪-2-基)吡咯烷-3-基)-5,5-二氟哌啶-2-酮或其药学上可接受盐:



[0231] 该化合物及其制备方法公开在W0 2007/148185及US 20070299076中。因此,例如关于有关该化合物或其盐的制备、配制或使用方法的细节,可参考这些文件。

[0232] -(2S,4S)-1-{2-[(3S,1R)-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基甲基)环戊基氨基]-乙酰基}-4-氟吡咯烷-2-甲腈(也称为美格列汀(melogliptin))或其药学上可接受盐:

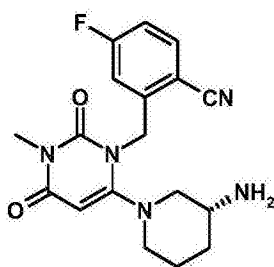
[0233]



[0234] 该化合物及其制备方法公开在W0 2006/040625及W0 2008/001195中。具体要求保护的盐包括甲磺酸盐及对甲苯磺酸盐。因此,例如关于有关该化合物或其盐的制备、配制或使用方法的细节,可参考这些文件。

[0235] - (R) -2-[6-(3-氨基-哌啶-1-基)-3-甲基-2,4-二氧化-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基甲基]-4-氟-苄腈或其药学上可接受盐:

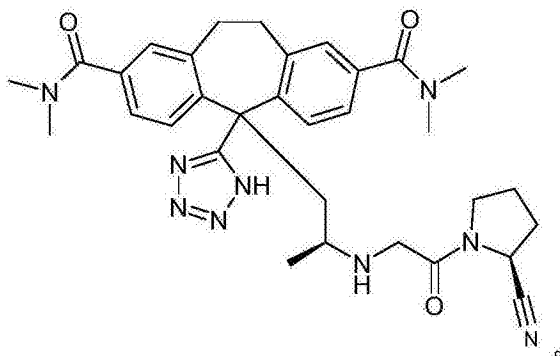
[0236]



[0237] 该化合物及其制备方法和用途公开在W0 2005/095381、US 2007060530、W0 2007/033350、W0 2007/035629、W0 2007/074884、W0 2007/112368、W0 2008/033851、W0 2008/114800及W0 2008/114807中。具体要求保护的盐包括琥珀酸盐(W0 2008/067465)、苯甲酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐、(R)-扁桃酸盐及盐酸盐。因此,例如关于有关该化合物或其盐的制备、配制或使用方法的细节,可参考这些文件。

[0238] -5-{(S)-2-[2-((S)-2-氰基-吡咯烷-1-基)-2-氧代-乙基氨基]-丙基}-5-(1H-四唑-5-基)-10,11-二氢-5H-二苯并[a,d]环庚三烯-2,8-二甲酸双-二甲基酰胺或其药学上可接受盐:

[0239]



[0240] 该化合物及其制备方法公开在W0 2006/116157及US 2006/270701中。因此,例如关于有关该化合物或其盐的制备、配制或使用方法的细节,可参考这些文件。

[0241] -3-{(2S,4S)-4-[4-(3-甲基-1-苯基-1H-吡唑-5-基)哌嗪-1-基]吡咯烷-2-基羰基}噻唑烷(还称为特力列汀(teneligliptin))或其药学上可接受盐:

[0242] 该化合物及其制备方法公开在W0 02/14271中。具体盐公开在W0 2006/088129及W0 2006/118127中(尤其包括盐酸盐、氢溴酸盐)。使用此化合物的组合疗法公开在W0 2006/129785中。因此,例如关于有关该化合物或其盐的制备、配制或使用方法的细节,可参

考这些文件。

[0243] -[(2R)-1-{[(3R)-吡咯烷-3-基氨基]乙酰基}吡咯烷-2-基]硼酸(还称为度格列汀(dutogliptin))或其药学上可接受盐:

[0244] 该化合物及其制备方法公开在WO 2005/047297、WO 2008/109681及WO 2009/009751中。具体盐公开在WO 2008/027273中(包括柠檬酸盐、酒石酸盐)。此化合物的制剂公开在WO 2008/144730中。度格列汀(呈其酒石酸盐形式)与二甲双胍的制剂公开在WO 2009/091663中。因此,例如关于有关该化合物或其盐的制备、配制或使用方法的细节,可参考这些文件。

[0245] -(2S,4S)-1-[2-[(4-乙氧基羰基二环[2.2.2]辛-1-基)氨基]乙酰基]-4-氟吡咯烷-2-甲腈(还称为拜格列汀(bisegliptin))或其药学上可接受盐:

[0246] 该化合物及其制备方法公开在WO 2005/075421、US 2008/146818及WO 2008/114857中。因此,例如关于有关该化合物或其盐的制备、配制或使用方法的细节,可参考这些文件。

[0247] -2-({6-[(3R)-3-氨基-3-甲基哌啶-1-基]-1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲基)-4-氟苄腈或其药学上可接受盐,或6-[(3R)-3-氨基-哌啶-1-基]-5-(2-氯-5-氟-苄基)-1,3-二甲基-1,5-二氢-吡咯并[3,2-d]嘧啶-2,4-二酮或其药学上可接受盐:

[0248] 这些化合物及其制备方法分别公开在WO 2009/084497及WO 2006/068163中。使用此两种化合物中后一者的组合治疗公开在WO 2009/128360中。因此,例如关于有关这些化合物或其盐的制备、配制或使用方法的细节,可参考这些文件。

[0249] -(S)-2-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-甲酸{2-[(2-氰基吡咯烷-1-基)-2-氧代乙氨基]-2-甲基丙基}酰胺(还称为安格列汀(anagliptin))或其药学上可接受的盐:

[0250] 此化合物及其制备方法公开在WO 2004/067509中。使用此化合物的组合治疗公开在WO 2009/139362中。因此,例如关于有关这些化合物或其盐的制备、配制或使用方法的细节,可参考这些文件。

[0251] 优选地,本发明的DPP-4抑制剂选自组G1,其包括利格列汀、西他列汀、维格列汀、阿格列汀、萨格列汀、特力列汀、安格列汀、杰格列汀和度格列汀,或上述一种DPP-4抑制剂的药学上可接受的盐,或其前药。

[0252] 本发明尤其优选的DPP-4抑制剂为利格列汀。如本文所用的术语“利格列汀”是指利格列汀及其药学上可接受的盐,包括其水合物及溶剂合物,及其结晶形式,利格列汀优选指1-[(4-甲基-噻唑啉-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-(3-(R)-氨基-哌啶-1-基)-黄嘌呤。结晶形式公开在WO 2007/128721中。制备利格列汀的方法公开在例如专利申请WO 2004/018468及WO 2006/048427中。利格列汀与结构上相当的DPP-4抑制剂不同,因为其在单一或双重或三重组合治疗中,合并特殊效能及长效作用与有利的药理学特性、受体选择性及有利的副作用性质或产生出乎意料的治疗优势或改善。

[0253] 为避免任何疑问,上文和下文引用的与具体DPP-4抑制剂相关之前述各文献的公开内容以其全文引入本文作为参考。

[0254] 本发明含义内的长效胰岛素包括但不限于上下文所提及的任何长效胰岛素,优选皮下活性的长效胰岛素。

[0255] 长效胰岛素的实例可包括(组G2):甘精胰岛素;地特胰岛素;德谷胰岛素;如W0 2009/152128所公开的用高分子量聚(乙二醇)衍生物进行聚乙二醇化的赖脯胰岛素;呈 Gly^{A21}、Arg^{B31}、Arg^{B32}-NH₂人胰岛素形式的酰胺化的甘精胰岛素;Lys^{B29}(N^ε-石胆酰基-γ-Glu)去(B30)人胰岛素;N^εB29-ω-羧基十五酰基-γ-氨基-丁酰基去(B30)人胰岛素;如W02009/087082所公开的酰胺化的胰岛素类似物(尤其选自其中权利要求14的胰岛素类似物),或如W02009/087081所公开的酰胺化的胰岛素类似物(尤其选自其中权利要求16的胰岛素类似物)。

[0256] 本发明长效胰岛素的优选实例为甘精胰岛素、地特胰岛素及德谷胰岛素。

[0257] 除非另外说明,否则根据本发明,应当理解,上下文中所提及的活性药物(包括DPP-4抑制剂及长效胰岛素类似物)的定义还可包括其药学上可接受的盐及其前药、水合物、溶剂合物及多晶型形式。尤其地,本文所给出的治疗剂的术语是指各别活性药物。关于其盐、水合物及多晶型形式,特别提及本文涉及的那些。

[0258] 在一个实施方式中,本发明的组合、组合物、方法及用途涉及以下组合,其中DPP-4抑制剂及长效胰岛素优选选自表1中的条目:

[0259] 表1:

[0260]

DPP-4 抑制剂	长效胰岛素
选自实施方式 A	选自组 G2
选自实施方式 A	甘精胰岛素
选自实施方式 A	地特胰岛素
选自实施方式 A	德谷胰岛素
选自实施方式 B	选自组 G2
选自实施方式 B	甘精胰岛素
选自实施方式 B	地特胰岛素
选自实施方式 B	德谷胰岛素
选自组 G1	选自组 G2
选自组 G1	甘精胰岛素
选自组 G1	地特胰岛素
选自组 G1	德谷胰岛素
选自组 G1 加二甲双胍	选自组 G2
选自组 G1 加二甲双胍	甘精胰岛素
选自组 G1 加二甲双胍	地特胰岛素
选自组 G1 加二甲双胍	德谷胰岛素
选自组 G1 加吡格列酮	选自组 G2
选自组 G1 加吡格列酮	甘精胰岛素
选自组 G1 加吡格列酮	地特胰岛素
选自组 G1 加吡格列酮	德谷胰岛素
利格列汀	选自组 G2
利格列汀	甘精胰岛素
利格列汀	地特胰岛素
利格列汀	德谷胰岛素
利格列汀与二甲双胍组合	选自组 G2

[0261]	利格列汀与二甲双胍组合	甘精胰岛素
	利格列汀与二甲双胍组合	地特胰岛素
	利格列汀与二甲双胍组合	德谷胰岛素
	利格列汀与吡格列酮组合	选自组 G2
	利格列汀与吡格列酮组合	甘精胰岛素
	利格列汀与吡格列酮组合	地特胰岛素
	利格列汀与吡格列酮组合	德谷胰岛素

[0262] 在一个具体实施方式(实施方式E)中,本发明的组合、组合物、方法及用途涉及其中DPP-4抑制剂为利格列汀的组合。根据该具体实施方式(实施方式E),长效胰岛素优选选自表2中的条目E1至E3:

[0263] 表2:

[0264]

实施方式	长效胰岛素
E1	甘精胰岛素
E2	地特胰岛素
E3	德谷胰岛素

[0265] 在本发明的范围内,应当理解,本发明的组合、组合物或组合用途可认为同时、依次或单独给药活性组分或成分。

[0266] 在上下文中,本发明含义内的“组合”或“组合的”可包括但不限于固定及非固定(例如游离)形式(包括试剂盒)及用途,例如同时、依次或单独使用组分或成分。

[0267] 本发明还提供多部分试剂盒或组合治疗产品,其包含

[0268] a) 包含如本文所定义的DPP-4抑制剂,以及任选地一种或多种药学上可接受的载体和/或稀释剂的药物组合物,以及

[0269] b) 包含如本文所定义的长效胰岛素的药物组合物。

[0270] 本发明还提供试剂盒,其包含

[0271] a) 如本文所定义的DPP-4抑制剂,以及

[0272] b) 如本文所定义的长效胰岛素,

[0273] 以及任选地指导组合使用DPP-4抑制剂及长效胰岛素(例如同时、单独、依次或按时序交错(chronologically staggered))的说明书,例如用于本发明的目的,例如用于治疗(人)患者的II型糖尿病。

[0274] 本发明还提供药物组合物或固定剂量复方制剂(fixed dose combination),其包含

[0275] a) 如本文所定义的DPP-4抑制剂,以及

[0276] b) 如本文所定义的长效胰岛素,

[0277] 以及任选地一种或多种药学上可接受的载体和/或稀释剂。

[0278] 本发明还提供用于全身使用的经皮或皮下(可注射)药物组合物、递送系统或装置,其包含

[0279] a) 如本文所定义的DPP-4抑制剂,以及任选地

[0280] b) 如本文所定义的长效胰岛素,

[0281] 以及任选地一种或多种药学上可接受的载体和/或稀释剂。

[0282] 本发明的组合给药可通过一起给药活性组分或成分进行,例如通过将其以一种单一或两种分别的制剂或剂型同时给药。或者,给药可通过以两种分别的制剂或剂型依次,例如相继给药活性组分或成分来进行。

[0283] 对于本发明的组合治疗,活性组分或成分可单独给药(这表明其单独地配制)或配制于一起(这表明其配制于同一制剂或同一剂型中)。因此,给药本发明组合的一种要素可在给药该组合的另一种要素之前、同时或之后进行。在一个实施方式中,对于本发明的组合治疗,DPP-4抑制剂及长效胰岛素以不同制剂或不同剂型给药。在另一个实施方式中,对于本发明的组合治疗,DPP-4抑制剂及长效胰岛素以同一制剂或同一剂型剂型给药。

[0284] 除非另外说明,否则组合治疗可指一线、二线或三线治疗,或起始或追加组合治疗或替代治疗。

[0285] 关于实施方式A,用于合成本发明实施方式A的DPP-4抑制剂的方法已为技术人员所已知。有利地,本发明实施方式A的DPP-4抑制剂可使用如文献中所述的合成方法来制备。因此,例如,式(I)的嘌呤衍生物可如WO 2002/068420、WO 2004/018468、WO 2005/085246、WO 2006/029769或WO 2006/048427中所述来获得,其公开内容在此引入作为参考。式(II)的嘌呤衍生物可如例如WO 2004/050658或WO 2005/110999中所述获得,其公开内容在此引入作为参考。式(III)和式(IV)的嘌呤衍生物可如例如WO 2006/068163、WO 2007/071738或WO 2008/017670中所述获得,其公开内容在此引入作为参考。上文特别提及的那些DPP-4抑制剂的制备公开在与本发明相关的所提及的公开文件中。具体DPP-4抑制剂的多晶形晶体修饰及制剂分别公开在WO 2007/128721及WO 2007/128724中,其公开内容在此引入作为参考。特定DPP-4抑制剂与二甲双胍或其它组合药物的制剂公开在WO 2009/121945中,以其全文引入本文作为参考。

[0286] 利格列汀/二甲双胍IR(立即释放)的双重固定组合(片剂)的典型剂量规格为2.5mg/500mg、2.5mg/850mg及2.5mg/1000mg,其可每天给药1至3次,尤其每天两次。

[0287] 利格列汀/二甲双胍XR(延长释放)的双重固定组合(片剂)的典型剂量规格为5mg/500mg、5mg/1000mg及5mg/1500mg(每一个片剂)或2.5mg/500mg、2.5mg/750mg及2.5mg/1000mg(每两个片剂),其可每天给药1至2次,尤其每天一次,优选晚上伴随晚餐服用。

[0288] 本发明还提供如本文所定义的DPP-4抑制剂,其与二甲双胍一起用于(追加或起始)组合治疗中(例如盐酸二甲双胍的每天总量为500mg至2000mg,例如500mg、850mg或1000mg,每天一次或两次)。

[0289] 关于实施方式B,用于合成实施方式B的DPP-4抑制剂的方法公开在科学文献中和/或公开专利文件、特别是本文所引用的那些文件中。

[0290] 本发明组合的要素可通过各种方式,例如通过口服、含服、舌下、经肠、肠胃外(例如经皮、肌肉内或皮下)、吸入(例如液体或粉末吸入、气雾剂)、肺部、鼻内(例如喷雾)、腹膜内、阴道内、直肠内或局部给药途径来给药,且可单独或一起配制为含有适于各给药途径的常规药学上可接受的无毒载体、佐剂及载剂(vehicle)的合适剂量单位制剂。

[0291] 在一优选实施方式中,本发明组合的组分DPP-4抑制剂优选口服给药。在另一优选实施方式中,组合的组分长效胰岛素优选通过注射(优选皮下)给药。在另一个实施方式中,组合的组分长效胰岛素通过经皮递送系统给药。

[0292] DPP-4抑制剂的合适剂量及剂型可由本领域技术人员确定且可包括本文或相关参考文献中所述的那些剂量及剂型。

[0293] 对于在温血脊椎动物(特别是人)中的医药应用而言,本发明化合物通常以0.001-100mg/kg体重、优选地以0.01-15mg/kg或0.1-15mg/kg的剂量使用,在每一情形下每天使用1-4次。出于此目的,任选与其它活性物质组合的化合物可与一种或多种惰性常规的载体和/或稀释剂一起掺入,例如与玉米淀粉、乳糖、葡萄糖、微晶纤维素、硬脂酸镁、聚乙烯吡咯烷酮、柠檬酸、酒石酸、水、水/乙醇、水/甘油、水/山梨糖醇、水/聚乙二醇、丙二醇、十六烷基硬脂醇、羧甲基纤维素或脂肪物质(例如,硬脂肪)或其合适的混合物一起掺入到常规的盖仑制剂(例如,素片或包衣片、胶囊、粉剂、悬浮液或栓剂)中。

[0294] 因此,包含如本文所定义DPP-4抑制剂的本发明药物组合物由技术人员使用如本领域且适于所需给药途径的所述药学上可接受的制剂赋形剂制备。这些赋形剂的实例包括但不限于稀释剂、粘合剂、载体、填充剂、润滑剂、流动促进剂、结晶延缓剂、崩解剂、增溶剂、着色剂、pH调节剂、表面活性剂及乳化剂。

[0295] 本发明DPP-4抑制剂的口服制剂或剂型可根据已知技术来制备。

[0296] 用于实施方式A化合物的合适的稀释剂的实例包括纤维素粉末、磷酸氢钙、赤藻糖醇、低取代的羟丙基纤维素、甘露糖醇、预胶化淀粉或木糖醇。

[0297] 用于实施方式A化合物的合适的润滑剂的实例包括滑石、聚乙二醇、山嵛酸钙、硬脂酸钙、氢化蓖麻油或硬脂酸镁。

[0298] 用于实施方式A化合物的合适的粘合剂的实例包括共聚维酮(乙烯基吡咯烷酮与其它乙烯基衍生物的共聚物)、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、羟丙基纤维素(HPC)、聚乙烯吡咯烷酮(聚维酮)、预胶化淀粉,或低取代的羟丙基纤维素(L-HPC)。

[0299] 用于实施方式A化合物的合适的崩解剂的实例包括玉米淀粉或交联维酮。

[0300] 制备本发明实施方式A的DPP-4抑制剂的药物制剂的合适的方法为:

[0301] ●将与合适的压片赋形剂呈粉末混合物形式的活性物质直接压片;

[0302] ●用合适的赋形剂制粒,随后与合适的赋形剂混合,随后压片以及薄膜包衣;或

[0303] ●将粉末混合物或颗粒包装成胶囊。

[0304] 合适的制粒方法为:

[0305] ●在强力混合器中湿法制粒,随后通过流化床干燥;

[0306] ●一罐式制粒(one-pot granulation);

[0307] ●流化床制粒;或

[0308] ●用合适的赋形剂干法制粒(例如,通过滚筒压缩)且随后压片或包装成胶囊。

[0309] 本发明实施方式A的DPP-4抑制剂的示例性组合物(例如片芯)包含第一稀释剂甘露糖醇、具有额外粘合剂特性的作为第二稀释剂的预胶化淀粉、粘合剂聚维酮、崩解剂玉米淀粉,以及作为润滑剂的硬脂酸镁,其中聚维酮和/或玉米淀粉为可选的。

[0310] 本发明实施方式A的DPP-4抑制剂的片剂可经薄膜包衣,薄膜包衣优选包含羟丙基甲基纤维素(HPMC)、聚乙二醇(PEG)、滑石、二氧化钛及氧化铁(例如红色和/或黄色)。

[0311] 在另一个实施方式中,本发明组合的组分DPP-4抑制剂通过注射(优选皮下)给药。在另一个实施方式中,组合的组分长效胰岛素优选也通过注射(优选皮下)给药。在另一个实施方式中,组合的组分长效胰岛素通过经皮递送系统给药。

[0312] 本发明的长效胰岛素和/或DPP-4抑制剂的可注射制剂(尤其用于皮下使用)可根据已知制剂技术,例如使用合适的液体载体(其通常包含无菌水)及任选地其它添加剂(例如防腐剂、pH值调节剂、缓冲剂、等渗剂、溶解助剂和/或表面活性剂(tenside)或其类似物)来制备,以获得可注射溶液或悬浮液。另外,可注射制剂可包含其它添加剂,例如延迟药物释放的盐、溶解改良剂或沉淀剂。另外,可注射胰岛素制剂可包含胰岛素稳定剂,例如锌化合物。

[0313] 在另一个实施方式中,本发明组合的组分DPP-4抑制剂通过经皮递送系统给药。在另一个实施方式中,组合的组分长效胰岛素还通过经皮递送系统给药。在另一个实施方式中,组合的组分长效胰岛素优选通过注射(优选皮下)给药。在另一个实施方式中,组合的组分长效胰岛素通过(皮下植入)胰岛素小球给药。

[0314] 本发明的长效胰岛素和/或DPP-4抑制剂的经皮制剂(例如用于经皮贴剂或凝胶)可根据已知制剂技术,例如使用合适的载体及任选地其它添加剂来制备。为促进经皮穿过,可使用不同方法及系统,例如涉及在皮肤中形成微通道或微孔的技术,例如离子导入疗法(基于低强度电流)、超声波电渗法(基于低频超声波)或微针法或使用药物载体(例如弹性或脂质小泡,例如递送体)或渗透增强剂。

[0315] 关于本发明DPP-4抑制剂和/或本发明长效胰岛素的剂型、制剂及给药的其它细节,可参考科学文献和/或公开的专利文件、特别是那些本文所引用的文件。

[0316] 这些药物组合物(或制剂)可以以多种方式包装。通常地,分配的物件(article for distribution)包括以恰当形式包含一种或多种药物组合物的一种或多种容器。片剂典型包装在易于处置、分配和保存的合适内包装内,且在保存期间与环境长时间接触时确保组合物的适当稳定性。片剂的内包装可为瓶或泡罩包装。

[0317] 例如用于包含本发明实施方式A的DPP-4抑制剂的药物组合物或组合(片剂)的合适的瓶可由玻璃或聚合物(优选聚丙烯(PP)或高密度聚乙烯(HD-PE))制成,并用螺旋帽密封。螺旋帽可提供防儿童开启安全封口(child resistant safety closure)(例如按压旋转封口(press-and-twist closure)),用于防止或阻止儿童接触内容物。若需要(例如在高湿度地区),提供额外使用干燥剂(例如膨润土、分子筛或优选硅胶),可以延长包装的组合物的贮存期限。

[0318] 例如用于包含本发明实施方式A的DPP-4抑制剂的药物组合物或组合(片剂)的合适的泡罩包装包括顶箔(top foil)(其可被片剂撕裂)和底部(其包括用于片剂的口袋),或由其组成。顶箔包括金属箔片,特别是铝箔或铝合金箔片(例如具有20 μ m至45 μ m,优选20 μ m至25 μ m的厚度),并在其内侧(密封侧)通过热封聚合物层包覆。底部可包括用聚偏氯乙烯(PVDC)包覆的多层聚合物箔片(例如聚氯乙烯(PVC));或用聚三氟氯乙烯(PCTFE)压层的PVC箔片或多层聚合物-金属-聚合物箔片(例如冷成形的(cold-formable)压层的PVC/铝-聚酰胺组合物)。

[0319] 为确保尤其在湿热气候条件下具有长贮存期限,可将由多层聚合物-金属-聚合物箔片(例如层压的聚乙烯/铝/聚酯组合物)制成的其它外包装或小袋用于泡罩包装。此小袋封装中的补充干燥剂(例如膨润土、分子筛或优选硅胶)可甚至在这些苛刻条件下进一步延长贮存期限。

[0320] 注射用溶液可以以典型合适的呈现形式获得,例如小瓶、柱或预填充(一次性)笔,

可将其进一步包装。

[0321] 物件可能还包括标签或包装说明书,其参考通常包括在治疗产品的商用包装内的说明书,其可包含适应症、用法、用量、给药、禁忌症和/或使用该治疗产品的注意事项等信息。在一个实施方式中,标签或包装说明书指出该组合物可用于本文所述的任何目的。

[0322] 关于第一个实施方式(实施方式A),当实施方式A中本文所提及的DPP-4抑制剂经静脉内给予时,其通常所需的剂量为0.1mg至10mg、优选0.25mg至5mg,且当口服给予时,为0.5mg至100mg、优选2.5mg至50mg或0.5mg至10mg、更优选2.5mg至10mg或1mg至5mg,在每一情形下每天给予1-4次。因此,例如,当口服给予时,1-[(4-甲基-噻唑啉-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-(3-(R)-氨基-哌啶-1-基)-黄嘌呤的剂量为0.5mg至10mg/患者/天、优选2.5mg至10mg或1mg至5mg/患者/天。

[0323] 用包含实施方式A中本文所提及的DPP-4抑制剂的药物组合物所制备的剂型以0.1-100mg的剂量范围含有活性成份。因此,例如,1-[(4-甲基-噻唑啉-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-(3-(R)-氨基-哌啶-1-基)-黄嘌呤的具体口服剂量规格为0.5mg、1mg、2.5mg、5mg及10mg。

[0324] 关于第二实施方式(实施方式B),在实施方式B中欲给予哺乳动物(例如人,例如约70千克体重)的本文所提及DPP-4抑制剂的剂量通常可为约0.5mg至约350mg、例如约10mg至约250mg、优选20-200mg、更优选20-100mg活性部分/人/天,或约0.5mg至约20mg、优选2.5-10mg/人/天,优选地分成1-4个单独剂量,这些剂量的(例如)大小可相同。单独口服剂量规格包含例如10、25、40、50、75、100、150及200mg的DPP-4抑制剂活性部分。

[0325] DPP-4抑制剂西他列汀的口服剂量规格通常介于25mg与200mg活性部分之间。西他列汀的推荐剂量针对活性部分(游离碱无水物)计算为100mg,每天一次。西他列汀游离碱无水物(活性部分)的单位剂量规格为25、50、75、100、150及200mg。西他列汀的具体单位剂量规格(例如每片)为25、50及100mg。药物组合物中使用与西他列汀游离碱无水物等量的磷酸西他列汀单水合物,即分别为32.13、64.25、96.38、128.5、192.75和257mg。将剂量经调节的25mg及50mg西他列汀用于肾衰竭患者。西他列汀/二甲双胍双重组合的典型剂量规格为50/500mg及50/1000mg。

[0326] DPP-4抑制剂维格列汀的口服剂量范围通常介于每天10mg与150mg之间、具体而言介于每天25mg与150mg、25mg与100mg或25mg与50mg或50mg与100mg之间。每天口服剂量的具体实例为25、30、35、45、50、55、60、80、100或150mg。在更具体方面中,维格列汀的每天给予量可介于25mg与150mg之间或介于50mg与100mg之间。在另一更具体方面中,维格列汀的每天给予量可为50mg或100mg。活性成份的施用每天可至多三次、优选地每天一次或两次。具体剂量规格为50mg或100mg维格列汀。维格列汀/二甲双胍双重组合的典型剂量规格为50/850mg及50/1000mg。

[0327] 阿格列汀可以以如下每天口服剂量给予患者:介于5mg/天与250mg/天之间,任选介于10mg与200mg之间,任选介于10mg与150mg之间,且任选介于10mg与100mg阿格列汀之间(在每一情形下均基于阿格列汀的游离碱形式的分子量)。因此,可使用的具体口服剂量包括但不限于每天10mg、12.5mg、20mg、25mg、50mg、75mg及100mg阿格列汀。阿格列汀可以以其游离碱形式或药学上可接受盐形式给予。

[0328] 萨格列汀可以以如下每天口服剂量给予患者:介于2.5mg/天与100mg/天之间,任

选介于2.5mg与50mg之间。可使用的具体口服剂量包括但不限于每天2.5mg、5mg、10mg、15mg、20mg、30mg、40mg、50mg及100mg萨格列汀。萨格列汀/二甲双胍双重组合的典型剂量规格为2.5/500mg及2.5/1000mg。

[0329] 本发明DPP-4抑制剂的具体实施方式指那些以低剂量治疗有效的口服给予的DPP-4抑制剂,例如以每患者每天<100mg或<70mg、优选<50mg、更优选<30mg或<20mg、甚至更优选1mg至10mg,特别1mg至5mg(更特别为5mg)的口服剂量(若需要,分成1-4个单独剂量,尤其是1或2个单独剂量,其大小可相同,优选地每天一次或两次口服给予(更优选每天一次),有利地,在一天中任何时间在伴随或不伴随食物情况下给予。因此,例如每天口服剂量为5mg的BI 1356可以每天一次给药方案(即每天一次5mg的BI 1356)或以每天两次给药方案(即每天两次2.5mg的BI 1356),在任何时候伴随或不伴随食物给予。

[0330] 长效胰岛素通常通过皮下注射给药,例如在每天两次、每天一次至每周一次注射的范围内。长效胰岛素的合适的剂量及剂型可由本领域技术人员确定。在接受胰岛素治疗的所有患者中需要监测血糖。

[0331] 例如,甘精胰岛素(Lantus)每天一次皮下给药。Lantus可在一天中的任何时间给药,其在每天的同一时间给药。Lantus的剂量基于临床响应而个别化。患有II型糖尿病且目前尚未用胰岛素治疗的患者中的推荐起始剂量为每天一次10单位(或0.2单位/kg),其随后应根据患者的需要加以调整。

[0332] 地特胰岛素(Levemir)每天一次或两次皮下给药。对于每天一次用Levemir治疗的患者,优选伴随晚餐或在就寝时给药。对于每天需要给药两次的患者,晚上剂量可随晚餐、在就寝时或在早晨给药之后12小时给药。Levemir的剂量基于临床响应而个别化。对于用口服抗糖尿病药物控制不当且未用胰岛素治疗的II型糖尿病患者,Levemir应在晚上以每天一次0.1至0.2单位/kg的剂量开始,或每天一次或两次10单位,且该剂量经调整以达成血糖目标。

[0333] 本发明的组合及组合中活性成分的剂量可不同,但活性成分的量应为获得合适的剂型的量。因此,所选剂量及所选剂型将取决于所需治疗效果、给药途径及治疗持续时间。组合的合适的剂量范围为单一药物的最大耐受剂量至较低剂量,例如至最大耐受剂量的十分之一。

[0334] 在本发明范围内欲强调的特别优选的DPP-4抑制剂为1-[(4-甲基-噻唑啉-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-(3-(R)-氨基-哌啶-1-基)-黄嘌呤(还称为BI 1356或利格列汀)。BI 1356呈现高效能、24小时持续作用及宽治疗窗。在每天一次服用1、2.5、5或10mg的BI 1356的多个口服剂量达12天的II型糖尿病患者中,BI 1356显示出有利的药效学及药代动力学性质(例如,参见下表3):快速达到稳态(例如,在所有剂量组中,在治疗第二天与第五天间达到稳态血浆浓度(>90%的在第13天时给药前血浆浓度))、较少蓄积(例如,在高于1mg剂量下平均蓄积比 $RA_{AUC} \leq 1.4$)及保持DPP-4抑制的长效作用(例如,在5mg及10mg剂量水平具有几乎完全(>90%)DPP-4抑制,即在稳态下分别为92.3及97.3%抑制,以及在摄取药物后经24小时时间间隔有>80%抑制)、以及以 ≥ 2.5 mg的剂量餐后2小时血糖波动显著降低达 $\geq 80\%$ (在第一天时即已达到此降低),且其中在第一天尿中所排泄无变化母体化合物的蓄积量低于所给予剂量的1%且在第12天时增加至不超过约3-6%(对于所给予的口服剂量,肾清除率 $CL_{R,ss}$ 为约14-约70mL/min,例如对于5mg剂量,肾清除率为约70ml/min)。

在患有II型糖尿病的人群中,BI 1356显示出与安慰剂相似的安全性及耐受性。使用约 $\geq 5\text{mg}$ 的低剂量,BI 1356可作为真正的每天一次的口服药物,且DPP-4抑制可持续整个24小时。在治疗口服剂量水平,BI 1356主要经肝排泄且仅有一小部分(约 $<7\%$ 的口服给予剂量)经肾排泄。BI 1356主要经胆无变化地排泄。经肾消除的BI 1356部分随时间及剂量的增加仅略有增加,因此根据患者的肾功能可能无需改变BI 1356的剂量。非肾消除的BI 1356由于其低蓄积可能性及宽安全边际量可对肾功能不全及糖尿病肾病发病率较高的患者人群具有明显益处。

[0335] 表3:于稳态下(第12天)BI 1356的药代动力学参数的几何平均值(gMean)及几何变异系数(gCV)

[0336]

参数	1 mg	2.5 mg	5 mg	10 mg
	gMean (gCV)	gMean (gCV)	gMean (gCV)	gMean (gCV)

[0337]

AUC ₀₋₂₄	40.2 (39.7)	85.3 (22.7)	118 (16.0)	161 (15.7)
[nmol·h/L]				
AUC _{T,ss} [nmol·h/L]	81.7 (28.3)	117 (16.3)	158 (10.1)	190 (17.4)
C _{max} [nmol/L]	3.13 (43.2)	5.25 (24.5)	8.32 (42.4)	9.69 (29.8)
C _{max,ss} [nmol/L]	4.53 (29.0)	6.58 (23.0)	11.1 (21.7)	13.6 (29.6)
t _{max} * [h]	1.50 [1.00-3.00]	2.00 [1.00-3.00]	1.75 [0.92-6.02]	2.00 [1.50-6.00]
t _{max,ss} * [h]	1.48 [1.00-3.00]	1.42 [1.00-3.00]	1.53 [1.00-3.00]	1.34 [0.50-3.00]
T _{1/2,ss} [h]	121 (21.3)	113 (10.2)	131 (17.4)	130 (11.7)
蓄积 t _{1/2} [h]	23.9 (44.0)	12.5 (18.2)	11.4 (37.4)	8.59 (81.2)
R _{A,Cmax}	1.44 (25.6)	1.25 (10.6)	1.33 (30.0)	1.40 (47.7)
R _{A,AUC}	2.03 (30.7)	1.37 (8.2)	1.33 (15.0)	1.18 (23.4)
fe ₀₋₂₄ [%]	NC	0.139 (51.2)	0.453 (125)	0.919 (115)
fe _{T,ss} [%]	3.34 (38.3)	3.06 (45.1)	6.27 (42.2)	3.22 (34.2)
CL _{R,ss} [mL/min]	14.0 (24.2)	23.1 (39.3)	70 (35.0)	59.5 (22.5)

[0338] *中值及范围[最小值-最大值]

[0339] NC由于大部分值低于定量下限而未计算

[0340] 由于不同代谢功能病症通常同时发生,因此经常需要使多种不同活性成份相互组合。因此,取决于所诊断的功能病症,若使DPP-4抑制剂与常规用于各个病症的活性物质组合,可获得经改善的治疗结果,这些活性物质例如一种或多种选自其它抗糖尿病物质中的活性物质,尤其降低血液中血糖浓度或脂质浓度、升高血液中HDL浓度、降低血压或治疗动脉粥样硬化或肥胖所需的活性物质。

[0341] 上述DPP-4抑制剂除其用于单一治疗外还可与其它活性物质结合使用,借此可获得经改善的治疗结果。此组合治疗可作为这些物质的自由组合或以固定组合(例如以片剂或胶囊)的形式给予。为此所需组合药物的药物制剂可以药物组合物购得或者可通过技术人员使用常规的方法来配制。可以药物组合物购得的活性物质在现有技术的许多地方均有阐述,例如federal association of the pharmaceutical industry的“Rote Liste®”每年出版的药物目录中,或每年更新的关于处方药的制备商信息汇编(compilation of manufacturers' information on prescription drugs)(称为“医生案头参考”(Physician's Desk Reference))中。

[0342] 抗糖尿病组合药物的实例为二甲双胍;磺酰脲类,例如格列本脲、甲苯磺丁脲、格列美脲、格列吡嗪、格列喹酮、格列波脲及格列齐特;那格列奈;瑞格列奈;米格列奈;噻唑烷二酮类,例如罗格列酮及吡格列酮;PPAR γ 调节剂,例如美塔格列生(metaglitazone);PPAR- γ 激动剂,例如来格列酮(rivoglitazone)、米格列酮(mitoglitazone)、INT-131及巴格列酮(balaglitazone);PPAR- γ 拮抗剂;PPAR- γ/α 调节剂,例如替格列扎(tesaglitazar)、莫格他唑(muraglitazar)、阿格列扎(aleglitazar),以及indeglitazar、AVE0897及KRP297;PPAR- $\gamma/\alpha/\delta$ 调节剂,例如洛贝格列酮(lobeglitazone);AMPK-激活剂,例如AICAR;乙酰基-CoA羧化酶(ACC1及ACC2)抑制剂;二酰甘油-乙酰基转移酶(DGAT)抑制剂;胰腺 β 细胞GCRP激动剂,例如SMT3-受体-激动剂及GPR119,例如GPR119激动剂5-乙基-2-[4-[4-(4-四唑-1-基-苯氧基甲基)-噻唑-2-基]-哌啶-1-基]-嘧啶或5-[1-(3-异丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-4-基甲氧基]-2-(4-甲磺酰基-苯基)-吡啶;11 β -HSD-抑制剂;FGF19激动剂或类似物; α -葡萄糖苷酶抑制剂,例如阿卡波糖、伏格列波糖及米格列醇; α 2-拮抗剂;胰岛素及胰岛素类似物,例如人胰岛素、赖脯胰岛素、谷赖胰岛素(insulin glusilin)、r-DNA-门冬胰岛素(insulinaspart)、NPH胰岛素、地特胰岛素、德谷胰岛素、特戈胰岛素(insulin tregopil)、锌胰岛素悬浮液及甘精胰岛素(insulin glargin);肠抑胃肽(GIP);白糊精及白糊精类似物(例如普兰林肽或达瓦林肽(davalintide));或GLP-1及GLP-1类似物,例如Exendin-4,例如艾塞那肽(exenatide)、艾塞那肽LAR、利拉鲁肽(liraglutide)、他司鲁肽(taspoglutide)、lixisenatide(AVE-0010)、LY-2428757(聚乙二醇化的GLP-1)、杜拉鲁肽(dulaglutide)(LY-2189265)、塞马鲁肽(semaglutide)或阿必鲁肽(albiglutide);SGLT2-抑制剂,例如达格列净(dapagliflozin)、舍格列净(sergliflozin)(KGT-1251)、阿格列净(atigliflozin)、坎格列净(canagliflozin)、艾普格列净(ipragliflozin)、鲁格列净(luseogliflozin)或托格列净(tofogliflozin);蛋白酪氨酸磷酸酶的抑制剂(例如,trodesquamine);葡萄糖-6-磷酸酶的抑制剂;果糖-1,6-双磷酸酶调节剂;糖原磷酸化酶调节剂;胰高血糖素受体拮抗剂;磷酸烯醇丙酮酸羧激酶(PEPCK)抑制剂;丙酮酸脱氢酶激酶(PDK)抑制剂;酪氨酸激酶抑制剂(50mg至600mg),例如PDGF-受体-激酶(参见,EP-A-564409、WO 98/35958、US 5093330、WO 2004/005281,以及WO 2006/041976),或丝氨酸/苏氨酸激酶抑制剂;葡糖激酶/调节蛋白调节剂,包括葡糖激酶激活剂;糖原合酶激酶抑制剂;含有SH2结构域肌醇5-磷酸酶II型(SHIP2)的抑制剂;IKK抑制剂,例如高剂量水杨酸酯;JNK1抑制剂;蛋白激酶C- θ 抑制剂; β 3激动剂,例如利托贝隆(ritobegron)、YM 178、索拉贝隆(solabegron)、他利贝隆(talibegron)、N-5984、GRC-1087、雷法贝隆(rafabegron)、FMP825;醛糖还原酶抑制剂,例如AS 3201、折那司他、非达司他、依帕司他、然尼司他

(ranirestat)、NZ-314、CP-744809及CT-112;SGLT-1或SGLT-2抑制剂;KV 1.3通道抑制剂;GPR40调节剂,例如[(3S)-6-({2',6'-二甲基-4'-[3-(甲基磺酰基)丙氧基]联苯-3-基}甲氧基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基]乙酸;SCD-1抑制剂;CCR-2拮抗剂;多巴胺受体激动剂(甲磺酸溴隐亭(bromocriptine mesylate) [Cycloset]);4-(3-(2,6-二甲基苯氧基)苯基)-4-氧代丁酸;去乙酰化酶刺激剂及其它DPP IV抑制剂。

[0343] 二甲双胍通常以约500mg至2000mg高达2500mg/天变化的剂量、使用约100mg至500mg或200mg至850mg(每天1-3次)或约300mg至1000mg(每天一次或两次)的各种给药方案给予,或以约100mg至1000mg或优选500mg至1000mg(每天一次或两次)或约500mg至2000mg(每天一次)的剂量给予缓释二甲双胍。具体剂量规格可为250、500、625、750、850及1000mg盐酸二甲双胍。

[0344] 对于10至16岁的儿童,二甲双胍的推荐起始剂量为500mg,每天给予一次。若该剂量未能产生充足结果,则剂量可增至500mg,每天两次。进一步增加可以每周以分开的剂量(例如2或3次分开的剂量)给予500mg增至最高每天剂量为2000mg。二甲双胍可伴随食物给药以减轻恶心。

[0345] 吡格列酮的剂量通常为约1-10mg、15mg、30mg或45mg,每天一次。

[0346] 罗格列酮通常以4mg至8mg剂量给予,每天一次(或分成两次)(典型剂量规格为2、4及8mg)。

[0347] 格列本脲通常以2.5-5至20mg的剂量给予,每天一次(或分成两次)(典型剂量规格为1.25、2.5及5mg),或微粉化格列本脲以0.75-3至12mg的剂量给予,每天一次(或分成两次)(典型剂量规格为1.5、3、4.5及6mg)。

[0348] 格列吡嗪通常以2.5至10-20mg的剂量每天给予一次(或高达40mg,分两次)(典型剂量规格为5mg及10mg),或延长释放的格列吡嗪以5-10mg(高达20mg)的剂量每天给予一次(典型剂量规格为2.5、5及10mg)。

[0349] 格列美脲通常以1-2至4mg(高达8mg)的剂量给予,每天一次(典型剂量规格为1、2及4mg)。

[0350] 格列本脲/二甲双胍双重组合物通常以1.25/250mg(每天一次)至10/1000mg(每天两次)的剂量给予(典型剂量规格为1.25/250、2.5/500及5/500mg)。

[0351] 格列吡嗪/二甲双胍双重组合物通常以2.5/250至10/1000mg的剂量给予,每天两次(典型剂量规格为2.5/250、2.5/500及5/500mg)。

[0352] 格列美脲/二甲双胍双重组合物通常以1/250至4/1000mg的剂量给予,每天两次。

[0353] 罗格列酮/格列美脲双重组合物通常以4/1mg(每天一次或两次)至4/2mg(每天两次)的剂量给予(典型剂量规格为4/1、4/2、4/4、8/2及8/4mg)。

[0354] 吡格列酮/格列美脲双重组合物通常以30/2至30/4mg(每天一次)的剂量给予(典型剂量规格为30/4及45/4mg)。

[0355] 罗格列酮/二甲双胍双重组合物通常以1/500至4/1000mg(每天两次)的剂量给予(典型剂量规格为1/500、2/500、4/500、2/1000及4/1000mg)。

[0356] 吡格列酮/二甲双胍双重组合物通常以15/500mg(每天一次或两次)至15/850mg(每天三次)的剂量给予(典型剂量规格为15/500及15/850mg)。

[0357] 非磺酰脲类胰岛素促分泌那格列奈通常以60至120mg的剂量伴餐给予(高达

360mg/天,典型剂量规格为60及120mg);瑞格列奈通常以0.5至4mg的剂量伴餐给予(高达16mg/天,典型剂量规格为0.5、1及2mg)。瑞格列奈/二甲双胍双重组合可以1/500及2/850mg的剂量规格使用。

[0358] 阿卡波糖通常以25至100mg的剂量伴餐给予。米格列醇通常以25至100mg的剂量伴餐给予。

[0359] 降低血液中脂质浓度的组合药物实例为HMG-CoA-还原酶抑制剂,例如辛伐他汀、阿托伐他汀、洛伐他汀、氟伐他汀、普伐他汀、匹伐他汀及罗苏伐他汀;贝特类,例如苯扎贝特、非诺贝特、氯贝丁酯、吉非贝齐、依托贝特及益多酯(etofyllinclofibrate);烟酸及其衍生物,例如阿昔莫司;PPAR- α 激动剂;PPAR- δ 激动剂,例如{4-[(R)-2-乙氧基-3-(4-三氟甲基-苯氧基)-丙基硫基]-2-甲基-苯氧基}-乙酸;乙酰-辅酶A:胆固醇酰基转移酶(ACAT; EC 2.3.1.26)的抑制剂,例如阿伐麦布;胆固醇吸收抑制剂,例如依折麦布(ezetimib);结合至胆汁酸的物质,例如考来烯胺、考来替泊及考来维仑;胆汁酸转运抑制剂;HDL调节活性物质,例如D4F、反向D4F(reverse D4F)、LXR调节活性物质及FXR调节活性物质;CETP抑制剂,例如托彻普(torcetrapib)、JTT-705/达彻普(dalcetrapib)或来自WO 2007/005572的化合物12(anacetrapib);LDL受体调节剂;MTP抑制剂(例如lomitapide)及ApoB100反义RNA。

[0360] 阿托伐他汀的剂量通常为1mg至40mg或10mg至80mg,每天一次。

[0361] 降低血压的组合药物的实例为 β -阻断剂,例如阿替洛尔、比索洛尔、塞利洛尔、美托洛尔及卡维地洛;利尿剂,例如氢氯噻嗪、氯噻酮、希帕胺、呋塞米、吡咯他尼、托拉塞米、螺内酯、依普利酮、阿米洛利及氨苯蝶啶;钙通道阻断剂,例如氨氯地平、硝苯地平、尼群地平、尼索地平、尼卡地平、非洛地平、拉西地平、乐卡地平(lercanipidine)、马尼地平、伊拉地平、尼伐地平、维拉帕米、戈洛帕米及地尔硫卓;ACE抑制剂,例如雷米普利、赖诺普利、西拉普利、喹那普利、卡托普利、依那普利、贝那普利、培哌普利、福辛普利及群多普利;以及血管紧张素II受体阻断剂(ARB),例如替米沙坦、坎地沙坦、缬沙坦、氯沙坦、厄贝沙坦、奥美沙坦、阿齐沙坦(azilsartan)及依普罗沙坦。

[0362] 替米沙坦的剂量通常为每天20mg至320mg或40mg至160mg。

[0363] 升高血液中HDL浓度的组合药物实例为胆固醇酯转运蛋白(CETP)抑制剂;内脂酶抑制剂;ABC1调节剂;LXR α 拮抗剂;LXR β 激动剂;PPAR- δ 激动剂;LXR α/β 调节剂及增加载脂蛋白A-I的表达和/或血浆浓度的物质。

[0364] 用于治疗肥胖的组合药物实例为西布曲明;四氢尼泊司他汀(tetrahydrolipstatin)(奥利司他);阿利茨默(alizyme)(西替利司他(cetilistat));右芬氟拉明;阿索开(axokine);大麻素受体1拮抗剂,例如CB1拮抗剂利莫纳班(rimonabant);MCH-1受体拮抗剂;MC4受体激动剂;NPY5以及NPY2拮抗剂(例如韦利贝特(velneperit)); β 3-AR激动剂,例如SB-418790及AD-9677;5HT_{2c}受体激动剂,例如APD 356/氯卡色林(lorcaserin);筒箭毒碱抑制剂;Acrp30及脂连素;硬脂酰基CoA去饱和酶(SCD1)抑制剂;脂肪酰合酶(FAS)抑制剂;CCK受体激动剂;多肽格那淋(Ghrelin)受体调节剂;Pyy 3-36;阿立新受体拮抗剂;特索芬辛(tesofensine);以及布普品(bupropion)/纳曲酮,布普品/唑尼沙胺,托吡酯/芬特明和普兰林肽/美曲普汀的双重组合。

[0365] 治疗动脉粥样硬化的组合药物实例为磷脂酶A2抑制剂;酪氨酸激酶抑制剂(50mg

至600mg),例如PDGF-受体-激酶(参见EP-A-564409、WO 98/35958、US 5093330、WO 2004/005281,以及WO 2006/041976);oxLDL抗体及oxLDL疫苗;apoA-1Milano;ASA;以及VCAM-1抑制剂。

[0366] 本发明的范围并不限于本文所述的具体实施方式。除本文所述的那些以外,那些技术人员由本发明公开内容应可明了本发明的各种修改。这些修改意欲包括于随附的权利要求的范围内。

[0367] 本文所引用的所有专利申请的全文均在此引入作为参考。

[0368] 由以下实施例可明了本发明其它实施方式、特征及优点。以下实施例用于以实施例方式示例性地说明本发明的原理,而非对其加以限制。

实施例

[0369] 利格列汀皮下给药及其在血浆中的DPP-4抑制作用

[0370] 利格列汀皮下(s.c.)给药及在血浆中的DPP-4抑制作用在功效及持续作用方面与口服给药相当,这使得其适于与皮下给药的胰岛素形成固定组合使用:

[0371] 已用不同浓度的BI 1356以皮下(s.c.)给药方案(含0.001mg/kg、0.01mg/kg、0.1mg/kg及1mg/kg的0.5ml/kg NaCl溶液)治疗雄性ZDF大鼠(n=5),与口服给药3mg/kg(含于0.5%纤维素羟乙基醚(Natrosol)中,施用体积为5ml/kg)治疗相比较。

[0372] 在药物给药后1、3、5、7、24、31、48、72小时检测EDTA血浆中的DPP-4活性(在异氟烷(isofluran)麻醉下,自舌下静脉通过静脉穿刺获取血液)。

[0373] 与对照组相比,剂量为0.01mg/kg的BI 1356(皮下给药)显示显著抑制DPP-4活性。剂量为0.1mg/kg及1mg/kg(皮下给药)的BI 1356具有持续7小时64%以上的持续DPP-4抑制作用。1mg/kg皮下剂量在功效及持续作用方面与3mg/kg口服剂量相当。

[0374] 图1:利格列汀皮下给药后血浆中的DPP-4活性。

[0375] 利格列汀对体重、总身体脂肪、肝脏脂肪及肌细胞内脂肪的影响

[0376] 在另一研究中,在饮食诱发肥胖(DIO)的非糖尿病模型中,与食欲抑制剂西布曲明相比,研究了使用利格列汀长期治疗对体重、总身体脂肪、肌细胞内脂肪及肝脏脂肪的功效:

[0377] 用高脂肪饮食喂养大鼠3个月,且再接受载体、利格列汀(10mg/kg)或西布曲明(5mg/kg)另外6周,同时继续高脂肪饮食。在治疗之前及在研究结束时进行总身体脂肪、肌肉脂肪及肝脏脂肪的磁共振波谱(MRS)分析。

[0378] 与对照组相比,西布曲明使体重显著降低(-12%),而利格列汀无明显作用(-3%)。西布曲明还使总身体脂肪明显减少(-12%),而利格列汀治疗的动物显示无明显减少(-5%)。然而,利格列汀与西布曲明均使肌细胞内脂肪有效减少(分别为-24%与-34%)。另外,用利格列汀治疗使肝脏脂肪显著减少(-39%),而西布曲明的作用(-30%)并未达到显著程度(参见表4)。因此,利格列汀不明显影响体重,但会改善肌细胞内及肝脏脂质蓄积。

[0379] 表4:利格列汀对体重、总身体脂肪、肝脏脂肪及肌细胞内脂肪的影响

[0380]

	体重		总身体脂肪		肝脏脂肪		肌细胞内脂肪	
	对照%	基线%	对照%	基线%	对照%	基线%	对照%	基线%
对照组	-	+15% p=0.016	-	+11% p=0.001	-	+27% p=0.09	-	+23% p=0.49
利格列汀	-3% p=0.56	+12% p=0.001	-5% p=0.27	+5% p=0.06	-39% p=0.022	-30% p=0.05	-36% p=0.14	-24% p=0.039
西布曲明	-12% p=0.018	+1% p=0.64	-12% p=0.008	-0.4% p=0.86	-30% p=0.13	-29% p=0.12	-55% p=0.037	-34% p=0.007

[0381] 总之,利格列汀治疗会引起肌细胞内脂质及肝脏脂肪有效减少,两者均与体重降低无关。西布曲明对肌肉及肝脏脂肪的影响主要归因于已知的该化合物诱导体重降低。

[0382] 在非肥胖I型糖尿病中延迟糖尿病的发作及保留β细胞功能:

[0383] 尽管认为胰岛T细胞迁移降低及细胞因子产生改变在胰岛炎的发作中有重要作用,但对胰岛细胞池(cell pool)的确切机理及作用仍不完全了解。为试图评估利格列汀对胰岛炎症及β细胞质量的作用,经60天实验期研究了非肥胖糖尿病(NOD)小鼠的糖尿病进展以及胰岛细胞变化的终末立体评估。

[0384] 研究中包括60只雌性NOD小鼠(10周龄)且在整个研究期中喂食正常食物(chow)或含有利格列汀的饮食(每公斤食物0.083g利格列汀;对应于口服3至10mg/kg)。每两周获得血浆样品以确定糖尿病的发作($BG > 11 \text{ mmol/l}$)。终止时,取出胰腺且获得最终血液样品以评估活性GLP-1含量。

[0385] 在研究期结束时,与对照组(30只小鼠中的18只)相比,利格列汀治疗小鼠(30只小鼠中的9只)中糖尿病的发生率明显降低($p = 0.021$)。β细胞质量的后续立体评估(通过胰岛素免疫反应性鉴定)证明在利格列汀治疗的小鼠中,β细胞质量(载剂 $0.18 \pm 0.03 \text{ mg}$;利格列汀 $0.48 \pm 0.09 \text{ mg}$, $p < 0.01$)及总胰岛质量(载剂 $0.40 \pm 0.04 \text{ mg}$;利格列汀 $0.70 \pm 0.09 \text{ mg}$, $p < 0.01$)明显较大。存在利格列汀减少胰岛周围浸润性淋巴细胞的倾向(1.06 ± 0.15 ;利格列汀 $0.79 \pm 0.12 \text{ mg}$, $p = 0.17$)。如所预期,在利格列汀治疗的小鼠中,终止时活性血浆GLP-1较高。

[0386] 总之,该数据证明在I型糖尿病模型(NOD小鼠)中,利格列汀能够延迟糖尿病发作。在该动物模型中可观测到明显β细胞保留作用(sparing effect),表明该DPP-4抑制作用不仅通过增加活性GLP-1含量保护β细胞,而且还可直接或间接发挥抗炎作用。

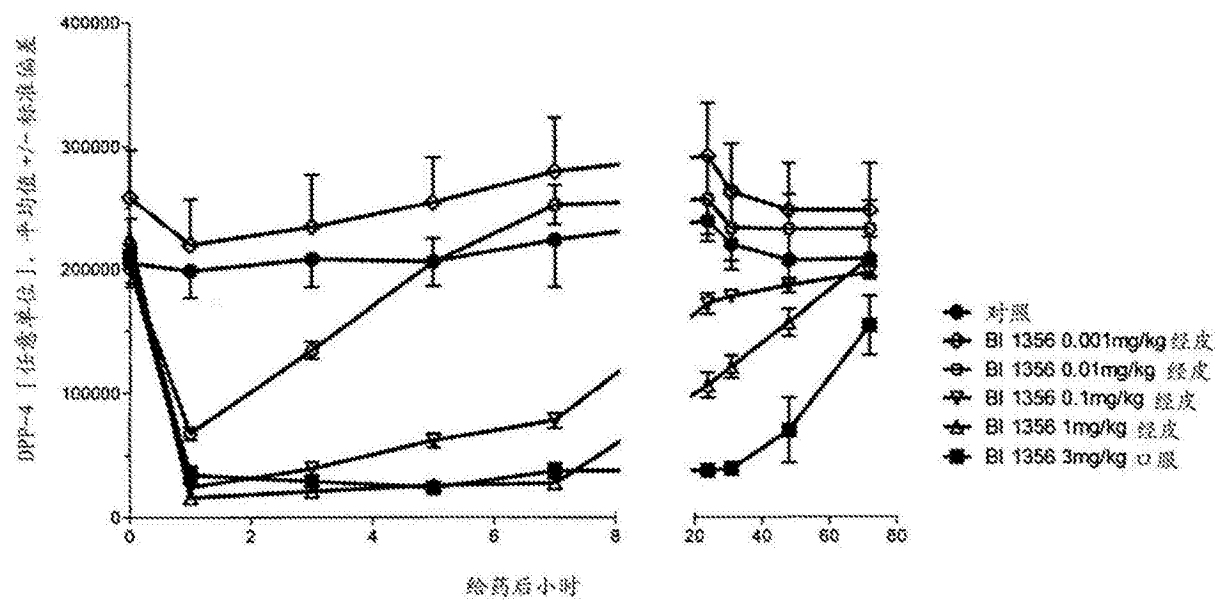


图1