



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104136014 A

(43) 申请公布日 2014. 11. 05

(21) 申请号 201280070830. 0

A61K 38/26 (2006. 01)

(22) 申请日 2012. 12. 28

A61P 3/00 (2006. 01)

A61P 3/10 (2006. 01)

(30) 优先权数据

11196122. 3 2011. 12. 29 EP

12169267. 7 2012. 05. 24 EP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2014. 08. 28

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2012/077024 2012. 12. 28

(87) PCT国际申请的公布数据

W02013/098372 EN 2013. 07. 04

(71) 申请人 勃林格殷格翰国际有限公司

地址 德国殷格翰

(72) 发明人 T. 克莱因 M. 马克

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

11105

代理人 刘国军

(51) Int. Cl.

A61K 31/00 (2006. 01)

A61K 31/522 (2006. 01)

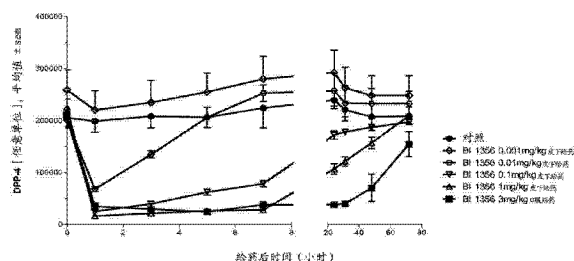
权利要求书2页 说明书30页 附图1页

(54) 发明名称

DPP-4 抑制剂的皮下治疗用途

(57) 摘要

本发明涉及治疗 and / 或预防代谢疾病的方法,所述方法包括皮下或透皮给药治疗有效量的具体 DPP-4 抑制剂。本发明还涉及具体 DPP-4 抑制剂和短半衰期 GLP-1 的皮下组合,尤其是用于降低体重。



1. 药物组合、组合物或试剂盒,其包含
DPP-4 抑制剂,其优选利格列汀,和
具有短半衰期的 GLP-1 类似物例如毒蜥外泌肽(毒蜥外泌肽 -4 或艾塞那肽)或天然 GLP-1。
2. 权利要求 1 的组合、组合物或试剂盒,其用于皮下给药活性成分。
3. 权利要求 1 或 2 的组合、组合物或试剂盒,其用于同时给药活性成分。
4. 权利要求 1、2 或 3 的组合,其中所述 GLP-1 (GLP-1 类似物或天然 GLP-1) 和所述 DPP-4 抑制剂各自存在于单独的剂型中。
5. 权利要求 1、2 或 3 的组合,其中所述 GLP-1 (GLP-1 类似物或天然 GLP-1) 和所述 DPP-4 抑制剂存在于同一剂型中。
6. 权利要求 1 的组合,其中所述 GLP-1 (GLP-1 类似物或天然 GLP-1) 和所述 DPP-4 抑制剂包含在用于皮下注射给药的药物组合物中。
7. 权利要求 1 的组合,其中所述 GLP-1 (GLP-1 类似物或天然 GLP-1) 和所述 DPP-4 抑制剂包含在药物试剂盒中,其中每个活性成分用于皮下注射给药。
8. 权利要求 1-7 中任一项的组合、组合物或试剂盒,其用在治疗肥胖或超重、或降低体重或体脂、或抑制食欲的方法中,优选地,所述方法包括向受试者(例如肥胖患者、I 型或 II 型糖尿病患者或 LADA 患者,尤其是 II 型糖尿病患者,优选肥胖或超重的患者)皮下各自给药利格列汀和所述 GLP-1 (GLP-1 类似物或天然 GLP-1)。
9. 在受试者(尤其是人类患者)中治疗和/或预防肥胖或超重或降低体重的方法,所述方法包括向受试者皮下给药有效量的利格列汀和具有短半衰期的 GLP-1 类似物例如毒蜥外泌肽(毒蜥外泌肽 -4 或艾塞那肽)或天然 GLP-1。
10. 权利要求 9 的方法,其中所述利格列汀和所述 GLP-1 (GLP-1 类似物或天然 GLP-1) 同时给药。
11. 权利要求 9 或 10 的方法,其中所述利格列汀和所述 GLP-1 (GLP-1 类似物或天然 GLP-1) 在同一皮下药物组合物中给药。
12. 权利要求 9-11 中任一项的方法,其中利格列汀以每位受试者,优选每位人类患者,每天 0.3 至 10mg,优选 1 至 5mg,例如 2.5mg,或每天 0.1 至 30mg,优选 1 至 10mg,例如 5mg 的量皮下给药。
13. 权利要求 9-12 中任一项的方法,其中所述受试者为非糖尿病患者。
14. 权利要求 9-12 中任一项的方法,其中所述受试者为 II 型糖尿病患者、I 型糖尿病患者或 LADA 患者。
15. 用于权利要求 8 的组合、组合物或试剂盒或权利要求 9-12 中任一项的方法,其中利格列汀和所述 GLP-1 (GLP-1 类似物或天然 GLP-1) 每天给药两次,尤其是同时并各自皮下给药。
16. 利格列汀,其皮下用在一种或多种以下方法中:
 - 预防代谢病症或疾病、减缓代谢病症或疾病的进展、延迟代谢病症或疾病或治疗代谢病症或疾病,所述代谢病症或疾病为例如 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、吸收后高血糖症、成人隐匿性自身免疫性糖尿病(LADA)、超重、肥胖、血脂障碍、高酯血症、高胆固醇血症、高甘油三酯血症、高 NEFA 血

症、餐后脂血症、高血压、动脉粥样硬化、内皮功能障碍、骨质疏松、慢性全身性炎症、非酒精性脂肪肝疾病 (NAFLD)、视网膜病变、神经病变、肾病、多囊卵巢综合征和 / 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、延迟或逆转以下病症进展成 II 型糖尿病 : 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 ;

- 预防糖尿病并发症、降低糖尿病并发症的风险、减缓糖尿病并发症的进展、延迟糖尿病并发症或治疗糖尿病并发症, 所述糖尿病并发症例如微血管疾病和大血管疾病, 例如肾病、微白蛋白尿或大白蛋白尿、蛋白尿、视网膜病变、白内障、神经病变、学习或记忆损伤、神经变性或认识障碍、心血管疾病或脑血管疾病、组织缺血、糖尿病足或溃疡、动脉粥样硬化、高血压、内皮功能障碍、心肌梗塞、急性冠状动脉综合征、不稳定型心绞痛、稳定型心绞痛、外周动脉闭塞性疾病、心肌病、心力衰竭、心律紊乱、血管再狭窄和 / 或中风 ;

- 降低体重和 / 或体脂和 / 或肝脏脂肪和 / 或肌细胞内脂肪或预防体重和 / 或体脂和 / 或肝脏脂肪和 / 或肌细胞内脂肪的增加或促进体重和 / 或体脂和 / 或肝脏脂肪和 / 或肌细胞内脂肪的降低 ;

- 预防、减缓、延迟或治疗胰腺 β 细胞退化和 / 或胰腺 β 细胞功能减退, 和 / 或用于改善、保持和 / 或恢复胰腺 β 细胞的功能和 / 或刺激和 / 或恢复或保护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疾病 (NAFLD), 包括肝脏脂肪变性、非酒精性脂肪肝炎 (NASH) 和 / 或肝纤维化 (例如预防以下病症、减缓以下病症的进展、延迟以下病症、减弱以下病症、治疗以下病症或逆转以下病症 : 肝脏脂肪变性、(肝脏) 炎症和 / 或肝脏脂肪的异常蓄积) ;

- 预防以下病症、减缓以下病症的进展、延迟以下病症或治疗以下病症 : 对于常规抗糖尿病单一或组合法失效的 II 型糖尿病 ;

- 使实现充足治疗作用所需的常规抗高血糖药物的剂量减少 ;

- 降低与常规抗高血糖药物相关的不良反应的风险 (例如低血糖症或体重增加) ; 和 / 或

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

所述方法包括向需要其的患者皮下给药治疗有效量的利格列汀, 任选地与一种或多种其它治疗剂组合。

17. 权利要求 16 的用于皮下使用的利格列汀, 其中利格列汀的皮下给药量为每位受试者, 优选每位人类患者, 每天 0.3 至 10mg, 优选 1 至 5mg, 例如 2.5mg, 或每天 0.1 至 30mg, 优选 1 至 10mg, 例如 5mg。

18. 用于权利要求 1-16 中任一项的组合、组合物、试剂盒或方法, 其中利格列汀的皮下给药量为每位受试者, 优选每位人类患者, 例如肥胖的人类患者, 每天 0.1 至 30mg, 优选 1 至 10mg, 例如 5mg。

DPP-4 抑制剂的皮下治疗用途

[0001] 本发明涉及治疗和 / 或预防代谢疾病,尤其是 II 型糖尿病、肥胖、超重、I 型糖尿病、LADA 和 / 或其相关病症 (例如糖尿病并发症) 的方法,所述方法包括或基本上由以下组成:通过皮下或透皮途径向患者给药治疗有效量的具体 DPP-4 抑制剂 (尤其是利格列汀 (linagliptin)),任选地与一种或多种其它活性剂组合。

[0002] 本发明还涉及包含所述活性化合物或基本上由所述活性化合物组成的药物组合物或组合,以及涉及其一些治疗用途。

[0003] 此外,本发明涉及在需要其的患者 (I 型糖尿病患者、LADA 患者或尤其是 II 型糖尿病患者) 中改善血糖控制和 / 或预防糖尿病并发症、降低糖尿病并发症的风险、减缓糖尿病并发症的进展、延迟糖尿病并发症的发作或治疗糖尿病并发症的方法,所述糖尿病并发症例如微血管疾病和大血管疾病 (例如糖尿病肾病、视网膜病变或神经病变,或脑血管并发症或心血管并发症例如心肌梗塞、中风或血管性死亡或住院),所述方法包括或基本上由以下组成:通过皮下或透皮途径向患者给药治疗有效量的具体 DPP-4 抑制剂 (尤其是利格列汀),任选地与一种或多种其它活性剂组合。

[0004] 此外,本发明涉及具体 DPP-4 抑制剂 (尤其是利格列汀) 在制备用于治疗 and / 或预防代谢疾病的皮下或透皮使用的药物组合物中的用途,所述代谢疾病为例如 II 型糖尿病、肥胖、超重、I 型糖尿病、LADA 和 / 或其相关病症 (例如糖尿病并发症)。

[0005] 此外,本发明涉及具体 DPP-4 抑制剂 (尤其是利格列汀) 在制备药物组合物中的用途,所述组合物用于皮下或透皮治疗和 / 或预防代谢疾病,所述代谢疾病为例如 II 型糖尿病、肥胖、超重、I 型糖尿病、LADA 和 / 或其相关病症 (例如糖尿病并发症)。

[0006] 此外,本发明涉及具体 DPP-4 抑制剂 (尤其是利格列汀),其用于皮下或透皮治疗和 / 或预防代谢疾病,所述代谢疾病为例如 II 型糖尿病、肥胖、超重、I 型糖尿病、LADA 和 / 或其相关病症 (例如糖尿病并发症)。

[0007] 此外,本发明涉及具体 DPP-4 抑制剂 (尤其是利格列汀),其用在治疗和 / 或预防代谢疾病的方法中,所述代谢疾病尤其是 II 型糖尿病、肥胖、超重、I 型糖尿病、LADA 和 / 或其相关病症 (例如糖尿病并发症),所述方法包括或基本上由以下组成:向需要其的患者皮下给药 (尤其是通过皮下注射) 治疗有效量 (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) 的 DPP-4 抑制剂 (任选地与一种或多种其它活性剂组合)。

[0008] 此外,本发明涉及具体 DPP-4 抑制剂 (尤其是利格列汀),其用在治疗和 / 或预防代谢疾病的方法中,所述代谢疾病尤其是 II 型糖尿病、肥胖、超重、I 型糖尿病、LADA 和 / 或其相关病症 (例如糖尿病并发症),所述方法包括或基本上由以下组成:向需要其的患者透皮给药治疗有效量 (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) 的 DPP-4 抑制剂 (任选地与一种或多种其它活性剂组合)。

[0009] 此外,本发明涉及含有具体 DPP-4 抑制剂和任选地一种或多种药学上可接受的载体和 / 或稀释剂的胃肠外 (优选皮下) 递送装置,优选皮下注射装置,其可以具有或不具有针 (例如带针的笔式注射器或快速注射 / 无针注射器)。

[0010] 此外,本发明涉及含有具体 DPP-4 抑制剂和任选地一种或多种药学上可接受的载

体和 / 或稀释剂的透皮递送装置 (例如,透皮贴片或凝胶)。

[0011] 本发明的治疗和 / 或预防方法或用途可以包括将 DPP-4 抑制剂用作单一或组合疗法。

[0012] 在本发明的一个实施方式中,本发明的治疗和 / 或预防方法或用途涉及 DPP-4 抑制剂在单一疗法中的用途。

[0013] 在本发明的另一个实施方式中,本发明的治疗和 / 或预防方法或用途涉及 DPP-4 抑制剂在组合疗法 (例如双重或三重疗法) 中的用途。

[0014] 在本发明的另一个实施方式中,本发明的治疗和 / 或预防方法或用途涉及 DPP-4 抑制剂在单一或组合疗法中的用途,条件是不包括 DPP-4 抑制剂与长效胰岛素 (基础胰岛素) 的组合疗法。

[0015] 此外,本发明涉及用于在受试者 (尤其是人类患者) 中治疗和 / 或预防肥胖或超重或用于降低体重的方法,所述方法包括或基本上由以下组成:通过皮下或透皮途径向需要其的受试者给药有效量的具体 DPP-4 抑制剂 (尤其是利格列汀) 和具有短半衰期 (或每天被给药至少两次) 的 GLP-1 类似物例如毒蜥外泌肽 (exendin) (毒蜥外泌肽 -4 或艾塞那肽 (exenatide)) 或尤其是天然 GLP-1。

[0016] 本发明还涉及含有具体 DPP-4 抑制剂 (尤其是利格列汀) 和短半衰期的 GLP-1 (GLP-1 类似物或模拟物,或天然 GLP-1) 的皮下或透皮组合或组合物,尤其是用于降低体重或用于治疗肥胖或超重。

[0017] 此外,本发明涉及包含或基本上由以下组成的药物组合、组合物或试剂盒:具体 DPP-4 抑制剂 (尤其是利格列汀) 和具有短半衰期 (或每天被给药至少两次) 的 GLP-1 类似物例如毒蜥外泌肽 (毒蜥外泌肽 -4 或艾塞那肽) 或尤其是天然 GLP-1,例如同时和皮下使用活性成分,例如在受试者 (尤其是人类患者) 中治疗和 / 或预防肥胖或超重或降低体重。

[0018] 此外,本发明涉及具体 DPP-4 抑制剂 (尤其是利格列汀) 在与具有短半衰期 (或每天被给药至少两次) 的 GLP-1 类似物例如毒蜥外泌肽 (毒蜥外泌肽 -4 或艾塞那肽) 或尤其是天然 GLP-1 的组合的皮下用途,用于治疗和 / 或预防肥胖或超重或降低体重。

[0019] 此外,本发明涉及具体 DPP-4 抑制剂 (尤其是利格列汀) 和具有短半衰期 (或每天被给药至少两次) 的 GLP-1 类似物例如毒蜥外泌肽 (毒蜥外泌肽 -4 或艾塞那肽) 或尤其是天然 GLP-1 在制备用于皮下治疗和 / 或预防肥胖或超重或降低体重的药物组合物中的用途。

[0020] 此外,本发明涉及具体 DPP-4 抑制剂 (尤其是利格列汀) 和具有短半衰期 (或每天被给药至少两次) 的 GLP-1 类似物例如毒蜥外泌肽 (毒蜥外泌肽 -4 或艾塞那肽) 或尤其是天然 GLP-1,它们各自皮下用于在需要其的患者 (例如 II 型糖尿病患者、肥胖患者、超重患者、I 型糖尿病患者或 LADA 患者) 中治疗和 / 或预防肥胖或超重或降低体重。

[0021] 此外,本发明涉及具体 DPP-4 抑制剂 (尤其是利格列汀) 和具有短半衰期 (或每天被给药至少两次) 的 GLP-1 类似物例如毒蜥外泌肽 (毒蜥外泌肽 -4 或艾塞那肽) 或尤其是天然 GLP-1 的组合,其同时且皮下用于在需要其的患者 (例如 II 型糖尿病患者、肥胖患者、超重患者、I 型糖尿病患者或 LADA 患者) 中治疗和 / 或预防肥胖或超重或降低体重。

[0022] 此外,本发明涉及在受试者 (尤其是人类患者) 中治疗和 / 或预防代谢疾病,尤其

是 II 型糖尿病、肥胖、超重、I 型糖尿病、LADA 和 / 或其相关病症（例如糖尿病并发症）或治疗和 / 或预防糖尿病、肥胖或超重或降低体重的方法，所述方法包括或基本上由以下组成：通过皮下或透皮途径向需要其的受试者给药有效量的具体 DPP-4 抑制剂（尤其是利格列汀）和其它（可注射的）活性剂，所述其它（可注射的）活性剂是具有短半衰期（或每天被给药至少两次）的 GLP-1 类似物例如毒蜥外泌肽（毒蜥外泌肽 -4 或艾塞那肽）或尤其是天然 GLP-1，或胰岛淀粉蛋白（amylin）或胰岛淀粉蛋白类似物、衍生物或模拟物（例如普兰林肽或达瓦林肽），或普汀（leptin）或普汀类似物、衍生物或模拟物（例如美曲普汀），或其组合（例如普兰林肽 / 美曲普汀组合）。

[0023] 此外，本发明涉及在受试者（尤其是人类患者）中治疗和 / 或预防糖尿病、肥胖或超重或降低体重的方法，所述方法包括或基本上由以下组成：通过皮下或透皮途径向需要其的受试者给药有效量的具体 DPP-4 抑制剂（尤其是利格列汀）和其它活性剂，所述其它活性剂是胰岛淀粉蛋白或胰岛淀粉蛋白类似物、衍生物或模拟物（例如普兰林肽或达瓦林肽），或普汀或普汀类似物、衍生物或模拟物（例如美曲普汀），或其组合（例如普兰林肽 / 美曲普汀组合）。

[0024] 本发明还涉及含有具体 DPP-4 抑制剂（尤其是利格列汀）和其它活性剂的皮下或透皮组合或组合物，所述其它活性剂是胰岛淀粉蛋白或胰岛淀粉蛋白类似物、衍生物或模拟物（例如普兰林肽或达瓦林肽），或普汀或普汀类似物、衍生物或模拟物（例如美曲普汀），或其组合（例如普兰林肽 / 美曲普汀组合），尤其是用于降低体重或用于治疗糖尿病、肥胖或超重。

[0025] 此外，本发明涉及包含或基本上由以下组成的药物组合、组合物或试剂盒：具体 DPP-4 抑制剂（尤其是利格列汀）和其它活性剂，所述其它活性剂是胰岛淀粉蛋白或胰岛淀粉蛋白类似物、衍生物或模拟物（例如普兰林肽或达瓦林肽（davalintide）），或普汀或普汀类似物、衍生物或模拟物（例如美曲普汀），或其组合（例如普兰林肽 / 美曲普汀组合），例如同时和皮下使用活性成分，例如在受试者（尤其是人类患者）中治疗和 / 或预防糖尿病、肥胖或超重或降低体重。

[0026] 此外，本发明涉及皮下使用具体 DPP-4 抑制剂（尤其是利格列汀）与其它活性剂的组合，所述其它活性剂是胰岛淀粉蛋白或胰岛淀粉蛋白类似物、衍生物或模拟物（例如普兰林肽或达瓦林肽），或普汀或普汀类似物、衍生物或模拟物（例如美曲普汀），或其组合（例如普兰林肽 / 美曲普汀组合），用于治疗 / 或预防糖尿病、肥胖或超重或降低体重。

[0027] 此外，本发明涉及具体 DPP-4 抑制剂（尤其是利格列汀）和其它活性剂在制备用于皮下治疗和 / 或预防糖尿病、肥胖或超重或降低体重的药物组合物中的用途，所述其它活性剂是胰岛淀粉蛋白或胰岛淀粉蛋白类似物、衍生物或模拟物（例如普兰林肽或达瓦林肽），或普汀或普汀类似物、衍生物或模拟物（例如美曲普汀），或其组合（例如普兰林肽 / 美曲普汀组合）。

[0028] 此外，本发明涉及具体 DPP-4 抑制剂（尤其是利格列汀）和其它活性剂，所述其它活性剂是胰岛淀粉蛋白或胰岛淀粉蛋白类似物、衍生物或模拟物（例如普兰林肽或达瓦林肽），或普汀或普汀类似物、衍生物或模拟物（例如美曲普汀），或其组合（例如普兰林肽 / 美曲普汀组合），各自用于在需要其的患者（例如 II 型糖尿病患者、肥胖患者、超重患者、I 型糖尿病患者或 LADA 患者）中皮下治疗和 / 或预防糖尿病、肥胖或超重或降低体重。

[0029] 此外,本发明涉及具体 DPP-4 抑制剂(尤其是利格列汀)和一种或多种其它活性剂的组合,所述其它活性剂选自胰岛淀粉蛋白或胰岛淀粉蛋白类似物、衍生物或模拟物(例如普兰林肽或达瓦林肽),和普汀或普汀类似物、衍生物或模拟物(例如美曲普汀),或其组合(例如普兰林肽/美曲普汀组合),用于在需要其的患者(例如 II 型糖尿病患者、肥胖患者、超重患者、I 型糖尿病患者或 LADA 患者)中同时和皮下治疗和/或预防糖尿病、肥胖或超重或降低体重。

[0030] 在一个实施方式中,本文所述的受试者是超重的或肥胖的,例如具有或不具有患有糖尿病、血脂障碍、高血压和/或代谢综合征的风险因素或患有或不患有并存病例如糖尿病、血脂障碍、高血压和/或代谢综合征。

[0031] 尤其,本文所述的受试者是超重的或肥胖的,例如患有或不患有糖尿病。

[0032] 在另一个实施方式中,本文所述的受试者是患有糖尿病(例如 I 型或 II 型糖尿病或 LADA,尤其是 II 型糖尿病)的受试者,例如具有或不具有肥胖或超重。

[0033] 尤其,本发明范围内的受试者可以是人类,例如人类儿童、人类青少年或人类成人。

[0034] II 型糖尿病为由包括胰岛素抵抗和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和进行性疾病,导致不能满足使血糖水平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和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。血管疾病组分起着重要作用,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失明、肾衰竭和截肢的最常见原因,且与心血管疾病风险增加 2 至 5 倍相关。

[0035] 另外,糖尿病(尤其是 II 型糖尿病)常常与肥胖共存且与之相关,并且这两种病症一起构成了特别复杂的治疗挑战。因为肥胖对胰岛素抵抗、体重降低及其维持的影响是在患有糖尿病前期、代谢综合征或糖尿病的超重或肥胖个体中的重要治疗目的。研究已经证明在具有 II 型糖尿病的受试者中的体重降低与胰岛素抵抗降低、血糖过多症的改善和脂血症的改善以及血压降低有关。认为长期维持体重降低能够改善血糖控制并预防糖尿病并发症(例如降低心血管疾病或事件的风险)。因此,为所有患有糖尿病或处于其风险中的超重或肥胖个体推荐降低体重。然而,具有 II 型糖尿病的肥胖患者比一般的非糖尿病人群更难降低体重和维持体重降低。

[0036] 超重可定义为个体的体重指数(BMI)大于 $25\text{kg}/\text{m}^2$ 且小于 $30\text{kg}/\text{m}^2$ 的病症。术语“超重”和“肥胖前期(pre-obese)”可互换使用。

[0037] 肥胖可定义为个体的 BMI 大于或等于 $30\text{kg}/\text{m}^2$ 的病症。根据 WHO 定义,术语肥胖可如下分类:I 级肥胖为 BMI 大于或等于 $30\text{kg}/\text{m}^2$ 但小于 $35\text{kg}/\text{m}^2$ 的病症;II 级肥胖为 BMI 大于或等于 $35\text{kg}/\text{m}^2$ 但小于 $40\text{kg}/\text{m}^2$ 的病症;III 级肥胖为 BMI 大于或等于 $40\text{kg}/\text{m}^2$ 的病症。肥胖可包括例如内脏或腹部肥胖。

[0038] 内脏肥胖可定义为测量到男性腰臀比大于或等于 1.0 和女性腰臀比大于或等于 0.8 的病症。其定义了患有胰岛素抵抗和发展成前期糖尿病的风险。

[0039] 腹部肥胖可通常定义为男性腰围 >40 英寸或 102cm 和女性腰围 >35 英寸或 94cm 的病症。就日本种族(Japanese ethnicity)或日本患者而言,腹部肥胖可定义为男性腰

围 $\geq 85\text{cm}$ 和女性腰围 $\geq 90\text{cm}$ (参见例如日本代谢综合征诊断调查委员会(investigating committee for the diagnosis of metaolic syndrome in Japan))。

[0040] 本发明含义内的糖尿病患者可以包括具有肥胖或超重的患者。

[0041] 在一个实施方式中,本发明含义内的肥胖患者可以包括患有糖尿病(尤其是患有II型糖尿病、I型糖尿病或LADA)的患者。

[0042] 在另一个实施方式中,本发明含义内的肥胖患者可以包括不患有糖尿病(尤其是不患有I型或II型糖尿病或LADA)的患者。

[0043] II型糖尿病的治疗通常从节食和运动开始,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,通过联合多种药物可以克服单一药物疗法在维持血糖控制方面的限制且可以维持有限的时间,从而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。

[0044] 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,这是因为血糖水平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(尤其是在长期有效性方面)。此外,传统的治疗可能显示出(例如低血糖症或体重增加)增加的副作用风险,其可能会损害治疗功效和可接受性。

[0045] 因此,对于许多患者而言,尽管进行了治疗,这些现有的药物治疗导致代谢控制的进行性恶化,并且不能充分地控制代谢状态,尤其是不能长期充分地控制代谢状态,且因此在恶化或晚期的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)中不能实现和维持血糖控制。

[0046] 因此,尽管高血糖症的强化治疗可降低慢性损伤的发生率,但很多糖尿病患者仍未得到充分治疗,部分因为常规抗高血糖治疗在长期有效性、耐受性和给药不便性方面的限制。

[0047] 另外,肥胖、超重或体重增加(例如作为一些常规抗糖尿病药物的副作用或不良反应)还使糖尿病及其微血管或大血管并发症的治疗复杂化。

[0048] 治疗失败的高发生率是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,或脑血管并发症或心血管并发症,例如心肌梗塞、中风或死亡)比率高的主要因素。

[0049] 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。

[0050] 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(通常为注射的)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。

[0051] 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、

肠胃气胀或腹泻或者恶心或呕吐)。

[0052] 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。

[0053] 此外,在 II 型糖尿病的治疗中,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。

[0054] 此外,在 II 型糖尿病的治疗中,需要糖尿病表型、血糖和/或代谢控制和/或(血)葡萄糖分布(优选经长期和/或在慢性治疗期间)的持续改善。

[0055] 另外,仍需要的是,抗糖尿病治疗不仅预防在糖尿病恶化阶段中常见的长期并发症,而且还为患有并发症(例如肾受损)或处在患有并发症(例如肾受损)风险中的糖尿病患者的治疗选择。

[0056] 此外,仍然需要预防或减少与常规抗糖尿病药物疗法相关的不良反应的风险。

[0057] 此外,本领域仍然需要对患有或不患有糖尿病的肥胖患者提供有效的、安全的和可耐受的疗法,尤其是用于降低此类患者的体重。

[0058] 此外,在糖尿病和肥胖(“糖尿病性肥胖(diabesity)”)的双重流行病的管理中,目的在于发现安全的、可耐受的和有效的疗法,用于一起治疗或预防这些病症,尤其是达到长期体重降低和改善血糖控制。

[0059] 酶 DPP-4(二肽基肽酶 IV,也称为 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水平,并被视为治疗糖尿病的颇具前景的药物。

[0060] 例如,DPP-4 抑制剂及其用途公开于以下文献中:WO 2002/068420、WO2004/018467、WO 2004/018468、WO 2004/018469、WO 2004/041820、WO2004/046148、WO 2005/051950、WO 2005/082906、WO 2005/063750、WO2005/085246、WO 2006/027204、WO 2006/029769、WO2007/014886 ;WO2004/050658、WO 2004/111051、WO 2005/058901、WO 2005/097798 ;WO2006/068163、WO 2007/071738、WO 2008/017670 ;WO 2007/128721、WO2007/128724、WO 2007/128761 或 WO 2009/121945。

[0061] 抑制二肽基肽酶 4(DPP-4)是 II 型糖尿病的新疗法。DPP-4 抑制防止胰高血糖素样肽 1(GLP-1)失活并因此增加活性 GLP-1 的水平。通过 GLP-1 活化 GLP-1 受体增加胰岛素分泌并降低胰高血糖素分泌,从而改善血糖过多症。GLP- 通过特异性 G 蛋白偶联受体传递信号,所述 G 蛋白偶联受体活化腺苷酸环化酶途径,结果表明, GLP-1 受体的羧基末端胞质尾区在特定的丝氨酸残基处被磷酸化且磷酸化与 GLP-1 受体脱敏相关。该观察结果与以下临床观察结果一致:具有短半衰期且因此必须给药每天两次的 GLP-1 类似物例如毒蜥外泌肽在体重降低方面比长效类似物例如利拉鲁肽更有效。此外,近期显示,当在一个口服葡萄糖耐量试验(OGTT)进行后不久进行时,另一个口服葡萄糖耐量试验(OGTT)的响应降低。

[0062] 基于该数据,当通过 DPP-4 抑制剂延长了半衰期时,短半衰期(或每天皮下给药至少两次)的 GLP-1 类似物或模拟物(或常见的 GLP-1 受体激动剂)例如毒蜥外泌肽(毒蜥外泌肽-4 或艾塞那肽)或尤其是天然 GLP-1(其在体内仅具有 5min 的半衰期)应该对体重减低产生最大影响。

[0063] 作为 DPP-4 抑制剂的利格列汀仅适度增加 GLP-1 且相比于 GLP-1 类似物不引起体重降低。此外,利格列汀为可皮下给药的 DPP-4 抑制剂。因此,皮下给药的利格列汀和具有短半衰期(或每天皮下给药至少两次)的 GLP-1 (GLP-1 类似物或模拟物,或常见的 GLP-1

受体激动剂)例如毒蜥外泌肽(毒蜥外泌肽-4或艾塞那肽)或天然GLP-1的组合是特别合适的且应该对体重降低产生巨大影响。

[0064] 在本发明的上下文中,短效GLP-1、GLP-1类似物、GLP-1模拟物、GLP-1受体激动剂等认为是互换的且指那些具有短半衰期(或每天皮下给药至少两次)的这种药物,例如毒蜥外泌肽-4或艾塞那肽,或天然GLP-1。所有这些药物,只要它们展现出期望的特性和功能,即可考虑和包括在本发明的范围内。

[0065] 因此,短效GLP-1、GLP-1类似物、GLP-1模拟物、GLP-1受体激动剂等在本文中可以指具有<24h的作用持续时间,或具有约低于13h、低于10h、低于5h或低于2.5h(例如约2.4h或甚至更低)的短半衰期,或每天皮下给药至少两次的所述药物,例如艾塞那肽或天然GLP-1。

[0066] 在糖尿病治疗的监测中,HbA1c值(血红蛋白B链的非酶催化糖基化产物)异常重要。由于其形成基本上依赖于血糖水平和红细胞的半衰期,因此在“血糖记忆”的意义上的HbA1c反映了前面4-12周的平均血糖水平。HbA1c水平通过更为强化的糖尿病治疗而被很好地长时间控制(即样品中总血红蛋白<6.5%)的糖尿病患者受到明显更好的保护,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%。HbA1c水平的这种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<7.0%,优选<6.5%、且更优选<6% HbA1c。

[0067] 在本发明含义内,血糖控制不充分或不足具体是指患者显示HbA1c值高于6.5%,尤其是高于7.0%,更优选高于7.5%,尤其是高于8%的情况。血糖控制不充分或不足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。不充分控制的患者的一个具体实施方式是指血糖控制差的患者,包括但不限于具有≥9%的HbA1c值的患者。

[0068] 在血糖控制中,除了HbA1c水平的改善,针对II型糖尿病患者所推荐的其它治疗目标是使空腹血糖(FPG)和餐后血糖(PPG)水平改善至正常或尽可能地接近正常。推荐的所需目标范围是餐前(空腹)血糖为70-130mg/dL(或90-130mg/dL)或<110mg/dL,餐后2小时血糖<180mg/dL或<140mg/dL。

[0069] 在一个实施方式中,本发明含义内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,本发明含义内的糖尿病患者可包括患有恶化的或晚期的II型糖尿病的患者(包括常规抗糖尿病药物治疗法失效的患者),例如经一种、两种或更多种本文所定义的常规口服和/或非口服抗糖尿病药物治疗但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 -葡萄糖苷酶抑制剂进行(单一)疗法但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/胰岛素的双重组合疗法但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双重或三重组合药物治疗的患者。

[0070] 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:

[0071] - 二甲双胍治疗禁忌的患者,例如患有的一种或多种标签标示的对二甲双胍治疗有禁忌症的患者,例如,患有至少一种选自以下禁忌症的患者:

[0072] 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具体说明),

[0073] 脱水,

[0074] 不稳定性或急性充血性心力衰竭,

[0075] 急性或慢性代谢性酸中毒,和

[0076] 遗传性半乳糖不耐症;

[0077] 以及

[0078] - 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,尤其是与二甲双胍有关的胃肠副作用,例如,遭受至少一种选自以下胃肠副作用的患者:

[0079] 恶心,

[0080] 呕吐,

[0081] 腹泻,

[0082] 肠积气,以及

[0083] 严重的腹部不适。

[0084] 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 -65岁)而需要降低二甲双胍治疗剂量的那些糖尿病患者。

[0085] 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、中度和重度肾受损),例如表现出升高的血清肌酐水平(例如,血清肌酐水平高于其年龄正常上限,例如,男性 ≥ 130 -150 $\mu\text{mol/l}$ 或 $\geq 1.5\text{mg/dl}$ ($\geq 136 \mu\text{mol/l}$)和女性 $\geq 1.4\text{mg/dl}$ ($\geq 124 \mu\text{mol/l}$))或肌酐清除率异常(例如,肾小球滤过率(GFR) ≤ 30 -60ml/min)的患者。

[0086] 在此情形中,对于更详细实例,轻度肾受损可例如表现出50-80ml/min的肌酐清除率(大致对应于男性中 $\leq 1.7\text{mg/dL}$ 和女性中 $\leq 1.5\text{mg/dL}$ 的血清肌酐水平);中度肾受损可例如表现出30-50ml/min的肌酐清除率(大致对应于男性中 >1.7 至 $\leq 3.0\text{mg/dL}$ 和女性中 >1.5 至 $\leq 2.5\text{mg/dL}$ 的血清肌酐水平);且重度肾受损可例如表现出 $<30\text{ml/min}$ 的肌酐清除率(大致对应于男性中 $>3.0\text{mg/dL}$ 和女性中 $>2.5\text{mg/dL}$ 的血清肌酐水平)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)。

[0087] 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/1.73m²)分成5个疾病期:1期特征为正常GFR ≥ 90 +持续白蛋白尿或已知的结构或遗传性肾病;2期特征为GFR轻度降低(GFR 60-89),表明轻度肾受损;3期特征为GFR中度降低(GFR 30-59),表明中度肾受损;4期特征为GFR严重降低(GFR 15-29),表明重度肾受损;以及最终5期特征为需要透析或GFR <15 ,表明确定肾衰竭(末期肾病,ESRD)。

[0088] 本发明含义内的糖尿病患者的另一个实施方式是指患有肾脏并发症或处在发展

肾脏并发症,例如糖尿病肾病(包括慢性和进行性肾功能不全、白蛋白尿(albuminuria)、蛋白尿、液体滞留在体内(水肿)和/或高血压)风险中的II型糖尿病患者。

[0089] 在另一个实施方式中,本发明内的患者可以包括I型糖尿病患者、LADA患者或尤其是II型糖尿病患者,他们具有或不具有肥胖或超重。

[0090] 在本发明的范围内,现已发现,本文所定义的具体DPP-4抑制剂以及本文所定义的这些DPP-4抑制剂和任选地一种或多种其它活性剂(例如短效GLP-1类似物/模拟物或GLP-1受体激动剂,例如具有短半衰期的GLP-1类似物例如毒蜥外泌肽-4或艾塞那肽或天然GLP-1)的本发明药物组合、组合物、用途或方法具有使它们适合用于本发明的目的和/或用于实现一种或多种上述需要的特性。

[0091] 可适于本发明治疗的这种代谢病症或疾病的实例可以包括但不限于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、吸收后高血糖症、成人隐匿性自身免疫性糖尿病(LADA)、超重、肥胖、血脂障碍、高酯血症、高胆固醇血症、高甘油三酯血症、高NEFA血症、餐后脂血症、高血压、动脉粥样硬化、内皮功能障碍、骨质疏松、慢性全身性炎症、非酒精性脂肪肝疾病(NAFLD)、视网膜病变、神经病变、肾病、多囊卵巢综合征和/或代谢综合征。

[0092] 本发明还涉及至少一种以下方法:

[0093] 在需要其的患者(例如本文所述的患者)中:

[0094] - 预防代谢病症或疾病、减缓代谢病症或疾病的进展、延迟代谢病症或疾病或治疗代谢病症或疾病,所述代谢病症或疾病例如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、吸收后高血糖症、成人隐匿性自身免疫性糖尿病(LADA)、超重、肥胖、血脂障碍、高酯血症、高胆固醇血症、高甘油三酯血症、高NEFA血症、餐后脂血症、高血压、动脉粥样硬化、内皮功能障碍、骨质疏松、慢性全身性炎症、非酒精性脂肪肝疾病(NAFLD)、视网膜病变、神经病变、肾病、多囊卵巢综合征和/或代谢综合征;

[0095] - 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;

[0096] - 预防以下病症、减缓以下病症、延迟以下病症进展成II型糖尿病或逆转该进展: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;

[0097] - 预防糖尿病并发症、降低糖尿病并发症的风险、减缓糖尿病并发症的进展、延迟糖尿病并发症或治疗糖尿病并发症,所述糖尿病并发症例如微血管疾病和大血管疾病,例如肾病、微白蛋白尿或大白蛋白尿(micro-or macroalbuminuria)、蛋白尿、视网膜病变、白内障、神经病变、学习或记忆损伤、神经变性或认识障碍、心血管疾病或脑血管疾病、组织缺血、糖尿病足或溃疡、动脉粥样硬化、高血压、内皮功能障碍、心肌梗塞、急性冠状动脉综合征、不稳定型心绞痛、稳定型心绞痛、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;

[0098] - 降低体重和/或体脂和/或肝脏脂肪和/或肌细胞内脂肪或预防体重和/或体脂和/或肝脏脂肪和/或肌细胞内脂肪的增加或促进体重和/或体脂和/或肝脏脂肪和/或肌细胞内脂肪的降低;

[0099] - 预防以下病症、减缓以下病症、延迟以下病症或治疗以下病症:胰腺 β 细胞退化

和 / 或胰腺 β 细胞功能减退, 和 / 或用于改善、保持和 / 或恢复胰腺 β 细胞的功能和 / 或刺激和 / 或恢复或保护胰腺胰岛素分泌的功能;

[0100] - 预防以下病症、减缓以下病症、延迟以下病症或治疗以下病症: 非酒精性脂肪肝疾病 (NAFLD), 包括肝脏脂肪变性、非酒精性脂肪肝炎 (NASH) 和 / 或肝纤维化 (例如预防以下病症、减缓以下病症的进展、延迟以下病症、减弱以下病症、治疗以下病症或逆转以下病症: 肝脏脂肪变性、(肝脏) 炎症和 / 或肝脏脂肪的异常蓄积);

[0101] - 预防以下病症、减缓以下病症的进展、延迟以下病症或治疗以下病症: 对于常规抗糖尿病单一或组合疗法失效的 II 型糖尿病;

[0102] - 使实现充足治疗作用所需的常规抗高血糖药物的剂量减少;

[0103] - 降低与常规抗高血糖药物相关的不良反应的风险 (例如低血糖症或体重增加); 和 / 或

[0104] - 维持和 / 或改善胰岛素敏感性和 / 或治疗或预防高胰岛素血症和 / 或胰岛素抵抗;

[0105] 所述方法包括向患者皮下或透皮给药治疗有效量的本文所定义的 DPP-4 抑制剂 (尤其是利格列汀, 例如以每天 0.3-10mg 或 0.1-30mg, 优选 1 至 5mg 或 1 至 10mg, 例如 2.5mg 或 5mg 的皮下量) 和具有短半衰期 (或每天被给药至少两次) 的 GLP-1 类似物例如毒蜥外泌肽 (毒蜥外泌肽-4 或艾塞那肽) 或尤其是天然 GLP-1。

[0106] 本发明还涉及在受试者 (尤其是需要其的人类患者) 中治疗和 / 或预防肥胖或超重或降低体重的方法, 所述方法包括向受试者皮下或透皮给药有效量的本文所定义的 DPP-4 抑制剂 (尤其是利格列汀, 例如以每天 0.3-10mg 或 0.1-30mg, 优选 1 至 5mg 或 1 至 10mg, 例如 2.5mg 或 5mg 的皮下量) 和具有短半衰期的 GLP-1 类似物 (或每天被给药至少两次) 例如毒蜥外泌肽 (毒蜥外泌肽-4 或艾塞那肽) 或尤其是天然 GLP-1。

[0107] 本发明还涉及至少一种以下方法:

[0108] 在需要其的患者 (例如本文所述的患者) 中:

[0109] - 预防代谢病症或疾病、减缓代谢病症或疾病的进展、延迟代谢病症或疾病或治疗代谢病症或疾病, 所述代谢病症或疾病例如 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、吸收后高血糖症、成人隐匿性自身免疫性糖尿病 (LADA)、超重、肥胖、血脂障碍、高酯血症、高胆固醇血症、高甘油三酯血症、高 NEFA 血症、餐后脂血症、高血压、动脉粥样硬化、内皮功能障碍、骨质疏松、慢性全身性炎症、非酒精性脂肪肝疾病 (NAFLD)、视网膜病变、神经病变、肾病、多囊卵巢综合征和 / 或代谢综合征;

[0110] - 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;

[0111] - 预防以下病症、减缓以下病症、延迟以下病症进展成 II 型糖尿病或逆转该进展: 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;

[0112] - 预防糖尿病并发症、降低糖尿病并发症的风险、减缓糖尿病并发症的进展、延迟糖尿病并发症或治疗糖尿病并发症, 所述糖尿病并发症例如微血管疾病和大血管疾病, 例如肾病、微白蛋白尿或大白蛋白尿、蛋白尿、视网膜病变、白内障、神经病变、学习或记忆损伤、神经变性或认识障碍、心血管疾病或脑血管疾病、组织缺血、糖尿病足或溃疡、动脉粥样

硬化、高血压、内皮功能障碍、心肌梗塞、急性冠状动脉综合征、不稳定型心绞痛、稳定型心绞痛、外周动脉闭塞性疾病、心肌病、心力衰竭、心律紊乱、血管再狭窄和 / 或中风；

[0113] - 降低体重和 / 或体脂和 / 或肝脏脂肪和 / 或肌细胞内脂肪或预防体重和 / 或体脂和 / 或肝脏脂肪和 / 或肌细胞内脂肪的增加或促进体重和 / 或体脂和 / 或肝脏脂肪和 / 或肌细胞内脂肪的降低；

[0114] - 预防以下病症、减缓以下病症、延迟以下病症或治疗以下病症：胰腺 β 细胞退化和 / 或胰腺 β 细胞功能减退，和 / 或用于改善、保持和 / 或恢复胰腺 β 细胞的功能和 / 或刺激和 / 或恢复或保护胰腺胰岛素分泌的功能；

[0115] - 预防以下病症、减缓以下病症、延迟以下病症或治疗以下病症：非酒精性脂肪肝疾病 (NAFLD)，包括肝脏脂肪变性、非酒精性脂肪肝炎 (NASH) 和 / 或肝纤维化（例如预防以下病症、减缓以下病症的进展、延迟以下病症、减弱以下病症、治疗以下病症或逆转以下病症：肝脏脂肪变性、（肝脏）炎症和 / 或肝脏脂肪的异常蓄积）；

[0116] - 预防以下病症、减缓以下病症的进展、延迟以下病症或治疗以下病症：对于常规抗糖尿病单一或组合疗法失效的 II 型糖尿病；

[0117] - 使实现充足治疗作用所需的常规抗高血糖药物的剂量减少；

[0118] - 降低与常规抗高血糖药物相关的不良反应的风险（例如低血糖症或体重增加）；和 / 或

[0119] - 维持和 / 或改善胰岛素敏感性和 / 或治疗或预防高胰岛素血症和 / 或胰岛素抵抗；

[0120] 所述方法包括向患者皮下或透皮给药治疗有效量的本文所定义的 DPP-4 抑制剂（尤其是利格列汀，例如以每天 0.3-10mg 或 0.1-30mg，优选 1 至 5mg 或 1 至 10mg，例如 2.5mg 或 5mg 的皮下量），任选地与一种或多种本文所述的其它治疗剂组合。

[0121] 此外，本发明涉及本发明药物组合物，其包含

[0122] 本文所定义的 DPP-4 抑制剂（优选利格列汀）和任选地

[0123] 本文所定义的具有短半衰期的 GLP-1 (GLP-1 模拟物、艾塞那肽或天然 GLP-1)；

[0124] 和任选地一种或多种药学上可接受的载体和 / 或稀释剂，

[0125] 所述组合物用于向需要其的患者皮下给药，例如通过注射。

[0126] 此外，本发明涉及本发明组合、试剂盒或药物组合物，其包含

[0127] 本文所定义的 DPP-4 抑制剂（优选利格列汀），和任选地，

[0128] 其它活性剂，所述其它活性剂是本文所定义的具有短半衰期的 GLP-1 (GLP-1 模拟物、艾塞那肽或天然 GLP-1)，胰岛淀粉蛋白或胰岛淀粉蛋白类似物、衍生物或模拟物（例如普兰林肽或达瓦林肽），或普汀或普汀类似物、衍生物或模拟物（例如美曲普汀），或其组合（例如普兰林肽 / 美曲普汀组合）；

[0129] 和任选地，一种或多种药学上可接受的载体和 / 或稀释剂，

[0130] 所述组合、试剂盒或组合物用于向需要其的患者皮下（单独、同时或相继）给药活性成分，例如通过注射任一或全部组分。

[0131] 根据上下文的说明（包括实施例和权利要求），本发明的其它方面对本领域技术人员将变得显而易见。

[0132] 在具体实施方式中，本发明的多个方面尤其是药物化合物、组合物、组合、方法和

用途涉及 DPP-4 抑制剂和 / 或上下文所定义的具有短半衰期的 GLP-1 (GLP-1 模拟物或天然 GLP-1)。

[0133] 在其它实施方式中,本发明的多个方面尤其是药物化合物、组合物、组合、方法和用途涉及 DPP-4 抑制剂和 / 或其它活性剂,所述其它活性剂是胰岛淀粉蛋白或胰岛淀粉蛋白类似物、衍生物或模拟物 (例如普兰林肽或达瓦林肽),或普汀或普汀类似物、衍生物或模拟物 (例如美曲普汀),或其组合 (例如普兰林肽 / 美曲普汀组合)。

[0134] 在其它实施方式中,本发明的多个方面尤其是药物化合物、组合物、组合、方法和用途涉及 DPP-4 抑制剂和 / 或其它活性剂,所述其它活性剂是胰岛淀粉蛋白或胰岛淀粉蛋白类似物、衍生物或模拟物,尤其是普兰林肽或达瓦林肽,或普兰林肽 / 美曲普汀组合。

[0135] 在其它实施方式中,本发明的多个方面尤其是药物化合物、组合物、组合、方法和用途涉及 DPP-4 抑制剂和 / 或其它活性剂,所述其它活性剂是普汀或普汀类似物、衍生物或模拟物 (例如美曲普汀),或普兰林肽 / 美曲普汀组合。

[0136] 在本发明含义内的 DPP-4 抑制剂包括但不限于上下文所述的那些 DPP-4 抑制剂中的任一种,优选具有皮下活性的 DPP-4 抑制剂。

[0137] 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 (尤其是 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,其特征尤其在于给予所述患者的所述 DPP-4 抑制剂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 抑制剂并不需要针对肾功能受损者下调剂量。

[0138] 例如,本发明的 DPP-4 抑制剂 (尤其是可适于肾功能受损患者的 DPP-4 抑制剂) 可为这样的口服 DPP-4 抑制剂:其及其活性代谢产物优选具有相对宽 (例如约 >100 倍) 的治疗窗和 / 或尤其为主要通过肝代谢或胆分泌而消除 (优选不增加额外肾负荷)。

[0139] 在更详细的实例中,本发明的 DPP-4 抑制剂 (尤其是可适于肾功能受损患者的 DPP-4 抑制剂) 可为这样的口服给药 DPP-4 抑制剂:其具有相对宽 (例如 >100 倍) 的治疗窗 (优选与安慰剂相比具有安全特性) 和 / 或符合一种或多种下列药代动力学性质 (优选在其治疗口服剂量水平时):

[0140] - 所述 DPP-4 抑制剂基本上或主要经肝排泄 (例如,所给予的口服剂量的 >80% 或甚至 >90%) 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,所给予的口服剂量的 <10%, 优选 <7%, 其是例如通过跟踪放射性标记碳 (^{14}C) 物质口服剂量的消除测量的);

[0141] - 所述 DPP-4 抑制剂主要以母体药物无变化的方式排泄 (例如,在口服服用放射性标记碳 (^{14}C) 物质后,尿和粪便中所排泄的放射性平均为 >70% 或 >80% 或优选 90%) 和 / 或其非实质或仅有一小部分经新陈代谢消除 (例如, <30% 或 <20% 或优选 10%);

[0142] - 所述 DPP-4 抑制剂的 (主要) 代谢产物为无药理学活性的。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 $\leq 20\text{h}$ 或优选 $\leq$ 约 16 小时,例如 15.9h)。

[0143] 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的翻转形成)。

[0144] 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，在用治疗口服剂量水平治疗的第二天至第五天间达到稳态血浆水平（>90% 的稳态血浆浓度））、较少蓄积（例如，在治疗口服剂量水平下平均蓄积比 $R_{A, AUC} \leq 1.4$ ）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下具有几乎完全（>90%）DPP-4 抑制、在每天一次摄取治疗口服药物剂量后经 24h 间隔有 >80% 抑制）、在治疗剂量水平下餐后 2h 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%。

[0145] 因此，例如，本发明的 DPP-4 抑制剂的特征可在于所述 DPP-4 抑制剂主要具有非肾排泄途径，即所述 DPP-4 抑制剂非实质或仅有一小部分（例如所给予的口服剂量，优选口服治疗剂量的 <10%，优选 <7%，例如约 5%）经肾排泄（是通过例如跟踪放射性标记碳（ ^{14}C ）物质口服剂量的随后消除测量的）。

[0146] 此外，本发明的 DPP-4 抑制剂的特征可在于所述 DPP-4 抑制剂基本上或主要经肝或粪便排泄（是通过例如跟踪放射性标记碳（ ^{14}C ）物质口服剂量的随后消除测量的）。

[0147] 此外，本发明的 DPP-4 抑制剂的特征可在于所述 DPP-4 抑制剂主要以母体药物无变化方式排泄（例如，在口服给予放射性标记碳（ ^{14}C ）物质后，尿和粪便中所排泄的放射性平均为 >70% 或 >80% 或优选 90%），

[0148] 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

[0149] 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的治疗窗。

[0150] 另外，本发明的 DPP-4 抑制剂的特征可在于：

[0151] 所述 DPP-4 抑制剂不显著损伤患有慢性肾功能不全（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

[0152] 所述 DPP-4 抑制剂在患有轻度或中度肾受损的 II 型糖尿病患者的血浆中的药物浓度波谷（trough）水平与肾功能正常的患者中的水平相当，和 / 或

[0153] 所述 DPP-4 抑制剂不需要针对具有慢性肾功能受损（例如轻度、中度或重度肾受损或末期肾病，优选无论肾受损的阶段）的 II 型糖尿病患者调整剂量。

[0154] 另外，本发明的 DPP-4 抑制剂的特征可在于

[0155] 所述 DPP-4 抑制剂在以下剂量时提供其最低有效剂量：所述剂量在 >80% 的波谷期（最后给药 24h 后）患者中产生 >50% 的 DPP-4 活性抑制，和 / 或

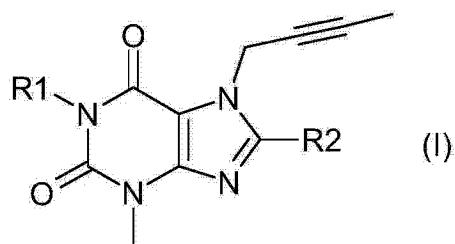
[0156] 所述 DPP-4 抑制剂在以下剂量时提供其完全治疗剂量：所述剂量在 >80% 的波谷期（最后给药 24h 后）患者中产生 >80% 的 DPP-4 活性抑制。

[0157] 此外，本发明的 DPP-4 抑制剂的特征可在于适用于被诊断为肾受损和 / 或处在患有肾并发症的风险中的 II 型糖尿病患者，例如患有或处在糖尿病肾病（包括慢性和进行性肾功能不全、白蛋白尿、蛋白尿、体液滞留（水肿）和 / 或高血压）的风险中的患者。

[0158] 在第一个实施方式（实施方式 A）中，本发明上下文中的 DPP-4 抑制剂为以下任一 DPP-4 抑制剂，或其药学上可接受的盐：

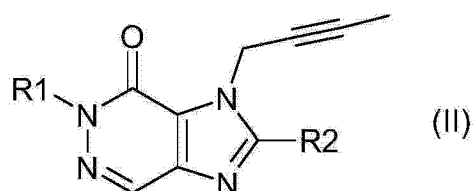
[0159] 式 (I)

[0160]



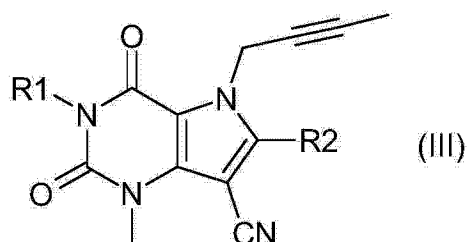
[0161] 或式 (II)

[0162]



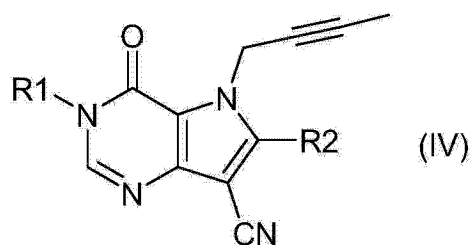
[0163] 或式 (III)

[0164]



[0165] 或式 (IV)

[0166]

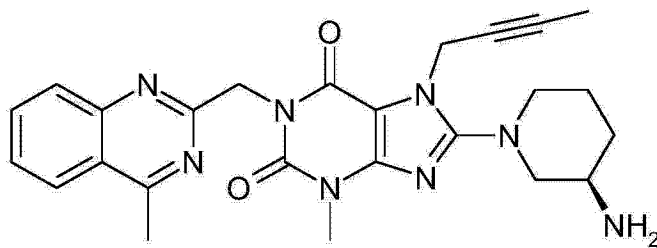


[0167] 其中 R1 表示 ([1,5] 二氮杂萘-2-基) 甲基、(喹唑啉-2-基) 甲基、(喹喔啉-6-基) 甲基、(4-甲基-喹唑啉-2-基) 甲基、2-氰基-苄基、(3-氰基-喹啉-2-基) 甲基、(3-氰基-吡啶-2-基) 甲基、(4-甲基-嘧啶-2-基) 甲基或 (4,6-二甲基-嘧啶-2-基) 甲基且 R2 表示 3-(R)-氨基-哌啶-1-基、(2-氨基-2-甲基-丙基)-甲基氨基或 (2-(S)-氨基-丙基)-甲基氨基。

[0168] 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何一种或全部及其药学上可接受的盐:

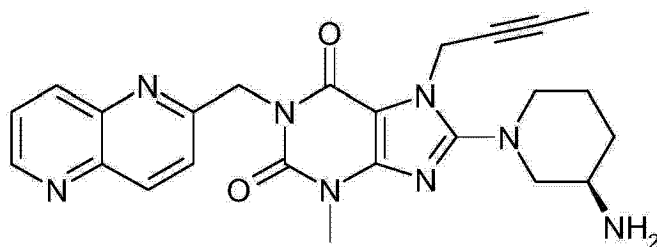
[0169] • 1-[(4-甲基-喹唑啉-2-基) 甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-(3-(R)-氨基-哌啶-1-基)-黄嘌呤 (参照 WO 2004/018468, 实施例 2(142)):

[0170]



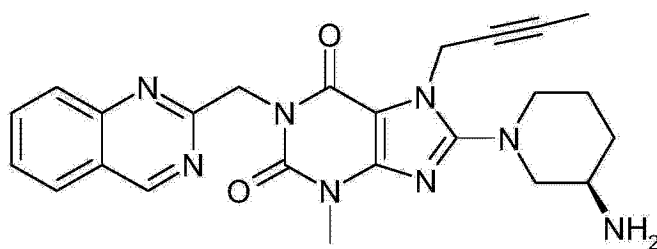
[0171] • 1-([1,5]二氮杂萘-2-基)甲基-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-((R)-3-氨基-哌啶-1-基)-黄嘌呤 (参照 WO 2004/018468, 实施例 2(252)):

[0172]



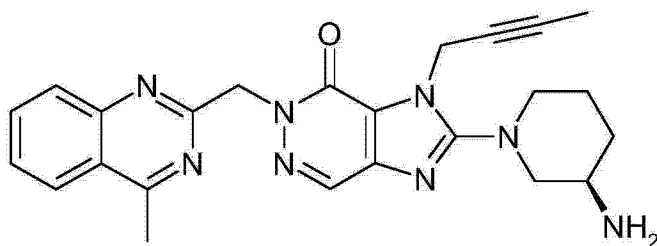
[0173] • 1-(喹啉-2-基)甲基-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-((R)-3-氨基-哌啶-1-基)-黄嘌呤 (参照 WO 2004/018468, 实施例 2(80)):

[0174]



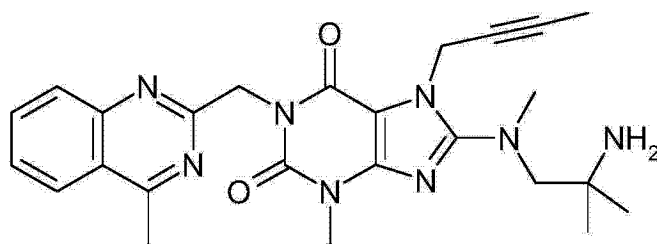
[0175] • 2-((R)-3-氨基-哌啶-1-基)-3-(丁-2-炔基)-5-(4-甲基-喹啉-2-基甲基)-3,5-二氢-咪唑并[4,5-d]哒嗪-4-酮 (参照 WO 2004/050658, 实施例 136):

[0176]



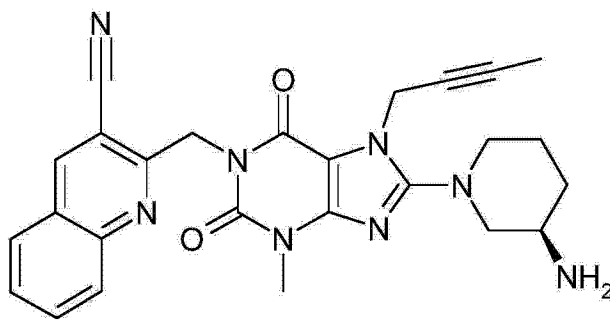
[0177] • 1-((4-甲基-喹啉-2-基)甲基)-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-((2-氨基-2-甲基-丙基)氨基)-黄嘌呤 (参照 WO 2006/029769, 实施例 2(1)):

[0178]



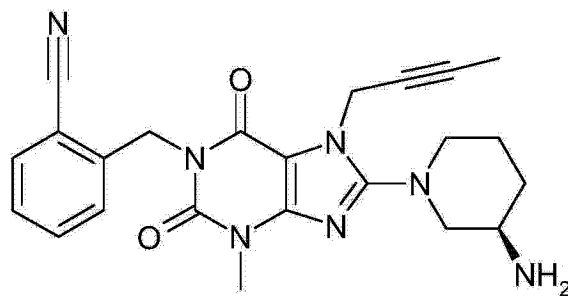
[0179] • 1-[3-(3-氨基-喹啉-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-((R)-3-氨基-哌啶-1-基)-黄嘌呤(参照 WO 2005/085246, 实施例 1(30)):

[0180]



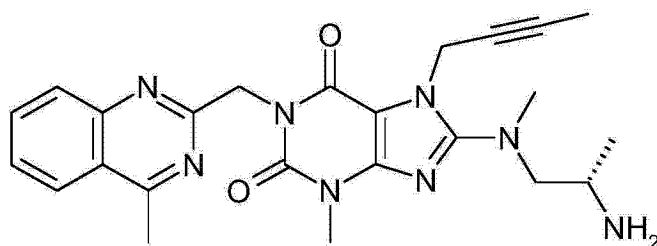
[0181] • 1-(2-氰基-苄基)-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-((R)-3-氨基-哌啶-1-基)-黄嘌呤(参照 WO 2005/085246, 实施例 1(39)):

[0182]



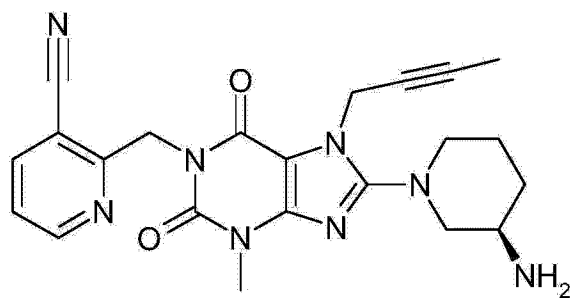
[0183] • 1-[4-甲基-喹啉-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-[(S)-(2-氨基-丙基)-甲基氨基]-黄嘌呤(参照 WO 2006/029769, 实施例 2(4)):

[0184]



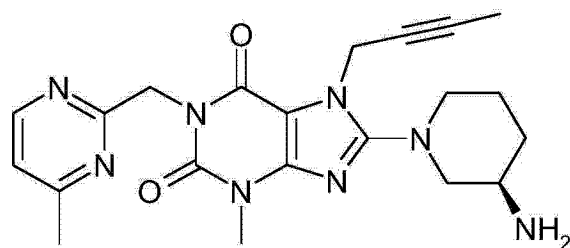
[0185] • 1-[3-(3-氨基-吡啶-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-((R)-3-氨基-哌啶-1-基)-黄嘌呤(参照 WO 2005/085246, 实施例 1(52)):

[0186]



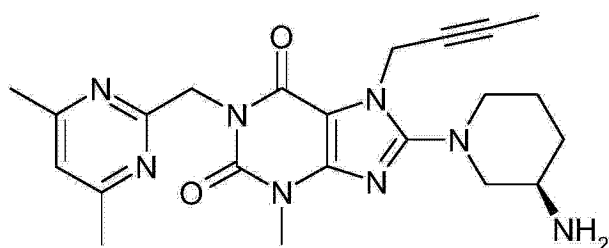
[0187] • 1-[(4-甲基-嘧啶-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-((R)-3-氨基-哌啶-1-基)-黄嘌呤(参照 WO 2005/085246, 实施例 1(81)):

[0188]



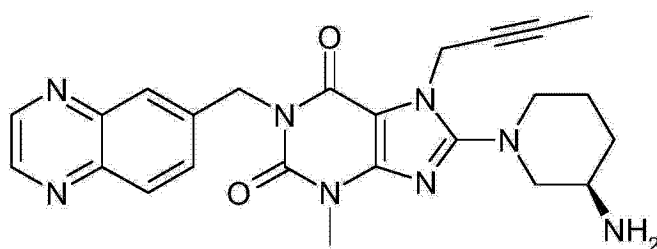
[0189] • 1-[(4,6-二甲基-嘧啶-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-((R)-3-氨基-哌啶-1-基)-黄嘌呤(参照 WO 2005/085246, 实施例 1(82)):

[0190]



[0191] • 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)):

[0192]



[0193] 这些 DPP-4 抑制剂相比结构上相当的 DPP-4 抑制剂是卓越的, 因为当与其它药理学活性物质组合时, 其将特殊效能和长效作用与良好的药理学特性、受体选择性和良好的副作用性质相结合, 或产生出乎意料的治疗优点或改善。其制备公开在所提及的公开文件中。

[0194] 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, 尤其是其游离碱(其还称为利格列汀或 BI 1356)。

[0195] 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

指利格列汀或其药学上可接受的盐,包括其水合物和溶剂合物,及其结晶形式,利格列汀优选是指 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描述在例如专利申请 WO 2004/018468 和 WO2006/048427 中。利格列汀与结构上相当的 DPP-4 抑制剂相比是卓越的,因为其在单一或双重或三重疗法中,将特殊效能和长效作用与良好的药理学特性、受体选择性和良好的副作用性质相结合,或产生出乎意料的治疗优点或改善。

[0196] 为避免任何疑问,上文引用的与具体 DPP-4 抑制剂相关的前述和下列各文献的公开内容特别地以其全文引入本文作为参考。

[0197] 在本发明内,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。

[0198] 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和非固定(例如游离)形式(包括试剂盒)和用途,例如同时、依次或单独使用组分或成分。

[0199] 本发明还提供多部分试剂盒(kit-of-part)或组合疗法产品,其包含

[0200] a) 包含本文所定义的 DPP-4 抑制剂(优选利格列汀),任选地与一种或多种药学上可接受的载体和/或稀释剂一起的药物组合物,和

[0201] b) 包含本文所定义的短半衰期 GLP-1 (GLP-1 模拟物、艾塞那肽或天然 GLP-1),任选地与一种或多种药学上可接受的载体和/或稀释剂一起的药物组合物。

[0202] 本发明还提供试剂盒,其包含

[0203] a) 本文所定义的 DPP-4 抑制剂(优选利格列汀),和

[0204] b) 本文所定义的具有短半衰期的 GLP-1 (GLP-1 模拟物、艾塞那肽或天然 GLP-1),

[0205] 以及,任选地,指导组合(例如同时)使用 DPP-4 抑制剂和具有短半衰期的 GLP-1 的说明书,例如用于本发明的目的,例如用于降低体重。

[0206] 本发明还提供药物组合物或固定剂量复合剂(fixed dose combination),其包含

[0207] a) 本文所定义的 DPP-4 抑制剂(优选利格列汀),和

[0208] b) 本文所定义的具有短半衰期的 GLP-1 (GLP-1 模拟物、艾塞那肽或天然 GLP-1);

[0209] 和任选地一种或多种药学上可接受的载体和/或稀释剂。

[0210] 本发明还提供用于全身用途的透皮或皮下(可注射的)药物组合物、递送系统或装置,其包含

[0211] a) 本文所定义的 DPP-4 抑制剂(优选利格列汀),和,任选地,

[0212] b) 本文所定义的具有短半衰期的 GLP-1 (GLP-1 模拟物、艾塞那肽或天然 GLP-1);

[0213] 和任选地一种或多种药学上可接受的载体和/或稀释剂。

[0214] 在另一个实施方式中,本发明涉及药物组合物或固定剂量复合剂,其基本上由以下组成:

[0215] a) 本文所定义的 DPP-4 抑制剂(优选利格列汀),和

[0216] b) 本文所定义的具有短半衰期的 GLP-1 (GLP-1 模拟物、艾塞那肽或天然 GLP-1);

[0217] 和任选地一种或多种药学上可接受的载体和/或稀释剂。

[0218] 在另一个实施方式中,本发明还提供用于全身用途的透皮或皮下(可注射的)药物组合物、递送系统或装置,其基本上由以下组成:

- [0219] a) 本文所定义的 DPP-4 抑制剂 (优选利格列汀), 和,
- [0220] b) 本文所定义的具有短半衰期的 GLP-1 (GLP-1 模拟物、艾塞那肽或天然 GLP-1) ;
- [0221] 和任选地一种或多种药学上可接受的载体和 / 或稀释剂。
- [0222] 在另一个实施方式中, 本发明涉及药物组合物或固定剂量复合剂, 其基本上由以下组成 :
- [0223] a) 本文所定义的 DPP-4 抑制剂 (优选利格列汀), 和
- [0224] b) 其它活性剂, 所述其它活性剂是胰岛淀粉蛋白或胰岛淀粉蛋白类似物、衍生物或模拟物 (例如普兰林肽或达瓦林肽), 或普汀或普汀类似物、衍生物或模拟物 (例如美曲普汀), 或其组合 (例如普兰林肽 / 美曲普汀组合);
- [0225] 和任选地一种或多种药学上可接受的载体和 / 或稀释剂。
- [0226] 在另一个实施方式中, 本发明还提供用于全身用途的透皮或皮下 (可注射的) 药物组合物、递送系统或装置, 其基本上由以下组成 :
- [0227] a) 本文所定义的 DPP-4 抑制剂 (优选利格列汀), 和,
- [0228] b) 其它活性剂, 所述其它活性剂是胰岛淀粉蛋白或胰岛淀粉蛋白类似物、衍生物或模拟物 (例如普兰林肽或达瓦林肽), 或普汀或普汀类似物、衍生物或模拟物 (例如美曲普汀), 或其组合 (例如普兰林肽 / 美曲普汀组合);
- [0229] 和任选地一种或多种药学上可接受的载体和 / 或稀释剂。
- [0230] 本发明的组合给药可通过一起给药活性组分或成分进行, 例如通过将它们以一种单一或两种分开的制剂或剂型形式同时给药。或者, 给药可通过依次给药活性组分或成分来进行, 例如以两种分开的制剂或剂型形式相继给药。
- [0231] 对于本发明的组合疗法, 活性组分或成分可分别给药 (这表明其单独地配制) 或配制在一起 (这表明其配制在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, 对于本发明的组合疗法, DPP-4 抑制剂和具有短半衰期的 GLP-1 以不同制剂或不同剂型给药。在另一个实施方式中, 对于本发明的组合疗法, DPP-4 抑制剂和具有短半衰期的 GLP-1 以同一制剂或同一剂型给药。在另一个实施方式中, 对于本发明的组合疗法, DPP-4 抑制剂和具有短半衰期的 GLP-1 同时给药。在另一个实施方式中, 对于本发明的组合疗法, DPP-4 抑制剂和具有短半衰期的 GLP-1 各自皮下给药。在另一个实施方式中, 对于本发明的组合疗法, DPP-4 抑制剂和具有短半衰期的 GLP-1 同时并各自皮下给药。
- [0232] 除非另外说明, 否则组合疗法可指一线、二线或三线疗法, 或起始或追加组合疗法或替代疗法。
- [0233] 关于实施方式 A, 用于合成本发明实施方式 A 的 DPP-4 抑制剂的方法是技术人员已知的。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 WO2002/068420、WO 2004/018468、WO 2005/085246、WO 2006/029769 或 WO2006/048427 中所述来获得, 其公开内容在此引入。式 (II) 的嘌呤衍生物可如例如 WO 2004/050658 或 WO 2005/110999 中所述来获得, 其公开内容在此引入。式 (III) 和式 (IV) 的嘌呤衍生物可如例如 WO2006/068163、WO2007/071738 或 WO 2008/017670 中所述来获得, 其公开内容在此引入。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物和

制剂分别公开在 W02007/128721 和 W0 2007/128724 中,其公开内容在此以其全文引入。具体 DPP-4 抑制剂与二甲双胍或其它组合搭档 (partners) 的制剂描述在 W02009/121945 中,其公开内容在此以其全文引入。

[0234] 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 2.5/500mg、2.5/850mg 和 2.5/1000mg,其可每天给药 1-3 次,尤其是每天两次。

[0235] 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 5/500mg、5/1000mg 和 5/1500mg(每一个片剂)或 2.5/500mg、2.5/750mg 和 2.5/1000mg(每两个片剂),其可每天给药 1-2 次,尤其是每天一次,优选晚上伴随晚餐服用。

[0236] 本发明还提供本文所定义的 DPP-4 抑制剂,其与二甲双胍一起用于(追加或起始)组合疗法中(例如盐酸二甲双胍的每天总量为 500 至 2000mg,例如 500mg、850mg 或 1000mg,每天一次或两次)。

[0237] 对于在温血脊椎动物(尤其是人)中的医药应用而言,本发明化合物通常以 0.001 至 100mg/kg 体重,优选以 0.01-15mg/kg 或 0.1-15mg/kg 的剂量使用,在每种情形下每天使用 1 至 4 次。为此目的,任选地与其它活性物质组合的化合物可与一种或多种常规的惰性载体和/或稀释剂,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。

[0238] 因此,包含本文所定义的 DPP-4 抑制剂的本发明药物组合物由技术人员使用如本领域所述的并且适于所期望给药途径的药理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、表面活性剂和乳化剂。

[0239] 本发明的 DPP-4 抑制剂的口服制剂或剂型可根据已知技术制备。

[0240] 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。

[0241] 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。

[0242] 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)、聚乙烯基吡咯烷酮(聚维酮)、预胶化淀粉或低取代的羟丙基纤维素(L-HPC)。

[0243] 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。

[0244] 制备本发明实施方式 A 的 DPP-4 抑制剂的(口服)制剂或剂型的合适方法为

[0245] • 将与合适的压片赋形剂一起呈粉末混合物形式的活性物质直接压片;

[0246] • 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

[0247] • 将粉末混合物或颗粒包装成胶囊。

[0248] 合适的制粒方法为:

[0249] • 在强力混合器中湿法制粒,随后通过流化床干燥;

[0250] • 一锅法制粒(one-pot granulation);

[0251] • 流化床制粒;或

[0252] • 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。

[0253] 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、粘合剂共聚维酮、崩解剂玉米淀粉和作为润滑剂的硬脂酸镁，其中共聚维酮和 / 或玉米淀粉可以是任选的。

[0254] 本发明实施方式 A 的 DPP-4 抑制剂的片剂可经薄膜包衣的，薄膜包衣优选包含羟丙基甲基纤维素（HPMC）、聚乙二醇（PEG）、滑石、二氧化钛和氧化铁（例如红色和 / 或黄色）。

[0255] 在另一个实施方式中，本发明的 DPP-4 抑制剂优选通过注射（优选皮下）给药。在另一个实施方式中，具有短半衰期的 GLP-1（GLP-1 模拟物或天然 GLP-1）也优选通过注射（优选皮下）给药。

[0256] 具有短半衰期的 GLP-1（GLP-1 模拟物或天然 GLP-1）和 / 或本发明的 DPP-4 抑制剂的可注射制剂（尤其是用于皮下用途）可以根据已知的制剂技术制备，例如使用合适的液体载体，其通常包含无菌水，和，任选地，其它添加剂，例如防腐剂、pH 调节剂、缓冲剂、等渗调节剂（isotoning agents）、溶解性助剂和 / 或表面活性剂等，以获得可注射的溶液或悬浮液。此外，可注射制剂可包含其它添加剂，例如盐、溶解度调节剂或延迟药物释放的沉淀剂。此外，可注射的 GLP-1 制剂可包含 GLP-1 稳定剂。

[0257] 例如，含有短效 GLP-1 受体激动剂（例如艾塞那肽）的可注射制剂（尤其是用于皮下用途），任选地与本发明的 DPP-4 抑制剂一起，可以进一步包含以下添加剂：张力调节剂（例如甘露醇）、抗菌性防腐剂（例如间甲酚）、缓冲剂或 pH 调节剂（例如冰乙酸和乙酸钠三水合物的水溶液，在 pH 4.5 下作为缓冲溶液用于注射），以及任选地增溶剂和 / 或稳定剂（例如表面活性剂或洗涤剂）。

[0258] 在另一个实施方式中，本发明的 DPP-4 抑制剂优选通过透皮递送系统给药。在另一个实施方式中，具有短半衰期的 GLP-1（GLP-1 模拟物或天然 GLP-1）也优选通过透皮递送系统给药。

[0259] 具有短半衰期的 GLP-1（GLP-1 模拟物或天然 GLP-1）和 / 或本发明的 DPP-4 抑制剂的透皮制剂（例如用于透皮贴剂或凝胶）可以根据已知的制剂技术制备，例如使用合适的载体和，任选地，其它添加剂。为促进透皮通路，可以使用不同的方法和系统，例如涉及在皮肤形成微通道或微孔的技术，例如离子电渗疗法（基于低水平电流）、超声促渗（基于低频超声）或显微针，或使用药物载体试剂（例如柔性或脂囊泡，例如传递体（transfersome）或渗透促进剂）。

[0260] 药物组合物（或制剂）可以以多种方式包装。通常，用于分配的制品（article for distribution）包括装有适当形式的一种或多种药物组合物的一个或多个容器。片剂通常被包装在易于处置、分配和保存且在保存期间与环境长直接接触时确保组合物的适当稳定性的合适初级包装内。用于片剂的初级容器可为瓶或泡罩包装。

[0261] 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）），用于预防或阻止儿童接触内容物。如果需要（例如在高湿度地区），通过额外使用干燥剂（例如膨润土、分子筛或优选硅胶），可以延长

所包装的组合物的贮存期限。

[0262] 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（其含有用于片剂的口袋），或由其组成。顶箔可含有金属箔片，尤其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。底部可含有用聚偏氯乙烯（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）。

[0263] 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。此小袋包装中的补充干燥剂（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。

[0264] 用于注射的溶液可以典型的合适呈现形式获得，例如小瓶、药筒或预充式（一次性）笔，其可被进一步包装。

[0265] 制品可进一步包含标签或包装说明书，其是指通常包括在治疗产品的商用包装内的说明书，其可含有适应症、用法、用量、给药、禁忌症和/ 或使用该治疗产品的注意事项的信息。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。

[0266] 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 抑制剂经静脉内给药时，其典型所需的剂量为 0.1mg 至 10mg，优选 0.25mg 至 5mg，且当口服给药时，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，在每种情形下每天给药 1 至 4 次。因此，例如，当口服给药时，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。

[0267] 例如，当皮下或静脉注射给药于人类患者时，利格列汀的剂量范围为每患者每天 0.3-10mg，优选 1 至 5mg，尤其是 2.5mg。

[0268] 在另一个实施方式中，例如，当皮下给药于人类受试者时（例如在肥胖的人类患者中或用于治疗肥胖），利格列汀的剂量范围为每患者每天 0.1-30mg，优选 1 至 10mg，尤其是 5mg。

[0269] 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 和 10mg。

[0270] 本发明的 DPP-4 抑制剂的具体实施方式涉及那些以低剂量水平治疗有效的口服给药的 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，尤其是 1mg 至 5mg（更尤其是 5mg）的口服剂量水平（如果需要，将其分成 1 至 4 个单一剂量，尤其是 1 或 2 个单一剂量，其大小可相同，优选每天一次或两次（更优选每天一次）口服给药，有利地，在一天中任何时间伴随或不伴随食物给药。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），在一天中任何时间伴随或

不伴随食物给予。

[0271] 具有短半衰期的 GLP-1 类似物或模拟物或天然 GLP-1 典型通过皮下注射给药,例如以 1-30 μ g、1-20 μ g 或 5-10 μ g 的量,例如每天一次、两次或三次。其实施方式涉及那些至少每天给药两次的短效 GLP-1 类似物(或通常任何短效 GLP-1 受体激动剂),例如艾塞那肽。

[0272] 例如,艾塞那肽典型通过皮下注射给药每天两次(例如配制成 Byetta,例如以 5-30 μ g 的剂量,尤其是 5-20 μ g,优选 5-10 μ g,具体剂量规格为 5 或 10 μ g)。

[0273] 尽管活性成分的量应为获得合适的剂型的量,但本发明的组合和组合物中活性成分的剂量可不同。因此,所选剂量和所选剂型将取决于所需治疗效果、给药途径和治疗持续时间。组合的剂量范围可为单一试剂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。

[0274] 本发明含义内强调的特别优选的 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(也称为 BI 1356 或利格列汀)。BI 1356 呈现高效能、24h 持续作用和宽治疗窗。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和药代动力学性质(参见例如下表 3):快速达到稳态(例如,在所有剂量组中,在治疗第二天至第五天间达到稳态血浆水平(在第 13 天时给药前血浆浓度 >90%))、较少蓄积(例如,在高于 1mg 剂量下平均蓄积比 $R_{A,AUC} \leq 1.4$)和保持 DPP-4 抑制的长效作用(例如,在 5mg 和 10mg 剂量水平具有几乎完全(>90%)的 DPP-4 抑制,即在稳态下分别为 92.3 和 97.3%抑制,以及在摄取药物后经 24h 间隔有 >80%抑制)、以及以 ≥ 2.5 mg 的剂量时餐后 2h 血糖波动显著降低 $\geq 80\%$ (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 至约 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和耐受性。使用约 ≥ 5 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 24h。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 部分随时间和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。组合中的非肾消除的 BI 1356 由于其低蓄积可能性和宽安全边际量可对肾功能不全和糖尿病肾病的高发病率的 患者人群具有明显益处。

[0275] 表 3:稳态下(第 12 天)BI 1356 的药代动力学参数的几何平均值(gMean)和几何变异系数(gCV)

[0276]

参数	1 mg gMean (gCV)	2.5 mg gMean (gCV)	5 mg gMean (gCV)	10 mg gMean (gCV)
AUC ₀₋₂₄ [nmol·h/L]	40.2 (39.7)	85.3 (22.7)	118 (16.0)	161 (15.7)
AUC _{τ,ss} [nmol·h/L]	81.7 (28.3)	117 (16.3)	158 (10.1)	190 (17.4)
C _{max} [nmol/L]	3.13 (43.2)	5.25 (24.5)	8.32 (42.4)	9.69 (29.8)
C _{max,ss} [nmol/L]	4.53 (29.0)	6.58 (23.0)	11.1 (21.7)	13.6 (29.6)
[0277]				
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 _{τ,ss} [%]	3.34 (38.3)	3.06 (45.1)	6.27 (42.2)	3.22 (34.2)
CL _{R,ss} [mL/min]	14.0 (24.2)	23.1 (39.3)	70 (35.0)	59.5 (22.5)

[0278] * 中值和范围 [最小值 – 最大值]

[0279] NC: 由于大部分值低于定量下限而未计算

[0280] 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,根据所诊断的功能病症,如果使 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,这些活性物质为例如一种或多种选自其它抗糖尿病物质中的活性物质,尤其是降低血液中血糖水平或脂质水平、升高血液中 HDL 水平、降低血压或治疗动脉粥样硬化或肥胖所需的活性物质。

[0281] 上述 DPP-4 抑制剂除其用于单一疗法外,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。为此所需组合对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方法配制。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描述,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。

[0282] 抗糖尿病组合对的实例为二甲双胍；磺酰脲，例如格列本脲、甲苯磺丁脲、格列美脲、格列吡嗪、格列喹酮、格列波脲和格列齐特；那格列奈；瑞格列奈；米格列奈；噻唑烷二酮，例如罗格列酮和吡格列酮；PPAR γ 调节剂，例如美塔格列生 (metaglitazone)；PPAR- γ 激动剂，例如来格列酮、米格列酮 (mitoglitazone)、INT-131 和巴格列酮 (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、indeglistazar 和 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 和 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 GPR119 激动剂 (SMT3- 受体-激动剂)，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、伏格列波糖和米格列醇； α 2-拮抗剂；胰岛素和胰岛素类似物，例如人胰岛素、赖脯胰岛素 (insulin lispro)、谷赖胰岛素 (insulin glusilin)、r-DNA-门冬胰岛素 (insulinaspart)、NPH 胰岛素、地特胰岛素 (insulin detemir)、德谷胰岛素 (insulin degludec)、特戈胰岛素 (insulin tregopil)、锌胰岛素 (insulin zinc) 悬浮液和甘精胰岛素 (insulin glargin)；肠抑胃肽 (GIP)；胰岛淀粉蛋白和胰岛淀粉蛋白类似物（例如普兰林肽或达瓦林肽；或 GLP-1 和 GLP-1 类似物，例如毒蜥外泌肽-4，例如艾塞那肽、艾塞那肽 LAR、利拉鲁肽、他司鲁肽、利司鲁肽 (AVE-0010)、LY-2428757 (聚乙二醇化的 GLP-1)、杜拉鲁肽 (LY-2189265)、塞马鲁肽或阿必鲁肽；SGLT2-抑制剂，例如达格列净、舍格列净 (KGT-1251)、阿格列净、坎格列净、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 和 WO2006/041976），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)、YM178、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 和 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-(2,6-二甲基苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸；去乙酰化酶刺激剂；和其它 DPP IV 抑制剂。

[0283] 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) 的剂量给予延迟释放二甲双胍。具体剂量规格可为 250、500、625、750、850 和 1000mg 盐酸二甲双胍。

[0284] 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。如果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。

[0285] 吡格列酮的剂量通常为约 1-10mg、15mg、30mg 或 45mg,每天一次。

[0286] 罗格列酮通常以 4 至 8mg 的剂量给予,每天一次(或分两次)(典型剂量规格为 2、4 和 8mg)。

[0287] 格列本脲通常以 2.5-5 至 20mg 的剂量给予,每天一次(或分两次)(典型剂量规格为 1.25mg、2.5mg 和 5mg),或微粉化的格列本脲以 0.75-3 至 12mg 的剂量给予,每天一次(或分两次)(典型剂量规格为 1.5mg、3mg、4.5mg 和 6mg)。

[0288] 格列吡嗪通常以 2.5 至 10-20mg 的剂量给予,每天一次(或高达 40mg,分两次)(典型剂量规格为 5 和 10mg),或延长释放的格列吡嗪以 5 至 10mg(高达 20mg)的剂量给予,每天一次(典型剂量规格为 2.5mg、5mg 和 10mg)。

[0289] 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 1mg、2mg 和 4mg)。

[0290] 格列本脲/二甲双胍双重组合通常以 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 和 5/500mg)。

[0291] 格列吡嗪/二甲双胍双重组合通常以 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 和 5/500mg)。

[0292] 格列美脲/二甲双胍双重组合通常以 1/250 至 4/1000mg 的剂量给予,每天两次。

[0293] 罗格列酮/格列美脲双重组合通常以 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 和 8/4mg)。

[0294] 吡格列酮/格列美脲双重组合通常以 30/2 至 30/4mg 的剂量给予,每天一次(典型剂量规格为 30/4 和 45/4mg)。

[0295] 罗格列酮/二甲双胍双重组合通常以 1/500 至 4/1000mg 的剂量给予,每天两次(典型剂量规格为 1/500、2/500、4/500、2/1000 和 4/1000mg)。

[0296] 吡格列酮/二甲双胍双重组合通常以 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 和 15/850mg)。

[0297] 非磺酰脲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 和 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 和 2mg)。瑞格列奈/二甲双胍双重组合可以 1/500 和 2/850mg 的剂量规格使用。

[0298] 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。

[0299] 降低血液中脂质水平的组合对的实例为 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、匹伐他汀和罗苏伐他汀;贝特,例如苯扎贝特、非诺贝特、氯贝丁酯、吉非贝齐、依托贝特和益多酯;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、考来替泊和考来维仑;胆汁酸转运抑制剂;HDL 调节活性物质,例如 D4F、反向 D4F (reverse D4F)、LXR 调节活性物质和 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);和 ApoB100 反义 RNA。

[0300] 阿托伐他汀的剂量通常为 1mg 至 40mg 或 10mg 至 80mg,每天一次。

[0301] 降低血压的组合对的实例为 β - 阻断剂,例如阿替洛尔、比索洛尔、塞利洛尔、美托洛尔和卡维地洛;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、阿米洛利和氨苯蝶啶;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、戈洛帕米和地尔硫卓;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、培哚普利、福辛普利和群多普利;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) 和依普罗沙坦。

[0302] 替米沙坦的剂量通常为每天 20mg 至 320mg 或 40mg 至 160mg。

[0303] 升高血液中 HDL 水平的组合对的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 调节剂以及增加载脂蛋白 A-I 的表达和 / 或血浆浓度的物质。

[0304] 治疗肥胖的组合对的实例为西布曲明;四氢利普司他汀 (tetrahydrolipstatin) (奥利司他);阿利茨默 (alizyme) (西替利司他);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 和 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 和脂连素 (adiponectin);硬脂酰基 CoA 去饱和酶 (SCD1) 抑制剂;脂肪酸合酶 (FAS) 抑制剂;CKK 受体激动剂;格那琳 (Ghrelin) 受体调节剂;Pyy 3-36;阿立新受体拮抗剂;和特索芬辛 (tesofensine);以及安非他酮 (bupropion)/ 纳曲酮、安非他酮 / 唑尼沙胺、托吡酯 / 芬特明和普兰林肽 / 美曲普汀的双重组合。

[0305] 治疗动脉粥样硬化的组合对的实例为磷脂酶 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、W098/35958、US 5093330、WO 2004/005281 和 WO 2006/041976);oxLDL 抗体和 oxLDL 疫苗;apoA-1Milano;ASA;以及 VCAM-1 抑制剂。

[0306] 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,本领域技术人员由本发明公开内容可明了本发明的各种修改。这些修改意欲落入随附的权利要求的范围内。

[0307] 本文所引用的所有专利申请的全文均在此引入作为参考。

[0308] 由以下实施例说明了本发明其它实施方式、特征和优点。以下实施例用于以实施例方式例示性地说明本发明的原理,而非对其加以限制。

实施例

[0309] 利格列汀皮下给药及其在血浆中的 DPP-4 抑制

[0310] 利格列汀皮下 (s. c.) 给药和在血浆中的 DPP-4 抑制在功效和持续作用方面与口服给药相当,这可使得其适于例如与具有短半衰期的 GLP-1 (GLP-1 模拟物或天然 GLP-1) 形成固定组合使用:

[0311] 已用不同浓度的 BI 1356 以皮下 (s. c.) 给药方案 (0.001mg/kg、0.01mg/kg、0.1mg/kg 和 1mg/kg 在 0.5ml/kg NaCl 溶液中) 治疗雄性 ZDF 大鼠 ($n = 5$),与口服给药 3mg/kg (在 0.5% 纤维素羟乙基醚 (Natrosol) 中,施用体积为 5ml/kg) 治疗相比较。

[0312] 在药物给药 1、3、5、7、24、31、48、72h 后,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)。

[0313] 与对照组相比,剂量为 0.01mg/kg (皮下给药) 的 BI 1356 显示显著抑制 DPP-4 活性。剂量为 0.1mg/kg 和 1mg/kg (皮下给药) 的 BI 1356 具有超过 64% 的持续 DPP-4 抑制达 7h。1mg/kg 皮下剂量在功效和持续作用方面与 3mg/kg 口服剂量相当。

[0314] 附图 1:利格列汀皮下给药后血浆中的 DPP-4 活性。

[0315] 利格列汀对体重、身体总脂肪、肝脏脂肪和肌细胞内脂肪的影响

[0316] 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、身体总脂肪、肌细胞内脂肪和肝脏脂肪的功效:

[0317] 用高脂肪饮食喂养大鼠 3 个月,且再接受媒介物、利格列汀 (10mg/kg) 或西布曲明 (5mg/kg) 中任一种另外 6 周,同时继续高脂肪饮食。在治疗之前和在研究结束时进行身体总脂肪、肌肉脂肪和肝脏脂肪的磁共振波谱 (MRS) 分析。

[0318] 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%)。西布曲明还使身体总脂肪明显减少 (-12%),而利格列汀治疗的动物显示无明显减少 (-5%)。然而,利格列汀和西布曲明均使肌细胞内脂肪有效减少 (分别为 -24% 和 -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,但会改善肌细胞内和肝脏脂质蓄积。

[0319] 表 4:利格列汀对体重、身体总脂肪、肝脏脂肪和肌细胞内脂肪的影响

[0320]

	体重		身体总脂肪		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	-	+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

[0321] 总之,利格列汀治疗会引起肌细胞内脂质和肝脏脂肪有效减少,两者均与体重降低无关。利格列汀治疗为额外受肝脏脂肪变性(例如 NAFLD)影响的糖尿病患者提供了额外益处。西布曲明对肌肉和肝脏脂肪的影响主要归因于该化合物已知的诱导体重降低的特性。

[0322] 在非肥胖 I 型糖尿病中延迟糖尿病的发作和保留 β 细胞功能:

[0323] 尽管认为胰腺 T 细胞迁移降低和细胞因子产生改变在胰岛炎的发作中有重要作用,但对胰腺细胞池 (cell pool) 的确切机理和作用仍不完全了解。为试图评估利格列汀对胰腺炎症和 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腺细胞变化的终末立体评估。

[0324] 研究中包括 60 只雌性 NOD 小鼠 (10 周龄) 并在整个研究期中喂食正常鼠粮 (chow diet) 或含有利格列汀的饮食 (每公斤鼠粮 0.083g 利格列汀;对应于口服 3-10mg/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,取出胰腺并获得最终血液样品以评估活性 GLP-1 水平。

[0325] 在研究期结束时,与对照组 (30 只小鼠中有 18 只) 相比,利格列汀治疗的小鼠 (30 只小鼠中有 9 只) 中糖尿病的发生率明显降低 ($p = 0.021$)。后续对 β 细胞质量的立体评估 (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 (媒介物 $0.18 \pm 0.03 \text{ mg}$;利格列汀 $0.48 \pm 0.09 \text{ mg}$, $p < 0.01$) 和总胰岛质量 (媒介物 $0.40 \pm 0.04 \text{ mg}$;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 (媒介物 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。

[0326] 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 抑制不仅通过增加活性 GLP-1 水平保护 β 细胞,而且还可直接或间接发挥抗炎作用。

[0327] 这些作用可支持利格列汀在治疗和/或预防 I 型糖尿病或成人隐匿性自身免疫性糖尿病 (LADA) 中的用途。利格列汀可为患有或处在 I 型糖尿病或 LADA 风险中的患者提供新的治疗方法。

[0328] 利格列汀调节 RIP-B7.1 转基因 (tg) 小鼠 (I 型糖尿病实验模型) 的免疫发病:

[0329] 二肽基肽酶 (DPP)-4 抑制剂通过 DPP-4 阻断肠促胰岛素的降解。我们评估 DPP-4 抑制剂利格列汀在自身免疫性糖尿病小鼠模型 (RIP-B7.1) 中是否抑制向高血糖症的进展。在人类中,该模型中糖尿病的发展关键取决于活化的 CD8T 细胞。在 RIP-B7.1tg 小鼠中,单次肌肉注射 (i.m.) 接种 (vac) 胰岛素原 (PI) 质粒 DNA 之后糖尿病发展。

[0330] 利格列汀 (3mg/kg/天) 或安慰剂在肌肉注射接种前 1 周口服给予,并持续 6 周。

[0331] Vac A:使用导致进展性胰岛炎的 PI 编码质粒来诱导糖尿病。Vac B:与 vac A 相比,接种胰岛素 A 链编码质粒使糖尿病进展延迟。用 vac A ($n = 20$ tg 小鼠) 接种后 5 周,糖尿病发病率为 80%,而在安慰剂处理的小鼠中,vac B ($n = 34$) 接种 12 周后导致 79% 的发病率。利格列汀不会中断进展性胰岛炎过程 (vac A; $n = 20$),但显著延迟糖尿病发作 (在安慰剂处理的小鼠中随访 5 周相比,随访 8 周后,小鼠有 80% 发病率 [$p < 0.05$])。当诱导了较小的进展性胰岛炎时 (vac B; $n = 16$),利格列汀治疗再次延迟发作并保护 β 细胞功能,因为糖尿病发病率在 14 周随访期间不超过 62% (对照小鼠: [$n = 34$] 第 14 周 92% 发

病率 ; $p<0.05$)。FACS 和 ELISPOT 表明在安慰剂和利格列汀治疗的小鼠中胰岛抗原特异性 CD8T 细胞表达相同数量的高水平的 IFN- γ 。在利格列汀治疗组中,胰岛胰岛素含量在糖尿病发作后得到部分保留。在利格列汀治疗的小鼠中,调节性细胞因子 IL-10 的血清水平显著上调。这些数据表明,DPP-4 抑制可调节 T 细胞介导的免疫发病。由于利格列汀对产生 IFN- γ 的 T 细胞的数量没有影响,这表明 DPP-4 抑制主要减轻细胞因子诱导的 β -细胞死亡。

[0332] DPP-IV 抑制剂利格列汀和天然 GLP-1 的组合皮下给药诱导 DIO 大鼠(肥胖模型)的体重减轻和食欲抑制

[0333] 背景和目的:利格列汀是一种批准用于治疗 II 型糖尿病的二肽基肽酶 (DPP)-IV 抑制剂。DPP-IV 抑制剂不明显影响体重,表明内源性肠促胰岛素水平的升高本身不足以促进体重减轻。然而,不知道联合给予 DPP-IV 抑制与给予胰高血糖素样肽 (GLP)-1 是否会影响体重。因此,我们评估了利格列汀和天然 GLP-1 (7-36) 组合给药对正常体重和饮食诱导的肥胖 (DIO) 大鼠(被喂食富含糖和脂肪的饮食 12 周)的体重的影响,并与单独给药 GLP-1 类似物利拉鲁肽的效果进行比较。

[0334] 材料和方法:正常体重和 DIO 雄性 Sprague-Dawley 大鼠分别用于急性和慢性给药实验中。根据个体体重和全身脂肪质量,将所有大鼠分至治疗组。在急性和慢性治疗背景下,对利格列汀 +GLP-1 组合治疗进行评价,并与单一疗法和媒介物对照比较。在利格列汀 +GLP-1 慢性剂量实验中,DIO 大鼠最初接受利格列汀 14 天,然后将 GLP-1 加入到利格列汀中再进行 14 天。为了比较,DIO 大鼠暴露于利拉鲁肽单一疗法 28 天。所有药物均每天两次皮下 (s. c.) 给药。

[0335] 结果:急性利格列汀 (0.1-0.5mg/kg) 对正常体重大鼠的夜间食物摄入没有影响,而 GLP-1 (0.2-0.4mg/kg) 给药引起食物摄入抑制的迅速发生;然而,它的影响是温和且短暂的。有趣的是,急性利格列汀 +GLP-1 组合和利拉鲁肽 (0.2mg/kg) 单一疗法诱导稳健的食欲减退反应,分别持续 3h 和 18h。虽然治疗 14 天显示利格列汀或 GLP-1 单一疗法对 DIO 大鼠没有影响,但继续使用利格列汀 (0.5mg/kg)+GLP-1 (0.4mg/kg) 组合额外 14 天可诱导体重持续减少 ($-6.4\pm0.8\%$) 且高脂/高糖食物摄入 ($-62\pm6.0\%$) 的食物偏好显著增加。相比之下,慢性利拉鲁肽 (0.2mg/kg) 治疗诱发持久的食欲减退反应,在第 14 天和 28 天体重分别减轻 $-10.8\pm0.5\%$ 和 $12.2\pm0.6\%$ 。利格列汀 +GLP-1 组合和利拉鲁肽单一疗法的抗肥胖作用与腹部脂肪堆积显著减少相关。

[0336] 结论:这些数据表明利格列汀和 GLP-1 组合治疗协同降低 DIO 大鼠的体重和脂肪堆积,这是一种与食欲抑制相关的效果。因此,利格列汀和 GLP-1 联合用药(例如各自皮下给药)有望在肥胖患者中为体重管理结合糖尿病管理提供一种新的治疗原则。

[0337] 这些效果可支持利格列汀和 GLP-1 联合给药(尤其是各自皮下给药)在治疗超重或肥胖、降低体重和/或体脂和/或抑制食欲的方法中的用途,尤其是在肥胖、超重和/或糖尿病患者(例如 I 型糖尿病患者、II 型糖尿病患者或 LADA 患者,尤其是 II 型糖尿病患者,他们是肥胖或超重的)之中。

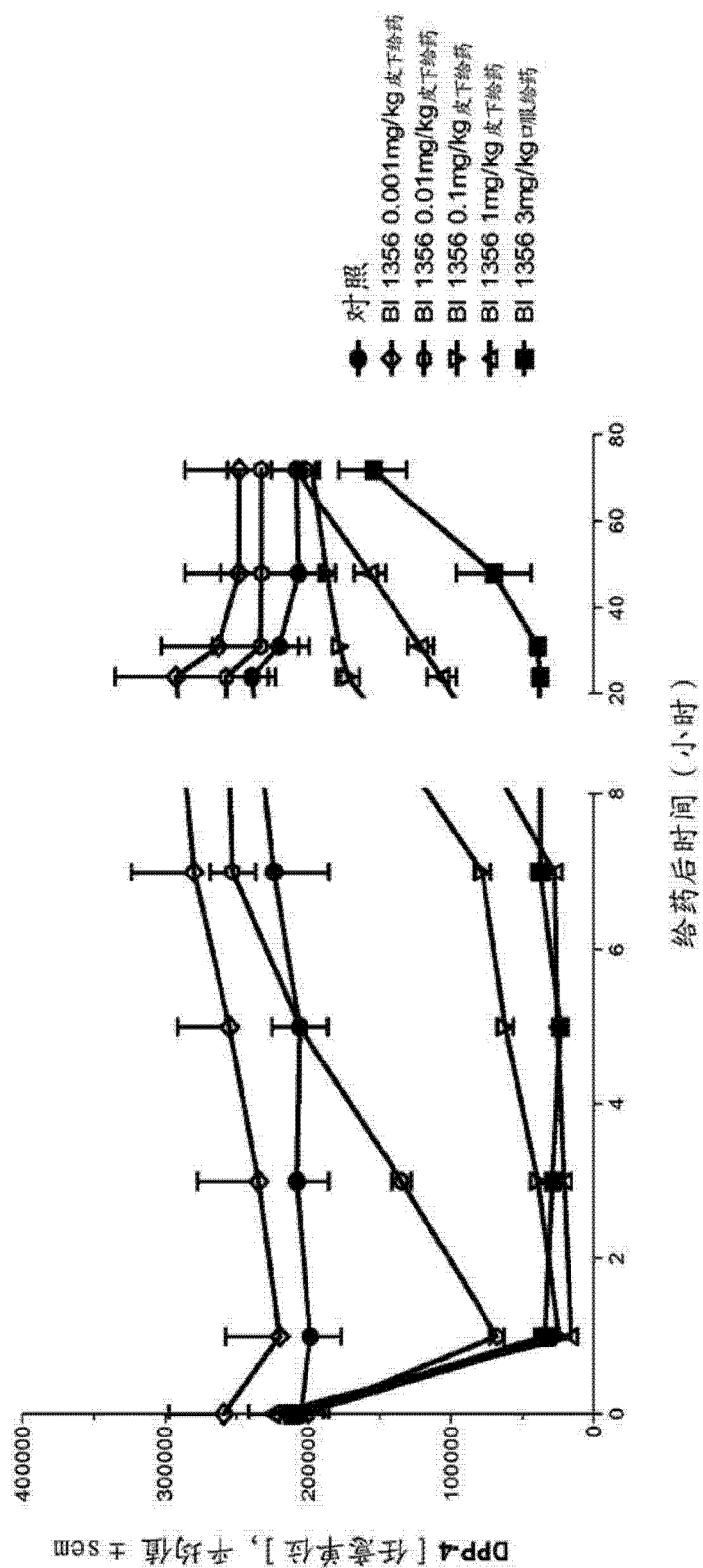


图 1