



(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента  
2018.05.31

(21) Номер заявки  
201101187

(22) Дата подачи заявки  
2010.02.12

(51) Int. Cl. *A61K 31/155* (2006.01)  
*A61K 31/522* (2006.01)  
*A61K 45/06* (2006.01)  
*A61K 9/20* (2006.01)  
*A61K 9/28* (2006.01)  
*A61K 9/48* (2006.01)  
*A61P 3/08* (2006.01)  
*A61P 3/10* (2006.01)  
*A61K 9/00* (2006.01)

(54) АНТИДИАБЕТИЧЕСКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, СОДЕРЖАЩИЕ  
ИНГИБИТОР DPP-4 (ЛИНАГЛИПТИН) НЕОБЯЗАТЕЛЬНО В КОМБИНАЦИИ С  
ДРУГИМИ АНТИДИАБЕТИЧЕСКИМИ СРЕДСТВАМИ

(31) 09152869.5

(32) 2009.02.13

(33) EP

(43) 2012.10.30

(86) PCT/EP2010/051817

(87) WO 2010/092163 2010.08.19

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
БЁРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ  
ИНТЕРНАЦИОНАЛЬ ГМБХ (DE)

(72) Изобретатель:  
Грэфе-Моди Эва Ульрике, Вёрле Ханс-  
Юрген (DE)

(74) Представитель:  
Веселицкая И.А., Пивницкая Н.Н.,  
Кузенкова Н.В., Веселицкий М.Б.,  
Каксис Р.А., Комарова О.М., Белоусов  
Ю.В., Куликов А.В., Кузнецова Е.В.  
(RU)

(56) THOMAS LEO ET  
AL.: "(R)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-7-but-2-ynyl-3-  
methyl-1(4-methyl-quinazolin-2-ylmethyl)-3,7-  
dihydro-purine-2,6-dione (BI 1356), a novel xanthine-

based dipeptidyl peptidase 4 inhibitor, has a superior  
potency and longer duration of action compared  
with other dipeptidyl peptidase-4 inhibitors",  
JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND  
EXPERIMENTAL THERAPEUTICS, AMERICAN  
SOCIETY FOR PHARMACOLOGY AND  
EXPERIMENTAL THERAPEUTICS, US LNKD-  
DOI:10.1124/JPET.107.135723, vol. 325, no. 1,  
1 April 2008 (2008-04-01), pages 175-182,  
XP009105508, ISSN: 0022-3565 \* abstract

EP-A1-1852108  
WO-A1-2008093878  
KR-A-20070111099  
WO-A2-2007120936  
WO-A2-2007128761  
CN-A-101234105  
WO-A2-2007149797

ROSENSTOCK J. ET AL.: "Efficacy  
and tolerability of initial combination  
therapy with vildagliptin and pioglitazone  
compared with component monotherapy in  
patients with type 2 diabetes", DIABETES,  
OBESITY AND METABOLISM, BLACKWELL  
SCIENCE, OXFORD, GB LNKD-DOI:10.1111/  
J.1463-1326.2006.00698.X, vol. 9, no. 2, 1 March  
2007 (2007-03-01), pages 175-185, XP002541033,  
ISSN: 1462-8902 \* abstract

(57) Изобретение относится к применению (а) ингибитора DPP-4, которым является линаглиптин, и (б) второго антидиабетического агента, которым является сульфонилмочевина, или его фармацевтически приемлемой соли для лечения сахарного диабета типа 2 у пациентов, нуждающихся в таком лечении, причем у пациента наблюдается недостаточный гликемический контроль, несмотря на лечение в режиме монотерапии вторым антидиабетическим агентом, где уменьшенное количество сульфонилмочевины используется в комбинации с ингибитором DPP-4, чтобы снизить частоту гипогликемии. Кроме того, настоящее изобретение относится к применению указанных (а) ингибитора DPP-4 и (б) второго антидиабетического агента совместно с (с) третьим антидиабетическим агентом, которым является метформин, или его фармацевтически приемлемой соли для лечения сахарного диабета типа 2 у пациентов, нуждающихся в таком лечении, причем у пациента наблюдается недостаточный гликемический контроль, несмотря на лечение в режиме двойной терапии вторым и третьим антидиабетическим агентом, где уменьшенное количество сульфонилмочевины используется в комбинации с ингибитором DPP-4, чтобы снизить частоту гипогликемии.

### Область техники настоящего изобретения

В настоящем изобретении предлагаются ингибиторы DPP-4, предназначенные для лечения или профилактики одного или более состояний, выбранных из сахарного диабета типа 1, сахарного диабета типа 2, нарушенной толерантности к глюкозе, нарушенного уровня глюкозы в крови натощак и гипергликемии, а также фармацевтическая композиция или комбинация, включающая указанный ингибитор DPP-4, как описано в данном контексте, и необязательно одно или более других веществ, ее применение для лечения метаболических нарушений и прежде всего в качестве противодиабетического лекарственного средства.

Кроме того, в настоящем изобретении предлагаются способы профилактики, замедления прогрессирования, приостановки или лечения метаболического нарушения;

улучшения гликемического контроля и/или снижения уровня глюкозы в плазме натощак, уровня глюкозы в плазме после приема пищи и/или гликозилированного гемоглобина HbA1c;

профилактики, замедления, приостановки или обращения прогрессирования нарушения, выбранного из нарушенной толерантности к глюкозе, нарушенного уровня глюкозы в крови натощак, резистентности к инсулину и/или нарушений от метаболического синдрома до сахарного диабета типа 2;

профилактики, замедления прогрессирования, приостановки или лечения состояния или нарушения, выбранного из группы, включающей осложнения при сахарном диабете;

снижения массы тела и/или жира или профилактики увеличения массы тела и/или жира в организме или ускорения снижения массы тела и/или жира в организме;

профилактики или лечения дегенерации  $\beta$ -клеток поджелудочной железы и/или для улучшения и/или восстановления или защиты функциональности  $\beta$ -клеток поджелудочной железы и/или восстановления функциональности секреции инсулина из поджелудочной железы;

профилактики, замедления, приостановки или лечения заболеваний или состояний, связанных с аномальным накоплением жира в печени или эктопического жира;

поддержания или улучшения чувствительности к инсулину и/или лечения или профилактики гиперинсулинемии и/или резистентности к инсулину;

профилактики, замедления, приостановки или лечения впервые развившегося диабета после трансплантации (NODAT) и/или посттрансплантационного метаболического синдрома (PTMS);

профилактики, замедления, приостановки осложнений, связанных с NODAT и/или PTMS, включая микро- и макрососудистые заболевания и явления, отторжение трансплантата, инфекцию и летальный исход;

лечения гиперурикемии и состояний, связанных с гиперурикемией у пациентов, нуждающихся в таком лечении, и указанный способ заключается в том, что ингибитор DPP-4, описанный в данном контексте, вводят необязательно в комбинации с одним или более других активных веществ.

Кроме того, в настоящем изобретении предлагается применение ингибитора DPP-4 для получения лекарственного средства, предназначенного для применения в способе, как описано в данном контексте.

В настоящем изобретении также предлагается применение фармацевтической композиции или комбинации по настоящему изобретению для получения лекарственного средства, предназначенного для применения в способе, как описано в данном контексте.

В настоящем изобретении также предлагается применение ингибиторов DPP-4, как описано в данном контексте, для применения в способе, как описано в данном контексте, причем указанный способ включает введение пациенту ингибитора DPP-4 необязательно в комбинации с одним или более других активных веществ (например, выбранным из указанных в данном контексте).

### Предпосылки создания настоящего изобретения

Диабет типа 2 становится все более распространенным заболеванием, которое, из-за высокой частоты осложнений, приводит к значительному сокращению прогнозируемой продолжительности жизни. В связи со связанными с диабетом микрососудистыми осложнениями, диабет типа 2 является в настоящее время самой распространенной причиной потери зрения в зрелом возрасте, почечной недостаточности и ампутаций конечностей в промышленно развитых странах. К тому же заболевание диабетом типа 2 повышает в 2-5 раз риск сердечно-сосудистых заболеваний.

После продолжительного периода развития заболевания большинство пациентов с диабетом типа 2 становятся невосприимчивыми к пероральным курсам лечения, а также инсулинозависимыми, в связи с необходимостью ежедневных инъекций и измерений уровня глюкозы несколько раз в день.

В ходе Британских перспективных исследований по лечению сахарного диабета (UKPDS) было установлено, что интенсивное лечение метформином, сульфонилмочевинами или инсулином приводит только к ограниченному улучшению гликемического контроля (различия уровней HbA1c составляет ~0,9%). Кроме того, даже у пациентов в группе интенсивного лечения гликемический контроль со временем значительно ухудшается, что объясняется ухудшением функции  $\beta$ -клеток. Важно отметить, что при интенсивном лечении не наблюдается существенное снижение микрососудистых осложнений, т.е. сердечно-сосудистых явлений.

Поэтому множество пациентов, страдающих от диабета типа 2, не поддаются лечению, частично из-за ограничений эффективности долговременного лечения, переносимости и сложностью дозировки существующих антигипергликемических лекарственных средств.

Пероральные антидиабетические лекарственные средства, обычно применяемые при лечении (например, например, таком как терапия первой или второй линии, и/или моно- или (первичная или дополнительная) комбинированная терапия), включают, но не ограничиваясь только ими, метформин, сульфонилмочевины, тиазолидиндионы, глиниды и ингибиторы  $\alpha$ -глюкозидаз.

Непероральные антидиабетические лекарственные средства, обычно применяемые при лечении (например, например, таком как терапия первой или второй линии, и/или моно- или (первичная или дополнительная) комбинированная терапия), включают, но не ограничиваясь только ими, GLP-1 или аналоги GLP-1, а также инсулин или аналоги инсулина.

Высокая частота неэффективного лечения является основной причиной высокой частоты длительных осложнений, связанных с продолжительной гипергликемией или хронических нарушений (включая микро- и макрососудистые осложнения, такие как, например, диабетическая нефропатия, ретинопатия, невропатия или осложнения сердечно-сосудистой системы) у пациентов с диабетом типа 2.

В связи с этим в медицине существует нереализованная потребность в способах, лекарственных средствах и фармацевтических композициях или комбинациях с достаточно высокой эффективностью в отношении гликемического контроля, в отношении модифицирующих заболевание свойств и снижения заболеваемости и смертности в связи с сердечно-сосудистыми заболеваниями, и в тоже время характеризующиеся улучшенным профилем безопасности.

Ингибиторы DPP-4 представляют собой другой новый класс агентов, разработанных для лечения или улучшения гликемического контроля у пациентов с диабетом типа 2.

Например, ингибиторы DPP-4 и их применение описаны в заявках 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 2007/128724, WO 2007/128721, WO 2007/128761 или WO 2009/121945.

#### **Цель настоящего изобретения**

Цель настоящего изобретения заключается в разработке лекарственного средства и/или способа профилактики, замедления прогрессирования, приостановки или лечения метаболического нарушения, прежде всего сахарного диабета типа 2.

Другая цель настоящего изобретения заключается в разработке лекарственного средства и/или способа улучшения гликемического контроля у пациентов, нуждающихся в таком лечении, прежде всего у пациентов, страдающих от сахарного диабета типа 2.

Еще одна цель настоящего изобретения заключается в разработке лекарственного средства и/или способа улучшения гликемического контроля у пациентов с недостаточным гликемическим контролем, несмотря на монотерапию антидиабетическим лекарственным средством, например, метформином, или несмотря на комбинированную терапию двумя или тремя антидиабетическими лекарственными средствами.

Другая цель настоящего изобретения заключается в разработке лекарственного средства и/или способа профилактики, замедления прогрессирования нарушенной толерантности к глюкозе (НТГ), нарушенного уровня глюкозы в крови натощак (НГН), резистентностью к инсулину или метаболического синдрома или сахарного диабета типа 2.

Еще одна цель настоящего изобретения заключается в разработке лекарственного средства и/или способа профилактики, замедления прогрессирования, приостановки или лечения состояния или нарушения, выбранного из группы осложнений при сахарном диабете.

Другая цель настоящего изобретения заключается в разработке лекарственного средства и/или способа снижения массы или профилактики повышения массы тела у пациентов, нуждающихся в таком лечении.

Еще одна цель настоящего изобретения заключается в разработке высокоэффективного лекарственного средства для лечения метаболических нарушений, прежде всего сахарного диабета, НТГ, НГН и/или гипергликемии, причем указанное лекарственное средство характеризуется достаточно высокими или чрезвычайно высокими фармакологическими и/или фармакокинетическими и/или физико-химическими свойствами.

Другие цели настоящего изобретения представляются очевидными для специалистов данной области медицины на основании описания и примеров настоящего изобретения.

### Краткое изложение сущности настоящего изобретения

В настоящем изобретении неожиданно было установлено, что ингибиторы DPP-4, как описано в данном контексте, а также фармацевтические композиции или комбинации, включающие ингибитор DPP-4, описанный в данном контексте, и необязательно одно или более других активных веществ можно эффективно использовать для профилактики, замедления прогрессирования, приостановки (например, приостановка развития) или лечения метаболического нарушения, прежде всего для улучшения гликемического контроля у пациентов. Указанные фармацевтические композиции открываются являются перспективными агентами для лечения и профилактики сахарного диабета типа 2, избыточной массы тела, ожирения, осложнений при сахарном диабете и родственных патологических состояний.

Следовательно, в первом объекте настоящего изобретения предлагается фармацевтическая композиция или комбинация, включающая:

- (а) ингибитор DPP-4 и, необязательно,
- (б) второй антидиабетический агент, выбранный из группы G3, включающей бигуаниды (прежде всего метформин), тиазолидиндионы, сульфонилмочевины, глиниды, ингибиторы  $\alpha$ -глюкозидазы и аналоги GLP-1 и, необязательно,
- (в) третий антидиабетический агент, в отличие от агента (б), выбранный из группы G3, включающей бигуаниды (прежде всего метформин), тиазолидиндионы, сульфонилмочевины, глиниды, ингибиторы  $\alpha$ -глюкозидазы и аналоги GLP-1,

или их фармацевтически приемлемую соль.

В подобъекте настоящего изобретения предлагается фармацевтическая композиция или комбинация, включающая:

- (а) ингибитор DPP-4 и, необязательно,
- (б) второй антидиабетический агент, выбранный из группы G3, включающей бигуаниды (прежде всего метформин), тиазолидиндионы, сульфонилмочевины, глиниды, ингибиторы  $\alpha$ -глюкозидазы и аналоги GLP-1 и, необязательно,
- (в) третий антидиабетический агент, в отличие от агента (б), выбранный из группы, включающей метформин, сульфонилмочевину, пиоглитазон, розиглитазон, репаглинид, натеглинид, акарбозу, воглибозу, миглитол и аналог GLP-1,

или их фармацевтически приемлемую соль.

В другом подобъекте настоящего изобретения предлагается фармацевтическая композиция или комбинация, включающая:

- (а) ингибитор DPP-4 и, необязательно,
- (б) второй антидиабетический агент, выбранный из группы, включающей метформин, сульфонилмочевину, пиоглитазон, розиглитазон, репаглинид, натеглинид, акарбозу, воглибозу, миглитол и аналог GLP-1 и, необязательно,
- (в) третий антидиабетический агент, в отличие от агента (б), выбранный из группы G3, включающей бигуаниды (прежде всего метформин), тиазолидиндионы, сульфонилмочевины, глиниды, ингибиторы  $\alpha$ -глюкозидазы и аналоги GLP-1,

или их фармацевтически приемлемую соль.

В еще одном подобъекте настоящего изобретения предлагается фармацевтическая композиция или комбинация, включающая:

- (а) ингибитор DPP-4 и, необязательно,
- (б) второй антидиабетический агент, выбранный из группы, включающей метформин, сульфонилмочевину и пиоглитазон и, необязательно,
- (в) третий антидиабетический агент, в отличие от агента (б), выбранный из группы, включающей метформин, сульфонилмочевину, пиоглитазон, розиглитазон, репаглинид, натеглинид, акарбозу, воглибозу, миглитол и аналог GLP-1,

или их фармацевтически приемлемую соль.

В еще одном подобъекте настоящего изобретения предлагается фармацевтическая композиция или комбинация, включающая:

- (а) ингибитор DPP-4 и, необязательно,
- (б) второй антидиабетический агент, выбранный из группы, включающей метформин, сульфонилмочевину, пиоглитазон, розиглитазон, репаглинид, натеглинид, акарбозу, воглибозу, миглитол и аналог GLP-1 и, необязательно,
- (в) третий антидиабетический агент, в отличие от агента (б), выбранный из группы, включающей метформин, сульфонилмочевину и пиоглитазон,

или их фармацевтически приемлемую соль.

В другом подобъекте настоящего изобретения предлагается фармацевтическая композиция или комбинация, включающая:

- (а) ингибитор DPP-4 и, необязательно,
- (б) второй антидиабетический агент, выбранный из группы, включающей метформин и пиоглитазон

и, необязательно,

(в) третий антидиабетический агент, в отличие от агента (б), выбранный из группы, включающей метформин, сульфонилмочевину и пиоглитазон или их фармацевтически приемлемую соль.

В еще одном подобъекте настоящего изобретения предлагается фармацевтическая композиция или комбинация, включающая:

(а) ингибитор DPP-4 и, необязательно,

(б) второй антидиабетический агент, выбранный из группы, включающей метформин, сульфонилмочевину и пиоглитазон и, необязательно,

(в) третий антидиабетический агент, в отличие от агента (б), выбранный из группы, включающей метформин и пиоглитазон или их фармацевтически приемлемую соль.

Если - кроме второго антидиабетического агента - выбран третий антидиабетический агент, его выбирают предпочтительно из лекарственных средств другого класса, в отличие от второго антидиабетического агента. Таким образом, следует отметить, что второй и третий антидиабетические агенты отличаются друг от друга, и предпочтительно принадлежат к различным классам (например, если второй антидиабетический агент выбирают из класса бигуанида, то третий антидиабетический агент выбирают предпочтительно из другого класса). Классы антидиабетических агентов, указанных выше, включают, например, класс бигуанидов, класс тиазолидиндионов, класс сульфонилмочевин, класс глинидов, класс ингибиторов  $\alpha$ -глюкозидаз, класс аналогов GLP-1 и т.п.

В основном варианте осуществления настоящего изобретения предлагается монотерапия ингибитором DPP-4, как описано в данном контексте, и/или фармацевтическими композициями, включающими ингибитор DPP-4 в качестве единственного активного ингредиента.

В составе комбинаций и/или комбинированной терапии по настоящему изобретению в предпочтительном варианте предлагаются двойные комбинации и/или двойная терапия, в другом объекте предлагаются тройные комбинации и/или тройная терапия.

В другом объекте изобретения предлагается способ профилактики, замедления, приостановки или лечения метаболического нарушения, выбранного из группы, включающей сахарный диабет типа 1, сахарный диабет типа 2, НТГ, НГН, гипергликемию, гипергликемию после приема пищи, избыточную массу тела, ожирение и метаболический синдром у пациента, нуждающегося в таком лечении, и указанный способ заключается в том, что ингибитор DPP-4 и, необязательно, второй и, необязательно, третий антидиабетический агент, как описано в данном контексте, вводят пациенту, например, в комбинации.

В другом объекте изобретения предлагается способ улучшения гликемического контроля и/или снижения уровня глюкозы в крови натощак, после приема пищи и/или гликозилированного гемоглобина HbA1c у пациента, нуждающегося в таком лечении, и указанный способ заключается в том, что ингибитор DPP-4 и, необязательно, второй и необязательно третий антидиабетический агент, как описано в данном контексте, вводят пациенту, например, в комбинации.

Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может оказывать благоприятное влияние и модифицировать заболевание или состояние, связанное с НТГ, НГН, резистентностью к инсулину и/или метаболическим синдромом.

В другом объекте изобретения предлагается способ профилактики, замедления, приостановки или обращения прогрессирования нарушений от НТГ, НГН, резистентности к инсулину и/или метаболического синдрома до сахарного диабета типа 2 у пациента, нуждающегося в таком лечении, и указанный способ заключается в том, что ингибитор DPP-4 и необязательно второй и, необязательно, третий антидиабетический агент, как описано в данном контексте, вводят пациенту, например, в комбинации.

Поскольку при использовании фармацевтической композиции или комбинации по настоящему изобретению, можно обеспечить улучшение гликемического контроля у пациентов, нуждающихся в указанном лечении, то можно также лечить такие состояния и/или заболевания, которые связаны с повышенным уровнем глюкозы в крови или вызваны им.

В другом объекте изобретения предлагается способ профилактики, замедления, приостановки прогрессирования, приостановки или лечения состояния или нарушения, выбранных из группы, включающей осложнения сахарного диабета, такие как катаракты и микро- и макрососудистые заболевания, такие как нефропатия, ретинопатия, невропатия, нарушение памяти и способности к обучению, нейродегенеративные нарушения или нарушения познавательной способности, сердечно-сосудистые или цереброваскулярные заболевания, ишемия тканей, диабетическая стопа или язва, атеросклероз, гипертензия, дисфункция эндотелия, инфаркт миокарда, острый коронарный синдром, нестабильная стенокардия, стабильная стенокардия, инсульт, окклюзионные поражения периферических артерий, кардиомиопатия, сердечная недостаточность, нарушения сердечного ритма и рестеноз сосудов, у пациента, нуждающегося в таком лечении, и указанный способ заключается в том, что ингибитор DPP-4 и, необязательно, второй и необязательно третий антидиабетический агент, как описано в данном контексте, вводят пациенту, например, в комбинации. Прежде всего, один или более симптомов диабетической нефропатии, такие как гиперперфузия, протеинурия и альбуминурия (например, микро- или макроальбуминурия) поддаются

лечению, их прогрессирование замедляется или замедляется или предотвращается их развитие. Термин "ишемия тканей" прежде всего, включает диабетическую макроангиопатию, диабетическую микроангиопатию, нарушение ранозаживления и диабетическую язву. Термины "микро- и макрососудистые заболевания" и "микро- и макрососудистые осложнения" в настоящем изобретении используются взаимозаменяемо.

В одном варианте настоящего изобретения при введении фармацевтической композиции или комбинации по настоящему изобретению не наблюдается увеличение массы тела или даже наблюдается снижение массы тела.

В другом объекте изобретения предлагается способ снижения массы тела и/или жира в организме или предотвращения увеличения массы тела и/или жира или ускорения снижения массы тела и/или жира у пациента, нуждающегося в таком лечении, и указанный способ заключается в том, что ингибитор DPP-4 и, необязательно, второй и необязательно третий антидиабетический агент, как описано в данном контексте, вводят пациенту, например, в комбинации.

В другом варианте настоящего изобретения при введении фармацевтической композиции или комбинации по настоящему изобретению можно замедлить или предотвратить дегенерацию  $\beta$ -клеток и снижение функции  $\beta$ -клеток, такие как, например, апоптоз или некроз  $\beta$ -клеток поджелудочной железы. Кроме того, функцию клеток поджелудочной железы можно улучшить или восстановить, и увеличить число и размер  $\beta$ -клеток поджелудочной железы. Было установлено, что статус дифференциации и гиперплазия  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, нарушенные гипергликемией, можно нормализовать в ходе лечения фармацевтической композицией по настоящему изобретению.

В другом объекте изобретения предлагается способ предотвращения, замедления, приостановки или лечения дегенерации  $\beta$ -клеток поджелудочной железы и/или снижения функции  $\beta$ -клеток поджелудочной железы и/или улучшения и/или восстановления функции  $\beta$ -клеток поджелудочной железы и/или восстановления функционирования секреции инсулина поджелудочной железой пациента, нуждающегося в таком лечении, и указанный способ заключается в том, что ингибитор DPP-4 и необязательно второй и необязательно третий антидиабетический агент, как описано в данном контексте, вводят пациенту, например, в комбинации.

В одном варианте настоящего изобретения при введении фармацевтической композиции или комбинации по настоящему изобретению можно снизить или подавить аномальное накопление эктопического жира, прежде всего, в печени.

В другом объекте настоящего изобретения предлагается способ предотвращения, замедления, приостановки или лечения заболевания или состояния, связанного с аномальным накоплением жира в печени или эктопического жира у пациента, нуждающегося в таком лечении, и указанный способ заключается в том, что ингибитор DPP-4 и необязательно второй и необязательно третий антидиабетический агент, как описано в данном контексте, вводят пациенту, например, в комбинации. Заболевания или состояния, связанные с аномальным накоплением жира в печени или эктопического жира, прежде всего выбирают из группы, включающей неспецифический жировой гепатоз, неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП), неалкогольный стеатогепатит, индуцированный гипералиментацией жировой гепатоз, диабетический жировой гепатоз, алкогольный жировой гепатоз или токсический жировой гепатоз, прежде всего неалкогольную жировую болезнь печени, включая жировой гепатоз, неалкогольный стеатогепатит и/или фиброз печени.

В еще одном объекте настоящего изобретения предлагается способ профилактики, замедления прогрессирования, приостановки, снижения интенсивности симптомов, лечения или обращения жирового гепатоза, воспаления (печени) и/или аномального накопления жира в печени у пациента, нуждающегося в таком лечении, и указанный способ заключается в том, что ингибитор DPP-4 и необязательно второй и необязательно третий антидиабетический агент, как описано в данном контексте, вводят пациенту, например, в комбинации.

В другом объекте настоящего изобретения предлагается способ поддержания и/или повышения чувствительности к инсулину и/или для лечения и профилактики гиперинсулинемии и/или резистентности к инсулину у пациента, нуждающегося в таком лечении, и указанный способ заключается в том, что ингибитор DPP-4 и необязательно второй и необязательно третий антидиабетический агент, как описано в данном контексте, вводят пациенту, например, в комбинации.

В еще одном объекте изобретения предлагается способ профилактики, замедления прогрессирования, приостановки или лечения NODAT и/или PTMS у пациента, нуждающегося в таком лечении, и указанный способ заключается в том, что ингибитор DPP-4 и необязательно второй и необязательно третий антидиабетический агент, как описано в данном контексте, вводят пациенту, например, в комбинации.

В другом объекте предлагается способ профилактики, замедления или снижения интенсивности симптомов осложнений, связанных с NODAT и/или PTMS, включая микро- и макрососудистые заболевания и явления, отторжение трансплантата, инфекцию и летальный исход у пациента, нуждающегося в таком лечении, и указанный способ заключается в том, что ингибитор DPP-4 и необязательно второй и необязательно третий антидиабетический агент, как описано в данном контексте, вводят пациенту, на-

пример, в комбинации.

В еще одном объекте изобретения предлагается способ лечения гиперурикемии и состояний, связанных с гиперурикемией, таких как, например, подагра, гипертензия и почечная недостаточность, у пациента, нуждающегося в таком лечении, и указанный способ заключается в том, что ингибитор DPP-4 и необязательно второй и необязательно третий антидиабетический агент, как описано в данном контексте, вводят пациенту, например, в комбинации.

В другом объекте настоящего изобретения предлагается применение ингибитора DPP-4 для получения лекарственного средства следующего назначения:

профилактика, замедление прогрессирования, приостановка или лечение метаболического нарушения, выбранного из группы, включающей сахарный диабет типа 1, сахарный диабет типа 2, НТГ, НГН, гипергликемию, гипергликемию после приема пищи, избыточную массу тела, ожирение и метаболический синдром, или

улучшение гликемического контроля и/или снижение уровня глюкозы в крови натощак, глюкозы в плазме после приема пищи и/или гликозилированного гемоглобина HbA1c, или

профилактика, замедление, приостановка или обращение прогрессирования НТГ, НГН, резистентности к инсулину и/или от метаболического синдрома до сахарного диабета типа 2, или

профилактика, замедление прогрессирования, приостановка или лечение состояния или нарушения, выбранного из группы, включающей осложнения при сахарном диабете, такие как катаракты и микро- и макрососудистые заболевания, такие как нефропатия, ретинопатия, невропатия, ишемия тканей, атеросклероз, инфаркт миокарда, инсульт и окклюзионное поражение периферических артерий, или

снижение массы тела и/или жировой ткани или предотвращение увеличения массы тела и/или жира или ускорения снижения массы тела и/или жира, или

предотвращение, замедление, приостановка или лечение дегенерации  $\beta$ -клеток поджелудочной железы и/или снижения функции  $\beta$ -клеток поджелудочной железы и/или улучшение и/или восстановление функции  $\beta$ -клеток поджелудочной железы и/или восстановление функционирования секреции инсулина поджелудочной железой или

предотвращение, замедление, приостановка или лечение заболевания или состояния, связанного с аномальным накоплением жира в печени или эктопического жира или

поддержание и/или повышение чувствительности к инсулину и/или лечение и профилактика гиперинсулинемии и/или резистентности к инсулину или

предотвращение, замедление прогрессирования, приостановка или лечение NODAT и/или PTMS или

профилактика, замедление или снижение интенсивности симптомов осложнений, связанных с NODAT и/или PTMS, включая микро- и макрососудистые заболевания и явления, отторжение трансплантата, инфекцию и летальный исход или

лечение гиперурикемии и состояний, связанных с гиперурикемией у пациента, нуждающегося в указанном лечении, и

указанный способ необязательно заключается в том, что ингибитор DPP-4 вводят, например, отдельно или в комбинации со вторым и необязательно с третьим антидиабетическим агентом, как описано в данном контексте.

В еще одном объекте изобретения предлагается применение второго противодиабетического агента, как описано в данном контексте, для получения лекарственного средства следующего назначения:

профилактика, замедление прогрессирования, приостановка или лечение метаболического нарушения, выбранного из группы, включающей сахарный диабет типа 1, сахарный диабет типа 2, НТГ, НГН, гипергликемию, гипергликемию после приема пищи, избыточную массу тела, ожирение и метаболический синдром, или

улучшение гликемического контроля и/или снижение уровня глюкозы в крови натощак, глюкозы в плазме после приема пищи и/или гликозилированного гемоглобина HbA1c, или

профилактика, замедление, приостановка или обращение прогрессирования НТГ, НГН, резистентности к инсулину и/или от метаболического синдрома до сахарного диабета типа 2, или

профилактика, замедление прогрессирования, приостановка или лечение состояния или нарушения, выбранного из группы, включающей осложнения при сахарном диабете, такие как катаракты и микро- и макрососудистые заболевания, такие как нефропатия, ретинопатия, невропатия, ишемия тканей, атеросклероз, инфаркт миокарда, инсульт и окклюзионное поражение периферических артерий, или

снижение массы тела и/или жира или предотвращение увеличения массы тела и/или жира или ускорение снижения массы тела и/или жира, или

предотвращение, замедление, приостановка или лечение дегенерации  $\beta$ -клеток поджелудочной железы и/или снижения функции  $\beta$ -клеток поджелудочной железы и/или улучшение и/или восстановление функции  $\beta$ -клеток поджелудочной железы и/или восстановление функционирования секреции инсулина поджелудочной железой, или

предотвращение, замедление, приостановка или лечение заболевания или состояния, связанного с

аномальным накоплением жира в печени или эктопического жира, или

поддержание и/или повышение чувствительности к инсулину и/или лечение и профилактика гиперинсулинемии и/или резистентности к инсулину,

у пациента, нуждающегося в таком лечении, и указанный способ заключается в том, что вводят второй антидиабетический агент, например, в комбинации с ингибитором DPP-4 и необязательно с третьим антидиабетическим агентом, как описано в данном контексте.

В еще одном объекте настоящего изобретения предлагается применение фармацевтической композиции по настоящему изобретению для получения лекарственного средства, предназначенного для лечения и профилактики, как описано в данном контексте.

### Определения

Термин "активный ингредиент" фармацевтической композиции по настоящему изобретению обозначает ингибитор DPP-4, и/или второй антидиабетический агент, и/или третий антидиабетический агент по настоящему изобретению.

Термин "индекс массы тела" или "ИМТ" человека обозначает массу в килограммах, деленную на рост в метрах в квадрате, единицы измерения ИМТ  $\text{кг}/\text{м}^2$ .

Термин "избыточная масс" обозначает состояние, в котором ИМТ у пациента составляет более  $25 \text{ кг}/\text{м}^2$ , но менее  $30 \text{ кг}/\text{м}^2$ . Термины "избыточная масса" и "предожирение" используются взаимозаменяемо.

Термин "ожирение" обозначает состояние, при котором ИМТ у пациента составляет  $30 \text{ кг}/\text{м}^2$  или более. Согласно определению ВОЗ термин ожирение классифицируют следующим образом: термин "ожирение первого класса" обозначает состояние, в котором ИМТ равен  $30 \text{ кг}/\text{м}^2$  или более, но менее  $35 \text{ кг}/\text{м}^2$ ; термин "ожирение второго класса" обозначает состояние, в котором ИМТ равен  $35 \text{ кг}/\text{м}^2$  или более, но менее  $40 \text{ кг}/\text{м}^2$ ; термин "ожирение третьего класса" обозначает состояние, в котором ИМТ равен  $40 \text{ кг}/\text{м}^2$  или более.

Термин "висцеральное ожирение" обозначает состояние, в котором соотношение окружности талии и окружности бедер равно 1,0 или более у мужчин и 0,8 или более у женщин. Такой показатель обозначает риск развития резистентности к инсулину и предиабета.

Термин "центральное ожирение" обычно обозначает состояние, в котором окружность талии составляет  $> 40$  дюймов или 102 см у мужчин и  $> 35$  дюймов или 94 см у женщин. В японской этнической группе или у японских пациентов центральное ожирение обозначает окружность талии  $\geq 85$  см у мужчин и  $\geq 90$  см у женщин (см., например, данные комитета по исследованию метаболического синдрома в Японии).

Термин "эугликемия" обозначает состояние, в котором у пациента концентрация глюкозы в крови натощак находится в пределах нормального диапазона, более 70 мг/дл (3,89 ммоль/л) и менее 110 мг/дл (6,11 ммоль/л) или 100 мг/дл (5,6 ммоль/л). Термин "натощак" имеет обычное медицинское значение.

Термин "гипергликемия" обозначает состояние, при котором у пациента концентрация глюкозы в крови натощак составляет значение выше пределов нормального диапазона, более 110 мг/дл (6,11 ммоль/л) 100 мг/дл (5,6 ммоль/л). Термин "натощак" имеет обычное медицинское значение.

Термин "гипогликемия" обозначает состояние, при котором у пациента концентрация глюкозы в крови составляет значение ниже пределов нормального диапазона от 60 до 115 мг/дл (от 3,3 до 6,3 ммоль/л), прежде всего ниже 70 мг/дл (от 3,89 ммоль/л).

Термин "гипергликемия после приема пищи" обозначает состояние, при котором у пациента концентрация глюкозы в крови или сыворотке через 2 часа после приема пищи составляет более 200 мг/дл (11,11 ммоль/л).

Термин "нарушенный уровень глюкозы натощак (НГН)" обозначает состояние, при котором у пациента концентрация глюкозы в крови натощак или концентрация глюкозы в сыворотке натощак находится в диапазоне от 100 до 125 мг/дл (т.е. от 5,6 до 6,9 ммоль/л), прежде всего более 110 мг/дл и менее 126 мг/дл (7,00 ммоль/л). "Нормальный уровень глюкозы натощак" в крови у пациента обозначает концентрацию глюкозы натощак менее 100 мг/дл, т.е. менее 5,6 ммоль/л.

Термин "нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ)" обозначает состояние, при котором концентрация глюкозы в крови или сыворотке у пациента через 2 ч после приема пищи составляет более 140 мг/дл (7,78 ммоль/л) и менее 200 мг/дл (11,11 ммоль/л). Аномальную толерантность к глюкозе, т.е. концентрацию глюкозы в крови или сыворотке через 2 часа после приема пищи измеряют по уровню сахара в крови в мг глюкозы на дл плазмы через 2 ч после приема 75 г глюкозы натощак. "Нормальная толерантность к глюкозе" у пациента соответствует концентрации глюкозы в крови или сыворотке через 2 часа после приема пищи менее 140 мг/дл (7,78 ммоль/л).

Термин "гиперинсулинемия" обозначает состояние, при котором у пациента с резистентностью к инсулину, при наличии эугликемии или при ее отсутствии, концентрация инсулина натощак или после приема пищи в сыворотке или плазме составляет более высокое значение по сравнению с нормальными худыми пациентами без резистентности к инсулину, для которых соотношение окружности талии и окружности бедер составляет  $< 1,0$  (для мужчин) или  $< 0,8$  (для женщин).



Термины "сенсibilизация к инсулину", "улучшение резистентности к инсулину" или "снижение резистентности к инсулину" являются синонимами и используются взаимозаменяемо.

Термин "резистентность к инсулину" обозначает состояние, при котором требуется избыточное количество инсулина в кровотоке по сравнению с нормальной ответной реакцией на поступление глюкозы, чтобы поддержать эугликемическое состояние (Ford E.S. и др., JAMA 287, 356-359 (2002)). Способ определения резистентности к инсулину включает эугликемический-гиперинсулинемический клэмп-метод. Соотношение инсулина и глюкозы определяют методом совместной инфузии инсулина и глюкозы. Резистентность к инсулину определяют по абсорбции глюкозы, составляющей величину ниже 25-го процентиля в основной исследуемой популяции (методика ВОЗ). Достаточно менее трудоемкими, по сравнению с клэмп-методом, являются методы так называемых минимальных моделей, в которых в ходе внутривенного глюкозотолерантного теста концентрацию глюкозы и инсулина в крови измеряют через определенные интервалы времени и полученные данные используют для расчета индекса резистентности к инсулину. Такой метод не позволяет различить резистентность к инсулину клеток печени или периферических тканей.

Кроме того, резистентность к инсулину, ответную реакцию пациента с резистентностью к инсулину на лечение, чувствительность к инсулину и гиперинсулинемию можно оценивать по показателю "гомеостатической модели оценки резистентности к инсулину (ГМО-РИ)", который является достоверным показателем резистентности к инсулину (Katsuki A. и др., Diabetes Care 24: 362-365 (2001)). Методы определения индекса ГМО-РИ для оценки чувствительности к инсулину описаны в статье (Matthews и др., Diabetologia 28, 412-419 (1985)), соотношения интактного проинсулина и инсулина и эугликемический клэмп-метод описаны в статье (Forst и др., Diabetes 52 (Suppl.1): A459 (2003)). Кроме того можно контролировать уровень адипонектина в плазме, как косвенный показатель чувствительности к инсулину. Значение резистентности к инсулину методом ГМО-РИ рассчитывают по формуле (Galvin P. и др., Diabet Med., 9:921-928 (1992)):

$$\text{ГМО-РИ} = [\text{концентрация инсулина в сыворотке натощак (мкЕ/мл)}] \times [\text{концентрация глюкозы в плазме натощак (ммоль/л)/22,5}]$$

Как правило, в ежедневной клинической практике для оценки резистентности к инсулину используют другие параметры. Предпочтительно, например, используют концентрация триглицеридов у пациентов, поскольку повышенный уровень триглицеридов строго коррелирует с наличием резистентности к инсулину.

У пациентов, предрасположенных к развитию НГН или НГТ или диабета типа 2, установлен диагноз эугликемии с гиперинсулинемией и у них по определению развивается резистентность к инсулину. Типичные пациенты с резистентностью к инсулину обычно характеризуются избыточной массой тела и ожирением. Если установлена резистентность к инсулину, то она прежде всего является серьезным признаком наличия предиабета. Таким образом, для того чтобы поддержать гомеостаз глюкозы, пациенту необходимо в 2-3 раза больше глюкозы по сравнению со здоровым человеком, при этом клинические симптомы не наблюдаются.

Для исследования функциональности  $\beta$ -клеток поджелудочной железы используют методы, аналогичные описанным выше для определения чувствительности к инсулину, гиперинсулинемии или резистентности к инсулину: улучшение функциональности  $\beta$ -клеток можно, например, оценивать по индексу ГМО-РИ для функциональности  $\beta$ -клеток (Matthews и др., Diabetologia 28, 412-419, (1985)), соотношению интактного проинсулина и инсулина (Forst и др., Diabetes 52 (Suppl.1): A459 (2003)), секреции инсулина/С-пептида после перорального глюкозотолерантного теста и теста на толерантность к пище или с использованием гипергликемического клэмп-теста и/или минимального моделирования после многократного отбора крови в ходе внутривенного глюкозотолерантного теста (Stumvoll и др., Eur. J. Clin. Invest 31, 380-381 (2001)).

Термин "предиабет" обозначает состояние, при котором пациент предрасположен к развитию диабета типа 2. Предиабет предполагает определение нарушенной толерантности к глюкозе для включения пациентов в группу с уровнем глюкозы в крови натощак выше нормального диапазона  $\geq 100$  мг/дл (J.B. Meigs и др. Diabetes 52, 1475-1484 (2003)) и гиперинсулинемией натощак (повышенная концентрация инсулина в плазме). Научные и медицинские основы для определения предиабета как серьезной угрозы здоровью изложены в совместном заключении Американской ассоциации по диабету и Национального института диабета, заболеваний желудочно-кишечного тракта и почек ("The Prevention or Delay of Type 2 Diabetes", Diabetes Care 25, 742-749 (2002)).

У пациентов с резистентностью к инсулину наблюдаются два или более следующих симптомов: 1) избыточная масса тела или ожирение, 2) высокое кровяное давление, 3) гиперлипидемия, 4) один или более симптомов 1-й степени в отношении диагноза НГН или НГТ или диабета типа 2. Резистентность к инсулину у таких пациентов можно подтвердить по индексу ГМО-РИ. Согласно настоящему изобретению резистентность к инсулину определяют по клиническому состоянию, при котором у пациента индекс ГМО-РИ составляет  $>4,0$  или индекс ГМО-РИ выше верхнего предела нормального диапазона, который определяют по данным лабораторного анализа уровней глюкозы и инсулина.

Термин "диабет типа 2" обозначает состояние, при котором у пациента концентрация глюкозы в крови натощак или концентрация глюкозы в плазме натощак составляет более 125 мг/дл (6,94 ммоль/л). Уровень глюкозы в крови определяют стандартным методом лабораторного анализа. Если проводят глюкозотолерантный тест, уровень сахара в крови больного диабетом превышает 200 мг глюкозы на дл (11,1 ммоль/л) в плазме через 2 ч после приема 75 г глюкозы на пустой желудок. При проведении глюкозотолерантного теста 75 г глюкозы пациент принимает перорально после голодания в течение 10-12 ч, и уровень глюкозы регистрируют непосредственно перед приемом глюкозы и через 1 и 2 ч после ее приема. У здорового человека уровень сахара в крови перед приемом глюкозы составляет от 60 до 110 мг на дл плазмы, менее 200 мг/дл через 1 ч после приема глюкозы и менее 140 мг/дл через 2 ч после приема глюкозы. Если через 2 ч значение составляет от 140 до 200 мг, то у пациента наблюдается аномальная толерантность к глюкозе.

Термин "поздняя стадия сахарного диабета типа 2" включает пациентов (с диабетом типа 2), не поддающихся вторичному (антидиабетическому) курсу лечения, которым показана инсулинотерапия, и у которых наблюдается прогрессирование микро- и макрососудистых осложнений, например, диабетическая нефропатия или ишемическая болезнь сердца (ИБС).

Термин "HbA1c" относится к продукту неферментативного гликозилирования цепи В гемоглобина. Определение уровня HbA1c известно специалистам в данной области. При мониторинге в ходе лечения сахарного диабета уровень HbA1c является чрезвычайно важным. Поскольку его продуцирование в значительной степени зависит от уровня сахара в крови и периода жизни эритроцитов, уровень HbA1c в качестве "памяти уровня сахара в крови" отражает средний уровень сахара в крови в течение 4-6 недель. Пациенты с сахарным диабетом, у которых уровень HbA1c постоянно поддерживается в ходе интенсивного лечения диабета (т.е. < 6,5% от общего гемоглобина в образце), в значительной степени защищены от диабетической микроангиопатии. Например, метформин сам по себе обеспечивает среднее улучшение уровня HbA1c у пациента с диабетом на 1,0-1,5%. Такое снижение уровня HbA1c является недостаточным для всех пациентов с диабетом, чтобы обеспечить требуемый уровень HbA1c < 6,5% и предпочтительно < 6%.

Термин "неадекватный гликемический контроль" или "неадекватный гликемический контроль" в объеме настоящего изобретения обозначает состояние, при котором у пациентов уровень HbA1c составляет более 6,5%, предпочтительно более 7,0%, еще более предпочтительно более 7,5%, наиболее предпочтительно более 8%.

Метаболический синдром", так называемый "синдром X" (если используется в контексте метаболического нарушения), и так называемый "дисметаболический синдром" представляет собой комплекс симптомов с основным показателем резистентности к инсулину (Laaksonen D.E. и др., Am. J. Epidemiol. 156, 1070-1077 (2002)). Согласно инструкциям АТР III/NCEP (Основные положения третьего отчета Национальной образовательной программы по холестерину (NCEP), панель экспертов по детекции, анализу и лечению высокого уровня холестерина в крови у взрослых (Панель лечения взрослых III), Journal of the American Medical Association 285, 2486-2497 (2002)) диагностика метаболического синдрома основана на трех или более следующих факторов риска.

1. Центральное ожирение, если окружность талии > 40 дюймов или 102 см у мужчин и > 35 дюймов или 94 см у женщин, или в японской этнической группе или у японских пациентов окружность талии ≥ 85 см у мужчин и ≥ 90 см у женщин.

2. Триглицериды ≥ 150 мг/дл.

3. Холестерин-ЛПВП < 40 мг/дл у мужчин.

4. Кровяное давление ≥ 130/85 мм рт. ст. (СКД ≥ 130 или ДКД ≥ 85).

5. Уровень глюкозы в крови натощак ≥ 110 мг/дл или ≥ 100 мг/дл.

Рекомендации NCEP были утверждены в 2002 г. (Laaksonen D.E. и др., Am. J. Epidemiol. 156, 1070-1077 (2002)). Уровни триглицеридов и холестерина-ЛПВП в крови можно также определить стандартными методами лабораторных анализов и которые описаны, например, в справочнике Thomas L. "Labor und Diagnose", TH-Books Verlagsgesellschaft mbH, Frankfurt/Main, 2000.

Широко известный термин "гипертензия" обозначает состояние, при котором систолическое кровяное давление (СКД) превышает 140 мм рт. ст. и диастолическое кровяное давление (ДКД) превышает 90 мм рт. ст. Если у пациента установлен диагноз диабет, в последнее время рекомендуется, чтобы систолическое кровяное давление составляло менее 130 мм рт. ст. и диастолическое кровяное давление менее 80 мм рт. ст.

Определения терминов NODAT и PTMS полностью соответствуют определению Американской диабетической ассоциации для диагностических критериев диабета типа 2 и определению Международной федерации диабета (IDF) и Американской кардиологической ассоциации/Национального института сердца, крови и легких для метаболического синдрома. NODAT и/или йи явлений, отторжения трансплантата, инфекции и летального исхода. Ряд показателей определены как потенциальные факторы риска NODAT и/или PTMS, включая старший возраст при трансплантации, мужской пол, индекс массы тела перед трансплантацией, дотрансплантационный диабет и подавление иммунной системы.

Термин "гиперурикемия" обозначает состояние, характеризующееся высоким общим уровнем уратов в сыворотке. В крови человека концентрации мочевой кислоты от 3,6 мг/дл (приблизительно 214 мкмоль/л) и до 8,3 мг/дл (приблизительно 494 мкмоль/л) считаются нормой по критериям Американской медицинской ассоциации. Высокий общий уровень уратов в плазме или гиперурикемия часто связан с рядом заболеваний. Например, высокий общий уровень уратов в плазме может приводить к развитию артрита суставов, известному под названием подагра. Подагра является состоянием, которое развивается при отложении кристаллов моноводной соли мочевой кислоты или мочевой кислоты в суставных хрящах, сухожилиях и окружающих тканях вследствие повышенного общего уровня уратов в кровотоке. Отложение кристаллов урата или мочевой кислоты в ткани вызывает воспалительную реакцию указанной ткани. Уровень молочной кислоты в моче, соответствующий насыщенному раствору, может привести к образованию камней в почках, если мочевая кислота или ураты кристаллизуются в почках. Кроме того высокий общий уровень уратов в плазме часто связан с так называемым метаболическим синдромом, включая заболевание сердечно-сосудистой системы и гипертензию.

Термин "ингибитор DPP-4" в объеме настоящего изобретения относится к соединению, проявляющему ингибирующую активность в отношении фермента дипептидилпептидазы IV (DPP-4). Указанную ингибирующую активность можно характеризовать величиной  $IC_{50}$ . Ингибитор DPP-4 предпочтительно характеризуется величиной  $IC_{50}$  менее 10000 нМ, предпочтительно менее 1000 нМ. Отдельные ингибиторы DPP-4 характеризуются величиной  $IC_{50}$  менее 100 нМ или даже  $\leq 50$  нМ. Величины  $IC_{50}$  для ингибиторов DPP-4 обычно более 0,01 нМ или даже более 0,1 нМ. Ингибиторы DPP-4 могут включать биологические и небιологические соединения, прежде всего, соединения непептидной природы. Ингибирующую активность DPP-4 можно определить способами, описанными в литературе, прежде всего как описано в заявках WO 02/068420 или WO 2004/018468 (стр. 34), которые включены в настоящее описание в полном объеме. Термин "ингибитор DPP-4" также включает любые фармацевтически приемлемые соли, гидраты и сольваты указанных соединений, включая соответствующие кристаллические формы.

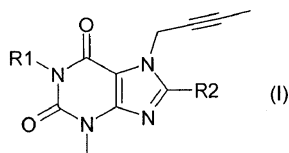
Термин "лечение" включает медикаментозное лечение пациентов, у которых уже развиваются вышеупомянутые состояния, прежде всего в явной форме. Медикаментозное лечение представляет собой симптоматическое лечение для снижения интенсивности симптомов специфического показания или этиотропное лечение для обращения или частичного обращения симптомов показания или для приостановки или замедления прогрессирования заболевания. Таким образом, композиции и способы по настоящему изобретению можно использовать, например, для медикаментозного лечения в течение определенного периода времени, а также для продолжительного курса лечения.

Термины "профилактическое лечение", "профилактика" являются взаимозаменяемыми и включают лечение пациентов в группе риска развития вышеупомянутых симптомов с целью снижения упомянутого риска.

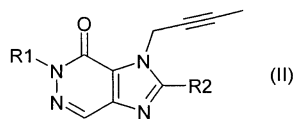
### Подробное описание настоящего изобретения

Объекты настоящего изобретения, прежде всего фармацевтические композиции, способы и применения, относятся к ингибиторам DPP-4, второму и/или третьему противодиабетическому агенту, как описано в данном контексте. В способах и применениях по настоящему изобретению второй и необязательно третий антидиабетический агент можно необязательно вводить, т.е. ингибитор DPP-4 вводят в комбинации со вторым и необязательно с третьим антидиабетическим агентом или без второго и необязательно третьего противодиабетического агента. В способах и применениях по настоящему изобретению третий антидиабетический агент можно необязательно вводить, т.е. ингибитор DPP-4 и второй антидиабетический агент вводят в комбинации с третьим антидиабетическим агентом или без третьего противодиабетического агента.

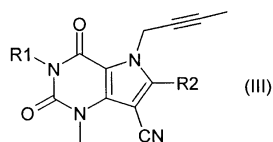
В первом варианте осуществления (вариант А), ингибитором DPP-4 в контексте настоящего изобретения является любой ингибитор DPP-4 формулы (I)



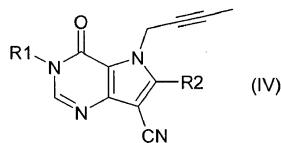
или формулы (II)



или формулы (III)



или формулы (IV)



где R1 обозначает ([1,5]нафтиридин-2-ил)метил, (хиназолин-2-ил)метил, (хиноксалин-6-ил)метил, (4-метилхиназолин-2-ил)метил, 2-цианобензил, (3-цианохинолин-2-ил)метил, (3-цианопиридин-2-ил)метил, (4-метилпиримидин-2-ил)метил или (4,6-диметилпиримидин-2-ил)метил, а

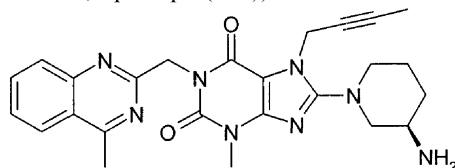
R2 обозначает 3-(R)-аминопиперидин-1-ил, (2-амино-2-метилпропил)метиламиногруппу или (2-(S)-аминопропил)метиламиногруппу, или их фармацевтически приемлемые соли.

Во втором варианте (вариант В), ингибитором DPP-4 в контексте настоящего изобретения является ингибитор DPP-4, выбранный из группы, включающей ситаглиптин, вилдаглиптин, саксаглиптин, алоглиптин,

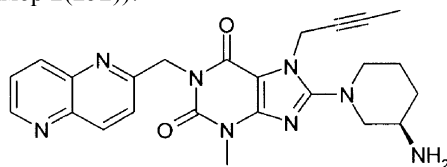
(2S)-1-{[2-(5-метил-2-фенилоксазол-4-ил)этиламино]ацетил}пирролидин-2-карбонитрил,  
 (2S)-1-{[1,1-диметил-3-(4-пиридин-3-илимидазол-1-ил)пропиламино]ацетил}пирролидин-2-карбонитрил,  
 (S)-1-((2S,3S,11bS)-2-амино-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-3-ил)-4-фторметилпирролидин-2-он,  
 (3,3-дифторпирролидин-1-ил)-((2S,4S)-4-(4-(пиримидин-2-ил)пиперазин-1-ил)пирролидин-2-ил)метанон,  
 (1-((3S,4S)-4-амино-1-(4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)пирролидин-3-ил)-5,5-дифторпиперидин-2-он,  
 (2S,4S)-1-{2-[(3S,1R)-3-(1H-1,2,4-триазол-1-илметил)циклопентиламино]ацетил}-4-фторпирролидин-2-карбонитрил,  
 (R)-2-[6-(3-аминопиперидин-1-ил)-3-метил-2,4-диоксо-3,4-дигидро-2H-пиримидин-1-илметил]-4-фторбензонитрил,  
 бис-диметиламид 5-{(S)-2-[2-((S)-2-цианопирролидин-1-ил)-2-оксоэтиламино]пропил}-5-(1H-тетразол-5-ил)-10,11-дигидро-5H-добензо[а,d]циклопентен-2,8-дикарбоновой кислоты,  
 3-{(2S,4S)-4-[4-(3-метил-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)пиперазин-1-ил]пирролидин-2-илкарбонил}тиазолидин,  
 [(2R)-1-{[(3R)-пирролидин-3-иламино]ацетил}пирролидин-2-ил]бороновая кислота,  
 (2S,4S)-1-[2-[(4-этоксикарбонилбицикло[2.2.2]окт-1-ил)амино]ацетил]-4-фторпирролидин-2-карбонитрил,  
 2-({6-[(3R)-3-амино-3-метилпиперидин-1-ил]-1,3-диметил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидро-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил}метил)-4-фторбензонитрил и  
 6-[(3R)-3-аминопиперидин-1-ил]-5-(2-хлор-5-фторбензил)-1,3-диметил-1,5-дигидропирроло[3,2-d]пиримидин-2,4-дион,  
 или их фармацевтически приемлемые соли.

В соответствии с первым вариантом (вариант А) предпочтительными ингибиторами DPP-4 являются любые или все перечисленные ниже соединения и их фармацевтически приемлемые соли:

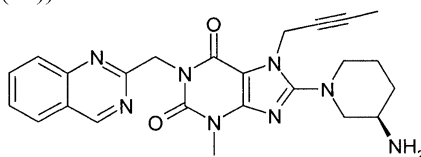
1-[(4-метилхиназолин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-((R)-3-аминопиперидин-1-ил)ксантин (см. заявку WO 2004/018468, пример 2(142));



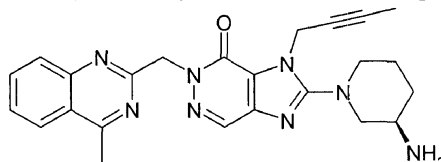
1-[(1,5)нафтиридин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-((R)-3-аминопиперидин-1-ил)ксантин (см. заявку WO 2004/018468, пример 2(252));



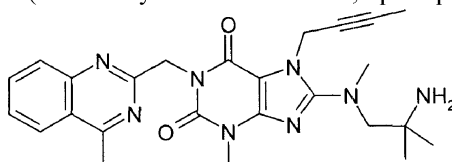
1-[(хиназолин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-((R)-3-аминопиперидин-1-ил)ксантин (см. заявку WO 2004/018468, пример 2(80)):



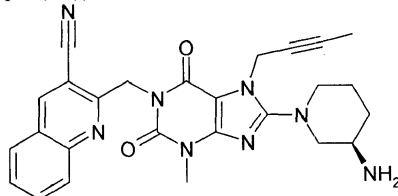
2-((R)-3-аминопиперидин-1-ил)-3-(бут-2-инил)-5-(4-метилхиназолин-2-илметил)-3,5-дигидроимидазо[4,5-d]пиридазин-4-он (см. заявку WO 2004/050658, пример 136):



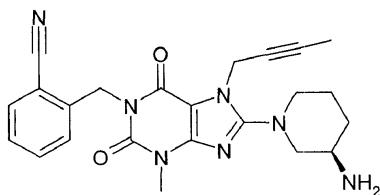
1-[(4-метилхиназолин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-[(2-амино-2-метилпропил)метиламино]ксантин (см. заявку WO 2006/029769, пример 2(1)):



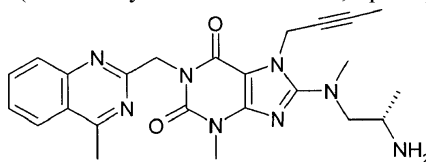
1-[(3-цианохинолин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-((R)-3-аминопиперидин-1-ил)ксантин (см. заявку WO 2005/085246, пример 1(30)):



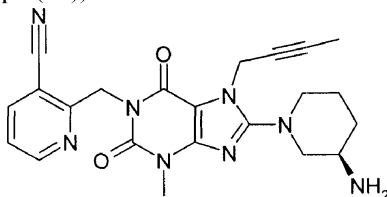
1-(2-цианобензил)-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-((R)-3-аминопиперидин-1-ил)ксантин (см. заявку WO 2005/085246, пример 1(39)):



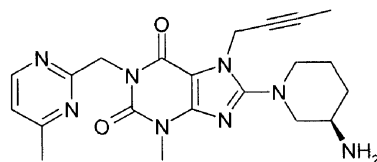
1-[(4-метилхиназолин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-[(S)-(2-аминопропил)метиламино]ксантин (см. заявку WO 2006/029769, пример 2(4)):



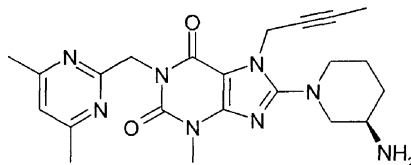
1-[(3-цианопиридин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-((R)-3-аминопиперидин-1-ил)ксантин (см. заявку WO 2005/085246, пример 1(52)):



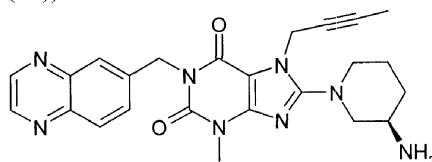
1-[(4-метилпиримидин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-((R)-3-аминопиперидин-1-ил)ксантин (см. заявку WO 2005/085246, пример 1(81)):



1-[(4,6-диметилпиримидин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-((R)-3-аминопиперидин-1-ил)ксантин (см. заявку WO 2005/085246, пример 1(82)):



1-[(хиноксалин-6-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-((R)-3-аминопиперидин-1-ил)ксантин (см. заявку WO 2005/085246, пример 1(83)):

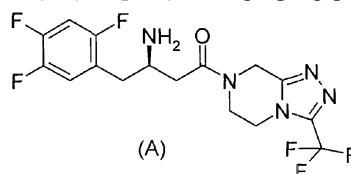


Более предпочтительным ингибитором DPP-4 из вышеперечисленных ингибиторов DPP-4 в варианте А настоящего изобретения является 1-[(4-метилхиназолин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-(3-(R)-аминопиперидин-1-ил)ксантин, прежде всего его свободное основание (так называемый линаглиптин или BI 1356).

В качестве других ингибиторов DPP-4 можно упомянуть следующие соединения:

ситаглиптин (МК-0431), структурная формула (А) которого приведена ниже,

(3R)-3-амино-1-[3-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиазин-7-ил]-4-(2,4,5-трифторфенил)бутан-1-он, так называемый (2R)-4-оксо-4-[3-(трифторметил)-5,6-дигидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиазин-7(8Н)-ил]-1-(2,4,5-трифторфенил)бутан-2-амин,

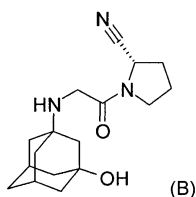


В одном варианте ситаглиптин находится в форме дигидрофосфата, т.е. фосфата ситаглиптина. В другом варианте фосфат ситаглиптина находится в форме кристаллического безводного соединения или моногидрата. Класс указанного объекта относится к моногидрату фосфата ситаглиптина. Свободное основание ситаглиптина и его фармацевтически приемлемые соли описаны в патенте US № 6699871 и в заявке WO 03/004498, пример 7. Кристаллический моногидрат фосфата ситаглиптина описан в заявке WO 2005/003135 и в заявке WO 2007/050485.

Более подробная информация, например, о способе получения, или переработки или применения указанного соединения или его соли, описаны в указанных документах, включенных в настоящее описание в качестве ссылок.

Коммерческая композиция таблетки ситаглиптина выпускается под торговым названием Januvia®. Коммерческая композиция таблетки, включающая комбинацию ситаглиптин/метформин, выпускается под торговым названием Janumet®.

Вилдаглиптин (LAF-237), структурная формула (В) которого приведена ниже, (2S)-{[(3-гидроксиадамантан-1-ил)амино]ацетил}пирролидин-2-карбонитрил, другое название (S)-1-[(3-гидрокси-1-адамантил)амино]ацетил-2-цианопирролидин

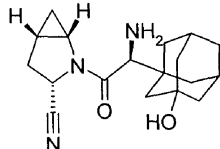


Вилдаглиптин подробно описан в патенте US № 6166063 и в заявке WO 00/3424,1 пример 1. Определенные соли вилдаглиптина описаны в заявке WO 2007/019255. Кристаллическая форма вилдаглиптина, а также коммерческая композиция таблетки вилдаглиптина описаны в заявке WO 2006/078593. Вилдаглиптин можно перерабатывать, как описано в заявке WO 00/34241 или в заявке WO 2005/067976. Ле-

карственная форма вилдаглиптина с модифицированным высвобождением описана в заявке WO 2006/135723. Более подробная информация, например, о способе получения, или переработки или применения указанного соединения или его соли, описаны в указанных документах, включенных в настоящее описание в качестве ссылок.

Лекарственная форма вилдаглиптина в виде таблеток в ближайшее время будет выпускаться под торговым названием Galvus®. Коммерческая композиция таблетки комбинации вилдаглиптин/метформин выпускается под торговым названием Eucreas®.

Саксаглиптин (BMS-477118), структурная формула (C) которого приведена ниже, (1S,3S,5S)-2-{{(2S)-2-амино-2-(3-гидроксиадамантан-1-ил)ацетил}-2-азабицикло[3,1,0]гексан-3-карбонитрил}, также называемый (S)-3-гидроксиадамантилглицин-L-цис-4,5-метанопрولينитрил,



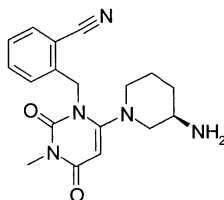
(C)

Саксаглиптин подробно описан в патенте US № 6395767 и в заявке WO 01/68603, пример 60.

В одном варианте саксаглиптин применяют в форме гидрохлорида или монобензоата, как описано в заявке WO 2004/052850. В другом варианте саксаглиптин применяют в форме свободного основания. В еще одном варианте саксаглиптин применяют в форме моногидрата свободного основания, как описано в заявке WO 2004/052850. Кристаллические формы гидрохлорида и свободного основания саксаглиптина описаны в заявке WO 2008/131149. Способ получения саксаглиптина описан также в заявках WO 2005/106011 и WO 2005/115982. Саксаглиптин можно выпускать в форме таблеток, как описано в заявке WO 2005/117841.

Более подробная информация, например, о способе получения, или переработки или применения указанного соединения или его соли, описаны в указанных документах, включенных в настоящее описание в качестве ссылок.

Алоглиптин (SYR-322), структурная формула (E) которого приведена ниже, 2-({6-[(3R)-3-аминопиперидин-1-ил]-3-метил-2,4-диоксо-3,4-дигидро-2H-пиримидин-1-ил}метил)бензонитрил



(E)

Алоглиптин подробно описан в патентах US 2005/261271, EP 1586571 и в заявке WO 2005/095381.

В одном варианте алоглиптин применяют в форме бензоата, гидрохлорида или тозилата, как описано в заявке WO 2007/035629. Класс указанного варианта относится к бензоату алоглиптина. Полиморфные формы бензоата алоглиптина описаны в заявке WO 2007/035372. Способ получения алоглиптина описан в заявке WO 2007/112368 и прежде всего в заявке WO 2007/035629. Алоглиптин (а именно, соль бензойной кислоты) можно перерабатывать в таблетку и вводить, как описано в заявке WO 2007/033266. Твердый препарат алоглиптин/пиоглитазон, его получение и применение описаны в заявке WO 2008/093882. Твердый препарат алоглиптин/метформин, его получение и применение описаны в заявке WO 2009/011451.

Более подробная информация, например, о способе получения, или переработки или применения указанного соединения или его соли, описаны в указанных документах, включенных в настоящее описание в качестве ссылок.

(2S)-1-{{[2-(5-метил-2-фенилоксазол-4-ил)этиламино]ацетил}пирролидин-2-карбонитрил} или его фармацевтически приемлемые соли, предпочтительно мезилат или (2S)-1-{{[1,1-диметил-3-(4-пиридин-3-илимидазол-1-ил)пропиламино]ацетил}пирролидин-2-карбонитрил} или его фармацевтически приемлемые соли.

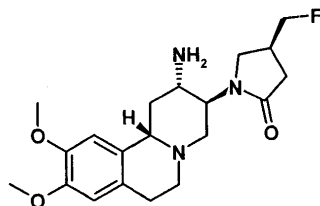
Указанные соединения и способы их получения описаны в заявке WO 03/037327.

Мезилат указанного выше соединения, а также его кристаллические полиморфные формы описаны в заявке WO 2006/100181. Фумарат указанного соединения, а также его кристаллические полиморфные формы описаны в заявке WO 2007/071576. Указанные соединения можно использовать в фармацевтической композиции, как описано в заявке WO 2007/017423.

Более подробная информация, например, о способе получения, или переработки или применения указанного соединения или его соли, описаны в указанных документах, включенных в настоящее описа-

ние в качестве ссылок.

(S)-1-((2S,3S,11bS)-2-амино-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-3-ил)-4-фторметилпирролидин-2-он (другое название кармеглиптин) или его фармацевтически приемлемые соли



Указанное соединение и способы его получения описаны в заявке WO 2005/000848. Способ получения указанного соединения (прежде всего, дигирохлорида) описан также в заявках WO 2008/031749, WO 2008/031750 и WO 2008/055814. Указанное соединение можно перерабатывать в фармацевтические композиции, как описано в заявке WO 2007/017423.

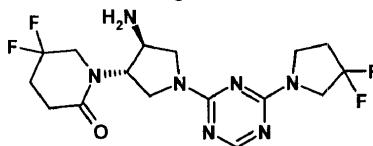
Более подробная информация, например, о способе получения, или переработки или применения указанного соединения или его соли, описаны в указанных документах, включенных в настоящее описание в качестве ссылок.

(3,3-Дифторпирролидин-1-ил)-((2S,4S)-4-(4-(пиримидин-2-ил)пиперазин-1-ил)пирролидин-2-ил)метанон (другое название гозоглиптин) или его фармацевтически приемлемые соли:

Указанное соединение и способы его получения описаны в заявке WO 2005/116014 и US 7291618.

Более подробная информация, например, о способе получения, или переработки или применения указанного соединения или его соли, описаны в указанных документах, включенных в настоящее описание в качестве ссылок.

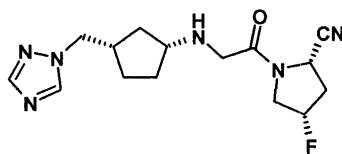
(1-((3S,4S)-4-Амино-1-(4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)пирролидин-3-ил)-5,5-дифторпиперидин-2-он или его фармацевтически приемлемые соли



Указанное соединение и способы его получения описаны в заявке WO 2007/148185 и патенте US 20070299076.

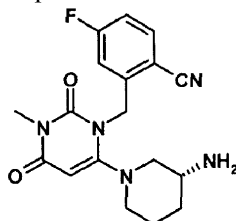
Более подробная информация, например, о способе получения, или переработки или применения указанного соединения или его соли, описаны в указанных документах, включенных в настоящее описание в качестве ссылок.

(2S,4S)-1-{2-[(3S,1R)-3-(1H-1,2,4-Триазол-1-илметил)циклопентиламино]ацетил}-4-фторпирролидин-2-карбонитрил (другое название мелоглиптин) или его фармацевтически приемлемые соли



Указанное соединение и способы его получения описаны в заявке WO 2006/040625 и WO 2008/001195. Прежде всего, заявленные соли включают метансульфонат и паратолуолсульфонат. Более подробная информация, например, о способе получения, или переработки или применения указанного соединения или его соли, описаны в указанных документах, включенных в настоящее описание в качестве ссылок.

(R)-2-[6-(3-Аминопиперидин-1-ил)-3-метил-2,4-диоксо-3,4-дигидро-2H-пиримидин-1-илметил]-4-фторбензонитрил или его фармацевтически приемлемые соли

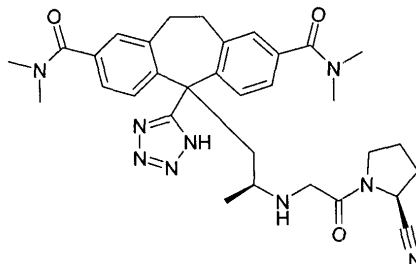


Указанное соединение, способы его получения и применение описаны в заявке WO 2005/095381, патенте US 2007060530, заявках WO 2007/033350, WO 2007/035629, WO 2007/074884, WO 2007/112368, WO 2008/033851, WO 2008/114800 и WO 2008/114807. Прежде всего, заявленные соли включают сукци-



нат (WO 2008/067465), бензоат, бензолсульфонат, паратолуолсульфонат, (R)-манделат и гидрохлорид. Более подробная информация, например, о способе получения, или переработки или применения указанного соединения или его соли, описаны в указанных документах, включенных в настоящее описание в качестве ссылок.

бис-Диметиламид 5-{(S)-2-[2-((S)-2-цианопирролидин-1-ил)-2-оксоэтиламино]пропил}-5-(1H-тетразол-5-ил)-10,11-дигидро-5H-дibenzo[a,d]циклогептен-2,8-дикарбоновой кислоты или его фармацевтически приемлемые соли



Указанное соединение и способы его получения описаны в заявке WO 2006/116157 и патенте US 2006/270701. Более подробная информация, например, о способе получения, или переработки или применения указанного соединения или его соли, описаны в указанных документах, включенных в настоящее описание в качестве ссылок.

3-{(2S,4S)-4-[4-(3-Метил-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)пиперазин-1-ил]пирролидин-2-илкарбонил}тиазолидин (другое название тенелиглиптин) или его фармацевтически приемлемые соли.

Указанное соединение и способы его получения описаны в заявке WO 02/14271. Определенные соли описаны в заявках WO 2006/088129 и WO 2006/118127 (включая, наряду с прочими, гидрохлорид, гидробромид). Комбинированная терапия с применением указанного соединения описана в заявке WO 2006/129785. Более подробная информация, например, о способе получения, или переработки или применения указанного соединения или его соли, описаны в указанных документах, включенных в настоящее описание в качестве ссылок.

[(2R)-1-{[(3R)-Пирролидин-3-иламино]ацетил}пирролидин-2-ил]бороновая кислота (другое название дутоглиптин) или его фармацевтически приемлемые соли.

Указанное соединение и способы его получения описаны в заявках WO 2005/047297, WO 2008/109681 и WO 2009/009751. Определенные соли описаны в заявке WO 2008/027273 (включая цитрат, тартрат). Состав указанного соединения описан в заявке WO 2008/144730. Более подробная информация, например, о способе получения, или переработки или применения указанного соединения или его соли, описаны в указанных документах, включенных в настоящее описание в качестве ссылок.

(2S,4S)-1-[2-[(4-Этоксикарбонилбицикло[2.2.2]окт-1-ил)амино]ацетил]-4-фторпирролидин-2-карбонитрил или его фармацевтически приемлемые соли.

Указанное соединение и способы его получения описаны в заявке WO 2005/075421, патенте US 2008/146818 и WO 2008/114857. Более подробная информация, например, о способе получения, или переработки или применения указанного соединения или его соли, описаны в указанных документах, включенных в настоящее описание в качестве ссылок.

2-({6-[(3R)-3-Амино-3-метилпиперидин-1-ил]-1,3-диметил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидро-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил}метил)-4-фторбензонитрил или его фармацевтически приемлемые соли, или 6-[(3R)-3-аминопиперидин-1-ил]-5-(2-хлор-5-фторбензил)-1,3-диметил-1,5-дигидропирроло[3,2-d]пиримидин-2,4-дион или его фармацевтически приемлемые соли.

Указанные соединения и способы их получения описаны в заявках WO 2009/084497 и WO 2006/068163 соответственно. Более подробная информация, например, о способе получения, или переработки или применения указанного соединения или его соли, описаны в указанных документах, включенных в настоящее описание в качестве ссылок.

Предпочтительно ингибитор DPP-4 выбирают из группы G2, включающей линаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин, алоглиптин, саксаглиптин, кармеглиптин, мелоглиптин, гозоглиптин, тенелиглиптин, дутоглиптин или фармацевтически приемлемую соль одного из упомянутых в данном контексте ингибиторов DPP-4 или его пролекарство.

Следует отметить, что в настоящем изобретении прежде всего предпочтительным ингибитором DPP-4 является линаглиптин. Термин "линаглиптин" в настоящем контексте относится к линаглиптину и его фармацевтически приемлемым солям, включая его гидраты, сольваты и кристаллические формы. Кристаллические формы описаны в заявке WO 2007/128721. Способы получения линаглиптина описаны, например, в заявках WO 2004/018468 и WO 2006/048427. Линаглиптин отличается от структурно сходных ингибиторов DPP-4, поскольку он одновременно характеризуется исключительно высокой эффективностью и продолжительностью действия с благоприятными фармакологическими свойствами, селективностью к рецептору и благоприятным профилем побочных реакций или характеризуется неожиданными терапевтическими преимуществами или обеспечивает более эффективную монотерапию и/или бо-

лее эффективное действие в комбинации со вторым и необязательно с третьим антидиабетическим агентом по настоящему изобретению.

Для исключения любой неопределенности, следует отметить, что описание каждого из цитированных документов в связи с описанными ингибиторами DPP-4, прежде всего в полном объеме включено в настоящее описание.

В одном объекте настоящего изобретения фармацевтические композиции, способы и применения по настоящему изобретению относятся к композициям, которые включают ингибитор DPP-4 в качестве единственного активного ингредиента (т.е. второй и третий антидиабетический агенты оба отсутствуют) и/или, соответственно, к монотерапии с применением только ингибитора DPP-4.

В другом объекте настоящего изобретения фармацевтические композиции, комбинации, способы и применения по настоящему изобретению относятся к композициям или комбинациям, которые включают ингибитор DPP-4 и второй антидиабетический агент в качестве единственных активных ингредиентов (т.е. третий антидиабетический агент отсутствует) и/или соответственно к двойной комбинированной терапии с применением ингибитора DPP-4 и второго антидиабетического агента.

В еще одном объекте настоящего изобретения фармацевтические композиции, комбинации, способы и применения по настоящему изобретению относятся к композициям или комбинациям, которые включают ингибитор DPP-4, второй и третий антидиабетический агенты и/или, соответственно, к тройной комбинированной терапии с применением ингибитора DPP-4, второго и третьего антидиабетического агентов.

Кроме того ингибитор DPP-4 по настоящему изобретению можно дополнительно характеризовать следующими свойствами:

указанный ингибитор DPP-4 не ухудшает в значительной степени тубулярную и/или канальцевую функцию почек у пациентов, страдающих от диабета типа 2 с хронической почечной недостаточностью (например, почечной недостаточностью легкой, средней или тяжелой степени или на терминальной стадии почечной недостаточности) и/или

для указанного ингибитора DPP-4 не требуется оптимизация дозы для введения пациенту, страдающему от диабета типа 2, с нарушением функции почек (например, почечной недостаточностью легкой, средней или тяжелой степени или на терминальной стадии почечной недостаточности).

Второй антидиабетический агент и, если присутствует, третий антидиабетический агент выбирают из группы G3, включающей бигуаниды, тиазолидиндионы, сульфонилмочевины, глиниды, ингибиторы  $\alpha$ -глюкозидазы, аналоги GLP-1 или их фармацевтически приемлемые соли. В приведенных ниже предпочтительных вариантах описаны второй и/или третий антидиабетический агенты.

Группа G3 включает бигуаниды. Примеры бигуанидов включают метформин, фенформин и буформин. Предпочтительным бигуанидом является метформин. Ингибитор DPP-4 в комбинации с бигуанидом, прежде всего с метформином может обеспечить более эффективный гликемический контроль и/или может действовать совместно с бигуанидом, например, для снижения массы тела, что оказывает, например, общее благоприятное воздействие на метаболический синдром, обычно связанный с сахарным диабетом типа 2.

Термин "метформин" в данном контексте относится к метформину или его фармацевтически приемлемым солям, таким как гидрохлорид, фумарат метформина (2:1) и сукцинат метформина (2:1), гидробромид, параклорфеноксиацетат или эмбонат и другие известные соли метформина и моно- и двухосновных карбоновых кислот. В настоящем изобретении предпочтительно используют метформин в виде гидрохлорида метформина.

Группа G3 включает тиазолидиндионы. Примеры тиазолидиндионов включают пиоглитазон и розиглитазон. Лечение тиазолидиндионом связано с увеличением массы тела и перераспределением жира. Кроме того, тиазолидиндион вызывает удержание жидкости и противопоказан для пациентов, страдающих от застойной сердечной недостаточности. Кроме того, продолжительное лечение тиазолидиндионом связано с повышением риска перелома костей. Ингибитор DPP-4 в комбинации с тиазолидиндионом, прежде всего пиоглитазоном, может обеспечить более эффективный гликемический контроль и/или может уменьшить побочное действие при лечении тиазолидиндионом.

Термин "пиоглитазон" в данном контексте относится к пиоглитазону, включая его энантиомеры, их смеси и рацемат или его фармацевтически приемлемые соли, такие как гидрохлорид.

Термин "роzigлитазон" в данном контексте относится к розиглитазону, включая его энантиомеры, их смеси и рацемат или его фармацевтически приемлемые соли, такие как малеат.

Группа G3 включает сульфонилмочевины. Примеры сульфонилмочевин включают глибенкламид, толбутамид, глимепирид, глипизид, гликвидон, глиборнурид, глибурид, глизоксепид и гликлазид. Предпочтительными сульфонилмочевинами является толбутамид, гликвидон, глибенкламид и глимепирид, прежде всего, глибенкламид и глимепирид. Поскольку эффективность сульфонилмочевин снижается в ходе лечения, то комбинация ингибитора DPP-4 с сульфонилмочевинной может обеспечивать дополнительный благоприятный эффект при лечении пациента в отношении улучшения гликемического контроля. Лечение сульфонилмочевинами также обычно связано с постепенным увеличением массы тела в ходе лечения, а ингибитор DPP-4 может свести к минимуму это побочное действие сульфонилмочевины и/или

снизить интенсивность метаболического синдрома. Ингибитор DPP-4 в комбинации с сульфонилмочевой может также свести к минимуму гипогликемию, которая является другим нежелательным побочным действием сульфонилмочевин. Указанная комбинация позволяет также снизить дозу сульфонилмочевин, что может также приводить к снижению интенсивности симптомов гипогликемии.

Каждый термин, относящийся к группе "глибенкламид", "глимепирид", "гликвидон", "глиборнурид", "гликлазид", "глизоксепид", "толбутамид" и "глипизид", в данном контексте относится к соответствующему активному лекарственному средству или его фармацевтически приемлемым солям.

Группа G3 включает глиниды. Примеры глинидов включают натеглинид, репаглинид и митиглинид. Поскольку эффективность снижается в ходе лечения, комбинация ингибитора DPP-4 с меглитинидом может обеспечивать дополнительные благоприятные эффекты при лечении пациента в отношении улучшения гликемического контроля. Лечение меглитинидами также обычно связано с постепенным увеличением массы тела в ходе лечения, а ингибитор DPP-4 может свести к минимуму это побочное действие меглитинида и/или снизить интенсивность метаболического синдрома. Ингибитор DPP-4 в комбинации с меглитинидом может также свести к минимуму гипогликемию, которая является другим нежелательным побочным действием меглитинидов. Указанная комбинация позволяет снизить дозу меглитинидов, что может также приводить к снижению интенсивности гипогликемии.

Термин "натеглинид" в данном контексте относится к натеглиниду, включая его энантиомеры, их смеси и рацемат или его фармацевтически приемлемые соли.

Термин "репаглинид" в данном контексте относится к репаглиниду, включая его энантиомеры, их смеси и рацемат или его фармацевтически приемлемые соли.

Группа G3 включает ингибиторы  $\alpha$ -глюкозидазы. Примеры ингибиторов  $\alpha$ -глюкозидазы включают акарбозу, воглибозу и миглитол. Дополнительные преимущества комбинации ингибитора DPP-4 и ингибитора  $\alpha$ -глюкозидазы могут относиться к более эффективному гликемическому контролю, например, при более низких дозах индивидуальных лекарственных веществ, и/или к уменьшению нежелательных побочных эффектов ингибиторов  $\alpha$ -глюкозидазы в желудочно-кишечном тракте.

Каждый термин, относящийся к группе "акарбоза", "воглибоза" и "миглитол", в данном контексте относится к соответствующему активному лекарственному средству или его фармацевтически приемлемой соли.

Группа G3 включает аналоги ингибиторов GLP-1. Примеры аналогов GLP-1 включают эксенатид, лираглутид, таспоглутид, семаглутид, албиглутид и ликсисенатид. Комбинация ингибитора DPP-4 и аналога GLP-1 может обеспечивать наиболее эффективный гликемический контроль, например, при более низких дозах индивидуальных лекарственных средств. Кроме того, например, способность аналога GLP-1 снижать массу тела может оказать положительное действие в комбинации со свойствами ингибитора DPP-4. С другой стороны можно снизить интенсивность побочного действия (например, тошноты, побочных эффектов в желудочно-кишечном тракте, например, рвоты), например, если сниженную дозу аналога GLP-1 вводить в комбинации с ингибитором DPP-4.

Каждый термин из группы "эксенатид", "лираглутид", "таспоглутид", "семаглутид", "албиглутид" и "ликсисенатид", используемые в данном контексте, обозначают соответствующее активное вещество или его фармацевтически приемлемую соль.

В одном варианте (вариант E1) фармацевтические композиции, комбинации, способы и применения по настоящему изобретению относятся к комбинациям, в которых ингибитор DPP-4 и второй антидиабетический агент прежде всего выбирают согласно данным в табл. 1.

Таблица 1

Ингибитор DPP-4	Второй антидиабетический агент
Выбран из варианта В	Выбран из группы G3
Выбран из варианта В	Метформин
Выбран из варианта В	Пиоглитазон
Выбран из варианта В	Розиглитазон
Выбран из варианта В	Глибенкламид
Выбран из варианта В	Глимепирид
Выбран из варианта В	Гликвидон
Выбран из варианта В	Натеглинид
Выбран из варианта В	Репаглинид
Выбран из варианта В	Акарбоза
Выбран из варианта В	Воглибоза
Выбран из варианта В	Миглитол
Выбран из варианта В	Эксенатид
Выбран из варианта В	Лираглутид
Выбран из варианта В	Таспоглутид
Выбран из варианта В	Семаглутид
Выбран из варианта В	Албиглутид
Выбран из варианта В	Ликсисенатид
Линаглиптин	Выбран из группы G3
Линаглиптин	Метформин
Линаглиптин	Пиоглитазон
Линаглиптин	Розиглитазон
Линаглиптин	Глибенкламид
Линаглиптин	Глимепирид
Линаглиптин	Гликвидон
Линаглиптин	Натеглинид
Линаглиптин	Репаглинид
Линаглиптин	Акарбоза
Линаглиптин	Воглибоза
Линаглиптин	Миглитол
Линаглиптин	Эксенатид
Линаглиптин	Лираглутид
Линаглиптин	Таспоглутид
Линаглиптин	Семаглутид
Линаглиптин	Албиглутид
Линаглиптин	Ликсисенатид
Ситаглиптин	Выбран из группы G3
Ситаглиптин	Метформин
Ситаглиптин	Пиоглитазон
Ситаглиптин	Розиглитазон
Ситаглиптин	Глибенкламид
Ситаглиптин	Глимепирид
Ситаглиптин	Гликвидон
Ситаглиптин	Натеглинид
Ситаглиптин	Репаглинид

Ситаглиптин	Акарбоза
Ситаглиптин	Воглибоза
Ситаглиптин	Миглитол
Ситаглиптин	Эксенатид
Ситаглиптин	Лираглутид
Ситаглиптин	Таспоглутид
Ситаглиптин	Семаглутид
Ситаглиптин	Албиглутид
Ситаглиптин	Ликсисенатид
Вилдаглиптин	Выбран из группы G3
Вилдаглиптин	Метформин
Вилдаглиптин	Пиоглитазон
Вилдаглиптин	Розиглитазон
Вилдаглиптин	Глибенкламид
Вилдаглиптин	Глимепирид
Вилдаглиптин	Гликвидон
Вилдаглиптин	Натеглинид
Вилдаглиптин	Реваглинид
Вилдаглиптин	Акарбоза
Вилдаглиптин	Воглибоза
Вилдаглиптин	Миглитол
Вилдаглиптин	Эксенатид
Вилдаглиптин	Лираглутид
Вилдаглиптин	Таспоглутид
Вилдаглиптин	Семаглутид
Вилдаглиптин	Албиглутид
Вилдаглиптин	Ликсисенатид
Алоглиптин	Выбран из группы G3
Алоглиптин	Метформин
Алоглиптин	Пиоглитазон
Алоглиптин	Розиглитазон
Алоглиптин	Глибенкламид
Алоглиптин	Глимепирид
Алоглиптин	Гликвидон
Алоглиптин	Натеглинид
Алоглиптин	Реваглинид
Алоглиптин	Акарбоза
Алоглиптин	Воглибоза
Алоглиптин	Миглитол
Алоглиптин	Эксенатид
Алоглиптин	Лираглутид
Алоглиптин	Таспоглутид
Алоглиптин	Семаглутид
Алоглиптин	Албиглутид
Алоглиптин	Ликсисенатид
Саксаглиптин	Выбран из группы G3
Саксаглиптин	Метформин

Саксаглиптин	Пиоглитазон
Саксаглиптин	Розиглитазон
Саксаглиптин	Глибенкламид
Саксаглиптин	Глимепирид
Саксаглиптин	Гликвидон
Саксаглиптин	Натеглинид
Саксаглиптин	Репаглинид
Саксаглиптин	Акарбоза
Саксаглиптин	Воглибоза
Саксаглиптин	Миглитол
Саксаглиптин	Эксенатид
Саксаглиптин	Лираглутид
Саксаглиптин	Таспоглутид
Саксаглиптин	Семаглутид
Саксаглиптин	Албиглутид
Саксаглиптин	Ликсисенатид
Кармеглиптин	Выбран из группы G3
Кармеглиптин	Метформин
Кармеглиптин	Пиоглитазон
Кармеглиптин	Розиглитазон
Кармеглиптин	Глибенкламид
Кармеглиптин	Глимепирид
Кармеглиптин	Гликвидон
Кармеглиптин	Натеглинид
Кармеглиптин	Репаглинид
Кармеглиптин	Акарбоза
Кармеглиптин	Воглибоза
Кармеглиптин	Миглитол
Кармеглиптин	Эксенатид
Кармеглиптин	Лираглутид
Кармеглиптин	Таспоглутид
Кармеглиптин	Семаглутид
Кармеглиптин	Албиглутид
Кармеглиптин	Ликсисенатид
Мелоглиптин	Выбран из группы G3
Мелоглиптин	Метформин
Мелоглиптин	Пиоглитазон
Мелоглиптин	Розиглитазон
Мелоглиптин	Глибенкламид
Мелоглиптин	Глимепирид
Мелоглиптин	Гликвидон
Мелоглиптин	Натеглинид
Мелоглиптин	Репаглинид
Мелоглиптин	Акарбоза
Мелоглиптин	Воглибоза
Мелоглиптин	Миглитол
Мелоглиптин	Эксенатид

Мелоглиптин	Лираглутид
Мелоглиптин	Таспоглутид
Мелоглиптин	Семаглутид
Мелоглиптин	Албиглутид
Мелоглиптин	Ликсисенатид
Гозоглиптин	Выбран из группы G3
Гозоглиптин	Метформин
Гозоглиптин	Пиоглитазон
Гозоглиптин	Розиглитазон
Гозоглиптин	Глибенкламид
Гозоглиптин	Глимепирид
Гозоглиптин	Гликвидон
Гозоглиптин	Натеглинид
Гозоглиптин	Репаглинид
Гозоглиптин	Акарбоза
Гозоглиптин	Воглибоза
Гозоглиптин	Миглитол
Гозоглиптин	Эксенатид
Гозоглиптин	Лираглутид
Гозоглиптин	Таспоглутид
Гозоглиптин	Семаглутид
Гозоглиптин	Албиглутид
Гозоглиптин	Ликсисенатид
Тенелиглиптин	Выбран из группы G3
Тенелиглиптин	Метформин
Тенелиглиптин	Пиоглитазон
Тенелиглиптин	Розиглитазон
Тенелиглиптин	Глибенкламид
Тенелиглиптин	Глимепирид
Тенелиглиптин	Гликвидон
Тенелиглиптин	Натеглинид
Тенелиглиптин	Репаглинид
Тенелиглиптин	Акарбоза
Тенелиглиптин	Воглибоза
Тенелиглиптин	Миглитол
Тенелиглиптин	Эксенатид
Тенелиглиптин	Лираглутид
Тенелиглиптин	Таспоглутид
Тенелиглиптин	Семаглутид
Тенелиглиптин	Албиглутид
Тенелиглиптин	Ликсисенатид
Дутоглиптин	Выбран из группы G3
Дутоглиптин	Метформин
Дутоглиптин	Пиоглитазон
Дутоглиптин	Розиглитазон
Дутоглиптин	Глибенкламид
Дутоглиптин	Глимепирид
Дутоглиптин	Гликвидон
Дутоглиптин	Натеглинид
Дутоглиптин	Репаглинид
Дутоглиптин	Акарбоза
Дутоглиптин	Воглибоза
Дутоглиптин	Миглитол
Дутоглиптин	Эксенатид
Дутоглиптин	Лираглутид
Дутоглиптин	Таспоглутид
Дутоглиптин	Семаглутид
Дутоглиптин	Албиглутид
Дутоглиптин	Ликсисенатид

В другом варианте (вариант E2) фармацевтические композиции, комбинации, способы и применения по настоящему изобретению относятся к комбинациям, в которых ингибитором DPP-4 является линаглиптин. Согласно варианту E2 второй антидиабетический агент прежде всего выбирают согласно данным в табл. 2.

Таблица 2

Вариант	Второй антидиабетический агент
E2.1	Выбран из группы G3
E2.2	Метформин
E2.3	Пиоглитазон
E2.4	Розиглитазон
E2.5	Глибенкламид
E2.6	Глимепирид
E2.7	Гликвидон
E2.8	Натеглинид
E2.9	Репаглинид
E2.10	Акарбоза
E2.11	Воглибоза
E2.12	Миглитол
E2.13	Эксенатид
E2.14	Лираглутид
E2.15	Таспоглутид
E2.16	Семаглутид
E2.17	Албиглутид
E2.18	Ликсисенатид

Было установлено, что комбинация ингибитора DPP-4 и второго и необязательно третьего антидиабетического агента по настоящему изобретению улучшает гликемический контроль, прежде всего у вышеупомянутых пациентов, по сравнению с лечением в режиме монотерапии с использованием ингибитора DPP-4 или второго или третьего антидиабетического агента каждого в отдельности, например, в режиме монотерапии метформином или в режиме двойной терапии вторым и третьим антидиабетическими агентами. Кроме того, тройная комбинация ингибитора DPP-4, второго и третьего антидиабетических агентов по настоящему изобретению улучшает гликемический контроль, прежде всего у вышеупомянутых пациентов, по сравнению с комбинированной терапией с использованием ингибитора DPP-4 или второго или третьего антидиабетического агента или с использованием второго и третьего антидиабетических агентов. Улучшенный гликемический контроль определяют по увеличению снижения уровня глюкозы в крови и по увеличению снижения уровня HbA1c. В режиме монотерапии у пациентов, прежде всего у вышеупомянутых пациентов, гликемический контроль обычно уже нельзя в значительной степени улучшить при введении лекарственного средства выше определенной самой высокой дозы. Кроме того продолжительное лечение с использованием самой высокой дозы нежелательно ввиду возможных побочных эффектов. Следовательно, при лечении в режиме монотерапии с использованием ингибитора DPP-4 или второго или третьего антидиабетического агента нельзя обеспечить удовлетворительный гликемический контроль у всех пациентов. В случае, когда в режиме монотерапии не обеспечивается полный гликемический контроль, необходимо лечение в режиме двойной терапии. Даже в режиме комбинированной терапии с использованием двух агентов, выбранных из ингибиторов DPP-4, вторых и третьих антидиабетических агентов не обеспечивается полный гликемический контроль у всех пациентов и/или контроль не обеспечивается в течение продолжительного периода времени. В случае, когда в режиме двойной терапии не обеспечивается полный гликемический контроль, необходимо лечение в режиме тройной терапии. У таких пациентов с недостаточным гликемическим контролем может продолжаться прогрессирование сахарного диабета и развитие связанных с ним осложнений, например, макрососудистые осложнения. Фармацевтическая композиция или комбинация, а также способ по настоящему изобретению позволяют снизить уровень HbA1c до требуемого уровня, например, < 7% и предпочтительно < 6,5% у множества пациентов и в течение продолжительного периода медикаментозного лечения, например, в случае двойной или тройной комбинированной терапии, по сравнению с лечением в режиме монотерапии с использованием одного или, соответственно, в режиме двойной терапии с использованием двух компонентов комбинации.

Кроме того, использование комбинации ингибитора DPP-4, второго и необязательно третьего антидиабетического агентов по настоящему изобретению позволяет уменьшить дозу ингибитора DPP-4 или второго или третьего антидиабетического агента или даже двух или трех активных ингредиентов. Уменьшение дозы оказывает благоприятный эффект на пациентов, которые в ином случае страдали бы от побочных эффектов, развивающихся при лечении с использованием более высокой дозы одного или более активных ингредиентов, прежде всего от побочных эффектов, которые развиваются при введении второго и/или третьего антидиабетического агента. Следовательно, фармацевтическая композиция и способы по настоящему изобретению характеризуются сниженными побочными эффектами и тем самым обеспечивают более высокую переносимость лечения и повышают согласие пациента с курсом лечения.

Ингибитор DPP-4 по настоящему изобретению за счет повышения уровня активного GLP-1 снижает секрецию глюкагона у пациента, что приводит к ограничению продуцирования глюкозы в печени. Более того, повышенный уровень активного GLP-1, индуцированный в печени ингибитором DPP-4, будет оказывать благоприятный эффект на регенерацию и восстановление бета-клеток. Все эти особенности ингибиторов DPP-4 свидетельствуют о том, что фармацевтическая композиция, комбинация или способ по настоящему изобретению являются пригодными и имеют чрезвычайно важное терапевтическое значение.



Термин "пациенты, которые нуждаются в лечении или профилактике", использованный в данном контексте, в первую очередь обозначает лечение или профилактику человека, но фармацевтическую композицию можно также использовать соответствующим образом в ветеринарии для лечения млекопитающих. В объем настоящего изобретения включены взрослые пациенты, прежде всего, в возрасте 18 лет или старше. В объем настоящего изобретения также включены подростки, т.е. в возрасте от 10 до 18 лет, прежде всего, от 13 до 18 лет.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения лечение или профилактику по настоящему изобретению можно использовать для пациентов, у которых установлен диагноз одного или более состояний, выбранных из группы, включающей избыточную массу тела и ожирение, прежде всего ожирение класса I, ожирение класса II, ожирение класса III, висцеральное ожирение и центральное ожирение. Кроме того лечение или профилактику по настоящему изобретению можно эффективно использовать для пациентов, которым противопоказано повышение массы тела. Любое увеличение массы тела при лечении, например, вследствие применения второго и/или третьего антидиабетического агента, можно снизить или даже исключить.

В еще одном варианте фармацевтическая композиция или комбинация по настоящему изобретению характеризуются достаточно высокой эффективностью в отношении гликемического контроля, прежде всего, за счет уменьшения уровня глюкозы в плазме натощак, глюкозы в плазме после приема пищи и/или гликозилированного гемоглобина (HbA1c). При введении фармацевтической композиции или комбинации по настоящему изобретению можно снизить уровень HbA1c до 1,0% или более, или предпочтительно до 2,0% или более, наиболее предпочтительно до 3,0% или более и, прежде всего, до уровня в диапазоне от 1,0 до 3,0%.

Кроме того, способ и/или применение по настоящему изобретению можно прежде всего использовать для пациентов, у которых наблюдаются один, два или более следующих состояний:

(a) концентрация глюкозы в крови или в плазме натощак составляет более 110 мг/дл или более 100 мг/дл, прежде всего более 125 мг/дл;

(b) уровень глюкозы в плазме после приема пищи составляет 140 мг/дл или более;

(c) уровень HbA1c составляет 6,5% или более, прежде всего составляет 7,0% или более, наиболее предпочтительно составляет 7,5% или более, прежде всего составляет 8,0% или более.

В настоящем изобретении также предлагается применение фармацевтической композиции или комбинации для улучшения гликемического контроля у пациентов с диабетом типа 2 или первыми признаками предиабета. Таким образом, в объем изобретения включена также профилактика диабета. Следовательно, если фармацевтическая композиция или комбинация по настоящему изобретению применяется для улучшения гликемического контроля, как только наблюдается один из вышеупомянутых симптомов предиабета, то развитие явного сахарного диабета типа 2 можно замедлить или предотвратить.

Кроме того фармацевтическую композицию или комбинацию по настоящему изобретению прежде всего можно использовать для лечения пациентов с зависимостью от инсулина, т.е. пациентов, которые прошли курс лечения или, в ином случае, которых следует лечить или которые нуждаются в лечении инсулином или производным инсулина или заменителем инсулина или композицией, содержащей инсулин или его производное или его заменитель. Такие пациенты включают пациентов с диабетом типа 2 и с диабетом типа 1.

В связи с этим в предпочтительном варианте настоящего изобретения предлагается способ улучшения гликемического контроля и/или уменьшения уровня глюкозы в плазме натощак, уровня глюкозы в плазме после приема пищи и/или гликозилированного гемоглобина HbA1c у пациентов, нуждающихся в таком лечении, у которых установлен диагноз НТГ, НГН, с резистентностью к инсулину, метаболическим синдромом и/или сахарным диабетом типа 1 или типа 2, и указанный способ заключается в том, что ингибитор DPP-4 и не обязательно второй и третий антидиабетические агенты, описанные в данном контексте, вводят пациенту, например, в комбинации.

В другом варианте предлагается способ улучшения гликемического контроля у пациентов, прежде всего взрослых пациентов, с сахарным диабетом типа 2, в качестве дополнительного лечения наряду с диетой и упражнениями.

Если не указано иное, термин "пациенты", используемый в данном контексте, включает пациентов, которые еще не проходили курс лечения никаким лекарственным средством и/или которые проходили курс лечения лекарственным средством, например, пациентов, которые проходили курс лечения одним или более стандартным пероральным или непероральным лекарственным средством. Соответственно, если не указано иное, комбинированное лечение может включать комбинированное первичное лечение, заместительное и/или дополнительное комбинированное лечение.

Было установлено, что применение фармацевтической композиции или комбинации по настоящему изобретению может обеспечить улучшение гликемического контроля даже у пациентов, у которых наблюдается недостаточный гликемический контроль, прежде всего несмотря на лечение вторым или третьим антидиабетическим агентом или их комбинацией, например, несмотря на максимальную переносимую дозу в режиме пероральной монотерапии метформином, или комбинацией метформина с третьим антидиабетическим агентом.

Таким образом, было установлено, что применение фармацевтической композиции или комбинации по настоящему изобретению может обеспечить улучшение гликемического контроля даже у пациентов, у которых наблюдается недостаточный гликемический контроль, несмотря на максимально переносимую дозу в режиме пероральной монотерапии метформином, тиазолидиндионом (например, пиоглитазоном) или сульфонилмочевинной или в режиме пероральной комбинированной терапии метформином и сульфонилмочевинной, метформином и тиазолидиндионом (например, пиоглитазоном) или тиазолидиндионом (например, пиоглитазоном) и сульфонилмочевинной.

Кроме того было установлено, что применение комбинации по настоящему изобретению может обеспечить улучшение гликемического контроля даже у пациентов, у которых наблюдается недостаточный гликемический контроль, прежде всего, несмотря на лечение ингибитором DPP-4 или комбинацией ингибитора DPP-4 и второго или третьего антидиабетического агента, например, несмотря на максимальную переносимую дозу в режиме пероральной монотерапии ингибитором DPP-4 или двойной комбинацией ингибитора DPP-4 и второго или третьего антидиабетического агента.

Максимально переносимая доза метформина составляет, например, 2000 мг в сутки, 1500 мг в сутки (например, в азиатских странах) или 850 мг три раза в сутки или любой ее эквивалент. Максимально переносимая доза ситаглиптина составляет, например, 100 мг один раз в сутки или любой его эквивалент.

Следовательно, способ и/или применение по настоящему изобретению можно использовать для пациентов, у которых наблюдаются одно, два или более следующих состояний:

- (a) недостаточный гликемический контроль, несмотря на диету и физические упражнения;
- (b) недостаточный гликемический контроль, несмотря на пероральную монотерапию метформином, прежде всего, несмотря на пероральную монотерапию метформином в максимально переносимой дозе;
- (c) недостаточный гликемический контроль, несмотря на пероральную монотерапию вторым или третьим антидиабетическим агентом, прежде всего, несмотря на пероральную монотерапию вторым или третьим антидиабетическим агентом в максимально переносимой дозе;
- (d) недостаточный гликемический контроль, несмотря на комбинированную терапию двумя агентами, выбранными из группы второго и третьего антидиабетических агентов;
- (e) недостаточный гликемический контроль, несмотря на пероральную монотерапию тиазолидиндионом, прежде всего, несмотря на пероральную монотерапию тиазолидиндионом (например, пиоглитазоном) в максимально переносимой дозе;
- (f) недостаточный гликемический контроль, несмотря на пероральную монотерапию сульфонилмочевинной, прежде всего, несмотря на пероральную монотерапию сульфонилмочевинной в максимально переносимой дозе;
- (g) недостаточный гликемический контроль, несмотря на комбинированную терапию двумя агентами, выбранными из группы, включающей метформин, тиазолидиндион (например, пиоглитазон) и сульфонилмочевину, например, несмотря на комбинированную терапию двойной комбинацией, выбранной из метформина/пиоглитазона, метформина/сульфонилмочевины и сульфонилмочевины/пиоглитазона.

Способ и/или применение по настоящему изобретению кроме того можно использовать для пациентов, у которых наблюдаются одно или более следующих состояний:

- (h) недостаточный гликемический контроль, несмотря на лечение инсулином (например, в комбинации со стандартным пероральным антидиабетическим лекарственным средством или без него);
- (i) недостаточный гликемический контроль, несмотря на комбинированную терапию инсулином и вторым и/или третьим антидиабетическим агентом, прежде всего, несмотря на комбинированную терапию инсулином и максимально переносимой дозой метформина, тиазолидиндиона (например, пиоглитазона) или сульфонилмочевины, например, несмотря на комбинированную терапию двойной комбинацией, выбранной из метформина/инсулина, сульфонилмочевины/инсулина или пиоглитазона/инсулина.

Способ двойной или тройной комбинации и/или применение по настоящему изобретению кроме того можно использовать для пациентов, у которых наблюдаются следующие состояния (j) или (k), соответственно:

- (j) недостаточный гликемический контроль, несмотря на пероральную монотерапию ингибитором DPP-4, прежде всего, несмотря на пероральную монотерапию ингибитором DPP-4 в максимально переносимой дозе;
- (k) недостаточный гликемический контроль, несмотря на пероральную комбинированную терапию ингибитором DPP-4 и вторым или третьим антидиабетическим агентом, прежде всего, несмотря на пероральную двойную терапию с максимальной переносимой дозой по крайней мере одного из компонентов комбинации.

В другом варианте фармацевтическую композицию или комбинацию можно использовать для лечения пациентов, у которых установлен диагноз одного или более следующих состояний:

- резистентность к инсулину,
- гиперинсулинемия,
- предиабет,

сахарный диабет типа 2, прежде всего поздняя стадия сахарного диабета типа 2, сахарный диабет типа 1.

Кроме того, фармацевтическую композицию или комбинацию по настоящему изобретению прежде всего можно использовать для лечения пациентов, у которых установлен диагноз одного или более следующих состояний:

(a) ожирение (включая ожирение класса I, II и/или III), висцеральное ожирение и/или центральное ожирение;

(b) уровень триглицеридов в крови  $\geq 150$  мг/дл;

(c) уровень холестерина-ЛПВП в крови  $< 40$  мг/дл у женщин и  $< 50$  мг/дл у мужчин;

(d) систолическое кровяное давление  $\geq 130$  мм рт. ст. и диастолическое кровяное давление  $\geq 85$  мм рт. ст.;

(e) уровень глюкозы в крови натощак  $\geq 110$  мг/дл.

Установлено, что пациенты с диагнозом НТГ, НГН, резистентности к инсулину и/или метаболического синдрома включены в группу повышенного риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, таких как, например, инфаркт миокарда, коронарная болезнь сердца, сердечная недостаточность, тромбозы, эмболии. Гликемический контроль по настоящему изобретению приводит к уменьшению риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Кроме того, фармацевтическая композиция и способы по настоящему изобретению прежде всего можно использовать для лечения пациентов после трансплантации органа, прежде всего пациентов, у которых установлены одно или более следующих состояний:

старший возраст, прежде всего старше 50 лет,

мужской пол,

излишняя масса тела, ожирение (включая ожирение класса I, II и/или III), висцеральное ожирение и/или центральное ожирение,

претрансплантационный диабет,

иммунодепрессантная терапия.

Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению, прежде всего благодаря наличию в ней ингибитора DPP-4, характеризуется достаточно эффективным профилем безопасности. Следовательно, лечение или профилактику по настоящему изобретению можно эффективно использовать для пациентов, которым противопоказана монотерапия другими противодиабетическими лекарственными средствами, например, метформином, и/или у которых наблюдается непереносимость таких лекарственных средств в терапевтических дозах. Прежде всего, лечение или профилактику по настоящему изобретению можно использовать прежде всего для лечения пациентов, которые включены в группу повышенного риска одного или более следующих нарушений: почечная недостаточность или заболевания почек, заболевания сердца, порок сердца, заболевания печени, заболевания легких, катаболические состояния и/или опасность молочнокислого ацидоза у беременных женщин или во время лактации.

Кроме того, было установлено, что введение фармацевтической композиции или комбинации по настоящему изобретению приводит к отсутствию или к снижению риска гипогликемии. Следовательно, лечение или профилактику по настоящему изобретению также можно использовать для лечения пациентов из группы повышенного риска гипогликемии.

Фармацевтическую композицию или комбинацию по настоящему изобретению прежде всего можно использовать для продолжительного лечения или профилактики заболеваний и/или состояний, описанных в данном контексте, прежде всего для продолжительного гликемического контроля у пациентов с сахарным диабетом типа 2.

Термин "продолжительный", используемый в данном контексте, обозначает лечение пациента или введение лекарственного средства пациенту в течение периода более 12 недель, предпочтительно более 25 недель, даже более предпочтительно более 1 года.

Следовательно, в предпочтительном варианте настоящего изобретения предлагается способ лечения, предпочтительно перорального лечения для улучшения, прежде всего продолжительного улучшения гликемического контроля у пациентов с сахарным диабетом типа 2, прежде всего пациентов на поздней стадии сахарного диабета типа 2, прежде всего пациентов с дополнительным диагнозом избыточной массы тела, ожирения (включая ожирение класса I, II и/или III), висцерального ожирения и/или центрального ожирения.

Вышеупомянутый эффект наблюдается при применении ингибитора DPP-4 и второго и необязательно третьего антидиабетического агента в комбинации, например, при совместном введении одного или двух или трех отдельных составов и/или при их поочередном введении, например, последовательно двух или трех в виде отдельных составов.

Согласно настоящему изобретению следует понимать, что комбинации или комбинированное применение обозначает отдельное, последовательное, параллельное, совместное, периодическое или поочередное введение компонентов. Следует понимать, что ингибитор DPP-4 и другое активное вещество(ва) можно вводить в виде одной лекарственной формы или каждое активное вещество в виде отдельной ле-

карственной формы.

В данном контексте "комбинация" или "комбинированный" обозначают, но не ограничиваясь только ими, фиксированные и нефиксированные формы и применения.

Следует также понимать, что количество фармацевтической композиции по настоящему изобретению, вводимое пациенту и требуемое для лечения или профилактики по настоящему изобретению, изменяется в зависимости от способа введения, природы и тяжести состояния, подлежащего лечению или профилактике, от возраста, массы тела и состояния пациента, сопутствующего курса лечения и, в основном, от мнения лечащего врача. Однако ингибитор DPP-4 и необязательно второй и/или третий антидиабетический агент по настоящему изобретению включают в фармацевтическую композицию, комбинацию или лекарственную форму в количестве, которое является достаточным, чтобы после введения при лечении пациентов достигалось улучшение гликемического контроля.

Ниже описаны предпочтительные диапазоны количества ингибитора DPP-4, второго и/или третьего антидиабетического агента в фармацевтической композиции, способах и применениях по настоящему изобретению. Такие диапазоны обозначают количества, которые вводят раз в сутки взрослым пациентам, прежде всего человеку, например, с массой тела приблизительно 70 кг, и которые соответственно разделяют на дозы для введения 2, 3, 4 или более раз в сутки с учетом другого способа введения и возраста пациента. Диапазоны доз и количества рассчитываются в расчете на индивидуальное лекарственное вещество. Предпочтительно при комбинированном лечении по настоящему изобретению используют более низкие дозы ингибитора DPP-4 и/или второго и/или третьего антидиабетического агента по сравнению с дозами, применяемыми в режиме монотерапии или в стандартных курсах лечения, что позволяет исключить токсичность и нежелательные побочные эффекты, которые наблюдаются при использовании этих агентов каждого в отдельности.

В объем настоящего изобретения предпочтительно включено пероральное введение фармацевтической композиции или комбинации. Другие возможные формы введения описаны ниже. Предпочтительно одну или более лекарственных форм, содержащих ингибитор DPP-4 и/или второй и/или третий антидиабетический агент, вводят известным пероральным способом.

В основном количество ингибитора DPP-4 в комбинациях, комбинированных способах или комбинированных применениях по настоящему изобретению предпочтительно находится в диапазоне от 1/5 до 1/1 от количества, обычно рекомендуемого для лечения в режиме монотерапии с использованием вышеупомянутого ингибитора DPP-4.

Предпочтительный диапазон количества линаглиптина для перорального введения составляет от 0,5 до 10 мг в сутки, предпочтительно от 2,5 до 10 мг, более предпочтительно от 1 до 5 мг в сутки. Предпочтительный диапазон количества в фармацевтической композиции составляет от 0,5 до 10 мг, прежде всего от 1 до 5 мг. Например, конкретное содержание активного агента составляет 1, 2,5, 5 или 10 мг. Введение активного ингредиента можно осуществлять вплоть до трех раз в сутки, предпочтительно один или два раза в сутки. Пригодные комбинации линаглиптина описаны в заявке WO 2007/128724, содержание которой включено в настоящее описание в качестве ссылки.

Типичное содержание в двойной комбинации линаглиптин/метформин составляет 2,5/500 мг, 2,5/850 мг и 2,5/1000 мг для введения 1-3 раза в сутки, прежде всего два раза в сутки.

Предпочтительное содержание ситаглиптина для перорального введения составляет от 10 до 200 мг, прежде всего от 25 до 150 мг в сутки. Рекомендуемая доза ситаглиптина составляет 100 мг, которая рассчитана для активного агента (безводное свободное основание), один раз в сутки или 50 мг два раза в сутки. Предпочтительный диапазон количества в фармацевтической композиции составляет от 10 до 150 мг, прежде всего от 25 до 100 мг, например, 25, 50, 75 или 100 мг. Введение активного ингредиента можно осуществлять вплоть до трех раз в сутки, предпочтительно один или два раза в сутки. Эквивалентные количества солей ситаглиптина, прежде всего моногидрата фосфата, можно рассчитать соответствующим образом. Приведенные дозы ситаглиптина, например, 25 и 50 мг, предпочтительно вводят пациентам с почечной недостаточностью. Типичное содержание в двойной комбинации ситаглиптин/метформин составляет 50/500 и 50/1000 мг.

Предпочтительное содержание видаглиптина для перорального введения составляет от 10 до 150 мг в сутки, прежде всего от 25 до 150 мг, 25 и 100 мг, 25 и 50 или 50 и 100 мг. Например, суточное введение видаглиптина составляет от 50 до 100 мг. Предпочтительный диапазон количества в фармацевтической композиции составляет от 10 до 150 мг, прежде всего от 25 до 100 мг, например 25, 50, 75 или 100 мг. Введение активного ингредиента можно осуществлять вплоть до трех раз в сутки, предпочтительно один или два раза в сутки. Типичное содержание в двойной комбинации видаглиптин/метформин составляет 50/850 мг и 50/1000 мг.

Предпочтительное содержание алоглиптина для перорального введения составляет от 5 до 250 мг в сутки, прежде всего от 10 до 150 мг в сутки. Предпочтительный диапазон количества в фармацевтической композиции составляет от 5 до 150 мг, прежде всего от 10 до 100 мг, например, 10, 12,5, 20, 25, 50, 75 или 100 мг. Введение активного ингредиента можно осуществлять вплоть до трех раз в сутки, предпочтительно один или два раза в сутки.

Предпочтительное содержание саксаглиптина для перорального введения составляет от 2,5 до 100

мг в сутки, прежде всего от 2,5 до 50 мг в сутки. Предпочтительный диапазон количества в фармацевтической композиции составляет от 2,5 до 100 мг, прежде всего от 2,5 до 50 мг, например, 2,5, 5, 10, 15, 20, 30, 50 или 100 мг. Введение активного ингредиента можно осуществлять вплоть до трех раз в сутки, предпочтительно один или два раза в сутки. Типичное содержание в двойной комбинации саксаглиптин/метформин составляет 2,5/500 мг и 2,5/1000 мг.

Предпочтительное содержание дуоголиптина для перорального введения составляет от 50 до 400 мг в сутки, прежде всего от 100 до 400 мг в сутки. Предпочтительный диапазон количества в фармацевтической композиции составляет от 50 до 400 мг, например 50, 100, 200, 300 или 400 мг. Введение активного ингредиента можно осуществлять вплоть до трех раз в сутки, предпочтительно один или два раза в сутки.

В одном варианте ингибиторы DPP-4 относятся к ингибиторам DPP-4 для перорального введения, которые проявляют терапевтическую активность в низких дозах, например, в дозе < 100 мг или < 70 мг одному пациенту в сутки, предпочтительно < 50 мг, более предпочтительно < 30 или < 20 мг, даже более предпочтительно от 1 до 10 мг (при необходимости дозы разделяют на однократные дозы от 1 до 4, прежде всего на 1 или 2 отдельные дозы, которые могут быть равными), прежде всего от 1 мг до 5 мг (более предпочтительно 5 мг) одному пациенту в сутки, предпочтительно для перорального введения один раз в сутки, более предпочтительно в любое время суток во время приема пищи или независимо от него. Таким образом, например, пероральный курс лечения лекарственным средством BI 1356 осуществляют в дозе 5 мг один раз в сутки (т.е. 5 мг BI 1356 один раз в сутки) или 2 раза в сутки (т.е. 2,5 мг BI 1356 два раза в сутки) в любое время суток во время приема пищи или независимо от него.

В основном количество второго и/или третьего антидиабетического агента в комбинациях, комбинированных способах или комбинированных применениях по настоящему изобретению предпочтительно находится в диапазоне от 1/5 до 1/1 от количества, обычно рекомендуемого для лечения в режиме монотерапии с использованием вышеупомянутых антидиабетических агентов. Использование более низких доз второго и/или третьего антидиабетических агентов по сравнению с дозами, применяемыми в режиме монотерапии, позволяет исключить токсичность и нежелательные побочные эффекты, которые наблюдаются при использовании этих агентов каждого в отдельности.

Предпочтительное содержание метформина для перорального введения составляет от 250 до 3000 мг, прежде всего от 500 до 2000 мг в сутки. Предпочтительный диапазон количества в фармацевтической композиции составляет от 250 до 1000 мг, прежде всего от 500 до 1000 мг или от 250 до 850 мг, соответственно, например, 500, 750, 850 или 1000 мг. Предпочтительно введение вышеупомянутых количеств один, два и три раза в сутки. Например, количества 500, 750 и 850 мг предпочтительно вводить один, два или три раза в сутки, а количество 1000 мг предпочтительно вводить один или два раза в сутки. Композиции с контролируемым или пролонгированным высвобождением вводят один раз в сутки. Метформин вводят, например, в форме продукта с торговым названием GLUCOPHAGE™, GLUCOPHAGE-D™ or GLUCOPHAGE-XR™.

Предпочтительное содержание пиоглитазона для перорального введения составляет от 5 до 50 мг в сутки. Предпочтительный диапазон количества в фармацевтической композиции составляет от 5 до 50 мг, от 10 до 45 мг и от 15 до 45 мг соответственно, например, 15, 30 или 45 мг. Предпочтительно вводить вышеупомянутые количества один или два раза в сутки, прежде всего один раз в сутки. Пиоглитазон можно вводить в форме лекарственного средства с торговым названием, например, ACTOS™.

Предпочтительное содержание розиглитазона для перорального введения составляет от 1 до 10 мг в сутки. Предпочтительный диапазон количества в фармацевтической композиции составляет от 1 до 10 мг, от 2 до 8 мг, от 4 до 8 и от 1 до 4 мг, например 1, 2, 4 или 8 мг. Предпочтительно вводить вышеупомянутые количества один или два раза в сутки. Предпочтительно, чтобы количество не превышало 8 мг в сутки. Розиглитазон можно вводить в форме лекарственного средства с торговым названием, например, AVANDIA™.

Предпочтительное содержание тиазолидиндиона (в отличие от содержания пиоглитазона или розиглитазона) для перорального введения составляет от 2 до 100 мг в сутки. Предпочтительный диапазон количества в фармацевтической композиции для введения один, два или три раза в сутки составляет от 2 до 100 мг, от 1 до 50 мг и от 1 до 33 мг соответственно.

Предпочтительное содержание глибенкламида для перорального введения составляет от 0,5 до 15 мг в сутки, прежде всего от 1 до 10 мг в сутки. Предпочтительный диапазон количества в фармацевтической композиции составляет от 0,5 до 5 мг, прежде всего от 1 до 4 мг, например, 1,0, 1,75 и 3,5 мг. Предпочтительно вводить вышеупомянутые количества один, два или три раза в сутки. Предпочтительно, чтобы количество не превышало 8 мг в сутки.

Глибенкламид можно вводить в форме лекарственного средства с торговым названием, например, EUGLUCON™.

Предпочтительное содержание глимепирида для перорального введения составляет от 0,5 до 10 мг, прежде всего от 1 до 6 мг в сутки. Предпочтительный диапазон количества в фармацевтической композиции составляет от 0,5 до 10 мг, прежде всего от 1 до 6 мг. Например, 1, 2, 3, 4 и 6 мг. Предпочтительно

вводить вышеупомянутые количества один, два или три раза в сутки, предпочтительно один раз в сутки. Глимепирид можно вводить в форме лекарственного средства с торговым названием, например, AMARYL™.

Предпочтительное содержание гликвидона для перорального введения составляет от 5 до 150 мг, прежде всего от 15 до 120 мг в сутки.

Предпочтительный диапазон количества в фармацевтической композиции составляет от 5 до 120 мг, прежде всего от 5 до 30 мг, например 10, 20, 30 мг. Предпочтительно вводить вышеупомянутые количества один, два, три или четыре раза в сутки. Гликвидон можно вводить в форме лекарственного средства с торговым названием, например, GLURENORM™.

Предпочтительное содержание глиборнурида для перорального введения составляет от 5 до 75 мг в сутки. Предпочтительный диапазон количества в фармацевтической композиции составляет от 5 до 75 мг, прежде всего от 10 до 50 мг. Предпочтительно вводить вышеупомянутые количества один, два или три раза в сутки.

Предпочтительное содержание гликлазида для перорального введения составляет от 20 до 300 мг, прежде всего от 40 до 240 мг в сутки. Предпочтительный диапазон количества в фармацевтической композиции составляет от 20 до 240 мг, прежде всего от 20 до 80 мг, например, 20, 30, 40 и 50 мг. Предпочтительно вводить вышеупомянутые количества один, два или три раза в сутки.

Предпочтительное содержание глисоксепида для перорального введения составляет от 1 до 20 мг, прежде всего от 1 до 16 мг в сутки. Предпочтительный диапазон количества в фармацевтической композиции составляет от 1 до 8 мг, прежде всего от 1 до 4 мг. Предпочтительно вводить вышеупомянутые количества один, два, три или четыре раза в сутки.

Предпочтительное содержание толбутамида для перорального введения составляет от 100 до 3000 мг, прежде всего от 500 до 2000 мг в сутки. Предпочтительный диапазон количества в фармацевтической композиции составляет от 100 до 1000 мг. Предпочтительно вводить вышеупомянутые количества один или два раза в сутки.

Предпочтительное содержание глипизида для перорального введения составляет от 1 до 50 мг, прежде всего от 2,5 до 40 мг в сутки. Предпочтительный диапазон количества в фармацевтической композиции для введения один, два или три раза в сутки составляет от 1 до 50 мг, от 0,5 до 25 мг и от 0,3 до 17 мг соответственно.

Предпочтительное содержание натеглинида для перорального введения составляет от 30 до 500 мг, прежде всего от 60 до 360 мг в сутки.

Предпочтительный диапазон количества в фармацевтической композиции составляет от 30 до 120 мг. Например, 30, 60 и 120 мг, предпочтительно вводить вышеупомянутые количества один, два или три раза в сутки. Натеглинид можно вводить в форме лекарственного средства с торговым названием, например, STARLIX™.

Предпочтительное содержание репаглинида для перорального введения составляет от 0,1 до 16 мг, прежде всего от 0,5 до 6 мг в сутки. Предпочтительный диапазон количества в фармацевтической композиции составляет от 0,5 до 4 мг, например, 0,5, 1, 2 или 4 мг. Предпочтительно вводить вышеупомянутые количества один, два, три или четыре раза в сутки. Репаглинид можно вводить в форме лекарственного средства с торговым названием, например, NOVONORM™.

Предпочтительное содержание акарбозы для перорального введения составляет от 50 до 1000 мг, прежде всего от 50 до 600 мг в сутки. Предпочтительный диапазон количества в фармацевтической композиции составляет от 50 до 150 мг, например, 50 и 100 мг. Предпочтительно вводить вышеупомянутые количества один, два, три или четыре раза в сутки. Акарбозу можно вводить в форме лекарственного средства с торговым названием, например, Glucobay™.

Предпочтительное содержание voglibозы для перорального введения составляет от 100 до 1000 мг, прежде всего от 200 до 600 мг в сутки. Предпочтительный диапазон количества в фармацевтической композиции составляет от 50 до 300 мг, например, 50, 100, 150, 200 и 300 мг. Предпочтительно вводить вышеупомянутые количества один, два, три или четыре раза в сутки. Voglibозу можно вводить в форме лекарственного средства с торговым названием, например, Basen™ или Voglisan™.

Предпочтительное содержание миглитола для перорального введения составляет от 25 до 500 мг, прежде всего от 25 до 300 мг в сутки. Предпочтительный диапазон количества в фармацевтической композиции составляет от 25 до 100 мг, например, 25, 50 и 100 мг. Предпочтительно вводить вышеупомянутые количества один, два, три или четыре раза в сутки. Миглитол можно вводить в форме лекарственного средства с торговым названием, например, Glyset™.

Предпочтительно содержание аналогов GLP-1, прежде всего эксенатида составляет от 5 до 30 мкг, прежде всего от 5 до 20 мкг в сутки. Предпочтительный диапазон количества в фармацевтической композиции составляет от 5 до 10 мкг. Например, 5 и 10 мкг. Предпочтительно вводить вышеупомянутые количества один, два, три или четыре раза в сутки методом подкожной инъекции. Эксенатид можно вводить в форме лекарственного средства с торговым названием, например, Byetta™. Композиция с пролонгированным высвобождением, предпочтительно для подкожного введения один раз в неделю, содержит

от 0,1 до 3,0 мг, предпочтительно от 0,5 до 2,0 мг эксенатида, например 0,8 и 2,0 мг. Пример, композиции эксенатида с пролонгированным высвобождением включает лекарственное средство Byetta LAR™.

Предпочтительно содержание лираглиптида составляет от 0,5 до 3 мг, прежде всего от 0,5 до 2 мг в сутки. Предпочтительный диапазон количества в фармацевтической композиции составляет от 0,5 до 2 мг, например 0,6, 1,2 и 1,8 мг. Предпочтительно вводить вышеупомянутые количества один или два раза в сутки методом подкожной инъекции.

Содержание ингибитора DPP-4 и второго и/или третьего терапевтического агента в фармацевтической композиции, способах или применениях по настоящему изобретению соответствует определенным диапазонам доз, которые описаны в данном контексте. Например, предпочтительный диапазон количества в фармацевтической композиции, комбинации, способе и применении по настоящему изобретению составляет от 0,5 до 10 мг (прежде всего от 1 до 5 мг, прежде всего 2,5 мг или 5 мг) линаглиптина и/или от 250 до 1000 мг (прежде всего 500 мг, 850 мг или 1000 мг) метформина. Предпочтительно пероральное введение один или два раза в сутки.

В комбинированных способах и комбинированных применениях по настоящему изобретению ингибитор DPP-4 и второй и/или третий терапевтический агент вводят в комбинации, но не ограничиваясь только этим, активные ингредиенты вводят в одно и то же время, т.е. одновременно, или в основном в одно и то же время или активные ингредиенты вводят поочередно, т.е. сначала вводят один или два активных ингредиента, а затем через определенное время вводят другие два или один активных ингредиентов, т.е. по крайней мере два из трех активных ингредиентов вводят последовательно. Период времени может составлять диапазон от 30 мин до 12 ч. Совместное или поочередное введение комбинации можно осуществлять один, два, три или четыре раза в сутки, предпочтительно один или два раза в сутки.

При введении ингибитора DPP-4 и второго и/или третьего антидиабетического агента все три активных ингредиента могут содержаться в одной лекарственной форме, например, таблетке или капсуле, или один или два активных ингредиента могут содержаться в отдельной лекарственной форме, например, в двух различных или одинаковых лекарственных формах.

При введении комбинации поочередно один или два активных ингредиента содержатся в отдельной лекарственной форме, например, в двух различных или одинаковых лекарственных формах.

Следовательно, фармацевтическая композиция по настоящему изобретению представляет собой единую лекарственную форму, которая включает ингибитор DPP-4 и второй и необязательно третий антидиабетический агент. В другом варианте фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может представлять собой две отдельные лекарственные формы, причем одна лекарственная форма содержит ингибитор DPP-4, а другая лекарственная форма содержит второй и необязательно третий антидиабетический агент. В случае тройной комбинации одна лекарственная форма содержит ингибитор DPP-4 второй или третий антидиабетический агент, а другая лекарственная форма содержит третий или второй антидиабетический агент соответственно. Кроме того в случае тройной комбинации фармацевтическая композиция по настоящему изобретению представляет собой три отдельные лекарственные формы, причем одна лекарственная форма содержит ингибитор DPP-4, вторая лекарственная форма содержит второй антидиабетический агент, а третья лекарственная форма содержит третий антидиабетический агент. В случае двойной комбинации, фармацевтическая композиция по настоящему изобретению представляет собой две отдельные лекарственные формы, причем одна лекарственная форма содержит ингибитор DPP-4, вторая лекарственная форма содержит второй антидиабетический агент.

В некоторых случаях требуется один активный ингредиент вводить более часто, например, дважды в сутки, а другой активный ингредиент(ы), например, необходимо вводить один раз в сутки. Следовательно, термин "введение в комбинации" также включает схему введения, по которой сначала вводят оба активных ингредиента в комбинации, а через определенный период времени снова вводят только один активный ингредиент или наоборот.

Следовательно, в настоящее изобретение включены также фармацевтические комбинации, которые присутствуют в отдельных лекарственных формах. Причем одна лекарственная форма содержит ингибитор DPP-4, второй и необязательно третий терапевтический агент, а другая лекарственная форма содержит только второй и/или третий лекарственный агент.

Таким образом, в настоящее изобретение также включены фармацевтические комбинации для раздельного, последовательного, одновременного, совместного, периодического или поочередного введения активных ингредиентов.

Фармацевтическая композиция, которая представлена в виде отдельной лекарственной формы или множества лекарственных форм, предпочтительно в виде набора компонентов, представляет собой универсальную лекарственную форму, пригодную для комбинированной терапии каждого индивидуального пациента.

Согласно первому варианту осуществления изобретения набор компонентов включает:

(а) в первой ячейке содержится лекарственная форма, включающая ингибитор DPP-4 и по крайней мере один фармацевтически приемлемый носитель, и

(б) во второй ячейке содержится лекарственная форма, включающая второй антидиабетический агент и по крайней мере один фармацевтически приемлемый носитель, и необязательно,

(в) в третьей ячейке содержится лекарственная форма, включающая третий антидиабетический агент и по крайней мере один фармацевтически приемлемый носитель.

Согласно второму варианту набор компонентов включает:

(а) в первой ячейке содержится лекарственная форма, включающая ингибитор DPP-4, второй или третий антидиабетический и по крайней мере один фармацевтически приемлемый носитель, и

(б) во второй ячейке содержится лекарственная форма, включающая третий или второй антидиабетический агент, соответственно, и по крайней мере один фармацевтически приемлемый носитель.

Согласно третьему варианту набор компонентов включает:

(а) в первой ячейке содержится лекарственная форма, включающая ингибитор DPP-4 и по крайней мере один фармацевтически приемлемый носитель, и

(б) во второй ячейке содержится лекарственная форма, включающая второй и третий антидиабетический агент и по крайней мере один фармацевтически приемлемый носитель.

В другом объекте настоящего изобретения предлагается получение фармацевтической композиции в виде отдельных лекарственных форм по настоящему изобретению, которые включают этикетку или листок-вкладыш, на которых указаны инструкции по введению отдельных лекарственных форм в комбинации.

Согласно первому варианту осуществления изобретения предлагается получение (а) фармацевтической композиции, содержащей ингибитор DPP-4 по настоящему изобретению и (б) этикетки или листка-вкладыша, на которых указаны инструкции по введению лекарственного средства, например, в комбинации с лекарственным средством, включающим второй антидиабетический агент по настоящему изобретению, или с фиксированной или нефиксированной комбинацией (например, лекарственным средством), включающей второй и третий антидиабетические агенты по настоящему изобретению.

Согласно второму варианту осуществления изобретения предлагается получение (а) второго антидиабетического агента по настоящему изобретению и (б) этикетки или листка-вкладыша, на которых указаны инструкции по введению лекарственного средства, например, в комбинации, с лекарственным средством, включающим ингибитор DPP-4 по настоящему изобретению, или с фиксированной или нефиксированной комбинацией (например, лекарственным средством), включающей ингибитор DPP-4 и третий антидиабетический агент по настоящему изобретению.

Согласно третьему варианту осуществления изобретения предлагается получение (а) фармацевтической композиции, содержащей ингибитор DPP-4 и второй антидиабетический агент по настоящему изобретению, и (б) этикетки или листка-вкладыша, на которых указаны инструкции по введению лекарственного средства, например, в комбинации, с лекарственным средством, включающим третий антидиабетический агент по настоящему изобретению.

Требуемую дозу фармацевтической композиции по настоящему изобретению обычно можно вводить один раз в сутки или в виде разделенных доз, которые вводят через определенные промежутки времени, например, два, три или более раз в сутки.

Фармацевтическую композицию можно перерабатывать в лекарственную форму для перорального, ректального, назального, местного (включая внутримышечное и подъязычное), чрескожного, вагинального или парентерального (включая внутримышечное, подкожное и внутривенное) введение в жидкой или твердой форме или в форме, пригодной для введения ингаляцией или вдыванием. Пероральное введение является предпочтительным. Составы, при необходимости, обычно представляют собой дискретные лекарственные формы и их можно получить любым известным в фармацевтике методом. Все методы включают стадию смешивания активного ингредиента с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями, такими как жидкие носители или мелкодисперсные твердые носители, или используют оба типа носителей, а затем, при необходимости, получают продукт требуемой формы.

Фармацевтическую композицию можно перерабатывать в таблетки, гранулы, мелкие гранулы, порошки, капсулы, микротаблетки, мягкие капсулы, пилюли, пероральные растворы, сиропы, сухие сиропы, жевательные таблетки, пастилки, шипучие таблетки, капли, суспензии, быстрорастворимые таблетки, пероральные быстрорастворяющиеся таблетки и т.п.

Фармацевтическая композиция и лекарственные формы предпочтительно содержат один или более фармацевтически приемлемых носителей. Предпочтительно, носители являются "приемлемыми", т.е. совместимыми с другими ингредиентами композиции и не оказывающими отрицательного воздействия на реципиента. Примеры фармацевтически приемлемых носителей известны в данной области.

Фармацевтическую композицию, пригодную для перорального введения, обычно получают в виде дискретных форм, таких как, например, капсулы, включая мягкие желатиновые капсулы, пакетики или таблетки, каждая из которых содержит предварительно определенное количество активного ингредиента, порошок или гранулы, раствор, суспензия или эмульсия, например, сиропы, эликсиры или самоэмульгирующиеся системы доставки лекарственного средства. Активные ингредиенты могут представлять собой также болусы, кашки или пасты. Таблетки и капсулы для перорального введения содержат стандартные эксципиенты, например, связующие агенты, наполнители, смазывающие вещества, дезинтегрирующие или увлажняющие агенты. На таблетки можно наносить покрытие известным методом. Пероральные жидкие препараты могут представлять собой, например, водные или масляные суспензии, рас-



творы, эмульсии, сиропы или эликсиры, или могут представлять собой сухой продукт, предназначенный для растворения в воде или другом пригодном носителе перед использованием. Такие жидкие препараты содержат стандартные добавки, такие как, например, суспендирующие агенты, эмульгирующие агенты, неводные носители (которые включают пищевые масла) или консерванты.

Фармацевтическую композицию по настоящему изобретению также можно перерабатывать в форму для парентерального введения (например, для инъекции, например, струйного или непрерывного вливания) и стандартную лекарственную форму в виде ампул, предварительно заполненных шприцев, контейнеров для вливания небольшого объема или контейнеров с многократными дозами с добавлением консерванта. Композиции могут представлять собой формы, такие как суспензии, растворы или эмульсии в масляных или водных носителях, и могут содержать технологические добавки, такие как, например, суспендирующие, стабилизирующие и/или диспергирующие агенты. В другом варианте активные ингредиенты могут представлять собой порошок, полученный выделением в стерильных условиях твердого вещества или лиофилизацией раствора, предназначенный для повторного растворения в пригодном носителе, например, в стерильной, апиrogenной воде перед использованием.

Фармацевтическую композицию можно использовать для ректального введения, если в ее состав входит твердый носитель, т.е. в самом предпочтительном варианте композиция представляет собой стандартную лекарственную форму - суппозиторий. Соответствующие носители включают масло какао и другие известные материалы, используемые в данной области, и указанные суппозитории обычно получают при перемешивании активного(ых) соединения(ий) с размягченным(ми) или расплавленным(ми) носителем(ми), а затем охлаждают и получают требуемую форму методом формования.

В фармацевтике при лечении тепловых позвоночных, прежде всего человека, соединения по настоящему изобретению обычно вводят в дозе от 0,001 до 100 мг/кг массы тела, предпочтительно 0,1-15 мг/кг, в каждом случае от 1 до 4 раз в сутки. Для этой цели соединения, необязательно в комбинации с другими активными веществами, можно смешивать с одним или более стандартными носителями и/или разбавителями, например, такими как кукурузный крахмал, лактоза, глюкоза, микрокристаллическая целлюлоза, стеарат магния, поливинилпирролидон, лимонная кислота, винная кислота, вода, вода/этанол, вода/глицерин, вода/сорбит, вода/полиэтиленгликоль, пропиленгликоль, цетостеариловый спирт, карбоксиметилцеллюлоза или жирные вещества, например, твердый жир, или пригодные смеси, и получать стандартные галеновые препараты, например, простые таблетки или таблетки с покрытием, капсулы, порошки, суспензии или суппозитории.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению, содержащие ингибиторы DPP-4, как описано в данном контексте, могут получить специалисты в данной области с использованием фармацевтически приемлемых композиций эксципиентов, как описано в данной области техники. Примеры таких эксципиентов включают, но не ограничиваясь только ими, разбавители, связующие агенты, носители, наполнители, скользящие вещества, усилители текучести, замедлители кристаллизации, дезинтегрирующие вещества, растворители, красители, регуляторы pH, ПАВ и эмульгаторы.

Примеры пригодных разбавителей для соединений согласно варианту А включают порошкообразную целлюлозу, гидроксифосфат кальция, эритрит, гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения, маннит, предварительно желатинизированный крахмал или ксилит. Среди указанных разбавителей прежде всего предпочтительны маннит, гидроксипропилцеллюлоза с низкой степенью замещения и предварительно желатинизированный крахмал.

Примеры пригодных скользящих веществ для соединений согласно варианту А включают тальк, полиэтиленгликоль, бегенат кальция, стеарат кальция, гидрированное касторовое масло или стеарат магния. Среди указанных скользящих веществ предпочтителен стеарат магния.

Примеры пригодных связующих веществ для соединений согласно варианту А включают коповидон (сополимеры винилпирролидона и винилпроизводных), гидроксипропилметилцеллюлозу (ГПМЦ), гидроксипропилцеллюлозу (ГПЦ), поливинилпирролидон (повидон), предварительно желатинизированный крахмал или гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения. Среди указанных связующих веществ предпочтительны коповидон и предварительно желатинизированный крахмал.

Примеры пригодных дезинтегрирующих веществ для соединений согласно варианту А включают кукурузный крахмал или кросповидон. Среди указанных дезинтегрирующих веществ предпочтителен кукурузный крахмал.

Пригодные способы получения фармацевтических композиций ингибитора DPP-4 согласно варианту А включают:

- прямое таблетирование порошкообразной смеси активного вещества с пригодными для таблетирования эксципиентами,

- грануляция с пригодными эксципиентами, затем смешивание с пригодными эксципиентами и таблетирование с последующим нанесением покрытия на таблетку, или
- расфасовка порошкообразной смеси или гранул в капсулы.

Пригодные способы грануляции включают:

- влажная грануляция в смесителе с интенсивным перемешиванием с последующей сушкой в псевдоожиженном слое,

грануляция в одном реакторе,  
 грануляция в псевдоожиженном слое или  
 сухая грануляция (например, ротационным уплотнением) с пригодными эксципиентами с последующим таблетированием или заполнением капсул.

Типичная композиция ингибитора DPP-4 согласно варианту А содержит первый разбавитель, маннит, предварительно желатинизированный крахмал в качестве второго разбавителя с дополнительными связующими свойствами, связующий агент, коповидон, дезинтегрирующий агент, кукурузный крахмал и стеарат магния в качестве смазывающего вещества, причем коповидон и/или кукурузный крахмал являются необязательными.

Более подробная информация о лекарственных формах, композициях и введении ингибитора DPP-4 по настоящему изобретению описаны в научной литературе и/или опубликованных патентах, прежде всего которые цитированы в данном описании.

Фармацевтические композиции можно упаковать различными способами. Как правило, изделие для распространения продукта включает контейнер, содержащий фармацевтическую композицию в пригодной форме. Таблетки обычно упаковывают в пригодную первоначальную упаковку для упрощения транспортировки, распределения и хранения, а также для обеспечения высокой стабильности композиции при продолжительном контакте с окружающей средой во время хранения. В качестве исходного контейнера для таблеток можно использовать флаконы или блистерные упаковки.

Пригодный флакон, например, для фармацевтической композиции или комбинации, содержащей ингибитор DPP-4 согласно варианту А, изготовлен из стекла или полимера (прежде всего полипропилена (ПП) или полиэтилена высокой плотности (ПЭВП)) и закрывается завинчивающейся крышкой. Завинчивающиеся крышки снабжены защитой от вскрытия детьми или от незаконного вскрытия (например, типа "нажать и повернуть"). Если необходимо (например, в регионах с высокой влажностью), дополнительно применяют осушитель (например, бетонитовую глину, молекулярные сита или, прежде всего, силикагель) для увеличения срока хранения упакованной композиции.

Пригодная блистерная упаковка, например, для фармацевтической композиции или комбинации, содержащей ингибитор DPP-4 согласно варианту А, содержит верхний слой или изготовлена из фольги (который разрывают, чтобы достать таблетку) и нижний слой (который содержит ячейки для таблеток). Верхний слой изготовлен из металлической фольги, прежде всего алюминиевой или из сплава алюминия (например, толщина от 20 мкм до 45 мкм, прежде всего от 20 мкм до 25 мкм), и который покрыт термоклеивающим слоем полимера с внутренней стороны (изолирующий слой). Нижний слой изготовлен из многослойной полимерной пленки (например, поливинилхлорид, ПВХ), покрытой поливинилиденхлоридом (ПВДХ) или из пленки ПВХ, ламинированной полихлоротрифлуорэтиленом (ПХТФЭ) или из многослойной пленки полимер-металл-полимер (например, ламинированная композиция ПВХ/алюминий/полиамид, пригодная для холодного формования).

Изделие кроме того включает этикетку или листок-вкладыш, содержащие инструкции, которые обычно помещают в коммерческую упаковку лекарственного продукта и в которых содержится информация о показаниях к применению, использованию, дозировке, введению, противопоказаниям и/или указаны предупреждения по применению такого лекарственного продукта. В одном варианте, в этикетке или листке-вкладыше указано, что композицию можно применять для любой цели, как описано в данном контексте.

Фармацевтические композиции и способы по настоящему изобретению оказывают благоприятный эффект при лечении и профилактике заболеваний и состояний, описанных в данном контексте. Двойные комбинации оказывают благоприятный эффект по сравнению с лечением в режиме монотерапии активным ингредиентом. Тройные комбинации оказывают благоприятный эффект по сравнению с лечением в режиме двойной терапии одним или двумя из трех активных ингредиентов. Преимущество указанных композиций заключается, например, в эффективности, содержании в лекарственной форме, частоте введения, в фармакодинамических свойствах, фармакокинетических свойствах, сниженном отрицательном действии, в простоте введения, в согласии пациентов с курсом лечения и т.п.

Способы синтеза линаглиптина известны в данной области фармацевтики и описаны в литературе, прежде всего в заявках WO 2002/068420, WO 2004/018468 или WO 2006/048427, содержание которых включено в настоящее описание в качестве ссылки. Полиморфные кристаллические формы и составы отдельных ингибиторов DPP-IV описаны в заявках WO 2007/128721 и WO 2007/128724, соответственно, содержание которых в полном объеме включено в настоящее описание в качестве ссылки. Составы отдельных ингибиторов DPP-4 совместно с метформином или другими компонентами комбинации описаны в заявке WO 2009/121945, содержание которой включено в настоящее описание в качестве ссылки.

Способы синтеза других ингибиторов DPP-4 описаны в научной литературе и/или в опубликованных патентах, прежде всего в цитированных в данном описании документов.

Активные ингредиенты, прежде всего ингибитор DPP-IV и/или второй и/или третий антидиабетический агент могут присутствовать в виде фармацевтически приемлемой соли. Фармацевтически приемлемые соли включают, но не ограничиваясь только ими, например, соли неорганических кислот, таких как хлористо-водородная кислота, серная кислота и фосфорная кислота, соли органических карбоновых ки-

слот, таких как щавелевая кислота, уксусная кислота, лимонная кислота, яблочная кислота, бензойная кислота, малеиновая кислота, фумаровая кислота, винная кислота, янтарная кислота и глутаминовая кислота и соли органических сульфокислот, таких как метансульфоновая кислота и паратолуолсульфоновая кислота. Соли получают при смешивании соединения и кислоты в соответствующих количествах и соотношениях с растворителем и разлагающим агентом. Их также получают методом катионного или анионного обмена из других солей.

Активные ингредиенты или их фармацевтически приемлемые соли могут присутствовать в виде сольвата, такого как, гидрат или аддукт со спиртом.

Любые из вышеупомянутых активных веществ, комбинаций и способов по настоящему изобретению можно испытывать на моделях животных, известных в данной области. Ниже описаны эксперименты *in vivo*, которые можно использовать для оценки фармакологических свойств ингибиторов DPP-4, фармацевтических композиций, комбинаций и способов по настоящему изобретению.

Ингибиторы DPP-4, фармацевтические композиции, комбинации и способы по настоящему изобретению испытывали с использованием животных с генетической гиперинсулинемией или диабетом, таких как мыши линии db/db, мыши линии ob/ob, крысы с ожирением линии Zucker (fa/fa) или диабетические крысы с ожирением линии Zucker (ZDF). Кроме того, указанные композиции испытывали с использованием животных с экспериментально индуцированным диабетом, таких как крысы линий HanWistar или Sprague Dawley, которым предварительно вводили стрептозотцин.

Влияние на гликемический контроль комбинаций по настоящему изобретению оценивали после однократного введения ингибитора DPP-4 и второго и, необязательно, третьего антидиабетического агента (отдельно и в комбинации) при проведении перорального теста на толерантность к глюкозе на моделях животных, описанных в данном контексте. Изменение уровня глюкозы в крови контролировали после введения пероральной провоцирующей дозы глюкозы животным после ночного голодания. Комбинации по настоящему изобретению существенно улучшают изменение уровня глюкозы по сравнению с любым курсом лечения в режиме монотерапии или соответственно двойной комбинированной терапией с использованием комбинации двух из трех активных ингредиентов, по данным уменьшения высоты пика глюкозы или уменьшения площади под кривой зависимости концентрации глюкозы от дозы (AUC). Кроме того после многократного введения ингибитора DPP-4 и второго и необязательно третьего антидиабетического агента отдельно или в комбинации указанным выше моделям животных, влияние на гликемический контроль оценивали по уровню HbA1c в крови. Комбинации по настоящему изобретению существенно уменьшают уровень HbA1c по сравнению с любым лечением в режиме монотерапии или, соответственно, по сравнению с двойной комбинированной терапией, т.е. с использованием комбинации двух из трех активных ингредиентов.

Возможность снижения дозы одного или более ингибиторов DPP-4, второго и третьего антидиабетического агента оценивали по влиянию на гликемический контроль более низких доз комбинации при лечении в режиме монотерапии или двойной комбинированной терапии на описанных выше моделях животных. Комбинации по настоящему изобретению в более низких дозах существенно улучшают гликемический контроль по сравнению с введением плацебо, в то время как активные агенты в более низкой дозе каждый в отдельности в режиме монотерапии или, соответственно, двойной комбинированной терапии не оказывают такого действия.

Увеличение уровней активного GLP-1 в ходе лечения по настоящему изобретению после однократного или многократного введения можно оценивать по изменению этих уровней в плазме вышеупомянутых моделей животных после голодания или после приема корма. Таким же образом оценивали снижение уровней глюкагона в плазме в указанных условиях.

Наибольшая эффективность ингибитора DPP-4 в отдельности или в комбинации со вторым и необязательно третьим антидиабетическим агентом по настоящему изобретению наблюдается в отношении регенерации и восстановления бета-клеток после многократного введения вышеупомянутым моделям животных, т.е. наблюдается увеличение уровня инсулина в поджелудочной железе или увеличение массы бета-клеток по данным морфометрического анализа после иммуногистохимического окрашивания срезов поджелудочной железы или по уровню стимулированной глюкозой секреции инсулина в изолированных островковых клетках поджелудочной железы.

Так как различные метаболические функциональные нарушения часто наблюдаются одновременно, то в большинстве случаев рекомендуется комбинировать различные действующие вещества друг с другом. Таким образом, в зависимости от диагностированного функционального нарушения, можно обеспечивать улучшенный результат лечения, если ингибитор DPP-4 комбинировать с активными веществами, обычно используемыми для лечения соответственных нарушений, например, с одним или более активных веществ, выбранных из других антидиабетических веществ, прежде всего активных веществ, которые понижают уровень сахара в крови или уровень липидов в крови, повышают уровень холестерина ЛПВП в крови, понижают кровяное давление или показаны для лечения атеросклероза или ожирения.

Вышеупомянутые ингибиторы DPP-4, кроме их использования в монотерапии, можно также применять в комбинации с другими активными веществами, с помощью которых можно повысить эффективность лечения. Такое комбинированное лечение можно осуществлять с использованием свободной

комбинации веществ или фиксированной комбинации, например, с использованием таблеток или капсул. Необходимые для такого лечения фармацевтические составы комбинаций можно получать в виде коммерческих фармацевтических композиций, или их может получить квалифицированный специалист с помощью стандартных методов. Активные вещества, которые выпускают в виде коммерческих фармацевтических композиций, описаны в соответствующей литературе предшествующего уровня техники, например, в перечне лекарственных средств, который ежегодно публикуется "Rote Liste" федеральной ассоциацией фармацевтической промышленности или в ежегодно обновляемом справочнике по лекарственным средствам "Physicians' Desk Reference".

Примеры антидиабетических компонентов комбинации включают метформин, сульфонилмочевину, например, глибенкламид, толбутамид, глимепирид, глипизид, гликвидон и гликлазид, натеглини, репаглинид, тиазолидиндионы, например, розиглитазон и пиоглитазон, модуляторы PPAR- $\gamma$ , например, метаглитазид, агонисты PPAR- $\gamma$ , например, GI 262570, антагонисты PPAR- $\gamma$ , модуляторы PPAR- $\gamma/\alpha$ , например, тезаглитазар, мураглитазар, алеглитазар, индеглитазар и KRP297, модуляторы PPAR- $\gamma/\alpha/\delta$ , активаторы AMPK, например, AICAR ингибиторы ацетилкофермент-А-карбоксилазы (ACC1 и ACC2), ингибиторы диацилглицеринацетилтрансфераза, агонисты GCPR бета-клеток поджелудочной железы, например, агонисты рецептора SMT3 и GRP119, ингибиторы 11 $\beta$ -HSD, агонисты FGF19 или аналоги, блокаторы альфа-глюкозидазы, например, акарбоза, воглибоза и миглитол,  $\alpha$ 2-антагонисты, инсулин и его аналоги, например, человеческий инсулин, лизпро-инсулин, инсулин глизалин, рДНК-инсулинаспарт, инсулин NPH, инсулин детемир, цинковая суспензия инсулина и инсулин гларгин, желудочный ингибиторный пептид, амилин и его аналоги (например, прамлинтид или давалинтид), GLP-1 и его аналоги, такие как Эксендин-4, например, эксенатид, эксенатид LAR, лираглутид, таспоглутид, ликсисенатид (AVE-0010), LY-2428757 (пегилированный вариант GLP-1), LY-2189265 (аналог GLP-1, связанный с тяжелой цепью IgG4-Fc), семаглутид или албиглутид, ингибиторы SGLT2, например, дапаглифлозин, серглифлозин (KGT-1251), атиглифлозин, канаглифлозин или (1S)-1,5-ангидро-1-[3-(1-бензотиофен-2-илметил)-4-фторфенил]-D-глюцитол, ингибиторы белка тирозинфосфатазы (например, тродусквемин), ингибиторы глюкозо-6-фосфатазы, модуляторы фруктозо-1,6-бисфосфатазы, модуляторы гликогенфосфорилазы, антагонисты рецепторов глюкагона, ингибиторы фосфоенолпируваткарбоксикиназы, ингибиторы пируватдегидрогеназокиназы, ингибиторы тирозинкиназ (от 50 мг до 600 мг), например, рецепторная киназа PDGF (см. заявки EP-A-564409, WO 98/35958, US 5093330, WO 2004/005281 и WO 2006/041976), модуляторы регуляторного белка глюкокиназы, включая активаторы глюкокиназ, ингибиторы гликогенсинтазакиназы, содержащая SH2 домен инозитол-5-фосфатазы типа 2 (SHIP2), ингибиторы IKK, например, салицилат в высокой дозе, ингибиторы JNK1, ингибиторы протеинкиназы C-тета, агонисты бета-3, например, ритобегрон, YM 178, солабегрон, талибегрон, T-5984, GRC-1087, рафабегрон, FMP825, ингибиторы альдосредуктазы, например, AS 3201, зенарестат, фидарестат, эпалрестат, ранирестат, NZ-314, CP-744809 и CT-112, ингибиторы SGLT-1 или SGLT-2, ингибиторы каналов KV 1,3, модуляторы GPR40, ингибиторы SCD-1, антагонисты CCR-2, агонисты допаминового рецептора (мезилат бромокриптина (Cycloset)), стимуляторы сиртуина и другие ингибиторы DPP-4.

Метформин обычно вводят в дозе от приблизительно 500 до 2000 мг, вплоть до 2500 мг в сутки с использованием различных режимов дозирования, от приблизительно 100 до 500 мг или от 200 до 850 мг (1-3 раза в сутки), или от приблизительно 300 до 1000 мг один или два раза в сутки, или в виде формы с замедленным высвобождением метформина в дозе от приблизительно 100 до 1000 мг или предпочтительно от 500 до 1000 мг один или два раза в сутки, или от приблизительно 500 до 2000 мг один раз в сутки. Предпочтительно содержание гидрохлорида метформина в лекарственной форме составляет 250, 500, 625, 750, 850 и 1000 мг.

Для детей от 10 до 16 лет рекомендуемая доза составляет 500 мг один раз в сутки. В случае неэффективного лечения дозу увеличивают до 500 мг два раза в сутки и с последующим увеличением дозы на 500 мг в неделю до максимальной дозы 2000 мг в сутки, которую делят на отдельные дозы (например, 2 или 3 дозы). Метформин можно вводить с пищей, чтобы уменьшить чувство тошноты.

Доза пиоглитазона составляет обычно приблизительно 1-10, 15, 30 или 45 мг один раз в сутки.

Розиглитазон обычно вводят в дозе от 4 до 8 мг один (или два) раз в сутки (обычное содержание составляет 2, 4 и 8 мг).

Глибенкламид (глибурид) обычно вводят в дозе от 2,5-5 до 20 мг один (или два) раза в сутки (обычное содержание в лекарственной форме составляет 1,25, 2,5 и 5 мг), или мелкодисперсный глибенкламид в дозе от 0,75-3 до 12 мг один (или два) раза в сутки (обычное содержание в лекарственной форме составляет 1,5, 3, 4, 5 и 6 мг).

Глипизид обычно вводят в дозе от 2,5 до 10-20 мг (или вплоть до 40 мг два раза в сутки) один раз в сутки (обычное содержание в лекарственной форме составляет 5 и 10 мг), или глибенкламид пролонгированного действия в дозе от 5 до 10 мг (вплоть до 20 мг) один раз в сутки (обычное содержание в лекарственной форме составляет 2,5, 5 и 10 мг).

Глимепирид обычно вводят в дозе от 1-2 до 4 мг (вплоть до 8 мг) один раз в сутки (обычное содержание в лекарственной форме составляет 1, 2 и 4 мг).

Двойную комбинацию глибенкламид/метформин обычно вводят в дозе от 1,25/250 один раз в сутки до 10/1000 мг два раза в сутки (обычное содержание в лекарственной форме составляет 1,25/250, 2,5/500 и 5/500 мг).

Двойную комбинацию глипизид/метформин обычно вводят в дозе от 2,5/250 до 10/1000 мг два раза в сутки (обычное содержание в лекарственной форме составляет 2,5/250, 2,5/500 и 5/500 мг).

Двойную комбинацию глимепирид/метформин обычно вводят в дозе от 1/250 до 4/1000 мг два раза в сутки.

Двойную комбинацию розиглитазон/глимепирид обычно вводят в дозе от 4/1 один или два раза в сутки до 4/2 мг два раза в сутки (обычное содержание в лекарственной форме составляет 4/1, 4/2, 4/4, 8/2 и 8/4 мг).

Двойную комбинацию пиоглитазон/глимепирид обычно вводят в дозе от 30/2 до 30/4 мг один раз в сутки (обычное содержание в лекарственной форме составляет 30/4 и 45/4 мг).

Двойную комбинацию розиглитазон/метформин обычно вводят в дозе от 1/500 до 4/1000 мг два раза в сутки (обычное содержание в лекарственной форме составляет 1/500, 2/500, 4/500, 2/1000 и 4/1000 мг).

Двойную комбинацию пиоглитазон/метформин обычно вводят в дозе от 15/500 один или два раза в сутки до 15/850 мг три раза в сутки (обычное содержание в лекарственной форме составляет 15/500 и 15/850 мг).

Стимулирующий секрецию инсулина натеглинид (в отличие от сульфонилмочевин) обычно вводят в дозе от 60 до 120 мг во время приема пищи (вплоть до 360 мг/сутки, обычное содержание в лекарственной форме составляет 60 и 120 мг), репаглинид обычно вводят в дозе от 0,5 до 4 мг во время приема пищи (вплоть до 16 мг/сутки, обычное содержание в лекарственной форме составляет 0,5, 1 и 2 мг). Двойную комбинацию репаглинид/метформин вводят в дозе 1/500 и 2/850 мг.

Акарбозу обычно вводят в дозе от 25 до 100 мг с пищей. Миглитол обычно вводят в дозе от 25 до 100 мг с пищей.

Примеры компонентов комбинации, которые снижают уровень липидов в крови, включают ингибиторы HMG-КоА редуктазы, например симвастатин, аторвастатин, ловастатин, флувастатин, правастатин, питавастатин и розувастатин, фибраты, например безафибрат, фенофибрат, клофибрат, гемфиброзил, этофибрат и этофиллинклофибрат, никотиновая кислота и ее производные, например аципимокс, агонисты PPAR- $\alpha$ , агонисты PPAR- $\delta$ , ингибиторы ацилкофермента А: холестеринацилтрансферазы (ACAT, ЕС 2.3.1.26), например авазимиб, ингибиторы обратного всасывания холестерина, например эзетимиб, вещества, которые связываются с желчной кислотой, например холестирамин, колестипол и колесевелам, ингибиторы транспорта желчных кислот, активные вещества, модулирующие ЛВП, например DF4, обратный DF4, активные вещества, модулирующие LXR и активные вещества, модулирующие FXR, ингибиторы CETP, например торцетрапиб, JTT-705 (далцетрапиб) или соединение 12, описанное в заявке WO 2007/005572 (анацетрапиб), модуляторы рецепторов ЛНП, ингибиторы MTP (например, ломитапид), и 100 антисмысловая РНК АроВ100.

Доза аторвастатина обычно составляет от 1 до 40 мг или от 10 до 80 мг один раз в сутки.

Примеры компонентов комбинации, которые снижают кровяное давление, включают бета-блокаторы, например, атенолол, бисопролол, целипролол, метопролол и карведилол, диуретики, например, гидрохлоротиазид, хлорталидон, ксипамид, фуросемид, пиретанид, тораземид, спиронолактон, эплеренон, амилорид и триамтерен, блокаторы кальциевых каналов, например, амлодипин, нифедипин, нитрендипин, нисолдипин, никардипин, фелодипин, лацидипин, лерканипидин, манидипин, израдипин, нилвадипин, верапамил, галлопамил и дилтиазем, ингибиторы АКФ, например, рамиприл, лизиноприл, цилазаприл, квинаприл, каптоприл, эналаприл, беназеприл, периндоприл, фозиноприл и трандолаприл, а также блокаторы рецептора ангиотензина II, например, телмисартан, кандесартан, валсартан, лозартан, ирбесартан, олмесартан и эпросартан.

Количество телмисартана составляет обычно от 20 до 320 мг или от 40 до 160 мг в сутки.

Примеры компонентов комбинации, которые увеличивают уровень ЛВП в крови, включают ингибиторы белка-переносчика холестерина эфиров (CETP), ингибиторы эндотелиальной липазы, регуляторы ABC1, антагонисты  $\alpha$ -LXR, агонисты  $\beta$ -LXR, агонисты PPAR- $\delta$ , регуляторы  $\alpha/\beta$ -LXR и вещества, которые повышают экспрессию и концентрацию в плазме апополипротеина А-I.

Примеры компонентов композиции для лечения ожирения включают субитрамин, тетрагидролипостатин (орлистат), ализим (цетилистат), дексфенфлурамин, аксокин, антагонисты каннабиноидных рецепторов 1, например, антагонист CB1 римонобант, антагонисты рецептора MCH-1, агонисты рецептора MC4, антагонисты NPY5 и NPY2 (например, велнеперит), агонисты бета3-AR, например, SB-418790 и AD-9677, агонисты рецептора 5HT2c, например, APD 365 (лоркасерин), ингибиторы миостатина, Acrp30 и адипонектин, ингибиторы стероил-КоА-дегидрогеназы (SCD1), ингибиторы синтазы жирных кислот, агонисты рецептора CCK, модуляторы грелин-рецептора, Руу 3-36, антагонисты орексинового рецептора, тезофенсин, а также двойные комбинации бупропион/налтрексон, бупропион/зонисамид, топирамат/фентермин и прамлинтид/метрелептин.

Примеры компонентов композиции для лечения атеросклероза включают ингибиторы фосфолипазы A2, ингибиторы тирозинкиназ (от 50 мг до 600 мг), например, рецепторная киназа PDGF (см. заявки EP-A-564409, WO 98/35958, US 5093330, WO 2004/005281 и WO 2006/041976), антитела oxLDL и вакцины oxLDL, апоA-1 Милано, ASA и ингибиторы VCAM-1.

Объем настоящего изобретения не ограничивается определенными вариантами, описанными в данном контексте. Различные модификации настоящего изобретения, кроме вариантов, описанных в данной заявке, представляются очевидными специалистам в данной области техники. Такие модификации включены в объем настоящего патента и определены формуле изобретения.

Все цитированные в настоящем описании патентные заявки включены в настоящее описание в качестве ссылок.

Другие варианты, признаки и преимущества настоящего изобретения описаны в следующих примерах, которые представлены для иллюстрации настоящего изобретения и не ограничивают его объем.

#### **Примеры определения фармакологической эффективности**

В следующих примерах оценивали благоприятный эффект ингибиторов DPP-4 или комбинаций по настоящему изобретению на гликемический контроль.

##### **Пример 1.**

В первом примере пероральный тест на толерантность к глюкозе проводили с использованием самцов диабетических крыс с ожирением линии ZDF (ZDF/Crl-Lep<sup>fa</sup>) после голодания в течение ночи. Образец крови до введения дозы отбирали из хвостовой вены. Уровень глюкозы в крови определяли на глюкозиметре. Животных рандомизировали по уровню глюкозы в крови ( $n = 5/\text{группа}$ ). Затем группам животных вводили однократную пероральную дозу только носителя (0,5% водная гидроксипропилцеллюлоза, содержащая 3 mM HCl и 0,015% полисорбат 80), или носитель, содержащий ингибитор DPP-4 или второй или третий антидиабетический агент или комбинацию ингибитора DPP-4 со вторым или, необязательно, с третьим антидиабетическим агентом. В другом варианте тест проводили после многократного введения соответствующих лекарственных веществ, чтобы наблюдать пролонгированную антидиабетическую эффективность, как в случае тиазолидиндионов. Животным вводили провоцирующую дозу глюкозы перорально (2 г/кг) через 30 мин после введения соединения. Уровень глюкозы в крови из хвостовой вены отбирали через 30, 60, 90, 120 и 180 мин после введения дозы глюкозы. Изменение уровня глюкозы рассчитывали по площади под кривой активной глюкозы AUC. Данные представляли в виде среднего значения  $\pm$  CO. Двухфакторный непарный статистический анализ контрольной и экспериментальной групп проводили с использованием t-критерия Стьюдента.

##### **Пример 2.**

Во втором примере пероральный тест на толерантность к глюкозе проводили с использованием самцов крыс линии Sprague Dawley (Crl:CD(SD)) после голодания в течение ночи с массой тела приблизительно 200 г. Образец крови до введения дозы отбирали из хвостовой вены. Уровень глюкозы в крови определяли на глюкозиметре. Животных рандомизировали по уровню глюкозы в крови ( $n = 5/\text{группа}$ ). Затем группам животных вводили однократную пероральную дозу только носителя (0,5% водная гидроксипропилцеллюлоза, содержащая 0,015% полисорбат 80), или носитель, содержащий ингибитор DPP-4 или второй или третий антидиабетический агент или комбинацию ингибитора DPP-4 со вторым или, необязательно, с третьим антидиабетическим агентом. В другом варианте группам животных вводили однократную пероральную дозу только носителя или носитель, содержащий ингибитор DPP-4 или второй антидиабетический агент с третьим антидиабетическим агентом или комбинацию ингибитора DPP-4 со вторым и третьим антидиабетическими агентами. В еще одном варианте тест проводили после многократного введения соответствующих лекарственных веществ, чтобы наблюдать пролонгированную антидиабетическую эффективность, как в случае тиазолидиндионов. Животным вводили провоцирующую дозу глюкозы перорально (2 г/кг) через 30 мин после введения соединения. Уровень глюкозы в крови из хвостовой вены отбирали через 30, 60, 90 и 120 мин после введения дозы глюкозы. Изменение уровня глюкозы рассчитывали по площади под кривой активной глюкозы AUC. Данные представляли в виде среднего значения  $\pm$  CO. Статистический анализ проводили с использованием t-критерия Стьюдента.

##### **Пример 3.**

##### **Лечение предиабета.**

Эффективность фармацевтической композиции по настоящему изобретению при лечении предиабета, который диагностировали по патологическому уровню глюкозы натощак и/или нарушенной толерантности к глюкозе, определяли в ходе клинических испытаний. Эффективность лечения оценивали в ходе кратковременных клинических испытаний (например, в течение 2-4 недели), определяя уровень глюкозы натощак и/или уровень глюкозы после приема пищи или после провоцирующего теста (тест на толерантность к глюкозе или тест на пищевую переносимость после приема пищи) после окончания курса лечения и полученные результаты сравнивали со значениями, полученными до начала испытаний и/или значениями группы плацебо. Кроме того, определяли уровень фруктозамина до и после лечения, и результаты исследования сравнивали со значениями, полученными до начала испытаний и/или значениями группы плацебо. Значительное снижение уровня глюкозы натощак и/или уровня глюкозы после

приема пищи свидетельствует об эффективности лечения. В долгосрочных клинических испытаниях (в течение 12 недель или более) эффективность лечения оценивали, определяя уровень HbA1c, и сравнивали со значениями, полученными до начала испытаний и/или значениями группы плацебо. Значительное изменение уровня HbA1c по сравнению с исходными значениями и/или значениями группы плацебо свидетельствует об эффективности фармацевтической композиции по настоящему изобретению при лечении предиабета.

#### Пример 4.

##### Профилактика развития диабета типа 2.

Лечение пациентов с патологическим уровнем глюкозы натощак и/или нарушенной толерантностью к глюкозе (предиабет) является также одним из способов профилактики перехода развития заболевания на стадию диабета типа 2. Эффективность лечения оценивали по результатам сравнительных клинических испытаний, в которых пациентов с предиабетом лечили в течение длительного периода времени (например, в течение 1-5 лет) с применением фармацевтической композиции по настоящему изобретению или плацебо, или пациенты проходили курс немедикаментозного лечения или курс лечения другими лекарственными препаратами. В ходе лечения и после завершения курса лечения определяли уровень глюкозы натощак и/или после провоцирующего теста (например, пероральный тест на толерантность к глюкозе, ПТТГ), с целью определения числа пациентов с симптомами диабета типа 2, т.е. пациентов, у которых уровень глюкозы натощак составлял  $> 125$  мг/дл, и/или уровень глюкозы через 2 ч составлял  $> 199$  мг/дл (по данным ПТТГ). Значительное снижение числа пациентов с симптомами диабета типа 2 после лечения фармацевтической композицией по настоящему изобретению по сравнению с другим курсом лечения свидетельствует об эффективности профилактических мер по предотвращению перехода развития предиабета на стадию диабета.

#### Пример 5.

##### Лечение диабета типа 2.

Лечение пациентов, страдающих от диабета типа 2, фармацевтической композицией по настоящему изобретению, кроме кратковременного улучшения метаболизма глюкозы, позволяет предотвратить переход метаболического состояния в хроническое заболевание. Такое действие можно наблюдать при лечении пациентов в течение длительного периода времени, например, в течение от 3 месяцев до 1 года или даже от 1 до 6 лет, с применением фармацевтической композиции по настоящему изобретению, и результаты испытаний сравнивали с результатами испытаний, в которых пациентов лечили другими антидиабетическими препаратами. В ходе указанных испытаний была установлена терапевтическая эффективность фармацевтической композиции по настоящему изобретению, по сравнению с пациентами, которых лечили другими антидиабетическими лекарственными средствами, если наблюдалось отсутствие изменений или незначительное увеличение уровня глюкозы натощак и/или уровня HbA1c. Кроме того, эффективность лечения была установлена, если при лечении фармацевтической композицией по настоящему изобретению наблюдалось значительное снижение процента пациентов с ухудшением метаболизма глюкозы (например, увеличение уровня HbA1c до  $> 6,5\%$  или  $> 7\%$ ) по сравнению с пациентами, которых лечили другими лекарственными средствами, когда рекомендуется лечение дополнительным пероральным антидиабетическим лекарственным средством в комбинации с инсулином или с его аналогом.

#### Пример 6.

##### Лечение резистентности к инсулину.

В клинических испытаниях с различной продолжительностью (например, от 2 недель до 12 месяцев) эффективность лечения оценивали по данным эугликемического гиперинсулинемического глюкозного клэмп-теста. Значительное повышение скорости инфузии глюкозы при завершении испытаний, по сравнению с данными, полученными до начала испытаний или по сравнению с результатами группы плацебо или группы пациентов, которых лечили другими препаратами, свидетельствует об эффективности фармацевтической композиции по настоящему изобретению при лечении резистентности к инсулину.

#### Пример 7.

##### Лечение гипергликемии.

В клинических испытаниях с различной продолжительностью (например, от 1 суток до 24 месяцев) эффективность лечения пациентов, страдающих от гипергликемии, оценивали, определяя уровень глюкозы натощак или уровень глюкозы независимо от приема пищи (например, после приема пищи или по данным провоцирующего теста ПТТГ или во время приема пищи). Значительное снижение уровня глюкозы в ходе или при завершении испытаний, по сравнению с данными, полученными до начала испытаний, или по сравнению с результатами группы плацебо или группы пациентов, которых лечили другими препаратами, свидетельствует об эффективности фармацевтической композиции по настоящему изобретению при лечении гипергликемии.

#### Пример 8.

##### Профилактика микро- или макрососудистых осложнений.

Лечение пациентов, страдающих от диабета типа 2 или от предиабета, фармацевтической композицией по настоящему изобретению может предотвратить или замедлить, или снизить риск развития мик-

рососудистых осложнений (например, таких как диабетическая невропатия, диабетическая ретинопатия, диабетическая нефропатия, диабетическая стопа, диабетическая язва) или макрососудистых осложнений (например, инфаркт миокарда, острый коронарный синдром, нестабильная стенокардия, стабильная стенокардия, инсульт, окклюзионное заболевание периферической артерии, кардиомиопатия, сердечная недостаточность, нарушение ритма сердца, сосудистый рестеноз). Результаты длительного лечения, например, в течение 1-6 лет, пациентов, страдающих от диабета типа 2, или пациентов, страдающих от предиабета, фармацевтической композицией по настоящему изобретению, сравнивали с результатами лечения групп пациентов, которых лечили другими антидиабетическими препаратами или плацебо. В ходе указанных испытаний установлена терапевтическая эффективность фармацевтической композиции по настоящему изобретению, так как у пациентов при этом наблюдается снижение числа симптомов одного или более осложнений по сравнению с другими антидиабетическими препаратами или плацебо.

Число симптомов макрососудистых явлений, диабетической стопы и/или диабетической язвы, определяли по анамнезу и с помощью различных методов испытаний. В случае диабетической ретинопатии эффективность лечения определяли методами компьютерной диагностики, исследованием глазного дна или другими офтальмологическими способами диагностики.

В случае диабетической невропатии, кроме анамнеза и клинических методов испытаний, определяли скорость проводимости нервного сигнала, например, с помощью калиброванного камертона. В случае диабетической нефропатии перед началом испытаний, в ходе и при завершении испытаний определяли следующие параметры: секрецию альбумина, клиренс креатинина, уровень креатинина в сыворотке крови, время, за которое уровень сывороточного креатинина повышается в два раза, время до начала диализной терапии.

Пример 9.

Лечение метаболического синдрома.

Эффективность фармацевтической композиции по настоящему изобретению оценивали в ходе клинических испытаний с различной продолжительностью (например, от 12 недель до 6 лет), при этом определяли уровень глюкозы натощак или независимо от приема пищи (например, после приема пищи или по результатам провоцирующего теста ПТТГ или во время приема пищи) или оценивали уровень HbA1c. Значительное снижение уровня глюкозы или уровня HbA1c в ходе или при завершении испытаний, по сравнению со значениями, полученными перед началом испытаний или по сравнению с группой плацебо или группой пациентов, которых лечили другими лекарственными средствами, свидетельствует об эффективности активного вещества при лечении метаболического синдрома, что подтверждается снижением систолического и/или диастолического артериального давления, снижением уровня триглицеридов в плазме крови, снижением уровня общего холестерина или ЛПНП, увеличением ЛПВП или снижением массы тела по сравнению со значениями, полученными перед началом испытаний или по сравнению с результатами группы плацебо или группы пациентов, которых лечили другими лекарственными средствами.

Пример 10a.

Профилактика NODAT и/или PTMS и осложнений, ассоциированных с NODAT/PTMS.

Лечение пациентов после трансплантации органов с использованием фармацевтической композиции по настоящему изобретению предотвращает развитие NODAT и/или PTMS, а также осложнений, ассоциированных с ними. Эффективность лечения оценивали по результатам сравнительных клинических испытаний, в ходе которых пациентов до или непосредственно после трансплантации лечили в течение длительного периода времени (например, в течение 1-5 лет) фармацевтической композицией по настоящему изобретению или плацебо, или пациенты проходили курс немедикаментозного лечения или которых лечили другими лекарственными средствами. В ходе и после завершения курса лечения оценивали частоту NODAT, PTMS, микро- и макрососудистых осложнений, фиксировали случаи отторжения трансплантата, инфекции и оценивали уровень смертности. Значительное снижение числа пациентов, у которых в ходе испытаний развивались указанные осложнения, свидетельствует о том, что композиция по настоящему изобретению эффективно предотвращает развитие NODAT, PTMS и осложнений, ассоциированных с ними.

Пример 10б.

Лечение NODAT и/или PTMS, профилактика, приостановка или снижение интенсивности осложнений, ассоциированных с ними.

Лечение пациентов, страдающих от NODAT и/или PTMS, с использованием фармацевтической композиции по настоящему изобретению предотвращает, приостанавливает или снижает интенсивность осложнений, ассоциированных с NODAT/PTMS. Эффективность лечения оценивали по результатам сравнительных клинических испытаний, в ходе которых пациентов, страдающих от NODAT и/или PTMS, лечили в течение длительного периода времени (например, в течение 1-5 лет) с применением фармацевтической композиции по настоящему изобретению или плацебо, или пациенты проходили курс немедикаментозного лечения или пациентов лечили другими лекарственными средствами. В ходе и после завершения курса лечения оценивали частоту микро-и макрососудистых осложнений, фиксировали случаи отторжения трансплантата, инфекции и оценивали уровень смертности. Значительное снижение



числа пациентов, у которых наблюдаются указанные осложнения, свидетельствует о том, что композиция по настоящему изобретению эффективно предотвращает развитие, приостанавливает или снижает интенсивность осложнений, ассоциированных с NODAT и/или PTMS.

#### Пример 12.

Лечение гиперурикемии.

Пациенты, у которых уровень мочевой кислоты выше нормального диапазона значений (более 8,3 мг/дл или 494 мкмоль/л), или пациенты, у которых в анамнезе установлен диагноз подагры или подагрического артрита, у которых уровень мочевой кислоты более 6,0 мг/дл или 357 мкмоль/л, входят в группу повышенного риска повторных эпизодов подагры или подагрического артрита, а также в группу повышенного риска развития сердечно-сосудистого заболевания. Лечение, направленное на снижение уровня мочевой кислоты, является способом профилактики рецидива симптомов или эпизодов подагры или подагрического артрита. Кроме того, снижение уровня мочевой кислоты снижает риск развития сердечно-сосудистого заболевания. С этой целью пациентов с повышенным уровнем мочевой кислоты или пациентов, с диагнозом подагры или подагрического артрита в анамнезе, лечили в течение длительного периода времени (например, в течение от 6 месяцев до 4 лет) с применением фармацевтической композиции по настоящему изобретению или плацебо, или пациенты проходили курс немедикаментозного лечения или пациентов лечили другими лекарственными средствами. В ходе и после завершения курса лечения определяли уровень мочевой кислоты в сыворотке крови и число пациентов с симптомами подагры или подагрического артрита. Снижение концентрации мочевой кислоты ниже 6,0 мг/дл и/или числа эпизодов подагры или подагрического артрита после лечения фармацевтической композицией по настоящему изобретению по сравнению с другими типами лечения свидетельствует об эффективности фармацевтической композиции при профилактике эпизодов подагры или подагрического артрита или при лечении гиперурикемии.

#### Пример 13.

Линаглиптин снижает интенсивность симптомов в модели животных со стеатозом печени.

Стеатоз печени является отличительным признаком диабета типа 2 у пациентов и лежит в основе патогенеза неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). Линаглиптин является селективным ингибитором DPP-4, который не выводится через почки. Эффективность лечения линаглиптином в течение 4 недель (3 и 30 мг/кг/д, n=10) оценивали на модели алиментарного ожирения (корм DIO, прием корма в течение 2 или 3 месяца). Содержание липидов в печени определяли методом магнитно-резонансной спектроскопии (MPC) *in vivo* и *ex vivo* по уровню триглицеридов печени. Активность DPP-4 значительно ингибируется ( $p<0,001$ ) на 67-80% и 79-89% (в дозе 3 и 30 мг/кг, соответственно) по сравнению с контролем. Уровень глюкозы в крови в ходе теста ПТТГ (AUC) значительно ( $p<0,01$ ) снижается до 16-20% (3 мг/кг/день) и 20-26% (30 мг/кг/день). Содержание жира в печени (определение методом MPC) значительно уменьшается, за исключением дозы 3 мг/кг, которую вводили мышам, получавшим корм DIO в течение 2 месяцев. Значительное уменьшение содержания жира в печени (по данным MPC) наблюдается уже через 2 недели лечения. Коэффициент корреляции между содержанием липидов в печени по данным MPC, и уровнем триглицеридов в печени, измеренного *ex vivo*, составляет  $r^2 = 0,565$  ( $p<0,0001$ ).

В третьих испытаниях состояние мышей линии ob/ob оценивали через 14 дней лечения линаглиптином (3 мг/кг/день) и проводили гистологический анализ слепым методом (тяжесть и степень содержания жира, показатели воспаления). Активность DPP-4 ингибируется на 80%, а уменьшение глюкозы в крови (AUC) составляет 25%. Гистологический анализ свидетельствует о снижении интенсивности симптомов стеатоза печени и воспаления в группе линаглиптина ( $2,2 \pm 0,13$ , n=9,  $p<0,01$ ) по сравнению с контрольной группой ( $3 \pm 0,18$ , n=10). В заключение следует отметить, линаглиптин значительно снижает содержание жира в печени и гистологические параметры НАЖБП в двух различных моделях грызунов, предположительно за счет специфической сенсibilизации печени к инсулину. Полное обращение стеатоза печени подтверждает возможность использования линаглиптина при лечении пациентов с диабетом типа 2, а также с НАЖБП.

### Примеры композиций

Следующие примеры композиций, которые получали аналогично тому, как описано в данной области, представлены для более полной иллюстрации настоящего изобретения, но не ограничивают его объем. Термин "активное вещество" обозначает одно или более соединений по настоящему изобретению, т.е. обозначает ингибитор DPP-4 или второй или третий антидиабетический агент по настоящему изобретению или комбинацию двух или трех вышеупомянутых активных ингредиентов, например, выбранную из комбинаций, перечисленных в табл. 1 или 2. Дополнительные пригодные комбинации ингибитора DPP-4, линаглиптина, описаны в заявке WO 2007/128724, содержание которой включено в настоящее описание в качестве ссылки. Дополнительные пригодные комбинации других ингибиторов DPP-4 выпускаются в виде коммерческих продуктов или описаны в патентных заявках, упомянутых в разделе "Предпосылки создания настоящего изобретения", или литературе, например, в текущем перечне "Rote Liste" (Германия) или в справочнике "Physician's Desk Reference".

## Пример 1.

Сухая ампула, содержащая 75 мг активного вещества в 10 мл.

Композиция:

Активное вещество	75,0 мг
Маннит	50,0 мг
Вода для инъекций	до 10 мл

Получение.

Активное вещество и маннит растворяли в воде. После расфасовки раствор высушивали лиофильно.

Перед использованием содержимое ампулы следует растворить в воде для инъекций.

## Пример 2.

Сухая ампула, содержащая 35 мг активного вещества в 2 мл.

Композиция

Активное вещество	35,0 мг
Маннит	100,0 мг
Вода для инъекций	до 2,0 мл

Получение.

Активное вещество и маннит растворяли в воде. После расфасовки раствор высушивали лиофильно.

Перед использованием содержимое ампулы следует растворить в воде для инъекций.

## Пример 3.

Таблетка, содержащая 50 мг активного вещества.

Композиция:

(1) Активное вещество	50,0 мг
(2) Маннит	98,0 мг
(3) Кукурузный крахмал	50,0 мг
(4) Поливинилпирролидон	15,0 мг
(5) Стеарат магния	2,0 мг
	215,0 мг

Получение.

Компоненты (1), (2) и (3) смешивали и гранулировали в водном растворе компонента (4). Компонент (5) добавляли к высушенному гранулированному материалу. Из полученной смеси прессовали таблетки (бипланарные с полированной поверхностью и насечкой).

Диаметр таблеток 9 мм.

## Пример 4.

Таблетка, содержащая 350 мг активного вещества.

Композиция:

(1) Активное вещество	350,0 мг
(2) Маннит	136,0 мг
(3) Кукурузный крахмал	80,0 мг
(4) Поливинилпирролидон	30,0 мг
(5) Стеарат магния	4,0 мг
	600,0 мг

Получение.

Компоненты (1), (2) и (3) смешивали и гранулировали в водном растворе компонента (4). Компонент (5) добавляли к высушенному гранулированному материалу. Из полученной смеси прессовали таблетки (бипланарные с полированной поверхностью и насечкой).

Диаметр таблеток 12 мм.

## Пример 5.

Капсулы, содержащие 50 мг активного вещества.

Композиция:

(1) Активное вещество	50,0 мг
(2) Всушенный кукурузный крахмал	58,0 мг
(3) Маннит	50,0 мг
(4) Стеарат магния	2,0 мг
	160,0 мг

Получение.

Компонент (1) растирали с компонентом (3). Полученную смесь добавляли в смесь компонента (2) с компонентом (4) при интенсивном перемешивании. Полученную порошкообразную смесь расфасовывали в твердые желатиновые капсулы размера 3 в машине для заполнения капсул.

Пример 6.

Капсулы, содержащие 350 мг активного вещества.

Композиция:

(1) Активное вещество	350,0 мг
(2) Высушенный кукурузный крахмал	46,0 мг
(3) Маннит	30,0 мг
(4) Стеарат магния	4,0 мг
	430,0 мг

Получение.

Компонент (1) растирали с компонентом (3). Полученную смесь добавляли в смесь компонента (2) с компонентом (4) при интенсивном перемешивании. Полученную порошкообразную смесь расфасовывали в твердые желатиновые капсулы размера 3 в машине для заполнения капсул.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение (а) ингибитора DPP-4, которым является линаглиптин, и (б) второго антидиабетического агента, которым является сульфонилмочевина, или его фармацевтически приемлемой соли для лечения сахарного диабета типа 2 у пациентов, нуждающихся в таком лечении, где у пациента наблюдается недостаточный гликемический контроль, несмотря на лечение в режиме монотерапии вторым антидиабетическим агентом, где уменьшенное количество сульфонилмочевины используется в комбинации с ингибитором DPP-4, чтобы снизить частоту гипогликемии.

2. Применение по п.1, которое дополнительно содержит (с) третий антидиабетический агент, которым является метформин, или его фармацевтически приемлемую соль, для лечения сахарного диабета типа 2 у пациентов, нуждающихся в таком лечении, где у пациента наблюдается недостаточный гликемический контроль, несмотря на лечение в режиме двойной терапии вторым и третьим антидиабетическим агентом, где уменьшенное количество сульфонилмочевины используется в комбинации с ингибитором DPP-4, чтобы снизить частоту гипогликемии.

3. Применение по п.1 или 2, в котором второй антидиабетический агент выбран из группы, включающей глибенкламид, толбутамид, глимепирид, глипизид, гликвидон, глиборнурид, глибурид, глизоксепид, гликлазид или его фармацевтически приемлемую соль.

4. Применение по любому из пп.1-3, в котором дополнительно присутствует один или более фармацевтически приемлемых носителей.

5. Применение по любому из пп.1-3, где каждый из (а), (б) и, если присутствует, (с) является пригодным для одновременного или последовательного применения ингредиентов.

6. Применение по любому из пп.1-3, где каждый из (а), (б) и, если присутствует, (с) содержится в одной лекарственной форме или каждый в отдельной лекарственной форме.

7. Применение по любому из пп.1-3, где ингибитор DPP-4 и третий антидиабетический агент содержатся в одной лекарственной форме, а второй антидиабетический агент содержится в отдельной лекарственной форме.

8. Применение по любому из пп.1-3, где ингибитор DPP-4 и сульфонилмочевину и, необязательно, метформин вводят пациенту в комбинации, включая поочередный способ введения.

9. Применение по любому из пп.1-8, где у пациента наблюдается один, два или более следующих состояний: (а) концентрация глюкозы в крови или глюкозы в плазме натощак составляет более 100 или 110 мг/дл, прежде всего более 125 мг/дл, (б) уровень глюкозы в плазме после приема пищи составляет 140 мг/дл или более, (в) уровень HbA1c составляет 6,5% или более, прежде всего равен 7,0% или более.

10. Применение ингибитора DPP-4, которым является линаглиптин, в комбинации со вторым антидиабетическим агентом, которым является сульфонилмочевина, или его фармацевтически приемлемой солью для лечения сахарного диабета типа 2 у пациентов, нуждающихся в таком лечении, где у пациента наблюдается недостаточный гликемический контроль, несмотря на лечение в режиме монотерапии вторым антидиабетическим агентом, где уменьшенное количество сульфонилмочевины используется в комбинации с ингибитором DPP-4, чтобы снизить частоту гипогликемии, причем ингибитор DPP-4 и сульфонилмочевина содержатся в отдельных лекарственных формах.

11. Применение ингибитора DPP-4, которым является линаглиптин, в комбинации со вторым антидиабетическим агентом, которым является сульфонилмочевина, и третьим антидиабетическим агентом, которым является метформин, или его фармацевтически приемлемой солью для лечения сахарного диабета типа 2 у пациентов, нуждающихся в таком лечении, где у пациента наблюдается недостаточный гликемический контроль, несмотря на лечение в режиме двойной терапии вторым и третьим антидиабетическим агентом, где уменьшенное количество сульфонилмочевины используется в комбинации с ингибитором DPP-4, чтобы снизить частоту гипогликемии, причем ингибитор DPP-4, метформин и сульфонилмочевина содержатся в отдельных лекарственных формах.

12. Применение ингибитора DPP-4, которым является линаглиптин, и метформина или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с сульфонилмочевинной или ее фармацевтически приемлемой солью для лечения сахарного диабета типа 2 у пациентов, нуждающихся в таком лечении, где у пациента

наблюдается недостаточный гликемический контроль, несмотря на лечение в режиме двойной терапии метформином и сульфонилмочевиной, где уменьшенное количество сульфонилмочевины используется в комбинации с ингибитором DPP-4, чтобы снизить частоту гипогликемии, причем ингибитор DPP-4 и метформин содержатся в одной лекарственной форме, а сульфонилмочевина содержится в отдельной лекарственной форме.

13. Применение по любому из предшествующих пунктов, где суточная доза ингибитора DPP-4 составляет 5 мг.

