



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102753161 A

(43) 申请公布日 2012. 10. 24

(21) 申请号 201080062603. 4

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2010. 11. 26

A61K 31/155 (2006. 01)

(30) 优先权数据

A61K 31/44 (2006. 01)

09177418. 2 2009. 11. 27 EP

A61K 31/519 (2006. 01)

10166714. 5 2010. 06. 21 EP

A61K 45/06 (2006. 01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

2012. 07. 27

(86) PCT申请的申请数据

PCT/EP2010/068349 2010. 11. 26

(87) PCT申请的公布数据

W02011/064352 EN 2011. 06. 03

(71) 申请人 贝林格尔·英格海姆国际有限公司

地址 德国英格海姆

(72) 发明人 K. 杜基 E. U. 格雷弗—莫迪

M. 马克 H-J. 沃尔勒

H. 齐达尔—格尔林格

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

11105

代理人 张平元 邹宗亮

权利要求书 8 页 说明书 68 页 附图 2 页

(54) 发明名称

基因型糖尿病患者利用 DPP-IV 抑制剂例如
利拉利汀的治疗

(57) 摘要

本发明涉及预防或治疗代谢障碍和相关病症
的方法,例如在某些患者群体中。

1. 药物化合物、组合物或组合,其包含:

(a) DPP-4 抑制剂,

以及,任选地,

(b) 选自组 G3 的第二种抗糖尿病药,所述组 G3 由双胍、噻唑烷二酮、磺酰脲、列奈、 α -葡萄糖苷酶抑制剂、GLP-1 或 GLP-1 类似物和胰岛素或胰岛素类似物组成,以及,任选地,

(c) 选自组 G3 的不同于 (b) 的第三种抗糖尿病药,所述组 G3 由双胍、噻唑烷二酮、磺酰脲、列奈、 α -葡萄糖苷酶抑制剂、GLP-1 或 GLP-1 类似物和胰岛素或胰岛素类似物组成,或其药学上可接受的盐;

尤其用于治疗或预防方法,例如治疗 II 型糖尿病,所述方法包括:

测试患者是否在一个或多个与代谢疾病有关的基因中具有变异,例如患者是否在一个或多个选自 TCF7L2 和 GLP1R 的基因中具有一个或多个变异(例如多态性),尤其是他/她是否在编码 TCF7L2 的基因中具有一个或多个单核苷酸多态性(SNP),例如选自 rs7903146、rs12255372 和 rs10885406 的 SNP,或者患者是否具有各自的野生基因型,例如患者是否具有 TCF7L2 野生基因型,尤其是他/她是否具有 TCF7L2 rs7903146 野生基因型,

并且

向所述患者给药所述药物化合物、组合物或组合。

2. 权利要求 1 的药物组合物或组合,其包含:

(a) DPP-4 抑制剂,

以及,任选地,

(b) 选自组 G3 的第二种抗糖尿病药,所述组 G3 由双胍(尤其是二甲双胍)、噻唑烷二酮、磺酰脲、列奈、 α -葡萄糖苷酶抑制剂、GLP-1 或 GLP-1 类似物和胰岛素或胰岛素类似物组成,以及,任选地,

(c) 不同于 (b) 的第三种抗糖尿病药,其选自二甲双胍、磺酰脲、吡格列酮、罗格列酮、瑞格列奈、那格列奈、阿卡波糖、伏格列波糖、米格列醇、GLP-1 或 GLP-1 类似物和胰岛素或胰岛素类似物,

或其药学上可接受的盐。

3. 权利要求 1 的药物组合物或组合,其包含:

(a) DPP-4 抑制剂,

以及,任选地,

(b) 第二种抗糖尿病药,其选自二甲双胍、磺酰脲、吡格列酮、罗格列酮、瑞格列奈、那格列奈、阿卡波糖、伏格列波糖、米格列醇、GLP-1 或 GLP-1 类似物和胰岛素或胰岛素类似物,以及,任选地,

(c) 选自组 G3 的不同于 (b) 的第三种抗糖尿病药,所述组 G3 由双胍(尤其是二甲双胍)、噻唑烷二酮、磺酰脲、列奈、 α -葡萄糖苷酶抑制剂、GLP-1 或 GLP-1 类似物和胰岛素或胰岛素类似物组成,

或其药学上可接受的盐。

4. 权利要求 1、2 或 3 的药物组合物或组合,其包含

(a) DPP-4 抑制剂,

以及,任选地,

(b) 第二种抗糖尿病药,其选自二甲双胍、磺酰脲和吡格列酮,以及,任选地,

(c) 不同于(b)的第三种抗糖尿病药,其选自二甲双胍、磺酰脲、吡格列酮、罗格列酮、瑞格列奈、那格列奈、阿卡波糖、伏格列波糖、米格列醇、GLP-1 或 GLP-1 类似物和胰岛素或胰岛素类似物,

或其药学上可接受的盐。

5. 权利要求 1-4 中任一项的药物组合物或组合,其包含

(a) DPP-4 抑制剂,

以及,任选地,

(b) 第二种抗糖尿病药,其选自二甲双胍和吡格列酮,以及,任选地,

(c) 不同于(b)的第三种抗糖尿病药,其选自二甲双胍、磺酰脲和吡格列酮,

或其药学上可接受的盐。

6. 权利要求 1、2 或 3 的药物组合物或组合,其中所述第二种和 / 或第三种抗糖尿病药独立地选自二甲双胍、吡格列酮、罗格列酮、曲格列酮、环格列酮、格列本脲、甲苯磺丁脲、格列美脲、格列吡嗪、格列喹酮、甲磺二冰脲、降糖灵、格列派特、格列齐特、那格列奈、瑞格列奈、米格列奈、阿卡波糖、伏格列波糖、米格列醇、艾塞那肽和利拉鲁肽,或一种上述治疗剂的药学上可接受的盐。

7. 权利要求 1-6 中任一项的药物组合物或组合,其中所述 DPP-4 抑制剂选自组 G2,所述组 G2 由下列物质组成:利拉利汀、西他列汀、维格列汀、阿格列汀、沙格列汀、特力列汀和度格列汀,或上述 DPP-4 抑制剂之一的药学上可接受的盐,或其前药。

8. 上述权利要求中任一项的药物组合物,其还包括一种或多种药学上可接受的载体。

9. 权利要求 1-8 中任一项的药物组合物或组合,其特征在于所述成分(a)和(b)存在,且所述成分(c)不存在。

10. 权利要求 1-8 中任一项的药物组合物,其特征在于所述成分(a)存在,且所述成分(b)和(c)不存在。

11. 权利要求 1-9 中任一项的药物组合物或组合,其特征在于其适于同时或依次使用所述活性成分。

12. 权利要求 1-9 中任一项的药物组合物或组合,其特征在于所述活性成分存在于一个单一剂型中或各存在于独立的剂型中。

13. 权利要求 1-8 中任一项的药物组合物或组合,其特征在于所述 DPP-4 抑制剂和所述第二种抗糖尿病药存在于单一剂型中且所述第三种抗糖尿病药存在于独立的剂型中。

14. 在需要的患者中预防代谢障碍、减缓其进展、延迟或治疗该代谢障碍的方法,所述代谢障碍选自 I 型糖尿病、II 型糖尿病、葡萄糖耐量降低、空腹血糖异常、高血糖症、餐后高血糖症、超重、肥胖症和代谢综合征,例如在以下患者中进行:在一个或多个选自 TCF7L2 和 GLP1R 的基因中具有一个或多个变异(例如 SNP)的患者或具有各自的野生基因型的患者,

所述方法包括:

测试所述患者是否在一个或多个选自 TCF7L2 和 GLP1R 的基因中具有一个或多个变异(例如多态性),尤其是他/她是否在编码 TCF7L2 的基因中具有一个或多个单核苷酸多态性(SNP),例如选自 rs7903146、rs12255372 和 rs10885406 的 SNP,或者患者是否具有各

自的野生基因型,例如患者是否具有 TCF7L2 野生基因型,尤其是他 / 她是否具有 TCF7L2 rs7903146 野生基因型,

并且

向患者给药权利要求 7 的 DPP-4 抑制剂,以及任选地给药权利要求 1-6 中任一项的第二种抗糖尿病药,以及任选地给药权利要求 1-6 中任一项的第三种抗糖尿病药,所述给药任选地以组合,包括以交替进行。

15. 在需要的患者中改善血糖控制和 / 或降低空腹血浆葡萄糖、餐后血浆葡萄糖和 / 或糖基化血红蛋白 HbA1c 的方法,例如在以下患者中进行:在一个或多个选自 TCF7L2 和 GLP1R 的基因中具有一个或多个变异(例如 SNP)的患者或具有各自的野生基因型的患者,

所述方法包括:

测试所述患者是否在一个或多个选自 TCF7L2 和 GLP1R 的基因中具有一个或多个变异(例如多态性),尤其是他 / 她是否在编码 TCF7L2 的基因中具有一个或多个单核苷酸多态性(SNP),例如选自 rs7903146、rs12255372 和 rs10885406 的 SNP,或者患者是否具有各自的野生基因型,例如患者是否具有 TCF7L2 野生基因型,尤其是他 / 她是否具有 TCF7L2 rs7903146 野生基因型,

并且

向患者给药权利要求 7 的 DPP-4 抑制剂,以及任选地给药权利要求 1-6 中任一项的第二种抗糖尿病药,以及任选地给药权利要求 1-6 中任一项的第三种抗糖尿病药,所述给药任选地以组合,包括以交替进行。

16. 在需要的患者中预防、减缓、延迟或逆转由葡萄糖耐量降低、空腹血糖异常、胰岛素抵抗和 / 或由代谢综合征进展为 II 型糖尿病的进展的方法,例如在以下患者中进行:在一个或多个选自 TCF7L2 和 GLP1R 的基因中具有一个或多个变异(例如 SNP)的患者或具有各自的野生基因型的患者,

所述方法包括:

测试所述患者是否在一个或多个选自 TCF7L2 和 GLP1R 的基因中具有一个或多个变异(例如多态性),尤其是他 / 她是否在编码 TCF7L2 的基因中具有一个或多个单核苷酸多态性(SNP),例如选自 rs7903146、rs12255372 和 rs10885406 的 SNP,或者患者是否具有各自的野生基因型,例如患者是否具有 TCF7L2 野生基因型,尤其是他 / 她是否具有 TCF7L2 rs7903146 野生基因型,

并且

特征在于向所述患者给药权利要求 7 的 DPP-4 抑制剂,以及任选地给药权利要求 1-6 中任一项的第二种抗糖尿病药,以及任选地给药权利要求 1-6 中任一项的第三种抗糖尿病药,所述给药任选地以组合,包括以交替进行。

17. 在需要的患者中预防选自以下的病症或障碍、减缓该病症或障碍进展、延迟或治疗该病症或障碍的方法:糖尿病并发症,例如白内障以及微血管和大血管疾病,例如肾病、视网膜病变、神经病、组织缺血、糖尿病足、动脉硬化、心肌梗塞、急性冠状动脉综合征、不稳定型心绞痛、稳定型心绞痛、中风、外周动脉闭塞性疾病、心肌病、心力衰竭、心律失常和血管再狭窄,例如在以下患者中进行:在一个或多个选自 TCF7L2 和 GLP1R 的基因中具有一个或多个变异(例如 SNP)的患者或具有各自的野生基因型的患者,

所述方法包括：

测试所述患者是否在一个或多个选自 TCF7L2 和 GLP1R 的基因中具有一个或多个变异（例如多态性），尤其是他 / 她是否在编码 TCF7L2 的基因中具有一个或多个单核苷酸多态性 (SNP)，例如选自 rs7903146、rs12255372 和 rs10885406 的 SNP，或者患者是否具有各自的野生基因型，例如患者是否具有 TCF7L2 野生基因型，尤其是他 / 她是否具有 TCF7L2 rs7903146 野生基因型，

并且

向患者给药权利要求 7 的 DPP-4 抑制剂，以及任选地给药权利要求 1-6 中任一项的第二种抗糖尿病药，以及任选地给药权利要求 1-6 中任一项的第三种抗糖尿病药，所述给药任选地以组合，包括以交替进行。

18. 在需要的患者中降低体重或预防体重增加或促进降低体重的方法，例如在以下患者中进行：在一个或多个选自 TCF7L2 和 GLP1R 的基因中具有一个或多个变异（例如 SNP）的患者或具有各自的野生基因型的患者，

所述方法包括：

测试所述患者是否在一个或多个选自 TCF7L2 和 GLP1R 的基因中具有一个或多个变异（例如多态性），尤其是他 / 她是否在编码 TCF7L2 的基因中具有一个或多个单核苷酸多态性 (SNP)，例如选自 rs7903146、rs12255372 和 rs10885406 的 SNP，或者患者是否具有各自的野生基因型，例如患者是否具有 TCF7L2 野生基因型，尤其是他 / 她是否具有 TCF7L2 rs7903146 野生基因型，

并且

向患者给药权利要求 7 的 DPP-4 抑制剂，以及任选地给药权利要求 1-6 中任一项的第二种抗糖尿病药，以及任选地给药权利要求 1-6 中任一项的第三种抗糖尿病药，所述给药任选地以组合，包括以交替进行。

19. 在需要的患者中预防、减缓、延迟或治疗胰腺 β 细胞退化和 / 或胰腺 β 细胞功能降低、和 / 或改善和 / 或恢复胰腺 β 细胞功能、和 / 或恢复胰腺胰岛素分泌功能的方法，例如在以下患者中进行：在一个或多个选自 TCF7L2 和 GLP1R 的基因中具有一个或多个变异（例如 SNP）的患者或具有各自的野生基因型的患者，

所述方法包括：

测试所述患者是否在一个或多个选自 TCF7L2 和 GLP1R 的基因中具有一个或多个变异（例如多态性），尤其是他 / 她是否在编码 TCF7L2 的基因中具有一个或多个单核苷酸多态性 (SNP)，例如选自 rs7903146、rs12255372 和 rs10885406 的 SNP，或者患者是否具有各自的野生基因型，例如患者是否具有 TCF7L2 野生基因型，尤其是他 / 她是否具有 TCF7L2 rs7903146 野生基因型，

并且

向患者给药权利要求 7 的 DPP-4 抑制剂，以及任选地给药权利要求 1-6 中任一项的第二种抗糖尿病药，以及任选地给药权利要求 1-6 中任一项的第三种抗糖尿病药，所述给药任选地以组合，包括以交替进行。

20. 在需要的患者中预防、减缓、延迟或治疗由肝脏脂肪异常蓄积引起的疾病或病症的方法，例如在以下患者中进行：在一个或多个选自 TCF7L2 和 GLP1R 的基因中具有一个或多

个变异（例如 SNP）的患者或具有各自的野生基因型的患者，

所述方法包括：

测试所述患者是否在一个或多个选自 TCF7L2 和 GLP1R 的基因中具有一个或多个变异（例如多态性），尤其是他 / 她是否在编码 TCF7L2 的基因中具有一个或多个单核苷酸多态性 (SNP)，例如选自 rs7903146、rs12255372 和 rs10885406 的 SNP，或者患者是否具有各自的野生基因型，例如患者是否具有 TCF7L2 野生基因型，尤其是他 / 她是否具有 TCF7L2 rs7903146 野生基因型，

并且

向患者给药权利要求 7 的 DPP-4 抑制剂，以及任选地给药权利要求 1-6 中任一项的第二种抗糖尿病药，以及任选地给药权利要求 1-6 中任一项的第三种抗糖尿病药，所述给药任选地以组合，包括以交替进行。

21. 在需要的患者中保持和 / 或改善胰岛素敏感性和 / 或治疗或预防高胰岛素血症和 / 或胰岛素抵抗的方法，例如在以下患者中进行：在一个或多个选自 TCF7L2 和 GLP1R 的基因中具有一个或多个变异（例如 SNP）的患者或具有各自的野生基因型的患者，

所述方法包括：

测试所述患者是否在一个或多个选自 TCF7L2 和 GLP1R 的基因中具有一个或多个变异（例如多态性），尤其是他 / 她是否在编码 TCF7L2 的基因中具有一个或多个单核苷酸多态性 (SNP)，例如选自 rs7903146、rs12255372 和 rs10885406 的 SNP，或者患者是否具有各自的野生基因型，例如患者是否具有 TCF7L2 野生基因型，尤其是他 / 她是否具有 TCF7L2 rs7903146 野生基因型，

并且

向患者给药权利要求 7 的 DPP-4 抑制剂，以及任选地给药权利要求 1-6 中任一项的第二种抗糖尿病药，以及任选地给药权利要求 1-6 中任一项的第三种抗糖尿病药，所述给药任选地以组合，包括以交替进行。

22. 权利要求 1-13 中任一项的药物组合物在制备用于在需要的患者中以下方法中使用的药物中的用途：

- 预防选自以下的代谢障碍、减缓该代谢障碍的进展、延迟或治疗该代谢障碍：I 型糖尿病、II 型糖尿病、葡萄糖耐量降低、空腹血糖异常、高血糖症、餐后高血糖症、超重、肥胖症、代谢综合征、胰岛素抵抗、高脂血症、高胆固醇血症、血脂异常、高血压、慢性全身炎症、视网膜病变、神经病、肾病、动脉粥样硬化、内皮功能障碍、非酒精性脂肪肝疾病 (NAFLD) 和骨质疏松症；或

- 改善血糖控制和 / 或降低空腹血浆葡萄糖、餐后血浆葡萄糖和 / 或糖基化血红蛋白 HbA1c；或

- 预防、减缓、延迟或逆转由葡萄糖耐量降低、胰岛素抵抗和 / 或由代谢综合征进展成 II 型糖尿病的进展；或

- 预防选自以下的病症或障碍、减缓该病症或障碍进展、延迟或治疗该病症或障碍：糖尿病并发症，例如白内障以及微血管和大血管疾病，例如肾病、视网膜病变、神经病、组织缺血、糖尿病足、动脉硬化、心肌梗塞、急性冠状动脉综合征、不稳定型心绞痛、稳定型心绞痛、中风、外周动脉闭塞性疾病、心肌病、心力衰竭、心律失常和血管再狭窄；或

- 降低体重或预防体重增加或促进降低体重 ;或
- 预防、减缓、延迟或治疗胰腺 β 细胞退化和 / 或胰腺 β 细胞功能降低, 和 / 或改善和 / 或恢复或保护胰腺 β 细胞功能和 / 或恢复胰腺胰岛素分泌功能 ;或
- 预防、减缓、延迟或治疗由肝脏脂肪异常蓄积引起的疾病或病症 ;或
- 保持和 / 或改善胰岛素敏感性和 / 或治疗或预防高胰岛素血症和 / 或胰岛素抵抗 ;
尤其是

在一个或多个与代谢疾病有关的基因中具有变异的患者中,

尤其在一个或多个选自 TCF7L2 和 GLP1R 的基因中具有一个或多个变异 (例如多态性) 的患者中,

更尤其在在编码 TCF7L2 的基因中具有一个或多个单核苷酸多态性 (SNP) 的患者中, 例如具有选自 rs7903146、rs12255372 和 rs10885406 的 SNP 的患者,

或

在具有各自的野生基因型的患者中,

尤其在具有 TCF7L2 野生基因型的患者中,

更尤其在 TCF7L2 的 rs7903146 为野生基因型的患者中。

23. 权利要求 14-21 中任一项的方法或权利要求 22 的用途, 其中所述患者为诊断患有的一种或多种选自超重、肥胖症、内脏肥胖症和腹部肥胖症的病症的个体。

24. 权利要求 14-21 中任一项的方法或权利要求 22 的用途, 其中所述患者为显示一种、两种或多种如下病症的个体:

- (a) 空腹血糖或血清葡萄糖浓度大于 110mg/dL, 尤其是大于 125mg/dL ;
- (b) 餐后血浆葡萄糖大于或等于 140mg/dL ;
- (c) HbA1c 值大于或等于 6.5%, 尤其是大于或等于 7.0%。

25. 权利要求 14-21 中任一项的方法或权利要求 22 的用途, 其中所述患者为存在一种、两种、三种或多种如下病症的个体:

- (a) 肥胖症、内脏肥胖症和 / 或腹部肥胖症,
- (b) 甘油三酯血液含量 $\geq 150\text{mg/dL}$,
- (c) 女性患者 HDL- 胆固醇血液含量 $< 40\text{mg/dL}$ 和男性患者 $< 50\text{mg/dL}$,
- (d) 收缩压 $\geq 130\text{mm Hg}$ 且舒张压 $\geq 85\text{mm Hg}$,
- (e) 空腹血糖含量 $\geq 110\text{mg/dL}$ 。

26. 权利要求 14-21 中任一项的方法或权利要求 22 的用途, 其中所述患者尽管已进行饮食和运动治疗或尽管已进行所述第二种或第三种抗糖尿病药的单一疗法, 但血糖控制仍不充分。

27. 权利要求 14-21 中任一项的方法或权利要求 22 的用途, 其中所述患者尽管已进行饮食和运动治疗或尽管已进行所述第二种和第三种抗糖尿病药的双重疗法, 但血糖控制仍不充分。

28. 权利要求 14-21 中任一项的双重组合方法或权利要求 22 的双重组合的用途, 其中所述患者尽管已进行饮食和运动治疗或尽管已进行所述 DPP-4 抑制剂或第二种或第三种抗糖尿病药中任一种的单一疗法或尽管已进行所述第二种和第三种抗糖尿病药的双重疗法, 但血糖控制仍不充分。

29. 权利要求 14-21 中任一项的三重组合方法或权利要求 22 的三重组合的用途,其中所述患者尽管已进行饮食和运动治疗或尽管已进行所述 DPP-4 抑制剂或第二种或第三种抗糖尿病药中任一种的单一疗法或尽管已进行选自所述 DPP-4 抑制剂、第二种和第三种抗糖尿病药中两种药物的组合疗法,但血糖控制仍不充分。

30. 上述权利要求中任一项的药物化合物、组合物、组合、方法或用途,其中所述患者在编码 TCF7L2 的基因中具有一个或多个单核苷酸多态性 (SNP),尤其是至少一个选自 rs7903146、rs12255372 和 rs10885406,尤其是 rs7903146 的 SNP。

31. 上述权利要求中任一项的药物化合物、组合物、组合、方法或用途,其中所述患者被诊断为、已经诊断为或携带 TCF7L2 的至少一个 T 等位基因 SNP rs7903146,即 CT 基因型或 TT 基因型。

32. 权利要求 1-31 中任一项的药物化合物、组合物、组合、方法或用途,其中所述患者被诊断为、已经诊断为或携带 TCF7L2 的两个 T 等位基因 SNPrs7903146,即 TT 基因型。

33. 权利要求 1-31 中任一项的药物化合物、组合物、组合、方法或用途,其中所述患者被诊断为、已经诊断为或携带 TCF7L2 的一个 T 等位基因 SNPrs7903146,即 CT 基因型。

34. 权利要求 1-29 中任一项的药物化合物、组合物、组合、方法或用途,其中所述患者被诊断为、已经诊断为或携带 TCF7L2 野生基因型,尤其在 TCF7L2 的 rs7903146 的野生基因型。

35. 权利要求 1-29 中任一项的药物化合物、组合物、组合、方法或用途,其中所述患者被诊断为、已经诊断为或携野生基因型,尤其是被诊断为或携带 TCF7L2 的两个 C 等位基因 SNP rs7903146,即 CC 基因型的患者。

36. 权利要求 1-13 中任一项的药物组合物,其用于在需要的患者中的下列方法:

- 预防选自以下的代谢障碍、减缓该代谢障碍的进展、延迟或治疗该代谢障碍:I 型糖尿病、II 型糖尿病、葡萄糖耐量降低、空腹血糖异常、高血糖症、餐后高血糖症、超重、肥胖症和代谢综合征;或

- 改善血糖控制和 / 或降低空腹血浆葡萄糖、餐后血浆葡萄糖和 / 或糖基化血红蛋白 HbA1c ;或

- 预防、减缓、延迟或逆转由葡萄糖耐量降低、胰岛素抵抗和 / 或由代谢综合征进展成 II 型糖尿病的进展 ;或

- 预防选自以下的病症或障碍、减缓该病症或障碍进展、延迟或治疗该病症或障碍:糖尿病并发症,例如白内障以及微血管和大血管疾病,例如肾病、视网膜病变、神经病、组织缺血、糖尿病足、动脉硬化、心肌梗塞、急性冠状动脉综合征、不稳定型心绞痛、稳定型心绞痛、中风、外周动脉闭塞性疾病、心肌病、心力衰竭、心律失常和血管再狭窄 ;或

- 降低体重或预防体重增加或促进降低体重 ;或

- 预防、减缓、延迟或治疗胰腺 β 细胞退化和 / 或胰腺 β 细胞功能降低,和 / 或改善和 / 或恢复胰腺 β 细胞功能和 / 或恢复胰腺胰岛素分泌功能 ;或

- 预防、减缓、延迟或治疗由肝脏脂肪异常蓄积引起的疾病或病症 ;和 / 或

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

在需要的患者中,所述方法包括

(i) 测试所述患者是否具有任一 TCF7L2 风险基因型,尤其是所述患者是否在编码

TCF7L2 的基因中具有一个或多个单核苷酸多态性 (SNP), 尤其是至少一个选自 rs7903146、rs12255372 和 rs10885406 的 SNP, 例如所述患者是否携带 TCF7L2 的至少一个 T 等位基因 SNP rs7903146, 例如所述患者是否具有 CT 基因型 (即所述患者是否携带 TCF7L2 的一个 T 等位基因 SNP rs7903146) 或所述患者是否具有 TT 基因型 (即所述患者是否携带 TCF7L2 的两个 T 等位基因 SNP rs7903146),

或测试所述患者是否具有 TCF7L2 野生基因型, 尤其是所述患者是否具有 TCF7L2 rs7903146 野生基因型, 例如所述患者是否具有 CC 基因型 (即所述患者是否携带 TCF7L2 的两个 C 等位基因 SNP rs7903146),

以及, 任选地,

(ii) 向所述患者给药权利要求 7 的 DPP-4 抑制剂, 以及任选地给药权利要求 1-6 中任一项的第二种抗糖尿病药, 以及任选地给药权利要求 1-6 中任一项的第三种抗糖尿病药, 所述给药任选地以组合, 包括以交替进行。

37. 上述权利要求中任一项的药物化合物、组合物、组合、方法或用途, 其中所述 DPP-4 抑制剂为利拉利汀。

38. 上述权利要求中任一项的药物化合物、组合物、组合、方法或用途, 其中所述 DPP-4 抑制剂为利拉利汀, 且所述第二种抗糖尿病药为二甲双胍或吡格列酮。

39. 上述权利要求中任一项的药物化合物、组合物、组合、方法或用途, 其中所述患者罹患或已经被诊断为 II 型糖尿病。

基因型糖尿病患者利用 DPP-IV 抑制剂例如利拉利汀的治疗

发明领域

[0001] 本发明涉及 DPP-4 抑制剂、包括本文所述的 DPP-4 抑制剂和任选地一种或多种其它活性物质的药物组合物或组合,其用于本文所述的治疗或预防方法,例如尤其一种或多种选自以下的病症:I 型糖尿病、II 型糖尿病、葡萄糖耐量降低、空腹血糖异常和高血糖症。

[0002] 在一个具体实施方式中,本发明的治疗和/或预防方法包括鉴定对所述治疗和/或预防敏感的患者步骤,所述鉴定包括测试所述患者是否在一个或多个与代谢疾病有关的基因中具有变异(例如所述患者是否具有本文所述的 TCF7L2 风险基因型),或者所述患者是否具有各自的野生基因型(例如患者是否具有本文所述的 TCF7L2 野生基因型),以及向确定为敏感的患者给药所述 DPP-4 抑制剂、药物组合物或组合的其它步骤。

[0003] 另外,在一个实施方式中,涉及本文分别所述的 DPP-4 抑制剂、药物组合物、组合或药物在以下患者中用于本发明的治疗和/或预防方法或用途中的可用性:在一个或多个与代谢疾病有关的基因中具有变异的患者(例如本文所述的 TCF7L2 风险基因型患者)。

[0004] 根据本发明的 TCF7L2 风险基因型患者包括(但不限于)在基因 TCF7L2 中携带基因风险变异体的患者(尤其是 II 型糖尿病患者)和经常罹患其病理影响的患者,尤其与 TCF7L2rs7903146 的风险 T- 等位基因有关的患者,例如携带 TCF7L2rs7903146CT 杂合风险基因型的患者或携带 TCF7L2rs7903146TT 纯合高风险基因型的患者。

[0005] 另外,在另一个实施方式中,涉及本文分别所述的 DPP-4 抑制剂、药物组合物、组合或药物在携带 TCF7L2 野生基因型,尤其是 TCF7L2rs7903146CC 野生基因型的患者中用于本发明的治疗和/或预防方法或用途中的可用性。

[0006] 此外,本发明提供一种诊断方法,用于鉴定受试者(尤其是 II 型糖尿病患者)在统计学上更可能具有对给药治疗有效量的 DPP-4 抑制剂(任选地与一种或多种其它活性物质(例如抗糖尿病药)组合)的有利响应(例如在实现血糖控制,例如在 HbA1c 变化方面),所述方法包括确定所述受试者是否为 TCF7L2 风险基因型(尤其是 TCF7L2rs7903146CT 或 TT 风险基因型)或 TCF7L2 野生基因型(尤其是 TCF7L2rs7903146CC 野生基因型),其中相对于 TCF7L2rs7903146TT 纯合风险基因型的受试者,具有 TCF7L2rs7903146CC 纯合野生基因型(并且在较小程度上,所述受试者具有 TCF7L2rs7903146CT 杂合风险基因型)的受试者更可能对给药 DPP-4 抑制剂产生有利响应。

[0007] 此外,本发明涉及在需要的患者中实现以下目的方法:

[0008] - 预防代谢障碍、减缓该代谢障碍的进展、延迟或治疗该代谢障碍;

[0009] - 改善血糖控制和/或降低空腹血浆葡萄糖、餐后血浆葡萄糖和/或糖基化血红蛋白 HbA1c;

[0010] - 预防、减缓、延迟或逆转由葡萄糖耐量降低、空腹血糖异常、胰岛素抵抗和/或代谢综合征进展成 II 型糖尿病;

[0011] - 预防选自糖尿病并发症的病症或障碍、减缓该病症或障碍进展、延迟或治疗该病症或障碍;

[0012] - 降低体重和 / 或身体脂肪、或预防体重和 / 或身体脂肪增加、或促进降低体重和 / 或身体脂肪；

[0013] - 预防或治疗胰腺 β 细胞退化、和 / 或改善和 / 或恢复或保护胰腺 β 细胞的功能、和 / 或恢复胰腺胰岛素分泌功能；

[0014] - 预防、减缓、延迟或治疗由肝脏脂肪或异位脂肪异常蓄积引起的疾病或病症；或

[0015] - 用于保持和 / 或改善胰岛素敏感性和 / 或治疗或预防高胰岛素血症和 / 或胰岛素抵抗；

[0016] - 预防移植后新发作的糖尿病 (NODAT) 和 / 或移植后的代谢综合征 (PTMS)、减缓这些病症进展、延迟或治疗这些病症；

[0017] - 预防、延迟或减少 NODAT 和 / 或 PTMS 相关并发症, 包括微血管和大血管疾病和事件、移植排斥、感染和死亡；

[0018] - 治疗高尿酸血症和高尿酸血症相关病症；

[0019] 例如在以下患者中: 在一个或多个与代谢疾病有关的基因中具有变异 (例如本文所述的 TCF7L2 风险基因型) 的那些患者 (尤其是 II 型糖尿病患者), 或具有各自的野生基因型 (例如本文所述的 TCF7L2 野生基因型) 的那些患者, 其中所述方法包括:

[0020] 测试所述患者是否他 / 她在一个或多个与代谢疾病有关的基因中具有变异 (例如是否他 / 她具有本文所述的 TCF7L2 风险基因型) 或者患者是否具有各自的野生基因型 (例如患者是否具有本文所述的 TCF7L2 野生基因型), 并且

[0021] 给药下文定义的 DPP-4 抑制剂 (优选利拉利汀 (linagliptin)), 任选地与一种或多种其它活性物质组合。

[0022] 此外, 本发明涉及 DPP-4 抑制剂在制备用于上下文所述方法中的药物中的用途。

[0023] 此外, 本发明涉及用于治疗上下文所述患者 (尤其是人类 II 型糖尿病患者) 的 DPP-4 抑制剂。

[0024] 此外, 本发明涉及用于治疗或预防上下文所述的 (尤其是代谢的) 疾病、障碍或病症 (尤其是糖尿病, 尤其是 II 型糖尿病, 以及与之相关的病症, 例如糖尿病并发症) 的 DPP-4 抑制剂。

[0025] 本发明还涉及本发明的药物组合物或组合在制备用于上下文所述的方法的药物中的用途。

[0026] 本发明还涉及本文定义的 DPP-4 抑制剂, 其用于上下文所述的方法, 所述方法包括向所述患者给药所述 DPP-4 抑制剂, 任选地与一种或多种其它活性物质 (例如其可选自本文所述那些) 组合。

[0027] 发明背景

[0028] II 型糖尿病为日益流行的疾病, 其因高频率的并发症而导致预期寿命显著缩短。因为糖尿病相关的微血管并发症, II 型糖尿病目前为工业世界中成人发作的失明、肾衰竭和截肢的最常见起因。此外, II 型糖尿病的存在与心血管疾病的风险增加 2 至 5 倍有关。

[0029] 在疾病长期持续之后, 大多数 II 型糖尿病患者的口服疗法最终失效, 且变成胰岛素依赖性, 必须每天注射胰岛素且每天进行多次葡萄糖测量。

[0030] 英国前瞻性糖尿病研究 (United Kingdom Prospective Diabetes Study, UKPDS) 证明以二甲双胍、磺酰脲或胰岛素强化治疗仅产生有限的血糖控制改善 (HbA1c 差异为约

0.9%)。此外,即使在强化治疗组的患者中,血糖控制还随时间显著恶化,这是由于 β 细胞功能退化所致。重要地,强化治疗不与大血管并发症(即心血管事件)的显著减少相关。因此,许多 II 型糖尿病患者仍不能充分治疗,部分是因为现有抗高血糖疗法的长期有效性、耐受性和给药便利性的限制。

[0031] 常规用于治疗口服和非口服抗糖尿病药物(例如一线或二线,和/或单一或(起始(initial)或追加(add-on))组合疗法)包括(但不限于)二甲双胍、磺酰脲、噻唑烷二酮、列奈(glinides)、 α -葡萄糖苷酶抑制剂、GLP-1 或 GLP-1 类似物和胰岛素或胰岛素类似物。

[0032] 治疗失败的高发生率为 II 型糖尿病患者中高比率的与长期高血糖症相关的并发症或慢性损伤(包括微血管和大血管并发症,例如糖尿病性肾病、视网膜病变或神经病变、或心血管并发症)的主要原因。

[0033] 基因相关性研究已经在与 II 型糖尿病风险升高有关的几种基因中鉴定出了基因变异。例如在基因 TCF7L2、KCNJ11 和 PPARG 中的变异独立地且相互地增加了从空腹葡萄糖异常和葡萄糖耐量降低(IGT)进展为显性糖尿病的风险。虽然 KCNJ11 中的变异可能改变胰岛素分泌以及 PPARG 中的变异可能改变胰岛素作用,但是 TCF7L2(转录因子 7 类似物 2)是至今为止在多个人种群(例如欧洲、印度和日本人群,墨西哥裔美国人和西非人)中鉴定的 II 型糖尿病的主要易感性基因。在 TCF7L2 中的多态性(单核苷酸多态性,称为 SNP)(例如 rs12255372,尤其是 rs7903146)与糖尿病高度相关。与 CC 纯合野生基因型相比,在具有一种 TCF7L2rs7903146 的风险 T- 等位基因(CT 杂合子)的携带者中,出现 II 型糖尿病的风险升高大约 45%(优势比为 1.45);且在 TT 纯合型中为至少两倍(优势比为 2.41)(Grant 等人, Nature Genetics, Vol. 38, 2006, p320-323)。TCF7L2 风险基因型与胰腺 β 细胞中 TCF7L2 表达升高、(葡萄糖刺激的)胰岛素分泌异常、肠降血糖素作用、肝葡萄糖生成速度加快以及将来 II 型糖尿病的倾向和预测有关(参考 Lyssenko 等人, The Journal of Clinical Investigation, Vol. 117, No. 8, 2007, p. 2155-2163)。有证据表明 TCF7L2 rs7903146 风险变异体与降低肠降血糖素对胰岛素分泌的作用有关,其可能基于(至少部分地) β 细胞对肠降血糖素的敏感性异常。

[0034] 因此,携带 TCF7L2 风险变异体的糖尿病患者,尤其具有 TCF7L2rs7903146 的风险 T- 等位基因的携带者,例如携带 TCF7L2 rs7903146CT 基因型的患者,尤其是携带 TCF7L2 rs7903146TT 基因型的患者,预期难于进行抗糖尿病治疗。

[0035] 因此,存在对具有与血糖控制相关、与疾病改善特性相关和与降低心血管发病率和死亡率相关的良好有效性同时显示改善的安全性状况的方法、药物和药物组合物或组合的未满足的需要。

[0036] DPP-4 抑制剂代表另一类用于治疗或改善 II 型糖尿病患者的血糖控制所研发的新药物。

[0037] 例如, DPP-4 抑制剂及其用途公开在 WO 2002/068420、WO2004/018467、WO 2004/018468、WO 2004/018469、WO 2004/041820、WO2004/046148、WO 2005/051950、WO 2005/082906、WO 2005/063750、WO2005/085246、WO 2006/027204、WO 2006/029769、WO2007/014886、WO2004/050658、WO 2004/111051、WO 2005/058901、WO 2005/097798、WO2006/068163、WO 2007/071738、WO 2008/017670、WO 2007/128721、WO2007/128724、WO

2007/128761 或 WO 2009/121945 中。

[0038] 发明目的

[0039] 本发明的目的在于提供预防代谢障碍（尤其是 II 型糖尿病）、减缓该代谢障碍的进展、延迟或治疗该代谢障碍的药物和 / 或方法。

[0040] 本发明的另一个目的在于提供在需要的患者中改善血糖控制的药物和 / 或方法，所述患者尤其是具有 II 型糖尿病的患者，例如在一个或多个与代谢疾病有关的基因中具有变异的那些患者（例如本文所述的 TCF7L2 风险基因型患者）或具有各自的野生基因型的那些患者。

[0041] 本发明的另一个目的在于提供在以下患者中改善血糖控制的药物和 / 或方法：尽管使用抗糖尿病药物（例如二甲双胍）的单一疗法或尽管使用两种或三种抗糖尿病药物的组合疗法但血糖控制仍不足的患者，例如在一个或多个与代谢疾病有关的基因中具有变异的患者（例如本文所述的 TCF7L2 风险基因型患者）或具有各自的野生基因型的那些患者。

[0042] 本发明的另一个目的在于提供预防、减缓或延迟由葡萄糖耐量降低（IGT）、空腹血糖异常（IFG）、胰岛素抵抗和 / 或代谢综合征进展成 II 型糖尿病的进展的药物和 / 或方法。

[0043] 本发明的另一个目的在于提供预防选自糖尿病并发症的病症或障碍、减缓该病症或障碍进展、延迟或治疗该病症或障碍的药物和 / 或方法。

[0044] 本发明的另一个目的在于提供在需要的患者中降低体重或预防体重增加的药物和 / 或方法，所述患者例如在一个或多个与代谢疾病有关的基因中具有变异的患者（例如本文所述的 TCF7L2 风险基因型患者）或具有各自的野生基因型的那些患者。

[0045] 本发明的另一个目的在于提供具有高效的治疗代谢障碍的药物，这些代谢障碍尤其为糖尿病、葡萄糖耐量降低（IGT）、空腹血糖异常（IFG）和 / 或高血糖症，该药物组合物具有良好至极佳的药理学和 / 或药代动力学和 / 或物理化学特性。

[0046] 由上下文的描述和实施例，本领域技术人员将明了本发明的其它目的。

[0047] 发明概述

[0048] 在本发明范围内，已经发现 DPP-4 抑制剂（优选利拉利汀），以及包括所述 DPP-4 抑制剂和任选地一种或多种其它活性物质（例如抗糖尿病药）药物组合物或组合，在 TCF7L2 rs7903146CT 或 TT 风险基因型患者中以及在 TCF7L2 rs7903146CC 野生基因型患者中对于改善血糖控制和治疗 II 型糖尿病是有治疗效果的。

[0049] 尤其，已经发现所有研究的 TCF7L2 基因型患者（具有 TCF7L2 rs7903146CT 或 TT 风险基因型或具有 TCF7L2 rs7903146CC 野生基因型的患者）对给药 DPP-4 抑制剂（尤其利拉利汀）具有有临床意义的响应。

[0050] 因此，在本发明范围内，一些糖尿病患者的亚群适合本发明的抗糖尿病治疗（包括优选地使用利拉利汀，任选地与一种或多种其它活性物质（例如本文所述的其它抗糖尿病药）组合），所述患者例如包括（但不限于）分别携带 TCF7L2 rs7903146CC 或 CT 或 TT 基因型的那些患者。

[0051] 在本发明范围内，还已经发现本文定义的 DPP-4 抑制剂以及包括本文定义的 DPP-4 抑制剂和任选地一种或多种其它活性物质的药物组合物或组合可用于以下方法：预防代谢障碍、减缓其进展，延迟（例如延迟其发作）或治疗代谢障碍（尤其是糖尿病，尤其是 II 型糖尿病和与之相关的病症，例如糖尿病并发症）；尤其是可用于在以下患者中改善

血糖控制的方法：例如在一个或多个与代谢疾病有关的基因中具有变异的患者（例如本文所述的 TCF7L2 风险基因型患者）。

[0052] 在本发明范围内，还已经发现本文定义的 DPP-4 抑制剂以及包括本文定义的 DPP-4 抑制剂和任选地一种或多种其它活性物质的药物组合物或组合可用于以下方法：预防代谢障碍、减缓其进展，延迟（例如延迟其发作）或治疗代谢障碍（尤其是糖尿病，尤其是 II 型糖尿病和与之相关的病症）；尤其是可用于在以下患者中改善血糖控制的方法：例如具有 TCF7L2 野生基因型，尤其是具有 TCF7L2 rs7903146CC 野生基因型的患者。

[0053] 在一个实施方式中，所述方法包括鉴定对所用方法敏感的患者步骤，例如包括测试所述患者是否在一个或多个与代谢疾病有关的基因中具有变异（例如所述患者是否具有本文所述的 TCF7L2 风险基因型）或所述患者是否具有本文所述的 TCF7L2 野生基因型，以及向确定敏感的患者给药所述 DPP-4 抑制剂、药物组合物或组合的步骤。

[0054] 这对 II 型糖尿病、超重、肥胖症、糖尿病并发症和有关的疾病状态的治疗和预防开启了新的治疗可能，包括在一个或多个与代谢疾病有关的基因中具有变异的患者（例如本文所述的 TCF7L2 风险基因型患者）和具有各自的野生基因型的患者（例如本文所述的 TCF7L2 野生基因型患者）中。

[0055] 此外，本发明提供确定来自用 DPP-4 抑制剂（优选利拉利汀）或所述 DPP-4 抑制剂与一种或多种其它活性物质（例如抗糖尿病药）组合治疗个体的有利响应的可能性（例如在提供血糖控制中）或 HbA1c 的有利变化的程度的概率的方法，所述方法包括确定所述受试者是否具有 TCF7L2 风险基因型（尤其是 TCF7L2rs7903146TT 风险基因型）或 TCF7L2 野生基因型（尤其是 TCF7L2 rs7903146CC 野生基因型），其中对给药 DPP-4 抑制剂（优选利拉利汀）或所述 DPP-4 抑制剂与一种或多种其它活性物质（例如抗糖尿病药）组合响应的所述有利响应的可能性或 HbA1c 发生显著高度有利变化的概率如下：

[0056] 在具有 TCF7L2 rs7903146CC 纯合野生基因型的个体中较高，且

[0057] 在具有 TCF7L2 rs7903146TT 纯合风险基因型的个体中较低（例如，但仍临床显著或有意义）。

[0058] 因此，在一个方面中提供包含以下的药物组合物或组合：

[0059] (a) DPP-4 抑制剂，以及，任选地，

[0060] (b) 选自组 G3 的第二种抗糖尿病药，所述组 G3 由双胍（尤其是二甲双胍）、噻唑烷二酮、磺酰脲、列奈、 α -葡萄糖苷酶抑制剂、GLP-1 或 GLP-1 类似物和胰岛素或胰岛素类似物组成，以及，任选地，

[0061] (c) 选自组 G3 的不同于 (b) 的第三种抗糖尿病药，所述组 G3 由双胍（尤其是二甲双胍）、噻唑烷二酮、磺酰脲、列奈、 α -葡萄糖苷酶抑制剂、GLP-1 或 GLP-1 类似物和胰岛素或胰岛素类似物组成，

[0062] 或其药学上可接受的盐。

[0063] 在一个小方面中提供包含以下的药物组合物或组合：

[0064] (a) DPP-4 抑制剂，以及，任选地，

[0065] (b) 选自组 G3 的第二种抗糖尿病药，所述组 G3 由双胍（尤其是二甲双胍）、噻唑烷二酮、磺酰脲、列奈、 α -葡萄糖苷酶抑制剂、GLP-1 或 GLP-1 类似物和胰岛素或胰岛素类似物组成，以及，任选地，

[0066] (c) 不同于 (b) 的第三种抗糖尿病药,其选自二甲双胍、磺酰脲、吡格列酮、罗格列酮、瑞格列奈、那格列奈、阿卡波糖、伏格列波糖、米格列醇、GLP-1 或 GLP-1 类似物和胰岛素或胰岛素类似物,

[0067] 或其药学上可接受的盐。

[0068] 在另一个小方面中提供包含以下的药物组合物或组合:

[0069] (a) DPP-4 抑制剂,以及,任选地,

[0070] (b) 第二种抗糖尿病药,其选自二甲双胍、磺酰脲、吡格列酮、罗格列酮、瑞格列奈、那格列奈、阿卡波糖、伏格列波糖、米格列醇、GLP-1 或 GLP-1 类似物和胰岛素或胰岛素类似物,以及,任选地,

[0071] (c) 选自组 G3 的不同于 (b) 的第三种抗糖尿病药,所述组 G3 由双胍(尤其是二甲双胍)、噻唑烷二酮、磺酰脲、列奈、 α -葡萄糖苷酶抑制剂、GLP-1 或 GLP-1 类似物和胰岛素或胰岛素类似物组成,

[0072] 或其药学上可接受的盐。

[0073] 在另一个小方面中提供包含以下的药物组合物或组合:

[0074] (a) DPP-4 抑制剂,以及,任选地,

[0075] (b) 第二种抗糖尿病药,其选自二甲双胍、磺酰脲和吡格列酮,以及,任选地,

[0076] (c) 不同于 (b) 的第三种抗糖尿病药,其选自二甲双胍、磺酰脲、吡格列酮、罗格列酮、瑞格列奈、那格列奈、阿卡波糖、伏格列波糖、米格列醇、GLP-1 或 GLP-1 类似物和胰岛素或胰岛素类似物,

[0077] 或其药学上可接受的盐。

[0078] 在另一个小方面中提供包含以下的药物组合物或组合:

[0079] (a) DPP-4 抑制剂,以及,任选地,

[0080] (b) 第二种抗糖尿病药,其选自二甲双胍、磺酰脲、吡格列酮、罗格列酮、瑞格列奈、那格列奈、阿卡波糖、伏格列波糖、米格列醇、GLP-1 或 GLP-1 类似物和胰岛素或胰岛素类似物,以及,任选地,

[0081] (c) 不同于 (b) 的第三种抗糖尿病药,其选自二甲双胍、磺酰脲和吡格列酮,

[0082] 或其药学上可接受的盐。

[0083] 在另一个小方面中提供包含以下的药物组合物或组合:

[0084] (a) DPP-4 抑制剂,以及,任选地,

[0085] (b) 第二种抗糖尿病药,其选自二甲双胍和吡格列酮,以及,任选地,

[0086] (c) 不同于 (b) 的第三种抗糖尿病药,其选自二甲双胍、磺酰脲和吡格列酮,

[0087] 或其药学上可接受的盐。

[0088] 在另一个小方面中提供包含以下的药物组合物或组合:

[0089] (a) DPP-4 抑制剂,以及,任选地,

[0090] (b) 第二种抗糖尿病药,其选自二甲双胍、磺酰脲和吡格列酮,以及,任选地,

[0091] (c) 不同于 (b) 的第三种抗糖尿病药,其选自二甲双胍和吡格列酮,

[0092] 或其药学上可接受的盐。

[0093] 当选择第三种抗糖尿病药时(除了第二种抗糖尿病药外),所述第三种抗糖尿病药优选选自不同于第二种抗糖尿病药的其它类型。因此,应当理解第二种和第三种抗糖尿

病药是不同的,且优选地,它们选自不同类型(例如当第二种抗糖尿病药选自双胍类,则第三种抗糖尿病药优选选自其它类)。抗糖尿病药的类型如上所述,例如双胍类、噻唑烷二酮类、磺酰脲类、列奈类、 α -葡萄糖苷酶抑制剂类、GLP-1 类似物类、胰岛素类等。

[0094] 本发明的一个具体实施方式涉及使用本文定义的 DPP-4 抑制剂的单一疗法和/或涉及包含 DPP-4 抑制剂作为单独活性成分的药物组合物。

[0095] 在本发明的组合和/或组合疗法范围内,一个具体实施方式涉及双重组合和/或双重疗法;另一个实施方式涉及三重组合和/或三重疗法。

[0096] 根据另一个方面,提供在需要的患者中预防代谢障碍、减缓其进展、延迟或治疗该代谢障碍的方法,所述代谢障碍选自:I 型糖尿病、II 型糖尿病、葡萄糖耐量降低(IGT)、空腹血糖异常(IFG)、高血糖症、餐后高血糖症、超重、肥胖症和代谢综合征,其特征将在于将上下文定义的 DPP-4 抑制剂以及任选地第二种以及任选地第三种抗糖尿病药例如以组合给药于所述患者。

[0097] 根据另一个方面,提供在需要的患者中预防代谢障碍、减缓其进展、延迟或治疗该代谢障碍的方法,所述代谢障碍选自胰岛素抵抗、高脂血症、高胆固醇血症、血脂异常、高血压、慢性全身炎症、视网膜病变、神经病、肾病、动脉粥样硬化、内皮功能障碍、非酒精性脂肪肝病(NAFLD)和骨质疏松症,其特征将在于将上下文定义的 DPP-4 抑制剂以及任选地第二种以及任选地第三种抗糖尿病药例如以组合给药于所述患者。

[0098] 根据本发明的另一个方面,提供在需要的患者中改善血糖控制和/或降低空腹血浆葡萄糖、餐后血浆葡萄糖和/或糖基化血红蛋白 HbA1c 的方法,其特征将在于将上下文定义的 DPP-4 抑制剂以及任选地第二种以及任选地第三种抗糖尿病药例如以组合给药于所述患者。

[0099] 本发明的药物组合物对于与葡萄糖耐量降低(IGT)、空腹血糖异常(IFG)、胰岛素抵抗和/或代谢综合征相关的疾病或病症还可具有有价值的疾病改善特性。

[0100] 根据另一个方面,提供在需要的患者中预防、减缓、延迟或逆转由葡萄糖耐量降低(IGT)、空腹血糖异常(IFG)、胰岛素抵抗和/或代谢综合征进展成 II 型糖尿病的方法,其特征将在于将上下文定义的 DPP-4 抑制剂以及任选地第二种以及任选地第三种抗糖尿病药例如以组合给药于所述患者。

[0101] 通过使用本发明的药物组合物或组合,可在需要的患者中改善血糖控制,还可治疗与血糖水平增加有关或由该增加引起的那些病症和/或疾病。

[0102] 根据另一个方面,提供在需要的患者中预防以下的病症或障碍、减缓该病症或障碍进展、延迟或治疗该病症或障碍的方法:糖尿病并发症,例如白内障以及微血管和大血管疾病,例如肾病、视网膜病变、神经病变、学习和记忆受损、神经变性或认知障碍、心血管或脑血管疾病、动脉硬化、高血压、内皮功能障碍、心肌梗塞、急性冠状动脉综合征、不稳定型心绞痛、稳定型心绞痛、心肌病、心力衰竭、心律失常、血管再狭窄、外周动脉阻塞性疾病、中风、组织缺血、糖尿病足或溃疡,该方法的特征将在于将上下文定义的 DPP-4 抑制剂以及任选地第二种以及任选地第三种抗糖尿病药例如以组合给药于所述患者。在一个或多个方面中,尤其可治疗糖尿病性肾病(例如过度灌注、蛋白尿和白蛋白尿(包括微量蛋白尿或大量蛋白尿))、减缓其进展、或延迟或预防其发作。术语“组织缺血”尤其包含糖尿病性大血管病变、糖尿病性微血管病变、伤口愈合异常和糖尿病性溃疡。术语“微血管和大血管疾病”和

“微血管和大血管并发症”在本申请中可互换使用。

[0103] 在一个实施方式中,通过给药本发明的药物组合物或组合未增加体重或甚至降低体重。

[0104] 根据另一个方面,提供在需要的患者中降低体重和 / 或身体脂肪、或预防体重和 / 或身体脂肪增加、或促进降低体重和 / 或身体脂肪的方法,其特征在于将上下文定义的 DPP-4 抑制剂以及任选地第二种以及任选地第三种抗糖尿病药例如以组合给药于所述患者。

[0105] 在一个实施方式中,通过给药本发明的药物组合物或组合,可延迟或预防 β 细胞退化和 β 细胞功能降低,例如胰腺 β 细胞的细胞凋亡或坏死。此外,可改善或恢复胰腺细胞的功能,且增加胰腺 β 细胞的数量和大小。其显示可通过用本发明的药物组合物或组合处理,使高血糖症扰乱的胰腺 β 细胞的分化状态和增生正常化。

[0106] 根据另一个方面,提供在需要的患者中预防、减缓、延迟或治疗胰腺 β 细胞退化和 / 或胰腺 β 细胞功能降低、和 / 或改善和 / 或恢复胰腺 β 细胞功能、和 / 或恢复胰腺胰岛素分泌功能的方法,其特征在于将上下文定义的 DPP-4 抑制剂以及任选地第二种以及任选地第三种抗糖尿病药例如以组合给药于所述患者。

[0107] 在一个实施方式中,通过给药本发明的药物组合物或组合,可降低或抑制(异位)脂肪(尤其是肝脏中的异位脂肪)的异常蓄积。

[0108] 根据另一个方面,提供在需要的患者中预防、减缓、延迟或治疗由肝脏脂肪或异位脂肪的异常蓄积引起的疾病或病症的方法,其特征在于将上下文定义的 DPP-4 抑制剂以及任选地第二种以及任选地第三种抗糖尿病药例如以组合给药于所述患者。由肝脏脂肪或异位脂肪的异常蓄积引起的疾病或病症尤其选自:普通脂肪肝(general fatty liver)、非酒精性脂肪肝(NAFL)、非酒精性脂肪变性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)、营养过度诱发的脂肪肝、糖尿病性脂肪肝、酒精诱发的脂肪肝或中毒性脂肪肝,尤其是非酒精性脂肪肝症(NAFLD),其包括肝脏脂肪变性、非酒精性脂肪变性肝炎(NASH)和 / 或肝纤维化。

[0109] 根据本发明的另一个方面,提供在需要的患者中预防以下疾病、减缓其进展、延迟、减弱、治疗或逆转肝脏脂肪变性、(肝脏)炎症和 / 或肝脏脂肪的异常蓄积的方法,其特征在于将上下文定义的 DPP-4 抑制剂以及任选地第二种以及任选地第三种抗糖尿病药例如以组合给药于所述患者。

[0110] 根据另一个方面,提供在需要的患者中保持和 / 或改善胰岛素敏感性和 / 或治疗或预防高胰岛素血症和 / 或胰岛素抵抗的方法,其特征在于将上下文定义的 DPP-4 抑制剂以及任选地第二种以及任选地第三种抗糖尿病药例如以组合给药于所述患者。

[0111] 根据本发明的另一个方面,提供在需要的患者中预防移植后新发作的糖尿病(NODAT)和 / 或移植后的代谢综合征(PTMS)、减缓这些病症进展、延迟或治疗这些病症的方法,其特征在于将上下文定义的 DPP-4 抑制剂以及任选地第二种以及任选地第三种抗糖尿病药例如以组合给药于所述患者。

[0112] 根据本发明的另一个方面,提供在需要的患者中预防、延迟或减少 NODAT 和 / 或 PTMS 相关并发症(包括微血管和大血管疾病和事件、移植排斥、感染和死亡)的方法,其特征在于将上下文定义的 DPP-4 抑制剂以及任选地第二种以及任选地第三种抗糖尿病药例

如以组合给药于所述患者。

[0113] 根据本发明的另一个方面,提供在需要的患者中治疗高尿酸血症和高尿酸血症相关病症(例如痛风、高血压和肾衰竭)的方法,其特征在于将上下文定义的 DPP-4 抑制剂以及任选地第二种以及任选地第三种抗糖尿病药例如以组合给药于所述患者。

[0114] 根据另一个方面,提供 DPP-4 抑制剂在制备用于在需要的患者中以下方法中使用的药物中的用途:

[0115] - 预防选自以下的代谢障碍、减缓该代谢障碍的进展、延迟或治疗该代谢障碍:I 型糖尿病、II 型糖尿病、葡萄糖耐量降低(IGT)、空腹血糖异常(IFG)、高血糖症、餐后高血糖症、超重、肥胖症和代谢综合征;或

[0116] - 改善血糖控制和/或降低空腹血浆葡萄糖、餐后血浆葡萄糖和/或糖基化血红蛋白 HbA1c;或

[0117] - 预防、减缓、延迟或逆转由葡萄糖耐量降低(IGT)、空腹血糖异常(IFG)、胰岛素抵抗和/或代谢综合征进展成 II 型糖尿病;或

[0118] - 预防选自以下的病症或障碍、减缓该病症或障碍进展、延迟或治疗该病症或障碍:糖尿病并发症,例如白内障以及微血管和大血管疾病,例如肾病、视网膜病变、神经病变、组织缺血、动脉硬化、心肌梗塞、中风和外周动脉阻塞性疾病;或

[0119] - 降低体重和/或身体脂肪、或预防体重和/或身体脂肪增加、或促进降低体重和/或身体脂肪;或

[0120] - 预防、减缓、延迟或治疗胰腺 β 细胞退化和/或胰腺 β 细胞功能降低,和/或改善和/或恢复或保护胰腺 β 细胞功能和/或恢复胰腺胰岛素分泌功能;或

[0121] - 预防、减缓、延迟或治疗由肝脏脂肪或异位脂肪异常蓄积引起的疾病或病症;或

[0122] - 保持和/或改善胰岛素敏感性和/或治疗或预防高胰岛素血症和/或胰岛素抵抗;或

[0123] - 预防移植后新发作的糖尿病(NODAT)和/或移植后的代谢综合征(PTMS)、减缓其进展、延迟或治疗这些病症;或

[0124] - 预防、延迟或减少 NODAT 和/或 PTMS 相关并发症,包括微血管和大血管疾病和事件、移植排斥、感染和死亡;或

[0125] - 治疗高尿酸血症和高尿酸血症相关病症;

[0126] 包括单独给药上下文定义的 DPP-4 抑制剂或,任选地,与第二种以及任选地第三种抗糖尿病药组合给药患者。

[0127] 根据另一个方面,提供上下文定义的第二种抗糖尿病药在制备用于在需要的患者中使用以下方法的药物中的用途:

[0128] - 预防选自以下的代谢障碍、减缓该代谢障碍的进展、延迟或治疗该代谢障碍:I 型糖尿病、II 型糖尿病、葡萄糖耐量降低(IGT)、空腹血糖异常(IFG)、高血糖症、餐后高血糖症、超重、肥胖症和代谢综合征;或

[0129] - 改善血糖控制和/或降低空腹血浆葡萄糖、餐后血浆葡萄糖和/或糖基化血红蛋白 HbA1c;或

[0130] - 预防、减缓、延迟或逆转由葡萄糖耐量降低(IGT)、空腹血糖异常(IFG)、胰岛素抵抗和/或代谢综合征进展成 II 型糖尿病;或

[0131] - 预防选自以下的病症或障碍、减缓该病症或障碍进展、延迟或治疗该病症或障碍：糖尿病并发症，例如白内障以及微血管和大血管疾病，例如肾病、视网膜病变、神经病变、组织缺血、动脉硬化、心肌梗塞、中风和外周动脉阻塞性疾病；或

[0132] - 降低体重和 / 或身体脂肪、或预防体重和 / 或身体脂肪增加、或促进降低体重和 / 或身体脂肪；或

[0133] - 预防、减缓、延迟或治疗胰腺 β 细胞退化和 / 或胰腺 β 细胞功能降低，和 / 或改善和 / 或恢复胰腺 β 细胞功能和 / 或恢复胰腺胰岛素分泌功能；或

[0134] - 预防、减缓、延迟或治疗由肝脏脂肪或异位脂肪的异常蓄积引起的疾病或病症；或

[0135] - 保持和 / 或改善胰岛素敏感性和 / 或治疗或预防高胰岛素血症和 / 或胰岛素抵抗；

[0136] 包括向患者给药上下文定义的第二种抗糖尿病药与 DPP-4 抑制剂以及，任选地，与第三种抗糖尿病药的组合。

[0137] 根据另一个方面，提供本发明的药物组合物在制备用于上下文所述的治疗和预防方法的药物中的用途。

[0138] 在本发明范围内，TCF7L2 风险基因型的患者（本文也称为 TCF7L2 风险基因型患者）是指在编码 TCF7L2 的基因中具有一个或多个单核苷酸多态性（SNP）（尤其是选自 rs7903146、rs12255372 和 rs10885406，尤其是 rs7903146 的 SNP）的那些患者；更具体地，是指携带 TCF7L2 的至少一个 T 等位基因 SNP rs7903146，即所述 CT 基因型或 TT 基因型的那些患者；尤其是指携带 TCF7L2 的两个 T 等位基因 SNP rs7903146，即所述 TT 基因型的那些患者，这些患者处于高风险中并预期难以治疗（例如达到充分的血糖控制）。

[0139] 本发明提供根据本发明的 DPP-4 抑制剂（优选利拉利汀）、药物组合物、组合或药物，其在一个或多个以下患者群中用于上下文所述的治疗和 / 或预防方法（例如治疗 II 型糖尿病）：

[0140] - 携带 TCF7L2 的两个 T 等位基因 SNP rs7903146，即 TT 基因型的 TCF7L2 高风险基因型患者（其中提供了临床有意义的响应，例如在血糖控制方面），

[0141] - 携带 TCF7L2 的一个 T 等位基因 SNP rs7903146，即 CT 基因型的 TCF7L2 风险基因型患者（其中提供了临床有利的响应，例如在血糖控制方面），

[0142] - 携带 TCF7L2 的两个 CC 等位基因 SNP rs7903146，即 CC 基因型的 TCF7L2 的野生基因型患者（其中提供了临床更有利的响应，例如在血糖控制方面）。

[0143] 在本发明的具体方面中，本发明涉及本发明的 DPP-4 抑制剂、药物组合物或组合，其用于上下文所述的治疗和 / 或预防方法或用途（例如治疗 II 型糖尿病），所述方法或用途包括：

[0144] (i) 鉴定对所述治疗和 / 或预防方法或用途敏感的患者，包括测试所述患者是否具有任一 TCF7L2 风险基因型，尤其是所述患者是否在编码 TCF7L2 的基因中具有一个或多个单核苷酸多态性（SNP），尤其是选自 rs7903146、rs12255372 和 rs10885406 的 SNP，例如所述患者是否携带 TCF7L2 的至少一个 T 等位基因 SNP rs7903146，例如所述患者是否具有 CT 基因型（即所述患者是否携带 TCF7L2 的一个 T 等位基因 SNP rs7903146）或者，尤其是，所述患者是否具有 TT 基因型（即所述患者是否携带 TCF7L2 的两个 T 等位基因

SNP rs7903146),或测试所述患者是否具有 TCF7L2 野生基因型,尤其是所述患者是否携带 TCF7L2 的两个 C 等位基因 SNP rs7903146(即所述患者是否具有 CC 野生基因型),和

[0145] (ii) 向在步骤(i)中鉴定的患者给药有效量的 DPP-4 抑制剂、药物组合物或组合。

[0146] 在本发明的另一个具体方面中,本发明涉及本发明的 DPP-4 抑制剂、药物组合物、组合或药物,在 TCF7L2 风险基因型患者中用于上下文所述的治疗和 / 或预防方法或用途(例如治疗 II 型糖尿病),所述患者例如在编码 TCF7L2 的基因中具有一个或多个单核苷酸多态性(SNP),尤其是选自 rs7903146、rs12255372 和 rs10885406,尤其是 rs7903146 的 SNP 的那些患者;更具体地,所述患者为携带 TCF7L2 的至少一个 T 等位基因 SNP rs7903146,即所述 CT 基因型或 TT 基因型的那些患者。

[0147] 在本发明的另一个具体方面中,本发明涉及本发明的 DPP-4 抑制剂、药物组合物、组合或药物,其在 TCF7L2 野生基因型患者中用于上下文所述的治疗和 / 或预防方法或用途(例如治疗 II 型糖尿病),所述患者例如携带 TCF7L2 的两个 C 等位基因 SNP rs7903146,即所述 CC 基因型的那些患者。

[0148] 在上下文中,上下文所述的患者的具体亚群(例如需要本文所述的治疗或预防方法的患者)是指在编码 TCF7L2 的基因中具有一个或多个单核苷酸多态性(SNP),尤其是至少一个选自 rs7903146、rs12255372 和 rs10885406,尤其是 rs7903146 的 SNP 的那些患者,更具体地,是指携带 TCF7L2 的至少一个 T 等位基因 SNP rs7903146,即所述 CT 基因型或 TT 基因型的那些患者。

[0149] 更具体地,携带 TCF7L2 的至少一个 T 等位基因 SNP rs7903146,即所述 CT 基因型或 TT 基因型的那些患者,尤其是携带 TCF7L2 的两个 T 等位基因 SNP rs7903146,即所述 TT 基因型的患者,对胰腺 β 细胞中 TCF7L2 表达升高、胰岛素分泌异常、肠降血糖素作用、肝葡萄糖生成速度加快和 / 或糖尿病更敏感。所述 TCF7L2 的 T 等位基因 rs7903146 与肠降血糖素激素的促胰岛素作用异常、血浆胰岛素和高血糖素的 24 小时概况降低、以及肝葡萄糖生成的增加有关。

[0150] 上下文所述的患者的另一个具体亚群(例如需要本文所述的治疗或预防方法的患者)是指具有 TCF7L2 野生基因型的那些患者,尤其具有 TCF7L2rs7903146CC 野生基因型的那些患者。

[0151] 根据本发明的该方面的一个实施方式,提供根据本发明的 DPP-4 抑制剂、药物组合物、组合或药物,在以下患者中用于上下文所述的治疗和 / 或预防方法或用途(具体地用于治疗 / 或预防 II 型糖尿病和 / 或肥胖症):具有降低的(葡萄糖刺激的)胰岛素分泌、肝糖原异生增加,和 / 或促胰岛素作用或肠降血糖素激素(例如 GLP-1 和 / 或 GIP)的作用降低的患者,例如与 TCF7L2 风险基因型有关,尤其是与上述 TCF7L2 风险基因型有关的肠降血糖素敏感性异常患者。

[0152] 根据本发明的该方面的另一个实施方式,提供确定患者对本发明的 DPP-4 抑制剂、药物组合物、组合或药物的治疗响应的方法,所述方法包括确定所述患者是否具有本文所述的 TCF7L2 风险基因型的步骤,例如测试所述患者是否属于 TCF7L2 风险基因型携带者的具体亚群,或者确定所述患者是否具有 TCF7L2 野生基因型,例如测试所述患者是否在 TCF7L2 中的 rs7903146 携带野生型 CC 等位基因。

[0153] 根据本发明的该方面的另一个实施方式,提供本发明的 DPP-4 抑制剂、药物组合

物、组合或药物,在需要的患者中用于上下文所述的治疗和 / 或预防方法 (具体地用于治疗 / 或预防 II 型糖尿病和 / 或肥胖症),所述方法包括测试所述患者是否具有任一本文所述的 TCF7L2 风险基因型。

[0154] 根据本发明的该方面的另一个实施方式,提供本发明的 DPP-4 抑制剂、药物组合物、组合或药物,在需要的患者中用于上下文所述的治疗和 / 或预防方法 (具体地用于治疗 / 或预防 II 型糖尿病和 / 或肥胖症),所述方法包括测试所述患者是否具有本文所述的 TCF7L2 野生基因型。

[0155] 根据本发明的另一个方面,TCF7L2 风险基因型的测试可用于患者分类,例如在临床试验中聚集患者群体以测试所述 DPP-4 抑制剂的有效性。

[0156] 根据本发明的另一个方面,确定个体的治疗敏感性的方法 (例如包括测试本文所述的 TCF7L2 风险或野生基因型) 可用于确定所述患者是否可能对较低剂量响应,或可能需要更高剂量的 DPP-4 抑制剂,其任选与一种或多种其它活性物质组合。

[0157] 根据本发明的另一个方面,确定个体的治疗敏感性 (包括测试本文所述的 TCF7L2 风险或野生基因型) 可用于确定所述患者是否可以以单一疗法或以与一种或多种根据本发明的其它抗糖尿病药的组合疗法进行治疗以 (例如) 提供充分的血糖控制。例如,有利响应的可能性降低的那些患者可能需要组合疗法以 (例如) 达到充分的血糖控制。

[0158] 定义

[0159] 本发明的药物组合物或组合中的术语“活性成分”是指本发明的 DPP-4 抑制剂和 / 或第二种抗糖尿病药 (若存在) 和 / 或第三种抗糖尿病药 (若存在)。

[0160] 人类患者的术语“体重指数”或“BMI”定义为以千克计的体重除以以米计的身高的平方,如此 BMI 的单位为 kg/m^2 。

[0161] 术语“超重”定义为个体的 BMI 大于 $25\text{kg}/\text{m}^2$ 且小于 $30\text{kg}/\text{m}^2$ 的病症。术语“超重”和“肥胖前期”可互换使用。

[0162] 术语“肥胖症”定义为个体的 BMI 大于或等于 $30\text{kg}/\text{m}^2$ 的病症。根据 WHO 定义,术语肥胖症可如下分类:术语“I 级肥胖症”为 BMI 大于或等于 $30\text{kg}/\text{m}^2$ 但小于 $35\text{kg}/\text{m}^2$ 的病症;术语“II 级肥胖症”为 BMI 大于或等于 $35\text{kg}/\text{m}^2$ 但小于 $40\text{kg}/\text{m}^2$ 的病症;术语“III 级肥胖症”为 BMI 大于或等于 $40\text{kg}/\text{m}^2$ 的病症。

[0163] 术语“内脏肥胖症”定义为测量到男性腰臀比大于或等于 1.0 且女性腰臀比大于或等于 0.8 的病症。其确定胰岛素抵抗和前期糖尿病发展的风险。

[0164] 术语“腹部肥胖症”一般定义为男性腰围 >40 英寸或 102cm 和女性腰围 >35 英寸或 94cm 的病症。就日本种族 (Japanese ethnicity) 或日本患者而言,腹部肥胖症可定义为男性腰围 $\geq 85\text{cm}$ 且女性腰围 $\geq 90\text{cm}$ (例如参见日本代谢综合征诊断调查委员会 (investigating committee for the diagnosis of metaolic syndrome in Japan))。

[0165] 术语“血糖正常”定义为个体空腹血糖浓度在正常范围,即大于 $70\text{mg}/\text{dL}$ ($3.89\text{mmol}/\text{L}$) 且小于 $110\text{mg}/\text{dL}$ ($6.11\text{mmol}/\text{L}$) 或 $100\text{mg}/\text{dL}$ ($5.6\text{mmol}/\text{L}$) 的情况。“空腹”一词具有医学术语的一般含义。

[0166] 术语“高血糖症”定义为个体空腹血糖浓度高于正常范围,即大于 $110\text{mg}/\text{dL}$ ($6.11\text{mmol}/\text{L}$) 或 $100\text{mg}/\text{dL}$ ($5.6\text{mmol}/\text{L}$) 的病症。“空腹”一词具有医学术语的一般含义。

[0167] 术语“低血糖症”定义为个体血糖浓度低于 60 至 $115\text{mg}/\text{dL}$ (3.3 至 $6.3\text{mmol}/\text{L}$) 的

正常范围,尤其小于 70mg/dL(3.89mmol/L) 的病症。

[0168] 术语“餐后高血糖症”定义为个体餐后 2 小时血糖或血清葡萄糖浓度大于 200mg/dL(11.11mmol/L) 的病症。

[0169] 术语“空腹血糖异常”或“IFG”定义为个体空腹血糖浓度或空腹血清葡萄糖浓度在 100 至 125mg/dl(即 5.6 至 6.9mmol/l) 范围内,尤其是大于 110mg/dL 且小于 126mg/dl(7.00mmol/L) 的病症。“正常空腹葡萄糖”个体的空腹葡萄糖浓度小于 100mg/dl,即小于 5.6mmol/l。

[0170] 术语“葡萄糖耐量降低”或“IGT”定义为个体餐后 2 小时血糖或血清葡萄糖浓度大于 140mg/dl(7.78mmol/L) 且小于 200mg/dL(11.11mmol/L) 的病症。异常的葡萄糖耐量(即餐后 2 小时血糖或血清葡萄糖浓度)可以以空腹后摄取 75g 葡萄糖之后 2 小时,每分升血浆的葡萄糖毫克数的血糖含量来度量。“正常葡萄糖耐受性”个体的餐后 2 小时血糖或血清葡萄糖浓度小于 140mg/dl(7.78mmol/L)。

[0171] 术语“高胰岛素血症”定义为具有胰岛素抵抗且血糖正常或血糖不正常个体的空腹或餐后血清或血浆胰岛素浓度高于无胰岛素抵抗且腰臀比 <1.0(男性) 或 <0.8(女性) 的正常瘦个体的病症。

[0172] 术语“胰岛素敏感”、“胰岛素抵抗改善”或“胰岛素抵抗降低”同义且可互换使用。

[0173] 术语“胰岛素抵抗”定义为其中需要循环胰岛素含量超过对葡萄糖刺激的正常反应以保持正常血糖状态的状态(Ford ES 等人, JAMA. (2002) 287:356-9)。测定胰岛素抵抗的方法为正常血糖-高胰岛素血症性钳夹试验(euglycaemic-hyperinsulinaemic clamp test)。在组合胰岛素-葡萄糖输注技术范围内测定胰岛素与葡萄糖的比率。若葡萄糖吸收低于所研究背景群体的 25%,则认为具有胰岛素抵抗(WHO 定义)。比钳夹试验简易得多的是所谓的最小模型(minimal model),其中在静脉内葡萄糖耐量试验期间,以固定的时间间隔测量血液中的胰岛素和葡萄糖浓度,且由此计算胰岛素抵抗。以此方法不可能区别肝胰岛素抵抗与外周胰岛素抵抗。

[0174] 此外,可通过评定“胰岛素抵抗的稳态模型评定(HOMA-IR)”得分(胰岛素抵抗的可靠指示)来定量测量胰岛素抵抗(即具胰岛素抵抗患者对疗法的反应)、胰岛素敏感性和高胰岛素血症(Katsuki A 等人, Diabetes Care 2001;24:362-5)。还参考了测定胰岛素敏感性的 HOMA 指数的方法(Matthews 等人, Diabetologia 1985, 28:412-19)、测定完整胰岛素原与胰岛素的比率的方法(Forst 等人, Diabetes 2003, 52(增刊 1):A459) 和正常血糖钳夹研究。此外,可以以胰岛素敏感性的可能替代来监测血浆脂连蛋白(adiponectin)的含量。用下式计算稳态评定模型(HOMA)-IR 得分对胰岛素抵抗的估算(Galvin P 等人, Diabet Med 1992;9:921-8):

[0175] $HOMA-IR = [空腹血清胰岛素 (\mu U/mL)] \times [空腹血浆葡萄糖 (mmol/L) / 22.5]$

[0176] 通常,在每天临床实践中使用其它参数评定胰岛素抵抗。优选地,使用例如患者的甘油三酯浓度,因为甘油三酯含量的增加与胰岛素抵抗的存在具显著相关性。

[0177] 具发展 IGT 或 IFG 或 II 型糖尿病倾向的患者为那些具有高胰岛素血症且定义为胰岛素抵抗的血糖正常者。具有胰岛素抵抗的典型患者一般超重或肥胖。若可检测到胰岛素抵抗,则此为出现前期糖尿病的强力指示。因此,为了保持葡萄糖稳态,该个体可能需要健康个体 2-3 倍的胰岛素,否则将导致任何临床症状。

[0178] 研究胰腺 β 细胞功能的方法与上文关于胰岛素敏感性、高胰岛素血症或胰岛素抵抗的方法类似：可例如通过测定 β 细胞功能的 HOMA 指数 (Matthews 等人, *Diabetologia* 1985, 28:412-19)、完整胰岛素原与胰岛素的比率 (Forst 等人, *Diabetes* 2003, 52(增刊 1):A459)、口服葡萄糖耐量试验或膳食耐量试验后胰岛素 /C-肽分泌, 或通过采用高血糖症钳夹研究和 / 或在频繁取样的静脉内葡萄糖耐量试验后建立最小模型 (Stumvoll 等人, *Eur J Clin Invest* 2001, 31:380-81) 来测量 β 细胞功能的改善。

[0179] 术语“前期糖尿病”为个体倾向于发展 II 型糖尿病的病症。前期糖尿病扩展了葡萄糖耐量降低的定义, 使其包括具有空腹血糖在高正常范围内 ($\geq 100\text{mg/dL}$) (J. B. Meigs 等人, *diabetes* 2003 ;52:1475-1484) 且具有空腹高胰岛素血症 (血浆胰岛素浓度高) 的个体。美国糖尿病协会 (American Diabetes Association) 和美国国立糖尿病和消化与肾病研究所 (National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases) 在共同发布的题为“The Prevention or Delay of Type 2 Diabetes”的状况报告中阐述将前期糖尿病确定为严重威胁健康的科学和医学基础 (*Diabetes Care* 2002 ;25:742-749)。

[0180] 可能具有胰岛素抵抗的个体为具有两种或多种以下特征的个体：1) 超重或肥胖、2) 高血压、3) 高脂血症、4) 一个或多个一级亲属诊断患有 IGT 或 IFG 或 II 型糖尿病。可通过计算 HOMA-IR 得分确定这些个体的胰岛素抵抗。出于本发明的目的, 胰岛素抵抗定义为个体的 HOMA-IR 得分 >4.0 或 HOMA-IR 得分高于实验室进行葡萄糖和胰岛素分析所定义的正常上限的临床病症。

[0181] 术语“II 型糖尿病”定义为个体空腹血糖或血清葡萄糖浓度大于 125mg/dL (6.94mmol/L) 的病症。血糖值的测量为常规医学分析中的标准操作。若进行葡萄糖耐量试验, 则糖尿病患者的每分升血浆血糖含量将超过空腹时摄取 75g 葡萄糖后 2 小时每分升血浆 200mg 葡萄糖 (11.1mmol/L)。在葡萄糖耐量试验中, 在空腹 10-12 小时后向待测患者口服给药 75g 葡萄糖, 且在即将摄取葡萄糖之前和摄取葡萄糖之后 1 小时和 2 小时记录血糖含量。在健康个体中, 摄取葡萄糖之前的血糖含量将为每分升血浆 60mg 至 110mg, 摄取葡萄糖后 1 小时, 将小于 200mg/dL , 且摄取后 2 小时, 将小于 140mg/dL 。若摄取后 2 小时, 该值为 140mg 至 200mg , 则此被视为异常葡萄糖耐量。

[0182] 术语“晚期 II 型糖尿病”包括继发性抗糖尿病药物失效、具胰岛素疗法适应症且进展成微血管和大血管并发症 (例如糖尿病性肾病或冠心病 (CHD)) 的 II 型糖尿病患者。

[0183] 术语“HbA1c”是指血红蛋白 B 链非酶促糖基化的产物。本领域技术人员熟知其测定。在监测糖尿病的治疗时, HbA1c 值尤其重要。因为 HbA1c 的产生基本上取决于血糖含量和红细胞的寿命, 所以 HbA1c 在“血糖记忆”意义上反映前 4-6 周的平均血糖含量。由糖尿病强化治疗始终良好调节 HbA1c 值 (即小于样品的总血红蛋白的 6.5%) 的糖尿病患者显著地受到更好的保护而避免糖尿病性微血管病变。例如, 二甲双胍本身对糖尿病患者的 HbA1c 值达到的平均改善为约 1.0-1.5%。此 HbA1c 值降低不足以使所有糖尿病患者达到 $\text{HbA1c} < 6.5\%$ 且优选 $< 6\%$ 的所需目标范围。

[0184] 在本发明范围中, 术语“不充分的血糖控制”或“不足的血糖控制”是指患者显示 HbA1c 值高于 6.5%、尤其是高于 7.0%、甚至高于 7.5%、尤其是高于 8% 的情况。

[0185] “代谢综合征”, 还称为“X 综合征” (在代谢障碍情况下使用), 还称为“代谢障碍综合征”, 该综合征的主要特征为胰岛素抵抗 (Laaksonen DE 等人, *AmJ Epidemiol* 2002 ;

156:1070-7)。根据 ATP III/NCEP 指导方针 (Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program(NCEP)Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment High Blood Cholesterol in Adults(Adult Treatment Panel III) JAMA: Journal of the American Medical Association(2001)285:2486-2497), 当存在三个或三个以下如下的风险因素时, 诊断为代谢综合征:

[0186] 1. 腹部肥胖症, 其定义为男性腰围 >40 英寸或 102cm, 女性腰围 >35 英寸或 94cm; 或就日本种族或日本患者而言, 定义为男性腰围 ≥ 85 cm, 女性腰围 ≥ 90 cm;

[0187] 2. 甘油三酯: ≥ 150 mg/dL

[0188] 3. 男性 HDL-胆固醇 <40mg/dL

[0189] 4. 血压 $\geq 130/85$ mm Hg (SBP ≥ 130 或 DBP ≥ 85)

[0190] 5. 空腹血糖 ≥ 110 mg/dL 或 ≥ 100 mg/dL。

[0191] 已验证 NCEP 定义 (Laaksonen DE 等人, Am J Epidemiol. (2002)156:1070-7)。还可由医学分析中和例如 Thomas L(编):“Labor und Diagnose”, TH-Books Verlagsgesellschaft mbH, Frankfurt/Main, 2000 中描述的标准药物分析方法测定血液中的甘油三酯和 HDL 胆固醇。

[0192] 根据常用定义, 若收缩压 (SBP) 超过 140mm Hg 且舒张压 (DBP) 超过 90mm Hg, 则诊断为高血压。若患者患有显性糖尿病 (manifest diabetes), 则目前推荐收缩压降至低于 130mm Hg 且舒张压降至低于 80mm Hg 的程度。

[0193] NODAT(new onset diabetes after transplantation, 移植后新发作的糖尿病) 和 PTMS(post-transplant metabolic syndrome, 移植后的代谢综合征) 的定义密切遵循美国糖尿病协会 (American Diabetes Association) 关于 II 型糖尿病诊断标准的定义以及国际糖尿病联合会 (International Diabetes Federation, IDF) 和美国心脏协会 / 美国国家心脏、肺和血液研究所 (American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute) 关于代谢综合征的定义。NODAT 和 / 或 PTMS 与微血管和大血管疾病和事件、移植排斥、感染和死亡的风险增加有关。已鉴定多种与 NODAT 和 / 或 PTMS 相关的潜在风险因子的预测因子, 包括移植时较高的年龄、男性性别、移植前体重指数、移植前糖尿病, 以及免疫抑制。

[0194] 术语“高尿酸血症”表示高血清总尿酸盐含量的病症。在人类血液中, 美国医学会 (American Medical Association) 认为 3.6mg/dL (约 214 μ mol/L) 至 8.3mg/dL (约 494 μ mol/L) 的尿酸浓度为正常。高血清总尿酸盐含量或高尿酸血症通常与多种疾病有关。例如, 高血清总尿酸盐含量可在关节中产生一类称为痛风的关节炎。痛风是由血流中的高浓度总尿酸盐含量引起的在关节的关节软骨、腱和周围组织上形成尿酸单钠或尿酸晶体所产生的病症。在这些组织上形成尿酸盐或尿酸激发这些组织的炎症反应。当尿酸或尿酸盐在肾脏中结晶时, 尿液中饱和含量的尿酸可导致形成肾结石。此外, 高血清总尿酸盐含量通常与所谓的代谢综合征 (包括心血管疾病和高血压) 相关。

[0195] 本发明范围内的术语“DPP-4 抑制剂”是指对二肽基肽酶 IV (DPP-4) 显示抑制活性的化合物。该抑制活性可由 IC_{50} 值表征。DPP-4 抑制剂所显示的 IC_{50} 值优选低于 10000nM, 优选低于 1000nM。一些 DPP-4 抑制剂所显示的 IC_{50} 值低于 100nM, 或甚至 ≤ 50 nM。DPP-4 抑制剂的 IC_{50} 值一般大于 0.01nM, 或甚至大于 0.1nM。DPP-4 抑制剂可包括生物和非生物

化合物,尤其是非肽化合物。可由文献中已知的方法测定对 DPP-4 的抑制作用,尤其是如申请 WO 02/068420 或 WO 2004/018468(第 34 页)(将其全文引入本文作为参考)中所述的方法。术语“DPP-4 抑制剂”还包含任何其药学上可接受的盐、其水合物和溶剂合物,包括各别结晶形式。

[0196] 术语“治疗”或类似术语具体包含治疗性处理已出现该病症(尤其显性形式)的患者。治疗性处理可为减轻具体适应症的的症状的症状治疗,或逆转或部分逆转适应症的状况或停止或减缓疾病进展的病因治疗。因此,本发明组合物和方法可用作例如一段时间的治疗性处理以及长期疗法。

[0197] 术语“预防性处理”、“预防性治疗”和“预防”或类似术语可互换使用,且包含处理处于发展上文所述病症的风险中的患者,从而降低该风险。

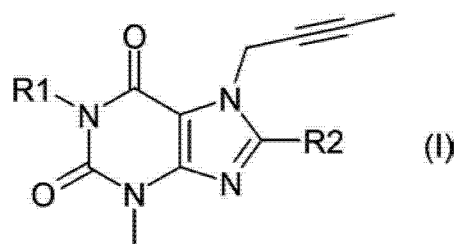
[0198] 发明详述

[0199] 在本发明的各方面中,尤其是药物化合物、组合物、组合、方法和用途,涉及上下文定义的 DPP-4 抑制剂、第二种和 / 或第三种抗糖尿病药。

[0200] 在第一个实施方式(实施方式 A)中,在本发明上下文中 DPP-4 抑制剂为以下 DPP-4 抑制剂中的任一种:

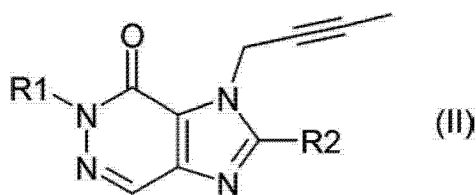
[0201] 式 (I)

[0202]



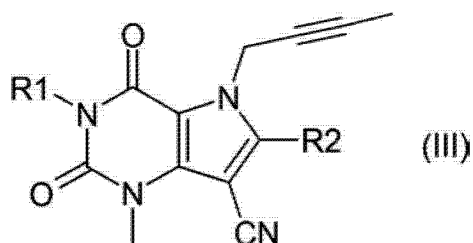
[0203] 或式 (II)

[0204]



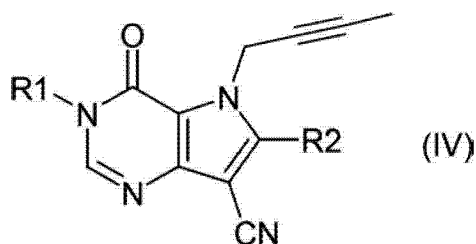
[0205] 或式 (III)

[0206]



[0207] 或式 (IV)

[0208]



[0209] 其中 R1 表示 ([1,5] 二氮杂萘-2-基) 甲基、(喹唑啉-2-基) 甲基、(喹喔啉-6-基) 甲基、(4-甲基-喹唑啉-2-基) 甲基、2-氰基-苄基、(3-氰基-喹啉-2-基) 甲基、(3-氰基-吡啶-2-基) 甲基、(4-甲基-嘧啶-2-基) 甲基或 (4,6-二甲基-嘧啶-2-基) 甲基, 且 R2 表示 3-(R)-氨基-哌啶-1-基、(2-氨基-2-甲基-丙基)-甲基氨基或 (2-(S)-氨基-丙基)-甲基氨基, 或其药学上可接受的盐。

[0210] 在第二实施方式 (实施方式 B) 中, 在本发明上下文中 DPP-4 抑制剂为选自以下的 DPP-4 抑制剂: 西他列汀 (sitagliptin)、维格列汀 (vildagliptin)、沙格列汀 (saxagliptin)、阿格列汀 (alogliptin)、gemigliptin,

[0211] (2S)-1-[[2-(5-甲基-2-苯基-咪唑-4-基)-乙基氨基]-乙酰基]-吡咯烷-2-甲脒,

[0212] (2S)-1-[[1,1-二甲基-3-(4-吡啶-3-基-咪唑-1-基)-丙基氨基]-乙酰基]-吡咯烷-2-甲脒,

[0213] (S)-1-((2S,3S,11bS)-2-氨基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-基)-4-氟甲基-吡咯烷-2-酮,

[0214] (3,3-二氟吡咯烷-1-基)-((2S,4S)-4-(4-(嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)吡咯烷-2-基)甲酮,

[0215] (1((3S,4S)-4-氨基-1-(4-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)-1,3,5-三嗪-2-基)吡咯烷-3-基)-5,5-二氟哌啶-2-酮,

[0216] (2S,4S)-1-{2-[(3S,1R)-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基甲基)环戊基氨基]-乙酰基}-4-氟吡咯烷-2-甲脒,

[0217] (R)-2-[6-(3-氨基-哌啶-1-基)-3-甲基-2,4-二氧代-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基甲基]-4-氟-苄脒,

[0218] 5-{(S)-2-[2-((S)-2-氰基-吡咯烷-1-基)-2-氧代-乙基氨基]-丙基}-5-(1H-四唑-5-基)-10,11-二氢-5H-二苯并[a,d]环庚三烯-2,8-二甲酸双-二甲酰胺,

[0219] 3-{(2S,4S)-4-[4-(3-甲基-1-苯基-1H-吡唑-5-基)哌嗪-1-基]吡咯烷-2-基羰基}噻唑烷,

[0220] [(2R)-1-[(3R)-吡咯烷-3-基氨基]乙酰基]吡咯烷-2-基]硼酸,

[0221] (2S,4S)-1-[2-[(4-乙氧基羰基二环[2.2.2]辛-1-基)氨基]乙酰基]-4-氟吡咯烷-2-甲脒,

[0222] 2-({6-[(3R)-3-氨基-3-甲基哌啶-1-基]-1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲基)-4-氟苄脒, 和

[0223] 6-[(3R)-3-氨基-哌啶-1-基]-5-(2-氯-5-氟-苄基)-1,3-二甲基-1,5-二氢-吡咯并[3,2-d]嘧啶-2,4-二酮, 和

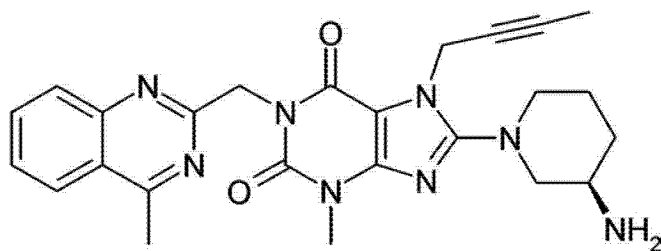
[0224] (S)-2-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-甲酸{2-[(2-氰基吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基氨基]-2-甲基丙基}酰胺,

[0225] 或其药学上可接受的盐。

[0226] 关于第一个实施方式(实施方式A),优选的DPP-4抑制剂为以下化合物中的一种或全部及其药学上可接受的盐:

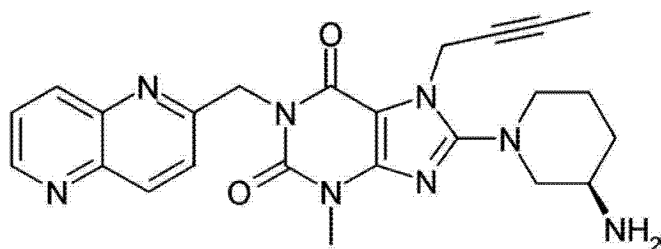
[0227] •1-[(4-甲基-喹唑啉-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-(3-(R)-氨基-哌啶-1-基)-黄嘌呤(参照WO 2004/018468,实施例2(142)):

[0228]



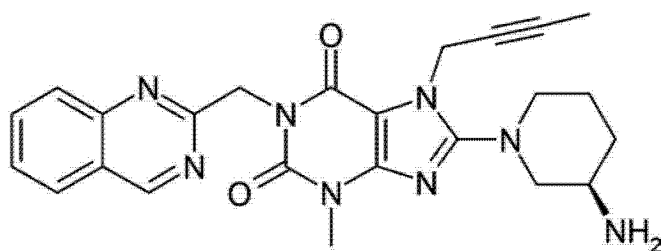
[0229] •1-[(1,5-二氮杂萘-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-((R)-3-氨基-哌啶-1-基)-黄嘌呤(参照WO 2004/018468,实施例2(252)):

[0230]



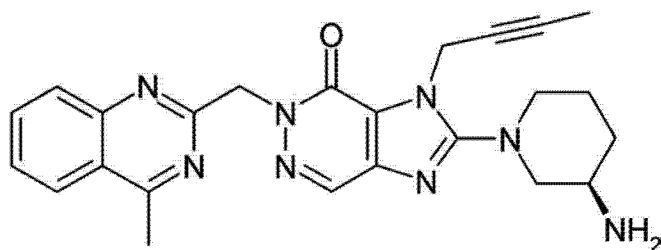
[0231] •1-[(喹唑啉-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-((R)-3-氨基-哌啶-1-基)-黄嘌呤(参照WO 2004/018468,实施例2(80)):

[0232]



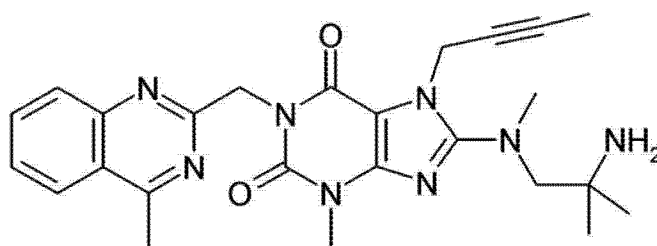
[0233] •2-((R)-3-氨基-哌啶-1-基)-3-(丁-2-炔基)-5-(4-甲基-喹唑啉-2-基甲基)-3,5-二氢-咪唑并[4,5-d]哒嗪-4-酮(参照WO 2004/050658,实施例136):

[0234]

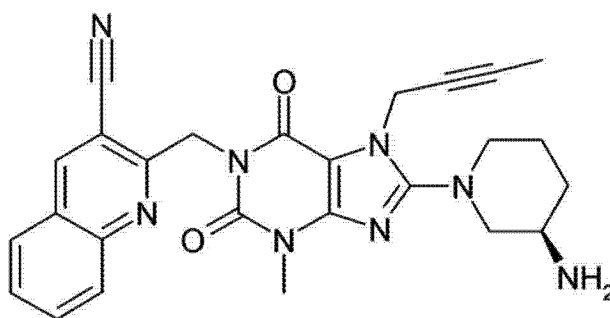


[0235] •1-[(4-甲基-喹唑啉-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-[(2-氨基

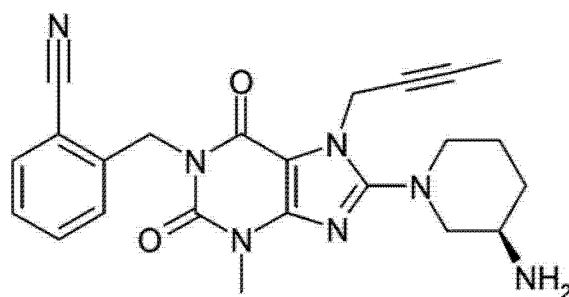
基-2-甲基-丙基)-甲基氨基]-黄嘌呤(参照 WO 2006/029769, 实施例 2(1)):
[0236]



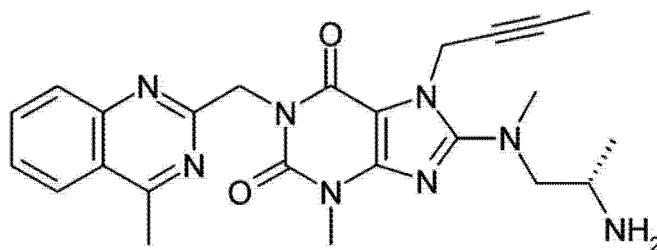
[0237] • 1-[(3-氰基-喹啉-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-((R)-3-氨基-哌啶-1-基)-黄嘌呤(参照 WO 2005/085246, 实施例 1(30)):
[0238]



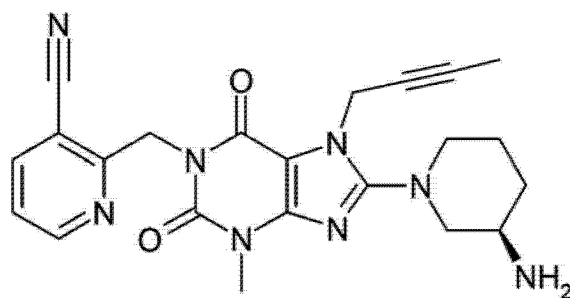
[0239] • 1-(2-氰基-苄基)-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-((R)-3-氨基-哌啶-1-基)-黄嘌呤(参照 WO 2005/085246, 实施例 1(39)):
[0240]



[0241] • 1-[(4-甲基-喹啉-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-[(S)-(2-氨基-丙基)-甲基氨基]-黄嘌呤(参照 WO 2006/029769, 实施例 2(4)):
[0242]

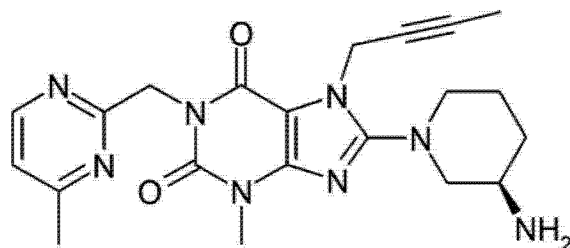


[0243] • 1-[(3-氰基-吡啶-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-((R)-3-氨基-哌啶-1-基)-黄嘌呤(参照 WO 2005/085246, 实施例 1(52)):
[0244]



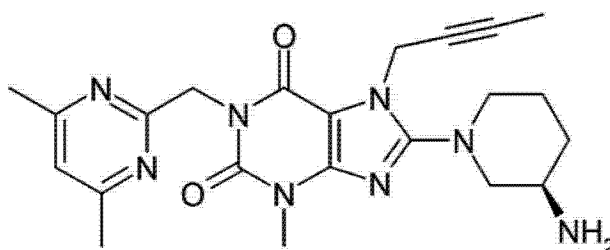
[0245] • 1-[(4-甲基-嘧啶-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-((R)-3-氨基-哌啶-1-基)-黄嘌呤(参照 WO 2005/085246, 实施例 1(81)):

[0246]



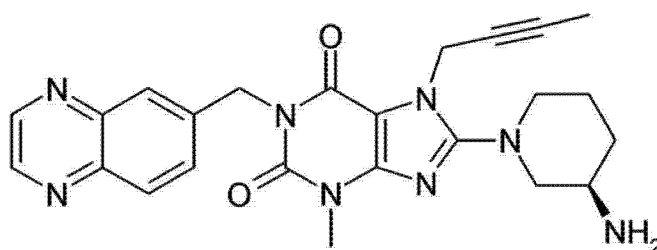
[0247] • 1-[(4,6-二甲基-嘧啶-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-((R)-3-氨基-哌啶-1-基)-黄嘌呤(参照 WO 2005/085246, 实施例 1(82)):

[0248]



[0249] • 1-[(喹啉-6-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-((R)-3-氨基-哌啶-1-基)-黄嘌呤(参照 WO 2005/085246, 实施例 1(83)):

[0250]

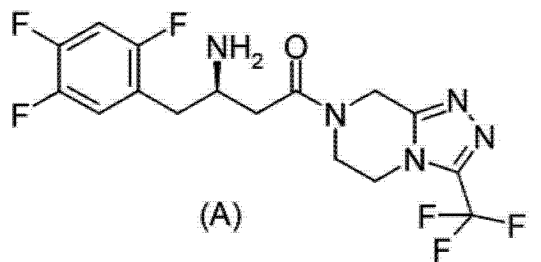


[0251] 在本发明实施方式 A 的上述 DPP-4 抑制剂中,更优选的 DPP-4 抑制剂为 1-[(4-甲基-喹啉-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-((R)-3-氨基-哌啶-1-基)-黄嘌呤,特别是其游离碱(其还称为利拉利汀或 BI 1356)。

[0252] 作为其它 DPP-4 抑制剂,可以提及以下化合物:

[0253] - 西他列汀(MK-0431),其具有以下结构式 A,其为 (3R)-3-氨基-1-[3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟苯基)丁-1-酮,还称为 (2R)-4-氧代-4-[3-(三氟甲基)-5,6-二氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基]-1-(2,4,5-三氟苯基)丁-2-胺,

[0254]



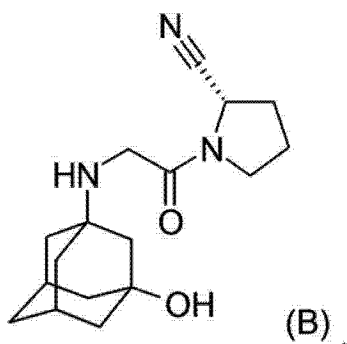
[0255] 在一个实施方式中,西他列汀呈其磷酸二氢盐的形式,即磷酸西他列汀。在另一个实施方式中,磷酸西他列汀呈结晶无水合物或单水合物的形式。此类实施方式的一种为磷酸西他列汀单水合物。西他列汀游离碱及其药学上可接受的盐公开在美国专利 6,699,871 中和公开在 WO 03/004498 的实施例 7 中。结晶磷酸西他列汀单水合物公开在 WO 2005/003135 和 WO 2007/050485 中。

[0256] 因此,例如关于有关该化合物或其盐的制备、配制或使用方法的细节,可参考这些文献。

[0257] 西他列汀的片剂制剂可以商品名 **Januvia**[®] 购得。西他列汀 / 二甲双胍组合的片剂制剂可以商品名 **Janumet**[®] 购得。

[0258] - 维格列汀 (LAF-237), 其具有以下结构式 B, 其为 (2S)-{[(3-羟基金刚烷-1-基)氨基]乙酰基}吡咯烷-2-甲腈, 还称为 (S)-1-[(3-羟基-1-金刚烷基)氨基]乙酰基-2-氰基-吡咯烷,

[0259]



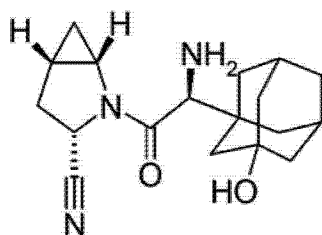
[0260] 维格列汀具体公开在美国专利 6,166,063 中和公开在 WO 00/34241 的实施例 1 中。维格列汀的具体盐公开在 WO 2007/019255 中。维格列汀的结晶形式以及维格列汀片剂制剂公开在 WO 2006/078593 中。维格列汀可如 W000/34241 或 WO 2005/067976 中所述配制。改良释放的维格列汀制剂公开在 WO 2006/135723 中。

[0261] 因此,例如关于有关该化合物或其盐的制备、配制或使用方法的细节,可参考这些文献。

[0262] 维格列汀的片剂制剂可以商品名 **Galvus**[®] 购得。维格列汀 / 二甲双胍组合的片剂制剂可以商品名 **Eucreas**[®] 购得。

[0263] - 沙格列汀 (BMS-477118), 其具有以下结构式 C, 其为 (1S, 3S, 5S)-2-[(2S)-2-氨基-2-(3-羟基金刚烷-1-基)乙酰基]-2-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-甲腈, 还称为 (S)-3-羟基金刚烷基甘氨酸-L-顺式-4,5-亚甲基吡咯烷-2-甲腈 (methanoproline nitrile),

[0264]



(C)

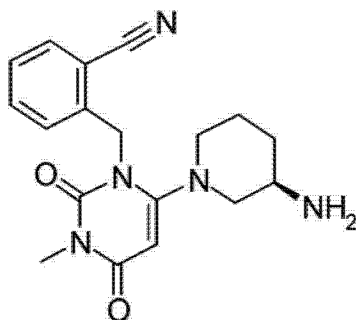
[0265] 沙格列汀具体公开在美国专利 6,395,767 和 WO 01/68603 的实施例 60 中。

[0266] 在一个实施方式中,沙格列汀呈其 HCl 盐或其单苯甲酸盐形式,如 WO2004/052850 中所公开。在另一个实施方式中,沙格列汀呈游离碱形式。在另一个实施方式中,沙格列汀呈游离碱的单水合物形式,如 WO 2004/052850 中所公开。沙格列汀的 HCl 盐和游离碱的结晶形式公开在 WO 2008/131149 中。制备沙格列汀的方法还公开在 WO 2005/106011 和 WO 2005/115982 中。沙格列汀可以片剂形式配方,如 WO 2005/117841 中所述。

[0267] 因此,例如关于有关该化合物或其盐的制备、配制或使用方法的细节,可参考这些文献。

[0268] -阿格列汀 (SYR-322),其具有以下结构式 E,其为 2-((6-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-3-甲基-2,4-二氧化-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基)甲基)苄腈

[0269]



(E)

[0270] 阿格列汀具体公开在 US 2005/261271、EP 1586571 和 WO 2005/095381 中。

[0271] 在一个实施方式中,阿格列汀呈其苯甲酸盐、其盐酸盐或其甲磺酸盐的形式,各如 WO 2007/035629 中所公开。此类实施方式的一种为苯甲酸阿格列汀。苯甲酸阿格列汀的多晶型公开在 WO 2007/035372 中。制备阿格列汀的方法公开在 WO 2007/112368 中且特别公开在 WO 2007/035629 中。阿格列汀(即其苯甲酸盐)可以片剂形式配制并给药,如 WO 2007/033266 中所述。阿格列汀/吡格列酮的固体制剂及其制备和用途公开在 WO 2008/093882 中。阿格列汀/二甲双胍的固体制剂及其制备和用途公开在 WO 2009/011451 中。

[0272] 因此,例如关于有关该化合物或其盐的制备、配制或使用方法的细节,可参考这些文献。

[0273] -(2S)-1-[[2-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基)-乙基氨基]-乙酰基]-吡咯烷-2-甲腈或其药学上可接受的盐,优选为甲磺酸盐,或

[0274] (2S)-1-{[1,1-二甲基-3-(4-吡啶-3-基-咪唑-1-基)-丙基氨基]-乙酰基}-吡咯烷-2-甲腈或其药学上可接受的盐:

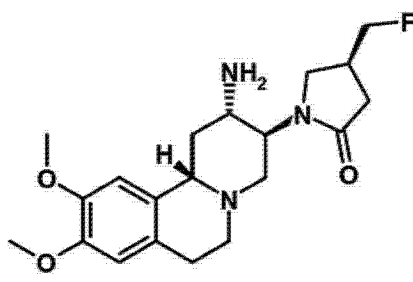
[0275] 这些化合物及其制备方法公开在 WO 03/037327 中。

[0276] 前一化合物的甲磺酸盐以及其结晶多晶型公开在 WO 2006/100181 中。后一化合物的富马酸盐以及其结晶多晶型公开在 WO 2007/071576 中。这些化合物可以药物组合物形式配制,如 WO 2007/017423 中所述。

[0277] 因此,例如关于有关这些化合物或其盐的制备、配制或使用方法的细节,可参考这些文献。

[0278] -(S)-1-((2S,3S,11bS)-2-氨基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-基)-4-氟甲基-吡咯烷-2-酮(还称为卡格列汀(carmegliptin))或其药学上可接受的盐:

[0279]



[0280] 该化合物及其制备方法公开在 WO 2005/000848 中。制备此化合物(尤其是其二盐酸盐)的方法还公开在 WO 2008/031749、WO 2008/031750 和 WO2008/055814 中。此化合物可以药物组合物形式配制,如 WO 2007/017423 中所述。

[0281] 因此,例如关于有关该化合物或其盐的制备、配制或使用方法的细节,可参考这些文献。

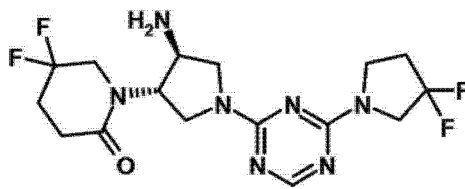
[0282] -(3,3-二氟吡咯烷-1-基)-((2S,4S)-4-(4-(嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)吡咯烷-2-基)甲酮(还称为戈塞列汀(gosogliptin))或其药学上可接受的盐:

[0283] 该化合物及其制备方法公开在 WO 2005/116014 和 US 7291618 中。

[0284] 因此,例如关于有关该化合物或其盐的制备、配制或使用方法的细节,可参考这些文献。

[0285] -(1((3S,4S)-4-氨基-1-(4-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)-1,3,5-三嗪-2-基)吡咯烷-3-基)-5,5-二氟哌啶-2-酮或其药学上可接受的盐:

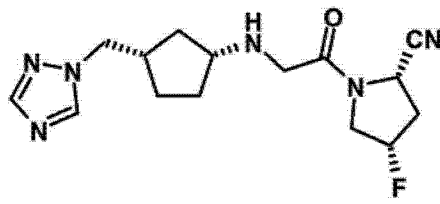
[0286]



[0287] 该化合物及其制备方法公开在 WO 2007/148185 和 US 20070299076 中。因此,例如关于有关该化合物或其盐的制备、配制或使用方法的细节,可参考这些文献。

[0288] -(2S,4S)-1-{2-[(3S,1R)-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基甲基)环戊基氨基]-乙酰基}-4-氟吡咯烷-2-甲腈(也称为美格列汀(melogliptin))或其药学上可接受的盐:

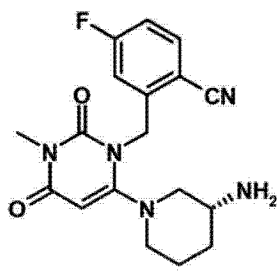
[0289]



[0290] 该化合物及其制备方法公开在 WO 2006/040625 和 WO 2008/001195 中。具体要求保护的盐包括甲磺酸盐和对甲苯磺酸盐。因此,例如关于有关该化合物或其盐的制备、配制或使用方法的细节,可参考这些文献。

[0291] (R) -2-[6-(3-氨基-哌啶-1-基)-3-甲基-2,4-二氧代-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基甲基]-4-氟-苄腈或其药学上可接受的盐:

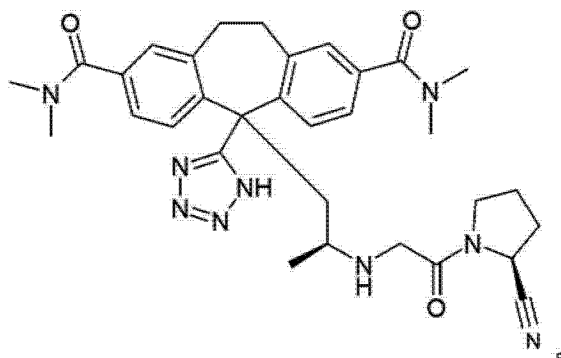
[0292]



[0293] 该化合物及其制备方法和用途公开在 WO 2005/095381、US2007060530、WO 2007/033350、WO 2007/035629、WO 2007/074884、WO2007/112368、WO 2008/033851、WO 2008/114800 和 WO 2008/114807 中。具体要求保护的盐包括琥珀酸盐 (WO 2008/067465)、苯甲酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐、 (R) -扁桃酸盐和盐酸盐。因此,例如关于有关该化合物或其盐的制备、配制或使用方法的细节,可参考这些文献。

[0294] $-5-\{(S)-2-[2-((S)-2-氰基-吡咯烷-1-基)-2-氧代-乙基氨基]-丙基\}-5-(1H-四唑-5-基)-10,11-二氢-5H-二苯并[a,d]环庚三烯-2,8-二甲酸双-二甲酰胺或其药学上可接受的盐:$

[0295]



[0296] 该化合物及其制备方法公开在 WO 2006/116157 和 US 2006/270701 中。因此,例如关于有关该化合物或其盐的制备、配制或使用方法的细节,可参考这些文献。

[0297] $-3-\{(2S,4S)-4-[4-(3-甲基-1-苯基-1H-吡唑-5-基)哌嗪-1-基]吡咯烷-2-基羰基\}噻唑烷$ (还称为特力列汀 (teneligliptin)) 或其药学上可接受的盐:

[0298] 该化合物及其制备方法公开在 WO 02/14271 中。具体盐公开在 WO2006/088129 和

WO 2006/118127 中（尤其包括盐酸盐、氢溴酸盐）。使用此化合物的组合疗法公开在 WO 2006/129785 中。因此，例如关于有关该化合物或其盐的制备、配制或使用方法的细节，可参考这些文献。

[0299] -[(2R)-1-[(3R)-吡咯烷-3-基氨基]乙酰基]吡咯烷-2-基]硼酸（还称为度格列汀（dutogliptin））或其药学上可接受的盐：

[0300] 该化合物及其制备方法公开在 WO 2005/047297、WO 2008/109681 和 WO 2009/009751 中。具体盐公开在 WO 2008/027273 中（包括柠檬酸盐、酒石酸盐）。该化合物的制剂公开在 WO 2008/144730 中。度格列汀（作为酒石酸盐）与二甲双胍的制剂公开在 WO 2009/091663 中。因此，例如关于有关该化合物或其盐的制备、配制或使用方法的细节，可参考这些文献。

[0301] -(2S, 4S)-1-[2-[(4-乙氧基羰基二环[2.2.2]辛-1-基)氨基]乙酰基]-4-氟吡咯烷-2-甲腈或其药学上可接受的盐：

[0302] 该化合物及其制备方法公开在 WO 2005/075421、US 2008/146818 和 WO2008/114857 中。因此，例如关于有关该化合物或其盐的制备、配制或使用方法的细节，可参考这些文献。

[0303] -2-({6-[(3R)-3-氨基-3-甲基哌啶-1-基]-1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲基)-4-氟苄腈或其药学上可接受的盐，或 6-[(3R)-3-氨基-哌啶-1-基]-5-(2-氯-5-氟-苄基)-1,3-二甲基-1,5-二氢-吡咯并[3,2-d]嘧啶-2,4-二酮或其药学上可接受的盐：

[0304] 这些化合物及其制备方法分别公开在 WO 2009/084497 和 WO2006/068163 中。使用后者化合物的组合疗法公开在 WO 2009/128360 中。因此，例如关于有关这些化合物或其盐的制备、配制或使用方法的细节，可参考这些文献。

[0305] -(S)-2-甲基吡咯并[1,5-a]嘧啶-6-甲酸{2-[(2-氰基吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基氨基]-2-甲基丙基}酰胺（也称为 anagliptin）或其药学上可接受的盐：

[0306] 该化合物及其制备方法公开在 WO 2004/067509 中。使用该化合物的组合疗法公开在 WO 2009/139362 中。因此，例如关于有关这些化合物或其盐的制备、配制或使用方法的细节，可参考这些文献。

[0307] 优选地，所述 DPP-4 抑制剂选自组 G2，其由利拉利汀、西他列汀、维格列汀、阿格列汀、沙格列汀、卡格列汀（carmegliptin）、戈塞列汀、特力列汀、美格列汀和度格列汀，或上述一种 DPP-4 抑制剂的药学上可接受的盐，或其前药组成。

[0308] 更优选的 DPP-4 抑制剂选自组 G2，其由利拉利汀、西他列汀、维格列汀、阿格列汀、沙格列汀、特力列汀和度格列汀，或上述一种 DPP-4 抑制剂的药学上可接受的盐，或其前药组成。

[0309] 本发明尤其优选的 DPP-4 抑制剂为利拉利汀。如本文所用的术语“利拉利汀”是指利拉利汀及其药学上可接受的盐，包括其水合物和溶剂合物，及其结晶形式。结晶形式描述于 WO 2007/128721 中。制备利拉利汀的方法描述于例如专利申请 WO 2004/018468 和 WO 2006/048427 中。利拉利汀与结构上相当的 DPP-4 抑制剂不同，因为其在单一疗法中和/或当其与本发明的第二种以及任选地第三种抗糖尿病药组合使用时，合并了特殊效能和长效作用与有利的药理学特性、受体选择性和有利的副作用性质或产生出乎意料的治疗优势或

改善。

[0310] 为避免任何疑问,上文引用的与具体 DPP-4 抑制剂相关的前述各文献的公开内容以其全文引入本文作为参考。

[0311] 在本发明的一个方面中,本发明的药物组合物、方法和用途涉及包含 DPP-4 抑制剂作为单一活性成分(即同时不存在第二种和第三种抗糖尿病药)的那些组合物,和/或,涉及单独使用 DPP-4 抑制剂的单一疗法。

[0312] 在本发明的另一个方面,本发明的药物组合物、组合、方法和用途涉及包含 DPP-4 抑制剂和第二种抗糖尿病药作为单独活性成分(即不存在第三种抗糖尿病药)的那些组合物或组合,和/或,涉及使用 DPP-4 抑制剂和第二种抗糖尿病药的双重组合治疗。

[0313] 在本发明的另一个方面,本发明的药物组合物、组合、方法和用途涉及包含 DPP-4 抑制剂、第二种和第三种抗糖尿病药的组合物或组合,和/或,涉及使用 DPP-4 抑制剂、第二种和第三种抗糖尿病药的三重组合治疗。

[0314] 另外,本发明的 DPP-4 抑制剂进一步的特征在于:所述 DPP-4 抑制剂不显著损伤具有慢性肾功能不全(例如轻度、中度或重度肾损伤或末期肾病)的 II 型糖尿病患者的肾小球和/或肾小管的功能,和/或所述 DPP-4 抑制剂不需要在具有肾功能损伤(例如轻度、中度或重度肾损伤或末期肾病)的 II 型糖尿病患者中调整剂量。

[0315] 所述第二种抗糖尿病药和(若存在的)第三种抗糖尿病药选自组 G3,其由双胍、噻唑烷二酮、磺酰脲、列奈、 α -葡萄糖苷酶抑制剂、GLP-1 或 GLP-1 类似物和胰岛素或胰岛素类似物,或其药学上可接受的盐组成。在下面公开了关于第二种和/或第三种抗糖尿病药的优选实施方式。

[0316] 组 G3 包括双胍。双胍的实例为二甲双胍、苯乙双胍和丁福明。优选的双胍为二甲双胍。DPP-4 抑制剂组合双胍,尤其是二甲双胍,可提供更有效的血糖控制和/或可与双胍一起作用以(例如)降低体重,其具有例如通常与 II 型糖尿病有关的对代谢综合征的总体有益作用。

[0317] 如本文所用的术语“二甲双胍”是指二甲双胍或其药学上可接受的盐,例如盐酸盐、二甲双胍(2:1)富马酸盐和二甲双胍(2:1)琥珀酸盐、氢溴酸盐、对氯苯氧基乙酸盐或双羟萘酸盐(embonate),及其它已知的一元或二元羧酸的二甲双胍盐。本文所用的二甲双胍优选二甲双胍盐酸盐。

[0318] G3 组包含噻唑烷二酮。噻唑烷二酮(TZD)的实例为吡格列酮和罗格列酮。TZD 疗法与体重增加和脂肪再分布相关。此外,TZD 引起体液潴留且禁用于充血性心力衰竭患者。以 TZD 长期治疗还与骨折风险增加相关。DPP-4 抑制剂组合噻唑烷二酮(尤其是吡格列酮)可提供更有效的血糖控制和/或可使 TZD 治疗的副作用降至最小。

[0319] 如本文所用的术语“吡格列酮”是指吡格列酮,包括其对映异构体、其混合物和/或其外消旋体,或其药学上可接受的盐,例如盐酸盐。

[0320] 如本文所用的术语“罗格列酮”是指罗格列酮,包括其对映异构体、其混合物及其外消旋体,或其药学上可接受的盐,例如马来酸盐。

[0321] G3 组包含磺酰脲。磺酰脲的实例为格列本脲、甲苯磺丁脲、格列美脲、格列吡嗪、格列喹酮、格列波脲、格列本脲、格列派特和格列齐特。优选的磺酰脲为甲苯磺丁脲、格列喹酮、格列本脲和格列美脲,尤其是格列本脲和格列美脲。因为磺酰脲的有效性随治疗过程

而耗尽,所以 DPP-4 抑制剂与磺酰脲的组合就更佳的血糖控制而言可向患者提供额外的益处。另外,以磺酰脲治疗通常使得体重随治疗过程逐渐增加,且 DPP-4 抑制剂可使磺酰脲的治疗的此副作用降至最小和 / 或改善代谢综合征。而且, DPP-4 抑制剂与磺酰脲的组合可将高血糖症降至最低,而这是磺酰脲的另一不需要的副作用。磺酰脲还可导致较轻微的低血糖症,而该组合还使得磺酰脲的剂量降低。

[0322] 如本文所用的组“格列本脲”、“格列美脲”、“格列喹酮”、“格列波脲”、“格列齐特”、“格列派特”、“甲苯磺丁脲”和“格列吡嗪”的各术语分别指各活性药物或其药学上可接受的盐。

[0323] G3 组包含列奈。列奈的实例为那格列奈、瑞格列奈和米格列奈。因为其有效性随治疗过程而耗尽,所以 DPP-4 抑制剂与美格列奈的组合就更佳的血糖控制而言可向患者提供额外的益处。另外,以美格列奈治疗通常使得体重随治疗过程逐渐增加,且 DPP-4 可使美格列奈的治疗的此副作用降至最小和 / 或改善代谢综合征。而且, DPP-4 抑制剂与美格列奈的组合可将高血糖症降至最低,而这是美格列奈的另一不需要的副作用。美格列奈还可导致较轻微和低血糖症,而该组合还使得美格列奈的剂量降低。

[0324] 如本文所用的术语“那格列奈”是指那格列奈,包括其对映异构体、其混合物及其外消旋体,或其药学上可接受的盐和酯。

[0325] 如本文所用的术语“瑞格列奈”是指瑞格列奈,包括其对映异构体、其混合物及其外消旋体,或其药学上可接受的盐和酯。

[0326] G3 组包含 α -葡萄糖苷酶抑制剂。 α -葡萄糖苷酶抑制剂的实例为阿卡波糖、伏格列波糖和米格列醇。DPP-4 抑制剂和 α -葡萄糖苷酶抑制剂的组合的额外益处可能与例如在较低剂量的各别药物下更有效的血糖控制有关,和 / 或与降低 α -葡萄糖苷酶抑制剂的不需要的肠胃副作用有关。

[0327] 如本文所用的组“阿卡波糖”、“伏格列波糖”和“米格列醇”的各术语分别指各活性药物或其药学上可接受的盐。

[0328] G3 组包含 GLP-1 类似物的抑制剂。GLP-1 类似物的实例为艾塞那肽(exenatide)、利拉鲁肽(liraglutide)、他司鲁肽(taspoglutide)、塞马鲁肽(semaglutide)、阿必鲁肽(albiglutide)和利司那肽(lixisenatide)。DPP-4 抑制剂和 GLP-1 类似物的组合可在例如各别药物的较低剂量下实现良好的血糖控制。此外, GLP-1 类似物降低体重的能力可与 DPP-4 抑制剂的性质积极地共同作用。另一个方面,当低剂量的 GLP-1 类似物组合 DPP-4 抑制剂时,可减小副作用(例如恶心、胃肠道副作用如呕吐)。

[0329] 如本文所用的组“艾塞那肽”、“利拉鲁肽”、“他司鲁肽”、“塞马鲁肽”、“阿必鲁肽”和“利司那肽”的各术语分别指各活性药物或其药学上可接受的盐。

[0330] 在一个实施方式(实施方式 E1)中,本发明药物组合物、组合、方法和用途涉及其中 DPP-4 抑制剂和第二种抗糖尿病药的组合,其优选选自表 1 的那些组合。

[0331] 表 1

[0332]

DPP-4 抑制剂	第二种抗糖尿病药
选自实施方式 B	选自组 G3

选自实施方式 B	二甲双胍
选自实施方式 B	吡格列酮
选自实施方式 B	罗格列酮
选自实施方式 B	格列本脲
选自实施方式 B	格列美脲
选自实施方式 B	格列喹酮
选自实施方式 B	那格列奈
选自实施方式 B	瑞格列奈
选自实施方式 B	阿卡波糖
选自实施方式 B	伏格列波糖
选自实施方式 B	米格列醇
选自实施方式 B	艾塞那肽
选自实施方式 B	利拉鲁肽
选自实施方式 B	他司鲁肽
选自实施方式 B	塞马鲁肽
选自实施方式 B	阿必鲁肽
选自实施方式 B	利司那肽
利拉利汀	选自组 G3
利拉利汀	二甲双胍
利拉利汀	吡格列酮
利拉利汀	罗格列酮
利拉利汀	格列本脲
利拉利汀	格列美脲
利拉利汀	格列喹酮

利拉利汀	那格列奈
利拉利汀	瑞格列奈
利拉利汀	阿卡波糖
利拉利汀	伏格列波糖
利拉利汀	米格列醇
利拉利汀	艾塞那肽
利拉利汀	利拉鲁肽
利拉利汀	他司鲁肽
利拉利汀	塞马鲁肽
利拉利汀	阿必鲁肽
利拉利汀	利司那肽
西他列汀	选自组 G3
西他列汀	二甲双胍
西他列汀	吡格列酮
西他列汀	罗格列酮
西他列汀	格列本脲
西他列汀	格列美脲
西他列汀	格列喹酮
西他列汀	那格列奈
西他列汀	瑞格列奈
西他列汀	阿卡波糖
西他列汀	伏格列波糖
西他列汀	米格列醇
西他列汀	艾塞那肽

[0333]

[0334]

西他列汀	利拉鲁肽
西他列汀	他司鲁肽
西他列汀	塞马鲁肽
西他列汀	阿必鲁肽
西他列汀	利司那肽
维格列汀	选自组 G3
维格列汀	二甲双胍
维格列汀	吡格列酮
维格列汀	罗格列酮
维格列汀	格列本脲
维格列汀	格列美脲
维格列汀	格列喹酮
维格列汀	那格列奈
维格列汀	瑞格列奈
维格列汀	阿卡波糖
维格列汀	伏格列波糖
维格列汀	米格列醇
维格列汀	艾塞那肽
维格列汀	利拉鲁肽
维格列汀	他司鲁肽
维格列汀	塞马鲁肽
维格列汀	阿必鲁肽
维格列汀	利司那肽

阿格列汀	选自组 G3
阿格列汀	二甲双胍
阿格列汀	吡格列酮
阿格列汀	罗格列酮
阿格列汀	格列本脲
阿格列汀	格列美脲
阿格列汀	格列喹酮
阿格列汀	那格列奈
阿格列汀	瑞格列奈
阿格列汀	阿卡波糖
阿格列汀	伏格列波糖
阿格列汀	米格列醇
阿格列汀	艾塞那肽
阿格列汀	利拉鲁肽
阿格列汀	他司鲁肽
阿格列汀	塞马鲁肽
阿格列汀	阿必鲁肽
阿格列汀	利司那肽
沙格列汀	选自组 G3
沙格列汀	二甲双胍
沙格列汀	吡格列酮
沙格列汀	罗格列酮
沙格列汀	格列本脲
沙格列汀	格列美脲

沙格列汀	格列喹酮
沙格列汀	那格列奈
沙格列汀	瑞格列奈
沙格列汀	阿卡波糖
沙格列汀	伏格列波糖
沙格列汀	米格列醇
沙格列汀	艾塞那肽
沙格列汀	利拉鲁肽
沙格列汀	他司鲁肽
沙格列汀	塞马鲁肽
沙格列汀	阿必鲁肽
沙格列汀	利司那肽
卡格列汀	选自组 G3
卡格列汀	二甲双胍
卡格列汀	吡格列酮
卡格列汀	罗格列酮
卡格列汀	格列本脲
卡格列汀	格列美脲
卡格列汀	格列喹酮
卡格列汀	那格列奈
卡格列汀	瑞格列奈
卡格列汀	阿卡波糖
卡格列汀	伏格列波糖
卡格列汀	米格列醇

卡格列汀	艾塞那肽
卡格列汀	利拉鲁肽
卡格列汀	他司鲁肽
卡格列汀	塞马鲁肽
卡格列汀	阿必鲁肽
卡格列汀	利司那肽
美格列汀	选自组 G3
美格列汀	二甲双胍
美格列汀	吡格列酮
美格列汀	罗格列酮
美格列汀	格列本脲
美格列汀	格列美脲
美格列汀	格列喹酮
美格列汀	那格列奈
美格列汀	瑞格列奈
美格列汀	阿卡波糖
美格列汀	伏格列波糖
美格列汀	米格列醇
美格列汀	艾塞那肽
美格列汀	利拉鲁肽
美格列汀	他司鲁肽
美格列汀	塞马鲁肽
美格列汀	阿必鲁肽
美格列汀	利司那肽

度格列汀	选自组 G3
度格列汀	二甲双胍
度格列汀	吡格列酮
度格列汀	罗格列酮
度格列汀	格列本脲
度格列汀	格列美脲
度格列汀	格列喹酮
度格列汀	那格列奈
度格列汀	瑞格列奈
度格列汀	阿卡波糖
度格列汀	伏格列波糖
度格列汀	米格列醇
度格列汀	艾塞那肽
度格列汀	利拉鲁肽
度格列汀	他司鲁肽
度格列汀	塞马鲁肽
度格列汀	阿必鲁肽
度格列汀	利司那肽
戈塞列汀	选自组 G3
戈塞列汀	二甲双胍
戈塞列汀	吡格列酮
戈塞列汀	罗格列酮
戈塞列汀	格列本脲
戈塞列汀	格列美脲

戈塞列汀	格列喹酮
戈塞列汀	那格列奈
戈塞列汀	瑞格列奈
戈塞列汀	阿卡波糖
戈塞列汀	伏格列波糖
戈塞列汀	米格列醇
戈塞列汀	艾塞那肽
戈塞列汀	利拉鲁肽
戈塞列汀	他司鲁肽
戈塞列汀	塞马鲁肽
戈塞列汀	阿必鲁肽
戈塞列汀	利司那肽
特力列汀	选自组 G3
特力列汀	二甲双胍
特力列汀	吡格列酮
特力列汀	罗格列酮
特力列汀	格列本脲
特力列汀	格列美脲
特力列汀	格列喹酮
特力列汀	那格列奈
特力列汀	瑞格列奈
特力列汀	阿卡波糖
特力列汀	伏格列波糖
特力列汀	米格列醇

特力列汀	艾塞那肽
特力列汀	利拉鲁肽
特力列汀	他司鲁肽
特力列汀	塞马鲁肽
特力列汀	阿必鲁肽
特力列汀	利司那肽

[0335]

[0336]

[0337]

[0338]

[0339] 在具体实施方式（实施方式 E2）中，本发明药物组合物、组合、方法和用途涉及其中 DPP-4 抑制剂为利拉利汀的那些组合。根据实施方式 E2，所述第二种抗糖尿病药优选选自表 2。

[0340] 表 2

[0341]

实施方式	第二种抗糖尿病药
E2. 1	选自组 G3
E2. 2	二甲双胍
E2. 3	吡格列酮
E2. 4	罗格列酮
E2. 5	格列本脲
E2. 6	格列美脲
E2. 7	格列喹酮
E2. 8	那格列奈
E2. 9	瑞格列奈
E2. 10	阿卡波糖
E2. 11	伏格列波糖

E2. 12	米格列醇
E2. 13	艾塞那肽
E2. 14	利拉鲁肽
E2. 15	他司鲁肽
E2. 16	塞马鲁肽
E2. 17	阿必鲁肽
E2. 18	利司那肽
E2. 19	胰岛素或胰岛素类似物
E2. 20	GLP-1 或 GLP-1 类似物

[0342]

[0343] 与单独使用 DPP-4 抑制剂或第二种或第三种抗糖尿病药的单一疗法（例如二甲双胍单一疗法）或使用第二种和第三种抗糖尿病药的双重疗法相比，DPP-4 抑制剂与第二种以及任选地第三种抗糖尿病药的组合可改善血糖控制，尤其在本文所述患者中的血糖控制。此外，与使用 DPP-4 抑制剂和第二种或第三种抗糖尿病药之一或使用第二种和第三种抗糖尿病药的组合疗法相比，本发明的 DPP-4 抑制剂和第二种和第三种抗糖尿病药的三重组可改善血糖控制，尤其在本文所述患者中的血糖控制。血糖控制改善定义为血糖降低增加和 HbA1c 减少增加。对于患者（尤其本文所述的患者）中的单一疗法，通过给药高于特定最高剂量的药物不能进一步显著地改善血糖控制。此外，鉴于潜在的副作用，可能不希望长期使用最高剂量治疗。因此，通过使用 DPP-4 抑制剂或第二种或第三种抗糖尿病药之一的单一疗法不能在所有患者中达到令人满意的血糖控制。当单一疗法不能取得完全血糖控制时，可能需要双重疗法。甚至仅使用两种选自 DPP-4 抑制剂和第二种和第三种抗糖尿病药的药物的组合疗法还不能在所有患者中产生完全血糖控制和 / 或长期产生完全血糖控制。当双重疗法不能取得完全血糖控制时，可能需要三重疗法。在这些血糖控制仍不足的患者中，糖尿病可能继续进展且可能出现与糖尿病有关的并发症，例如大血管并发症。与单一疗法或分别使用一种或两种组合伴用药物（combination partner）的双重疗法相比，本发明的药物组合物或组合以及本发明的方法使更多患者的 HbA1c 值降低至所需目标范围，例如 <7% 且优选 <6.5%，且治疗性处理时间更长，例如在双重或三重组合治疗的情况下。

[0344] 此外，本发明 DPP-4 抑制剂和第二种以及任选地第三种治疗剂的组合允许降低 DPP-4 抑制剂或第二种或第三种抗糖尿病药或甚至两种或三种活性成分的剂量。剂量降低对患者有益，否则其可能遭受使用较高剂量的一种或多种活性成分的疗法的副作用、尤其是第二种和 / 或第三种抗糖尿病药引起的副作用。因此，本发明的药物组合以及本发明的方法可显示较少副作用，因此使疗法更耐受且改善患者对治疗的顺应性。

[0345] 本发明的 DPP-4 抑制剂可（通过升高活性 GLP-1 的含量）降低患者中高血糖素的

分泌。因此,这将限制肝葡萄糖的生成。另外,通过 DPP-4 抑制剂产生的 GLP-1 含量的活性升高将对 β 细胞再生和新生具有有益作用。DPP-4 抑制剂的所有这些特征可使本发明的药物组合物或组合或方法十分有用和在治疗上相关。

[0346] 当本发明提及需要治疗或预防的患者时,其主要指人的治疗和预防,但药物组合物还可相应用于哺乳动物的兽医学中。在本发明范围中,成人患者优选年龄为 18 岁或以上的人。同样在本发明范围中,患者为青少年,即年龄为 10 至小于 18 岁、优选年龄为 13 至小于 18 岁的人。

[0347] 在一个实施方式中,需要本文所述的治疗或预防的患者可以通过确定他们是否在一个或多个与代谢疾病有关的基因中具有变异(例如多态性)和/或他们是否在一个或多个选自 TCF7L2、KCNJ11、PPARG 和 GLP1R 的基因中具有变异(例如多态性),尤其是确定他们是否具有本文所述的 TCF7L2 风险基因型。

[0348] 在另一个实施方式中,需要本文所述的治疗或预防的患者可以通过确定他们是否具有各自的野生基因型,尤其是确定他们是否具有本文所述的 TCF7L2 野生基因型。

[0349] 需要本文所述的治疗或预防的患者的具体亚群,是指在编码 TCF7L2 的基因中具有一个或多个单核苷酸多态性(SNP),尤其是选自 rs7903146、rs12255372 和 rs10885406,尤其是 rs7903146 的 SNP 的那些患者,更具体地,指携带 TCF7L2 的至少一个 T 等位基因 SNP rs7903146,即所述 CT 基因型或 TT 基因型的那些患者。

[0350] 需要本文所述的治疗或预防的患者另一具体亚群,是指携带 TCF7L2rs7903146CC 野生基因型的那些患者。

[0351] 因此,在本发明的一个方面中,本发明的治疗或预防适合需要该治疗或预防的那些患者,所述患者被诊断为在一个或多个与代谢疾病有关的基因中具有变异(例如多态性)和/或在一个或多个选自 TCF7L2、KCNJ11、PPARG 和 GLP1R 的基因中具有变异(例如 SNP),尤其具有本文所述的 TCF7L2 风险基因型。

[0352] 在本发明的另一个方面中,本发明的治疗或预防尤其适合需要该治疗或预防的那些患者,所述患者被诊断为具有本文所述的 TCF7L2 野生基因型。

[0353] 在本发明的有关小方面中,本发明的治疗或预防适合需要该治疗或预防的那些患者,所述患者被诊断为在编码 TCF7L2 的基因中具有一个或多个单核苷酸多态性(SNP),例如至少一个选自 rs7903146、rs12255372 和 rs10885406,例如 rs7903146 的 SNP,具体地,携带至少一个 rs7903146 的 T 等位基因(即 CT 或 TT 基因型),其中,更具体地,携带一个 rs7903146 的 T 等位基因(即 CT 风险基因型)或,次之,携带两个 rs7903146 的 T 等位基因(即 TT 高风险基因型)。

[0354] 在本发明的另一个小方面中,本发明的治疗或预防尤其有利于需要该治疗或预防的那些患者,所述患者被诊断携带两个野生型 TCF7L2 的 rs7903146 的 C 等位基因(即 CC 基因型)。

[0355] 在本发明的一个实施方式中,本发明的治疗或预防适于需要该治疗或预防的患者,这些患者经诊断具有一种或多种选自以下的病症:超重和肥胖症,尤其是 I 级肥胖症、II 级肥胖症、III 级肥胖症、内脏肥胖症和腹部肥胖症。此外,本发明的治疗或预防有利地适于禁忌体重增加的患者。例如由于给药第二种和/或第三种抗糖尿病药,疗法的任何增加体重的效应可能因此而减弱或甚至消除。

[0356] 在本发明的另一个实施方式中,本发明的药物组合物或组合显示极佳的血糖控制有效性,尤其是在降低空腹血浆葡萄糖、餐后血浆葡萄糖和 / 或糖基化血红蛋白 (HbA1c) 方面。通过给药本发明的药物组合物或组合,可达到的 HbA1c 降低大于或等于优选 1.0%,更优选大于或等于 2.0%,甚至更优选大于或等于 3.0%,且降低尤其在 1.0% 至 3.0% 的范围内。

[0357] 此外,本发明的方法和 / 或用途可用于显示一种、两种或多种如下病症的患者:

[0358] (a) 空腹血糖或血清葡萄糖浓度大于 110mg/dL 或大于 100mg/dL,尤其是大于 125mg/dL;

[0359] (b) 餐后血浆葡萄糖大于或等于 140mg/dL;

[0360] (c) HbA1c 值大于或等于 6.5%,尤其是大于或等于 7.0%,尤其是大于或等于 7.5%,甚至更尤其是大于或等于 8.0%。

[0361] 本发明还公开药物组合物或组合在用于改善患 II 型糖尿病或显示前期糖尿病的第一病征的患者的血糖控制中的用途。因此,本发明还包括糖尿病预防。因此,若在上述一种前期糖尿病病征出现后立即使用本发明的药物组合物或组合以改善血糖控制,则可延迟或预防显性 II 型糖尿病发作。

[0362] 此外,本发明的药物组合物或组合尤其适于治疗具有胰岛素依赖性的患者,即正在或将要经胰岛素或胰岛素衍生物或胰岛素替代物或包含胰岛素或其衍生物或替代物的制剂治疗或需要该治疗的患者。这些患者包括 II 型糖尿病患者和 I 型糖尿病患者。

[0363] 因此,根据本发明的一个实施方式,提供在需要的患者中改善血糖控制和 / 或降低空腹血浆葡萄糖、餐后血浆葡萄糖和 / 或糖基化血色素 HbA1c 的方法,所述患者经诊断患有葡萄糖耐量降低 (IGT)、空腹血糖异常 (IFG)、胰岛素抵抗、代谢综合征和 / 或 II 型或 I 型糖尿病,其特征在于将上下文定义的 DPP-4 抑制剂以及任选地第二种以及任选地第三种抗糖尿病药例如以组合给药于所述患者。

[0364] 根据本发明的另一个实施方式,提供作为饮食和运动的辅助手段的改善 II 型糖尿病患者、尤其成人患者的血糖控制的方法。

[0365] 此外,在本发明的具体实施方式中,本发明的治疗或预防方法和 / 或用途适于在一个或多个与代谢疾病有关的基因中具有变异 (例如多态性) 的那些患者和 / 或在一个或多个选自 TCF7L2、KCNJ11、PPARG 和 GLP1R 的基因中具有变异 (例如多态性) 的患者。

[0366] 在上下文中,上下文所述的患者的亚群是指 TCF7L2 风险基因型患者,例如指在编码 TCF7L2 的基因中具有一个或多个单核苷酸多态性 (SNP),尤其是至少一个选自 rs7903146、rs12255372 和 rs10885406,尤其是 rs7903146 的 SNP 的那些患者。更具体地,携带 TCF7L2 的至少一个 T 等位基因 SNP rs7903146,即所述 CT 基因型或 TT 基因型的那些患者,尤其是携带 TCF7L2 的两个 T 等位基因 SNP rs7903146,即所述 TT 基因型的患者,对胰腺 β 细胞中 TCF7L2 表达升高、胰岛素分泌异常、肠降血糖素作用、肝葡萄糖生成速度加快和 / 或糖尿病具有更强敏感性。所述 rs7903146 TCF7L2 的 T 等位基因与肠降血糖素激素的促胰岛素作用异常、降低血浆胰岛素和高血糖素的 24 小时概况、以及增加肝葡萄糖产生有关。

[0367] 因此,本发明还包括本发明的化合物、药物组合物或组合,其用于在以下患者中治疗和 / 或预防本文提及的那些疾病、障碍或病症:在编码 TCF7L2 的基因具有一个或多个单核苷酸多态性 (SNP),尤其是至少一个选自 rs7903146、rs12255372 和 rs10885406,

尤其是 rs7903146 的 SNP 的患者;更具体地,携带 TCF7L2 的至少一个 T 等位基因 SNP rs7903146,即所述 CT 基因型或 TT 基因型的那些患者,尤其是携带 TCF7L2 的一个 T 等位基因 SNP rs7903146,即所述 CT 基因型的那些患者,或者携带 TCF7L2 的两个 T 等位基因 SNP rs7903146,即所述 TT 基因型的患者。

[0368] 本文所述的 TCF7L2 风险基因型患者包括(但不限于)高加索人、北欧人,东亚人,印度人和/或非洲后裔的患者。

[0369] 本发明还包括在需要的患者中应用本发明的治疗和/或预防方法或用途,所述方法或用途包括确定所述患者是否在一个或多个选自 TCF7L2、KCNJ11、PPARG 和 GLP1R 的基因中具有变异(例如多态性),尤其确定所述患者是否具有本文所述的 TCF7L2 风险基因型的步骤。

[0370] 所述确定或诊断所述患者是否在一个或多个选自 TCF7L2、KCNJ11、PPARG 和 GLP1R 的基因中具有变异(例如多态性),尤其是所述患者是否具有本文所述的 TCF7L2 风险基因型,或者所述患者是否具有野生基因型,尤其是所述患者是否具有本文所述的 TCF7L2 野生基因型,可以用于在上下文所述的治疗和/或预防方法或用途(例如治疗糖尿病或改善血糖控制)中确定患者对使用 DPP-4 抑制剂(或使用本文定义的 DPP-4 抑制剂与第二种和/或第三种抗糖尿病药的组合)的治疗具有的有利治疗和/或预防响应的可能性(例如,可能性增加、降低,或无可能性),因此鉴定对该治疗敏感的受试者。

[0371] 因此,进一步地,在本发明的另一个实施方式中,提供在受试者(尤其是糖尿病患者)中确定对给药药理学上可接受量的 DPP-4 抑制剂(或本文所述的 DPP-4 抑制剂与第二种和/或第三种抗糖尿病药的组合)的有利响应的可能性(例如,增加、降低,或无可能性)的概率的方法,所述方法包括确定所述受试者是否在一个或多个选自 TCF7L2、KCNJ11、PPARG 和 GLP1R 的基因中具有变异(例如多态性),尤其是所述受试者是否具有本文所述的 TCF7L2 风险基因型,或者确定所述受试者是否具有 TCF7L2 野生基因型,尤其是测试所述受试者是否具有所述 TCF7L2 rs7903146CC 野生基因型的步骤。

[0372] 根据本发明的另一具体实施方式,本发明提供本发明的 DPP-4 抑制剂、药物组合物或组合,其用于上下文所述的治疗或预防方法(尤其用于治疗或预防 II 型糖尿病和/或肥胖症),所述方法包括:

[0373] (i) 鉴定对该治疗或预防方法敏感的受试者,所述鉴定包括测试所述受试者是否在一个或多个选自 TCF7L2、KCNJ11、PPARG 和 GLP1R 的基因中具有变异(例如多态性),尤其是所述受试者是否具有任一本文所述的 TCF7L2 风险基因型,更具体地为他/她是否在编码 TCF7L2 的基因中具有一个或多个单核苷酸多态性(SNP),尤其是至少一个选自 rs7903146、rs12255372 和 rs10885406,尤其是 rs7903146 的 SNP,例如所述受试者是否携带 TCF7L2 的至少一个 T 等位基因 SNP rs7903146,例如所述受试者是否具有 CT 基因型(即所述患者是否携带 TCF7L2 的两个 T 等位基因 SNP rs7903146)或所述受试者是否具有 TT 基因型(即所述患者是否携带 TCF7L2 的两个 T 等位基因 SNP rs7903146),或者测试所述受试者是否具有 TCF7L2 野生基因型,尤其是所述受试者是否具有 TCF7L2 rs7903146CC 野生基因型;并因此确定用 DPP-4 抑制剂、药物组合物或组合治疗性或预防性治疗所述受试者产生的有利响应(例如 HbA1c 中的有利变化)的可能性的概率;

[0374] 和

[0375] (ii) 向所述受试者给药有效量的所述 DPP-4 抑制剂、药物组合物或组合,其中所述受试者确定为具有因用 DPP-4 抑制剂、药物组合物或组合治疗性或预防性治疗所述受试者产生的有利响应(例如 HbA1c 中的有利变化)的可能性的概率。

[0376] 本发明还提供在需要的患者中应用的本发明的治疗和/或预防方法或用途,所述方法或用途包括以下步骤:

[0377] - 获得并分析来自具有 II 型糖尿病的个体的核酸样品,

[0378] - 确定用 DPP-4 抑制剂(优选利拉利汀),或所述 DPP-4 抑制剂与一种或多种其它活性物质(例如抗糖尿病药)的组合治疗的有效性和/或,任选地,其有利响应(例如在提供血糖控制方面,例如 HbA1c 中的有利变化)的可能性的概率,包括在患者的样品中检测在 TCF7L2 基因的 rs7903146 中的任一 TT 或 CT 或 CC 等位基因基因型,

[0379] 其中所述 TT、CT 或 CC 基因型的存在预示对所述治疗的有效性,和/或,任选地,

[0380] 其中所述 TT 基因型的存在预示对治疗的有利响应的可能性降低和/或所述 CC 基因型的存在预示对治疗的有利响应的可能性升高,并且

[0381] - 向所述个体给药治疗有效量的所述 DPP-4 抑制剂(优选利拉利汀),或者所述 DPP-4 抑制剂与一种或多种其它活性物质(例如抗糖尿病药)的组合。

[0382] 还发现,通过使用本发明的药物组合物或组合,可以达到血糖控制的改善,甚至在尤其是尽管使用第二种或第三种抗糖尿病药或第二种与第三种抗糖尿病药的组合疗法但血糖控制仍不足的那些患者中达到,例如尽管使用最大耐受剂量的二甲双胍、噻唑烷二酮(例如吡格列酮)或磺酰脲的口服单一疗法,或最大耐受剂量的二甲双胍与噻唑烷二酮(例如吡格列酮)的组合、二甲双胍与磺酰脲的组合、或者噻唑烷二酮(例如吡格列酮)与磺酰脲的组合而血糖控制仍不足的那些患者。

[0383] 还发现,通过使用本发明的组合,可以达到血糖控制的改善,甚至在尤其是尽管使用 DPP-4 抑制剂或 DPP-4 抑制剂与第二种或第三种抗糖尿病药的组合疗法但血糖控制仍不足的那些患者中达到,例如尽管使用最大耐受剂量的 DPP-4 抑制剂口服单一疗法,或最大耐受剂量的 DPP-4 抑制剂与第二种或第三种抗糖尿病药的双重组合而血糖控制仍不足的那些患者。

[0384] 二甲双胍的最大耐受剂量为例如 2000mg/天,1500mg/天(例如在亚洲国家)或 850mg,每天三次或任意同等剂量。

[0385] 因此,本发明的方法和/或用途在显示一种、两种或多种如下病症的那些患者中应用:

[0386] (a) 单独使用饮食和运动疗法但血糖控制仍不足;

[0387] (b) 尽管使用二甲双胍、噻唑烷二酮(例如吡格列酮)、磺酰脲、GLP-1 或 GLP-1 类似物,或胰岛素或胰岛素类似物的单一疗法,尤其尽管以最大耐受剂量的二甲双胍、噻唑烷二酮(例如吡格列酮)或磺酰脲的口服单一疗法但血糖控制仍不足;

[0388] (c) 尽管使用两种选自二甲双胍、噻唑烷二酮(例如吡格列酮)、磺酰脲、GLP-1 或 GLP-1 类似物,以及胰岛素或胰岛素类似物的药物,例如尽管使用选自二甲双胍/吡格列酮、二甲双胍/磺酰脲、二甲双胍/胰岛素、磺酰脲/吡格列酮、磺酰脲/胰岛素以及吡格列酮/胰岛素的双重组合的组合疗法但血糖控制仍不足;

[0389] 本发明的双重或三重组合方法和/或用途还在分别显示如下病症(d)或(e)的那

些患者中应用：

[0390] (d) 尽管使用 DPP-4 抑制剂的口服单一疗法，尤其尽管以最大耐受剂量的 DPP-4 抑制剂的口服单一疗法但血糖控制仍不足；

[0391] (e) 尽管使用 DPP-4 抑制剂与第二种或第三种抗糖尿病药（口服）组合治疗，尤其尽管以至少一种所述伴用组合药物的最大耐受剂量使用口服双重疗法但血糖控制仍不足。

[0392] 在本发明的一个实施方式中，药物组合物或组合适于治疗经诊断患有有一种或多种如下病症的患者：

[0393] - 胰岛素抵抗，

[0394] - 高胰岛素血症，

[0395] - 前期糖尿病，

[0396] - II 型糖尿病，尤其晚期 II 型糖尿病，

[0397] - I 型糖尿病。

[0398] 此外，本发明的药物组合物或组合尤其适于治疗经诊断患有有一种或多种如下病症的患者：

[0399] (a) 肥胖症（包括 I 级、II 级和 / 或 III 级肥胖症）、内脏肥胖症和 / 或腹部肥胖症，

[0400] (b) 甘油三酯血液含量 $\geq 150\text{mg/dL}$ ，

[0401] (c) 女性患者 HDL-胆固醇血液含量 $<40\text{mg/dL}$ 和男性患者 $<50\text{mg/dL}$ ，

[0402] (d) 收缩压 $\geq 130\text{mm Hg}$ 且舒张压 $\geq 85\text{mm Hg}$ ，

[0403] (e) 空腹血糖含量 $\geq 110\text{mg/dL}$ 或 $\geq 100\text{mg/dL}$ 。

[0404] 认为经诊断患有葡萄糖耐量降低 (IGT)、空腹血糖异常 (IFG)、胰岛素抵抗和 / 或代谢综合征的患者遭受心血管疾病（例如心肌梗塞、冠心病、心脏功能不全、血栓栓塞事件）形成的风险增加。本发明的血糖控制可使得心血管风险降低。

[0405] 此外，本发明的药物组合物和方法尤其适于治疗器官移植后的患者，尤其诊断具有一种或多种以下情形的患者：

[0406] (a) 年龄较高，尤其是高于 50 岁，

[0407] (b) 男性性别，

[0408] (c) 超重、肥胖症（包括 I 级、II 级和 / 或 III 级肥胖症）、内脏肥胖症和 / 或腹部肥胖症，

[0409] (d) 移植前糖尿病，

[0410] (e) 免疫抑制疗法。

[0411] 本发明的药物组合物或组合，尤其归因于其中的 DPP-4 抑制剂，显示良好的安全性状况。因此，本发明的治疗或预防可能用于禁忌使用另一抗糖尿病药（例如二甲双胍）的单一疗法和 / 或对治疗剂量的这些药物不耐受的患者。本发明的治疗或预防尤其对显示一种或多种如下病症或具有风险增加的一种或多种如下病症的患者可能有利：肾功能不全或肾病、心脏病、心力衰竭、肝病、肺病、乳酸性酸中毒的分解代谢状态 (catabolytic state) 和 / 或危险、或怀孕期或哺乳期女性患者。

[0412] 此外，可发现给药本发明的药物组合物或组合无低血糖症风险或低血糖症风险低。因此，本发明的治疗或预防还对显示低血糖症或患低血糖症的风险增加的患者有利。

[0413] 本发明的药物组合物或组合尤其适于在 II 型糖尿病患者中长期治疗或预防上下文所述的疾病和 / 或病症, 尤其适于其长期血糖控制。

[0414] 如上下文所用的术语“长期”表示对患者的治疗或向患者给药的时间长于 12 周, 优选长于 25 周, 甚至更优选长于 1 年。

[0415] 因此, 本发明的一个具体实施方式提供改善 (尤其是长期改善) II 型糖尿病患者、尤其是晚期 II 型糖尿病患者、尤其是还经诊断患有超重、肥胖症 (包括 I 级、II 级和 / 或 III 级肥胖症)、内脏肥胖症和 / 或腹部肥胖症的患者的血糖控制的治疗方法 (优选口服疗法)。

[0416] 当 DPP-4 抑制剂和第二种以及任选地第三种抗糖尿病药一起给药 (例如以单个制剂或以两个或三个独立的制剂同时给药) 时和 / 或当其交替给药 (例如以两个或三个独立的制剂依次给药) 时, 均观察到上述作用。

[0417] 在本发明内, 应当理解组合或组合的用途认为是分别 (separate)、依次 (sequential)、同时 (simultaneous)、并行 (concurrent)、按时间顺序交叉 (chronologically staggered) 或交替 (alternate) 地给药成分。应当理解所述 DPP-4 抑制剂和所述其它活性物质可在单一剂型或分别在不同剂型中给药。

[0418] 在本文中, 本发明含义内的“组合”或“组合的”还包括 (但不限于) 固定和非固定的形式和用途。

[0419] 应当理解, 欲向患者给药且在本发明治疗或预防中需要使用的本发明的药物组合物的量将随给药途径、需要治疗或预防的病症的性质和严重程度、患者年龄、体重和身体状况、伴用药物而变化, 且最终将由主治医生决定。然而, 一般而言, 药物组合物、组合或剂型中所包括的本发明 DPP-4 抑制剂以及任选地第二种和 / 或任选地第三种抗糖尿病药的量足以在给药时改善待治疗患者的血糖控制。

[0420] 公开了本发明的药物组合物和本发明的方法和用途中欲采用的 DPP-4 抑制剂、第二种和 / 或第三种抗糖尿病药的量的以下优选范围。这些范围是指就成人患者 (尤其例如体重为约 70kg 的人) 而言每天给药的量且可根据每天给药 2、3、4 次或 4 次以上及其它给药途径和患者年龄相应加以调整。剂量和量的范围针对各别活性部分计算。本发明的组合疗法中所使用的各别 DPP-4 抑制剂, 和 / 或各别第二种和 / 或第三种抗糖尿病药的剂量宜低于单一疗法或常规疗法中所使用的剂量, 从而避免那些药物用作单一疗法时引起的可能的毒性和不良副作用。

[0421] 在本发明范围内, 药物组合物或组合优选口服给药。其它给药形式也可能且描述于下文中。一种或多种包含 DPP-4 抑制剂和 / 或第二种和 / 或第三种抗糖尿病药的剂型优选为口服剂型或一般熟知的剂型。

[0422] 一般而言, 本发明的组合、组合方法和组合用途的 DPP-4 抑制剂的量优选在一般针对使用该 DPP-4 抑制剂的单一疗法推荐的量的 1/5 至 1/1 范围内。

[0423] 口服给药时, 利拉利汀的优选剂量范围为每天 0.5mg 至 10mg, 优选每天 2.5mg 至 10mg, 最优选每天 1mg 至 5mg。药物组合物中的量的优选范围为 0.5 至 10mg, 尤其是 1 至 5mg。具体剂量规格的实例为 1、2.5、5 或 10mg。活性成分的施用可每天进行多达 3 次, 优选每天 1 或 2 次。合适的利拉利汀制剂可为申请 WO 2007/128724 中所公开的那些制剂, 将该申请的公开内容全文引入本文作为参考。

[0424] 利拉利汀 / 二甲双胍 IR(快速释放)的双重固定剂量复方(片剂)的典型剂量规格为 2.5/500mg、2.5/850mg 和 2.5/1000mg,其可每天给药 1-3 次,尤其是每天两次。

[0425] 利拉利汀 / 二甲双胍 XR(延长释放)的双重固定剂量复方(片剂)的典型剂量规格为 5/500mg、5/1000mg 和 5/1500mg,其可每天给药 1-2 次,尤其是每天一次,优选在晚间伴餐服用,或者 2.5/500mg、2.5/750mg 和 2.5/1000mg,其可每天给药 1-2 次,优选每天一次两片,优选在晚间伴餐服用

[0426] 口服给药时,西他列汀的优选剂量范围为每天 10 至 200mg,尤其是每天 25 至 150mg。西他列汀的推荐剂量以活性部分(游离碱无水物)计算为每天一次 100mg 或每天两次 50mg。药物组合物中的量的优选范围为 10 至 150mg,尤其是 25 至 100mg。实例为 25、50、75 或 100mg。活性成分的施用可每天进行多达 3 次,优选每天 1 或 2 次。可相应计算西他列汀的盐、尤其是磷酸盐单水合物的等效量。肾衰竭患者优选使用调整剂量的西他列汀,例如 25 和 50mg。

[0427] 口服给药时,维格列汀的优选剂量范围为每天 10 至 150mg,尤其是每天 25 至 150mg、25 至 100mg、或 25 至 50mg、或 50 至 100mg。例如,维格列汀的每天给药为 50 或 100mg。药物组合物中的量的优选范围为 10 至 150mg,尤其是 25 至 100mg。实例为 25、50、75 或 100mg。活性成分的施用可每天进行多达 3 次,优选每天 1 或 2 次。

[0428] 口服给药时,阿格列汀的优选剂量范围为每天 5 至 250mg,尤其是每天 10 至 150mg。药物组合物中的量的优选范围为 5 至 150mg,尤其是 10 至 100mg。实例为 10、12.5、20、25、50、75 和 100mg。活性成分的施用可每天进行多达 3 次,优选每天 1 或 2 次。

[0429] 口服给药时,沙格列汀的优选剂量范围为每天 2.5 至 100mg,尤其是每天 2.5 至 50mg。药物组合物中的量的优选范围为 2.5 至 100mg,尤其是 2.5 至 50mg。实例为 2.5、5、10、15、20、30、40、50 和 100mg。活性成分的施用可每天进行多达 3 次,优选每天 1 或 2 次。

[0430] 口服给药时,度格列汀的优选剂量范围为每天 50 至 400mg,尤其是每天 100 至 400mg。药物组合物中的量的优选范围为 50 至 400mg。实例为 50、100、200、300 和 400mg。活性成分的施用可每天进行多达 3 次,优选每天 1 或 2 次。

[0431] 本发明 DPP-4 抑制剂的具体实施方式涉及口服给药的那些 DPP-4 抑制剂,其在低剂量水平为治疗有效的,例如在每患者每天 <100mg 或 <70mg,优选 <50mg,更优选 <30mg 或 <20mg,甚至更优选 1mg 至 10mg(需要时,分为 1 至 4 个单一剂量,优选 1 或 2 个单一剂量,其可为相同大小),尤其是 1mg 至 5mg(更具体为 5mg)的剂量水平,优选地,每天一次口服给药,更优选地在一天中任何时候,伴随或不伴随食物给药。因此,例如,在一天中任何时候,伴随或不伴随食物给药,日口服剂量 5mg 的 BI 1356 可以以每天一次给药方案给药(即 5mg BI 1356,每天一次)或以每天两次给药方案给药(即 2.5mg BI 1356,每天两次)。

[0432] 一般而言,本发明的组合、组合方法和组合用途中的第二种和/或第三种抗糖尿病药的量优选在一般针对使用该抗糖尿病药的单一疗法推荐的量的 1/5 至 1/1 范围内。使用低于单一疗法的剂量的各别第二种和/或第三种抗糖尿病药可使那些药物用作单一疗法时可能引起的毒性和不良副作用得以避免或最小化。

[0433] 口服给药时,二甲双胍的优选剂量范围为每天 250 至 3000mg,尤其是每天 500 至 2000mg。药物组合物中的量的优选范围相应为 250 至 1000mg,尤其是 500 至 1000mg 或 250 至 850mg。实例为 500、750、850 或 1000mg。这些量的给药优选为每天一次、每天两次或每天

三次。例如,500、750 和 850mg 的量优选需要每天一次、每天两次或每天三次给药,且 1000mg 的量优选需要每天一次或每天两次给药。某些控释或持续释放制剂允许每天一次给药。二甲双胍可例如呈以商标 GLUCOPHAGE™、GLUCOPHAGE-D™ 或 GLUCOPHAGE-XR™ 的市售形式给药。

[0434] 口服给药时,吡格列酮的优选剂量范围为每天 5 至 50mg。药物组合物中的量的优选范围相应分别为 5 至 50mg、10 至 45mg 和 15 至 45mg。实例为 15、30 或 45mg。这些量的给药优选为每天一次或每天两次,尤其为每天一次。吡格列酮可呈以例如商标 ACTOS™ 的市售形式给药。

[0435] 口服给药时,罗格列酮的优选剂量范围为每天 1mg 至 10mg。药物组合物中的量的优选范围为 1 至 10mg、2 至 8mg、4 至 8mg 和 1 至 4mg。实例为 1、2、4 或 8mg。这些量的给药优选为每天一次或每天两次。剂量优选应每天不超过 8mg。罗格列酮可呈以例如商标 AVANDIA™ 的市售形式给药。

[0436] 口服给药时,噻唑烷二酮(除如上文所述的吡格列酮或罗格列酮以外)的优选剂量范围为每天 2 至 100mg。每天给药一次、两次或三次的药物组合物的量的优选范围分别为 2 至 100mg、1 至 50mg 和 1 至 33mg。

[0437] 口服给药时,格列本脲的优选剂量范围为每天 0.5 至 15mg,尤其是每天 1 至 10mg。药物组合物中的量的优选范围为 0.5 至 5mg,尤其是 1 至 4mg。实例为 1.0、1.75 和 3.5mg。这些量的给药优选为每天一次、每天两次或每天三次。格列本脲可呈以例如商标 EUGLUCON™ 的市售形式给药。

[0438] 口服给药时,格列美脲的优选剂量范围为每天 0.5 至 10mg,尤其是每天 1 至 6mg。药物组合物中的量的优选范围为 0.5 至 10mg,尤其是 1 至 6mg。实例为 1、2、3、4 和 6mg。这些量的给药优选为每天一次、每天两次或每天三次,优选每天一次。格列美脲可呈以例如商标 AMARYL™ 的市售形式给药。

[0439] 口服给药时,格列喹酮的优选剂量范围为每天 5 至 150mg,尤其是每天 15 至 120mg。药物组合物中的量的优选范围为 5 至 120mg,尤其是 5 至 30mg。实例为 10、20、30mg。这些量的给药优选为每天一次、每天两次、每天三次或每天四次。格列喹酮可呈以例如商标 GLURENORM™ 的市售形式给药。

[0440] 口服给药时,格列波脲的优选剂量范围为每天 5 至 75mg。药物组合物中的量的优选范围为 5 至 75mg,尤其是 10 至 50mg。这些量的给药优选为每天一次、每天两次或每天三次。

[0441] 口服给药时,格列齐特的优选剂量范围为每天 20 至 300mg,尤其是每天 40 至 240mg。药物组合物中的量的优选范围为 20 至 240mg,尤其是 20 至 80mg。实例为 20、30、40 和 50mg。这些量的给药优选为每天一次、每天两次或每天三次。

[0442] 口服给药时,格列派特的优选剂量范围为每天 1 至 20mg,尤其是每天 1 至 16mg。药物组合物中的量的优选范围为 1 至 8mg,尤其是 1 至 4mg。这些量的给药优选为每天一次、每天两次、每天三次或每天四次。

[0443] 口服给药时,甲苯磺丁脲的优选剂量范围为每天 100 至 3000mg,优选每天 500 至 2000mg。药物组合物中的量的优选范围为 100 至 1000mg。这些量的给药优选为每天一次或每天两次。

[0444] 口服给药时,格列吡嗪的优选剂量范围为每天 1 至 50mg,尤其是每天 2.5 至 40mg。每天给药一次、两次或三次的药物组合物的量的优选范围分别为 1 至 50mg、0.5 至 25mg 和 0.3 至 17mg。

[0445] 口服给药时,那格列奈的优选剂量范围为每天 30 至 500mg,尤其是每天 60 至 360mg。药物组合物中的量的优选范围为 30 至 120mg。实例为 30、60 和 120mg。这些量的给药优选为每天一次、每天两次或每天三次。那格列奈可呈以例如商标 STARLIX™ 的市售形式给药。

[0446] 口服给药时,瑞格列奈的优选剂量范围为每天 0.1 至 16mg,尤其是每天 0.5 至 6mg。药物组合物中的量的优选范围为 0.5 至 4mg。实例为 0.5、1、2 或 4mg。这些量的给药优选为每天一次、每天两次、每天三次或每天四次。瑞格列奈可呈以例如商标 NOVONORM™ 的市售形式给药。

[0447] 口服给药时,阿卡波糖的优选剂量范围为每天 50 至 1000mg,尤其是每天 50 至 600mg。药物组合物中的量的优选范围为 50 至 150mg。实例为 50 和 100mg。这些量的给药优选为每天一次、每天两次、每天三次或每天四次。阿卡波糖可呈以例如商标 Glucobay™ 的市售形式给药。

[0448] 口服给药时,伏格列波糖的优选剂量范围为每天 100 至 1000mg,尤其是每天 200 至 600mg。药物组合物中的量的优选范围为 50 至 300mg。实例为 50、100、150、200 和 300mg。这些量的给药优选为每天一次、每天两次、每天三次或每天四次。伏格列波糖可呈以例如商标 Basen™ 或 Voglisan™ 的市售形式给药。

[0449] 口服给药时,米格列醇的优选剂量范围为每天 25 至 500mg,尤其是每天 25 至 300mg。药物组合物中的量的优选范围为 25 至 100mg。实例为 25、50 和 100mg。这些量的给药优选为每天一次、每天两次、每天三次或每天四次。米格列醇可呈以例如商标 Glyset™ 的市售形式给药。

[0450] GLP-1 类似物(尤其艾塞那肽)的优选剂量范围为每天 5 至 30 μ g,尤其每天 5 至 20 μ g。药物组合物中的量的优选范围为 5 至 10 μ g。实例为 5 和 10 μ g。这些量的给药优选为每天一次、每天两次、每天三次或每天四次皮下注射。艾塞那肽可呈以例如商标 Byetta™ 的市售形式给药。长效制剂(优选用于每周一次皮下注射)包含 0.1 至 3.0mg、优选 0.5 至 2.0mg 的量的艾塞那肽。实例为 0.8mg 和 2.0mg。艾塞那肽长效制剂的实例为 Byetta LAR™。

[0451] 利拉鲁肽的优选剂量范围为每天 0.5 至 3mg,尤其是每天 0.5 至 2mg。药物组合物中的量的优选范围为 0.5 至 2mg。实例为 0.6、1.2 和 1.8mg。这些量的给药优选为每天一次或每天两次皮下注射。

[0452] 本发明的药物组合物和本发明的方法和用途中的 DPP-4 抑制剂和第二种和/或第三种治疗剂的量对应于上文提供的各别剂量范围。例如,本发明的药物组合物、组合、方法和用途中的优选剂量范围为 0.5 至 10mg(尤其是 1 至 5mg,尤其是 2.5mg 或 5mg)的量的利拉利汀和/或,任选地,250 至 1000mg(尤其是 500mg、850mg 或 1000mg)的量的二甲双胍。优选每天口服给药一次或两次。

[0453] 在本发明组合方法和组合的用途中,所述 DPP-4 抑制剂和所述第二种和/或第三种治疗剂组合给药,包括(但不限于)所述活性成分同时给药,即同时或基本上同时,或所述活性成分交替给药,即给药第一种或两种活性成分且在一段时间后给药其它两种或一种

活性成分,即三种活性成分中至少两种依次给药。所述一段时间可为 30 分钟至 12 小时。组合或交替给药可每天一次、两次、三次或四次,优选每天一次或两次。

[0454] 关于 DPP-4 抑制剂和第二种和 / 或第三种抗糖尿病药的给药,所有三种活性成分可存在于单一剂型中,例如一个片剂或胶囊中,或一种或两种活性成分可存在于独立的剂型中,例如两个不同或相同剂型中。

[0455] 关于交替给药,一或两种活性成分存在于独立的剂型中,例如两个不同或相同剂型中。

[0456] 因此,本发明的药物组合可以以单一剂型存在,其包含 DPP-4 抑制剂和第二种以及任选地第三种抗糖尿病药。或者,本发明的药物组合可以以两个独立的剂型存在,其中一个剂型包含 DPP-4 抑制剂且另一剂型包含第二种加任选地第三种抗糖尿病药,或在三重组合的情况下,一个剂型包含 DPP-4 抑制剂加第二种或第三种抗糖尿病药中的一种且另一剂型分别包含第三种或第二种抗糖尿病药。或者,在三重组合的情况下,本发明药物组合可以以三个独立的剂型存在,其中一个剂型包含 DPP-4 抑制剂且第二个剂型包含第二种抗糖尿病药且第三个剂型包含第三种抗糖尿病药。或者,在双重组合的情况下,本发明药物组合可以以两个独立的剂型存在,其中一个剂型包含 DPP-4 抑制剂且第二个剂型包含第二种抗糖尿病药。

[0457] 可能出现一种活性成分必须比另一活性成分(例如需要每天一次给药)更频繁给药(例如每天两次)的状况。因此,“组合给药”还包括首先组合给药所有活性成分,且一段时间后再仅给药一种活性成分的给药方案,反之亦然。

[0458] 因此,本发明还包括呈独立的剂型的药物组合,其中一个剂型包含 DPP-4 抑制剂和第二种和 / 或任选地第三种治疗剂,且另一剂型仅包含第二种和 / 或任选地第三种治疗剂。

[0459] 因此,本发明还包括用于分别、依次、同时、并行、交替或按时间顺序交叉使用活性成分或组分的药物组合物或组合。

[0460] 呈各别或多个剂型、优选呈试剂盒的药物组合物适用于组合疗法中,以灵活地满足患者的各别治疗需要。

[0461] 根据第一个实施方式,试剂盒包含:

[0462] (a) 第一容器,其含有包含 DPP-4 抑制剂和至少一种药学上可接受的载体的剂型,和

[0463] (b) 第二容器,其含有包含第二种抗糖尿病药和至少一种药学上可接受的载体的剂型,以及任选地

[0464] (c) 第三容器,其含有包含第三种抗糖尿病药和至少一种药学上可接受的载体的剂型。

[0465] 根据第二个实施方式,试剂盒包含:

[0466] (a) 第一容器,其含有包含 DPP-4 抑制剂和第二种或第三种抗糖尿病药和至少一种药学上可接受的载体的剂型,和

[0467] (b) 第二容器,其含有包含第三种或第二种抗糖尿病药和至少一种药学上可接受的载体的剂型。

[0468] 根据第三个实施方式,试剂盒包含:

[0469] (a) 第一容器,其含有包含 DPP-4 抑制剂和至少一种药学上可接受的载体的剂型,和

[0470] (b) 第二容器,其含有包含第二种和第三种抗糖尿病药和至少一种药学上可接受的载体的剂型。

[0471] 本发明的另一个方面为一种制品,其包含本发明的呈独立的剂型的药物组合和标签或药品说明书,该标签或药品说明书包含独立的剂型以组合给药的说明。

[0472] 根据第一个实施方式,制品包含 (a) 包含本发明 DPP-4 抑制剂的药物组合物;和 (b) 标签或药品说明书,其包括所述药物可以或将以组合给药的说明,例如与包含本发明的第二种抗糖尿病药的药物组合,或与包含本发明的第二种抗糖尿病药和第三种抗糖尿病药的固定或自由组合(例如药物)组合。

[0473] 根据第二个实施方式,制品包含 (a) 包含本发明的第二种抗糖尿病药和 (b) 标签或药品说明书,其包括所述药物可以或将以组合给药的说明,例如与包含本发明的 DPP-4 抑制剂的药物组合,或与包含本发明的 DPP-4 抑制剂和第三种抗糖尿病药的固定或自由组合(例如药物)组合。

[0474] 根据第三个实施方式,制品包含 (a) 包含本发明 DPP-4 抑制剂和第二种抗糖尿病药的药物组合物和 (b) 标签或药品说明书,其包括所述药物可以或将以组合给药的说明,例如与包含本发明第三种抗糖尿病药的药物组合。

[0475] 本发明的药物组合物的所需剂量方便地以每天一次提供或以适当间隔给药的分次剂量(例如每天两次、三次或三次以上剂量)提供。

[0476] 药物组合物可经配方以用于呈液体或固体形式或呈适于通过吸入或吹入给药的形式口服、经直肠、经鼻、局部(包括含服和舌下)、经皮、经阴道或肠胃外(包括肌肉内、皮下和静脉内)给药。优选口服给药。若适宜,则制剂宜呈不连续剂量单元,且可由药物领域中熟知的任何方法制备。所有方法均包括以下步骤:使活性成分与一种或多种药学上可接受的载体(如液体载体或细分的固体载体或两者)结合,且接着在需要时使产品成形为所需制剂。

[0477] 药物组合物可经配方呈以下形式:片剂、颗粒剂、细颗粒剂、散剂、胶囊、小胶囊、软胶囊、丸剂、口服溶液、糖浆、干糖浆、咀嚼片、糖衣片、泡腾片、滴剂、悬浮液、速溶片、口服快速分散片等。

[0478] 药物组合物和剂型优选包含一种或多种药学上可接受的载体。优选载体必须“可接受”,意思是指与制剂的其它成分相容且对其接受者无害。药学上可接受的载体的实例为本领域技术人员所知。

[0479] 适于口服给药的药物组合物宜呈不连续单元形式,例如胶囊,包括各含有预定量的活性成分的软明胶胶囊、扁囊剂或片剂;散剂或颗粒剂;溶液、悬浮液或乳液,例如糖浆、酞剂或自乳化递送系统(SEDDS)。活性成分还可呈大丸剂(bolus)、药糖剂(electuary)或糊剂形式。用于口服给药的片剂和胶囊可含有常规赋形剂,例如粘合剂、填充剂、润滑剂、崩解剂或润湿剂。可根据此项技术中熟知的方法包衣片剂。口服液体制剂可呈以下形式,例如水性或油性悬浮液、溶液、乳液、糖浆或酞剂;或可呈在使用前与水或其它合适的媒介组合的干燥产品。这些液体制剂可含有常规添加剂,例如助悬剂、乳化剂、非水性媒介(其可包括食用油)或防腐剂。

[0480] 本发明的药物组合物还可配方用于肠胃外给药（例如通过注射，例如推注或连续输注），且可呈添加防腐剂的安瓿、预填充注射器、小体积输注或多剂量容器中的单位剂型。组合物可采用例如于油性或水性媒介中的悬浮液、溶液或乳液的形式且可含有例如助悬剂、稳定剂和/或分散剂的配方剂。或者，活性成分可呈通过无菌分离无菌固体或通过自溶液冻干获得的散剂形式，其在使用前与合适的媒介（例如无菌无热原水）组合。

[0481] 其中载体为固体的适于直肠给药的药物组合物最优选呈单位剂量的栓剂形式。合适的载体包括可可脂和本领域中通常使用的其它材料，且栓剂宜通过混合活性化合物与软化或熔融载体，随后冷却且在模具中成型而形成。

[0482] 对于在温血脊椎动物（特别是人类）中的医药应用而言，本发明化合物通常以 0.001-100mg/kg 体重、优选地以 0.1-15mg/kg 的剂量使用，在每一情形下每天使用 1-4 次。出于此目的，任选地与其它活性物质组合的化合物可与一种或多种常规的惰性载体和/或稀释剂一起掺入，例如与玉米淀粉、乳糖、葡萄糖、微晶纤维素、硬脂酸镁、聚乙烯吡咯烷酮、柠檬酸、酒石酸、水、水/乙醇、水/甘油、水/山梨糖醇、水/聚乙二醇、丙二醇、鲸蜡基硬脂醇、羧甲基纤维素或脂肪物质（例如，硬脂肪）或其适宜混合物一起掺入到常规的盖仑制剂（例如，素片或包衣片、胶囊、粉剂、悬浮液或栓剂）中。

[0483] 因此，包含如本文所定义 DPP-4 抑制剂的本发明药物组合物由技术人员使用如本领域所述药学上可接受的制剂赋形剂制备。这些赋形剂的实例包括（但不限于）稀释剂、粘合剂、载体、填充剂、润滑剂、流动促进剂、结晶延缓剂、崩解剂、增溶剂、着色剂、pH 调节剂、表面活性剂和乳化剂。

[0484] 用于实施方式 A 化合物的适宜稀释剂的实例包括纤维素粉末、磷酸氢钙、赤藻糖醇、低取代的羟丙基纤维素、甘露糖醇、预胶化淀粉或木糖醇。在这些稀释剂中，甘露糖醇、低取代的羟丙基纤维素和预胶化淀粉尤其优选。

[0485] 用于实施方式 A 化合物的适宜润滑剂的实例包括滑石粉、聚乙二醇、山嵛酸钙、硬脂酸钙、氢化蓖麻油或硬脂酸镁。在这些润滑剂中，硬脂酸镁尤其优选。

[0486] 用于实施方式 A 化合物的适宜粘合剂的实例包括共聚维酮（乙烯基吡咯烷酮与其它乙烯基衍生物的共聚物）、羟丙基甲基纤维素（HPMC）、羟丙基纤维素（HPC）、聚乙烯基吡咯烷酮（聚维酮）、预胶化淀粉，或低取代的羟丙基纤维素（L-HPC）。在这些粘合剂中，共聚维酮和预胶化淀粉尤其优选。

[0487] 用于实施方式 A 化合物的适宜崩解剂的实例包括玉米淀粉或交聚维酮。在这些崩解剂中，玉米淀粉尤其优选。

[0488] 制备本发明实施方式 A 的 DPP-4 抑制剂的药物制剂的适宜方法为：

[0489] ● 将与适宜压片赋形剂呈粉末混合物形式的活性物质直接压片；

[0490] ● 用适宜赋形剂制粒，随后与适宜赋形剂混合，随后压片以及薄膜包衣；或

[0491] ● 将粉末混合物或颗粒包装成胶囊。

[0492] 适宜制粒方法为：

[0493] ● 在强力混合器中湿法制粒，随后通过流化床干燥；

[0494] ● 一釜式制粒（one-pot granulation）；

[0495] ● 流化床制粒；或

[0496] ● 用适宜赋形剂干法制粒（例如，通过滚筒压制）且随后压片或包装成胶囊。

[0497] 本发明实施方式 A 的 DPP-4 抑制剂的示例性组合物包含第一稀释剂甘露糖醇、具有额外粘合剂特性的作为第二稀释剂的预胶化淀粉、粘合剂共聚维酮、崩解剂玉米淀粉,以及作为润滑剂的硬脂酸镁,其中共聚维酮和 / 或玉米淀粉为任选的。

[0498] 关于本发明 DPP-4 抑制剂的剂型、制剂和给药细节,可参考科学文献和 / 或公开的专利文件、特别是那些本文所引用的文件。

[0499] 这些药物组合物(或制剂)可以以多种方式包装。通常地,用于分配的对象(article for distribution)包括以恰当形式包含药物组合物的容器。片剂典型包装在易于处理、分配和保存的合适外包装内,且在保存期间与环境长时间接触时确保组合物的适当稳定性。片剂的外包装可为瓶或泡罩包装。

[0500] 例如用于包含本发明实施方式 A 的 DPP-4 抑制剂的药物组合物或组合的合适的瓶可由玻璃或聚合物(优选聚丙烯(PP)或高密度聚乙烯(HD-PE))制成,并用螺旋帽密封。螺旋帽可提供防儿童开启安全封口(child resistant safety closure)(例如按压旋转封口,press-and-twist closure),用于防止或阻止儿童接触内容物。若需要(例如在高湿度地区),提供额外使用干燥剂(例如膨润土、分子筛、或优选硅胶),可以延长包装的组合物的贮存期限。

[0501] 例如用于包含本发明实施方式 A 的 DPP-4 抑制剂的药物组合物或组合的合适的泡罩包装包括顶箔(top foil)(其可被片剂撕裂)和底部(其包括用于片剂的口袋),或由其组成。顶箔包括金属箔片,特别是铝箔或铝合金箔片(例如具有 20 μ m 至 45 μ m,优选 20 μ m 至 25 μ m 的厚度),并在其内侧(密封侧)通过热封聚合物层包覆。底部可包括用聚偏氯乙烯(PVDC)包覆的多层聚合物箔片(例如聚氯乙烯(PVC));或用聚三氟氯乙烯(PCTFE)压层的 PVC 箔片或多层聚合物-金属-聚合物箔片(例如冷成形的(cold-formable)压层的 PVC/ 铝-聚酰胺组合物)。

[0502] 对象可能还包括标签或包装说明书,其参考通常包括在治疗产品的商用包装内的说明书,其可包含适应症、用法、用量、给药、禁忌症和 / 或使用该治疗产品的注意事项等信息。在一个实施方式中,标签或包装说明书指出该组合物可用于本文所述的任何目的。

[0503] 本发明的药物组合物和方法在治疗和预防上述那些疾病和病症中显示了有利的作用。与活性成分的单一疗法相比,双重组合显示了有利的作用。与三种活性成分中的一种或两种的双重疗法相比,三重组合显示了有利的作用。有利的作用可见于例如有效性、剂量规格、给药频率、药效学性质、药代动力学性质、较少副作用、便利性、顺应性等。

[0504] 关于利拉利汀,合成方法为技术人员所知且如文献中所述,尤其如 W02002/068420、W0 2004/018468 或 W0 2006/048427 中所述,将这些文献的公开内容并入本文中。具体 DPP-4 抑制剂的多晶型晶体变形和制剂分别公开在 W0 2007/128721 和 W0 2007/128724 中,将这些文献的公开内容引入本文作为参考。具体 DPP-4 抑制剂与二甲双胍或其它组合药物的制剂公开在 W0 2009/121945 中,将其公开内容并入本文中。

[0505] 其它 DPP-4 抑制剂的合成方法描述于科学文献和 / 或公开的专利文献中,尤其是上文引用的文献中。

[0506] 活性成分、尤其 DPP-4 抑制剂和 / 或第二种和 / 或第三种抗糖尿病药,可呈药学上可接受的盐形式。药学上可接受的盐包括(但不限于)例如无机酸的盐,该无机酸如盐酸、硫酸和磷酸;有机羧酸的盐,该有机羧酸如草酸、乙酸、柠檬酸、苹果酸、苯甲酸、马来酸、富

马酸、酒石酸、琥珀酸和谷氨酸,和有机磺酸的盐,该有机磺酸如甲烷磺酸和对甲苯磺酸。可通过在溶剂和分解剂中混合适当量和比例的化合物与酸形成盐。其还可通过与其它盐形式进行阳离子或阴离子交换获得。

[0507] 活性成分或其药学上可接受的盐可呈例如水合物或醇加合物 (alcohol adduct) 的溶剂合物形式。

[0508] 由于不同代谢功能病症通常同时发生,因此经常需要使多种不同活性成分相互组合。因此,视所诊断的功能性病症而定,若使 DPP-4 抑制剂与常规用于各个病症的活性物质组合,可获得经改善的治疗结果,这些活性物质为例如一种或多种选自其它抗糖尿病物质中的活性物质,尤其是降低血液中血糖浓度或脂质浓度、升高血液中 HDL 浓度、降低血压或用于治疗动脉粥样硬化或肥胖所需的活性物质。

[0509] 上述 DPP-4 抑制剂除其用于单一疗法外还可与其它活性物质结合使用,借此可获得经改善的治疗结果。此组合治疗可作为这些物质的自由组合或以固定组合(例如以片剂或胶囊)的形式给药。为此所需组合配伍药物的药物制剂可以药物组合物购得或者可通过技术人员使用常规的方法来配方。可以药物组合物购得的活性物质在现有技术的许多地方皆有阐述,例如联邦制药工业协会 (federal association of the pharmaceutical industry) 的“Rote Liste®”每年出版的药物目录中,或每年更新的关于处方药的制造商信息汇编 (compilation of manufacturers' information on prescription drugs) (称为“医生案头参考” (Physician's Desk Reference)) 中。

[0510] 抗糖尿病组合药物的实例为二甲双胍;磺酰脲类,例如格列本脲、甲苯磺丁脲、格列美脲、格列吡嗪、格列喹酮、格列波脲和格列齐特;那格列奈;瑞格列奈;噻唑烷二酮类,例如罗格列酮和吡格列酮;PPAR γ 调节剂,例如美塔格列生 (metaglitazone); PPAR- γ 激动剂,例如利格列酮 (rivoglitazone)、mitoglitazone、INT-131 或巴格列酮 (balaglitazone); PPAR- γ 拮抗剂; PPAR- γ/α 调节剂,例如替格列扎 (tesaglitazar)、莫格列扎 (muraglitazar)、阿格列扎 (aleglitazar)、indeglistazar 和 KRP297; PPAR- $\gamma/\alpha/\delta$ 调节剂,例如洛贝格列酮 (lobeglitazone); AMPK- 激活剂,例如 AICAR; 乙酰基-CoA 羧化酶 (ACC1 和 ACC2) 抑制剂;二酰甘油-乙酰基转移酶 (DGAT) 抑制剂;胰腺 β 细胞 GCRP 激动剂,例如 SMT3- 受体-激动剂和 GPR119,例如 GPR119 激动剂 5-乙基-2-[4-[4-(4-四唑-1-基-苯氧基甲基)-噻唑-2-基]-哌啶-1-基]-嘧啶或 5-[1-(3-异丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-4-基甲氧基]-2-(4-甲磺酰基-苯基)-吡啶;11 β -HSD- 抑制剂;FGF19 激动剂或类似物; α -葡萄糖苷酶抑制剂,例如阿卡波糖、伏格列波糖和米格列醇; α 2- 拮抗剂;胰岛素和胰岛素类似物,例如人胰岛素、赖脯胰岛素、谷赖胰岛素 (insulin glusilin)、r-DNA- 门冬胰岛素 (insulin aspart)、NPH 胰岛素、地特胰岛素、德谷胰岛素 (insulin degludec)、insulin tregopil、锌胰岛素悬浮液和甘精胰岛素 (insulin glargin);肠抑胃肽 (GIP);白糊精和白糊精类似物(例如普兰林肽或达瓦林肽 (davalintide));或 GLP-1 和 GLP-1 类似物,例如 Exendin-4,例如艾塞那肽 (exenatide)、艾塞那肽 LAR、利拉鲁肽 (liraglutide)、他司鲁肽 (taspoglutide)、利司那肽 (AVE-0010)、LY-2428757、dulaglutide (LY-2189265)、塞马鲁肽 (semaglutide) 或阿必鲁肽 (albiglutide);SGLT2- 抑制剂,例如达格列净、舍格列净 (KGT-1251)、阿格列净或坎格列净 (canagliflozin)、ipragliflozin 或 tofogliflozin;蛋白酪氨酸磷酸酶的抑制

剂(例如, trodusquemine);葡萄糖-6-磷酸酶的抑制剂;果糖-1,6-双磷酸酶调节剂;糖原磷酸化酶调节剂;胰高血糖素受体拮抗剂;磷酸烯醇丙酮酸羧激酶(PEPCK)抑制剂;丙酮酸脱氢酶激酶(PDK)抑制剂;酪氨酸激酶抑制剂(50mg至600mg),例如PDGF-受体-激酶(参见, EP-A-564409、W098/35958、US 5093330、W0 2004/005281、和 W0 2006/041976)或丝氨酸/苏氨酸激酶;葡糖激酶/调节蛋白调节剂,包括葡糖激酶激活剂;糖原合酶激酶抑制剂;含有SH2结构域的肌醇5-磷酸酶2型(SHIP2)的抑制剂;IKK抑制剂,例如高剂量水杨酸酯;JNK1抑制剂;蛋白激酶C- θ 抑制剂; β 3激动剂,例如利托贝隆(ritobegron)、YM 178、索拉贝隆(solabegron)、他利贝隆(talibegron)、N-5984、GRC-1087、雷法贝隆(rafabegron)、FMP825;醛糖还原酶抑制剂,例如AS 3201、折那司他、非达司他、依帕司他、然尼司他(ranirestat)、NZ-314、CP-744809和CT-112;SGLT-1或SGLT-2抑制剂,例如达格列净、舍格列净、阿格列净、坎格列净或(1S)-1,5-脱水-1-[3-(1-苯并噻吩-2-基甲基)-4-氟苯基]-D-葡萄糖醇;KV 1.3通道抑制剂,例如[(3S)-6-({2',6'-二甲基-4'-[3-(甲基磺酰基)丙氧基]联苯-3-基}甲氧基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基]乙酸;SCD-1抑制剂;CCR-2拮抗剂;多巴胺受体激动剂(甲磺酸溴隐亭(bromocriptine mesylate)[Cycloset]);4-(3-(2,6-二甲基苄基氧基)苯基)-4-氧代丁酸;去乙酰化酶刺激剂及其它DPP-4抑制剂。

[0511] 二甲双胍每天的剂量通常在约500mg至2000mg、至多2500mg/天的范围内变化,使用约100mg至500mg或200mg至850mg(每天1-3次)、或约300mg至1000mg(每天一次或两次)的各种给药方案给药,或者以约100mg至1000mg或优选500mg至1000mg(每天一次或两次)或约500mg至2000mg(每天一次)的剂量给药缓释二甲双胍。具体剂量规格可为250、500、625、750、850和1000mg盐酸二甲双胍。

[0512] 对于10至16岁的儿童,二甲双胍的推荐起始剂量为500mg,每天一次。如果该剂量不能得到充分的结果,则增加剂量至500mg,每天两次。可进一步增加每周500mg的增量至最大2000mg的每天剂量,分几次给药(例如分2或3次的剂量)。二甲双胍可以伴随食物给药,以减少恶心。

[0513] 吡格列酮的剂量通常为约1-10mg、15mg、30mg或45mg,每天一次。

[0514] 罗格列酮通常以4mg至8mg剂量给药,每天一次(或分成两次)(典型剂量规格为2、4和8mg)。

[0515] 格列本脲通常以2.5-5至20mg的剂量给药,每天一次(或分成两次)(典型剂量规格为1.25、2.5和5mg),或微粉化格列本脲以0.75-3至12mg的剂量给药,每天一次(或分成两次)(典型剂量规格为1.5、3、4.5和6mg)。

[0516] 格列吡嗪通常以2.5至10-20mg的剂量每天给药一次(或至多40mg,分两次)(典型剂量规格为5mg和10mg),或延长释放的格列吡嗪以5-10mg(至多20mg)的剂量每天给药一次(典型剂量规格为2.5、5和10mg)。

[0517] 格列美脲通常以1-2至4mg(至多8mg)的剂量给药,每天一次(典型剂量规格为1、2和4mg)。

[0518] 格列本脲/二甲双胍双重组合物通常以1.25/250mg(每天一次)至10/1000mg(每天两次)的剂量给药(典型剂量规格为1.25/250、2.5/500和5/500mg)。

[0519] 格列吡嗪/二甲双胍双重组合物通常以2.5/250至10/1000mg的剂量给药,每天两

次（典型剂量规格为 2.5/250、2.5/500 和 5/500mg）。

[0520] 格列美脲 / 二甲双胍双重组合通常以 1/250 至 4/1000mg 的剂量给药，每天两次。

[0521] 罗格列酮 / 格列美脲双重组合通常以 4/1mg（每天一次或两次）至 4/2mg（每天两次）的剂量给药（典型剂量规格为 4/1、4/2、4/4、8/2 和 8/4mg）。

[0522] 吡格列酮 / 格列美脲双重组合通常以 30/2 至 30/4mg（每天一次）的剂量给药（典型剂量规格为 30/4 和 45/4mg）。

[0523] 罗格列酮 / 二甲双胍双重组合通常以 1/500 至 4/1000mg（每天两次）的剂量给药（典型剂量规格为 1/500、2/500、4/500、2/1000 和 4/1000mg）。

[0524] 吡格列酮 / 二甲双胍双重组合通常以 15/500mg（每天一次或两次）至 15/850mg（每天三次）的剂量给药（典型剂量规格为 15/500 和 15/850mg）。

[0525] 非磺酰脲类胰岛素促泌剂那格列奈通常以 60 至 120mg 的剂量伴餐给药（至多 360mg/天，典型剂量规格为 60 和 120mg）；瑞格列奈通常以 0.5 至 4mg 的剂量伴餐给药（至多 16mg/天，典型剂量规格为 0.5、1 和 2mg）。瑞格列奈 / 二甲双胍双重组合可以 1/500 和 2/850mg 的剂量规格使用。

[0526] 阿卡波糖通常以 25 至 100mg 的剂量伴餐给药。米格列醇通常以 25 至 100mg 的剂量伴餐给药。

[0527] 降低血液中脂质浓度的组合药物实例为 HMG-CoA- 还原酶抑制剂，例如辛伐他汀、阿托伐他汀、洛伐他汀、氟伐他汀、普伐他汀、匹伐他汀和罗苏伐他汀；贝特类，例如苯扎贝特、非诺贝特、氯贝丁酯、吉非贝齐、依托贝特和益多酯（etofyllinclofibrate）；烟酸及其衍生物，例如阿昔莫司；PPAR- α 激动剂；PPAR- δ 激动剂；乙酰-辅酶 A：胆固醇酰基转移酶（ACAT；EC 2.3.1.26）的抑制剂，例如阿伐麦布；胆固醇重吸收抑制剂，例如依折麦布（ezetimib）；结合至胆汁酸的物质，例如考来烯胺、考来替泊和考来维仑；胆汁酸转运抑制剂；HDL 调节活性物质，例如 D4F、反向 D4F（reverse D4F）、LXR 调节活性物质和 FXR 调节活性物质；CETP 抑制剂，例如托彻普（torcetrapib）、JTT-705/ 达彻普（dalcetrapib）或来自 WO 2007/005572 的化合物 12（anacetrapib）；LDL 受体调节剂；MTP 抑制剂（例如 lomitapide）和 ApoB100 反义 RNA。

[0528] 阿托伐他汀的剂量通常为 1mg 至 40mg 或 10mg 至 80mg，每天一次。

[0529] 降低血压的伴用组合药物的实例为 β - 阻断剂，例如阿替洛尔、比索洛尔、塞利洛尔、美托洛尔和卡维地洛；利尿剂，例如氢氯噻嗪、氯噻酮、希帕胺、呋塞米、吡咯他尼、托拉塞米、螺内酯、依普利酮、阿米洛利和氨苯蝶啶；钙通道阻断剂，例如氨氯地平、硝苯地平、尼群地平、尼索地平、尼卡地平、非洛地平、拉西地平、乐卡地平（lercanipidine）、马尼地平、伊拉地平、尼伐地平、维拉帕米、戈洛帕米和地尔硫卓；ACE 抑制剂，例如雷米普利、赖诺普利、西拉普利、喹那普利、卡托普利、依那普利、贝那普利、培哌普利、福辛普利和群多普利；以及血管紧张素 II 受体阻断剂（ARB），例如替米沙坦、坎地沙坦、缬沙坦、氯沙坦、厄贝沙坦、奥美沙坦、阿齐沙坦（azilsartan）和依普罗沙坦。

[0530] 替米沙坦的剂量通常为每天 20mg 至 320mg、或 40mg 至 160mg。

[0531] 升高血液中 HDL 浓度的伴用组合药物实例为胆固醇酯转运蛋白（CETP）抑制剂；内皮脂酶抑制剂；ABC1 调节剂；LXR α 拮抗剂；LXR β 激动剂；PPAR- δ 激动剂；LXR α / β 调节剂和增加载脂蛋白 A-I 的表达和 / 或血浆浓度的物质。

[0532] 用于治疗肥胖的伴用组合药物实例为西布曲明；四氢尼泊司他汀(tetrahydrolipstatin)(奥利司他)；阿利茨默(alizyme)(西替利司他(cetilistat))；右芬氟拉明；阿索开(axokine)；大麻素受体1拮抗剂，例如CB1拮抗剂利莫纳班(rimonabant)；MCH-1受体拮抗剂；MC4受体激动剂；NPY5以及NPY2拮抗剂(例如韦利贝特(velneperit))； β 3-AR激动剂，例如SB-418790和AD-9677；5HT_{2c}受体激动剂，例如APD 356/氯卡色林(lorcaserin)；筒箭毒碱抑制剂；Acrp30和脂连素；硬脂酰基CoA去饱和酶(SCD1)抑制剂；脂肪酸合酶(FAS)抑制剂；CKK受体激动剂；多肽格那淋(Ghrelin)受体调节剂；Pyy 3-36；阿立新受体拮抗剂；和特索芬辛(tesofensine)；以及布普品(bupropion)/纳曲酮，布普品/唑尼沙胺，托吡酯/芬特明和普兰林肽/美曲普汀的双重组合。

[0533] 治疗动脉粥样硬化的伴用组合药物实例为磷脂酶A2抑制剂；酪氨酸激酶抑制剂(50mg至600mg)，例如PDGF-受体-激酶(参见EP-A-564409、W098/35958、US 5093330、WO 2004/005281和WO 2006/041976)；oxLDL抗体和oxLDL疫苗；apoA-1Milano；ASA；和VCAM-1抑制剂。

[0534] 本发明的范围并不限于本文所述的具体实施方式。除本文所述的那些以外，那些技术人员由本发明公开内容应可明了本发明的各种修改。这些修改意欲包括于随附的权利要求的范围内。

[0535] 本文所引用的所有专利申请的全文均在此引入作为参考。

[0536] 由以下实施例可明了本发明其它实施方式、特征和优点。以下实施例用于以实施方式示例性地说明本发明的原理，而非对其加以限制。

实施例

[0537] 实施例1：强效且选择性DPP-4抑制剂BI 1356对尽管接受二甲双胍治疗但血糖控制仍不足的II型糖尿病患者是安全且有效的

[0538] 在经二甲双胍治疗(MET,每天 ≥ 1 g)但控制不足的II型糖尿病患者(T2DM；基线HbA_{1c}为7.5%至10.0%)中检测强效且选择性二肽基肽酶-4(DPP-4)抑制剂BI 1356(1mg、5mg、或10mg,每天一次)的有效性和安全性。在12周的随机、双盲试验中，比较追加安慰剂(PBO)或开放标记的格列美脲(GLIM；1至3mg,每天一次)的效果。二甲双胍以外的抗糖尿病药物需停用6周(34.7%的患者)。

[0539] 主要终点为基线HbA_{1c}的变化(已根据先前抗糖尿病药物调整)。将333名患者(平均基线HbA_{1c}为8.3%；空腹血糖[FPG]为185ml/dL)随机分至BI1356组、PBO组或开放标记GLIM组。12周后，BI 1356治疗使的HbA_{1c}经安慰剂校正的平均值显著降低(BI 13561mg, n=65, -0.39%；5mg, n=66, -0.75%；10mg, n=66, -0.73%)。接受GLIM的患者在第12周显示HbA_{1c}经PBO校正的平均值降低稍大(n=64, -0.90%)。经BI 1356治疗的FPG在第12周自基线降低的程度具有统计学显著性(1mg；-19mg/dL；5mg, -35mg/dL；10mg, -30mg/dL)。因此，利用剂量-响应关系证明HbA_{1c}与FPG在BI 13565mg下达到效应平台。在此剂量下，在第12周时，>80%的波谷期患者获得>80%的DPP-4抑制作用。

[0540] 总计106名患者(43.1%)出现不良事件(AE)，在所有治疗组中均具有相似的发生率。最常出现的症状为鼻咽炎(7.5%)、腹泻(3.3%)和恶心(3.0%)。在BI 1356组或PBO

组中没有出现与用药有关的低血糖,但在 GLIM 组中有 3 名患者出现。10 名患者 (3.7%) 出现严重 AE 但认为这些反应与药物无关。

[0541] 在经二甲双胍单独疗法但血糖控制仍不足的 II 型糖尿病患者中,将 BI1356 加入二甲双胍中,可使 HbA1c 达到具临床相关性和统计学显著性的降低。使用 1mg、5mg 及 10mg 的 BI 1356 与二甲双胍的组合治疗具有良好耐受性且未出现低血糖。AE 发生率与 BI 1356 和 PBO 相当。

[0542] 实施例 2:

[0543] 可以使用临床试验测试本发明的 DPP-4 抑制剂或组合在本发明的目的(例如对血糖控制的有益作用)中的可用性。

[0544] 例如,在一项随机、双盲、安慰剂对照、平行组试验中,在以下患者中测试了本发明的 DPP-4 抑制剂(例如每天一次口服给药 5mg 利拉利汀)的安全性和有效性,所述患者具有尽管使用一种或两种常规抗高血糖药治疗但血糖控制仍不足(HbA1c 为 7.0% 至 10% 或 7.5% 至 10% 或 7.5% 至 11%)的 II 型糖尿病,所述常规抗高血糖药例如选自二甲双胍、噻唑烷二酮(例如吡格列酮)、磺酰脲、列奈、 α -葡萄糖苷酶抑制剂、GLP-1 或 GLP-1 类似物,以及胰岛素或胰岛素类似物。

[0545] 在使用磺酰脲药物的研究中,研究了将本发明的 DPP-4 抑制剂(对比安慰剂)加入磺酰脲的背景治疗中的有效性和安全性(2 周的安慰剂导入期;18 周的双盲治疗期,然后是研究药物终止后的 1 周随访期;使用磺酰脲药物的背景治疗在整个试验期间(包括安慰剂导入期)以不变的剂量给药)。

[0546] 通过确定 HbA1c 值并比较初始值和/或安慰剂组的值来确定所述治疗的成功性。与初始值和/或安慰剂值相比,HbA1c 值的显著变化证明了 DPP-4 抑制剂对于治疗的有效性。还可通过确定空腹血浆葡萄糖值并比较初始值和/或安慰剂组的值来确定所述治疗的成功性。空腹葡萄糖浓度的显著下降证明了所述治疗的有效性。另外,治疗出现目标响应(即治疗下的 HbA1c<7%)证明了所述治疗的有效性。

[0547] 所述治疗的安全性和耐受性通过评估患者的状况和自基线的有关变化进行了研究,例如不良事件(例如低血糖发作等)的发生率和严重性或体重增加。

[0548] 实施例 3:治疗前期糖尿病

[0549] 可使用临床研究测试本发明的药物组合物或组合在治疗以病理性空腹葡萄糖和/或葡萄糖耐量降低为特征的前期糖尿病中的有效性。在较短时期(例如 2-4 周)的研究中,通过在研究的治疗时期结束后测定空腹葡萄糖值和/或餐后或负荷测试(在既定进餐后的口服葡萄糖耐量试验或食物耐受性测试)后的葡萄糖值,且将其与研究开始之前的这些值和/或安慰剂组的这些值比较来检验治疗成功性。此外,可在治疗前后测定果糖胺(fructosamine)值,且与初始值和/或安慰剂值比较。空腹或非空腹葡萄糖含量的显著降低证明了治疗有效性。在较长时期(12 周或 12 周以上)的研究中,通过测定 HbA1c 值、与初始值和/或安慰剂组值比较来测试治疗成功性。与初始值和/或安慰剂值相比,HbA1c 值的显著变化证明了本发明的 DPP-4 抑制剂或组合用于治疗前期糖尿病的有效性。

[0550] 实施例 4:预防显性 II 型糖尿病

[0551] 治疗病理性空腹葡萄糖和/或葡萄糖耐量降低(前期糖尿病)患者还追求预防转变成显性 II 型糖尿病的目标。可在比较性临床研究中调查治疗有效性,其中以本发明的药

物组合物或组合或安慰剂或非药物或其它药物经超长时期（例如 1-5 年）的治疗前期糖尿病患者。在治疗期间和治疗结束时，通过测定空腹葡萄糖和 / 或负荷测试（例如 oGTT）进行检验，以确定多少患者显示显性 II 型糖尿病，即空腹葡萄糖含量 $>125\text{mg/dl}$ 和 / 或根据 oGTT 的 2 小时值 $>199\text{mg/dl}$ 。与一种其它形式的治疗相比，以本发明的 DPP-4 抑制剂或组合治疗时，显示显性 II 型糖尿病患者数量的显著减少，证明了预防自前期糖尿病转变成显性糖尿病的有效性。

[0552] 实施例 5 :治疗 II 型糖尿病

[0553] 以本发明的药物组合物或组合治疗 II 型糖尿病患者，除了对葡萄糖代谢状况产生快速改善外，还长期预防代谢状况恶化。可在以本发明的药物组合物或组合治疗较长时间（例如 3 个月至 1 年或甚至 1 至 6 年）以及与其它抗糖尿病药物治疗的患者比较的患者中观察到此结果。若观察到空腹葡萄糖和 / 或 HbA1c 值未增加或仅略有增加，则证据表明与其它抗糖尿病药物治疗的患者相比，治疗成功。若与其它药物治疗的患者相比，显著较小百分比的以本发明的药物组合物或组合治疗的患者的葡萄糖代谢状况恶化（例如 HbA1c 值增至 $>6.5\%$ 或 $>7\%$ ）至指示需要以额外的口服抗糖尿病药物或胰岛素或胰岛素类似物治疗的程度，则进一步获得证据表明治疗成功。

[0554] 实施例 6 :治疗胰岛素抵抗

[0555] 在不同时间长度（例如 2 周至 12 个月）的临床研究中，使用高胰岛素血症性 - 正常血糖钳夹研究来检验治疗成功性。与初始值或安慰剂组、或给药不同疗法的组相比，在研究结束时葡萄糖输注速率显著升高，证明了本发明的 DPP-4 抑制剂、药物组合物或组合治疗胰岛素抵抗的有效性。

[0556] 实施例 7 :治疗高血糖症

[0557] 在不同时间长度（例如 1 天至 24 个月）的临床研究中，通过测定空腹葡萄糖或非空腹葡萄糖（例如餐后或 oGTT 负荷测试后或限定进餐后）检验在高血糖症患者中的治疗成功性。与初始值或安慰剂组、或给药不同疗法的组相比，在研究期间或研究结束时这些葡萄糖值显著降低，证明了本发明的 DPP-4 抑制剂、药物组合物或组合治疗高血糖症的有效性。

[0558] 实施例 8 :预防微血管或大血管并发症

[0559] 以本发明的 DPP-4 抑制剂、药物组合物或组合治疗 II 型糖尿病或前期糖尿病患者，预防或减少了微血管并发症（例如糖尿病性神经病变、糖尿病性视网膜病变、糖尿病性肾病、糖尿病足、糖尿病性溃疡）或大血管并发症（例如心肌梗塞、急性冠状动脉综合征、不稳定型心绞痛、稳定型心绞痛、中风、外周动脉阻塞性疾病、心肌病、心力衰竭、心律失常、血管再狭窄）或降低了发展这些并发症的风险。以本发明的药物组合物或组合长期（例如 1-6 年）治疗 II 型糖尿病或前期糖尿病患者，且与已经以其它抗糖尿病药物或安慰剂治疗的患者比较。与其它抗糖尿病药物或安慰剂治疗的患者相比，单发性或多发性并发症的数量较少，表明治疗成功。在大血管事件、糖尿病足和 / 或糖尿病性溃疡的情形中，通过既往病史和多种测试方法计算数量。在糖尿病性视网膜病变的情形中，通过对眼底进行电脑控制的照明和评估或其它眼科方法来确定治疗成功性。在糖尿病性神经病变的情形中，除了既往病史和临床检验之外，还可使用例如校准的音叉测量神经传导速率。关于糖尿病性肾病，可在研究开始之前、研究期间和研究结束时研究以下参数：白蛋白分泌、肌酐酞清除

率、血清肌酸酐值、血清肌酸酐值加倍所用的时间、直至必须透析所用的时间。

[0560] 实施例 9 :治疗代谢综合征

[0561] 可在不同时间长度(例如 12 周至 6 年)的临床研究中通过测定空腹葡萄糖或非空腹葡萄糖(例如餐后或 oGTT 负荷测试后或限定进餐后)或 HbA1c 值来测试本发明的 DPP-4 抑制剂、药物组合物或组合的有效性。与初始值或安慰剂组、或给药不同疗法的组相比,在研究期间或研究结束时这些葡萄糖值或 HbA1c 值显著降低,证明了活性物质或活性物质的组合治疗代谢综合征的有效性。其实例为与研究开始时的初始值或以安慰剂或不同疗法治疗的患者组相比,收缩压和 / 或舒张压降低、血浆甘油三酯降低、总胆固醇或 LDL 胆固醇降低、HDL 胆固醇升高或体重降低。

[0562] 实施例 10 :对 DPP-4 抑制剂治疗的治疗响应

[0563] 获得在 DPP-4 抑制剂(例如利拉利汀,例如每天口服量为 5mg,任选地与一种或多种其它抗糖尿病药组合)的临床试验(例如本文所述的临床研究)中招募的个体患者的基因组 DNA 样品,并在一个或多个选自 TCF7L2、KCNJ11、PPARG 和 GLP1R 的候选基因尤其如本文所述的 TCF7L2 风险基因型中的变异(例如多态性)进行基因分型,并在临床试验(参考例如,实施例 21)中对相对于各患者的响应进行评估。有利的 DPP-4 抑制剂治疗响应(例如 HbA1c 值的有利变化)的可能性(例如,可能性增加、降低,或无可能性)与基因变异(例如 TCF7L2 风险基因型)或参照之间的相关性可以通过对基因分型的结果应用统计分析而进行研究。

[0564] 由使用 DPP-4 抑制剂治疗所述个体产生的个体的有利响应的可能性的概率可因此通过对个体的核酸样品进行基因分型而确定,例如通过在 TCF7L2 基因内检测一个或多个单核苷酸多态性,例如选自 rs7903146、rs12255372 和 rs10885406 的 SNP,或通过检测各自的野生基因型(参考,例如,实施例 21)进行。

[0565] 基因分型的方法,即确定患者的核酸样品的基因变异体(例如多态性,尤其本文所述的那些)的方法在本领域中是已知的。例如在 TCF7L2 基因内检测单核苷酸多态性的分子基因方法,可以基于基因测序、微阵列或 PCR 分析。

[0566] 实施例 11 :利拉利汀单一疗法在 II 型糖尿病中改善血糖控制和调节 β - 细胞功能

[0567] 在一项多中心、24 周、随机、双盲、安慰剂对照、平行组研究中,在未使用过药物或先前经过治疗的 II 型糖尿病(T2DM)患者(基线 HbA1c 4.9-10.6%)中比较利拉利汀(LI)单一疗法(5mg,每天一次)与安慰剂(PBO)的作用。随机分组为 LI(n=336)或 PBO(n=167),然后进行 2- 周的 PBO 导入(先前经过治疗的患者在导入之前清除药物 4 周)。平均基线人口统计数据(HbA1c, 8.0%[SD 0.87];空腹血浆葡萄糖(FPG), 166.0mg/dL[41.1];体重指数(BMI), 29.05kg/m²[4.81];年龄, 55.7 岁[10.2])在两组中相似。主要终点为治疗 24 周后 HbA1c 自基线的变化。LI 显示 HbA1c 自基线的经 PBO- 调整的变化为 -0.69%($p < 0.0001$),伴有随时间的连续 HbA1c 降低(从 6 周的 -0.46% 降至 24 周的 -0.69%(两者 $p < 0.0001$))。LI 患者在 24 周达到 HbA1c 降低 $\geq 0.5\%$ 的可能性比 PBO 大 4 倍多(47.1%vs. 19.0%; $p < 0.0001$)。对于基线 HbA1c $\geq 7.0\%$ 的患者,与 PBO- 治疗的患者相比,显著更多的 LI- 治疗的患者在 24 周达到目标 HbA1c 降低至 $< 7.0\%$ (25.2%vs. 11.6%; 优势比为 2.9, $p = 0.0006$)。基线 HbA1c 浓度 $\geq 9.0\%$ 的患者显示 HbA1c 自基线的最大降低(-0.86%)。与 PBO 相比, FPG 改善 -23.3mg/

dL ($p < 0.0001$)。在膳食耐量试验中,与 PBO 相比,对于餐后 2 小时葡萄糖 (PPG), LI 患者在第 24 周显示的自基线的经调整的平均变化降低更大 (-58.4mg/dL ; $p < 0.0001$)。LI 提高了胰岛素分泌 ($p < 0.05$),如 HOMA-%B 指数变化 (LI, 5.02 vs. PBO, $-17.2[(\text{mU/L})/(\text{mmol/L})]$)、胰岛素原 / 胰岛素比 (LI, -0.015 vs. PBO, 0.024) 和处置指数 (LI, 3.05 vs. PBO, -0.68) 所示。报道至少一个不良事件 (AE) 的患者比例在两组中相似 (LI, 52.4% ; PBO, 58.7%)。罕有出现低血糖症,每组仅在 1 名患者中发生。在两组中均报道了严重 AE (LI, 3.0% ; PBO, 4.2%),但认为与药物无关。轻度和中度肾损伤患者中的利拉利汀波谷浓度与正常肾功能患者相似。

[0568] 结论:利拉利汀单一疗法显示了显著的、临床有意义的和持续的血糖控制改善(反映为 FPG 和 HbA1c 的变化)并伴随 β -细胞功能的改善。利拉利汀安全且良好耐受,并且体重或腰围没有临床显著的变化。轻度和中度肾损伤患者中的利拉利汀波谷浓度与正常肾功能患者相似,支持了在肾损伤患者中不需要进行剂量调整。

[0569] 实施例 12:利拉利汀在二甲双胍单一疗法不能充分控制的 II 型糖尿病中的有效性和安全性

[0570] 一项多中心、24-周、随机、安慰剂对照、双盲、平行组研究检查了利拉利汀 (LI) 作为二甲双胍 (MET) 的追加治疗给药血糖控制不足(对于先前使用二甲双胍治疗的患者, $\text{HbA1c} \geq 7$ 至 $\leq 10.0\%$;对于先前使用其它口服抗高血糖药物治疗的患者,或 ≥ 6.5 至 $\leq 9.0\%$) 的 II 型糖尿病 (T2DM) 高血糖患者的有效性和安全性。进入筛选期的受试者停用之前的 MET ($\geq 1500\text{mg/天}$) 以外的抗糖尿病药物共 6 周(在最后 2 周中包括安慰剂 (PBO) 导入期),然后随机分组为 LI ($n=524$) 或 PBO ($n=177$)。平均基线特征和人口统计数据 (HbA1c , 8.1% ;空腹血浆葡萄糖 [FPG], 168.8mg/dL ;年龄, 56.5 岁;BMI, 29.9kg/m^2) 在两组中相似。主要终点为治疗 24 周后 HbA1c 自基线的变化(根据基线 HbA1c 和之前的抗糖尿病药物调整),用协方差分析 (ANCOVA) 评估。治疗 24 周后,LI+MET 与 PBO+MET 之间的经调整的平均治疗差异为 -0.64% ($p < 0.0001$),LI+MET 对于 HbA1c 的改变 (%) 有利。接受 LI+MET 的基线 $\text{HbA1c} \geq 7.0\%$ 的患者与接受安慰剂+MET 的那些患者相比更可能达到 $\text{HbA1c} \leq 7.0\%$ (分别为 26.2% vs. 9.2% ;优势比 4.4 ; $p=0.0001$)。在第 24 周,在降低自基线的平均空腹血浆葡萄糖 (FPG) 方面,LI+MET 优于 PBO+MET (-21.1mg/dL ; $p < 0.0001$)。在研究结束时,相比于 PBO+MET 组,LI+MET 治疗组在膳食耐量试验中分析的餐后 2 小时葡萄糖 (PPG) 显示出显著更大的自基线的平均降低 (-67.1mg/dL , $p < 0.0001$)。报道至少一个不良事件 (AE) 的患者比例在 LI+MET 和 PBO+MET 组中相似(分别为 52.8% 和 55.4%)。罕有出现低血糖症,其发生在 5 名 PBO+MET 患者 (2.8%) 和 3 名 LI+MET 患者 (0.6%) 中,所有发作均为轻度。至 24 周体重自基线的变化在 2 个治疗组中相似 (-0.5kg PBO+MET; -0.4kg LI+MET)。

[0571] 结论:利拉利汀 5mg (每天一次) 作为追加治疗在二甲双胍不能充分控制的 T2DM 患者中良好耐受并产生显著和临床有意义的血糖控制改善 (HbA1c 、FPG 和 2h PPG 降低,但不增加体重)。利拉利汀作为二甲双胍的追加治疗在血糖控制仍不足的 T2DM 患者中良好耐受,且不良事件的发生率与安慰剂相当。

[0572] 实施例 13:利拉利汀在二甲双胍和磺酰脲不能充分控制的 II 型糖尿病患者中改善血糖控制且不增加体重或引起低血糖症

[0573] 一项多中心、24-周、随机、双盲、安慰剂对照、平行组研究检验了 DPP-4 抑制剂利拉利汀 (LI; 5mg , 每天一次) 在使用二甲双胍 (MET) 加磺酰脲 (SU) 的组合治疗但血糖控制

仍不足的 II 型糖尿病 (T2DM) 患者 (HbA1c 7.0 - 10.0%) 中的有效性和安全性。将 LI 作为追加药物的作用与安慰剂 (PBO) 比较。所有患者具有 2- 周 PBO 导入, 然后随机分组为 LI+MET+SU (n=793) 或 PBO+MET+SU (n=265)。平均基线特征为: HbA1c, 8.14% (SD 0.8); 空腹血浆葡萄糖 (FPG), 160.1mg/dL (36.6); 年龄, 58.1 岁 (9.8); BMI, 28.3kg/m² (4.7)。大多数患者 (73.3%) 在征集前患有 T2DM 超过 5 年。主要终点为治疗 24 周后 HbA1c 自基线的变化 (根据基线 HbA1c 调整)。治疗 24 周后, LI+MET+SU 的平均 HbA1c 比 PBO+MET+SU 的平均 HbA1c 低 0.62% (p<0.0001)。在第 12 周观察到 LI+MET+SU 的最大平均 HbA1c 降低 (-0.84%)。在 24 周, 使用 LI+MET+SU (29.2%) 治疗时基线 HbA1c $\geq$ 7.0% 的患者达到 <7.0% 的目标 HbA1c 的可能性比使用 PBO+MET+SU (8.1%, 优势比 5.5, p<0.0001) 治疗时大 5 倍多。在第 24 周, 对于 FPG 的变化, 观察到 LI+MET+SU 与 PBO+MET+SU 之间自基线的统计学显著的 (p<0.0001) 经调整的平均差异为 -12.7mg/dL。对于 β - 细胞功能 (空腹血浆胰岛素和 HOMA-%B) 以及 HOMA-IR 的调节, 与 PBO+MET+SU 相比, 使用 LI+MET+SU 得到显著的 (p $\leq$ 0.05) 改善。报道严重不良事件 (AE) 的患者比例在 LI+MET+SU 和 PBO+MET+SU 组中均较低 (分别为 2.4% vs. 1.5%)。LI+MET+SU 组比 PBO+MET+SU 组更常报道的最频繁的 AE 为低血糖症 (分别为 22.7% vs. 14.8%)。预期这是由于与 SU 组合造成的。任一治疗组均未注意到体重的显著变化。

[0574] 结论: 使用利拉利汀加至二甲双胍和磺酰脲的组合对 T2DM 患者进行治疗产生血糖控制的显著和临床有意义的改善方面是有效和安全的。在许多使用二甲双胍加磺酰脲药物不能充分控制血糖过高的患者中, 利拉利汀可以在胰岛素治疗前提供额外的选择。利拉利汀显示出具有有利的安全性和耐受性概况。然而, 当将利拉利汀加至正在使用的磺酰脲治疗中时, 可能发生低血糖症。

[0575] 实施例 14: 在不能充分控制的 II 型糖尿病患者中, 使用利拉利汀和吡格列酮的初始组合疗法的有效性和安全性

[0576] 一项多中心、24- 周、随机、双盲、安慰剂对照、平行组研究检查了使用 DPP-4 抑制剂利拉利汀 (LI) 和吡格列酮 (PIO) 的初始组合疗法的有效性和安全性。将未使用过药物或先前使用任一口服抗高血糖药物 (OAD) 治疗的具有 II 型糖尿病 (T2DM) 且血糖控制仍不足 (HbA1c 7.5 - 11.0%) 的患者, 随机分组为接受 5mg LI 加 30mg PIO, 每天一次 (n=259) 或 30mg PIO 加安慰剂 (PBO), 每天一次 (n=130)。随机分组前患者不服用任一 OAD 达至少 6 周。平均基线特征 (HbA1c 8.6%; 空腹血浆葡萄糖 [FPG] 190mg/dL; 年龄 57.5 岁; BMI 29.0kg/m²) 在两组中相似。主要终点为治疗 24 周后 HbA1c 自基线的变化 (根据基线 HbA1c 和之前抗糖尿病药调整)。治疗 24 周后, LI+PIO 组 (全分析集, 末次观测值结转) 中患者的 HbA1c 的经调整的平均变化为 -1.06% (标准误差 (SE) $\pm$ 0.06)。LI+PIO 组与 PBO+PIO 相比, 调整的平均 HbA1c 的差异为 -0.51% (p<0.0001; 95% 置信区间 (CI), -0.71, -0.30)。在 24 周, 与 PBO+PIO 相比, LI+PIO 组的 FPG 降低显著更大, 且治疗差异为 -14.2mg/dL (p<0.0001; 95% 置信区间 (CI), -21.1, -7.3)。LI+PIO 组中的患者比 PBO+PIO 组中的患者更可能得到 <7% 的目标 HbA1c (分别为 42.9% vs. 30.5%, 优势比 2.1; p=0.0051), 以及得到 HbA1c 降低 $\geq$ 0.5% (分别为 75% vs. 50.8%, 优势比 3.8; p<0.001)。经历至少一个不良事件 (AE) 的患者比例在 LI+PIO 组与 PBO+PIO 组中相似 (136, 52.5% vs. 53.1%, 分别为)。罕有出现低血糖症, 在 LI+PIO 组中的 3 名患者 (1.2%) 中观察到, 未在 PBO+PIO 组中观察到。所有低血糖事

件为轻度。

[0577] 结论：与单用 PIO 相比，使用利拉利汀和吡格列酮的初始组合疗法显示出显著和临床有意义的 FPG 和 HbA1c 水平的改善，以及更大的 β -细胞功能改善。显示共同给药利拉利汀和吡格列酮是安全和良好耐受的。使用利拉利汀和吡格列酮的组合疗法可以为具有血糖控制不充分或具有肾损伤且禁用二甲双胍的 T2DM 患者提供了重要的协同初始治疗选择。

[0578] 实施例 15：12 周利拉利汀单一疗法在日本 II 型糖尿病患者中改善血糖控制

[0579] 一项多中心、12-周、随机、双盲、安慰剂对照、平行组研究检查了 DPP-4 抑制剂利拉利汀 (LI) 的有效性和安全性。在未使用过药物或之前治疗过的日本 II 型糖尿病 (T2DM) 患者 (若未使用过药物, 基线 HbA1c 7.0 - 10.0% ;若之前治疗过, 其为 7.0 - 9.0%) 中, 将 LI 单一疗法 (5mg, 每天一次和 10mg, 每天一次) 的作用与安慰剂 (PBO) 比较。所有患者经历 2-周的 PBO 导入 (接受过抗高血糖药物的患者在导入之前的 2 周不接受药物), 然后随机分组为 LI 5mg (n=159) 或 10mg (n=160) 或 PBO (n=80) 组。平均 [SD] 基线特征和人口统计数据 (HbA1c, 8.0%[0.68] ;空腹血浆葡萄糖 (FPG), 163.5mg/dL[32.4] ;BMI, 24.97kg/m²[3.86] ;年龄, 60.0 岁 [9.7]) 在所有组中相似。主要终点为 12 周后 HbA1c 自基线的变化。在第 12 周, HbA1c 自基线的经调整的平均变化的差异, LI 5mg 相对 PBO 为 -0.87% (p<0.0001), LI 10mg 相对 PBO 为 -0.88% (p<0.0001)。12 周后, 到达 HbA1c<7.0% 的患者比例, LI 5mg 为 26.4%, LI 10mg 为 35.7%, PBO 为 10.0%。HbA1c 水平降低至少 0.5% 的患者比例, LI 5mg 为 57.2%, LI 10mg 为 59.9%, PBO 为 8.8%。与 PBO 相比, LI 5mg 和 10mg 两组均显示出统计学显著的差异 (p<0.0001)。与 PBO 相比, LI 5 和 10mg 均显著改善 FPG :12 周后自基线的经调整的平均变化的差异, LI 5mg 相对 PBO 为 -19.7mg/dL (p<0.0001), 和 LI 10mg 相对 PBO 为 -20.4mg/dL (p<0.0001)。如胰岛素原/胰岛素比 (LI 5mg, p=0.0065 ;LI 10mg, p=0.0004) 的变化所示, LI 还显著改善胰岛素分泌。经历至少一个不良事件 (AE) 的患者比例在三组中相似 (56.0%LI 5mg, 53.1%LI 10mg 和 56.3%PBO)。其中分别有 9.4%、8.8% 和 10.0% 评价为与药物有关。不存在研究者定义的低血糖症发作。LI 5mg 和 10mg 组中体重无变化, 分别为 -0.39 和 -0.06kg, 其对比 PBO (-0.04kg) 没有显著差异。

[0580] 结论：在日本 T2DM 患者中, 利拉利汀证明了显著和临床有意义的血糖控制改善, 反映为 HbA1c 和 FPG 的变化。利拉利汀 5 和 10mg 剂量二者在降低 HbA1c 方面具有相似的效力, 并在该人群中良好耐受。5mg 利拉利汀为日本患者的治疗剂量, 其与高加索人的治疗剂量相同。

[0581] 实施例 16：与伏格列波糖作为单一疗法相比, 利拉利汀在日本 II 型糖尿病患者中提供更好的血糖控制

[0582] 一项多中心、26-周、随机、双盲、活性药物对照、平行组研究比较了 DPP-4 抑制剂利拉利汀 (LI) 和 α -葡萄糖苷酶抑制剂伏格列波糖 (VB) 的效力和安全性, 其在未使用过药物或之前治疗过的日本 II 型糖尿病 (T2DM) 患者 (若未使用过药物, 基线 HbA1c 为 7.0 - 10.0% ;若先前使用口服抗高血糖药物 (OAD) 治疗过, 其为 7.0 - 9.0%) 中进行。

[0583] 2-周的 PBO 导入后, 将患者随机分组为 LI 5 (n=159) 或 10mg (n=160) 组, 每天一次给药, 或 VB 组 (0.2mg, 每天三次给药 ;n=162)。任一之前的 OAD 治疗在导入前停止 2 周。平均基线 [SD] 特征和人口统计数据 (HbA1c, 8.01%[0.68] ;空腹血浆葡萄糖 (FPG), 163.5mg/

dL[32.4];BMI,24.97kg/m²[3.86];年龄,60.0岁[9.7])在各组之间相似。主要终点为26周后HbA1c自基线的变化。在第26周HbA1c自基线的经调整的平均变化的差异,LI 5mg相比VB为-0.32%(p=0.0003),LI 10mg相比VB为-0.39%(p<0.0001)。在26周后达到HbA1c<7.0%的患者比例,LI 5mg为30.2%,LI 10mg为34.4%,VB为22.2%。HbA1c水平降低 $\geq 0.5\%$ 的患者比例,LI 5和10mg分别为57.2%和53.5%,VB为37.7%。与VB相比,LI 5和10mg两组均显著改善FPG:自基线的经调整的平均变化的差异,LI 5mg相比VB为-6.9mg/dL(p=0.02),LI 10mg相比VB为-9.8mg/dL(p=0.0015)。在先前使用1种OAD治疗过的患者中,与VB相比,LI 5mg和10mg两组均显示出HbA1c的显著降低(分别为p=0.003和p=0.0011)。 ≥ 1 个不良事件(AE)的发生率在各组之间相似(LI 5mg 72.3%,LI 10mg 77.5%,VB 71.6%)。在AE中,分别有11.3%、10.6%和18.5%评价为与药物有关。药物有关的胃肠道障碍在VB组中(14.2%)比在LI(5mg,8.2%;10mg,8.1%)组中更常见。在VB组,报道了1个低血糖发作,而LI组中未出现。

[0584] 结论:在日本T2DM患者中,利拉利汀单一疗法显示出对血糖控制的改善比VB更大的效力。26周后,与VB相比,利拉利汀5mg和利拉利汀10mg具有相当的效力,并显示HbA1c和FPG统计学自基线显著地降低。与VB相比,利拉利汀在日本T2DM患者中良好耐受,具有更少的胃肠道AE,且可以为该人群提供有价值的可用治疗选择。5mg利拉利汀为日本患者的治疗剂量,其与高加索人的治疗剂量相同。

[0585] 实施例17:利拉利汀在人离体胰岛中恢复 β -细胞功能和存活:

[0586] 在糖尿病动物模型中的研究显示二肽基肽酶-4(DPP-4)抑制剂逆转高血糖症并增加 β -细胞质量。在此,研究了利拉利汀(DPP-4抑制剂)对人 β -细胞功能的作用:将人离体胰岛暴露于浓度递增的葡萄糖(5.5-33.3mM)、0.5mM棕榈酸、2ng/mL IL-1 β 或1,000U/mL IFN- γ 的混合物4天,或暴露于50 μ M H₂O₂8小时。将胰岛用500ng/mL白介素-1受体拮抗剂(IL-1Ra,其已经显示恢复 β -细胞功能)、100nM利拉利汀或溶剂预先处理1小时,然后暴露于糖尿病刺激,并在整个4天的治疗期间暴露于糖尿病刺激。在对照条件下,与在2.8mM葡萄糖相比,在16.7mM葡萄糖时胰岛分泌3.8倍的胰岛素。不同的是,当胰岛暴露于11.1mM和33.3mM葡萄糖时,刺激指数分别降低1.9和2.4倍(P<0.05)。将胰岛暴露于棕榈酸盐、细胞因子混合物或H₂O₂分别使葡萄糖刺激的胰岛素分泌(GSIS)降低2.1、2.2和1.9倍(P<0.05)。利拉利汀在所有条件下显著恢复 β -细胞功能(在11.1或33.3mM葡萄糖、棕榈酸、细胞因子或H₂O₂中,GSIS分别增加1.9、2.5、3.3、1.9和3.7倍,P<0.05)。在高葡萄糖、棕榈酸和细胞因子条件下,IL-1Ra在恢复 β -细胞功能方面同样有效,但IL-1Ra不能在经H₂O₂处理诱导的氧化应激条件下恢复 β -细胞功能。由于功能的丧失是由氧化应激所介导的,因此在胰岛溶胞产物中测量了硝基酪氨酸浓度。在所有糖尿病条件下,在人胰岛中硝基酪氨酸浓度高度升高(在11.1或33.3mM葡萄糖、棕榈酸、细胞因子或H₂O₂中分别升高13、14、6、14和8倍,P<0.05),而在使用利拉利汀处理的胰岛中未观察到硝基酪氨酸生成的增加。

[0587] 总之,DPP-4抑制剂利拉利汀显示出具有与IL-1Ra相当的对葡萄糖毒性、脂毒性和细胞因子毒性的保护作用,此外,可以在氧化应激条件下改善 β -细胞功能并阻止(H₂O₂处理诱导的)凋亡。该研究提供了证明利拉利汀对 β -细胞存活和胰岛素分泌的直接保护作用的证据。

[0588] 实施例 18 :在大鼠中,慢性肾病不改变利拉利汀的药代动力学但增加西他列汀和阿格列汀的暴露 :

[0589] 肾损伤为 T2DM 的常见并发症。在慢性肾功能不全 (5/6 肾切除,5/6N) 大鼠模型中研究了慢性肾病对二肽基肽酶-4 抑制剂 (利拉利汀、西他列汀、阿格列汀) 的作用 :手术 8 周后,将大鼠用抑制剂口服治疗 4 天。5/6N 造成肾小球滤过率的显著 ($P<0.001$) 降低 (通过肌酐清除率 (假手术组 : $2510\pm 210\text{mL}/24$ 小时 ;5/6N : $1665\pm 104.3\text{mL}/24$ 小时) 测量),并升高胱抑蛋白 C 浓度 (假手术 : $700\pm 35.7\text{ng/mL}$;5/6N : $1434\pm 77.6\text{ng/mL}$)。肾小管功能显著 ($P<0.001$) 受损,其通过血浆中性粒细胞明胶酶相关的脂质运载蛋白 (NGAL) (假手术组 : $286\pm 23\text{ng/mL}$;5/6N : $680\pm 56.3\text{ng/mL}$) 和 $\beta 2$ 微球蛋白 (假手术组 : $20.4\pm 2.4\mu\text{g/mL}$;5/6N : $33.3\pm 1.34\mu\text{g/mL}$) 证明。DPP-4 活性在各组之间相似。

[0590] 向 5/6N 大鼠给药利拉利汀 (0.5 和 $7\mu\text{mol/kg}$) 未显示 AUC (0 - ∞) 的显著变化 :分别为假手术组 : $316\pm 54.7\text{nmol}\cdot\text{h/L}$;5/6N : $257\pm 21.54\text{nmol}\cdot\text{h/L}$; $P=0.771$,假手术组 : $1252\pm 372\text{nmol}\cdot\text{h/L}$;5/6N : $748\pm 74.5\text{nmol}\cdot\text{h/L}$; $P=0.284$ 。不同的是,西他列汀和阿格列汀 ($7\mu\text{mol/kg}$) 均具有显著 ($P=0.0001$ 和 $P=0.039$) 更高的 (41% 和 28%) 的 AUC (0 - ∞) :西他列汀假手术组 : $3690\pm 103\text{nmol}\cdot\text{h/L}$;5/6N : $6238\pm 423\text{nmol}\cdot\text{h/L}$,阿格列汀假手术组 : $1772\pm 225\text{nmol}\cdot\text{h/L}$;5/6N : $2445\pm 166\text{nmol}\cdot\text{h/L}$)。此外,未观察到肾小管和肾小球功能的标记与利拉利汀 AUC 的相关性。不同的是,西他列汀与肌酐清除率 ($r^2=0.374$, $P<0.05$)、胱抑蛋白 C ($r^2=0.499$, $P<0.01$)、NGAL ($r^2=0.604$, $P<0.01$) 和 $\beta 2$ 微球蛋白 ($r^2=0.543$, $P<0.01$) 显著相关。阿格列汀与胱抑蛋白 C ($r^2=0.376$, $P<0.05$) 和 $\beta 2$ 微球蛋白 ($r^2=0.391$, $P<0.05$) 较不显著相关但与肌酐清除率和 NGAL 不相关。

[0591] 这些结果证明肾损伤不影响利拉利汀的药代动力学,而肾损伤增加西他列汀和阿格列汀的暴露。因此,与西他列汀和阿格列汀不同,利拉利汀在具有 T2DM 和肾损伤或糖尿病肾病的患者中不需要调整剂量。

[0592] 此外,利拉利汀在尿毒症大鼠的心脏中显著抑制促纤维化因子 (例如 TGF- $\beta 1$ 、TIMP-1 和胶原蛋白 (Col3 $\alpha 1$)) 的 mRNA 表达,所述因子为心脏纤维化的组织纤维化标记并且在尿毒症心脏中增加。具有肠道扩张 (intestinal expansion) 和纤维化的特征性心肌病常常在尿毒症中发展。因此,DPP-4 抑制剂的这些抗纤维化性质可以在 II 型糖尿病患者中用于治疗与尿毒症有关的心脏和肾脏损伤、尿毒症心脏、心脏纤维化和 / 或具有肠道扩张和纤维化的心肌病。利拉利汀的抗纤维化作用可以为具有慢性肾病和 / 或心脏病 (其经常伴随 II 型糖尿病) 的患者带来额外益处。

[0593] 实施例 19 :利拉利汀在啮齿动物模型中改善肝脏脂肪变性 :

[0594] 肝脏脂肪变性为 II 型糖尿病患者和非酒精性脂肪肝疾病 (NAFLD) 的标志。利拉利汀为选择性和非肾脏排泄的二肽基肽酶 4 (DPP-4) 的抑制剂。

[0595] 在饮食诱导的肥胖症模型 (DIO,喂食 2 和 3 个月) 中,研究了使用利拉利汀 (3 和 30mg/kg/天 , $n=10$) 治疗 4 周的作用。肝脏脂质含量通过在体内核磁共振波谱 (MRS) 和通过在体外分析肝脏的甘油三酯检测。与对照相比,利拉利汀显著 ($P<0.001$) 抑制 DPP-4 活性达 67% 至 80% 和 79% 至 89% (分别为 3 和 30mg/kg/天)。OGTT 后血糖浓度 (AUC) 显著 ($P<0.01$) 降低,范围为 16% 至 20% (3mg/kg/天) 和 20% 至 26% (30mg/kg/天)。同样,肝脏脂肪含量 (MRS 检测) 显著降低。肝脏脂肪含量的变化早在治疗的第 2 周即可见到。通过 MRS 测量的

肝脏脂质含量与在体外测量的肝脏的甘油三酯含量的相关性为 $r^2=0.565$ ($p<0.0001$)。

[0596] 此外,利拉利汀 (3mg/kg/ 天或对照) 治疗 14 天后分析 ob/ob 小鼠,并进行盲法组织学评分 (脂肪含量的严重性和等级、炎症标记)。DPP-4 活性被抑制 80% 且血糖 AUC 降低 25% ($P<0.05$)。组织学评分揭示了与对照 (3 ± 0.18 , $n=10$) 相比,利拉利汀组 (2.2 ± 0.13 , $n=9$, $P<0.01$) 中的肝脏脂肪变性和炎症较少。

[0597] 总之,利拉利汀在高脂肪膳食模型中显著降低肝脏脂肪含量和组织学 NAFLD。利拉利汀逆转肝脏甘油三酯含量和肝脏脂肪变性 (当肝脏脂肪变性更显著时具有更大的治疗影响)。肝脏脂肪变性的逆转支持了利拉利汀在 II 型糖尿病患者中以及肝脏相关疾病 (NAFLD) 患者中的使用。

[0598] 实施例 20 :利拉利汀在功能上消除 DPP-4 在糖尿病患者受损的伤口中的表达失调 :

[0599] 伤口愈合受损是糖尿病的主要并发症。二肽基肽酶 -4 (DPP-4) 抑制剂利拉利汀改善伤口愈合 (如 ob/ob 小鼠所示)。在受伤的皮肤中检查了利拉利汀对炎症标记的影响,并提供了利拉利汀对伤口愈合的有益作用的理论 :

[0600] 通过核糖核酸酶保护测试研究了利拉利汀 (3mg/kg/ 天) 和模拟 - 治疗的 ob/ob 小鼠的伤口的炎症标记 COX-2 和 MIP (它们不具显著差异)。此外,利拉利汀不增加凋亡浸润的 F4/80- 阳性巨噬细胞的数量。因此,评估了 DPP-4 在糖尿病和非 - 糖尿病动物的皮肤中的表达。免疫组织化学 (IHC) 和免疫印迹揭示了 DPP-4 在健康和糖尿病 (ob/ob 小鼠皮肤中的强表达,以及角质形成细胞作为该酶的主要细胞来源。同样,在 [3H]- 标记的利拉利汀治疗后,得到 DPP-4 蛋白在皮肤中的定位与全身放射自显影术极度相关。在接受全层切除伤口的小鼠中分析 DPP-4 表达,发现在健康小鼠中,DPP-4 蛋白表达在受伤 3 天后降低,且所述酶在恢复的后期仍然存在。有意思的是,在再生的伤口边缘角质形成细胞中,皮肤受伤导致 DPP-4 表达的高度下调 (IHC)。不同的是,在糖尿病小鼠的急性伤口中,未观察到任何 DPP-4 表达。然而,DPP-4 蛋白在伤口修复的后期表达。DPP-4 蛋白在糖尿病皮肤相比于非糖尿病皮肤中的逆转调节,为利拉利汀在伤口愈合过程中积极作用提供了功能基础。因此,通过合适的 DPP-4 抑制剂 (例如利拉利汀) 介导的伤口愈合过程的改善取决于糖尿病伤口中失调的 DPP-4 的代偿 (抑制),而非其将血糖或免疫调节作用。因此,适于改善伤口愈合的 DPP-4 抑制剂为可有效地与皮肤中的 DPP-4 结合的 DPP-4 抑制剂,例如与糖尿病伤口中的失调的 DPP-4 结合,优选地以其治疗剂量浓度。

[0601] 此外,在上下文中,适于改善伤口愈合 (尤其在 II 型糖尿病患者中) 的 DPP-4 抑制剂为可局部地施用于伤口的 DPP-4 抑制剂,例如包含在伤口敷料或贴剂或霜剂或软膏剂中。因此,本发明还提供伤口用的局部装置,例如伤口敷料或贴剂,其包括利拉利汀以及,任选地,一种或多种药学上可接受的载剂和 / 或赋形剂。

[0602] 实施例 21 :相关性研究 (基因分型 TCF7L2, 治疗响应)

[0603] 在表 i 中描绘的基因 TCF7L2 的多态性和变异体可按照以下操作进行分析 :

[0604] 表 i :基因、变异核苷酸和 rs 号

[0605]

基因	变异核苷酸	Rs 号
TCF7L2	c.382-41435 C>T	rs7903146
	c.483+9017 G>T,	rs12255372
	c.382-22060 A>G	rs10885406
	c.1102 C>G	rs731788

[0606] 样品

[0607] 使用在 96 孔板中的患者样品 (浓度 :50ng/μl) 用于应用的分析方法。

[0608] 通过直接 Sanger 测序进行基因分型

[0609] 使用 gDNA 作为模板,通过聚合酶链反应 (PCR) 扩增位点特异性 DNA 片段。

[0610] 使用 ABI **BioRad®** Tetrad PCR 系统进行 PCR。通过琼脂糖凝胶电泳分析 PCR 产物的量。使用纯化的 PCR- 产物作为测序反应中的模板。根据 Sanger 等人 (1977) 的链终止方法, DNA 序列的分析基于终止的生长的 DNA 链, 因为通过 DNA 聚合酶掺入了染料 - 标记的 2', 3' - 双脱氧核苷三磷酸 (ddNTP)。使用 ABI **PRISM®** 3730 基因分析仪分析纯化的测序产物。

[0611] 测序数据使用原始 ABI 软件产生。随后的 KB- 碱基识别以及组装使用 Staden 软件包进行。利用 KB- 碱基识别错误概率, KB- 碱基识别将质量值分配至所有自动测序仪测序峰图 (automated sequencer trace) 的识别的碱基。这些质量值在组装单个读数期间使用, 且为计算序列准确性的基本要求 (Applied Biosystems, 3730/3730xl/DNA Analyzer Sequencing Analysis Software Training)。

[0612] 质量值 (q) 为 20, 对应错误概率 (ep) 为 1/100, 值为 30 则对应 ep 为 1/1000, 以此类推。在组装期间, 各值针对彼此而设定。一般而言, 测序持续至每个共有序列碱基具有 50 或更大的质量值 (q)。这对应于错误概率 (ep) 为 1/100000。由于大多数共有序列碱基具有甚至比最小质量分数更高的质量分数的事实, 最终序列的计算的累积错误概率显著更低。

[0613] 上传测序数据并使用来自 jsi-medical systems (version Seq Pilot 3.3.2, JSI medical systems GmbH, Friedhofstr. 5, 77971 Kippenheim, Germany) 的软件进行分析。

[0614] 只有满足内部质量方面的测序峰图继续进行进一步的基因型分析。

[0615] 基因分型在单多态性的分析中进行, 而不是在整个基因的分析中进行。因此, 基因分型结果仅涉及表 i 中描绘的变异位置。

[0616] 通过 TaqMan PCR 进行基因分型

[0617] **TaqMan®** 技术包括扩增 PCR 片段, 同时检测标记的探针的降解。探针在两端分别用等位基因 - 特异的染料和淬灭剂标记。在扩增反应期间, 所述特异性杂交的探针被 DNA 聚合酶置换。该置换按以下方式发生: 当与探针完美匹配时通过聚合酶的 5' 核酸外切酶活性发生降解, 或者当不匹配时不发生降解。一旦降解, 所述淬灭剂和染料被分离, 荧光信号得以增强。荧光信号的增强指示各自的等位基因存在。荧光信号用 ABI **PRISM 7700** 系统 (Applied Biosystems) 记录。

[0618] 详细地, 制备含有所有 PCR 反应组分的 Master Mix, 并等份分配至合适数量的孔中。然后, 根据板布局向各孔加入 DNA; 不加入无模板的对照 (NTC)。

[0619] AB 分析 ID(rs7903146)C_29347861_10

- [0620] SNP 背景序列 (context sequence) :
[0621] TAGAGAGCTAAGCACTTTTATAGATA[C/T]TATATAATTTAATTGCCGTATGAGG
[0622] 所述 Mastermix 预样品包括 :

	不含核酸酶的水	0.25 μ l
	2x PCR MasterMix	2.5 μ l
[0623]	20x 引物/探针混合物	0.25 μ l
	DNA [10 ng/ μ l]	<u>2 μl</u>
	总计:	5 μ l

- [0624] 循环条件为 :

[0625]	95°C	10 分钟	} 50 次循环
	95°C	15 秒	
	60°C	90 秒	

- [0626] AD 的TaqMan[®]预先和之后的读数在TaqMan[®] 7900HT Fast Real 系统上进行。用 SDS 软件 V2.3 版计算板读数期间的荧光测量,并根据来自各孔的信号对 Rn 值绘图。使用所述软件,可以确定各样品中存在哪个 SNP 等位基因。NTC 应当作为未测定给出。

- [0627] 统计分析

- [0628] 为了评估治疗效果对 TCF7L2 SNP rs7903146 基因型定义的基因型亚型中 24 周后 HbA1c 的自基线的变化的均一性,对我们四个研究中集合的数据应用了协方差分析 (ANCOVA) 模型,该模型包括治疗与协变量基因型交互作用。所述统计模型包括 ‘治疗’、‘基因型’、‘研究’、‘之前口服抗糖尿病药物的清除期 (是 / 否)’、‘种族’,并且交互作用术语 ‘治疗 * 基因型’ 作为固定效应和 ‘HbA1c 基线’ 作为线性协变量。所述 ANCOVA 模型提供了对于不同基因型的治疗 24 周后 HbA1c 自基线的平均变化的估计,其考虑到了基线临床和人口统计信息。

- [0629] 进行了对利拉利汀或组合疗法 (利拉利汀 + 吡格列酮、利拉利汀 + 二甲双胍、利拉利汀 + 二甲双胍 + 磺酰脲) 的野生型纯合 (基因型 CC) 与杂合 (基因型 CT) 或罕见纯合 (基因型 TT) 个体之间的基于模型的配对比较。

- [0630] 此外,为所研究的整个患者群体 (全分析集, FAS) 以及进行了基因分析的亚群 (遗传药理学分析的全分析集, FASG) 给出了不含 ‘基因型’ 和 ‘治疗 * 基因型’ 固定效应的相应 ANCOVA 模型的结果,以证明所观察效应的可比性。

- [0631] 使用软件包 SAS 版本 9.2 (SAS Institute Inc., Cary, North Carolina, USA) 和 S-PLUS[®] 8.0 (Insightful Corp., Seattle, Washington, USA) 进行统计学评估。

- [0632] 图 1 显示了以下群体的基线 HbA1c 值的平均值和 95% 置信区间 :所研究的整个患者群体 (全分析集, FAS)、进行了基因分析的亚群 (遗传药理学分析的全分析集, FASG), 以及该亚群的基因型 (CC、CT、TT) 定义的亚组。安慰剂对照和利拉利汀治疗的患者数在括号中给出。

- [0633] 图 2 显示了 TCF7L2SNP rs7903146 基因型与 CC/CT 基因型携带者对给药治疗有效

量的利拉利汀或利拉利汀与其它口服抗糖尿病治疗的组合的有利响应的可能性之间的统计学相关性。

[0634] 结果显示为 24 周后 HbA1c 自基线的平均变化 [%] 的点估计和 95% 置信区间,其通过 ANCOVA 模型进行估计。对所研究的整个患者群体 (全分析集, FAS)、进行了基因分析的亚群 (遗传药理学分析的全分析集, FASG), 以及该亚群的基因型 (CC、CT、TT) 定义的亚组给出结果。安慰剂对照和利拉利汀治疗的患者数在括号中给出。

[0635] 也给出了对利拉利汀治疗或组合疗法 (利拉利汀 + 吡格列酮、利拉利汀 + 二甲双胍、利拉利汀 + 二甲双胍 + 磺酰脲) 对以下的 HbA1c 自基线变化的差异 [%] 的点估计和 95% 置信区间进行的比较:野生型纯合 (基因型 CC) 和杂合 (基因型 CT) 或罕见纯合 (基因型 TT) 个体之间的比较。它们在 TT 与 CC 之间产生统计学显著的差异 (p 值 = 0.0192)。(其它配对比较:CT 对比 CC:p=0.4359;CT 对比 TT:p=0.0712)。

[0636] 这表明野生型纯合基因型与治疗降低 HbA1c 之间的显著的相关性。

附图说明

[0637] 图 1 为所研究的整个患者群体 (全分析集, FAS)、进行了基因分析的亚群 (遗传药理学分析的全分析集, FASG), 以及该亚群的 TCF7L2 中的 SNPrs7903146 基因型 (CC、CT、TT) 定义的亚组的极限 HbA1c 值。

[0638] 图 2 为 TCF7L2 中的 SNP rs7903146 与对利拉利汀的响应之间的关系

[0639] 制剂实施例

[0640] 可类似于本领域中已知方法获得的以下制剂的实施例用于更详细地说明本发明,而非将本发明局限于这些实施例的内容中。术语“活性物质”表示一种或多种本发明化合物,即表示本发明的 DPP-4 抑制剂或第二种或第三种抗糖尿病化合物或两种或三种这些活性成分的组合,例如选自如表 1 或 2 中所列的组合。DPP-4 抑制剂利拉利汀的其它合适的制剂可如申请 W02007/128724 中所公开的制剂,将该申请的公开内容引入本文作为参考。其它 DPP-4 抑制剂的其它合适的制剂为可市售购得的制剂,或上文“现有技术”段落中引用的专利申请中所述的制剂,或文献中所述的那些制剂,例如现刊“Rote Liste[®]”(Germany) 或“Physician's Desk Reference”中所公开的制剂。

[0641] 实施例 1:每 10ml 含有 75mg 活性物质的干燥安瓿

[0642] 组成:

[0643] 活性物质 75.0mg

[0644] 甘露糖醇 50.0mg

[0645] 注射用水补足 10.0ml

[0646] 制备:

[0647] 将活性成分和甘露糖醇溶解于水中。封装后,将溶液冷冻干燥。为了制得即用型溶液,将产物溶解于注射用水中。

[0648] 实施例 2:每 2ml 含有 35mg 活性物质的干燥安瓿组成:

[0649] 活性物质 35.0mg

[0650] 甘露糖醇 100.0mg

[0651] 注射用水补足 2.0ml

[0652] 制备：

[0653] 将活性物质和甘露糖醇溶解于水中。封装后，将溶液冷冻干燥。

[0654] 为了制得即用型溶液，将产物溶解于注射用水中。

[0655] 实施例 3：含有 50mg 活性物质的片剂

[0656] 组成：

[0657]	(1)活性物质	50.0 mg
	(2)甘露糖醇	98.0 mg
	(3)玉米淀粉	50.0 mg
	(4)聚乙烯吡咯烷酮	15.0 mg
	(5)硬脂酸镁	2.0 mg
		215.0 mg

[0658] 制备：

[0659] 将 (1)、(2) 和 (3) 与 (4) 的水溶液混合在一起且制粒。向经干燥的制粒材料中添加 (5)。由此混合物压制片剂，这些片剂为双平面的、双侧有刻面且在一侧上有分割凹痕。

[0660] 片剂直径：9mm。

[0661] 实施例 4：含有 350mg 活性物质的片剂

[0662] 制剂：

[0663]	(1)活性物质	350.0 mg
	(2)甘露糖醇	136.0 mg
	(3)玉米淀粉	80.0 mg
	(4)聚乙烯吡咯烷酮	30.0 mg
	(5)硬脂酸镁	4.0 mg
		600.0 mg

[0664] 将 (1)、(2) 和 (3) 与 (4) 的水溶液混合在一起且制粒。向经干燥的制粒材料中添加 (5)。由此混合物压制片剂，这些片剂为双平面的、双侧有刻面且在一侧上具有分割凹痕。

[0665] 片剂直径：12mm。

[0666] 实施例 5：含有 50mg 活性物质的胶囊

[0667] 组成：

[0668]	(1)活性物质	50.0 mg
	(2)干燥的玉米淀粉	58.0 mg
	(3)甘露糖醇	50.0 mg
	(4)硬脂酸镁	2.0 mg
		160.0 mg

[0669] 制备：

[0670] 以 (3) 研磨 (1)。在剧烈混合下，将此研磨物添加至 (2) 与 (4) 的混合物中。在胶

囊填充机中将此粉末混合物封装至 3 号硬明胶胶囊中。

[0671] 实施例 6 :含有 350mg 活性物质的胶囊

[0672] 组成 :

	(1)活性物质	350.0 mg
	(2)干燥的玉米淀粉	46.0 mg
[0673]	(3)甘露糖醇	30.0 mg
	(4)硬脂酸镁	4.0 mg
		430.0 mg

[0674] 制备 :

[0675] 以 (3) 研磨 (1)。在剧烈混合下,将此研磨物添加至 (2) 与 (4) 的混合物中。在胶囊填充机中将此粉末混合物封装至 0 号硬明胶胶囊中。

图 1: 所研究的整个患者群体 (全分析集, FAS)、进行了基因分析的亚群 (遗传药理学分析的全分析集, FASG), 以及该亚群的 TCF7L2 中的 SNP rs7903146 基因型 (CC、CT、TT) 定义的亚组的基线 HbA1c 值

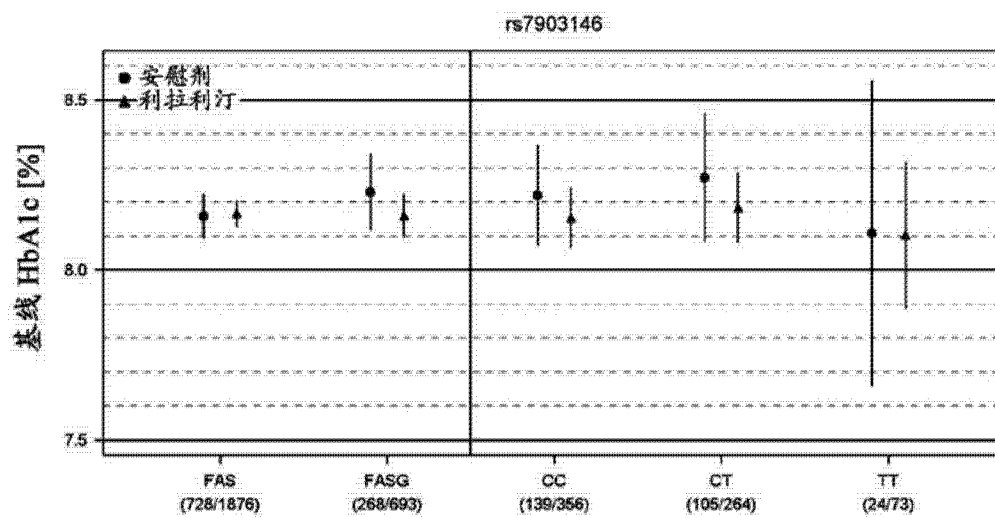


图 1

图 2: TCF7L2 中的 SNP rs7903146 与对利拉利汀的响应之间的关系

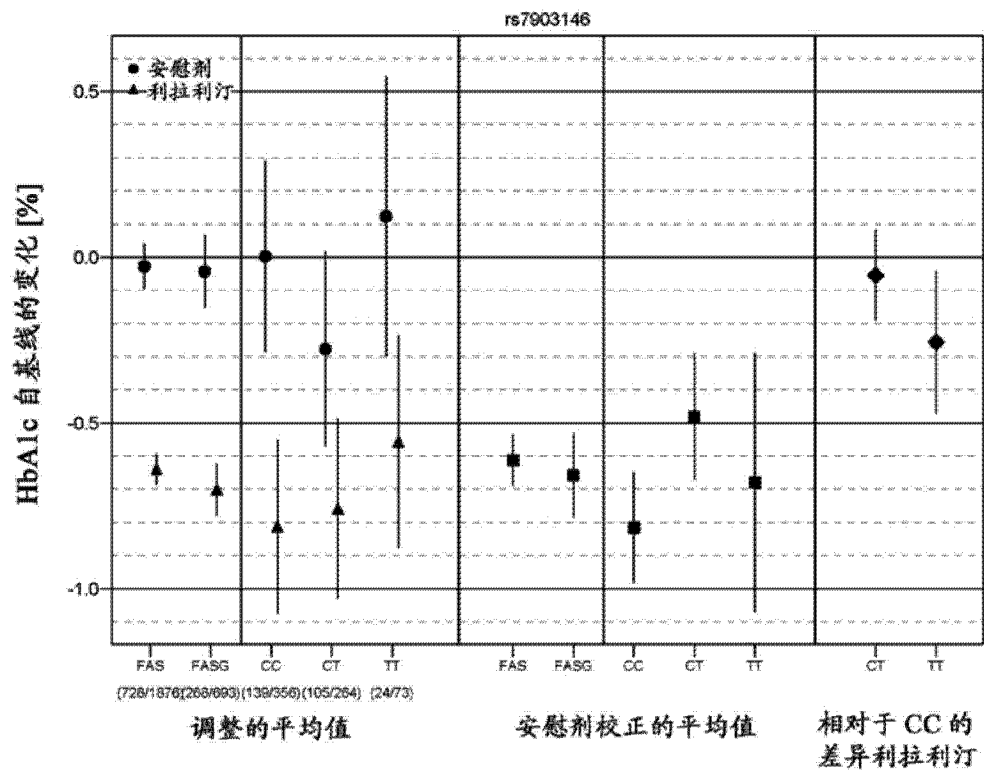


图 2