

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202392049** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2023.12.29

(22) Дата подачи заявки
2011.11.15

(51) Int. Cl. *A61K 31/155* (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01)
A61K 31/522 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)

(54) **ВАЗОПРОТЕКТИВНОЕ И КАРДИОПРОТЕКТИВНОЕ ПРОТИВОДИАБЕТИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ**

(31) 10191261.6; 61/415,545; 61/421,400;
11168317.3; 61/492,391; 11170992.9
(32) 2010.11.15; 2010.11.19; 2010.12.09;
2011.05.31; 2011.06.02; 2011.06.22
(33) EP; US; US; EP; US; EP
(62) 201891510; 2011.11.15
(71) Заявитель:
**БЁРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ
ИНТЕРНАЦИОНАЛЬ ГМБХ (DE)**

(72) Изобретатель:
**Клайн Томас, Дайбер Андреас (DE),
Юхансен Одд-Эрик (NO), Марк
Михаэль (DE), Пател Санджайкумар
(GB), Вёрле Ханс-Йюрген (DE)**

(74) Представитель:
**Веселицкий М.Б., Кузенкова Н.В.,
Каксис Р.А., Белоусов Ю.В., Куликов
А.В., Кузнецова Е.В., Соколов Р.А.,
Кузнецова Т.В. (RU)**

(57) В настоящем изобретении описаны определенные ингибиторы ДПП-4, предназначенные для лечения и/или профилактики окислительного стресса, сосудистого стресса и/или эндотелиальной дисфункции, а также применение указанных ингибиторов ДПП-4 при лечении и/или профилактике пациентов с диагнозом диабет или недиабетических пациентов, включая пациентов из группы риска развития сердечно-сосудистого заболевания и/или заболевания почек.

A1

202392049

202392049

A1

ВАЗОПРОТЕКТИВНОЕ И КАРДИОПРОТЕКТИВНОЕ
ПРОТИВОДИАБЕТИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

5

Настоящее изобретение относится к определенным ингибиторам ДПП-4, предназначенным для лечения и/или профилактики окислительного стресса, а также к применению указанных ингибиторов ДПП-4 при лечении и/или профилактике пациентов с диагнозом диабет или недиабетических пациентов, включая пациентов из группы риска развития сердечно-сосудистого заболевания и/или заболевания почек.

10

Кроме того, настоящее изобретение относится к определенным ингибиторам ДПП-4, предназначенным для лечения и/или профилактики эндотелиальной дисфункции.

15

Кроме того, настоящее изобретение относится к определенным ингибиторам ДПП-4, предназначенным для применения в качестве антиоксидантов и/или противовоспалительных агентов.

20

Кроме того, настоящее изобретение относится к определенным ингибиторам ДПП-4, предназначенным для лечения и/или профилактики окислительного стресса, сосудистого стресса и/или эндотелиальной дисфункции (например, у пациентов с диагнозом диабет или недиабетических пациентов), прежде всего независимо от гликемического контроля или помимо гликемического контроля.

25

Кроме того, настоящее изобретение относится к определенным ингибиторам ДПП-4, предназначенным для лечения и/или профилактики окислительного стресса, вызванного гипергликемией или ассоциированного с гипергликемией (например, помимо гликемического контроля), а также к применению указанных ингибиторов ДПП-4 при противодиабетическом лечении.

30

Кроме того, настоящее изобретение относится к определенным ингибиторам ДПП-4, предназначенным для лечения и/или профилактики метаболических заболеваний, таких как диабет, прежде всего сахарный диабет типа 2 и/или родственные заболевания (например, осложнения при диабете),

прежде всего у пациентов, у которых установлен диагноз или существует риск развития окислительного стресса, сосудистого стресса и/или эндотелиальной дисфункции, или родственных или ассоциированных заболеваний или состояний.

5 Кроме того, настоящее изобретение относится к определенным ингибиторам ДПП-4, предназначенным для лечения и/или профилактики метаболических заболеваний, таких как диабет, прежде всего сахарный диабет типа 2 и/или родственные заболевания (например, осложнения при диабете), у
10 пациентов, у которых установлен диагноз или существует риск развития сердечно-сосудистого заболевания и/или заболевания почек, такого как, например, инфаркт миокарда, инсульт или окклюзионное заболевание периферических артерий и/или диабетическая нефропатия, микро- или макроальбуминурия, или острая или хроническая почечная недостаточность.

15 Кроме того, настоящее изобретение относится к определенным ингибиторам ДПП-4, предназначенным для лечения и/или профилактики метаболических заболеваний, таких как диабет, прежде всего сахарный диабет типа 2 и/или родственные заболевания, у пациентов, у которых установлен
20 диагноз или существует риск развития микро- или макрососудистых осложнений при диабете, таких как, например, диабетическая ретинопатия, диабетическая невропатия, диабетическая нефропатия, или сердечно-сосудистые или цереброваскулярные заболевания (такие как, например, инфаркт миокарда, инсульт или окклюзионное заболевание периферических артерий).

25 Кроме того, настоящее изобретение относится к определенным ингибиторам ДПП-4, предназначенным для модуляции, блокирования или снижения вредного действия метаболической памяти (хронических или транзиторных эпизодов) при гипергликемии, прежде всего при осложнениях при
30 диабете.

Кроме того, настоящее изобретение относится к определенным ингибиторам ДПП-4, предназначенным для лечения, профилактики и/или
30 снижения риска развития микро- или макрососудистых заболеваний, которые могут быть вызваны окислительным стрессом, сохранены в памяти в результате действия окислительного стресса, или ассоциированы с действием окислительного стресса.

Кроме того, настоящее изобретение относится к определенному ингибитору ДПП-4, предназначенному для лечения и/или профилактики метаболических заболеваний, таких как диабет, прежде всего сахарный диабет типа 2 и/или родственные заболевания (например, диабетические осложнения), у пациентов, у которых установлен диагноз или которые включены в группу риска развития сердечно-сосудистого заболевания и/или заболевания почек, прежде всего у пациентов с диагнозом диабет типа 2, включенных в группу риска развития сердечно-сосудистых или цереброваскулярных явлений, таких как пациенты с диагнозом диабет типа 2, у которых присутствует один или более факторов, выбранных из А), В), С) и D):

А) заболевание сосудов в анамнезе или в настоящее время (такое как, например, инфаркт миокарда (например, бессимптомный («немой») или симптоматический), заболевание коронарных артерий, чрескожное коронарное вмешательство, аортокоронарное обходное шунтирование, ишемический или геморрагический инсульт, застойная сердечная недостаточность (например, NYHA класса I или II, например, функция левого желудочка <40%), или окклюзионное заболевание периферических артерий),

В) опосредованное сосудами повреждение органов-мишеней (такое как, например, нефропатия, ретинопатия, невропатия, нарушенная функция почек, хроническое заболевание почек и/или микро- или макроальбуминурия),

С) пожилой возраст (такой как, например, возраст ≥ 60 -70 лет) и

D) один или более сердечно-сосудистых факторов риска, выбранных из - сахарного диабета типа 2 на прогрессирующей стадии (такого как, например, продолжительностью >10 лет),

- гипертензии (такой как, например, $> 130/80$ мм рт. ст., или систолическое кровяное давление >140 мм рт. ст. или прохождение по крайней мере одного курса лечения для снижения кровяного давления),

- ежедневного курения сигарет в настоящее время,

- дислипидемии (такой как, например, атерогенная дислипидемия, липемия после приема пищи, или высокий уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) (например, уровень холестерина ЛПНП ≥ 130 -135 мг/дл), низкий уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) (например, <35 -40 мг/дл у мужчин или <45 -50 мг/дл у женщин) и/или высокий

уровень триглицеридов (например, >200-400 мг/дл) в крови, или прохождение по крайней мере одного курса лечения аномального липидного метаболизма),

- ожирения (такого как, например, центральное и висцеральное ожирение, или индекс массы тела $\geq 45 \text{ кг/м}^2$),

5 - возраста ≥ 40 лет и ≤ 80 лет,

- метаболического синдрома, гиперинсулинемии или резистентности к инсулину и

- гиперурикемии, эректильной дисфункции, синдрома поликистоза яичников, приступов апноэ во сне, или заболевания сосудов в семейном анамнезе или кардиомиопатии у ближайшего родственника,

10 причем указанный способ заключается в том, что пациенту вводят терапевтически эффективное количество ингибитора ДПП-4 необязательно в комбинации с одним или более других терапевтических соединений.

Кроме того, настоящее изобретение относится к определенному ингибитору ДПП-4, предназначенному для применения в способе профилактики, снижения риска или приостановки развития сердечно-сосудистых или цереброваскулярных явлений, таких как летальный исход по причине сердечно-сосудистой патологии, (фатальный или нефатальный) инфаркт миокарда (например, бессимптомный («немой») или симптоматический), инсульт (фатальный или нефатальный), или госпитализация (например, вследствие острого коронарного синдрома, ампутации ноги, (срочных) операций реваскуляризации, сердечной недостаточности или нестабильной стенокардии), предпочтительно у пациентов с диагнозом диабет типа 2, прежде всего у пациентов с диагнозом диабет типа 2, которые включены в группу риска развития сердечно-сосудистых или цереброваскулярных явлений, таких как пациенты с диагнозом диабет типа 2, у которых присутствует один или более факторов риска, выбранных из А), В), С) и D):

А) заболевание сосудов в анамнезе или в настоящее время (такое как, например, инфаркт миокарда (например, бессимптомный («немой») или симптоматический), заболевание коронарных артерий, чрескожное коронарное вмешательство, аортокоронарное обходное шунтирование, ишемический или геморрагический инсульт, застойная сердечная недостаточность (например,

30

НУНА класса I или II, например, функция левого желудочка <40%), или окклюзионное заболевание периферических артерий),

В) опосредованное сосудами повреждение органов-мишеней (такое как, например, нефропатия, ретинопатия, невропатия, нарушенная функция почек, хроническое заболевание почек и/или микро- или макроальбуминурия),

С) пожилой возраст (такой как, например, возраст ≥ 60 -70 лет) и

Д) один или более сердечно-сосудистых факторов риска, выбранных из - сахарного диабета типа 2 на прогрессирующей стадии (такого как, например, продолжительностью >10 лет),

10 - гипертензии (такой как, например, $>130/80$ мм рт. ст., или систолическое кровяное давление >140 мм рт. ст. или прохождение по крайней мере одного курса лечения для снижения кровяного давления),

- ежедневного курения сигарет в настоящее время,

- дислипидемии (такой как, например, атерогенная дислипидемия, липемия

15 после приема пищи, или высокий уровень холестерина ЛПНП (например, уровень холестерина ЛПНП ≥ 130 -135 мг/дл), низкий уровень холестерина ЛПВП (например, <35 -40 мг/дл у мужчин или <45 -50 мг/дл у женщин) и/или высокий уровень триглицеридов (например, >200 -400 мг/дл) в крови, или прохождение по крайней мере одного курса лечения аномального липидного

20 метаболизма),

- ожирения (такого как, например, центральное и висцеральное ожирение, или индекс массы тела ≥ 45 кг/м²),

- возраста ≥ 40 лет и ≤ 80 лет,

25 - метаболического синдрома, гиперинсулинемии или резистентности к инсулину и

- гиперурикемии, эректильной дисфункции, синдрома поликистоза яичников, приступов апноэ во сне, или заболевания сосудов в семейном анамнезе или кардиомиопатии у ближайшего родственника,

30 причем указанный способ заключается в том, что пациенту вводят терапевтически эффективное количество ингибитора ДПП-4 необязательно в комбинации с одним или более других терапевтических соединений.

Более того, настоящее изобретение относится к определенному ингибитору ДПП-4, предназначенному для применения в способе профилактики, снижения

риска или приостановки развития сердечно-сосудистых или цереброваскулярных явлений, таких как летальный исход по причине сердечно-сосудистой патологии, (фатальный или нефатальный) инфаркт миокарда (например, бессимптомный («немой») или симптоматический), инсульт (фатальный или нефатальный), или госпитализация (например, вследствие острого коронарного синдрома, ампутации ноги, (срочных) операций реваскуляризации, сердечной недостаточности или нестабильной стенокардии), у пациентов с диагнозом диабет типа 2 с опосредованным сосудами повреждением органов-мишеней, прежде всего с диагнозом нефропатия, нарушенная функция почек, хроническое заболевание почек, микро- или макроальбуминурия,

причем указанный способ заключается в том, что пациенту вводят терапевтически эффективное количество ингибитора ДПП-4, необязательно в комбинации с одним или более других терапевтических соединений.

Кроме того, настоящее изобретение относится к определенному ингибитору ДПП-4, предназначенному для применения в способе улучшения когнитивной функции (например, ослабления интенсивности симптомов, обращения прогрессирующего или лечения снижения когнитивных способностей), улучшения функции β -клеток (например, повышения скорости секреции инсулина по результатам глюкозотолерантного теста через 3 ч после приема пищи, улучшения длительной функции β -клеток), улучшения суточных колебаний глюкозы в крови (например, улучшения амбулаторного профиля глюкозы, гликемических изменений, биомаркеров окисления, воспаления или эндотелиальной функции), и/или улучшения надежности контроля уровня глюкозы согласно статусу аутоиммунных антител к β -клеткам (например, к глутаматдекарбоксилазе), причем указанный способ заключается в том, что пациенту вводят терапевтически эффективное количество ингибитора ДПП-4 необязательно в комбинации с одним или более других терапевтических соединений.

Кроме того, настоящее изобретение относится к определенному ингибитору ДПП-4, предназначенному для применения в способе профилактики, снижения риска, замедления прогрессирующего, приостановки развития, ослабления интенсивности симптомов, обращения или лечения когнитивной дисфункции или снижения когнитивных способностей, причем указанный способ

заключается в том, что пациенту вводят терапевтически эффективное количество ингибитора ДПП-4 необязательно в комбинации с одним или более других терапевтических соединений.

5 Кроме того, настоящее изобретение относится к определенному ингибитору ДПП-4, предназначенному для применения в способе профилактики, снижения риска, замедления прогрессирования, приостановки развития, ослабления интенсивности симптомов, обращения или лечения латентного аутоиммунного диабета у взрослых (LADA), причем указанный способ заключается в том, что пациенту вводят терапевтически эффективное количество ингибитора ДПП-4
10 необязательно в комбинации с одним или более других терапевтических соединений.

Кроме того, настоящее изобретение относится к определенному ингибитору ДПП-4, предназначенному для применения в способе (с общими целями)
профилактики, снижения риска, замедления прогрессирования,
15 приостановки развития, ослабления интенсивности симптомов, обращения или лечения сердечно-сосудистого или цереброваскулярного заболевания или явлений (таких как, например, описанные в данном контексте), а также
профилактики, снижения риска, замедления прогрессирования,
приостановки развития, ослабления интенсивности симптомов, обращения или
20 лечения диабетической нефропатии

у пациента, нуждающегося в таком лечении (такого как, например, пациент, как описано в данном контексте, прежде всего пациент с диагнозом диабет типа 2),

25 причем указанный способ заключается в том, что пациенту вводят терапевтически эффективное количество ингибитора ДПП-4 необязательно в комбинации с одним или более других терапевтических соединений.

Кроме того, настоящее изобретение относится к одному или более следующих способов

30 - лечения, снижения, профилактики и/или защиты от окислительного стресса, такого как, например, стресс, не вызванный или не связанный с диабетом, или вызванный или связанный с диабетом (гипергликемией),

- лечения, профилактики, снижения риска, замедления прогрессирования, приостановки развития, ослабления интенсивности симптомов или обращения эндотелиальной дисфункции или улучшения эндотелиальной функции,

5 - лечения, профилактики, снижения риска, замедления прогрессирования, приостановки развития, ослабления интенсивности симптомов или обращения заболеваний или состояний, ассоциированных с окислительным стрессом, таких как описанные в данном контексте,

10 - лечения, профилактики, снижения риска, замедления прогрессирования, приостановки развития, ослабления интенсивности симптомов или обращения ишемических/реперфузионных повреждений (почек, сердца, мозга или печени) и/или снижения размера очага поражения при инфаркте миокарда (например, после миокардической ишемии/реперфузии),

15 - лечения, профилактики, снижения риска, замедления прогрессирования, приостановки развития, ослабления интенсивности симптомов или обращения (неблагоприятного) ремоделирования сосудов, такого как кардиологическое ремоделирование (прежде всего после инфаркта миокарда), которое характеризуется гипертрофией кардиомиоцитов, интерстициальным фиброзом, дилатацией желудочка, сократительной дисфункцией и/или гибелью/апоптозом клеток,

20 - лечения, профилактики, снижения риска, замедления прогрессирования, приостановки развития, ослабления интенсивности симптомов или обращения хронической или острой почечной недостаточности и/или окклюзии периферических артерий,

25 - лечения, профилактики, снижения риска, замедления прогрессирования, приостановки развития, ослабления интенсивности симптомов или обращения застойной сердечной недостаточности (например, NYHA класса I, II, III или IV) и/или гипертрофии сердца (например, гипертрофии левого желудочка) и/или нефропатии и/или альбуминурии,

30 - лечения, профилактики, снижения риска, замедления прогрессирования, приостановки развития, ослабления интенсивности симптомов или обращения уремической кардиомиопатии, интерстициального расширения и/или фиброза (сердца) (прежде всего у пациентов с хроническими заболеваниями почек и сердца, в большинстве случаев ассоциированными с диабетом типа 2),

- модуляции, блокирования, профилактики, снижения или защиты от отрицательного действия метаболической памяти (хронических, ранних или транзиторных эпизодов) при гипергликемии, прежде всего при осложнениях при диабете,

5 - профилактики или защиты от окислительного действия атерогенного или проатерогенного ЛПНП (прежде всего малых плотных частиц ЛПНП) и/или формирования атеросклеротических бляшек,

- профилактики или защиты от окислительного стресса, индуцированного нарушением функции или жизнеспособности β -клеток поджелудочной железы,

10 - лечения, профилактики, ослабления или улучшения воспаления или липотоксичности и глюкотоксичности в островковых клетках поджелудочной железы, или повышения соотношения β -клетки/ α -клетки, защиты β -клеток или нормализации/улучшения морфологии или функции островковых клеток поджелудочной железы и/или

15 - профилактики, снижения риска, замедления прогрессирования, приостановки развития, ослабления интенсивности симптомов, обращения или лечения осложнений при сахарном диабете, таких как микро- и макрососудистые заболевания, такие как, например, нефропатия, микро- или макроальбуминурия, протеинурия, ретинопатия, катаракта, невропатия, нарушение способности к
20 обучению и памяти, нейродегенеративные или когнитивные нарушения, сердечно-сосудистые или цереброваскулярные заболевания, эндотелиальная дисфункция, ишемия тканей, диабетическая стопа или язва, атеросклероз, гипертензия, инфаркт миокарда, острый коронарный синдром, нестабильная стенокардия, стабильная стенокардия, окклюзионное заболевание
25 периферических артерий, кардиомиопатия (включая, например, уремическую кардиомиопатию), сердечная недостаточность, нарушения ритма сердца, сосудистый рестеноз и/или инсульт,

прежде всего независимо от гликемического контроля или помимо гликемического контроля,

30 у пациента, нуждающегося в таком лечении (например, у пациента с диагнозом диабет типа 1, LADA или, прежде всего, диабет типа 2),

причем указанные способы заключаются в том, что пациенту вводят эффективное количество определенного ингибитора ДПП-4 необязательно в

комбинации с эффективным количеством одного или более других активных соединений.

Кроме того, настоящее изобретение относится к определенному ингибитору ДПП-4, предназначенному для применения в способе

5 профилактики, снижения риска, замедления прогрессирования, приостановки развития, ослабления интенсивности симптомов, обращения или лечения диабетической нефропатии,

у пациента (такого как, например, пациент, как описано в данном контексте, прежде всего пациент с диагнозом диабет типа 2),

10 у которого отсутствует адекватная ответная реакция на лечение блокатором рецепторов ангиотензина (БРА, таким как телмисартан),

причем указанный способ заключается в том, что пациенту вводят терапевтически эффективное количество ингибитора ДПП-4 необязательно в комбинации с одним или более других терапевтических соединений (например,

15 БРА таким как, например, телмисартан).

Симптомы диабетической нефропатии включают гиперфильтрацию (на ранней стадии), микро- или макроальбуминурию, нефротический синдром, протеинурию, гипертензию, задержку жидкости, отек и/или прогрессирующее нарушение или снижение функции почек и почечной фильтрации (например,

20 скорости клубочковой фильтрации (GFR)), приводящее в конечном итоге к почечной недостаточности и/или заболеванию почек на терминальной стадии.

Другие симптомы включают диффузный или нодулярный гломерулосклероз, афферентный и эфферентный гиалиновый артериосклероз и/или

25 тубулоинтерстициальный фиброз и атрофию. Другие симптомы включают аномальное соотношение альбумин/креатинин или белок/креатинин и/или аномальную скорость клубочковой фильтрации.

Кроме того, настоящее изобретение относится к определенному ингибитору ДПП-4, предназначенному для применения в способе профилактики или лечения

30 диабетической нефропатии у пациента с неадекватной ответной реакцией на лечение блокатором рецепторов ангиотензина (БРА, таким как телмисартан).

Способ заключается в том, что пациенту вводят терапевтически эффективное количество ингибитора ДПП-4 и телмисартана.

Соответственно, в предпочтительном варианте предпочтительным ингибитором ДПП-4 по настоящему изобретению является линаглиптин.

Предлагаются также фармацевтические композиции или комбинации, предназначенные для применения в указанных способах лечения, включающие ингибитор ДПП-4, как определено в данном контексте, и необязательно один или более других активных соединений.

Кроме того, настоящее изобретение относится к ингибиторам ДПП-4, необязательно в комбинации с одним, двумя или более других активных агентов, каждый из которых определен в данном контексте, предназначенным для применения в способах лечения, как определено в данном контексте.

Кроме того, настоящее изобретение относится к применению ингибиторов ДПП-4, необязательно в комбинации с одним, двумя или более других активных агентов, каждый из которых определен в данном контексте, для получения фармацевтических композиций, которые можно использовать в целях лечения и/или профилактики по настоящему изобретению.

Кроме того, настоящее изобретение относится к терапевтическому способу (лечения или профилактики), как описано в данном контексте, причем указанный способ заключается в том, что пациенту, нуждающемуся в таком лечении, вводят эффективное количество ингибитора ДПП-4, как описано в данном контексте, и необязательно один или более других активных или терапевтических агентов, как описано в данном контексте.

Краткое описание фигур

На фиг. 1 показано влияние линаглиптина на реакционноспособные формы кислорода (ROS), образующиеся в полиморфоядерных нейтрофилах (ПМЯН) человека, индуцированные зимозаном А (ZymA) (ЛПС обозначает липополисахарид, ПМЯН обозначает полиморфоядерные нейтрофилы, VI1356 обозначает линаглиптин, Nebi обозначает небиволол).

На фиг. 2 показано влияние линаглиптина на адгезию лейкоцитов человека (ПМЯН) к эндотелиальным клеткам человека после стимуляции ЛПС (окрашивание реагентом Turks и CF-DA, VI1356 обозначает линаглиптин).

На фиг. 3 показано влияние линаглиптина на индуцированную ЛПС (50 мкг/мл) адгезию нейтрофилов к клеткам EA.hy, регистрируемую по окислению реагента amplex red.

На фиг. 4А показано влияние глиптинов на окислительный «взрыв» в выделенных нейтрофилах человека, стимулированный ЛПС или зимозаном А, регистрируемый по увеличению хемилюминесценции (метод ECL) в системе люминол/пероксидаза хрена (HRP) (ЛПС обозначает липополисахарид, ПМЯН обозначает полиморфоядерные нейтрофилы, LG обозначает ВІ1356, т.е. обозначает линаглиптин, AG обозначает алоглиптин, VG обозначает вилдаглиптин, SaG обозначает саксаглиптин, SiG обозначает ситаглиптин, Nebi обозначает небиволол).

На фиг. 4Б показано влияние глиптинов на окислительный «взрыв» в выделенных моноцитах/лимфоцитах человека, стимулированный ЛПС или зимозаном А, регистрируемый по увеличению хемилюминесценции (метод ECL) в системе люминол/пероксидаза хрена (HRP) (ЛПС обозначает липополисахарид, WBC обозначает лейкоциты, LG обозначает ВІ1356, т.е. обозначает линаглиптин, AG обозначает алоглиптин, VG обозначает вилдаглиптин, SaG обозначает саксаглиптин, SiG обозначает ситаглиптин, Nebi обозначает небиволол).

На фиг. 5 показана таблица, в которой приведено сравнение прямого антиоксидантного действия глиптинов *in vitro*.

На фиг. 6 показано влияние линаглиптина на ЛПС-активированное в нейтрофилах окисление L-012, улавливающего образующиеся под действием пероксидазы ROS, и ингибирование активности НАДФН-оксидазы. Окислительный «взрыв» в выделенных ПМЯН (5×10^5 клеток/мл) человека при увеличении концентрации ЛПС и линаглиптина определяли количественно по увеличению хемилюминесценции с использованием аналога люминола L-012 (100 мкМ). (ФСБ обозначает фосфатно-солевой буферный раствор, ЛПС обозначает липополисахарид, ПМЯН обозначает полиморфоядерные нейтрофилы, LG обозначает ВІ1356, т.е. линаглиптин).

На фиг. 7А и фиг. 7Б показано влияние линаглиптина на окислительный «взрыв»/окислительный стресс в цельной крови в условиях индуцированной нитроглицерином толерантности к нитратам (ЛПС обозначает липополисахарид, EtOH Ctr обозначает контроль с использованием этанола, GTN п/к обозначает подкожное введение тринитрата глицерина, ВІ1356 обозначает линаглиптин).

На фиг. 8А и фиг. 8Б показано улучшение эндотелиальной дисфункции при лечении линаглиптином крыс, которым вводили GTN или ЛПС (предварительное лечение линаглиптином (3-10 мг/кг), индуцирование эндотелиальной дисфункции нитратами или ЛПС (3 сут)).

5 На фиг. 8А показано влияние GTN-индуцированной эндотелиальной дисфункции и лечения линаглиптином на эндотелий-зависимую релаксацию (EtOH Ctr обозначает контроль с использованием этанола, GTN п/к обозначает подкожное введение тринитрата глицерина, VI1356 обозначает линаглиптин).

10 На фиг. 8Б показано влияние лечения ЛПС (10 мг/кг/сут внутривенно) *in vivo* и лечения линаглиптином на релаксацию эндотелиальной дисфункции (ЛПС обозначает липополисахарид, EtOH Ctr обозначает контроль с использованием этанола).

15 На фиг. 9А и фиг. 9Б показано прямое сосудорасширяющее действие глиптинов. Индуцированное глиптинами расширение сосудов детектировали по изометрическому растяжению, регистрируемому в выделенных кольцевых сегментах аорты, и релаксации в качестве ответной реакции на увеличение общих концентраций (от 1 нМ до 32 мкМ) линаглиптина, ситаглиптина или саксаглиптина (фиг. 9А). В другом ряде экспериментов исследовали релаксацию аорты в качестве ответной реакции на увеличение общих концентраций (от 1 нМ
20 до 32 мкМ или 100 мкМ) линаглиптина, алоглиптина или вилдаглиптина (фиг. 9Б). Данные представляют собой средние величины \pm СО, равное 12 (фиг. 9А) или 4 (фиг. 9Б), полученные в целом для колец аорты 10 крыс. *, $p < 0,05$ по сравнению с ДМСО (контроль растворителя), #, $p < 0,05$ по сравнению с сита-/вилдаглиптином и §, $p < 0,05$ по сравнению с сакса-/алоглиптином.

25 На фиг. 10 показана функция почек животных, которым вводили стрептозоцин (STZ), оцененная по уровню сахара в крови, регистрируемому после лечения линаглиптином, телмисартаном или комбинацией в сравнении с плацебо:

- 30 1) недиабетические контрольные мыши eNOS ko, плацебо, натросол (n=14),
2) мыши eNOS ko, модель диабета, лечение плацебо, натросол (n=17),
3) мыши eNOS ko, модель диабета, лечение телмисартаном, 1 мг/кг перорально (n=17),

4) мыши eNOS ko, модель диабета, лечение линаглиптином, 3 мг/кг перорально (n=14),

5) мыши eNOS ko, модель диабета, лечение комбинацией телмисартана (1 мг/кг) и линаглиптина (3 мг/кг) (n=12).

5 На фиг. 11 показано соотношение альбумин/креатинин у недиабетических животных по сравнению с животными с моделью диабета:

1) недиабетические контрольные мыши eNOS ko, плацебо, натросол (n=14),

2) мыши eNOS ko, модель диабета, лечение плацебо, натросол (n=17),

3) мыши eNOS ko, модель диабета, лечение телмисартаном, 1 мг/кг

10 перорально (n=17),

4) мыши eNOS ko, модель диабета, лечение линаглиптином, 3 мг/кг перорально (n=14),

5) мыши eNOS ko, модель диабета, лечение комбинацией телмисартана (1 мг/кг) и линаглиптина (3 мг/кг) (n=12).

15 На фиг. 12 показаны результаты проведенного на крысах исследования, демонстрирующие влияние лечения комбинацией телмисартана (Telm) и линаглиптина (BI 1356) и лечения в режиме монотерапии телмисартаном (только Telm) или линаглиптином (только BI 1356) на кровяное давление с использованием модели гипертензии, вызванной гипертрофией сердца, приводящей к сердечной недостаточности. На фиг. 12, между моментом времени 3 и моментом времени 6, первая линия сверху относится к плацебо 2K1C (наиболее высокое систолическое давление, измеренное тонометром Рива-Роччи (PP)), вторая линия сверху относится к линаглиптину, средняя линия относится к телмисартану, вторая линия снизу относится к лечению плацебо, а первая линия 20 снизу относится к комбинации телмисартана и линаглиптина (наиболее низкое систолическое давление PP).

25 На фиг. 13 показана таблица, в которой приведены результаты исследования хронической почечной недостаточности на модели крысы, демонстрирующие влияние линаглиптина на маркеры фиброза сердца и маркеры дисфункции левого желудочка в тканях сердца (TGF- β обозначает трансформирующий фактор роста β , TIMP обозначает тканевый ингибитор металлопротеиназы, Col1 α обозначает коллаген типа α 1, Col3 α обозначает коллаген типа α 3, BNP обозначает натрийуретический пептид типа B).

30

На фиг. 14 показаны результаты исследования, проведенного на мыши линии C57BL/6J с выключенным геном эндотелиальной NO-синтазы (eNOS), модель диабетической нефропатии, которая не поддается лечению БРА, указанные результаты указывают на влияние линаглиптина и телмисартана на альбуминурию.

Подробное описание изобретения

Окислительный стресс представляет собой дисбаланс между продуцированием реакционноспособных соединений кислорода (которые включают свободные радикалы, и которые, как правило, содержат неспаренный электрон на внешних орбиталях атома кислорода или азота, и пероксиды) и способностью биологической системы быстро нейтрализовать реакционноспособные промежуточные соединения или восстановить полученное в результате повреждение. Нарушение нормального окислительно-восстановительного состояния тканей может вызвать токсические эффекты за счет продуцирования пероксидов и свободных радикалов, которые повреждают все компоненты клетки, включая белки, липиды и нуклеиновую кислоту/ДНК. Окислительный стресс может поражать множество органов (таких как кровяные сосуды, глаза, сердце, кожа, почки, суставы, легкие, головной мозг, иммунная система, печень или множество органов) и может вызывать развитие множества заболеваний и состояний. Примеры таких заболеваний или состояний, ассоциированных с окислительным стрессом, включают атеросклероз (например, активацию тромбоцитов и формирование атероматозных бляшек), эндотелиальную дисфункцию, рестеноз, гипертензию, окклюзионное заболевание периферических сосудов, ишемические/реперфузионные повреждения (например, почек, печени, сердца или мозга), фиброз (например, фиброз почек, печени, сердца или легких), дегенерацию желтого пятна, дегенерацию сетчатки, катаракту, ретинопатию, коронарную болезнь сердца, ишемию, инфаркт миокарда, псориаз, дерматит, хроническое заболевание почек, нефрит, острую почечную недостаточность, гломерулонефрит, нефропатию, ревматоидный артрит, остеоартрит, астму, хроническое обструктивное заболевание легких (ХОБЛ), респираторный дистресс-синдром, инсульт, нейродегенеративные заболевания (например, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, болезнь Гентингтона), шизофрению, биполярное нарушение,

обсессивно-компульсивное нарушение, хронические системные воспаления, околососудистое воспаление, аутоиммунные нарушения, рассеянный склероз, эритематозную (красную) волчанку, воспалительное заболевание кишечника, язвенный колит, неалкогольный жировой стеатогепатоз/неалкогольный жировой стеатогепатит (NAFLD/NASH), синдром хронической усталости, синдром поликистоза яичников, сепсис, диабет, метаболический синдром, резистентность к инсулину, гипергликемию, гиперинсулинемию, дислипидемию, гиперхолестеринемию, гиперлипидемию и т. п. Кроме исходных фармакологических свойств определенные лекарственные средства, используемые в клинической практике, включая, но не ограничиваясь только ими, антигипертензивные агенты, блокаторы рецепторов ангиотензина и антигиперлипидемические агенты, такие как статины, защищают различные органы по механизму противодействия окислительному стрессу.

Диагноз или риск окислительного и/или сосудистого стресса у пациентов можно установить при определении у пациентов маркеров окислительного стресса, таких как, например, окисленный ЛПНП, маркеры воспалительного статуса (например, провоспалительные интерлейкины), 8-OHdG, изопростаны (например, F2-изопростаны, F2 α 8-изопростафландин), нитротирозин или N-карбоксиметиллизин (CML).

Эндотелиальная дисфункция, обычно оцениваемая клинически как нарушенная эндотелий-зависимая сосудодвигательная реакция (например, дисбаланс между расширением сосудов и сужением сосудов), представляет собой нарушение физиологической способности эндотелиальных клеток, выстилающих внутреннюю поверхность кровяных сосудов, артерий и вен, которое препятствует нормальному биохимическому функционированию клеток. Нормальные эндотелиальные клетки принимают участие в регуляции процессов коагуляции, адгезии тромбоцитов, иммунной функции, контроля объема и содержания электролитов во внутрисосудистом и внесосудистом пространствах. Эндотелиальная дисфункция ассоциирована с провоспалительными, прооксидативными и протромботическими изменениями артериальной стенки. Полагают, что эндотелиальная дисфункция является важным фактором в развитии и прогрессировании атеросклероза и артериальной ригидности и предшествует клинически проявляемым сосудистым осложнениям.

Эндотелиальная дисфункция имеет прогностическое значение при диагностике заболевания сосудов и предсказании отрицательных сосудистых явлений. С эндотелиальной дисфункцией ассоциированы факторы риска развития атеросклероза и сосудистых заболеваний/явлений. Повреждение эндотелиальных
5 клеток также вызывает развитие повреждения почек и/или хронических или прогрессирующих повреждений почек, таких как, например, тубулоинтерстициальный фиброз, гломерулонефрит, микро- или макроальбуминурия, нефропатия и/или хроническое заболевание почек или почечная недостаточность. Существует достоверное доказательство того, что
10 окислительный стресс вызывает не только эндотелиальную дисфункцию или повреждение, но и заболевание сосудов.

Сахарный диабет типа 2 является распространенным хроническим и прогрессирующим заболеванием, вызванным комплексной патофизиологией, включающей двойные эндокринные эффекты резистентности к инсулину и
15 нарушенной секреции инсулина, в результате не удовлетворяется потребность в поддержании уровней глюкозы в плазме крови в нормальном диапазоне. Указанное вызывает гипергликемию и ассоциируется с микро- и макрососудистыми осложнениями или хроническими повреждениями, такими как, например, диабетическая нефропатия, ретинопатия или невропатия, или
20 макрососудистыми (например, сердечно-сосудистыми или цереброваскулярными) осложнениями. Компонент сосудистого заболевания играет значительную роль, но не является единственным фактором в спектре нарушений, ассоциированных с диабетом. Высокая частота осложнений приводит к значительному снижению ожидаемой продолжительности жизни. В
25 связи с вызываемыми диабетом осложнениями в промышленно развитых странах в настоящее время диабет является самой распространенной причиной развития потери зрения, почечной недостаточности и ампутации конечностей у взрослых, и ассоциируется с повышением риска сердечно-сосудистых заболеваний в 2-5 раз.

30 В ходе масштабных рандомизированных испытаний установлено, что интенсивный и строгий гликемический контроль, проводимый на ранней стадии развития диабета (впервые выявленного не более 5 лет назад), обеспечивает устойчивые благоприятные действия и снижает риск осложнений при диабете,

как микро-, так и макрососудистых. Однако у множества пациентов с диагнозом диабет, несмотря на строгий гликемический контроль, тем не менее развиваются диабетические осложнения.

5 Данные эпидемиологических и проспективных исследований подтверждают
долговременное действие раннего метаболического контроля (впервые
установленного не более 5 лет назад) на клинические результаты. Установлено,
что гипергликемия оказывает долговременное отрицательное действие как при
диабете типа 1, так и при диабете типа 2, и гликемический контроль, если его не
10 проводили на чрезвычайно ранней стадии заболевания или проводили
неинтенсивно или нестрого, может оказаться недостаточным для полного
снижения интенсивности осложнений.

Кроме того, установлено, что транзиторные эпизоды гипергликемии
(например, гипергликемические явления), могут вызвать изменения на
молекулярном уровне, и указанные изменения могут сохраняться или стать
15 необратимыми после возвращения к нормогликемии.

В совокупности указанные данные свидетельствуют о том, что
метаболическая память сохраняется на ранних стадиях развития диабета, и при
определенных диабетических состояниях окислительный и/или сосудистый
стресс может сохраняться после нормализации уровня глюкозы. Указанное
20 явление, заключающее в том, что гликемическое состояние на ранних стадиях
развития заболевания и/или транзиторная гипергликемия сохраняется в памяти
наряду с клиническими последствиями в органах-мишенях (например, кровяных
сосудах, сетчатке, почках, сердце, конечностях), недавно получило название
«метаболической памяти».

25 Потенциальные механизмы распространения указанной «памяти» включают
определенные эпигенетические изменения, неферментативное гликозилирование
клеточных белков и липидов (например, образование конечных продуктов с
повышенной степенью гликозилирования), окислительно-модифицированные
атерогенные липопротеины и/или избыток клеточных реакционноспособных
30 форм кислорода и азота (RONS), прежде всего возникающих на уровне
гликозилированных митохондриальных белков, возможно действующих
взаимосогласованно для поддержания сигнальной системы стресса.

Митохондрии являются одним из главных источников
реакционноспособных форм кислорода (ROS) в клетках. Митохондриальная
дисфункция повышает утечку электронов и продуцирование ROS в дыхательной
цепи митохондрии (MRC). Высокие уровни глюкозы и липидов нарушают
5 активность комплексных ферментов MRC. Например, фермент MRC,
никотинамидадениндинуклеотидфосфат-оксидаза (НАДФН-оксидаза), образует
из НАДФ супероксид в клетках. Повышенную активность НАДФН-оксидазы
можно выявлять у пациентов с диагнозом диабет.

Кроме того, существует доказательство избыточного продуцирования
10 свободных радикалов, таких как, например, реакционноспособные формы
кислорода (ROS), которые вызывают окислительный и сосудистый стресс после
нормализации уровня глюкозы и приводят к развитию и/или поддержанию
эффекта «метаболической памяти» и таким образом связывают гипергликемию с
эффектами клеточной памяти, такими как, например, эндотелиальная
15 дисфункция или другие осложнения при диабете.

В связи с этим, существуют определенные метаболические состояния,
главным образом опосредованные устойчивым (долгосрочным) окислительным
стрессом, индуцированным или ассоциированным с гипергликемией
(хроническими, ранними или транзиторными эпизодами гипергликемии), при
20 которых даже при нормализованном уровне гликемии, тем не менее может
происходить продолжительная устойчивая активация множества путей,
вовлеченных в патогенез осложнений при диабете. В связи с этим, одним из
главных открытий при изучении развития диабета явились данные о том, что
даже при нормогликемии и независимо от действительных гликемических
25 уровней, тем не менее можно наблюдать избыточное продуцирование свободных
радикалов. Например, эндотелиальная дисфункция (маркер, свидетельствующий
о сосудистых осложнениях при диабете) может преобладать даже после
нормализации гликемии. Однако существуют данные о том, что для практически
30 полной приостановки эндотелиальной дисфункции можно использовать
комбинирование лечения антиоксидантами с нормализацией гликемии.

Следовательно, при лечении окислительного и/или сосудистого стресса,
прежде всего помимо гликемического контроля, таком как лечение за счет
снижения числа клеточных реакционноспособных форм и/или степени

гликозилирования (например, при ингибировании продуцирования свободных радикалов кислорода и азота), предпочтительно независимо от гликемического статуса, можно эффективно модулировать, снижать, блокировать или защищать пациентов, нуждающихся в указанном лечении, от развития эффекта «памяти» гипергликемии, а также снизить риск, предотвратить, лечить или замедлить развитие долгосрочных осложнений при диабете, прежде всего осложнений, которые ассоциированы с окислительным стрессом или вызваны окислительным стрессом.

Лечение диабета типа 2 обычно начинается с диеты и физических упражнений с последующим пероральным противодиабетическим лечением в режиме монотерапии и, несмотря на то, что при стандартном лечении в режиме монотерапии у некоторых пациентов сначала можно контролировать содержание глюкозы в крови, такое лечение тем не менее связано с высоким уровнем неэффективности вторичного курса лечения (вторичной резистентности). Ограничения лечения одним лекарственным средством для поддержания гликемического контроля можно исключить по крайней мере для некоторых пациентов и в течение ограниченного периода времени при комбинировании нескольких лекарственных средств для снижения уровня глюкозы в крови, что нельзя обеспечить при продолжительном лечении одним лекарственным средством. Современные данные подтверждают заключение о том, что для большинства пациентов, страдающих от диабета типа 2, существующие методы лечения в режиме монотерапии являются неэффективными и требуется лечение несколькими лекарственными средствами.

Однако, в связи с тем, что диабет типа 2 является прогрессирующим заболеванием, даже пациенты с положительной первичной ответной реакцией на стандартное комбинированное лечение со временем нуждаются в повышении дозы или в дополнительном лечении инсулином, поскольку в течение продолжительного периода времени очень трудно обеспечивать стабильность уровня глюкозы в крови. Таким образом, несмотря на то, что с использованием современных методов комбинированного лечения можно усилить гликемический контроль, такие методы лечения также не лишены ограничений (прежде всего по отношению к эффективности в течение продолжительного периода времени). Кроме того, традиционные методы лечения характеризуются повышенным

риском развития побочных действий, таких как гипогликемия и увеличение массы тела, что негативно сказывается на эффективности и переносимости указанных методов лечения.

5 Таким образом, для многих пациентов указанные современные методы лечения лекарственными средствами приводят к прогрессирующему ухудшению метаболического контроля, несмотря на лечение, и недостаточному контролю метаболического статуса, прежде всего в течение продолжительного периода времени и, следовательно, не обеспечивают и не поддерживают гликемический контроль на прогрессирующей или поздней стадии диабета типа 2, включая 10 диабет с неадекватным гликемическим контролем несмотря на лечение стандартными пероральными или не-пероральными противодиабетическими средствами,

15 Таким образом, хотя при интенсивном лечении гипергликемии можно снизить частоту хронических повреждений, лечение многих пациентов с диагнозом диабет типа 2 остается неэффективным частично в связи с ограничениями продолжительной эффективности, с переносимостью, а также сложностью введения стандартных гипогликемических лекарственных средств.

20 Указанный высокий уровень неэффективности лечения играет основную роль в большинстве случаев осложнений, связанных с продолжительной гипергликемией, или хронических повреждений (включая микро- и макрососудистые осложнения, такие как, например, диабетическая нефропатия, ретинопатия или невропатия, или сердечно-сосудистые или цереброваскулярные осложнения, такие как, например, инфаркт миокарда, инсульт или смертность или заболеваемость по причине сердечно-сосудистой патологии) у пациентов с 25 диагнозом диабет типа 2.

30 Стандартные пероральные противодиабетические лекарственные средства, используемые при лечении (таком как, например, лечение первой или второй линии и/или лечение в режиме монотерапии или в режиме (начальной или дополнительной) комбинированной терапии), включают, но не ограничиваясь только ими, метформин, сульфонилмочевины, тиазолидиндионы, глиниды и ингибиторы α -глюкозидаз.

Стандартные не-пероральные (как правило, введенные инъекцией) противодиабетические лекарственные средства, применяемые при лечении

(таким как, например, терапия первой или второй линии и/или моно- или (начальная или дополнительная) комбинированная терапия) включают, но не ограничиваясь только ими, ГПП-1 или аналоги ГПП-1, а также инсулин или аналоги инсулина.

5 Однако при применении указанных стандартных противодиабетических или антигипергликемических агентов могут наблюдаться различные отрицательные действия. Например, метформин может вызывать лактоцидоз или побочные действия со стороны желудочно-кишечного тракта, сульфонилмочевины, глиниды и инсулин или аналоги инсулина могут вызывать гипогликемию и
10 увеличение массы тела, тиазолидиндионы могут вызывать отек, перелом кости, увеличение массы тела и сердечную недостаточность/нарушение сердечной деятельности, а блокаторы α -глюкозидаз, а также ГПП-1 или аналоги ГПП-1 вызывают побочные отрицательные действия со стороны желудочно-кишечного тракта (например, диспепсию, метеоризм или диарею, или тошноту или рвоту), а
15 в наиболее серьезном (но редком) случае - панкреатит.

Следовательно, в данной области техники все еще существует необходимость в разработке эффективных, безопасных и переносимых способов противодиабетического лечения.

Кроме того, при лечении диабета типа 2 существует необходимость в
20 эффективном лечении состояния, исключая осложнения, свойственные указанному состоянию, и в замедлении прогрессирования заболевания, например, для обеспечения продолжительного благоприятного терапевтического действия.

Кроме того, все еще существует необходимость в разработке способов
25 противодиабетического лечения, которые не только предотвращают развитие продолжительных осложнений, в большинстве случаев наблюдаемых на прогрессирующих стадиях диабета, но и также обеспечивают возможность лечения таких пациентов с диагнозом диабет, у которых наблюдается развитие или существует риск развития осложнений, таких как почечная недостаточность.

30 Более того, все еще существует необходимость обеспечения профилактики или снижения риска отрицательных действий, которые связаны со стандартными противодиабетическими способами лечения.

Фермент ДПП-4 (дипептидилпептидаза IV), известный также как CD26, является сериновой протеазой, которая, как известно, отщепляет дипептид от N-концевого фрагмента ряда белков, содержащих в качестве N-концевого остатка пролин или аланин. За счет указанного свойства ингибиторы ДПП-4
5 влияют на уровни биологически активных пептидов в плазме, включая пептид ГПП-1, и являются перспективными лекарственными средствами для лечения сахарного диабета.

Например, ингибиторы ДПП-4 и их применение описаны в заявках WO 2002/068420, WO 2004/018467, WO 2004/018468, WO 2004/018469, WO
10 2004/041820, WO 2004/046148, WO 2005/051950, WO 2005/082906, WO 2005/063750, WO 2005/085246, WO 2006/027204, WO 2006/029769, WO2007/014886, WO 2004/050658, WO 2004/111051, WO 2005/058901, WO 2005/097798, WO 2006/068163, WO 2007/071738, WO 2008/017670, WO 2007/128721, WO 2007/128724, WO 2007/128761 или WO 2009/121945.

15 При контроле лечения сахарного диабета уровень гликозилированного гемоглобина (HbA1c), продукта неферментативного гликозилирования В-цепи гемоглобина, имеет исключительное значение. В связи с тем, что образование HbA1c в значительной степени зависит от уровня сахара в крови и периода жизни эритроцитов, уровень HbA1c в качестве «памяти содержания сахара в
20 крови» отражает средний уровень сахара в крови в течение предшествующих 4-12 недель. Пациенты с диагнозом диабет, у которых уровень HbA1c эффективно (т.е. <6,5% общего гемоглобина в образце) контролируют в течение продолжительного периода времени благодаря более интенсивному лечению
25 диабета, в значительно более высокой степени защищены от диабетической микроангиопатии. Известные способы лечения диабета снижают в среднем уровень HbA1c у диабетиков на величину порядка 1,0-1,5%. Указанное снижение уровня HbA1c является недостаточным для снижения уровня HbA1c у всех диабетиков до требуемого уровня <7,0%, предпочтительно <6,5% и более предпочтительно <6%.

30 Согласно настоящему изобретению, неадекватный или недостаточный гликемический контроль обозначает прежде всего состояние, при котором у пациентов наблюдается уровень HbA1c более 6,5%, прежде всего более 7,0%, еще более предпочтительно более 7,5%, прежде всего более 8%. В одном

варианте пациенты с неадекватным или недостаточным гликемическим контролем включают, но не ограничиваясь только ими, пациентов, у которых уровень HbA1c составляет от 7,5% до 10% (или, в другом варианте, от 7,5% до 11%). Особую подгруппу неадекватно контролируемых пациентов составляют пациенты с низким гликемическим контролем, включая, но не ограничиваясь только ими, пациентов, у которых уровень HbA1c составляет $\geq 9\%$.

Для гликемического контроля, кроме снижения уровня HbA1c, существуют другие рекомендуемые терапевтические цели для пациентов с диагнозом сахарный диабет типа 2, которые включают снижение уровня глюкозы в плазме натощак (ГПН) и уровня глюкозы в плазме после приема пищи (ГПП) до нормальных концентраций или по возможности до нормы. Рекомендованные требуемые диапазоны ГПН составляют 70-130 мг/дл (или 90-130 мг/дл) или <110 мг/дл, а рекомендованные требуемые диапазоны ГПП через 2 ч после приема пищи составляют <180 мг/дл или <140 мг/дл.

В одном варианте пациенты с диагнозом диабет по настоящему изобретению включают пациентов, которые ранее не проходили курс лечения противодиабетическим лекарственным средством («наивные» в отношении лекарственных средств пациенты). В связи с этим, в одном варианте способы лечения, описанные в данном контексте, можно использовать для «наивных» пациентов. В другом варианте пациенты с диагнозом диабет по настоящему изобретению включают пациентов с сахарным диабетом типа 2 на прогрессирующей и поздней стадии (включая пациентов, для которых стандартное противодиабетическое лечение является неэффективным), таких как, например, пациенты с неадекватным гликемическим контролем при лечении одним, двумя или более стандартными пероральными и/или не-пероральными противодиабетическими средствами, как определено в данном контексте, таких как, например, пациенты с недостаточным гликемическим контролем несмотря на лечение (в режиме монотерапии) метформином, тиазолидиндионом (прежде всего пиоглитазоном), сульфонилмочевинной, глинидом, ГПП-1 или аналогом ГПП-1, инсулином или аналогом инсулина, или ингибитором α -глюкозидаз, или несмотря на лечение в режиме двойной комбинированной терапии метформином/сульфонилмочевинной, метформином/тиазолидиндионом (прежде всего пиоглитазоном), сульфонилмочевинной/ингибитором α -глюкозидаз,

пиоглитазоном/сульфонилмочевиной, метформином/инсулином, пиоглитазоном/инсулином или сульфонилмочевиной/инсулином. В связи с этим, в одном варианте способы лечения, описанные в данном контексте, можно использовать для пациентов, прошедших ранее курс лечения, например, стандартным пероральным и/или не-пероральным противодиабетическим лекарственным средством в режиме монотерапии или двойной или тройной комбинированной терапии, как упомянуто в данном контексте.

В другом варианте пациенты с диагнозом диабет по настоящему изобретению включают пациентов, для которых лечение метформином является неприемлемым, включая

- пациентов, которым противопоказано лечение метформином, например, пациентов с одним или более противопоказаний к лечению метформином в соответствии с инструкцией по применению, указанной на этикетке, таких как, например, пациенты, у которых наблюдается по крайней мере одно противопоказание, выбранное из следующих симптомов:

заболевание почек, нарушение функции почек или дисфункция почек (например, как указано в инструкции по применению препарата метформина, утвержденной местными органами здравоохранения),

дегидратация,

нестабильная или острая застойная сердечная недостаточность,

острый или хронический метаболический ацидоз и

наследственная непереносимость галактозы,

и

- пациентов, которые страдают от одного или более непереносимых побочных действий, связанных с метформином, прежде всего побочных действий на желудочно-кишечный тракт, связанных с метформином, таких как, например, пациенты, страдающие, по крайней мере, от одного побочного действия на желудочно-кишечный тракт, выбранного из следующих симптомов:

тошнота,

рвота,

диарея,

метеоризм и

тяжелый дискомфорт в брюшной полости.

В еще одном варианте пациенты с диагнозом диабет, которые поддаются лечению по настоящему изобретению, включают, но не ограничиваясь только ими, таких пациентов с диагнозом диабет, которым не подходит стандартное лечение метформином, таким, как, например, такие пациенты с диагнозом

5 диабет, которым требуется снизить дозу при лечении метформином из-за сниженной переносимости, непереносимости или противопоказания к лечению метформином или из-за (легкой степени тяжести) нарушенной/сниженной функции почек (включая пациентов пожилого возраста, таких как, например, в

возрасте ≥ 60 -65 лет).

10 В другом варианте пациенты с диагнозом диабет по настоящему изобретению включают пациентов с заболеванием почек, дисфункцией почек, или недостаточной функцией почек или нарушением функции почек (включая нарушение функции почек легкой, средней и тяжелой степени), например, как

15 следует из повышенных уровней креатинина в сыворотке крови (например, уровни креатинина в сыворотке крови превышают верхний предел диапазона нормальных значений для указанного возраста, например, ≥ 130 -150 мкмоль/л, или $\geq 1,5$ мг/дл (≥ 136 мкмоль/л) у мужчин и $\geq 1,4$ мг/дл (≥ 124 мкмоль/л) у

женщин) или как следует из аномального клиренса креатинина (например, скорость клубочковой фильтрации (GFR) составляет ≤ 30 -60 мл/мин).

20 В данном контексте, в качестве более конкретного примера, нарушение почечной функции легкой степени тяжести можно диагностировать, например, по клиренсу креатинина 50-80 мл/мин (приблизительно соответствует уровням креатинина в сыворотке крови $\leq 1,7$ мг/дл у мужчин и $\leq 1,5$ мг/дл у женщин), нарушение почечной функции средней степени тяжести можно установить,

25 например, по клиренсу креатинина 30-50 мл/мин (приблизительно соответствует уровням креатинина в сыворотке крови от $>1,7$ до $\leq 3,0$ мг/дл у мужчин и от $>1,5$ до $\leq 2,5$ мг/дл у женщин), а нарушение почечной функции тяжелой степени тяжести можно зарегистрировать, например, по клиренсу креатинина <30 мл/мин (приблизительно соответствует уровням креатинина в сыворотке крови $>3,0$

30 мг/дл у мужчин и $>2,5$ мг/дл у женщин). Пациентам с заболеванием почек в терминальной стадии требуется диализ (например, гемодиализ или перитонеальный диализ).

В качестве другого более конкретного примера, пациенты с заболеванием почек, дисфункцией почек или с нарушением почечной функции включают пациентов с хронической почечной недостаточностью или с нарушением функции почек, которую подразделяют в соответствии с со скоростью клубочковой фильтрации (GFR, мл/мин/1,73 м²) на 5 стадий заболевания: стадия 1 характеризуется нормальным значением $GFR \geq 90$ и стабильной альбуминурией или известным структурным или наследственным заболеванием почек, стадия 2 характеризуется незначительным снижением GFR (GFR составляет 60-89), соответствующим нарушению почечной функции легкой степени тяжести, стадия 3 характеризуется умеренным снижением GFR (GFR составляет 30-59), соответствующим нарушению почечной функции средней степени тяжести, стадия 4 характеризуется значительным снижением GFR (GFR составляет 15-29), соответствующим нарушению почечной функции тяжелой степени тяжести, а терминальная стадия 5 характеризуется необходимостью диализа или $GFR < 15$, соответствующим отказу почек (заболеванию почек в терминальной стадии (ESRD)).

В одном варианте пациенты с диагнозом диабет по настоящему изобретению включают пациентов с диагнозом диабет типа 2, у которых наблюдаются или существует риск развития микро- или макрососудистых осложнений при диабете, таких как, например, описанные в данном контексте пациенты (например, пациенты с риском развития осложнений, как описано ниже).

В еще одном варианте пациенты с диагнозом диабет по настоящему изобретению включают пациентов с диагнозом диабет типа 2, у которых наблюдаются или существует риск развития почечных осложнений, таких как диабетическая нефропатия (включая хроническую и прогрессирующую почечную недостаточность, альбуминурию, протеинурию, задержку жидкости в организме (отек) и/или гипертензию).

В другом варианте пациенты с диагнозом диабет, которые поддаются лечению по настоящему изобретению, включают, но не ограничиваясь только ими, пациентов с диагнозом диабет типа 2, у которых наблюдаются или существует риск развития осложнений со стороны сетчатки, таких как диабетическая ретинопатия.

В одном варианте пациенты с диагнозом диабет, которые поддаются лечению по настоящему изобретению, включают, но не ограничиваясь только ими, таких пациентов с диагнозом диабет типа 2, у которых наблюдаются или существует риск развития макрососудистых осложнений, таких как инфаркт миокарда, заболевание коронарных артерий, ишемический или геморрагический инсульт и/или окклюзионное заболевание периферических артерий.

В еще одном варианте пациенты с диагнозом диабет, которые поддаются лечению по настоящему изобретению, включают, но не ограничиваясь только ими, пациентов с диагнозом диабет типа 2, у которых наблюдаются или существует риск развития сердечно-сосудистых или цереброваскулярных заболеваний или явлений (таких как, например, описанные в данном контексте пациенты с риском сердечно-сосудистых заболеваний).

В другом варианте пациенты с диагнозом диабет, которые поддаются лечению по настоящему изобретению, включают, но не ограничиваясь только ими, пациентов с диагнозом диабет (прежде всего с диагнозом диабет типа 2), пожилого возраста, и/или у которых наблюдается диабет на прогрессирующей стадии, таких как, например, пациенты, проходящие курс лечения инсулином, пациенты, проходящие курс противодиабетического лечения тремя пероральными лекарственными средствами, пациенты, у которых в анамнезе зарегистрированы сердечно-сосудистые и/или цереброваскулярные явления, и/или пациенты, у которых наблюдается заболевание на прогрессирующей стадии в течение продолжительного периода времени (например, от ≥ 5 до 10 лет).

В одном варианте пациенты с диагнозом диабет, которые поддаются лечению по настоящему изобретению, включают, но не ограничиваясь только ими, пациентов с диагнозом диабет (прежде всего пациентов с диагнозом диабет типа 2), у которых присутствует один или более сердечно-сосудистых факторов риска, выбранных из A), B), C) и D):

A) заболевание сосудов в анамнезе или в настоящее время (такое как, например, инфаркт миокарда (например, бессимптомный («немой») или симптоматический), заболевание коронарных артерий, чрескожное коронарное вмешательство, аортокоронарное обходное шунтирование, ишемический или геморрагический инсульт, застойная сердечная недостаточность (например,

NYHA класса I или II, например, функция левого желудочка <40%), или окклюзионное заболевание периферических артерий),

В) опосредованное сосудами повреждение органов-мишеней (такое как, например, нефропатия, ретинопатия, невропатия, нарушенная функция почек, хроническое заболевание почек и/или микро- или макроальбуминурия),

С) пожилой возраст (такой как, например, возраст ≥ 60 -70 лет) и

Д) один или более сердечно-сосудистых факторов риска, выбранных из - сахарного диабета типа 2 на прогрессирующей стадии (такого как, например, продолжительностью >10 лет),

10 - гипертензии (такой как, например, $>130/80$ мм рт. ст., или систолическое кровяное давление >140 мм рт. ст. или прохождение по крайней мере одного курса лечения для снижения кровяного давления),

- ежедневного курения сигарет в настоящее время,

15 - дислипидемии (такой как, например, атерогенная дислипидемия, липемия после приема пищи, или высокий уровень холестерина ЛПНП (например, уровень холестерина ЛПНП ≥ 130 -135 мг/дл), низкий уровень холестерина ЛПВП (например, <35 -40 мг/дл у мужчин или <45 -50 мг/дл у женщин) и/или высокий уровень триглицеридов (например, >200 -400 мг/дл) в крови, или прохождение по крайней мере одного курса лечения аномального липидного метаболизма),

20 - ожирения (такого как, например, центральное и/или висцеральное ожирение, или индекс массы тела ≥ 45 кг/м²),

- возраста ≥ 40 лет и ≤ 80 лет,

25 - метаболического синдрома, гиперинсулинемии или резистентности к инсулину и

- гиперурикемии, эректильной дисфункции, синдрома поликистоза яичников, приступов апноэ во сне, или заболевания сосудов в семейном анамнезе или кардиомиопатии у ближайшего родственника.

30 В некоторых вариантах у пациентов, которые поддаются лечению по настоящему изобретению, установлен диагноз или существует риск развития одного или более из следующих заболеваний, нарушений или состояний: диабет типа 1, диабет типа 2, нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ), нарушенный уровень глюкозы в крови натощак (НГН), гипергликемия, гипергликемия после

приема пищи, гипергликемия после всасывания пищи, латентный аутоиммунный диабет у взрослых (LADA), избыточная масса тела, ожирение, дислипидемия (включая атерогенную дислипидемию), гиперлипидемия, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, повышенный уровень незатерифицированных жирных кислот (hyperNEFA-emia), липемия после приема пищи, гипертензия, атеросклероз, эндотелиальная дисфункция, остеопороз, хроническое системное воспаление, неалкогольный жировой стеатогепатоз (NAFLD), синдром поликистоза яичников, гиперурикемия, метаболический синдром, нефропатия, микро- или макроальбуминурия, протеинурия, ретинопатия, катаракта, невропатия, нарушение способности к обучению или памяти, нейродегенеративные или когнитивные нарушения, сердечно-сосудистые или цереброваскулярные заболевания, ишемия ткани, диабетическая стопа или язва, атеросклероз, гипертензия, эндотелиальная дисфункция, инфаркт миокарда, острый коронарный синдром, нестабильная стенокардия, стабильная стенокардия, окклюзионное заболевание периферических артерий, кардиомиопатия (включая, например, уремическую кардиомиопатию), сердечная недостаточность, гипертрофия сердца, нарушения ритма сердца, сосудистый рестеноз, инсульт, ишемические/реперфузионные повреждения (почек, сердца, мозга или печени), фиброз (почек, сердца, мозга или печени), ремоделирование сосудов (почек, сердца, мозга или печени), диабет, прежде всего диабет типа 2, предпочтительно сахарный диабет (например, в качестве основного заболевания).

В одном варианте у пациентов, которые поддаются лечению по настоящему изобретению, установлен диагноз диабет, прежде всего сахарный диабет типа 2, а также установлен диагноз или существует риск одного или более других заболеваний, нарушений или состояний, таких как, например, выбранные из упомянутых непосредственно выше.

В настоящем изобретении было установлено, что определенные ингибиторы ДПП-4, как определено в данном контексте, необязательно в комбинации с одним или более других терапевтических соединений (например, выбранных из описанных в данном контексте), а также фармацевтические комбинации, композиции или комбинированные применения указанных ингибиторов ДПП-4 по настоящему изобретению, как определено в данном

контексте, характеризуются свойствами, которые обеспечивают их пригодность в целях по настоящему изобретению и/или для удовлетворения одной или более указанных выше потребностей.

5 Таким образом, настоящее изобретение относится к определенному ингибитору ДПП-4, как определено в данном контексте, предпочтительно линаглиптину (VI 1356), предназначенному для применения при лечении, описанном в данном контексте.

10 Кроме того, настоящее изобретение относится к определенному ингибитору ДПП-4, как определено в данном контексте, предпочтительно линаглиптину (VI 1356), в комбинации с метформин, предназначенным для применения при лечении, описанном в данном контексте.

15 Кроме того, настоящее изобретение относится к определенному ингибитору ДПП-4, как определено в данном контексте, предпочтительно линаглиптину (VI 1356), в комбинации с пиоглитазоном, предназначенным для применения при лечении, описанном в данном контексте.

Кроме того, настоящее изобретение относится к определенному ингибитору ДПП-4, как определено в данном контексте, предпочтительно линаглиптину (VI 1356), в комбинации с телмисартаном, предназначенным для применения при лечении, описанном в данном контексте.

20 Кроме того, настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, включающей определенный ингибитор ДПП-4, как определено в данном контексте, предпочтительно линаглиптин (VI 1356), предназначенной для применения при лечении, описанном в данном контексте.

25 Кроме того, настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, включающей определенный ингибитор ДПП-4, как определено в данном контексте, предпочтительно линаглиптин (VI 1356), и метформин, предназначенной для применения при лечении, описанном в данном контексте.

30 Кроме того, настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, включающей определенный ингибитор ДПП-4, как определено в данном контексте, предпочтительно линаглиптин (VI 1356), и пиоглитазон, предназначенной для применения при лечении, описанном в данном контексте.

Кроме того, настоящее изобретение относится к комбинации, включающей определенный ингибитор ДПП-4 (прежде всего препарат VI 1356) и одно или

более других активных соединений, выбранных из упомянутых в данном контексте, например, выбранных из других противодиабетических соединений, активных соединений, которые снижают уровень сахара в крови, активных соединений, которые снижают уровень липидов в крови, активных соединений, которые повышают уровень ЛПВП в крови, активных соединений, которые снижают кровяное давление, активных соединений, которые показаны при лечении атеросклероза или ожирения, антитромбоцитарных агентов, антикоагулянтов и агентов для защиты сосудистого эндотелия, например, каждый из которых описан в данном контексте, прежде всего к комбинации, предназначенной для одновременного, отдельного или последовательного применения при лечении, описанном в данном контексте.

Кроме того, настоящее изобретение относится к комбинации, включающей определенный ингибитор ДПП-4 (прежде всего препарат VI 1356) и один или более других противодиабетических агентов, выбранных из группы, включающей метформин, сульфонилмочевину, натеглинид, репаглинид, тиазолидиндион, агонист PPAR- γ , ингибитор α -глюкозидаз, инсулин или аналог инсулина, а также ГПП-1 или аналог ГПП-1, прежде всего предназначенной для одновременного, отдельного или последовательного применения при лечении, описанном в данном контексте, необязательно в комбинации с телмисартаном.

Кроме того, настоящее изобретение относится к способу лечения и/или профилактики метаболических заболеваний, прежде всего сахарного диабета типа 2 и/или родственных состояний (например, осложнений при диабете), который заключается в том, что пациенту (прежде всего человеку), нуждающемуся в таком лечении, такому как, например, пациент, как описано в данном контексте, включая пациента из группы риска, вводят совместно (например, одновременно, отдельно или последовательно) эффективное количество одного или более других противодиабетических агентов, выбранных из группы, включающей метформин, сульфонилмочевину, натеглинид, репаглинид, тиазолидиндион, агонист PPAR- γ , ингибитор α -глюкозидаз, инсулин или аналог инсулина, а также ГПП-1 или аналог ГПП-1, и эффективное количество ингибитора ДПП-4 (прежде всего препарата VI 1356), как определено в данном контексте) и необязательно эффективное количество телмисартана.

Кроме того, настоящее изобретение относится к способам лечения или терапии, описанным в данном контексте, таким как, например, способ лечения и/или профилактики метаболических заболеваний, прежде всего сахарного диабета типа 2 и/или родственных состояний (например, осложнений при диабете), который заключается в том, что пациенту (прежде всего человеку), нуждающемуся в таком лечении, такому как, например, пациент, как описано в данном контексте (например, пациент из группы риска, как описано в данном контексте), вводят терапевтически эффективное количество линаглиптина (ВІ 1356) и необязательно один или более других терапевтических агентов, таких как, например, противодиабетические агенты, выбранные из группы, включающей метформин, сульфонилмочевину, натеглинид, репаглинид, тиазолидиндион, агонист PPAR- γ , ингибитор α -глюкозидаз, инсулин или аналог инсулина, а также ГПП-1 или аналог ГПП-1, и/или телмисартан.

Кроме того, настоящее изобретение относится к способам лечения или терапии, описанным в данном контексте, таким как, например, способ лечения и/или профилактики метаболических заболеваний, прежде всего сахарного диабета типа 2 и/или родственных состояний (например, осложнений при диабете), который заключается в том, что пациенту (прежде всего человеку), нуждающемуся в таком лечении, такому как, например, пациент, как описано в данном контексте, включая пациента из группы риска (прежде всего такого пациента, у которого установлен диагноз или существует риск сердечно-сосудистых или цереброваскулярных заболеваний или явлений и/или установлен диагноз или существует риск заболеваний почек), как описано в данном контексте, вводят терапевтически эффективное количество линаглиптина (ВІ 1356).

Кроме того, настоящее изобретение относится к способам лечения или терапии, описанным в данном контексте, таким как, например, способ лечения и/или профилактики метаболических заболеваний, прежде всего сахарного диабета типа 2 и/или родственных состояний (например, осложнений при диабете), который заключается в том, что пациенту (прежде всего человеку), нуждающемуся в таком лечении, такому как, например, пациент, как описано в данном контексте, включая пациента из группы риска (прежде всего такого пациента, у которого установлен диагноз или существует риск

сердечно-сосудистых или цереброваскулярных заболеваний или явлений), вводят терапевтически эффективное количество линаглиптина (ВІ 1356) и метформин, как описано в данном контексте.

5 Кроме того, настоящее изобретение относится к способам лечения или терапии, описанным в данном контексте, таким как, например, способ лечения и/или профилактики метаболических заболеваний, прежде всего сахарного диабета типа 2 и/или родственных состояний (например, осложнений при диабете), который заключается в том, что пациенту (прежде всего человеку), нуждающемуся в таком лечении, такому как, например, пациент, как описано в 10 данном контексте, включая пациента из группы риска (прежде всего такого пациента, у которого установлен диагноз или существует риск сердечно-сосудистых или цереброваскулярных заболеваний или явлений и/или существует риск заболеваний почек), как описано в данном контексте, вводят терапевтически эффективное количество линаглиптина (ВІ 1356) и телмисартан.

15 Примеры указанных метаболических нарушений или заболеваний, которые поддаются лечению по настоящему изобретению, прежде всего у пациентов, у которых установлен диагноз или существует риск сердечно-сосудистого заболевания и/или заболевания почек, включают, но не ограничиваясь только ими, диабет типа 1, диабет типа 2, НТГ, НГН, гипергликемию, гипергликемию 20 после приема пищи, гипергликемию после всасывания пищи, латентный аутоиммунный диабет у взрослых (LADA), избыточную массу тела, ожирение, дислипидемию, гиперлипидемию, гиперхолестеринемию, гипертриглицеридемию, повышенный уровень незатерифицированных жирных кислот, липемию после приема пищи, гипертензию, атеросклероз, 25 эндотелиальную дисфункцию, остеопороз, хроническое системное воспаление, неалкогольный жировой стеатогепатоз (NAFLD), ретинопатию, невропатию, нефропатию, синдром поликистоза яичников и/или метаболический синдром.

Кроме того, настоящее изобретение относится по крайней мере к одному из следующих способов:

30 - профилактики, замедления прогрессирования, приостановки развития или лечения метаболического нарушения или заболевания, такого как, например, сахарный диабет типа 1, сахарный диабет типа 2, НТГ, НГН, гипергликемия, гипергликемия после приема пищи, гипергликемия после всасывания пищи,

- латентный аутоиммунный диабет у взрослых (LADA), избыточная масса тела, ожирение, дислипидемия, гиперлипидемия, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, повышенный уровень незатерифицированных жирных кислот, липемия после приема пищи, гипертензия, атеросклероз, эндотелиальная дисфункция, остеопороз, хроническое системное воспаление, неалкогольный жировой стеатогепатоз (NAFLD), ретинопатия, невропатия, нефропатия, синдром поликистоза яичников и/или метаболический синдром,
- 5
- улучшения и/или поддержания гликемического контроля и/или снижения уровня глюкозы в плазме натощак, уровня глюкозы в плазме после приема пищи, уровня глюкозы в плазме после всасывания пищи и/или уровня гликозилированного гемоглобина HbA1c,
- 10
- профилактики, замедления, приостановки или обращения прогрессирования состояний в диапазоне от предиабета, НТГ, НГН, резистентности к инсулину и/или от метаболического синдрома до сахарного
- 15
- диабета типа 2,
- профилактики, снижения риска, замедления прогрессирования, приостановки или лечения осложнений, связанных с сахарным диабетом, таких как микро- и макрососудистые заболевания, такие как нефропатия, микро- или макроальбуминурия, протеинурия, ретинопатия, катаракта, невропатия,
- 20
- нарушение способности к обучению или памяти, нейродегенеративные или когнитивные нарушения, сердечно-сосудистые или цереброваскулярные заболевания, ишемия ткани, диабетическая стопа или язва, атеросклероз, гипертензия, эндотелиальная дисфункция, инфаркт миокарда, острый коронарный синдром, нестабильная стенокардия, стабильная стенокардия,
- 25
- окклюзионное заболевание периферических артерий, кардиомиопатия (включая, например, уремическую кардиомиопатию), сердечная недостаточность, нарушения ритма сердца, сосудистый рестеноз и/или инсульт,
- снижения массы тела и/или жира в организме или профилактики увеличения массы тела и/или жира в организме или ускорения снижения массы
- 30
- тела и/или жира в организме,
- профилактики, замедления, приостановки или лечения дегенерации β -клеток поджелудочной железы и/или снижения функциональности β -клеток поджелудочной железы и/или улучшения, сохранения и/или восстановления

функциональности β -клеток поджелудочной железы и/или стимуляции и/или восстановления или защиты функциональности секреции инсулина поджелудочной железой,

5 - профилактики, замедления, приостановки или лечения неалкогольного жирового стеатогепатоза (NAFLD), включая жировой гепатоз, неалкогольный жировой стеатогепатит (NASH) и/или фиброз печени (такой как, например, профилактики, замедления прогрессирования, приостановки, ослабления интенсивности симптомов, лечения или обращения жирового стеатогепатоза, (гепатического) воспаления и/или аномального накопления жира в печени),

10 - профилактики, замедления прогрессирования, приостановки или лечения диабета типа 2 после неэффективного стандартного противодиабетического курса лечения в режиме монотерапии или комбинированной терапии,

15 - обеспечения снижения дозы стандартного противодиабетического лекарственного средства, требующейся для достижения адекватного терапевтического действия,

- снижения риска отрицательных действий, ассоциированных с лечением стандартным противодиабетическим лекарственным средством (например, гипогликемии и/или увеличения массы тела) и/или

20 - поддержания и/или улучшения чувствительности к инсулину и/или лечения или профилактики гиперинсулинемии и/или резистентности к инсулину, у пациента, нуждающегося в таком лечении (такого как, например, пациент, как описано в данном контексте, прежде всего пациент с диагнозом диабет типа 2),

прежде всего

25 у пациента с диагнозом или с риском окислительного стресса, сосудистого стресса и/или эндотелиальной дисфункции, или родственных или связанных с ними заболеваний или состояний, или

30 у пациента с диагнозом или с риском сердечно-сосудистого заболевания и/или заболевания почек (такого как, например, инфаркт миокарда, инсульт или окклюзионное заболевание периферических артерий и/или диабетическая нефропатия, микро- или макроальбуминурия или острая или хроническая почечная недостаточность), или

у пациента с одним или более сердечно-сосудистых факторов риска, выбранных из А), В), С) и D):

- 5 А) заболевание сосудов в анамнезе или в настоящее время (такое как, например, инфаркт миокарда (например, бессимптомный («немой») или симптоматический), заболевание коронарных артерий, чрескожное коронарное вмешательство, аортокоронарное обходное шунтирование, ишемический или геморрагический инсульт, застойная сердечная недостаточность (например, NYHA класса I или II, например, функция левого желудочка <40%), или окклюзионное заболевание периферических артерий),
- 10 В) опосредованное сосудами повреждение органов-мишеней (такое как, например, нефропатия, ретинопатия, невропатия, нарушенная функция почек, хроническое заболевание почек и/или микро- или макроальбуминурия),
- С) пожилой возраст (такой как, например, возраст ≥ 60 -70 лет) и
- 15 D) один или более сердечно-сосудистых факторов риска, выбранных из - сахарного диабета типа 2 на прогрессирующей стадии (такого как, например, продолжительностью >10 лет),
- гипертензии (такой как, например, $>130/80$ мм рт. ст., или систолическое кровяное давление >140 мм рт. ст. или прохождение по крайней мере одного курса лечения для снижения кровяного давления),
- 20 - ежедневного курения сигарет в настоящее время,
- дислипидемии (такой как, например, атерогенная дислипидемия, липемия после приема пищи, или высокий уровень холестерина ЛПНП (например, уровень холестерина ЛПНП ≥ 130 -135 мг/дл), низкий уровень холестерина ЛПВП (например, <35 -40 мг/дл у мужчин или <45 -50 мг/дл у женщин) и/или
- 25 высокий уровень триглицеридов (например, >200 -400 мг/дл) в крови, или прохождение по крайней мере одного курса лечения аномального липидного метаболизма),
- ожирения (такого как, например, центральное и висцеральное ожирение, или индекс массы тела ≥ 45 кг/м²),
- 30 - возраста ≥ 40 лет и ≤ 80 лет,
- метаболического синдрома, гиперинсулинемии или резистентности к инсулину и

- гиперурикемии, эректильной дисфункции, синдрома поликистоза яичников, приступов апноэ во сне, или заболевания сосудов в семейном анамнезе или кардиомиопатии у ближайшего родственника,

5 причём указанный способ заключается в том, что вводят терапевтически эффективное количество ингибитора ДПП-4, необязательно в комбинации с одним или более других терапевтических соединений, как описано в данном контексте.

10 Другие объекты настоящего изобретения представляются очевидными специалисту в данной области техники на основании настоящего описания (включая примеры и пункты формы изобретения).

Объекты настоящего изобретения, прежде всего фармацевтические соединения, композиции, комбинации, способы и применения относятся к ингибиторам ДПП-4, как определено в данном контексте.

15 Ингибитор ДПП-4 по настоящему изобретению включает, но не ограничиваясь только ими, любой из ингибиторов ДПП-4, упомянутых в данном контексте, предпочтительно перорально активных ингибиторов ДПП-4.

20 Вариант осуществления настоящего изобретения относится к ингибитору ДПП-4, предназначенному для применения при лечении и/или профилактике метаболических заболеваний (прежде всего сахарного диабета типа 2) у пациентов с диагнозом диабет типа 2, причём указанные пациенты кроме того страдают от заболевания почек, дисфункции почек или почечной недостаточности, указанный вариант прежде всего характеризуется тем, что указанный ингибитор ДПП-4 вводят указанным пациентам в тех же дозах, как и пациентам с нормальной функцией почек, таким образом, например, для 25 указанного ингибитора ДПП-4 не требуется подбор сниженной дозы с учётом нарушенной функции почек.

30 Например, ингибитором ДПП-4 по настоящему изобретению (прежде всего пригодным для пациентов с нарушенной функцией почек) является пероральный ингибитор ДПП-4, который сам по себе и активные метаболиты которого предпочтительно характеризуются относительно широким (например, приблизительно >100-кратным) терапевтическим окном и/или которые прежде всего выводятся в основном за счёт печеночного метаболизма или экскреции с желчью (предпочтительно без увеличения дополнительной нагрузки на почки).

В более конкретном примере ингибитором ДПП-4 по настоящему изобретению (прежде всего пригодным для пациентов с нарушенной функцией почек) является перорально введенный ингибитор ДПП-4, который характеризуется относительно широким (например, >100-кратным) терапевтическим окном (профилем безопасности, предпочтительно сопоставимым с профилем плацебо) и/или который характеризуется одним или более следующих фармакокинетических свойств (предпочтительно на уровне его терапевтических пероральных доз):

10 - ингибитор ДПП-4 в значительной степени или в основном выводится через печень (например, >80% или даже >90% введенной пероральной дозы), и/или почечная экскреция указанного ингибитора представляет незначительный или минорный путь выведения (например, <10%, предпочтительно <7% введенной пероральной дозы, как определено, например, по данным анализа выведения меченного радиоактивным углеродом (^{14}C) соединения после введения пероральной дозы),

15 - ингибитор ДПП-4 выводится в основном в неизменном виде в виде исходного лекарственного средства (после перорального введения дозы соединения, меченного радиоактивным углеродом (^{14}C), с мочой и калом выводится, например, в среднем >70%, или >80%, или предпочтительно 90% радиоактивности), и/или который в незначительной или только в минорной степени выводится за счет метаболизма (например, <30%, или <20%, или предпочтительно 10%),

20 - (основной(ые)) метаболит(ы) ингибитора ДПП-4 является/являются фармакологически не-активными. А именно, например, основной метаболит не связывается с ферментом-мишенью ДПП-4 и, необязательно, быстро выводится по сравнению с исходным соединением (например, конечный период полураспада метаболита составляет ≤ 20 ч, или, предпочтительно, приблизительно ≤ 16 ч, а именно, например, 15,9 ч).

30 В одном варианте в плазме крови (основным) метаболитом (который является фармакологически неактивным) ингибитора ДПП-4, содержащего в качестве заместителя 3-аминопиперидин-1-ил, является производное, в котором аминогруппа в составе остатка 3-аминопиперидин-1-ила заменена на гидроксигруппу, при этом образуется остаток 3-гидроксипиперидин-1-ила

(например, остаток 3-(S)-гидроксипиперидин-1-ила, который образуется при инверсии конфигурации хирального центра).

Другие свойства ингибитора ДПП-4 по настоящему изобретению включают одно или более следующих свойств: быстрое достижение стабильного состояния (например, достижение концентраций в плазме, характерных для стабильного состояния ($>90\%$ концентрации в плазме стабильного состояния) в период от дня 2 до дня 5 лечения терапевтическими пероральными дозами), низкий уровень накопления (например, при среднем индексе накопления $R_{A,AUC} \leq 1,4$ при терапевтических пероральных дозах), и/или сохранение продолжительного эффекта ингибирования ДПП-4, предпочтительно при применении один раз в сут (например, при почти полном ($>90\%$) ингибировании ДПП-4 при терапевтических пероральных дозах, $>80\%$ ингибировании в течение 24 ч после введения терапевтической пероральной дозы лекарственного средства один раз в сут), значительное снижение ($\geq 80\%$) изменений уровня глюкозы в крови в течение 2 ч после приема пищи (уже в день 1 лечения) при терапевтических дозах, а также выведение общего количества неизмененного исходного соединения с мочой в день 1, которое составляет менее 1% введенной дозы, и повышение уровня глюкозы не более приблизительно на 3-6% в стабильном состоянии.

Таким образом, например, ингибитор ДПП-4 по настоящему изобретению характеризуется тем, что указанный ингибитор ДПП-4 выводится главным образом не через почки, т.е. указанный ингибитор ДПП-4 выводится через почки в незначительной или только в минорной степени (например, $<10\%$, предпочтительно $<7\%$, например, приблизительно 5% введенной пероральной дозы, предпочтительно терапевтической пероральной дозы, как определено, например, по данным анализа выведения меченного радиоактивным углеродом (^{14}C) соединения после введения пероральной дозы).

Кроме того, ингибитор ДПП-4 по настоящему изобретению характеризуется тем, что указанный ингибитор ДПП-4 выводится в значительной степени или в основном через печень или с калом (как определено, например, по данным анализа выведения меченного радиоактивным углеродом (^{14}C) соединения после введения пероральной дозы).

Кроме того, ингибитор ДПП-4 по настоящему изобретению характеризуется тем, что указанный ингибитор ДПП-4 выводится в основном в неизменном виде в виде исходного лекарственного средства (после перорального введения дозы соединения, меченного радиоактивным углеродом (^{14}C), с мочой и калом
5 выводится, например, в среднем >70%, или >80%, или предпочтительно 90% радиоактивности),

указанный ингибитор ДПП-4 в незначительной или только в минорной степени выводится за счет метаболизма, и/или

10 основной метаболит указанного ингибитора ДПП-4 является фармакологически неактивным или характеризуется относительно широким терапевтическим окном.

Кроме того, ингибитор ДПП-4 по настоящему изобретению характеризуется тем, что

15 указанный ингибитор ДПП-4 не нарушает в значительной степени гломерулярную и/или канальцевую функцию пациента с диагнозом диабет типа 2 с хронической почечной недостаточностью (например, с нарушением функции почек легкой, средней или тяжелой степени тяжести или заболеванием почек на терминальной стадии), и/или

20 минимальные уровни указанного ингибитора ДПП-4 в плазме крови пациентов с диагнозом диабет типа 2 с нарушением почечной функции легкой или средней степени тяжести сопоставимы с уровнями у пациентов с нормальной функцией почек,

и/или

25 не требуется подбор доз указанного ингибитора ДПП-4 для пациента с диагнозом диабет типа 2 с нарушенной функцией почек (например, с нарушением функции почек легкой, средней или тяжелой степени тяжести или заболеванием почек на терминальной стадии, предпочтительно независимо от стадии нарушения функции почек).

30 Кроме того, ингибитор ДПП-4 по настоящему изобретению характеризуется тем, что

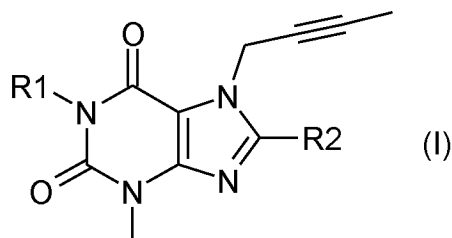
указанный ингибитор ДПП-4 обеспечивает минимальную эффективную дозу, при которой достигается ингибирование активности ДПП-4 на уровне

>50% (через 24 ч после введения последней дозы), как минимум, у >80% пациентов, и/или

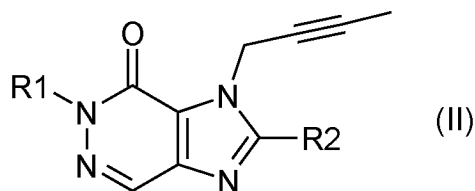
указанный ингибитор ДПП-4 обеспечивает действие полной терапевтической дозы, при которой достигается ингибирование активности ДПП-4 на уровне >80% (через 24 ч после введения последней дозы), как минимум, у >80% пациентов.

Кроме того, ингибитор ДПП-4 по настоящему изобретению характеризуется тем, что его можно использовать для пациентов с диагнозом диабет типа 2, у которых поставлен диагноз почечной недостаточности, и/или у которых существует риск развития почечных осложнений, например, пациентов, у которых установлен диагноз или существует риск диабетической нефропатии (включая хроническую и прогрессирующую почечную недостаточность, альбуминурию, протеинурию, задержку жидкости в организме (отек) и/или гипертензию).

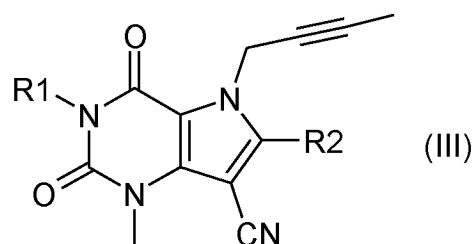
В первом варианте (варианте А) ингибитором ДПП-4 в контексте настоящего изобретения является любой ингибитор ДПП-4 формулы (I)



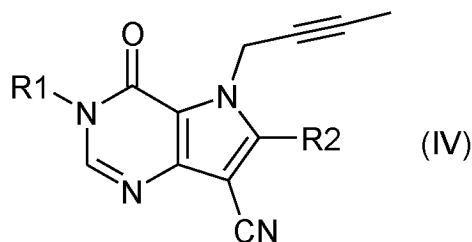
20 или формулы (II)



или формулы (III)



или формулы (IV)

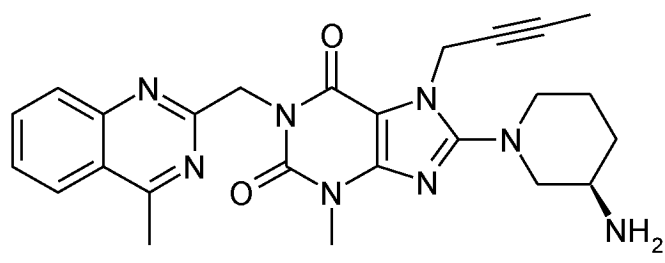


5 где R1 обозначает ([1,5]нафтиридин-2-ил)метил, (хиназолин-2-ил)метил, (хиноксалин-6-ил)метил, (4-метилхиназолин-2-ил)метил, 2-цианобензил, (3-цианохинолин-2-ил)метил, (3-цианопиридин-2-ил)метил, (4-метилпиримидин-2-ил)метил или (4,6-диметилпиримидин-2-ил)метил, а R2 обозначает
3-(R)-аминопиперидин-1-ил, (2-амино-2-метилпропил)метиламиногруппу или
10 (2-(S)-аминопропил)метиламиногруппу,

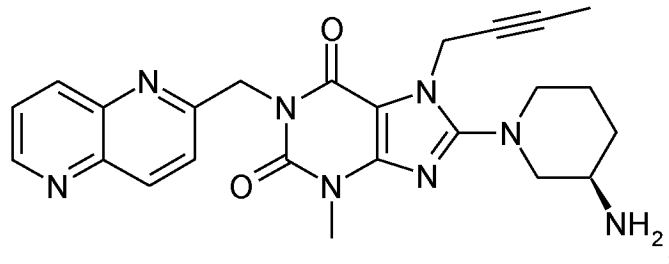
или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения.

В первом варианте осуществления настоящего изобретения (варианте А) предпочтительные ингибиторы ДПП-4 включают любое из следующих соединений или все следующие соединения и их фармацевтически приемлемые соли:
15

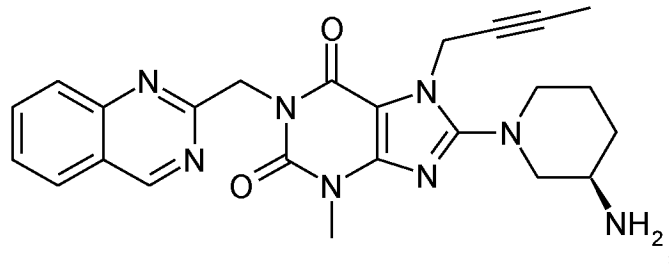
- 1-[(4-метилхиназолин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-(3-(R)-аминопиперидин-1-ил)ксантин (см. заявку WO 2004/018468, пример 2(142)):



20 - 1-[(1,5]нафтиридин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-((R)-3-аминопиперидин-1-ил)ксантин (см. заявку WO 2004/018468, пример 2(252)):

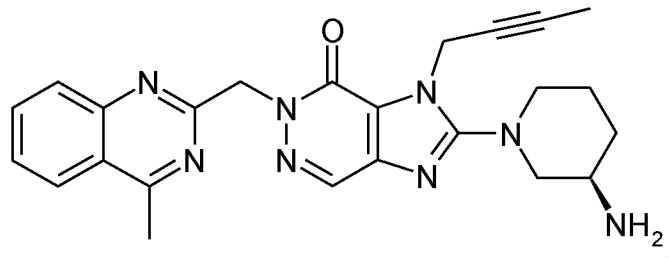


- 1-[(хиназолин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-((R)-3-аминопиперидин-1-ил)ксантин (см. WO 2004/018468, пример 2(80)):



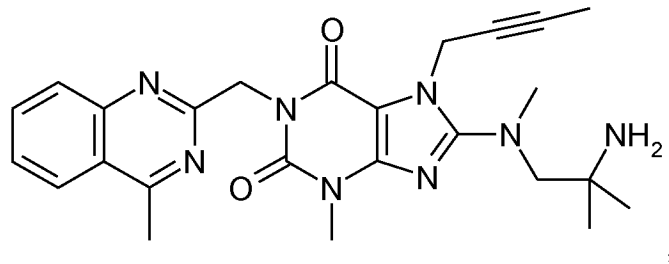
5

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



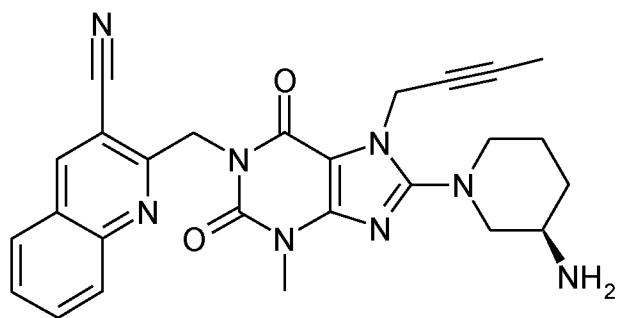
10

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

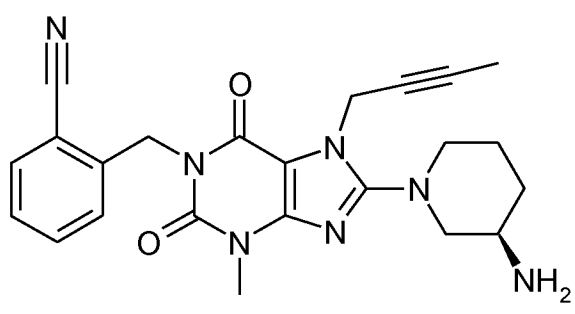


15

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

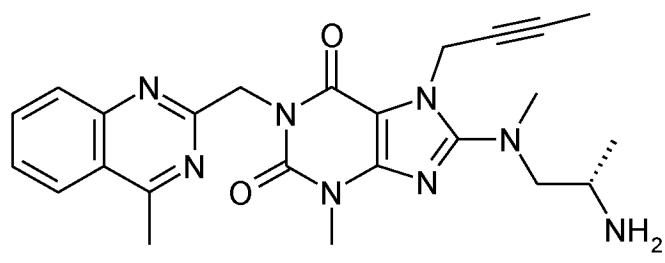


- 1-(2-цианобензил)-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-((R)-3-аминопиперидин-1-ил)ксантин (см. заявку WO 2005/085246, пример 1(39)):



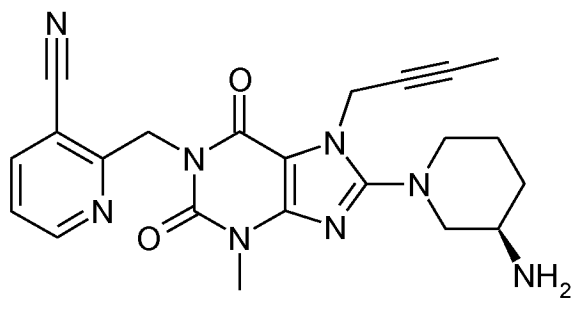
5

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

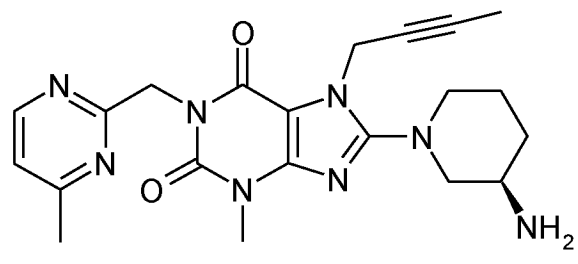


10

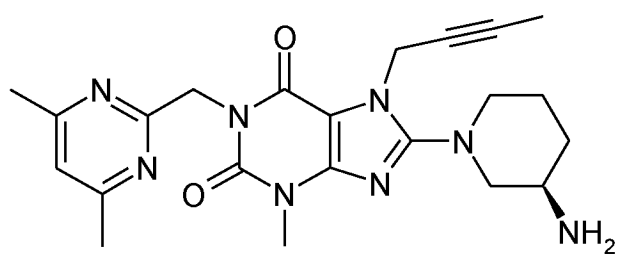
- 1-[(3-цианопиридин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-((R)-3-аминопиперидин-1-ил)ксантин (см. заявку WO 2005/085246, пример 1(52)):



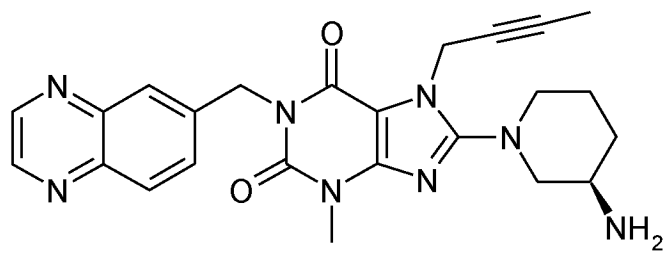
- 1-[(4-метилпиримидин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-((R)-3-аминопиперидин-1-ил)ксантин (см. заявку WO 2005/085246, пример 1(81)):



5 - 1-[(4,6-диметилпиримидин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-((R)-3-аминопиперидин-1-ил)ксантин (см. заявку WO 2005/085246, пример 1(82)):



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



10

Указанные ингибиторы ДПП-4 отличаются от структурно сопоставимых ингибиторов ДПП-4 тем, что они объединяют исключительно высокую эффективность и продолжительность действия с благоприятными фармакологическими свойствами, селективностью в отношении рецепторов и благоприятным профилем побочных действий, или при их комбинировании с другими фармацевтически активными соединениями наблюдается неожиданное повышение эффективности или терапевтические преимущества. Получение указанных соединений описано в упомянутых публикациях.

20 Более предпочтительным ингибитором ДПП-4 среди упомянутых выше ингибиторов ДПП-4 по варианту А является 1-[(4-метилхиназолин-2-ил)метил]-

3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-(3-(R)-аминопиперидин-1-ил)ксантин, прежде всего свободное основание указанного соединения (другое название линаглиптин или препарат VI 1356).

Прежде всего предпочтительным ингибитором ДПП-4 по настоящему изобретению является линаглиптин. Используемый в данном контексте термин «линаглиптин» обозначает линаглиптин или его фармацевтически приемлемую соль, включая гидраты и сольваты линаглиптина, а также кристаллические формы указанного соединения, предпочтительно линаглиптин обозначает 1-[(4-метилхиназолин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-(3-(R)-аминопиперидин-1-ил)ксантин. Кристаллические формы описаны в заявке WO 2007/128721. Способы получения линаглиптина описаны, например, в заявках WO 2004/018468 и WO 2006/048427. Отличие линаглиптина от структурно сопоставимых ингибиторов ДПП-4 заключается в том, что он объединяет исключительную эффективность и продолжительное действие с благоприятными фармакологическими свойствами, селективностью в отношении рецепторов и благоприятным профилем побочных действий, или обеспечивает неожиданные терапевтические преимущества или улучшения при лечении в режиме монотерапии или в режиме двойной или тройной комбинированной терапии.

Для исключения любой неопределенности, описание каждого из документов, цитированных выше в связи с конкретными ингибиторами ДПП-4, специально включено в полном объеме в настоящее описание в качестве ссылок.

В рамках настоящего изобретения следует понимать, что комбинации, композиции или комбинированные применения по настоящему изобретению предусматривают одновременное, последовательное или раздельное введение активных компонентов или ингредиентов.

В данном контексте термины «комбинация» или «комбинированный» по настоящему изобретению включают, но не ограничиваясь только ими, фиксированные или нефиксированные (например, свободные) формы (включая наборы) и применения, такие как, например, одновременное, последовательное или раздельное применение компонентов или ингредиентов.

Комбинированное введение по настоящему изобретению можно проводить при совместном введении активных компонентов или ингредиентов, таком как, например, одновременное введение в виде единого состава или лекарственной

формы или в виде двух отдельных составов или лекарственных форм. В другом варианте, введение осуществляют при последовательном введении активных компонентов или ингредиентов, таком как, например, последовательное введение в виде двух отдельных составов или лекарственных форм.

5 Для комбинированного лечения по настоящему изобретению активные компоненты или ингредиенты можно вводить отдельно (что подразумевает их получение в виде отдельных составов) или перерабатывать совместно (что подразумевает их получение в виде единого состава или лекарственного препарата или единой лекарственной формы). Следовательно, введение одного
10 элемента комбинации по настоящему изобретению можно осуществлять до, после введения или одновременно с введением другого элемента комбинации.

Если не указано иное, комбинированное лечение обозначает лечение первой линии, второй линии или третьей линии, или начальное или дополнительное комбинированное лечение или заместительное лечение.

15 В варианте А способы получения ингибиторов ДДП-4 согласно варианту А осуществления настоящего изобретения известны специалисту в данной области. Предпочтительно, ингибиторы ДДП-4 согласно варианту А осуществления настоящего изобретения получают по описанным в литературе методам синтеза. Так, например, пуриновые производные формулы (I) можно получить, как
20 описано в заявках WO 2002/068420, WO 2004/018468, WO 2005/085246, WO 2006/029769 или WO 2006/048427, содержание которых включено в настоящее описание в качестве ссылок.

Пуриновые производные формулы (II) можно получить, как описано, например, в заявке WO 2004/050658 или в заявке WO 2005/110999, содержание
25 которых включено в настоящее описание в качестве ссылок.

Пуриновые производные формулы (III) и (IV) можно получить, как описано, например, в заявках WO 2006/068163, WO 2007/071738 или WO 2008/017670, содержание которых включено в настоящее описание в качестве ссылок. Получение ингибиторов ДДП-4, которые конкретно указаны выше,
30 описано в упомянутых в их связи публикациях. Полиморфные кристаллические модификации и составы конкретных ингибиторов ДДП-4 описаны в заявках WO 2007/128721 и WO 2007/128724, соответственно, содержание которых в полном объеме включено в настоящее описание в качестве ссылок. Составы конкретных

ингибиторов ДДП-4 с метформином или другими компонентами комбинаций описаны в заявке WO 2009/121945, содержание которой в полном объеме включено в настоящее описание в качестве ссылки.

Примеры дозировок двойной фиксированной комбинации (таблетки) линаглиптина/метформина с немедленным высвобождением (НВ) включают 2,5 мг/500 мг, 2,5 мг/850 мг и 2,5 мг/1000 мг, которые можно вводить 1-3 раза в сут, прежде всего два раза в сут.

Примеры дозировок двойной фиксированной комбинации (таблетки) линаглиптина/метформина с пролонгированным высвобождением (ПВ) включают 5 мг/500 мг, 5 мг/1000 мг и 5 мг/1500 мг (в каждой таблетке), или 2,5 мг/500 мг, 2,5 мг/750 мг и 2,5 мг/1000 мг (в каждой двух таблетках), которые можно вводить 1-2 раза в сут, прежде всего один раз в сут, предпочтительно вечером с едой.

В настоящем изобретении кроме того предлагается ингибитор ДДП-4, как определено в данном контексте, предназначенный для применения при комбинированном лечении (дополнительном или начальном) метформином (например, в общей суточной дозе от 500 мг до 2000 мг гидрохлорида метформина, такой как, например, 500 мг, 850 мг или 1000 мг один или два раза в сут).

При фармацевтическом введении теплокровным позвоночным, прежде всего человеку, соединения по настоящему изобретению обычно вводят в дозах от 0,001 до 100 мг/кг массы тела, предпочтительно в дозе 0,01-15 мг/кг или 0,1-15 мг/кг, в каждом случае от 1 до 4 раз в сут. Для указанной цели соединения, необязательно в комбинации с другими активными соединениями, можно смешивать с одним или более инертных стандартных носителей и/или разбавителей, например, с кукурузным крахмалом, лактозой, глюкозой, микрокристаллической целлюлозой, стеаратом магния, поливинилпирролидоном, лимонной кислотой, винной кислотой, водой, смесью вода/этанол, смесью вода/глицерин, смесью вода/сорбит, смесью вода/полиэтиленгликоль, пропиленгликолем, цетилстеариловым спиртом, карбоксиметилцеллюлозой или жирными соединениями, такими как твердый жир, или их пригодные смеси, и перерабатывать в стандартные галеновые

препараты, такие как плоские таблетки или таблетки с покрытием, капсулы, порошки, суспензии или суппозитории.

Таким образом, фармацевтические композиции по настоящему изобретению, включающие ингибиторы ДДП-4, как определено в данном контексте, может получить специалист по известным в данной области методикам с использованием фармацевтически приемлемых эксципиентов для композиций, пригодных для требуемого способа введения. Примеры указанных эксципиентов включают, но не ограничиваясь только ими, разбавители, связующие вещества, носители, наполнители, смазывающие вещества, агенты, повышающие текучесть, замедлители кристаллизации, дезинтегрирующие агенты, солюбилизаторы, красители, регуляторы pH, ПАВ и эмульгаторы.

Пероральные препараты или лекарственные формы ингибитора ДДП-4 по настоящему изобретению получают по известным методикам.

Примеры пригодных разбавителей для соединений согласно варианту А включают порошкообразную целлюлозу, гидрофосфат кальция, эритрит, гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения, маннит, предварительно желатинизированный крахмал или ксилит.

Примеры пригодных смазывающих веществ для соединений по варианту А включают тальк, полиэтиленгликоль, бегенат кальция, стеарат кальция, гидрированное касторовое масло или стеарат магния.

Примеры пригодных связующих веществ для соединений по варианту А включают коповидон (сополимеры винилпирролидона и других виниловых производных), гидроксипропилметилцеллюлозу (ГПМЦ), гидроксипропилцеллюлозу (ГПЦ), поливинилпирролидон (повидон), предварительно желатинизированный крахмал или гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения (нз-ГПЦ).

Примеры пригодных дезинтегрирующих агентов для соединений по варианту А включают кукурузный крахмал или кросповидон.

Пригодные способы получения фармацевтических составов ингибиторов ДДП-4 по варианту А настоящего изобретения включают

- прямое таблетирование активного соединения из порошкообразных смесей с пригодными эксципиентами для таблетирования,

- грануляцию в смеси с пригодными эксципиентами, последующее смешивание с пригодными эксципиентами и последующее таблетирование, а также нанесение пленочного покрытия, или

- упаковку порошкообразных смесей или гранул в капсулы.

5 Пригодные способы грануляции включают:

- влажную грануляцию в смесителе с высокой скоростью перемешивания с последующим высушиванием в псевдооживленном слое,

- грануляцию в одной установке,

- грануляцию в псевдооживленном слое, или

10 - сухую грануляцию (например, ротационным уплотнением) в смеси с пригодными эксципиентами и последующее таблетирование или упаковку в капсулы.

Типичная композиция (например, ядро таблетки) ингибитора ДДП-4 по варианту А осуществления настоящего изобретения включает в качестве первого разбавителя маннит, предварительно желатинизированный крахмал в качестве второго разбавителя с дополнительными свойствами связующего, связующий агент - коповидон, дезинтегрирующий агент - кукурузный крахмал, а также стеарат магния в качестве смазывающего вещества, при этом коповидон и/или кукурузный крахмал являются необязательными.

20 Таблетка ингибитора ДДП-4 по варианту А осуществления настоящего изобретения включает пленочное покрытие, пленочное покрытие предпочтительно содержит гидроксипропилметилцеллюлозу (ГПМЦ), полиэтиленгликоль (ПЭГ), тальк, диоксид титана и диоксид железа (например, красный и/или желтый).

25 Фармацевтические композиции (или составы) можно упаковывать различными способами. Обычно изделие для распространения включает один или более контейнеров, которые содержат одну или более фармацевтических композиций в соответствующей форме. Таблетки обычно упаковывают в соответствующую первичную упаковку, удобную для обращения, 30 транспортировки, распространения и хранения, а также обеспечивающую достаточно высокую стабильность композиции при продолжительном контактировании с окружающей средой при хранении. В качестве первичных контейнеров для таблеток используют флаконы или блистерные упаковки.

Пригодный флакон, например, для фармацевтической композиции или комбинации (таблетки), включающей ингибитор ДДП-4 согласно варианту А осуществления настоящего изобретения, изготовлен из стекла или полимера (предпочтительно, полипропилена (ПП) или полиэтилена высокой плотности (ПЭВП)) и герметично закрыт завинчивающейся крышкой. Завинчивающуюся крышку снабжают безопасным затвором для защиты от детей (например, затвором типа «нажать и повернуть» («press-and-twist»)) для предотвращения или затруднения доступа детей к содержимому. При необходимости (например, в условиях высокой влажности) срок годности упакованной композиции можно продлить за счет дополнительного применения осушителя (такого как, например, бентонитовая глина, молекулярные сита, или, предпочтительно, силикагель).

Пригодная блистерная упаковка, например, для фармацевтической композиции или комбинации (таблетки), содержащей ингибитор ДДП-4 согласно варианту А осуществления настоящего изобретения, включает верхнюю фольгу или состоит из верхней фольги (которая разрывается при извлечении таблеток) и нижней части (которая содержит ячейки для таблеток). Верхняя фольга может содержать металлическую фольгу, прежде всего алюминиевую фольгу или фольгу из алюминиевого сплава (например, толщиной от 20 мкм до 45 мкм, предпочтительно от 20 мкм до 25 мкм), на внутреннюю сторону которой нанесен термочувствительный полимерный слой (изолирующая сторона). Нижняя часть может содержать многослойную полимерную фольгу (такую как, например, поливинилхлорид (ПВХ) с покрытием из поливинилиденхлорида (ПВДХ), или фольга из ПВХ, ламинированная полихлортрифторэтиленом (ПХТФЭ)) или многослойную фольгу полимер/металл/полимер (такую как, например, ламинированная композиция ПВХ/алюминий/полиамид, полученная холодным формованием).

Чтобы обеспечить хранение в течение длительного периода времени, прежде всего в климатических условиях высокой температуры и высокой влажности, можно использовать дополнительную внешнюю обертку или пакет для блистерных упаковок, изготовленные из многослойной фольги полимер-металл-полимер (например, ламинированной композиции полиэтилен/алюминий/сложный полиэфир). Применение в указанном

упаковочном пакете дополнительного осушителя (такого как, например, бентонитовая глина, молекулярные сита или, предпочтительно, силикагель) может дополнительно продлить срок годности в указанных жестких условиях.

Кроме того, изделие включает этикетку или листок-вкладыш, где
5 приведены инструкции, обычно вкладываемые в коммерческие упаковки лекарственных препаратов, которые содержат информацию о показаниях, применении, дозировке, введении, противопоказаниях и/или предупреждениях, касающихся применения указанных лекарственных препаратов. В одном варианте на этикетке или листке-вкладыше в упаковке указано, что композицию
10 можно использовать для любых целей, описанных в данном контексте.

В первом варианте осуществления настоящего изобретения (варианте А) дозировки, которые обычно требуются для ингибиторов ДДП-4, упомянутых в данном контексте в варианте А, при внутривенном введении составляют от 0,1 мг до 10 мг, предпочтительно от 0,25 мг до 5 мг, а при пероральном введении
15 составляют от 0,5 мг до 100 мг, предпочтительно от 2,5 мг до 50 мг или от 0,5 мг до 10 мг, более предпочтительно от 2,5 мг до 10 мг или от 1 мг до 5 мг, в каждом случае дозы вводят от 1 до 4 раз в сут. Таким образом, например, доза
1-[(4-метилхиназолин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-(3-(R)-аминопиперидин-1-ил)ксантина при пероральном введении составляет от 0,5 мг
20 до 10 мг одному пациенту в сут, предпочтительно от 2,5 мг до 10 мг или от 1 мг до 5 мг одному пациенту в сут.

Лекарственная форма, полученная из фармацевтической композиции, включающей ингибитор ДДП-4, упомянутый в данном контексте в варианте А настоящего изобретения, содержит активный ингредиент в диапазоне доз 0,1-100
25 мг. Таким образом, например, конкретные дозы 1-[(4-метилхиназолин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-(3-(R)-аминопиперидин-1-ил)ксантина составляют 0,5 мг, 1 мг, 2,5 мг, 5 мг и 10 мг.

Конкретный вариант осуществления ингибиторов ДДП-4 по настоящему изобретению относится к таким перорально вводимым ингибиторам ДДП-4,
30 которые являются терапевтически эффективными при низких уровнях доз, например, в пероральной дозе <100 мг или <70 мг одному пациенту в сут, предпочтительно <50 мг, более предпочтительно <30 мг или <20 мг, еще более предпочтительно от 1 мг до 10 мг, прежде всего от 1 мг до 5 мг (более

предпочтительно 5 мг) одному пациенту в сут (при необходимости разделенные на 1-4 однократные дозы, прежде всего, 1 или 2 однократные дозы, которые являются одинаковыми, предпочтительно введенными перорально один или два
5 раза в сут (более предпочтительно один раз в сут)), предпочтительно введенными в любое время дня во время еды или без еды. Таким образом, например, суточное пероральное количество 5 мг препарата ВІ 1356 вводят в режиме дозирования один раз в сут (т.е. 5 мг препарата ВІ 1356 вводят один раз в сут) или в режиме дозирования два раза в сут (т.е. 2,5 мг препарата ВІ 1356 вводят два раза в сут) в любое время дня во время еды или без еды.

10 Дозировку активных ингредиентов в комбинациях и композициях по настоящему изобретению можно изменять, однако количество активных ингредиентов должно обеспечивать получение пригодной лекарственной формы. Таким образом, выбор дозирования и выбор лекарственной формы зависит от
15 требуемого терапевтического действия, способа введения и продолжительности лечения. Диапазоны пригодных доз комбинации включают значения от максимально переносимой дозы одного агента до наименьших доз, например, до одной десятой максимальной переносимой дозы.

Прежде всего, предпочтительным ингибитором ДДП-4, который следует особо выделить в объеме настоящего изобретения, является
20 1-[(4-метилхиназолин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-(3-(R)-аминопиперидин-1-ил)ксантин (другое название ВІ 1356 или линаглиптин). Препарат ВІ 1356 характеризуется высокой эффективностью, продолжительностью действия в течение 24 ч и широким терапевтическим
25 пероральными дозами 1 мг, 2,5 мг, 5 мг или 10 мг препарата ВІ 1356 один раз в сут в течение 12 дней, наблюдаются благоприятные фармакокинетический и фармакодинамический профили ВІ 1356 (см., например, табл. 1 ниже) и быстрое достижение стабильного состояния (например, в период от дня 2 до дня 5
30 лечения во всех группах, в которых пациентам вводили различные дозы, достигаются концентрации в плазме, характерные для стабильного состояния (в день 13 достигается >90% концентрации в плазме, соответствующей состоянию до приема лекарственного средства)), низкое накопление (например, при среднем индексе накопления $R_{A,AUC} \leq 1,4$ при введении в дозе более 1 мг) и

сохранение продолжительного ингибирующего эффекта в отношении ДДП-4 (например, при почти полном ($>90\%$) ингибировании ДДП-4 при введении в дозе 5 мг и 10 мг, т.е. достигается ингибирование в стабильном состоянии на уровне 92,3% и 97,3%, соответственно, и ингибирование на уровне $>80\%$ в течение 24 ч после приема лекарственного средства), а также значительное снижение ($\geq 80\%$) колебаний уровня глюкозы в крови через 2 ч после приема пищи (уже в день 1) при введении в дозе $\geq 2,5$ мг, при этом общее количество неизмененного исходного соединения, выделенного с мочой, в день 1 составляет менее 1% введенной дозы и повышается на величину не более 3-6% в день 12 (почечный клиренс креатинина $CL_{R,ss}$ составляет от приблизительно 14 мл/мин до приблизительно 70 мл/мин для введенных пероральных доз, например, для дозы 5 мг почечный клиренс креатинина составляет приблизительно 70 мл/мин). У пациентов с диагнозом диабет типа 2 при введении препарата ВІ 1356 наблюдается безопасность и переносимость, аналогичные наблюдаемым при приеме плацебо. При низких дозах, приблизительно ≥ 5 мг, препарат ВІ 1356 проявляет эффективность истинного перорального лекарственного средства, которое принимают один раз в сут, и которое характеризуется ингибированием ДДП-4 в течение 24 ч. При терапевтических пероральных дозах препарат ВІ 1356 в основном выводится через печень и только в незначительной степени (приблизительно $<7\%$ введенной пероральной дозы) через почки. В основном, ВІ 1356 выводится в неизмененном виде с желчью. Фракция ВІ 1356, которая выводится через почки, через некоторое время и при увеличении дозы повышается только чрезвычайно незначительно, в связи с этим, нет необходимости в изменении дозы ВІ 1356 в зависимости от почечной функции пациента. Непочечное выведение ВІ 1356 наряду с его низким уровнем накопления и широким диапазоном безопасных доз представляют значительное преимущество для популяции пациентов, характеризующихся высокой заболеваемостью почечной недостаточностью и диабетической нефропатией.

Таблица 1

Среднее геометрическое (ср. геом.) и геометрическое стандартное отклонение (геом. СО) фармакокинетических параметров препарата ВІ 1356 в стабильном состоянии (день 12)

Параметр	1 мг ср. геом. (геом. СО)	2,5 мг ср. геом. (геом. СО)	5 мг ср. геом. (геом. СО)	10 мг ср. геом. (геом. СО)
AUC ₀₋₂₄ (нмоль·ч/л)	40,2 (39,7)	85,3 (22,7)	118 (16,0)	161 (15,7)
AUC _{τ,ss} (нмоль·ч/л)	81,7 (28,3)	117 (16,3)	158 (10,1)	190 (17,4)
C _{max} (нмоль/л)	3,13 (43,2)	5,25 (24,5)	8,32 (42,4)	9,69 (29,8)
C _{max,ss} (нмоль/л)	4,53 (29,0)	6,58 (23,0)	11,1 (21,7)	13,6 (29,6)
t _{max} * (ч)	1,50 (1,00 – 3,00)	2,00 (1,00 – 3,00)	1,75 (0,92 – 6,02)	2,00 (1,50 – 6,00)
t _{max,ss} * (ч)	1,48 (1,00 – 3,00)	1,42 (1,00 – 3,00)	1,53 (1,00 – 3,00)	1,34 (0,50 – 3,00)
T _{1/2,ss} (ч)	121 (21,3)	113 (10,2)	131 (17,4)	130 (11,7)
Накопление t _{1/2} , (ч)	23,9 (44,0)	12,5 (18,2)	11,4 (37,4)	8.59 (81,2)
R _{A,Cmax}	1,44 (25,6)	1,25 (10,6)	1,33 (30,0)	1,40 (47,7)
R _{A,AUC}	2,03 (30,7)	1,37 (8,2)	1,33 (15,0)	1,18 (23,4)
fe ₀₋₂₄ (%)	н/о	0,139 (51,2)	0,453 (125)	0,919 (115)
fe _{τ,ss} (%)	3,34 (38,3)	3,06 (45,1)	6,27 (42,2)	3,22 (34,2)
CL _{R,ss} (мл/мин)	14,0 (24,2)	23,1 (39,3)	70 (35,0)	59,5 (22,5)

* среднее значение и диапазон значений (минимальное значение - максимальное значение)

н/о - не определяли, т.к. большинство значений находится ниже нижнего предела количественного определения

В связи с тем, что различные метаболические функциональные нарушения часто развиваются одновременно, в большинстве случаев рекомендуется комбинировать несколько активных агентов с различными механизмами действия. Таким образом, в зависимости от диагностированных функциональных нарушений можно получить улучшенный результат лечения, если комбинировать ингибитор ДДП-4 с активными соединениями, которые обычно используются для лечения соответствующих нарушений, такими как, например, одно или более активных соединений, выбранных из других противодиабетических соединений, прежде всего активных соединений, которые

снижают уровень сахара в крови или уровень липидов в крови, повышают уровень ЛПВП в крови, снижают кровяное давление, или которые назначают для лечения атеросклероза или ожирения.

Ингибиторы ДПП-4, упомянутые выше, кроме их применения для лечения в
5 режиме монотерапии, можно также использовать в комбинации с другими активными соединениями, что приводит к улучшению результатов лечения. Указанное комбинированное лечение можно использовать в виде свободной комбинации соединений или в форме фиксированной комбинации, например, таблетки или капсулы. Необходимые для этого фармацевтические составы
10 компонента комбинации являются коммерческими продуктами или их может получить специалист в данной области по стандартным методикам. Активные соединения, которые можно получить в виде коммерческих фармацевтических композиций, описаны во множестве документов предшествующего уровня техники, например, в ежегодно издаваемом перечне лекарственных средств, в
15 справочнике лекарственных средств «Rote Liste®» федеральной ассоциации фармацевтической промышленности, или в ежегодно обновляемом справочнике фирм-производителей о рецептурных лекарственных средствах «Physicians' Desk Reference».

Примеры компонентов противодиабетической комбинации включают
20 метформин, сульфонилмочевины, такие как глибенкламид, толбутамид, глимепирид, глипизид, гликвидон, глиборнурид и гликлазид, натеглинид, репаглинид, митиглинид, тиазолидиндионы, такие как розиглитазон и пиоглитазон, модуляторы PPAR- γ (рецептор, активируемый пролифератором пероксисом), такие как метаглитазы, агонисты PPAR- γ , такие как, например,
25 ривоглитазон, митоглитазон, INT-131 и балаглитазон, антагонисты PPAR- γ , модуляторы PPAR- γ/α , такие как тезаглитазар, мураглитазар, алеглитазар, индеглитазар и KRP297, модуляторы PPAR- $\gamma/\alpha/\delta$, такие как, например, лобеглитазон, активаторы АМПК, такие как АICAR, ингибиторы ацетил-КоА-карбоксилазы (ACC1 и ACC2), ингибиторы
30 диацилглицерин-ацетилтрансферазы (DGAT), агонисты GCRP β -клеток поджелудочной железы, такие как агонисты SMT3-рецептора и GPR119, такие как агонисты GPR119, 5-этил-2-{4-[4-(4-тетразол-1-илфеноксиметил)тиазол-2-ил]пиперидин-1-ил}пиримидин или 5-[1-(3-изопропил[1,2,4]оксадиазол-5-

ил)пиперидин-4-илметокси]-2-(4-метансульфонилфенил)пиридин, ингибиторы 11 β -HSD, агонисты или аналоги FGF19, блокаторы α -глюкозидаз, такие как акарбоза, воглибоза и миглитол, антагонисты- α 2, инсулин и аналоги инсулина, такие как инсулин человека, инсулин лизпро, инсулин глузилин,

5 рДНК-инсулинаспарт, инсулин NPH, инсулин детемир, инсулин деглудек, инсулин трегопил, цинковая суспензия инсулина и инсулин гларгин, желудочный ингибиторный пептид (GIP), амилин и аналоги амилина (например, прамлинтид или давалинтид), глюкагон-подобный пептид 1 (ГПП-1) и аналоги ГПП-1, такие как эксендин-4, например, эксенатид, эксенатид LAR, лираглутид,

10 таспоглутид, ликсизенатид (AVE-0010), LY-2428757 (ПЭГилированный аналог ГПП-1), дулаглутид (LY-2189265), семаглутид или албиглутид, ингибиторы SGLT2, такие как, например, дапаглифлозин, серглифлозин (KGT-1251), атиглифлозин, канаглифлозин, ипраглифлозин или тофоглифлозин, ингибиторы протеинтирозинфосфатазы (например, тродусквемин), ингибиторы

15 глюкоза-6-фосфатазы, модуляторы фруктоза-1,6-бисфосфатазы, модуляторы гликогенфосфорилазы, антагонисты рецептора глюкагона, ингибиторы фосфоенолпируваткарбокскиназы (PEPCK), ингибиторы пируватдегидрогеназакиназы (PDK), ингибиторы тирозинкиназ (от 50 мг до 600 мг), таких как рецепторная киназа PDGF (см. патент EP-A-564409, заявку WO

20 98/35958, патент US 5093330, заявки WO 2004/005281 и WO 2006/041976) или серин/треонинкиназы, модуляторы глюкокиназы/регуляторных белков, включая активаторы глюкокиназ, ингибиторы гликогенсинтазакиназы, ингибиторы инозит-5-фосфатазы типа 2, содержащей SH2-домен (SHIP2), ингибиторы IKK, такие как салицилат в высокой дозе, ингибиторы JNK1, ингибиторы

25 C- θ -протеинкиназы, β -3 агонисты, такие как ритобегрон, YM 178, солабегрон, талибегрон, N-5984, GRC-1087, рафабегрон, FMP825, ингибиторы альдозаредуктазы, такие как AS 3201, зенарестат, фидарестат, эпалрестат, ранирестат, NZ-314, CP-744809 и CT-112, ингибиторы SGLT-1 или SGLT-2, ингибиторы каналов KV 1.3, модуляторы GPR40, такие как, например,

30 [(3S)-6-({2',6'-диметил-4'-[3-(метилсульфонил)пропокси]бифенил-3-ил}метокси)-2,3-дигидро-1-бензофуран-3-ил]уксусная кислота, ингибиторы SCD-1, антагонисты CCR-2, агонисты допаминового рецептора (мезилат

бромкриптина (циклосет)), 4-(3-(2,6-диметилбензилокси)фенил)-4-оксобутановая кислота, стимуляторы сиртуина, а также другие ингибиторы ДПП-4.

Метформин обычно назначают в дозах от приблизительно 500 мг до 2000 мг, вплоть до 2500 мг в сут с использованием различных курсов лечения от
5 приблизительно 100 мг до 500 мг или от 200 мг до 850 мг (1-3 раза в сут), или приблизительно от 300 мг до 1000 мг один или два раза в сут, или в форме с замедленным высвобождением метформина в дозах приблизительно от 100 мг до 1000 мг, или, предпочтительно, от 500 мг до 1000 мг один или два раза в сут или
10 приблизительно от 500 мг до 2000 мг один раз в сут. Конкретные дозировки включают 250 мг, 500 мг, 625 мг, 750 мг, 850 мг и 1000 мг гидрохлорида метформина.

Для детей в возрасте от 10 до 16 лет рекомендованная начальная доза метформина составляет 500 мг один раз в сут. Если указанная доза не
15 обеспечивает адекватные результаты, дозу увеличивают до 500 мг два раза в сут. Затем дозу увеличивают каждый раз с приращением по 500 мг один раз в неделю до максимальной суточной дозы 2000 мг, которую вводят в разделенных дозах (например, в 2 или 3 разделенных дозах). Метформин можно принимать во время еды, чтобы снизить тошноту.

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

Розиглитазон обычно назначают в дозах от 4 мг до 8 мг один раз (или разделяют на две дозы) в сут (типичные дозы составляют 2 мг, 4 мг и 8 мг).

Глибенкламид (глибурид) обычно назначают в дозах от 2,5-5 мг до 20 мг
25 один раз (или разделяют на две дозы) в сут (типичные дозы составляют 1,25 мг, 2,5 мг и 5 мг), или вводят микронизированный глибенкламид в дозе от 0,75-3 мг до 12 мг один раз (или разделяют на две дозы) в сут (типичные дозы составляют 1,5 мг, 3 мг, 4,5 мг и 6 мг).

Глипизид обычно назначают в дозах от 2,5 мг до 10-20 мг один раз (вплоть до 40 мг, разделенных на две дозы) в сут (типичные дозы составляют 5 мг и 10
30 мг), или глибенкламид вводят в форме с замедленным высвобождением в дозе от 5 мг до 10 мг (вплоть до 20 мг) один раз в сут (типичные дозы составляют 2,5 мг, 5 мг и 10 мг).

Глимепирид обычно назначают в дозах от 1-2 мг до 4 мг (вплоть до 8 мг) один раз в сут (типичные дозы составляют 1 мг, 2 мг и 4 мг).

5 Двойную комбинацию глибенкламид/метформин обычно назначают в дозах от 1,25 мг/250 мг один раз в сут до 10 мг/1000 мг два раза в сут (типичные дозы составляют 1,25 мг/250 мг, 2,5 мг/500 мг и 5 мг/500 мг).

Двойную комбинацию глипизид/метформин обычно назначают в дозах от 2,5 мг/250 мг до 10 мг/1000 мг два раза в сут (типичные дозы составляют 2,5 мг/250 мг, 2,5 мг/500 мг и 5 мг/500 мг).

10 Двойную комбинацию глимепирид/метформин обычно назначают в дозах от 1 мг/250 мг до 4 мг/1000 мг два раза в сут.

Двойную комбинацию розиглитазон/глимепирид обычно назначают в дозах от 4 мг/1 мг один или два раза в сут до 4 мг/2 мг два раза в сут (типичные дозы составляют 4 мг/1 мг, 4 мг/2 мг, 4 мг/4 мг, 8 мг/2 мг и 8 мг/4 мг).

15 Двойную комбинацию пиоглитазон/глимепирид обычно назначают в дозах от 30 мг/2 мг до 30 мг/4 мг один раз в сут (типичные дозы составляют 30 мг/4 мг и 45 мг/4 мг).

Двойную комбинацию розиглитазон/метформин обычно назначают в дозах от 1 мг/500 мг до 4 мг/1000 мг два раза в сут (типичные дозы составляют 1 мг/500 мг, 2 мг/500 мг, 4 мг/500 мг, 2 мг/1000 мг и 4 мг/1000 мг).

20 Двойную комбинацию пиоглитазон/метформин обычно назначают в дозах от 15 мг/500 мг один или два раза в сут до 15 мг/850 мг три раза в сут (типичные дозы составляют 15 мг/500 мг и 15 мг/850 мг).

25 Натеглинид, стимулятор секреции инсулина, не являющийся сульфонилмочевинной, обычно назначают в дозах от 60 мг до 120 мг во время приема пищи (вплоть до 360 мг/сут, типичные дозы составляют 60 мг и 120 мг), репаглинид обычно назначают в дозах от 0,5 мг до 4 мг во время еды (вплоть до 16 мг/сут, типичные дозы составляют 0,5 мг, 1 мг и 2 мг). Двойную комбинацию репаглинид/метформин обычно назначают в дозах 1 мг/500 мг и 2 мг/850 мг.

Акарбозу обычно назначают в дозах от 25 мг до 100 мг во время еды.

30 Миглитол обычно назначают в дозах от 25 мг до 100 мг во время еды.

Примеры компонентов комбинаций, которые снижают уровень липидов в крови, включают ингибиторы гидроксиметилглутарил-кофермент А-редуктазы (HMG-КоА-редуктазы), такие как симвастатин, аторвастатин, ловастатин,

флувастатин, правастатин, питавастатин и розувастатин, фибраты, такие как безафибрат, фенофибрат, клофибрат, гемфиброзил, этофибрат и этофиллинклофибрат, никотиновую кислоту и ее производные, такие как аципимокс, агонисты PPAR- α , агонисты PPAR- δ , такие как, например, {4-[(R)-2-этокси-3-(4-трифторметилфенокси)пропилсульфанил]-2-метоксифенокси}уксусная кислота, ингибиторы ацилкофермент А/холестеринацилтрансферазы (АСАТ, ЕС 2.3.1.26), такие как авазимиб, ингибиторы резорбции холестерина, такие как эзетимиб, соединения, которые связываются с желчной кислотой, такие как холестирамин, колестипол и колесевелам, ингибиторы транспорта желчных кислот, активные соединения, модулирующие ЛПВП, такие как D4F, обратный D4F, активные соединения, модулирующие LXR, а также активные соединения, модулирующие FXR, ингибиторы CETP, такие как торцетрапиб, JTT-705 (далцетрапиб) или соединение 12, описанное в заявке WO 2007/005572 (анацетрапиб), или эвацетрапиб, модуляторы рецепторов ЛПНП, ингибиторы MTP (например, ломитапид), а также антисмысловую РНК, кодирующую ApoB100.

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

Примеры компонентов комбинаций, которые снижают кровяное давление, включают β -блокаторы, такие как атенолол, бисопролол, целипролол, метопролол, небиволол и карведилол, диуретики, такие как гидрохлортиазид, хлорталидон, ксипамид, фуросемид, пиретанид, торасемид, спиронолактон, эплеренон, амилорид и триамтерен, блокаторы кальциевых каналов, такие как амлодипин, нифедипин, нитрендипин, низолдипин, никардипин, фелодипин, лацидипин, лерканипидин, манидипин, израдипин, нилвадипин, верапамил, галлопамил и дилтиазем, ингибиторы АКФ, такие как рамиприл, лизиноприл, цилазаприл, хинаприл, каптоприл, эналаприл, беназеприл, периндоприл, фозиноприл и трандолаприл, а также блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), такие как телмисартан, кандесартан, валсартан, лосартан, ирбесартан, олмесартан, азилсартан и эпросартан.

Доза телмисартана обычно составляет от 20 мг до 320 мг или от 40 мг до 160 мг в сут.

Примеры компонентов комбинаций, которые повышают уровень ЛПВП в крови, включают ингибиторы белка-переносчика эфиров холестерина (СЕТР), ингибиторы эндотелиальной липазы, регуляторы ABC1, антагонисты LXR α , агонисты LXR β , агонисты PPAR- δ , регуляторы LXR α/β и соединения, которые
5 повышают экспрессию и/или концентрацию в плазме аполипопротеина А-I.

Примеры компонентов комбинаций, предназначенных для лечения ожирения, включают сибутрамин, тетрагидролипостатин (орлистат), ализим (цетилистат), дексфенфлурамин, аксокин, антагонисты каннабиноидных рецепторов 1, такие как антагонист CB1 - римонобант, антагонисты рецептора
10 MCH-1, агонисты рецептора MC4, антагонисты NPY5 и NPY2 (например, велнеперит), агонисты β 3-AR, такие как SB-418790 и AD-9677, агонисты рецептора 5HT2c, такие как APD 356 (лоркасерин), ингибиторы миостатина, Асgr30 и адипонектин, ингибиторы стериол-кофермент А-десатуразы (SCD1), ингибиторы синтазы жирных кислот (FAS), агонисты рецептора ССК,
15 модуляторы рецепторов грелина, Руу 3-36, антагонисты орексиновых рецепторов и тезофензин, а также двойные комбинации бупропион/налтрексон, бупропион/зонизамид, топирамат/фентермин и прамлинтид/метрелептин.

Примеры компонентов комбинаций, предназначенных для лечения атеросклероза, включают ингибиторы фосфолипазы А2, ингибиторы
20 тирозинкиназ (от 50 мг до 600 мг), таких как рецепторная киназа PDGF (см. патент EP-A-564409, заявку WO 98/35958, патент US 5093330, заявки WO 2004/005281 и WO 2006/041976), антитела против окисленного ЛПНП (оксЛПНП) и вакцины против оксЛПНП, препараты apoA-1 Milano, ASA, а также ингибиторы VCAM-1.

25 Кроме того, ингибитор ДДП-4 по настоящему изобретению, необязательно дополнительно, можно комбинировать с одним или более других антиоксидантов, противовоспалительных агентов и/или агентов для защиты сосудистого эндотелия.

Примеры компонентов комбинаций антиоксидантов включают селен,
30 бетаин, витамин С, витамин Е и β -каротин.

Примером компонента противовоспалительной комбинации является пентоксифиллин, другим примером компонента противовоспалительной комбинации является ингибитор PDE-4, такой как, например, тетомиласт,

рофлумиласт или 3-[7-этил-2-(метоксиметил)-4-(5-метил-3-пиридинил)пирроло[1,2-b]пиридазин-3-ил]пропионовая кислота (или другие соединения, описанные в патенте US 7153854, заявке WO 2004/063197, патенте US 7459451 и/или в заявке WO 2006/004188).

5 Другим примером компонента противовоспалительной комбинации является ингибитор каспаз, такой как, например, (3S)-5-фтор-3-({[(5R)-5-изопропил-3-(1-изохинолинил)-4,5-дигидро-5-изоксазолил]карбонил}амино-4-оксопентановая кислота (или другие соединения, описанные в заявке WO 2005/021516 и/или в заявке WO 2006/090997).

10 Примером агента для защиты сосудистого эндотелия является ингибитор PDE-5, такой как, например, силденафил, варденафил или тадалафил, другим примером агента для защиты сосудистого эндотелия является донор или стимулятор оксида азота (такой как, например, L-аргинин или тетрагидробиоптерин).

15 Кроме того, ингибитор ДПП-4 по настоящему изобретению, необязательно дополнительно, можно комбинировать с одним или более противотромбоцитарных агентов, таких как, например, (в низкой дозе) аспирин (ацетилсалициловая кислота), селективный ингибитор COX-2 или неселективный ингибитор COX-1/COX-2, или ингибитор рецепторов АДФ, такой как тиенопирин (например, клопидогрел или празугрел), элиногрел или тикагрелор, или антагонист рецепторов тромбина, такой как ворапаксар.

20 Кроме того, ингибитор ДДП-4 по настоящему изобретению, необязательно дополнительно, можно комбинировать с одним или более антикоагулянтов, таких как, например, гепарин, варфарин, или прямой ингибитор тромбина (такой как, например, дабигатран), или ингибитор фактора Ха (такой как, например, ривароксабан или апиксабан или эдоксабан или отамиксабан).

Кроме того, ингибитор ДДП-4 по настоящему изобретению, необязательно дополнительно, можно комбинировать с одним или более агентами для лечения сердечной недостаточности.

30 Примеры компонентов комбинаций для лечения сердечной недостаточности включают β -блокаторы, такие как атенолол, бисопролол, целипролол, метопролол и небиволол, диуретики, такие как гидрохлортиазид, хлорталидон, ксипамид, фуросемид, пиретанид, торасемид, спиронолактон, эплеренон,

амилорид и триамтерен, ингибиторы АКФ, такие как рамиприл, лизиноприл, цилазаприл, хинаприл, каптоприл, эналаприл, беназеприл, периндоприл, фозиноприл и трандолаприл, блокаторы рецептора ангиотензина II (БРА), такие как телмисартан, кандесартан, валсартан, лозартан, ирбесартан, олмесартан и эпросартан, сердечные гликозиды, такие как дигоксин и дигитоксин, комбинированные α/β -блокаторы, такие как карведилол, сосудорасширяющие средства, антиаритмические лекарственные средства или натрийуретический пептид типа В (BNP) и производные пептида BNP, а также продукты гибридизации BNP.

10 Кроме того, ингибитор ДДП-4 по настоящему изобретению, необязательно дополнительно, можно комбинировать с одним или более агонистами ССК-2 или гастрин, такими как, например, ингибиторы протонного насоса (включая обратимые, а также необратимые ингибиторы желудочной H^+/K^+ -АТФазы), например, омепразол, эзомепразол, пантопразол, рабепразол или лансопразол.

15 Объем настоящего изобретения не ограничен конкретными вариантами его осуществления, описанными в данном контексте. На основании настоящего описания, специалистам в данной области техники представляются очевидными различные модификации настоящего изобретения, кроме модификаций, описанных в данном контексте. Указанные модификации включены в объем настоящего изобретения и в прилагаемые пункты формулы изобретения.

20 Все заявки на выдачу патентов, цитированные в данном контексте, в полном объеме включены в настоящее описание в качестве ссылок.

25 Другие варианты осуществления, признаки и преимущества настоящего изобретения представляются очевидными из следующих примеров. Следующие примеры предназначены для иллюстрации сущности настоящего изобретения и не ограничивают его объем.

Примеры

Антиоксидантное действие

Противовоспалительная и сосудорасширяющая эффективность

30 линаглиптина

Прямое антиоксидантное действие глиптинов (линаглиптина, алоглиптина, вилдаглиптина, саксаглиптина, ситаглиптина) оценивали по снижению образования супероксида в результате одноэлектронного окисления,

опосредованного ксантинооксидазой, пероксинитритом (аутентичным и образованным из 3-морфолиносиднонимина (Sin-1)) или системой пероксид водорода/пероксидаза. Указанные окислительные процессы регистрировали методами флуоресценции, хемилюминисценции и нитрования фенолов (детектируемого методом ЖХВР). Непрямое антиоксидантное действие глиптинов определяли в выделенных лейкоцитах человека (ПМЯН, по снижению окислительного «взрыва» (при активации НАДФН-оксидазой), индуцированному сложным эфиром форбола PDBu, эндотоксинами ЛПС и зимозаном А, а также хемотактическим пептидом fMLP.

10 Прямое сосудорасширяющее действие глиптинов определяли в выделенных кольцевых сегментах аорты методом изометрического растяжения. Непрямое антиоксидантное действие линаглиптина испытывали также на модели крыс с индуцированной нитроглицерином толерантностью к нитратам, которым вводили линаглиптин (3-10 мг/кг/сут, специальный корм в течение 7 сут), при 15 определении эндотелиальной функции (ацетилхолин (ACh)-зависимой релаксации сегментов сосудов аорты, предсокращенных фенилэфрином), функции гладкой мускулатуры (нитроглицерин-зависимой релаксации) по данным измерения изометрического растяжения. Кроме того, определяли образование реакционноспособных соединений кислорода и азота (RONS) в 20 выделенных митохондриях сердца, а также окислительный «взрыв» в цельной крови, индуцированный ЛПС или PDBu. Противовоспалительную эффективность линаглиптина также испытывали на экспериментальной модели септического шока, индуцированного ЛПС (10 мг/кг внутривнутрибрюшинно в течение 24 ч), у крыс линии Wistar. Сепсис и одновременное лечение линаглиптином 25 (3-10 мг/кг/сут, специальный корм в течение 7 сут) оценивали методом измерения изометрического растяжения, образования RONS в сосудах, сердце и крови, а также экспрессии белков методом Вестерн-блоттинга.

Результаты

(см. фиг. 1-6)

30 Прямое антиоксидантное действие

Для всех глиптинов наблюдали только незначительное прямое антиоксидантное действие. Минимальное (но значимое) подавление образования супероксида наблюдали для вилдаглиптина и линаглиптина в качестве ответной

реакции на образование пероксинитрита/опосредованное пероксинитритом нитрование. Для всех глиптинов, за исключением саксаглиптина, наблюдали значительное снижение одноэлектронного окисления, опосредованного системой пероксид водорода/пероксидаза, причем линаглиптин характеризовался

5 наибольшей эффективностью.

Непрямое антиоксидантное действие в выделенных нейтрофилах человека

Для линаглиптина наблюдали наиболее высокое подавление окислительного «взрыва» в выделенных лейкоцитах человека в качестве ответной реакции на активацию НАДФН-оксидазы под действием ЛПС и

10 зимозана А. При использовании L-012-повышенной хемилюминисценции в присутствии ЛПС (0,5, 5 и 50 мкг/мл) наблюдали концентрационно-зависимое усиление сигнала RONS, образующихся в ПМЯН, и концентрационно-зависимое подавление сигнала линаглиптином.

При проведении экспериментов с использованием возгорания

15 хемилюминисценции в системе люминол/пероксидаза для линаглиптина наблюдали значительно более высокую эффективность в выделенных ПМЯН при подавлении окислительного «взрыва», индуцированного ЛПС или зимозаном А, по сравнению с другими глиптинами. В указанном анализе эффективность линаглиптина была сопоставима с эффективностью небиволола. Наблюдалась

20 более выраженная эффективность подавления ЛПС-зависимого образования RONS по сравнению с эффективностью подавления образования RONS, индуцированного зимозаном А. Все указанные измерения подтверждают чрезвычайно высокое антиоксидантное действие линаглиптина в выделенных

нейтрофилах по сравнению с другими глиптинами.

25 Подавление адгезии активированных нейтрофилов к эндотелиальным клеткам

При изучении адгезии ЛПС-стимулированных нейтрофилов человека к культивированным эндотелиальным клеткам (число адгезивных ПМЯН коррелирует с PDBu-индуцированным окислительным стрессом, который можно

30 оценить по интенсивности флуоресценции в системе реагент amplex red/пероксидаза), наблюдали подавление линаглиптином адгезии лейкоцитов к эндотелиальным клеткам в присутствии ЛПС.

Лечение дисфункции сосудов и/или окислительного стресса

Влияние перорального лечения линаглиптином на дисфункцию сосудов и окислительный стресс у крыс с толерантностью к нитратам

Исследования изометрического растяжения, проведенные в системе для исследования выделенных органов, показали, что лечение нитроглицерином и ЛПС приводит к развитию значительной эндотелиальной дисфункции и толерантности к нитратам. Эндотелиальная дисфункция, вызванная обоими факторами, значительно улучшается при лечении линаглиптином (фиг. 8А и фиг. 8Б), в то время как толерантность к нитратам при этом не изменяется. Лечение нитроглицерином вызывает увеличение образования ROS в митохондриях сердца и усиливает индуцируемый ЛПС/зимозином А окислительный «взрыв» в цельной крови. Все указанные отрицательные действия снижались при лечении линаглиптином (фиг. 7). Ни лечение нитроглицерином, ни лечение линаглиптином не оказывало влияния на массу тела животных, тогда как уровни глюкозы в крови повышались лишь незначительно в группе лечения нитроглицерином и нормализовались при лечении линаглиптином.

В основном, лечение *in vivo* линаглиптином ослабляло интенсивность симптомов эндотелиальной дисфункции, индуцированной нитроглицерином, при этом наблюдали незначительное снижение образования ROS в выделенных митохондриях сердца и окислительного «взрыва» в цельной крови крыс с толерантностью к нитратам.

Влияние лечения линаглиптином на дисфункцию сосудов и окислительный стресс у крыс с сепсисом

Аналогичные защитные действия линаглиптина наблюдали на экспериментальной модели септического шока. Сосудистая функция (релаксация, зависимая от ацетилхолина (ACh), тринитратглицерина (GTN) и диэтиламиндиизодиалатов (NONOates)) в значительной степени нарушалась в присутствии ЛПС и почти полностью нормализовалась при лечении линаглиптином. Продуцирование RONS митохондриями и в цельной крови (ЛПС-, PDBu-индуцированное) значительно повышалось в присутствии ЛПС и снижалось при лечении линаглиптином. Сосудистый окислительный стресс (оцененный методом DHE-зависимой флуоресцентной микрофотографии) и уровень маркеров сосудистого воспаления (VCAM-1, Cox-2 и NOS-2) значительно повышались при лечении ЛПС и значительно снижались при

лечении линоглиптином. Аналогичные эффекты наблюдали для нитрования тирозина в составе белков аорты и содержания малондиальдегида (двух маркеров окислительного стресса), а также для экспрессии субъединиц аортальной НАДФН-оксидазы (Nox1 и Nox2). В качестве доказательства концепции определяли активность ДПП-4 и уровни ГПП-1 у соответствующих животных, при этом было установлено эффективное ингибирование ДПП-4 и приблизительно 10-кратное увеличение уровней ГПП-1 в плазме.

Прямое сосудорасширяющее действие глиптинов

Результаты измерений изометрического растяжения показали, что некоторые глиптины характеризуются прямым сосудорасширяющим действием в диапазоне концентраций 10-100 мкМ. Линаглиптин является наиболее эффективным соединением, алоглиптин и вилдаглиптин характеризуются незначительно сниженной эффективностью, в то время как эффективность ситаглиптина и саксаглиптина при индуцировании расширения сосудов является сопоставимой с контролем (с использованием одного растворителя (ДМСО), см. фиг. 9А и фиг. 9Б).

Указанные наблюдения подтверждают плеотропные антиоксидантные и противовоспалительные свойства линаглиптина, которые не характерны (или характерны только в незначительной степени) для других глиптинов. Кроме того, линаглиптин снижает адгезию лейкоцитов к эндотелиальным клеткам в присутствии ЛПС и эндотелиальную дисфункцию, индуцированную нитроглицерином и воспалительными процессами, а также окислительный стресс. Указанное может способствовать улучшению эндотелиальной функции и поддерживать кардиопротективное действие линаглиптина. Таким образом, доказаны антиоксидантные свойства линаглиптина, которые благоприятным образом влияют на сердечно-сосудистые заболевания, являющиеся второй по распространенности после осложнений при диабете причиной высоких уровней заболеваемости и смертности.

Лечение диабетической нефропатии и альбуминурии

Эндотелиальное повреждение является характерным для диабета типа 2 (T2D) и вносит вклад в развитие заболевания почек на терминальной стадии. Кроме того, активность эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) сосудов изменяется при T2D, и генетические отклонения в соответствующем гене (NOS3) связывают

с развитием диабетической нефропатии на прогрессирующей стадии у пациентов с диагнозом диабет типа 1 и типа 2. Недавно было установлено (Brosius и др., JASN (2009)), что применение для индуцирования T2D в указанном генетическом фенотипе (eNOS^{-/-}) стрептозотоцина (STZ) в низкой дозе является эффективной экспериментальной моделью диабетической нефропатии.

У мышей возрастом 8 недель с фенотипом eNOS^{-/-} индуцировали развитие диабета внутривенными инъекциями STZ (100 мг/кг в сут в течение двух последовательных дней). Развитие диабета (регистрируемое по уровню глюкозы в крови >250 мг/дл) подтверждали через одну неделю после инъекции STZ. Инсулин не вводили, чтобы не предотвращать развитие диабетической нефропатии. Мышам в течение 4 недель вводили следующие соединения:

- 1) недиабетическим контрольным мышам eNOS^{ko} вводили плацебо, натросол (n=14),
- 2) мышам eNOS^{ko}, модель диабета, вводили плацебо, натросол (n=17),
- 3) мышам eNOS^{ko}, модель диабета, вводили телмисартан, 1 мг/кг перорально (n=17),
- 4) мышам eNOS^{ko}, модель диабета, вводили линаглиптин, 3 мг/кг перорально (n=14),
- 5) мышам eNOS^{ko}, модель диабета, вводили комбинацию телмисартана (1 мг/кг) и линаглиптина (3 мг/кг) (n=12).

Оценивали почечную функцию (s-креатинин, альбуминурию) и уровень глюкозы в крови.

После лечения линаглиптином, телмисартаном или комбинацией указанных соединений по сравнению с группой лечения плацебо не наблюдали значительных различий уровня сахара в крови животных, которым вводили STZ (см. фиг. 10).

Несмотря на отсутствие детектируемого влияния на уровень глюкозы в крови, в группе лечения комбинацией линаглиптин + телмисартан (столбец № 5, расположенный посередине, фиг. 11) наблюдали значительное снижение соотношения альбумин/креатинин. При соответствующем лечении в режиме монотерапии также наблюдали снижение соотношения альбумин/креатинин, которое, однако, было менее значительным. Значительное снижение соотношения альбумин/креатинин наблюдали также у недиабетических мышей

по сравнению с животными с моделью диабета (см. фиг. 11). Указанные эффекты подтверждают эффективность применения линаглиптина и телмисартана для защиты почек, а также для лечения и/или профилактики диабетической нефропатии и альбуминурии. Комбинирование линаглиптина и телмисартана представляет новый терапевтический подход для пациентов с риском диабетической нефропатии и альбуминурии.

Лечение застойной сердечной недостаточности и гипертрофии сердца

Предполагается, что источник глюкозы/энергии является прежде всего важным при сердечной недостаточности, которая характеризуется гипертрофией сердца. Неадекватное поступление энергии рассматривается в качестве одной из наиболее важных стадий перехода от компенсированной к некомпенсированной гипертрофии левого желудочка, что приводит к сердечной недостаточности. Классической моделью гипертензии, индуцированной гипертрофией левого желудочка, приводящей в результате к продолжительной левожелудочковой недостаточности и патологическому ремоделированию, является модель почечно-сосудистой гипертензии Голдблатта (Goldblatt), вызываемой наложением одного зажима на две почечные артерии (на модели крыс 2K1C).

Животные в течение 3 месяцев проходили следующий курс лечения:

1. крысам 2K1C вводили телмисартан в питьевой воде (10 мг/кг KG) (n=14),
2. крысам 2K1C вводили линаглиптин (препарат BI1356) с кормом (89 част./млн, соответственно 3-10 мг/кг, через желудочный зонд) (n=15),
3. крысам 2K1C вводили комбинацию телмисартан (10 мг/кг) + линаглиптин (препарат BI1356) с кормом (89 част./млн) (n=15),
4. крысам 2K1C вводили плацебо (n=17),
5. крысам контрольной группы вводили плацебо (n=11).

Во всех группах измеряли систолическое кровяное давление неинвазивным способом в указанные моменты времени (1. до лечения, 2. через 1 неделю, 3. через 4 недели, 4. через 6 недель, 5. через 12 недель и 6. через 6 недель после начала лечения соответствующими соединениями).

До лечения только контрольная группа животных значительно отличалась от всех других групп. Начиная с недели 1 лечения до завершения исследования, группы лечения телмисартаном и комбинацией телмисартана с линаглиптином во всех случаях значительно отличались от группы животных, проходивших

лечение носителем. В группе лечения комбинацией телмисартана и линаглиптина достигался уровень животных контрольной группы, получавших плацебо, при этом наблюдались дополнительные эффекты, кроме регистрируемых в группе лечения телмисартаном в режиме монотерапии (см. 5 фиг. 12).

Указанные эффекты подтверждают эффективность применения линаглиптина и телмисартана при лечении и/или профилактике гипертрофии сердца и/или застойной сердечной недостаточности. Комбинирование линаглиптина и телмисартана обеспечивает новый терапевтический подход для 10 пациентов, у которых установлен диагноз или существует риск гипертрофии сердца и/или застойной сердечной недостаточности.

Лечение уремической кардиомиопатии

Уремическая кардиомиопатия в значительной степени вносит вклад в увеличение заболеваемости и смертности пациентов с хроническим 15 заболеванием почек, которое в свою очередь является также распространенным осложнением диабета типа 2. Глюкагон-подобный пептид 1 (ГПП-1) способен улучшать функцию сердца, а деградация ГПП-1 в основном происходит под действием дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4). Линаглиптин является 20 единственным ингибитором ДПП-4, который можно применять в клинической практике (например, у пациентов с диагнозами диабет типа 2 и диабетическая нефропатия) на всех стадиях почечной недостаточности без подбора дозы.

Линаглиптин испытывали на модели крыс с хронической почечной недостаточностью, вызванной нефрэктомией 5/6 (5/6N).

Крысам возрастом 8 недель после проведения 5/6N или ложной 25 хирургической операции (контроль) водили перорально линаглиптин (3,3 мг/кг) или носитель в течение 4 сут и затем в течение 72 ч отбирали образцы плазмы для количественного определения активности ДПП-4 и уровней ГПП-1. При завершении испытания отбирали ткань сердца для анализа мРНК.

Операция 5/6N вызывала значительное ($p < 0,001$) снижение GFR, 30 определяемой по клиренсу креатинина (контроль: 2510 ± 210 мЕд/24 ч, 5/6N: $1665 \pm 104,3$ мЕд/24 ч), и повышение уровней цистатина С (контроль: $700 \pm 35,7$ нг/мл, 5/6N: $1434 \pm 77,6$ нг/мл). Активность ДПП-4 значительно снижалась во все моменты времени, при этом данные, полученные для животных контрольной

группы, не отличались от данных группы животных с 5/6N. Напротив, уровни активного ГПП-1 значительно повышались у животных с 5/6N, как следует из данных определения максимальной концентрации в плазме (5/6N:

$C_{\max}=6,36\pm 2,58$ пг/мл по сравнению с контролем: $C_{\max}=3,91\pm 1,86$ пг/мл, $p<0,001$)

5 и $AUC_{(0-72ч)}$ (5/6N: 201 пг×ч/мл по сравнению с контролем: 114 пг×ч/мл, $p<0,001$). Уровни мРНК (маркеров фиброза сердца в качестве профибротических факторов), таких как TGF- β , тканевый ингибитор матричной металлопротеиназы 1 (TIMP-1) и коллагены 1 α 1 и 3 α 1 (Col 1 α 1 и Col 3 α 1), а также маркеров дисфункции левого желудочка, таких как натрийуретический пептид (BNP),
10 значительно повышались у животных группы 5/6N по сравнению с животными контрольной группы и последовательно снижались или даже нормализовались при лечении линаглиптином (во всех случаях $p<0,05$, см. фиг. 13).

В присутствии линаглиптина для ГПП-1 наблюдали приблизительно двукратное увеличение величины AUC на модели крысы с почечной
15 недостаточностью и снижение экспрессии генов BNP, маркера дисфункции левого желудочка, а также маркеров фиброза сердца (TGF- β , TIMP-1, Col 1 α 1 и Col 3 α 1) в сердце крыс с уреимией. Указанные эффекты подтверждают эффективность применения линаглиптина при лечении и/или профилактике уремической кардиомиопатии. Линаглиптин обеспечивает новый
20 терапевтический подход для пациентов с диагнозом уремическая кардиомиопатия.

Влияние на размер очага поражения сердца при инфаркте миокарда и функцию сердца после ишемии/реперфузии миокарда

Цель указанного испытания заключалась в оценке влияния на сердце
25 (прежде всего на ишемию/реперфузию миокарда, функцию сердца или на размер очага поражения сердца при инфаркте миокарда) ингибитора ДПП-4 по настоящему изобретению на основе ксантина, например, влияния на состояния, включающие стромальный фактор-1 α (SDF-1 α).

Самцов крыс линии Wistar распределяли в 3 группы: контрольную группу,
30 группу ишемии/реперфузии (I/R) и группу I/R+ингибитор ДПП-4 по настоящему изобретению, в каждой группе $n=10-12$. Ингибитор ДПП-4 вводили один раз в сут, начиная за 2 дня до операции I/R. Переднюю межжелудочковую ветвь левой коронарной артерии лигировали в течение 30 мин. Через 5 дней проводили

эхокардиографию, а через 7 дней проводили катетеризацию сердца. Ингибитор ДПП-4 значительно снижал абсолютный размер очага поражения сердца при инфаркте миокарда (-27,8%, $p < 0,05$), долю инфарктной ткани относительно общей площади, подверженной риску (-18,5%, $p < 0,05$), и степень распространения миокардического фиброза (-31,6 %, $p < 0,05$). Под действием ингибитора ДПП-4 наблюдали значительное увеличение накопления стволовых/прогениторных клеток, характеризующееся экспрессией CD34-, CXCR4- и C-kit, а также кардиальной иммунореактивностью активного SDF-1 α при инфаркте миокарда (МИ). Во всех группах МИ через 7 дней регистрировали одинаковую фракцию выброса левого желудочка, однако ингибирование ДПП-4 снижало размер очага поражения сердца при инфаркте миокарда, снижало фибротическое ремоделирование и повышало плотность стволовых клеток в областях инфаркта за счет блокирования деградации SDF-1 α .

Ингибитор ДПП-4 по настоящему изобретению на основе ксантина обеспечивает снижение очага поражения сердца при инфаркте миокарда. Возможные механизмы действия включают снижение деградации SDF-1 α с последующим усилением притока циркулирующих стволовых клеток CXCR-4+ и/или сигнальных путей, зависимых от рецептора инкретина.

Указанные данные подтверждают возможность применения ингибитора ДПП-4 по настоящему изобретению на основе ксантина для усиления притока стволовых клеток, повышения степени восстановления тканей, активации регенерации миокарда, снижения размера очага поражения при инфаркте миокарда, снижения фибротического ремоделирования и/или повышения плотности стволовых клеток в областях сердца, пораженных инфарктом, при лечении или профилактике ишемии/реперфузии миокарда и/или при защите сердца.

Оценка указанного размера очага поражения сердца при инфаркте миокарда позволяет предсказать последующие явления (включая смертность), при этом предполагается, что ингибитор ДПП-4 по настоящему изобретению на основе ксантина кроме того можно использовать для улучшения функции (систолической) сердца, сократимости сердца и/или снижения уровня смертности после ишемии/реперфузии миокарда.

Влияние линаглиптина на размер очага поражения сердца при инфаркте миокарда и функцию сердца после ишемии/реперфузии миокарда

Материалы и методы. Самцов крыс линии Wistar распределяли в 3 группы: контрольную группу, группу ишемии/реперфузии (I/R) и группу I/R + линаглиптин, в каждой группе n=16-18. Линаглиптин вводили один раз в сут (3 мг/кг), начиная за 30 дней до операции I/R. I/R индуцировали лигированием передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии в течение 30 мин. Через 58 дней проводили эхокардиографию, а через 60 дней проводили катетеризацию сердца.

10 На указанной модели повреждения после ишемии/реперфузии (I/R) линаглиптин значительно снижал долю инфарктной ткани относительно общей площади, подверженной риску (-21%, $p < 0,001$), а также абсолютный размер очага поражения сердца при инфаркте миокарда (-18%, $p < 0,05$). Кроме того, уровни ГПП-1 повышались в 18 раз ($p < 0,0001$), а активность ДПП-4 снижалась на 78% ($p < 0,0001$). Во всех группах регистрировали аналогичные значения функции левого желудочка, диастолического и систолического давления, а также эхокардиографические параметры, при этом наблюдали значительное улучшение индексов изоволюметрической сократительной способности (dP/dT_{min}) от -4771 ± 79 мм рт. ст./с до -4957 ± 73 мм рт. ст./с или улучшенную максимальную скорость снижения давления в левом желудочке. Указанные данные дополнительно подтверждают кардиопротективную функцию линаглиптина при развитии острого инфаркта миокарда.

Лечение БРА-резистентной диабетической нефропатии

25 Необходимость в усовершенствованном лечении диабетической нефропатии наиболее актуальна для пациентов, у которых отсутствует адекватная ответная реакция на блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА). При проведении указанного испытания исследовали влияние линаглиптина, в отдельности и в комбинации с БРА - телмисартаном, на прогрессирование диабетической нефропатии на модели мышей с диагнозом диабет с выключенным геном eNOS, новой модели, характеризующейся значительным сходством с патологией человека.

30 Шестьдесят пять самцов мышей C57BL/6J с выключенным геном eNOS после внутрибрюшинного введения высокой дозы стрептозотоцина распределяли

в 4 группы: группу лечения телмисартаном (1 мг/кг), группу лечения линаглиптином (3 мг/кг), группу лечения комбинацией линаглиптин + телмисартан (3+1 мг/кг) и группу лечения носителем. Четырнадцать мышей использовали в качестве недиабетических контрольных мышей. Через 12 недель отбирали образцы мочи и крови и измеряли кровяное давление.

Во всех диабетических группах регистрировали повышенные и аналогичные концентрации глюкозы. При лечении телмисартаном в отдельности регистрировали незначительное снижение кровяного давления на 5,9 мм рт. ст. по сравнению с диабетическими контрольными мышами (111,2±2,3 мм рт. ст. по сравнению с 117,1±2,2 мм рт. ст., средняя величина ±СО, в каждой группе n=14, p=0,071), причем значительного снижения не наблюдали ни в одной другой группе лечения. При комбинированном лечении регистрировали значительное снижение альбуминурии (например, экскреции альбумина с мочой в течение 24 ч и/или соотношения альбумин/креатинин) по сравнению с диабетическими контрольными мышами (71,7±15,3 мкг/24 ч по сравнению с 170,8±34,2 мкг/24 ч, n=12-13, p=0,017), в то время как при лечении телмисартаном (97,8±26,4 мкг/24 ч, n=14) или линаглиптином (120,8±37,7 мкг/24 ч, n=11) в отдельности статистически значимых эффектов не наблюдали (см. фиг. 14). Линаглиптин, в отдельности или в комбинации, обеспечивал значительно более низкие уровни остеопонтинина в плазме по сравнению с телмисартаном, вводимым в отдельности, при этом значения были аналогичны данным, полученным для контрольных мышей с моделью диабета. Во всех группах лечения наблюдали значительно более низкие концентрации TNF-α в плазме по сравнению с группой лечения носителем. В результате лечения телмисартаном регистрировали значительно повышенные уровни липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов (NGAL), в плазме по сравнению с не лечеными мышами с моделью диабета, и указанный эффект предотвращался при лечении телмисартаном в комбинации с линаглиптином.

Кроме того, линаглиптин, в отдельности или в комбинации с телмисартаном, обеспечивал значительное снижение гломерулосклероза в почках, оцениваемого по гистологическим показателям, по сравнению с диабетическими контрольными мышами (2,1+/-0,0 по сравнению с 2,4+/-0,0, p<0,05), в то время как лечение телмисартаном в отдельности не приводило к

значительному снижению. В заключении следует отметить, что линаглиптин значительно снижал экскрецию альбумина с мочой у мышей с моделью диабета с выключенным геном eNOS, у которых наблюдалась резистентность к БРА (например, отсутствие влияния БРА на кровяное давление). Указанные эффекты
5 подтверждают возможность применения линаглиптина для защиты почек и при лечении и/или профилактике диабетической нефропатии, резистентной к БРА. Линаглиптин может обеспечить новый терапевтический подход для пациентов с резистентностью к лечению БРА.

10 Приостановка развития диабета и сохранение функции β -клеток при сахарном диабете типа 1 без ожирения

Хотя снижение миграции Т-клеток поджелудочной железы и изменение продуцирования цитокинов рассматривают в качестве важных факторов в развитии инсулинита, точный механизм и влияние на популяцию клеток поджелудочной железы к настоящему времени полностью не изучен. Для оценки
15 действия линаглиптина на воспаление поджелудочной железы и массу β -клеток исследовали прогрессирование диабета на модели диабета у мышей без ожирения (NOD) в течение 60-дневного экспериментального периода в сочетании с конечной стереологической оценкой клеточных изменений поджелудочной железы.

20 В испытание включали шестьдесят самок мышей *stre* NOD возрастом 10 недель, которые в ходе испытаний получали нормальный корм или корм, содержащий линаглиптин (0,083 г линаглиптина/кг корма, что соответствует пероральной дозе 3-10 мг/кг). Два раза в неделю отбирали образцы плазмы для определения развития диабета (уровень глюкозы в крови >11 ммоль/л). При
25 завершении испытания удаляли поджелудочную железу и отбирали последний образец крови для оценки уровней активного ГПП-1.

При завершении испытаний частота заболевания диабетом значительно снижалась у мышей, леченных линаглиптином (9 из 30 мышей), по сравнению с контрольной группой (18 из 30 мышей, $p=0,021$). По данным следующей
30 стереологической оценки массы β -клеток (идентифицируемой по иммунореактивности инсулина) установлено значительное увеличение массы β -клеток (носитель: $0,18 \pm 0,03$ мг, линаглиптин: $0,48 \pm 0,09$ мг, $p < 0,01$) и общей массы островковых клеток (носитель: $0,40 \pm 0,04$ мг, линаглиптин: $0,70 \pm 0,09$ мг,

$p < 0,01$) у мышей, леченных линаглиптином. Для линаглиптина наблюдалась тенденция снижения околоостровковой инфильтрации лимфоцитами ($1,06 \pm 0,15$, линаглиптин: $0,79 \pm 0,12$ мг, $p = 0,17$). Как ожидалось, уровни активного ГПП-1 в плазме повышались у мышей, леченных линаглиптином.

5 В заключении следует отметить, что полученные данные свидетельствуют о способности линаглиптина приостанавливать развитие диабета на модели мышей с диагнозом диабет типа 1 (мышь NOD). Выраженный эффект сохранения популяции β -клеток, который можно наблюдать на указанной модели животных, свидетельствует о том, что такое ингибирование ДПП-4 не только защищает β -клетки за счет повышения уровней активного ГПП-1, но и также оказывает прямые или косвенные противовоспалительные действия. Указанные эффекты подтверждают возможность применения линаглиптина при лечении и/или профилактике диабета типа 1 или латентного аутоиммунного диабета у взрослых (LADA). Линаглиптин может обеспечить новый терапевтический подход для пациентов с диагнозом или риском диабета типа 1 или LADA.

Влияние линаглиптина на массу тела, общую массу жира в организме, жира в печени и интрамиоцеллюлярного жира

20 В следующем испытании изучали влияние долгосрочного лечения линаглиптином на массу тела, содержание общего жира в организме, интрамиоцеллюлярного жира и жира в печени на недиабетической модели ожирения, вызванного кормом с высоким содержанием жира (DIO), по сравнению с действием сибутрамина, подавляющего аппетит.

25 Крысы в течение 3 месяцев получали корм с высоким содержанием жира, и им вводили носитель, или линаглиптин (10 мг/кг), или сибутрамин (5 мг/кг) в течение дополнительных 6 недель, продолжая при этом давать крысам корм с высоким содержанием жира. До начала лечения и при завершении испытания проводили анализ общего жира в организме, жира в мышцах и жира в печени методом магнитно-резонансной спектроскопии (MRS).

30 Сибутрамин вызывал значительное снижение массы тела (-12%) по сравнению с контролем, в то время как линаглиптин значительного влияния не оказывал (-3%). Содержание общего жира в организме также значительно снижалась под действием сибутрамина (-12%), тогда как у животных, леченных

линаглиптином, значительного снижения не наблюдали (-5%). Однако линаглиптин и сибутрамин оба обеспечивали значительное снижение интрамиоцеллюлярного жира в организме (-24% и -34%, соответственно). Кроме того, лечение линаглиптином приводило к выраженному снижению жира в печени (-39%), в то время как сибутрамин оказывал не столь значительное (-30%) действие (см. таблицу ниже). Таким образом, линаглиптин не оказывал влияние на массу тела, но снижал накопление интрамиоцеллюлярных липидов и липидов в печени. При лечении линаглиптином наблюдали также снижение стеатоза, воспаления и фиброза печени, регистрируемых по гистологическим показателям.

Таблица

Влияние линаглиптина на массу тела, содержание общего жира в организме, жира в печени и интрамиоцеллюлярного жира

	Масса тела		Содержание общего жира в организме		Содержание жира в печени		Содержание интрамиоцеллюлярного жира	
	контр. (%)	исх. знач. (%)	контр. (%)	исх. знач. (%)	контр. (%)	исх. знач. (%)	контр. (%)	исх. знач. (%)
Контроль	-	+15% p=0,016	-	+11% p=0,001	-	+27% p=0,09	-	+23% p=0,49
Линаглиптин	-3% p=0,56	+12% p=0,001	-5% p=0,27	+5% p=0,06	-39% p=0,022	-30% p=0,05	-36% p=0,14	-24% p=0,039
Сибутрамин	-12% p=0,018	+1% p=0,64	-12% p=0,008	-0,4% p=0,86	-30% p=0,13	-29% p=0,12	-55% p=0,037	-34% p=0,007

В заключение следует отметить, что лечение линаглиптином вызывает эффективное снижение интрамиоцеллюлярных липидов и жира в печени, причем оба эффекта не зависят от снижения массы тела. Лечение линаглиптином обеспечивает дополнительное преимущество для пациентов с диагнозом диабет, которые кроме того страдают от стеатогепатоза (например, NAFLD). Действие сибутрамина на содержание жира в мышцах и содержание жира в печени в основном обусловлено известным снижением массы тела, вызываемым указанным соединением.

Линаглиптин характеризуется аналогичной эффективностью по сравнению с глимепиридом, но улучшенной безопасностью в отношении развития сердечно-сосудистых осложнений в течение 2 лет для пациентов с неадекватным контролем диабета типа 2, несмотря на лечение метформином

Долгосрочную эффективность и безопасность включения линаглиптина или глимепирида в схему лечения метформином при лечении диабета типа 2 (T2DM) оценивали в ходе испытания двойным слепым методом в течение 2 лет.

Пациентов с T2DM, постоянно принимающих метформин (≥ 1500 мг/сут) в течение ≥ 10 недель, рандомизировали в группы лечения в течение 2 лет линаглиптином (5 мг/сут, N=764) или глимепиридом (1-4 мг/сут, N=755).

Эффективность оценивали по изменению уровня HbA1c относительно исходного уровня при участии популяции полного анализа (FAS) и популяции «по протоколу». Оценка безопасности включала предварительно определенный проспективный и утвержденный сбор данных о сердечно-сосудистых явлениях (летальный исход по причине сердечно-сосудистой патологии, нефатальный инфаркт миокарда или инсульт, нестабильная стенокардия с госпитализацией). В 2 группах регистрировали стабильный аналогичный исходный уровень HbA1c (уровень HbA1c составлял 7,7% в обеих группах). В популяции «по протоколу» изменения скорректированного среднего уровня (\pm CO) HbA1c по сравнению с исходным уровнем составили -0,4% ($\pm 0,04\%$) для линаглиптина (5 мг/сут) по сравнению с -0,5% ($\pm 0,04\%$) для глимепирида (средняя доза 3 мг/сут). Среднее различие между группами составило 0,17% (доверительный интервал (ДИ) 95% составил 0,08-0,27%, $p=0,0001$ для не меньшей эффективности). В популяции FAS получены аналогичные результаты. Доля пациентов, у которых установлен подтвержденный исследователем диагноз вызванной лекарственным средством гипогликемии, была ниже в группе линаглиптина по сравнению с глимепиридом (7,5% по сравнению с 36,1%, $p<0,0001$). Масса тела снижалась в группе линаглиптина и увеличивалась в группе глимепирида (-1,4 кг по сравнению с +1,3 кг, скорректированное среднее различие составило -2,7 кг, $p<0,0001$).

Сердечно-сосудистые явления регистрировали у 13 (1,7%) пациентов в группе линаглиптина по сравнению с 26 (3,4%) пациентами в группе глимепирида, что указывало на значительное 50% снижение относительного риска для комбинированного конечного параметра сердечно-сосудистых явлений (относительный риск (RR) составил 0,50, ДИ 95% составил 0,26-0,96, $p=0,04$). В заключение следует отметить, что включение линаглиптина в курс лечения метформином в режиме монотерапии обеспечивало аналогичное снижение уровней HbA1c по сравнению с глимепиридом, но при этом регистрировали

более низкую гипогликемию, относительное снижение массы тела и значительное снижение частоты сердечно-сосудистых явлений.

5 Сердечно-сосудистый риск, связанный с приемом линаглиптина, у пациентов с диагнозом диабет типа 2: предварительно определенный проспективный и утвержденный мета-анализ результатов масштабной программы клинических исследований фазы III

10 Благоприятное влияние снижения уровня глюкозы, прежде всего проводимого слишком интенсивно, на сердечно-сосудистую систему при сахарном диабете типа 2 (T2DM) в настоящее время является спорным вопросом. Неожиданно было установлено, что некоторые методы лечения приводят к ухудшению состояния сердечно-сосудистой системы.

15 Линаглиптин является первым ингибитором ДПП-4, который можно вводить один раз в сут в виде однократной дозы, не требующим оптимизации дозы при ухудшении почечной функции. Линаглиптин обеспечивает гликемический контроль без увеличения массы тела или повышения риска гипогликемии, что может благоприятно влиять на сердечно-сосудистую систему.

20 Профиль влияния ингибитора ДПП-4, линаглиптина, на сердечно-сосудистую систему исследовали методом предварительно определенного мета-анализа всех сердечно-сосудистых эпизодов по результатам проведения 8 рандомизированных контролируемых испытаний фазы III (в течение ≥ 12 недель) двойным слепым методом. Сердечно-сосудистые эпизоды подтверждала Комиссия независимых экспертов слепым методом в ходе проспективных исследований. В качестве первичного параметра оценки в указанном анализе использовали совокупность следующих явлений: летальный
25 исход по причине сердечно-сосудистой патологии, нефатальный инсульт, нефатальный инфаркт миокарда (MI) и госпитализация по причине нестабильной стенокардии (UAP). Оценивали также другие вторичные и третичные сердечно-сосудистые параметры оценки, включая основные серьезные побочные сердечно-сосудистые явления (MACE) в соответствии с
30 нормами Комиссии по контролю за лекарственными средствами и питательными веществами (FDA).

Из 5239 пациентов, принимавших участие в испытании (средний исходный уровень HbA1c составлял 8,0%), 3319 принимали линаглиптин один раз в сут

(3159 пациентов принимали 5 мг, 160 пациентов принимали 10 мг), а 1920 пациентов принимали препарат сравнения (977 пациентов принимали плацебо, 781 пациент принимали глимепирид, 162 принимали воглибозу). Кумулятивное число (пациентов/год) в группе линаглиптина составило 2060 и 1372 в группе препарата сравнения. В целом, утвержденные первичные сердечно-сосудистые явления зарегистрированы у 11 (0,3%) пациентов, принимавших линаглиптин, и у 23 (1,2%) пациентов, принимавших препарат сравнения. Для линаглиптина регистрировали значительно более низкое соотношение рисков для первичного параметра оценки по сравнению с препаратом сравнения, причем для всех других параметров оценки сердечно-сосудистых явлений в случае линаглиптина регистрировали аналогичные или значительно более низкие соотношения рисков по сравнению с препаратом сравнения (см. таблицу).

Данное исследование представляет собой первый предварительно определенный проспективный и независимо утвержденный мета-анализ сердечно-сосудистых явлений, опосредованных ингибитором ДПП-4, по результатам масштабной программы фазы III. Несмотря на строгие ограничения мета-анализа, данные подтверждают эффективное снижение частоты сердечно-сосудистых явлений при лечении линаглиптином.

Таблица

	Линаглиптин (n=3319)	Препарат сравнения (n=1920)	Соотношение рисков (модель пропорциональных рисков Кокса) (ДИ 95%)
Первичный параметр сердечно-сосудистой патологии, n (%)	11 (0,3)	23 (1,2)	
коэффициент заболеваемости/1000 пациентов/год	5,3	16,8	0,34 (0,16, 0,70)*
Вторичные параметры сердечно-сосудистой патологии, коэффициент заболеваемости/1000 пациентов/год			
Летальный исход по причине сердечно- сосудистой патологии, инсульт или МІ	4,8	14,6	0,36 (0,17, 0,78)*

	Линаглиптин (n=3319)	Препарат сравнения (n=1920)	Соотношение рисков (модель пропорциональных рисков Кокса) (ДИ 95%)
Все утвержденные сердечно-сосудистые явления	12,6	23,4	0,55 (0,33, 0,94)*
МАСЕ в соответствии с нормами FDA	4,3	13,9	0,34 (0,15, 0,75)*
Третичные параметры сердечно-сосудистой патологии, коэффициент заболеваемости/1000 пациентов/год			
Летальный исход по причине сердечно- сосудистой патологии	1,0	1,5	0,74 (0,10, 5,33)
Нефатальный МИ	2,9	5,1	0,52 (0,17, 1,54)
Нефатальный инсульт	1,0	8,0	0,11 (0,02, 0,51)*
Транзиторная ишемическая атака	0,5	2,9	0,17 (0,02, 1,53)
Госпитализация по причине UAP	0,5	2,2	0,24 (0,02, 2,34)

*Значительно более низкое соотношение рисков (верхний предел ДИ 95% составил <1,0, p<0,05).

5 Лечение пациентов с диагнозом сахарный диабет типа 2 с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний

10 Долгосрочное влияние лечения линаглиптином на обусловленные сердечно-сосудистыми явлениями заболеваемость и смертность, а также соответствующие параметры эффективности (например, уровень HbA1c, уровень глюкозы в плазме натощак, резистентность к лечению) исследовали на соответствующей популяции пациентов с диагнозом сахарный диабет типа 2 следующим образом.

15 Пациенты с диагнозом диабет типа 2 с недостаточным гликемическим контролем («наивные» или проходившие курс лечения (в режиме монотерапии или двойной терапии), например, метформином и/или ингибитором α -глюкозидаз (например, с уровнем HbA1c, равным 6,5-8,5%), или проходившие курс лечения (в режиме монотерапии или двойной терапии), например, сульфонилмочевинной или глинидом, совместно с лечением метформином или

ингибитором α -глюкозидаз или без них (например, с уровнем HbA1c, равным 7,5-8,5%)), а также с риском сердечно-сосудистых явлений, например, определенных в качестве одного или более из указанных ниже факторов риска (A), B), C) и D), проходили курс лечения в течение продолжительного периода времени (например, в течение ≥ 2 лет, 4-5 лет или 1-6 лет) линаглиптином (необязательно в комбинации с одним или более других активных соединений, например, таких как описанные в данном контексте), и их сравнивали с пациентами, которые проходили курс лечения другими противодиабетическими лекарственными средствами (например, сульфонилмочевиной, такой как глимепирид) или плацебо. Доказательство терапевтического благоприятного действия по сравнению с пациентами, которые проходили курс лечения другими противодиабетическими лекарственными средствами или плацебо, заключается в снижении числа одиночных или множественных осложнений (например, сердечно-сосудистых или цереброваскулярных явлений, таких как летальный исход по причине сердечно-сосудистой патологии, инфаркт миокарда, инсульт или госпитализация (например, вследствие острого коронарного синдрома, ампутации ноги, срочных операций реваскуляризации или нестабильной стенокардии)), или предпочтительно в более продолжительном периоде времени до момента первого проявления таких осложнений, например, периоде времени до первого проявления любого из следующих компонентов основного комбинированного параметра оценки: летальный исход по причине сердечно-сосудистой патологии, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт и госпитализация по причине нестабильной стенокардии.

Дополнительное терапевтическое благоприятное действие можно оценивать по увеличению доли пациентов, принимавших участие в программе исследования препарата, у которых при завершении исследования поддерживается гликемический контроль (например, уровень HbA1c составляет $\leq 7\%$) без необходимости применения препаратов неотложной помощи и в отсутствие увеличения массы тела (например, $\geq 2\%$). Следующее дополнительное терапевтическое благоприятное действие можно оценивать по увеличению доли пациентов, принимавших участие в программе исследования препарата, у которых при завершении исследования поддерживается гликемический контроль (например, уровень HbA1c составляет $\leq 7\%$) без

необходимости применения препаратов неотложной помощи и в отсутствие эпизодов гипогликемии средней/тяжелой степени тяжести, а также без увеличения массы тела (например, $\geq 2\%$).

5 Следующее дополнительное терапевтическое благоприятное действие можно оценивать, например, по преимуществу лечения сердечно-сосудистых состояний линаглиптином по сравнению с лечением глимепиридом (каждым необязательно в режиме монотерапии или в режиме дополнительной терапии к проводимому лечению метформином или ингибитором α -глюкозидаз), при снижении риска предпочтительно, например, приблизительно на 20%.

10 Факторы риска А), В), С) и D) развития сердечно-сосудистых явлений включают следующие факторы:

А) заболевание сосудов в анамнезе (например, возраст 40-85 лет):

- инфаркт миокарда (например, ≥ 6 недель),

15 - острое заболевание коронарных артерий (например, $\geq 50\%$ сужение диаметра просвета главной левой коронарной артерии или по крайней мере двух главных коронарных артерий на ангиограмме),

- чрескожное коронарное вмешательство (например, ≥ 6 недель),

- аортокоронарное обходное шунтирование (например, ≥ 4 лет назад или при рецидиве стенокардии после проведения хирургического вмешательства),

20 - ишемический или геморрагический инсульт (например, ≥ 3 месяцев),

- окклюзионное заболевание периферических артерий (например,

проведение ранее обходного шунтирования сосудов конечностей или чрескожной чреспросветной ангиопластики, проведенная ранее ампутация конечности или стопы из-за сердечной недостаточности, диагностированный

25 методом ангиографии или ультразвука значительный сосудистый стеноз ($> 50\%$) главных артерий конечностей (общей подвздошной артерии, внутренней подвздошной артерии, внешней подвздошной артерии, бедренной артерии, подколенной артерии), установленная в анамнезе перемежающаяся хромота, при индексе кровяного давления (для лодыжки/плеча) $< 0,90$ по крайней мере на

30 одной стороне),

В) опосредованное сосудами повреждение органов-мишеней (например, возраст 40-85 лет):

- нарушенная функция почек (например, нарушенная функция почек средней степени, как определено по формуле MDRD, при eGFRF, равной 30-59 мл/мин/1,73 м²),

5 - микро- или макроальбуминурия (например, микроальбуминурия или случайные амплитудные аномалии соотношения альбумин/креатинин ≥ 30 мкг/мг в моче),

- ретинопатия (например, пролиферативная ретинопатия или неоваскуляризация сетчатки или проведенное ранее лечение методом лазерной коагуляции сетчатки),

10 C) пожилой возраст (например, возраст ≥ 70 лет),

D) присутствие по крайней мере двух из следующих факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (например, возраст 40-85 лет):

- сахарный диабет типа 2 на прогрессирующей стадии (например, продолжительностью > 10 лет),

15 - гипертензия (например, систолическое кровяное давление > 140 мм. рт. ст. или прохождение по крайней мере одного курса лечения для снижения кровяного давления),

- ежедневное курение сигарет в настоящее время,

20 - (атерогенная) дислипидемия или высокие уровни холестерина ЛПНП в крови (например, уровень холестерина ЛПНП ≥ 135 мг/дл) или прохождение по крайней мере одного курса лечения аномального липидного метаболизма,

- (висцеральное и/или центральное) ожирение (например, индекс массы тела ≥ 45 кг/м²),

- возраст ≥ 40 лет и ≤ 80 лет.

25 В ходе суб-исследований оценивали благоприятное действие (например, улучшение) лечения линаглиптином на когнитивную функцию (например, снижение когнитивных способностей, сдвиг в психомоторной сфере, психологическое благополучие), функцию β -клеток (например, скорость секреции инсулина, определяемую по результатам глюкозотолерантного теста
30 через 3 ч после приема пищи, длительную функцию β -клеток), параметры почечной функции, суточные колебания глюкозы в крови (например, амбулаторный профиль глюкозы, гликемические изменения, биомаркеры окисления, воспаления и эндотелиальной функции, когнитивные способности, а

также заболеваемость/смертность по причине сердечно-сосудистой патологии), бессимптомный инфаркт миокарда (например, параметры электрокардиографии (ЭКГ), профилактические свойства в отношении развития сердечно-сосудистой патологии), диабет LADA (например, применение препаратов неотложной помощи или прогрессирование заболевания при LADA) и/или стабильность контроля глюкозы согласно статусу аутоиммунных антител к β -клеткам (например, к глутаматдекарбоксилазе).

УТОЧНЕННАЯ ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение линаглиптина в одном или более следующих способов:

5 - профилактики, замедления прогрессирования, приостановки или лечения сахарного диабета типа 2,

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

10 у пациента с диагнозом или с риском сердечно-сосудистого заболевания и/или заболевания почек, или

у пациента с одним или более сердечно-сосудистых факторов риска, выбранных из А), В), С) и D):

15 А) заболевание сосудов в анамнезе или в настоящее время, такое как выбранное из инфаркта миокарда, заболевания коронарных артерий, чрескожное коронарное вмешательство, аортокоронарное обходное шунтирование, ишемический или геморрагический инсульт, застойная сердечная недостаточность и окклюзионное заболевание периферических артерий,

20 В) опосредованное сосудами повреждение органов-мишеней, такое как выбранное из нефропатии, ретинопатии, невропатии, нарушенной функции почек, хронического заболевания почек и микро- или макроальбуминурии,

С) пожилой возраст (например, ≥ 60 -70 лет) и

25 D) один или более сердечно-сосудистых факторов риска, выбранных из - сахарного диабета типа 2 на прогрессирующей стадии (такого как, например, продолжительностью >10 лет),

- гипертензии,

- ежедневного курения сигарет в настоящее время,

- дислипидемии,

- ожирения,

30 - возраста ≥ 40 и ≤ 80 лет,

- метаболического синдрома, гиперинсулинемии или резистентности к инсулину и

- гиперурикемии, эректильной дисфункции, синдрома поликистоза яичников, приступов апноэ во сне, или заболевания сосудов в семейном анамнезе или кардиомиопатии у ближайшего родственника,

5 причем указанный способ заключается в том, что пациенту вводят терапевтически эффективное количество линаглиптина, необязательно в комбинации с одним или более других терапевтических соединений.

2. Применение по п. 1, где указанный способ включает лечение сахарного диабета типа 2.

10

3. Применение по крайней мере по одному из п.п. 1-2, где пациентом является пациент с диагнозом диабет типа 2, у которого установлен диагноз или существует риск сердечно-сосудистого заболевания и/или заболевания почек, такого как, например, выбранное из инфаркта миокарда, инсульта, окклюзионного заболевания периферических артерий, диабетической нефропатии, микро- или макроальбуминурии, острой или хронической почечной недостаточности, гиперурикемии и/или гипертензии.

15

4. Применение по крайней мере по одному из п.п. 1-3, где пациентом является пациент с диагнозом диабет типа 2, у которого присутствует один или более сердечно-сосудистых факторов риска, выбранных из А), В), С) и D):

20

А) заболевание сосудов в анамнезе или в настоящее время, такое как выбранное из инфаркта миокарда, заболевания коронарных артерий, чрескожное коронарное вмешательство, аортокоронарное обходное шунтирование, ишемический или геморрагический инсульт, застойная сердечная недостаточность и окклюзионное заболевание периферических артерий,

25

В) опосредованное сосудами повреждение органов-мишеней, такое как выбранное из нефропатии, ретинопатии, невропатии, нарушенной функции почек, хронического заболевания почек и микро- или макроальбуминурии,

30

С) пожилой возраст (например, $\geq 60-70$ лет) и

D) один или более сердечно-сосудистых факторов риска, выбранных из - сахарного диабета типа 2 на прогрессирующей стадии (например, продолжительностью >10 лет),

- гипертензии,

- ежедневного курения сигарет в настоящее время,

- дислипидемии,

- ожирения,

- возраста ≥ 40 и ≤ 80 лет,

5 - метаболического синдрома, гиперинсулинемии или резистентности к инсулину и

- гиперурикемии, эректильной дисфункции, синдрома поликистоза яичников, приступов апноэ во сне, или заболевания сосудов в семейном анамнезе или кардиомиопатии у ближайшего родственника.

10

5. Применение линаглиптина в способе профилактики, снижения риска или приостановки развития сердечно-сосудистых или цереброваскулярных явлений, выбранных из инсульта и госпитализации вследствие сердечной недостаточности, предпочтительно у пациентов с диагнозом диабет типа 2,

15 причем указанный способ заключается в том, что пациенту, нуждающемуся в таком лечении, вводят терапевтически эффективное количество линаглиптина, необязательно в комбинации с одним или более других терапевтических соединений;

20 прежде всего, где пациентами с диагнозом диабет типа 2 являются пациенты с риском сердечно-сосудистых или цереброваскулярных явлений, таких как один или более факторов риска, выбранных из А), В), С) и D):

25 А) заболевание сосудов в анамнезе или в настоящее время, выбранное из инфаркта миокарда, заболевания коронарных артерий, чрескожное коронарное вмешательство, аортокоронарное обходное шунтирование, ишемический или геморрагический инсульт, застойная сердечная недостаточность и окклюзионное заболевание периферических артерий,

В) опосредованное сосудами повреждение органов-мишеней, выбранное из нефропатии, ретинопатии, невропатии, нарушенной функции почек, хронического заболевания почек и микро- или макроальбуминурии,

30 С) пожилой возраст (например, $\geq 60-70$ лет) и

D) один или более сердечно-сосудистых факторов риска, выбранных из - сахарного диабета типа 2 на прогрессирующей стадии (например, продолжительностью > 10 лет),

- гипертензии,

- ежедневного курения сигарет в настоящее время,

- дислипидемии,

- ожирения,

- возраста ≥ 40 и ≤ 80 лет,

5 - метаболического синдрома, гиперинсулинемии или резистентности к инсулину и

- гиперурикемии, эректильной дисфункции, синдрома поликистоза яичников, приступов апноэ во сне, или заболевания сосудов в семейном анамнезе или кардиомиопатии у ближайшего родственника.

10

6. Применение по п. 5, где у пациентов с диагнозом диабет типа 2 присутствует опосредованное сосудами повреждение органов-мишеней, выбранное из нефропатии, ретинопатии, невропатии, нарушенной функции почек, хронического заболевания почек и микро- или макроальбуминурии.

15

7. Применение линаглиптина в способе профилактики, снижения риска или приостановки развития сердечно-сосудистого или цереброваскулярного явления, выбранного из нефатального инсульта, у пациентов с диагнозом диабет типа 2, у которых присутствует риск сердечно-сосудистых или цереброваскулярных явлений,

20

причем указанный способ заключается в том, что пациентам вводят терапевтически эффективное количество линаглиптина, необязательно в комбинации с одним или более других терапевтических соединений;

25

прежде всего, где пациентами с диагнозом диабет типа 2 являются пациенты с риском сердечно-сосудистых или цереброваскулярных явлений, таких как один или более факторов риска, выбранных из А), В), С) и D):

30

А) заболевание сосудов в анамнезе или в настоящее время, выбранное из инфаркта миокарда, заболевания коронарных артерий, чрескожное коронарное вмешательство, аортокоронарное обходное шунтирование, ишемический или геморрагический инсульт, застойная сердечная недостаточность и окклюзионное заболевание периферических артерий,

В) опосредованное сосудами повреждение органов-мишеней, выбранное из нефропатии, ретинопатии, невропатии, нарушенной функции почек, хронического заболевания почек и микро- или макроальбуминурии,

С) пожилой возраст (например, ≥ 60 -70 лет) и

Д) один или более сердечно-сосудистых факторов риска, выбранных из

- сахарного диабета типа 2 на прогрессирующей стадии (например, продолжительностью >10 лет),

- 5 - гипертензии,
 - ежедневного курения сигарет в настоящее время,
 - дислипидемии,
 - ожирения,
 - возраста ≥ 40 и ≤ 80 лет,
10 - метаболического синдрома, гиперинсулинемии или резистентности к
инсулину и
 - гиперурикемии, эректильной дисфункции, синдрома поликистоза
яичников, приступов апноэ во сне, или заболевания сосудов в семейном
анамнезе или кардиомиопатии у ближайшего родственника.

15

8. Применение по крайней мере по одному из п.п. 5-7, где у пациентов с диагнозом диабет типа 2 установлен диагноз нефропатия, нарушенная почечная функция, хроническое заболевание почек и/или микро- или макроальбуминурия; и/или

20 где у пациентов с диагнозом диабет типа 2 установлен диагноз почечная недостаточность легкой, средней или тяжелой степени тяжести или заболевание почек на терминальной стадии; и/или

 где у пациентов с диагнозом диабет типа 2 установлен диагноз микроальбуминурия или диабетическая нефропатия.

25

9. Применение по крайней мере по одному из п.п. 1-8, где одно или более других терапевтических соединений выбраны из других противодиабетических соединений, активных соединений, которые снижают уровень сахара в крови, активных соединений, которые снижают уровень липидов в крови, активных соединений, которые повышают уровень липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) в крови, активных соединений, которые снижают кровяное давление, активных соединений, которые показаны при лечении атеросклероза или ожирения, антитромбоцитарных агентов, антикоагулянтов и агентов для защиты сосудистого эндотелия; например

30

где другие противодиабетические соединения выбирают из метформина, сульфонилмочевин, натеглинида, репаглинида, тиазолидиндионов, агонистов PPAR- γ , ингибиторов α -глюкозидаз, инсулина и аналогов инсулина, а также ГПП-1 и аналогов ГПП-1; или например

5 где активные соединения, которые снижают кровяное давление, выбирают из блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА), ингибиторов ангиотензин-конвертирующего фермента (АКФ) и β -блокаторов; таких как

10 где блокатором рецепторов ангиотензина (БРА) является телмисартан, и/или ингибитором ангиотензин-конвертирующего фермента (АКФ) является рамиприл, и/или β -блокатором является карведилол, небиволол или метопролол; или например

15 где активные соединения, которые снижают уровень липидов в крови и/или повышают уровень ЛПВП в крови, выбирают из статинов, никотиновой кислоты или ее производных, фибратов, ингибиторов резорбции холестерина и секвестрантов желчных кислот; таких как

20 где статином является аторвастатин, симвастатин или розувастатин, и/или никотиновой кислотой или ее производными является ниацин, и/или фибратом является фенофибрат, и/или ингибитором резорбции холестерина является эзетимиб, и/или секвестрантом желчных кислот является колезевелам; или например

где антитромбоцитарные агенты выбирают из аспирина с низкой дозой, клопидогрела, празугрела, ворапаксара и тикагрелора; или например

25 где антикоагулянты выбирают из гепарина, варфарина, дабигатрана, ривароксабана и апиксабана.

10. Применение по крайней мере по одному из п.п. 1-9, где указанный способ включает введение линаглиптина в комбинации с одним или более других противодиабетических соединений, выбранных из метформина, сульфонилмочевины, натеглинида, репаглинида, тиазолидиндиона, агониста PPAR- γ , ингибитора α -глюкозидаз, инсулина и аналога инсулина, а также ГПП-1 и аналога ГПП-1, и необязательно в комбинации с телмисартаном.

30

11. Применение по крайней мере по одному из п.п. 1-10, где указанный способ включает введение линаглиптина в комбинации с метформином.

5 12. Применение по крайней мере по одному из п.п. 1-10, где указанный способ включает введение линаглиптина в комбинации с телмисартаном.

10 13. Применение по крайней мере по одному из п.п. 1-10, где указанный способ включает введение фармацевтической композиции, содержащей линаглиптин и метформин.

14. Применение по крайней мере по одному из п.п. 1-13, где линаглиптин вводят перорально в общей суточной дозе 5 мг.

15 15. Применение по любому из предшествующих пунктов, где у пациента с диабетом 2 типа имеется застойная сердечная недостаточность.

16. Применение по любому из предшествующих пунктов, где пациента лечат в течение длительного периода времени.

20 17. Применение линаглиптина в способе

- лечения, профилактики, снижения риска, замедления прогрессирования, приостановки развития, ослабления интенсивности симптомов или обращения ишемических/реперфузионных повреждений (почек, сердца, мозга или печени) и/или снижения размера очага поражения при инфаркте миокарда (например, после миокардической ишемии/реперфузии), или

25 - лечения, профилактики, снижения риска, замедления прогрессирования, приостановки развития, ослабления интенсивности симптомов или обращения (неблагоприятного) ремоделирования сосудов, такого как кардиологическое ремоделирование (прежде всего после инфаркта миокарда), которое

30 характеризуется гипертрофией кардиомиоцитов, интерстициальным фиброзом, дилатацией желудочка, сократительной дисфункцией и/или гибелью/апоптозом клеток, или

- лечения, профилактики, снижения риска, замедления прогрессирования, приостановки развития, ослабления интенсивности симптомов или обращения

хронической или острой почечной недостаточности и/или окклюзии периферических артерий, или

5 - лечения, профилактики, снижения риска, замедления прогрессирования, приостановки развития, ослабления интенсивности симптомов или обращения застойной сердечной недостаточности (например, NYHA класса I, II, III или IV) и/или гипертрофии сердца (например, гипертрофии левого желудочка) и/или нефропатии и/или альбуминурии, или

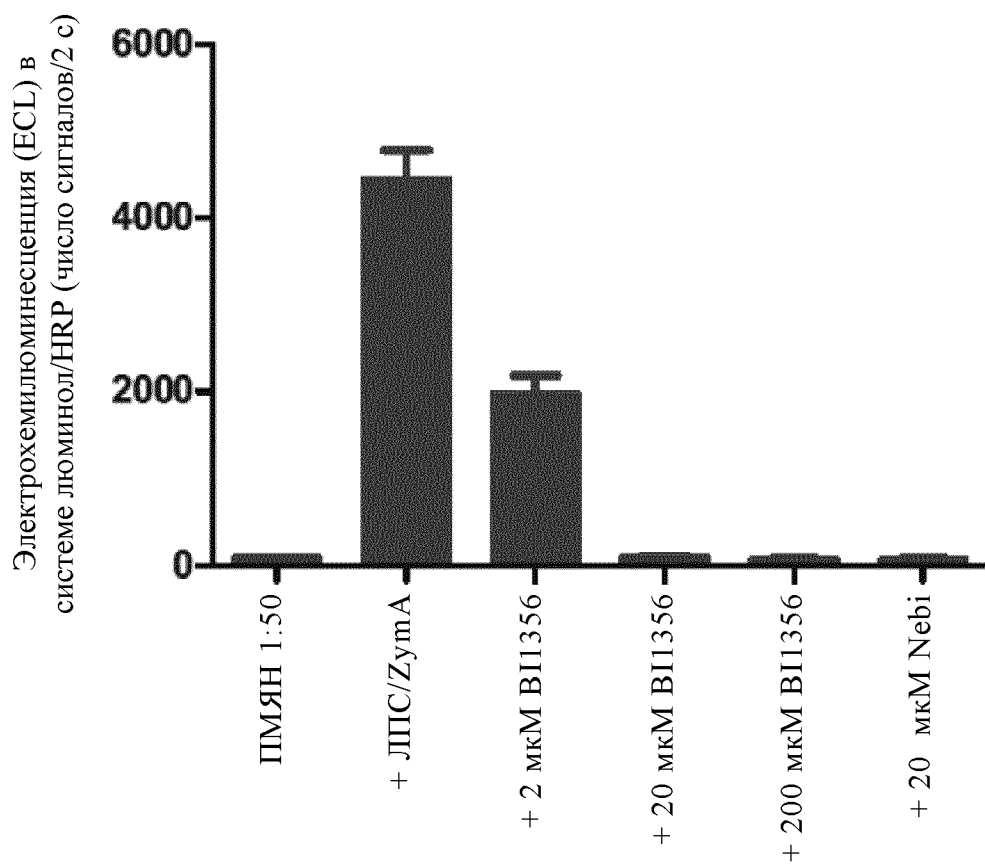
10 - лечения, профилактики, снижения риска, замедления прогрессирования, приостановки развития, ослабления интенсивности симптомов или обращения уремической кардиомиопатии, интерстициального расширения и/или фиброза (сердца) (прежде всего у пациентов с хроническими заболеваниями почек и сердца, в большинстве случаев ассоциированными с диабетом типа 2),

прежде всего независимо от гликемического контроля или помимо гликемического контроля,

15 у пациента, нуждающегося в таком лечении (например, у пациента с диагнозом диабет типа 1, LADA или, прежде всего, диабет типа 2),

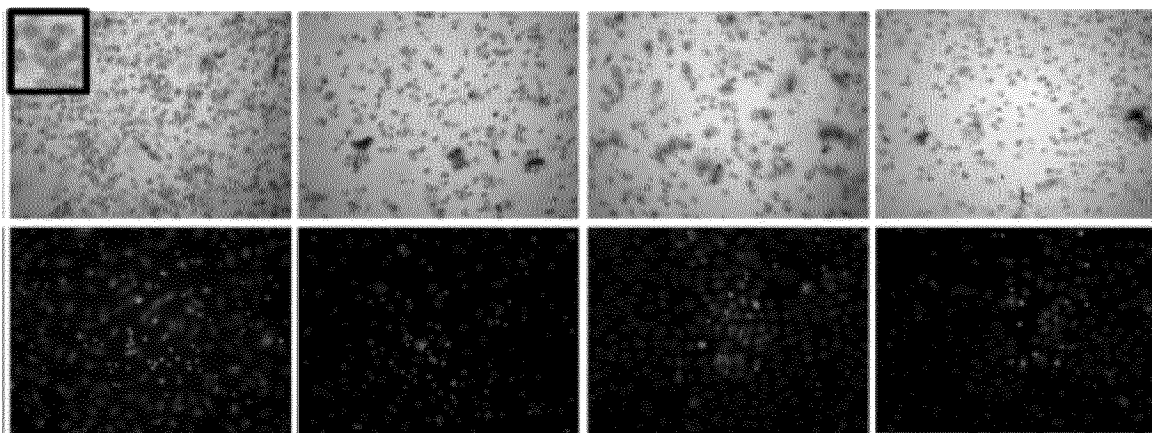
причем указанный способ заключается в том, что пациенту вводят эффективное количество линаглиптина, необязательно в комбинации с эффективным количеством одного или более других активных соединений.

Фиг. 1

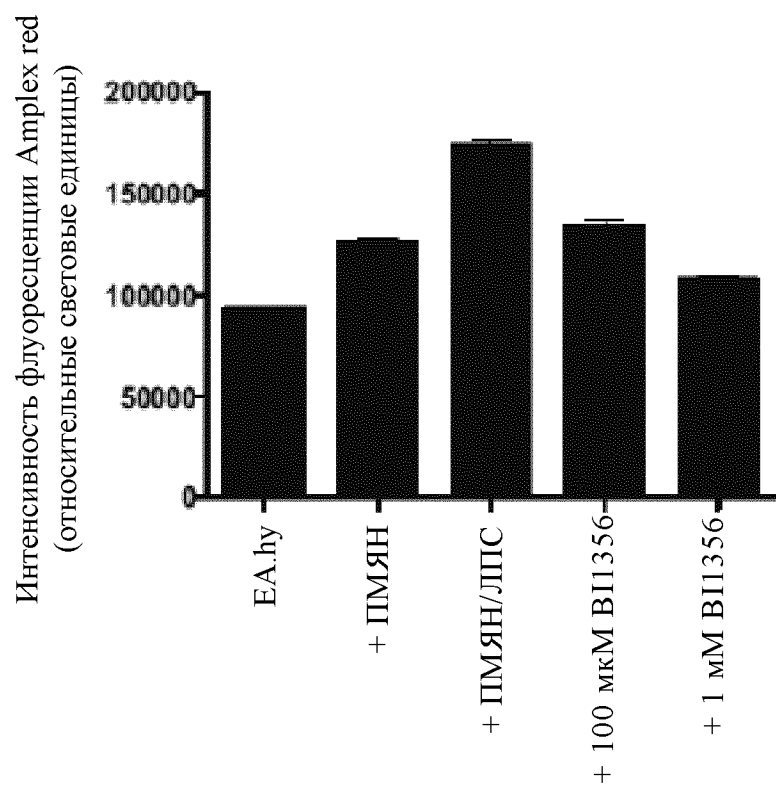


Фиг. 2

ПМЯН/ЛПС + ВІ1356, 2 мкМ + ВІ1356, 20 мкМ + Nebi, 20 мкМ

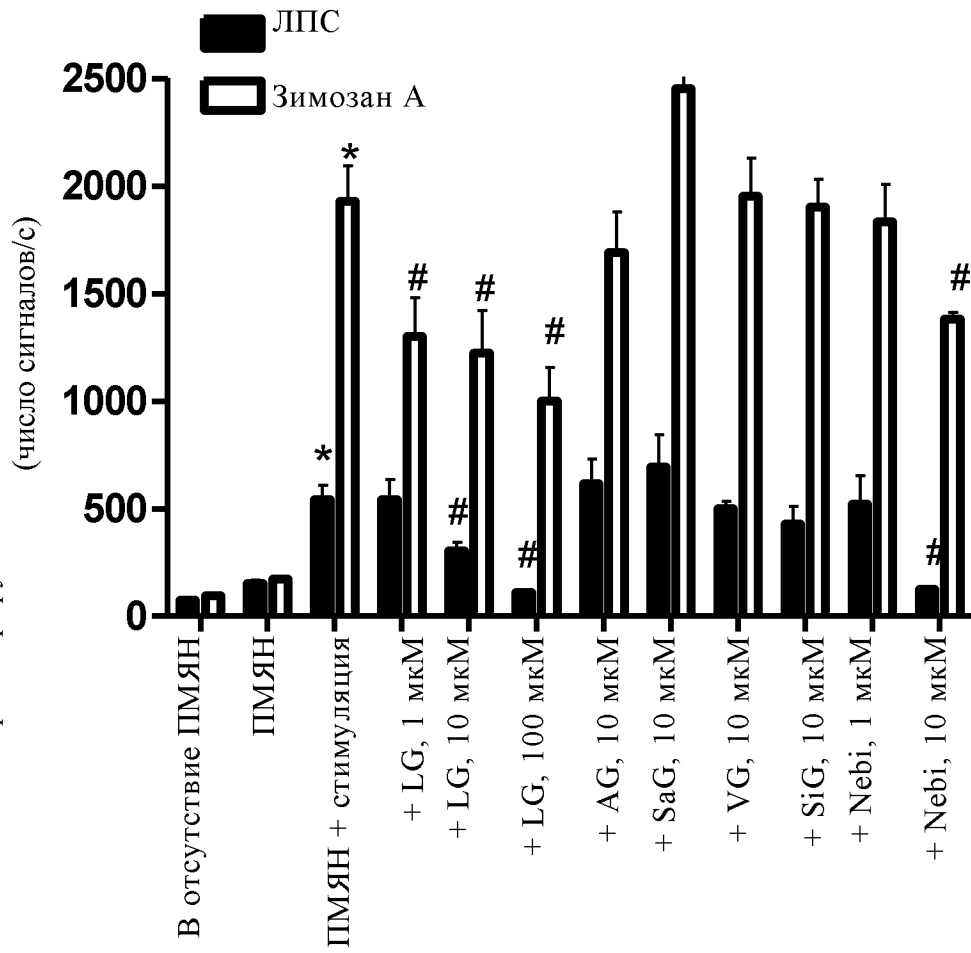


Фиг. 3



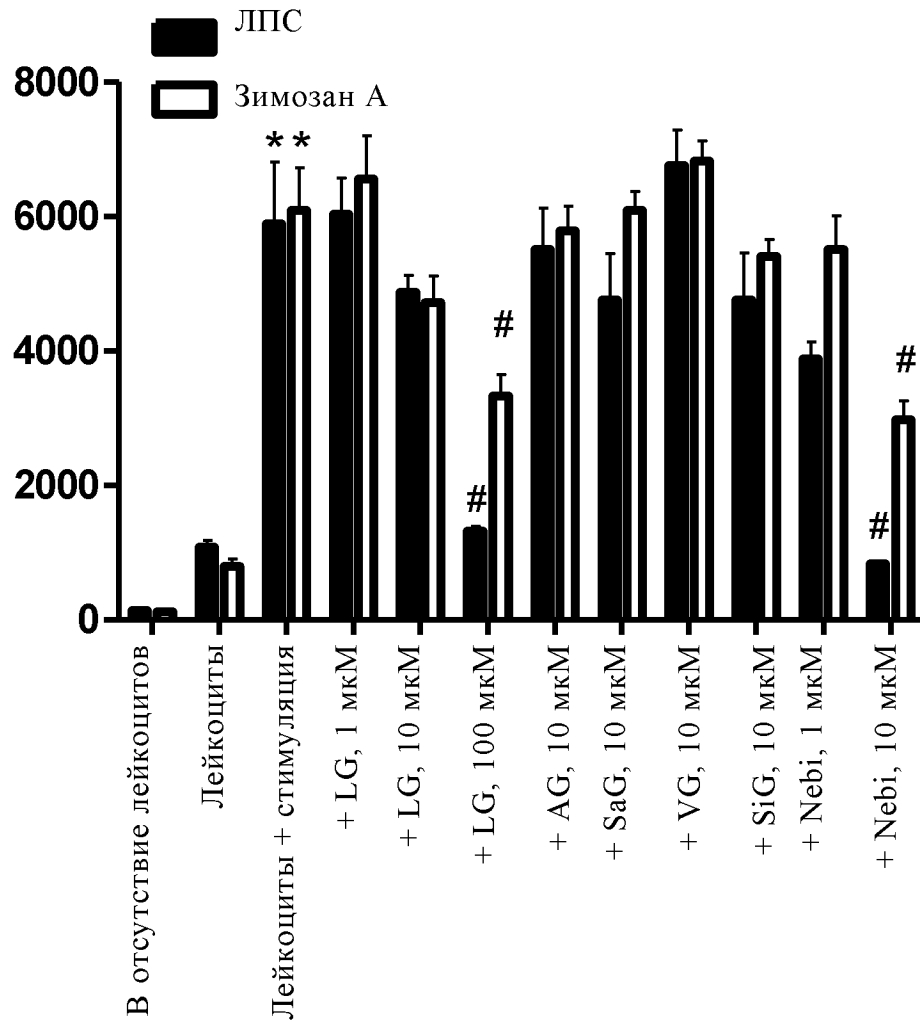
Фиг. 4А

Окислительный «взрыв» в ПМЯН, индуцированный ZymA/ЛПС,
регистрируемый методом ЕСЛ в системе люминол/ННР



Фиг. 4Б

Окислительный «взрыв» в лейкоцитах, индуцированный
ZymA/ЛПС, регистрируемый методом ЕСЛ в системе
люминол/HRP (число сигналов/с)

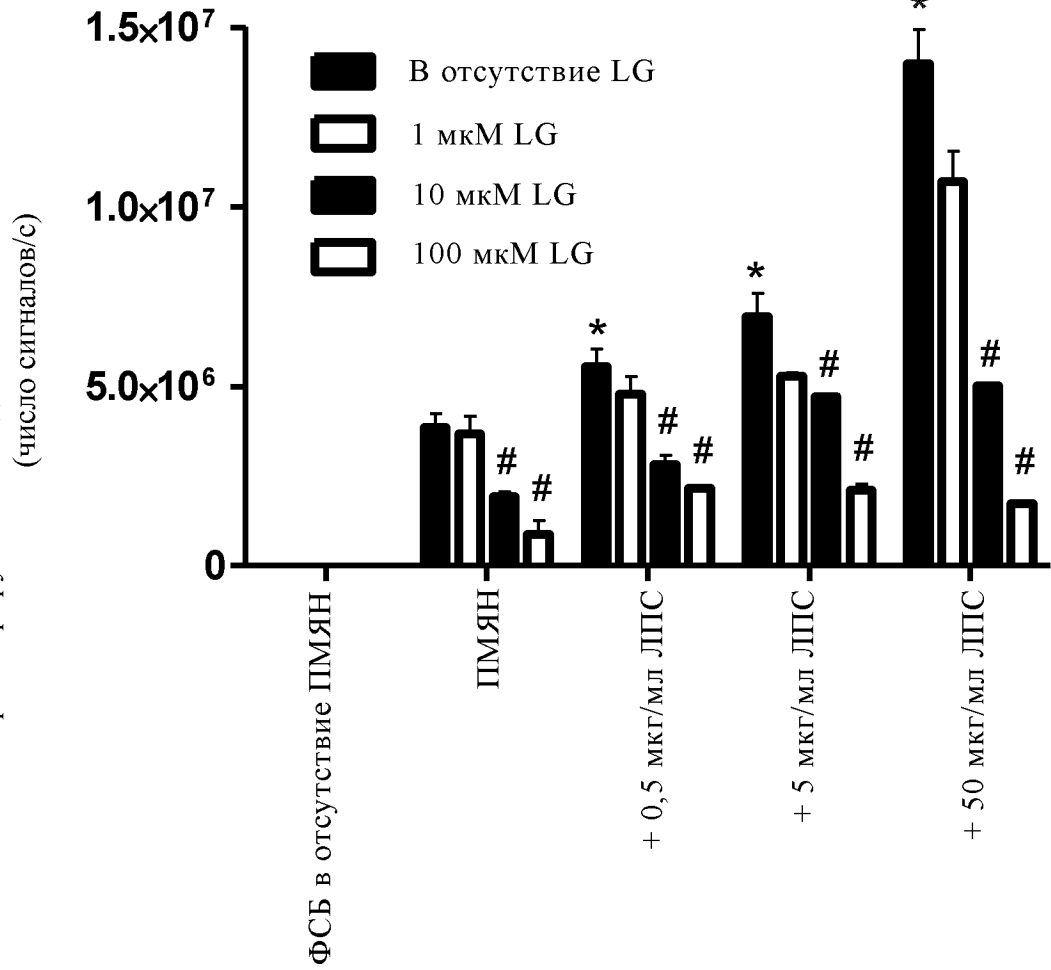


Фиг. 5

Реакционная способность в отношении следующих соединений	Линаглиптин	Алоглиптин	Саксаглиптин	Вилдаглиптин	Ситаглиптин
Супероксид (DHE)	Нет	Нет	Нет	Чрезвычайно слабая	Нет
Супероксид (Amplex)	Нет	Нет	Нет		
Пероксинитрит (DHR)	Чрезвычайно слабая	Нет	Нет	Нет	Нет
Пероксинитрит (ЖХВР)	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
Пероксинитрит, полученный из Sin-1	Чрезвычайно слабая	Нет	Нет	Нет	Нет
Пероксид (Amplex)	Удовлетворительная	Слабая	Нет	Чрезвычайно слабая	Чрезвычайно слабая

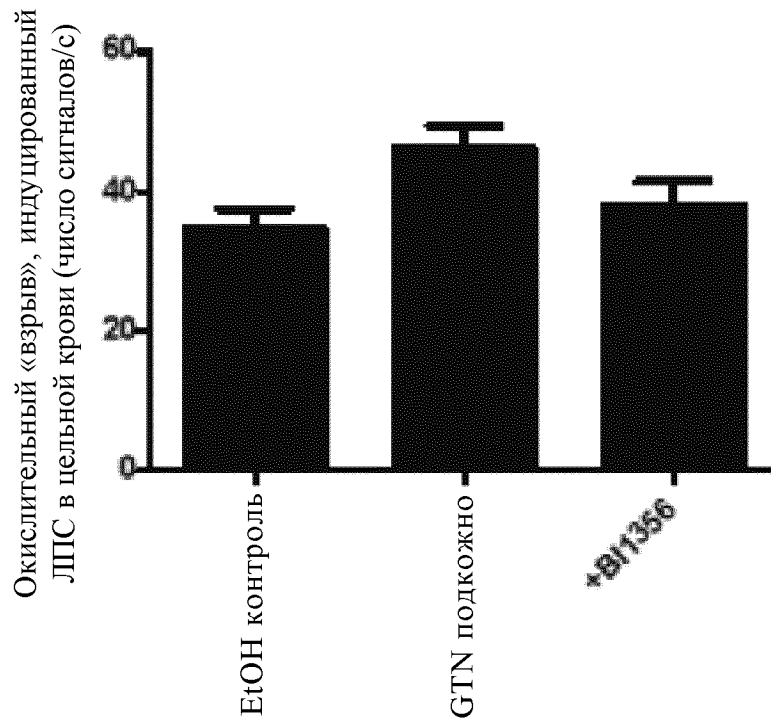
Фиг. 6

Окислительный «взрыв» в ПМЯН, активированный ЛПС, регистрируемый методом ЕСЛ с использованием L-012



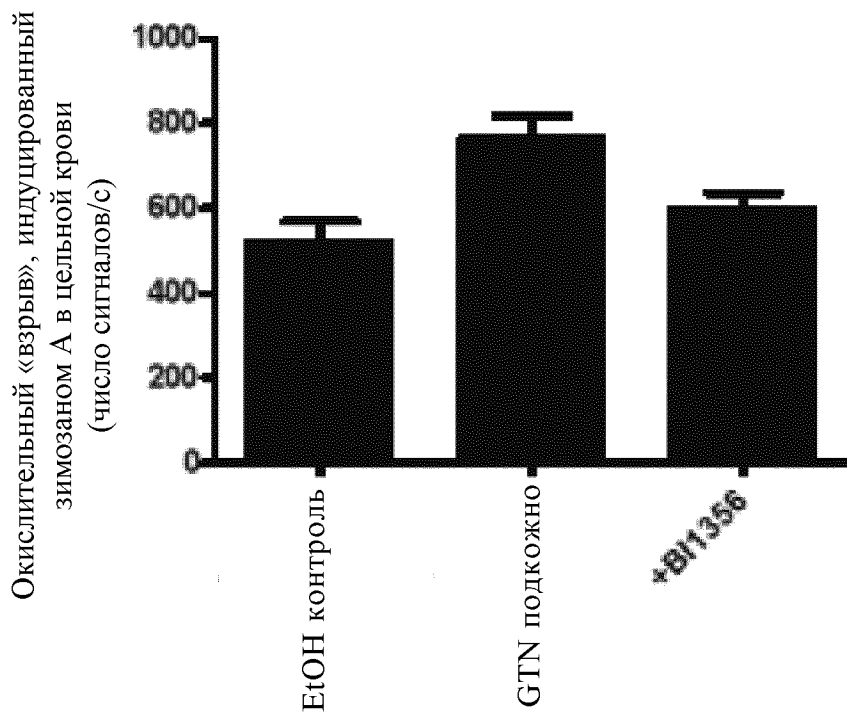
Фиг. 7А

ЛПС-индуцированный окислительный «взрыв» в цельной крови,
регистрируемый методом ECL с использованием L-012 (100 мкМ), 90 мин



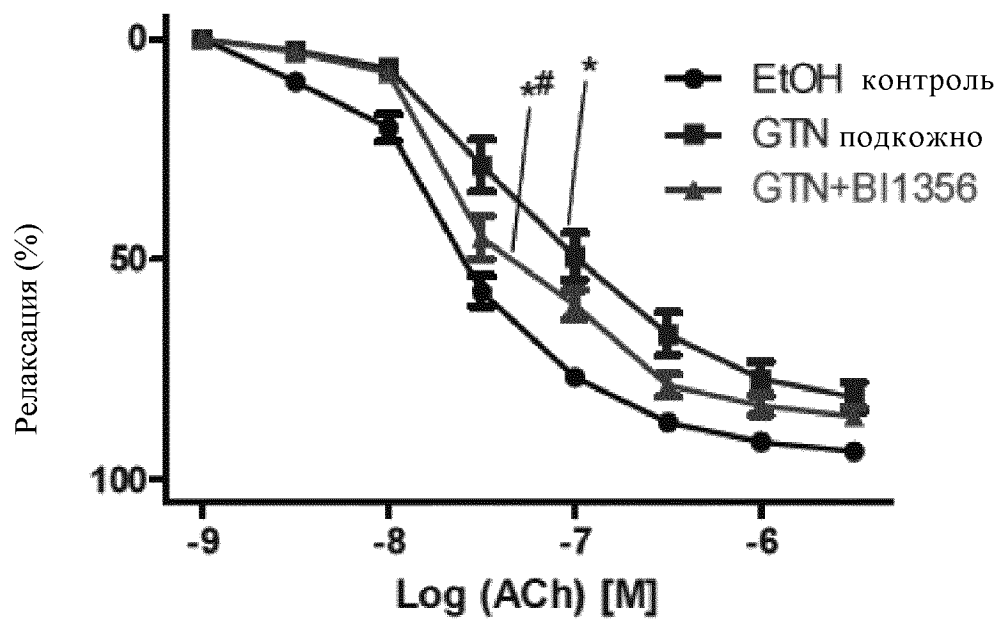
Фиг. 7Б

Окислительный «взрыв», индуцированный зимозаном А в цельной крови, регистрируемый методом ECL с использованием L-012 (100 мкМ), 120 мин

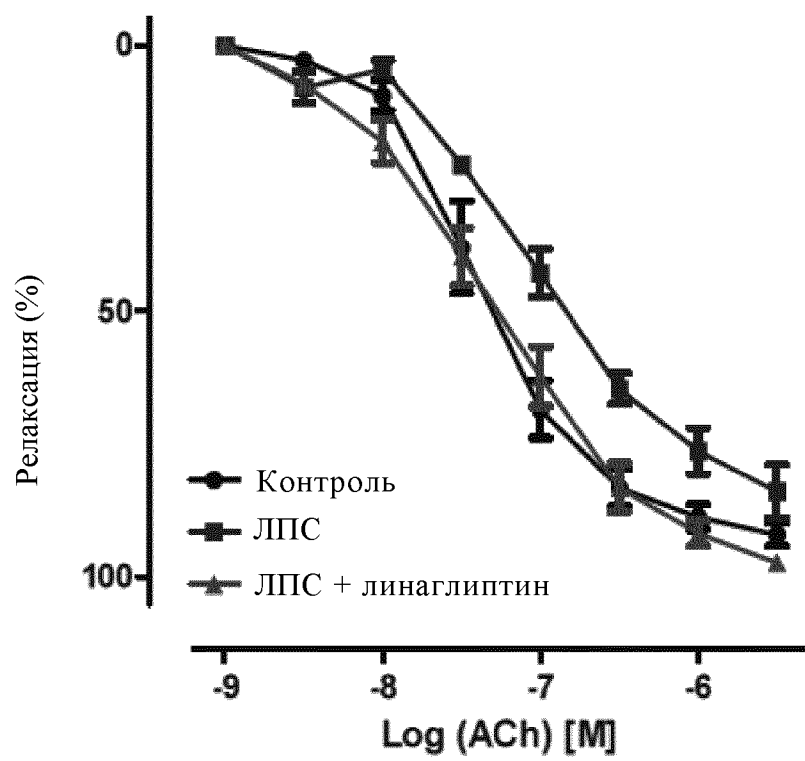


Фиг. 8А

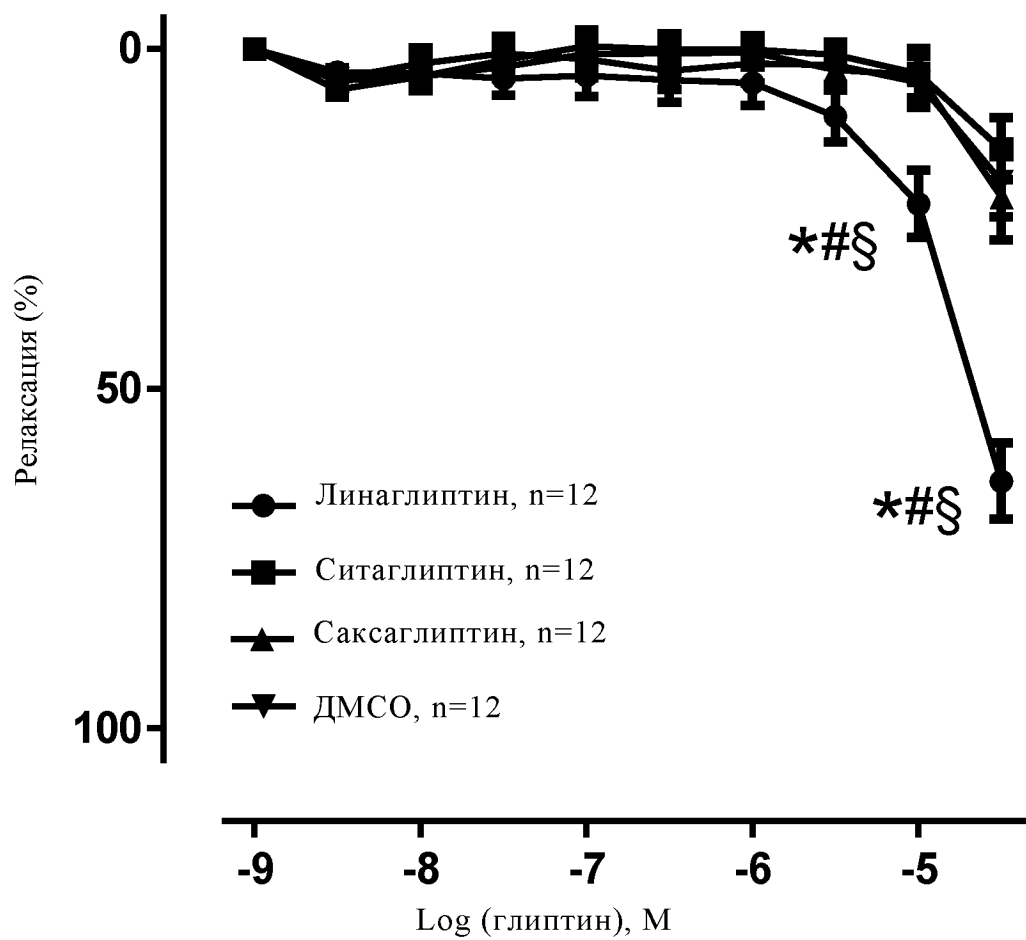
Эндотелий-зависимая релаксация (ACh-зависимая ответная реакция) в выделенной аорте



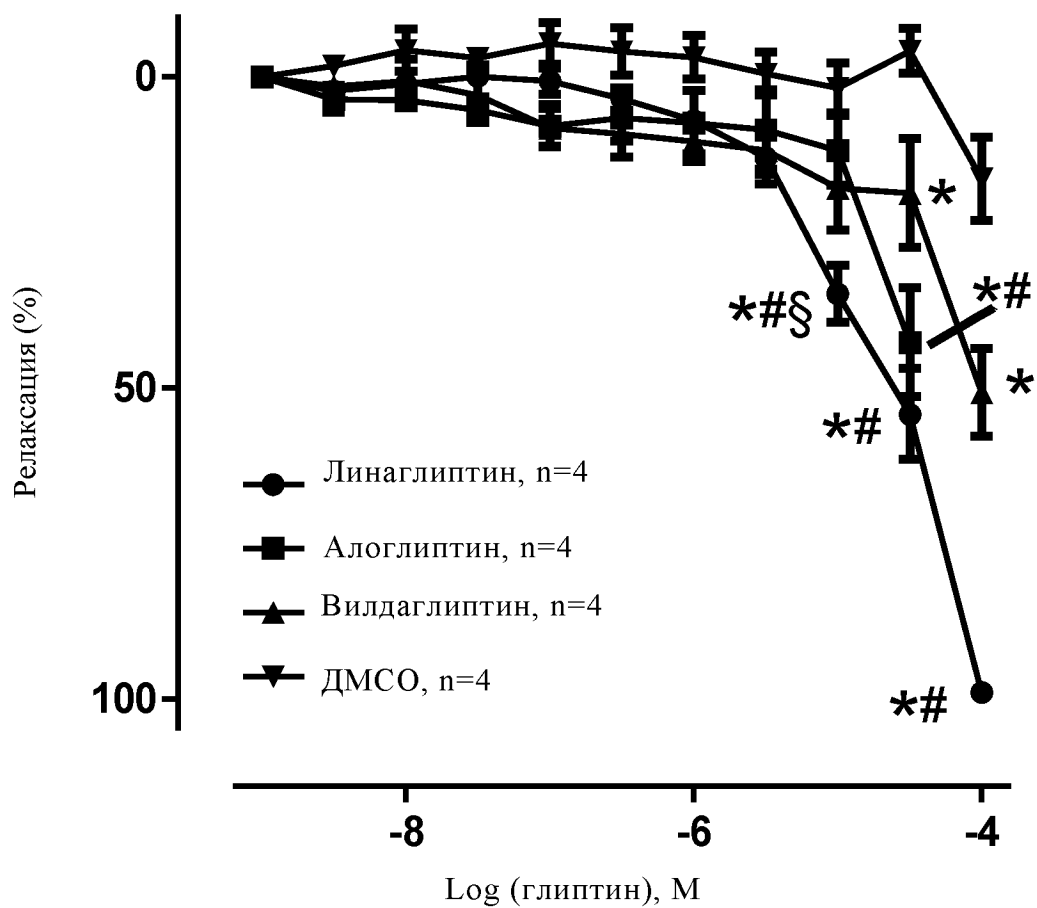
Фиг. 8Б



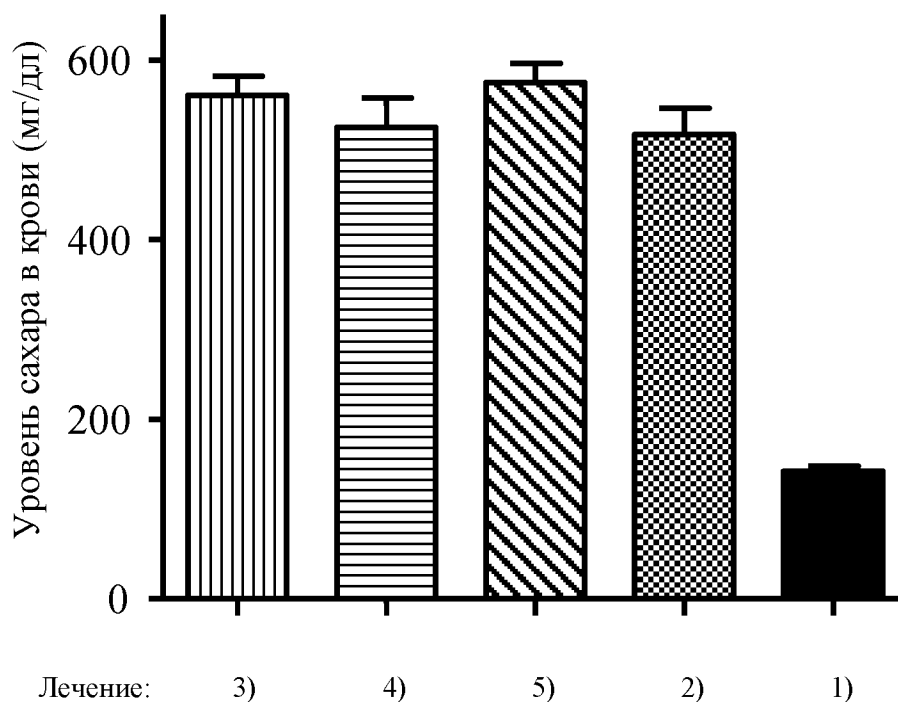
Фиг. 9А








Фиг. 9Б



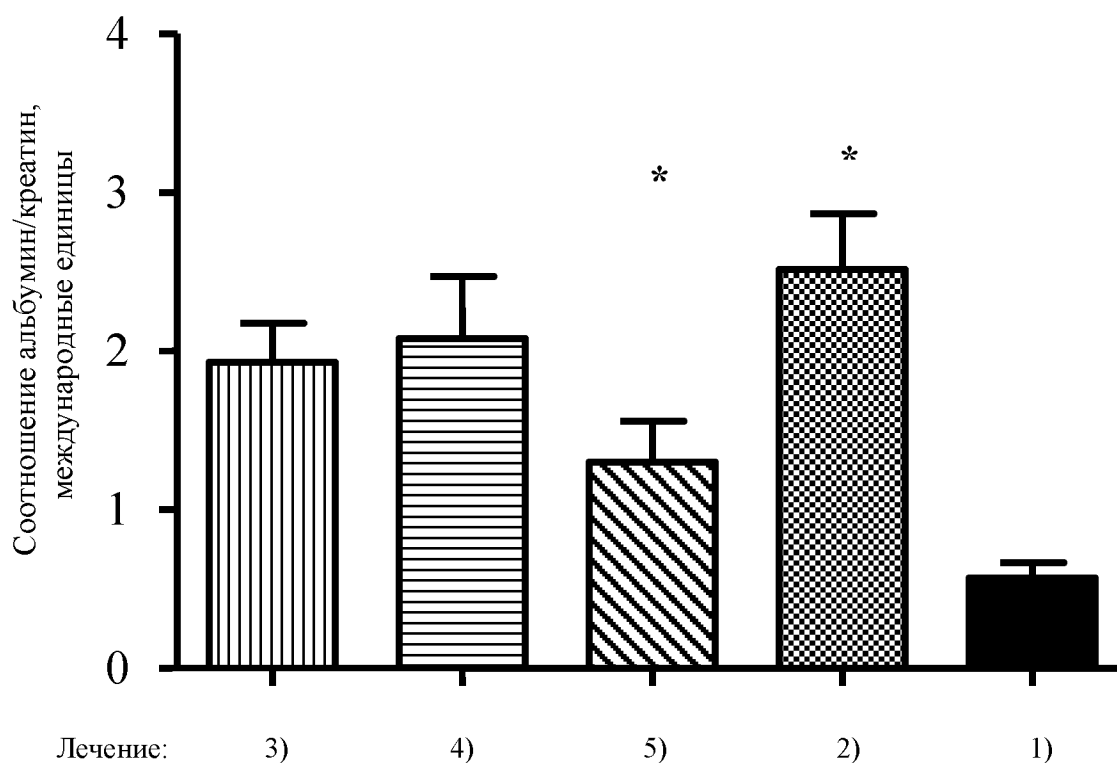
Фиг. 10



- 1) недиабетические контрольные мыши eNOS ko, плацебо, натросол (n=14) 
- 2) мыши eNOS ko, модель диабета, плацебо, натросол (n=17) 
- 3) мыши eNOS ko, модель диабета, лечение телмисартаном, 1 мг/кг перорально (n=17) 
- 4) мыши eNOS ko, модель диабета, лечение линаглиптином, 3 мг/кг перорально (n=14) 
- 5) мыши eNOS ko, модель диабета, лечение комбинацией телмисартана (1 мг/кг) и линаглиптина (3 мг/кг) (n=12) 

*, $p < 0,05$, критерий Стьюдента и U-критерий Манна-Уитни

Фиг. 11



1) недиабетические контрольные мыши eNOS ko, плацебо, натросол (n=14)

2) мыши eNOS ko, модель диабета, плацебо, натросол (n=17)

3) мыши eNOS ko, модель диабета, лечение телмисартаном, 1 мг/кг перорально (n=17)

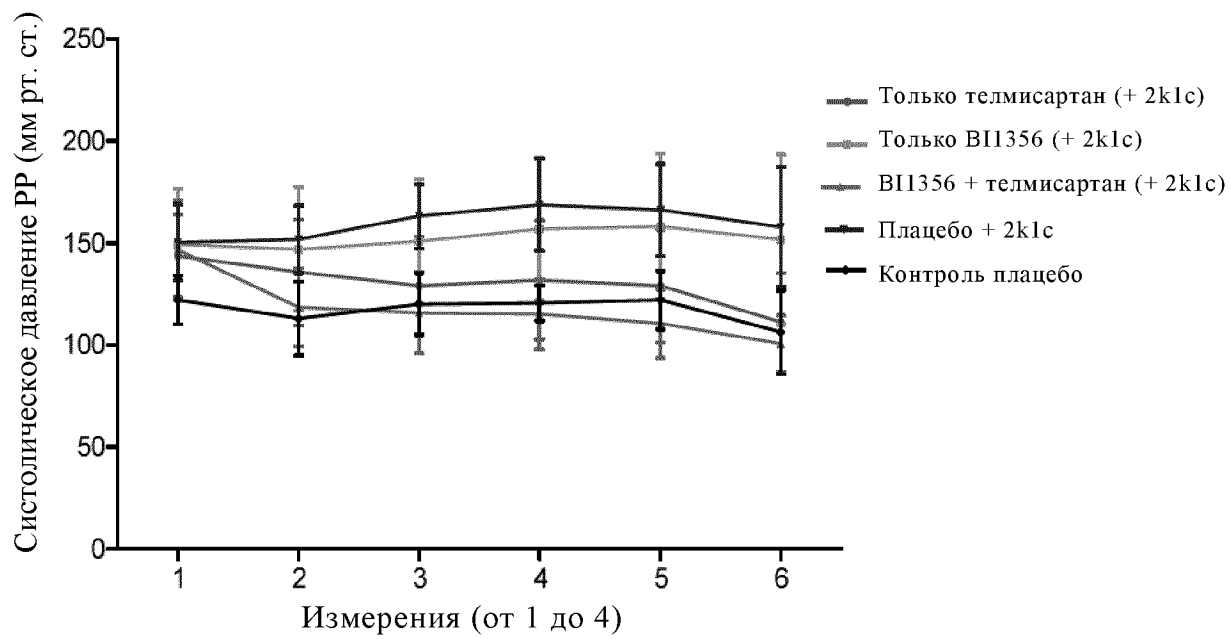
4) мыши eNOS ko, модель диабета, лечение линаглиптином, 3 мг/кг перорально (n=14)

5) мыши eNOS ko, модель диабета, лечение комбинацией телмисартана (1 мг/кг) и линаглиптина (3 мг/кг) (n=12)



*, $p < 0,05$, критерий Стьюдента и U-критерий Манна-Уитни

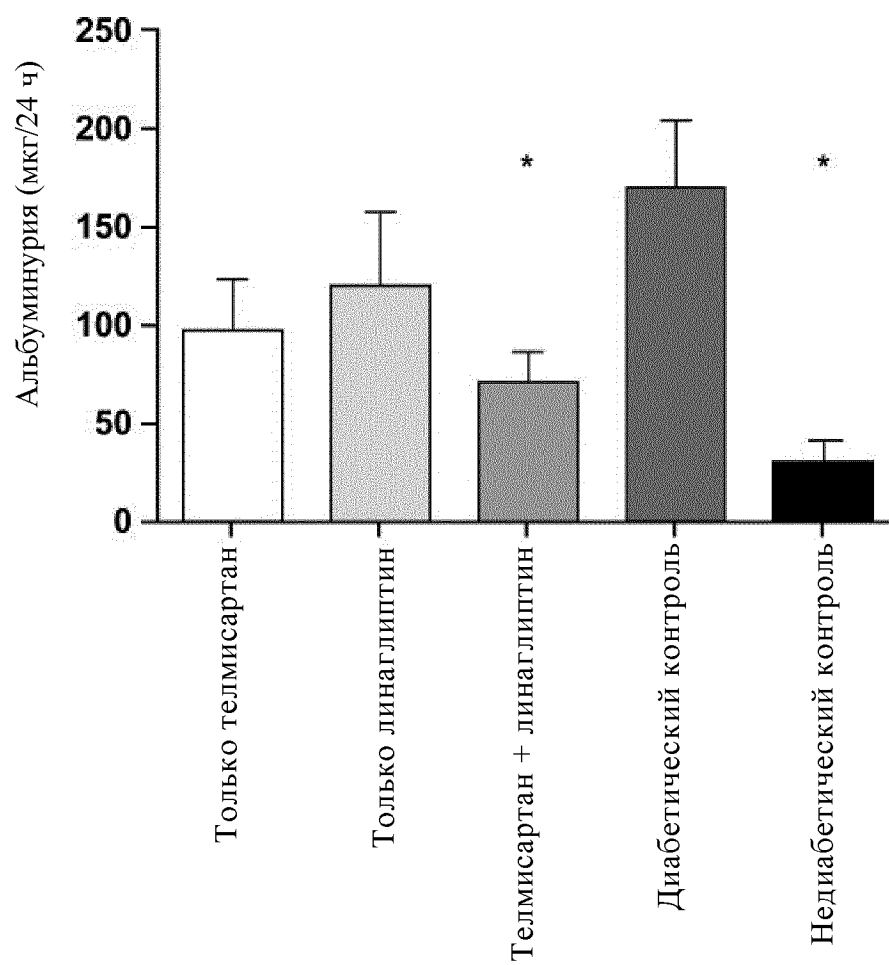
Фиг. 12



Фиг. 13

Соотношение изменений мРНК: контроль по сравнению с лечением	Контроль плацебо	5/6N	5/6N + Линаглиптин
TGF- β	0,83 \pm 0,02	0,93 \pm 0,05	0,80 \pm 0,10
TIMP	0,92 \pm 0,04	1,39 \pm 0,17	0,72 \pm 0,20
Col1 α	0,61 \pm 0,06	0,83 \pm 0,03	0,76 \pm 0,05
Col3 α	0,58 \pm 0,04	1,04 \pm 0,17	0,52 \pm 0,11
BNP	1,00 \pm 0,13	2,93 \pm 0,43	1,35 \pm 0,16

Фиг. 14



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2011/070156

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K31/155 A61K31/4184 A61K31/522 A61P3/10
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2010/079197 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; DUGI KLAUS [DE]) 15 July 2010 (2010-07-15) page 24, line 7 - line 10 page 15, line 27 - page 16, line 32 page 12, line 24 page 13 - page 14, paragraph 1 page 32 page 34, line 21 - page 35, line 17 page 37 ----- -/--	1-27

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

3 January 2012

Date of mailing of the international search report

17/01/2012

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Loher, Florian

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2011/070156

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	KNORR M ET AL: "Comparison of Direct and Indirect Antioxidant Effects of Linagliptin (BI 1356, ONDERO) with other Gliptins - Evidence for Anti-inflammatory Properties of Linagliptin", FREE RADICAL BIOLOGY AND MEDICINE, ELSEVIER SCIENCE, US, vol. 49, 23 October 2010 (2010-10-23), page S197, XP027435815, ISSN: 0891-5849, DOI: 10.1016/J.FREERADBIOMED.2010.10.570 [retrieved on 2010-01-01] the whole document	1-6,8,9
X,P	----- WO 2011/064352 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; DUGI KLAUS [DE]; GRAEFE-MODY EVA ULRIKE) 3 June 2011 (2011-06-03) page 32, last paragraph page 40, paragraph 2 page 44, line 20 page 12, last paragraph - page 13, paragraph 1 page 61, last paragraph page 62, paragraph 3 page 78, last paragraph - page 79, paragraph 4 examples 11,12,17 -----	1-20, 23-27

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2011/070156

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2010079197	A1	15-07-2010	
		AR 074990 A1	02-03-2011
		AU 2010204331 A1	15-07-2010
		CA 2745039 A1	15-07-2010
		CN 102271673 A	07-12-2011
		EP 2385830 A1	16-11-2011
		KR 20110107810 A	04-10-2011
		TW 201036975 A	16-10-2010
		US 2011301182 A1	08-12-2011
		WO 2010079197 A1	15-07-2010
WO 2011064352	A1	03-06-2011	NONE