



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **119131** (13) **C2**

(51) МПК

A61K 31/40 (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01) **A61K 31/496** (2006.01)
A61K 31/403 (2006.01) **A61K 31/53** (2006.01)
A61K 31/513 (2006.01) **A61K 31/522** (2006.01)
A61K 31/422 (2006.01) **A61K 9/20** (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01) **A61P 17/02** (2006.01)
A61K 31/473 (2006.01) **A61K 31/4196** (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21)	Номер заявки:	а 2011 02748	(73)	Власник(и): БЬОРІНГЕР ІНГЕЛЬХАЙМ ІНТЕРНАЦІОНАЛЬ ГМБХ , Binger Strasse 173, D-55216 Ingelheim am Rhein, Germany (DE)
(22)	Дата подання заявки:	13.08.2009	(74)	Представник: Петров Андрій Володимирович, реєстр. №139
(24)	Дата, з якої є чинними права на винахід:	10.05.2019	(56)	Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2004/050658 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]; HAUER NORBERT [DE]), 17.06.2004 DE 102004044221 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]), 16.03.2006 US 2008/108816 A1 (ZUTTER ULRICH [CH]), 08.05.2008 US 2005/256310 A1 (HULIN BERNARD [US], et al.), 17.11.2005 US 2007/060530 A1 (CHRISTOPHER RONALD J [US], et al.), 15.03.2007 WO 03/037327 A1 (HOFFMANN LA ROCHE [CH]), 08.05.2003 THOMAS LEO ET AL., "(R)-8-(3-amino-piperidin-1- yl)-7-but-2-ynyl-3-methyl-1(4-methyl-quina zolin-2- ylmethyl)-3,7-dihydro-purine-2,6-dione (BI 1356), a novel xanthine-based dipeptidyl peptidase 4 inhibitor, has a superior potency and longer duration of action compared with other dipeptidyl peptidase-4 inhibitors", JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS, AMERICAN SOCIETY FOR PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS, US, 01.04.2008, vol. 325, no. 1, ISSN 0022-3565, pages 175-182 GWALTNEY S. L., "Medicinal chemistry approaches to the inhibition of dipeptidyl peptidase IV", CURRENT TOPICS IN MEDICINAL CHEMISTRY, BENTHAM SCIENCE PUBLISHERS LTD, NL, 01.01.2008, vol. 8, no. 17, ISSN 1568-0266, pages 1545-1552 WO 2008/131149 A2 (SQUIBB BRISTOL MYERS CO [US]; GOUGOUTAS JACK [US]; MALLEY MARY [US]) 30.10.2008 WO 2006/005613 A1 (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT]; VILLHAUER EDWIN BERNARD) 19.01.2006 WO 2005/085246 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GM [DE]), 15.09.2005 WO 2004/018468 A2 (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]; HIMMELSBACH FRANK [DE]) 04.03.2004
(31)	Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	PCT/EP2008/060740, 09150252.6, 09160682.2		
(32)	Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	15.08.2008, 08.01.2009, 19.05.2009		
(33)	Код держави- учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	EP, EP, EP		
(41)	Публікація відомостей про заявку:	10.06.2011, Бюл.№ 11		
(46)	Публікація відомостей про видачу патенту:	10.05.2019, Бюл.№ 9		
(86)	Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/EP2009/060521, 13.08.2009		
(72)	Винахідник(и): Кляйн Томас (DE), Марк Міхаель (DE)			

UA 119131 C2

(54) ПОХІДНІ ПУРИНУ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ ПРИ ЛІКУВАННІ ПОВ'ЯЗАНИХ ІЗ FAV ЗАХВОРЮВАНЬ

(57) Реферат:

У даній заявці описані інгібітори ДПП-4, призначені, насамперед, для застосування при загоєнні ран, переважно у хворих діабетом.

Даний винахід відноситься до деяких інгібіторів ДПП-4, призначених для поліпшення загоєння ран, насамперед у хворих діабетом (насамперед у хворих діабетом типу 2), а також до застосування таких інгібіторів ДПП-4 для лікування й/або профілактики шкірних захворювань, ран і/або порушення процесу загоєння ран, пов'язаних, насамперед, із діабетом. Даний винахід

5 також відноситься до фармацевтичних композицій та їхніх комбінацій для застосування у загоєнні ран, переважно у хворих діабетом, причому зазначені композиції й комбінації містять інгібітор ДПП-4, як описано у даному контексті, необов'язково у суміші з однією або більше інших активних сполук.

Ефективність загоєння ран має важливе значення для виживання будь-якого організму після нанесення рани. Важкі порушення процесу загоєння можуть привести до утворення хронічних ран і, нарешті, виразки. Насамперед, діабет пов'язаний з порушенням процесу загоєння ран, таким як, наприклад, повільне загоєння ран або виразок, хронічних ран і, нарешті, виразок, асоційованих із діабетом (наприклад, трофічні виразки артеріального зв'язування або ліпідний некробіоз) або діабетичної стопи. У пацієнтів із діабетом можуть спостерігатися виразки шкіри обличчя, при цьому ризик розвитку таких ускладнень становить 15%, при цьому зазначені ускладнення часто приводять до розвитку інфекцій і наступної ампутації. Природний процес відновлення шкіри включає динамічні процеси у тканинах, включаючи імунну інфільтрацію клітин, ангиогенез, реепітелізацію й ремоделювання. Крім того, у цей час відомо, що запалення рани значно впливає на зазначені процеси й визначає ефективність регенерації тканин. У хворих діабетом із хронічними ранами спостерігається підвищення рівня металопротеаз і зниження продукування факторів росту, необхідних для зрощення рани. Хворі діабетом часто страждають від захворювань периферичних судин, що перешкоджає кровопостачанню й капілярній перфузії. Крім того, нейропатія й знижений поріг чутливості у таких хворих може привести до розвитку глибоких ран і погіршенню процесу загоєння ран. При цьому контроль рівня цукру у крові є необхідною процедурою для запобігання ускладнень при діабеті, таких як погіршення загоєння ран. Однак у зв'язку з безліччю складних фізіологічних процесів, що приймають особисту участь у загоєнні ран, численні фактори можуть привести до порушення загоєння ран.

Дієтотерапія й лікувальна фізкультура відіграють важливу роль у лікуванні цукрового діабету. Коли ці способи не ефективні, стан пацієнтів необхідно контролювати (насамперед, рівень цукру у крові) при введенні пероральних або непероральних антидіабетичних засобів. Стандартні протидіабетичні або гіпоглікемічні агенти включають, але не обмежуючись тільки ними, метформін, сульфонілсечовини, тіазолідиндіони, глініди, блокатори альфа-глюкозидази, аналоги GLP-1 і GLP-1, а також інсулін і аналоги інсуліну. Однак використання стандартних протидіабетичних або гіпоглікемічних агентів може приводити до різних негативних ефектів. Наприклад, метформін може викликати молочний ацидоз або побічні ефекти у шлунково-кишковому тракті, сульфонілсечовини, глініди й інсулін або аналоги інсуліну можуть привести до гіпоглікемії або збільшення маси тіла, тіазолідиндіони можуть провокувати набряки, переломи костей, збільшення маси тіла або приводити до серцевої недостатності/серцевих ефектів, блокатори альфа-глюкозидази й аналоги GLP-1 або GLP-1 можуть викликати негативні ефекти у шлунково-кишковому тракті (наприклад, диспепсія, діарея, метеоризм, нудота або блювота).

Крім того, лікування діабету та його ускладнень являє собою складний процес і потрібно враховувати безліч факторів, крім контролю глікемії.

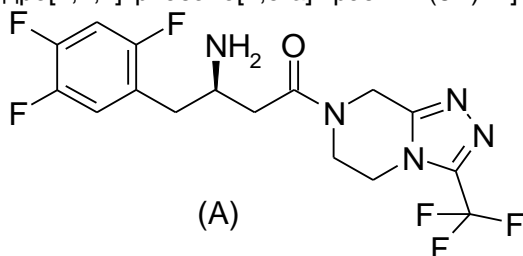
Таким чином, існує необхідність у створенні нових та ефективних лікарських засобів (переважно антидіабетичних), які роблять сприятливу дію на загоєння ран, насамперед у хворих діабетом.

Фермент ДПП-4, також відомий як CD26, являє собою серинову протеазу, що розщеплює дипептид у N-кінцевому фрагменті ряду білків, що містять у N-кінцевому фрагменті залишок проліну або аланіну. Таким чином, інгібітори ДПП-4 змінюють рівень біоактивних пептидів у плазмі, включаючи пептид GLP-1, і вони є перспективними лікарськими засобами для лікування цукрового діабету.

Наприклад, інгібітори ДПП-4 та їхнє застосування, насамперед їхнє застосування при лікуванні метаболічних (насамперед діабетичних) захворювань, описані у заявках WO 2002/068420, WO 2004/018467, WO 2004/018468, WO 2004/018469, WO 2004/041820, WO 2004/046148, WO 2005/051950, WO 2005/082906, WO 2005/063750, WO 2005/085246, WO 2006/027204, WO 2006/029769 або WO2007/014886, або у заявках WO 2004/050658, WO 2004/111051, WO 2005/058901 або WO 2005/097798, або у заявках WO 2006/068163, WO 2007/071738 або WO 2008/017670, або у заявках WO 2007/128721 або WO 2007/128761.

Можна згадати наступні інгібітори ДПП-4:

- Ситагліптин (МК-0431) структурної формули А, наведеної нижче, являє собою (3R)-3-аміно-1-[3-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піразин-7-іл]-4-(2,4,5-трифторфеніл)бутан-1-он, інша назва (2R)-4-оксо-4-[3-(трифторметил)-5,6-дигідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піразин-7(8Н)-іл]-1-(2,4,5-трифторфеніл)бутан-2-амін.



5

В одному варіанті ситагліптин перебуває у формі дигідрофосфату, тобто фосфату ситагліптину. В іншому варіанті, фосфат ситагліптину перебуває у безводній кристалічній формі або у формі моногідрату. В одному варіанті пропонується моногідрат фосфату ситагліптину. Ситагліптин у формі вільної основи та його фармацевтично прийнятні солі описані у патенті US № 6699871 і у заявці WO 03/004498, приклад 7. Кристалічний моногідрат фосфату ситагліптину описаний у заявках WO 2005/003135 і WO 2007/050485.

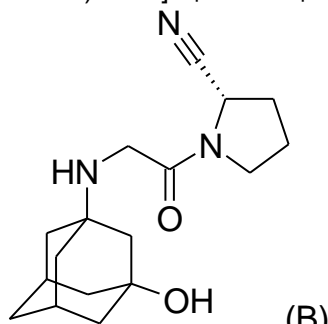
10

Додаткові відомості, наприклад, докладний опис способу одержання, переробки або застосування зазначеної сполуки або її солі описані у зазначених документах.

Склади у таблетованій формі, що містять ситагліптин, є комерційним продуктом з торговельною назвою Januvia®. Таблетки, що містять у своєму складі комбінацію ситагліптин/метформін, є комерційним продуктом з торговельною назвою Janimet®.

15

- Вілдагліптин (LAF-237) структурної формули В, наведеної нижче, являє собою (2S)-{[(3-гідроксіадамantan-1-іл)аміно]ацетил}піролідін-2-карбонітрил, інша назва (S)-1-[(3-гідроксі-1-адамантил)аміно]ацетил-2-ціанопіролідін.



20

Вілдагліптин докладно описаний у патенті US № 6166063 і у заявці WO 00/34241, приклад 1. Деякі солі вілдагліптину описані у заявці WO 2007/019255. Кристалічна форма вілдагліптину, а також вілдагліптин у таблетованій формі, описані у заявці WO 2006/078593. Способи переробки вілдагліптину описані у заявках WO 00/34241 або WO 2005/067976. Склад вілдагліптину з модифікованим вивільненням описаний у заявці WO 2006/135723.

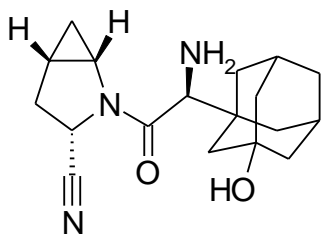
25

Додаткові відомості, наприклад, докладний опис способу одержання, переробки й застосування зазначеної сполуки або її солі описані у зазначених документах.

Таблетований склад вілдагліптину є комерційним продуктом з торговельною назвою Galvus®. Склад таблетки на основі комбінації вілдагліптин/метформін є комерційним продуктом з торговельною назвою Eucreas®.

30

- Саксагліптин (BMS-477118) структурної формули С, наведеної нижче, являє собою (1S,3S,5S)-2-[(2S)-2-аміно-2-(3-гідроксіадамantan-1-іл)ацетил]-2-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-карбонітрил, інша назва (S)-3-гідроксіадамантилгліцин-L-цис-4,5-метанопроліннітрил.



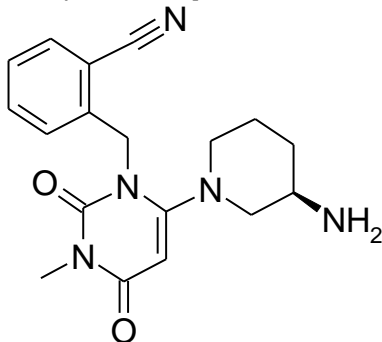
(C)

Саксагліптин докладно описаний у патенті US № 6395767 і у заявці WO 01/68603, приклад 60.

В одному варіанті саксагліптин у формі гідрохлориду або монобензоату описаний у заявці WO 2004/052850. В іншому варіанті саксагліптин перебуває у формі вільної основи. У ще одному варіанті саксагліптин у формі моногідрату вільної основи описаний у заявці WO 2004/052850. Кристалічні форми гідрохлориду саксагліптину й вільної основи описані у заявці WO 2008/131149. Спосіб одержання саксагліптину також описаний у заявках WO 2005/106011 і WO 2005/115982. Одержання таблетованого саксагліптину описане у заявці WO 2005/117841.

Додаткові відомості, наприклад, докладний опис способу одержання, переробки або застосування зазначеної сполуки або її солі описані у зазначених документах.

- Алогліптин (SYR-322) структурної формули E, наведеної нижче, являє собою 2-({6-[(3R)-3-амінопіперидин-1-іл]-3-метил-2,4-діоксо-3,4-дигідро-2H-піримідин-1-іл}метил)бензонітрил.



(E)

Алогліптин докладно описаний у патентах US 2005/261271, EP 1586571 і у заявці WO 2005/095381.

В одному варіанті алогліптин у формі бензоату або гідрохлориду або тозилату описаний у заявці WO 2007/035629. В одному варіанті даного винаходу пропонується бензоат алогліптину. Поліморфні форми бензоату алогліптину описані у заявці WO 2007/035372. Спосіб одержання алогліптину описаний у заявці WO 2007/112368 і більше докладно у заявці WO 2007/035629. Таблетовану форму алогліптину (а саме у формі бензоату) одержують і вводять, як описано у заявці WO 2007/033266. Склади алогліптину у комбінації з метформіном або піоглітазоном описані у заявках WO 2008/093882 або 2009/011451, відповідно.

Додаткові відомості, наприклад докладний опис способу одержання, переробки або застосування зазначеної сполуки або її солі описані у зазначених документах.

- (2S)-1-{{2-(5-Метил-2-фенілоксазол-4-іл)етиламіно}ацетил}піролідин-2-карбонітрил або фармацевтично прийнятна сіль, переважно мезилат, або

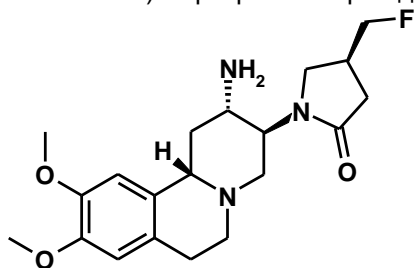
(2S)-1-{{1,1-диметил-3-(4-піридин-3-ілімідазол-1-іл)пропіламіно}ацетил}піролідин-2-карбонітрил або її фармацевтично прийнятна сіль.

Зазначені сполуки й способи їх одержання описані у заявці WO 03/037327.

Мезилат сполуки, зазначеної вище, а також її кристалічні поліморфні форми описані у заявці WO 2006/100181. Фумарат зазначеної сполуки, а також її кристалічні поліморфні форми описані у заявці WO 2007/071576. Зазначені сполуки можна переробляти у фармацевтичні композиції, як описано у заявці WO 2007/017423.

Додаткові відомості, наприклад, докладний опис способу одержання, переробки або застосування зазначеної сполуки або її солі описані у зазначених документах.

- (S)-1-((2S,3S,11bS)-2-аміно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піrido[2,1-a]ізохінолін-3-іл)-4-фторметилпіролідін-2-он або її фармацевтично прийнятна сіль:



Зазначена сполука й способи її одержання описані у заявці 2005/000848. Спосіб одержання зазначеної сполуки (насамперед, її дигідрохлориду) також описаний у заявках WO 2008/031749, WO 2008/031750 і WO 2008/055814. Одержання фармацевтичної композиції, що містить зазначену сполуку, описане у заявці WO 2007/017423.

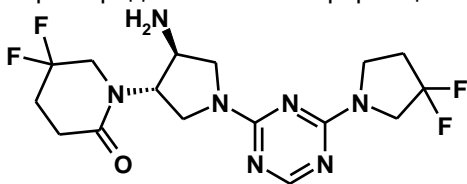
Додаткові відомості, наприклад, докладний опис способу одержання, переробки або застосування зазначеної сполуки або її солі описані у зазначених документах.

- (3,3-Дифторпіролідін-1-іл)-((2S,4S)-4-(4-(піримідин-2-іл)піперазин-1-іл)піролідін-2-іл)метанон (інша назва гоголіптин) або її фармацевтично прийнятна сіль.

Зазначена сполука й способи її одержання описані у заявці 2005/116014 і у патенті US № 7291618.

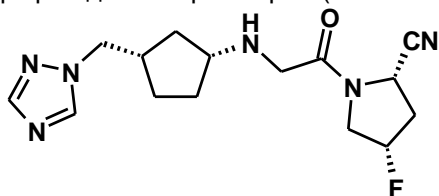
Додаткові відомості, наприклад, докладний опис способу одержання, переробки або застосування зазначеної сполуки або її солі описані у зазначених документах.

- (1-((3S,4S)-4-аміно-1-(4-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-1,3,5-триазин-2-іл) піролідін-3-іл)-5,5-дифторпіперидин-2-он або її фармацевтично прийнятна сіль.



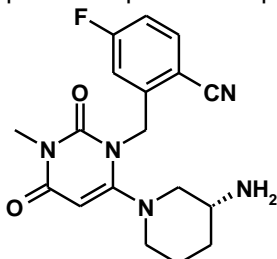
Зазначена сполука й способи її одержання описані у заявці 2007/148185 і у патенті US № 20070299076. Додаткові відомості, наприклад докладний опис способу одержання, переробки або застосування зазначеної сполуки або її солі описані у зазначених документах.

- (2S,4S)-1-(2-[(3S,1R)-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ілметил)циклопентиламіно]ацетил)-4-фторпіролідін-2-карбонітрил (інша назва мелогліптин) або її фармацевтично прийнятна сіль.



Зазначена сполука й способи її одержання описані у заявках WO 2006/040625 і WO 2008/001195. Насамперед, описані солі включають метансульфонат і пара-толуолсульфонат. Додаткові відомості, наприклад докладний опис способу одержання, переробки або застосування зазначеної сполуки або її солі описані у зазначених документах.

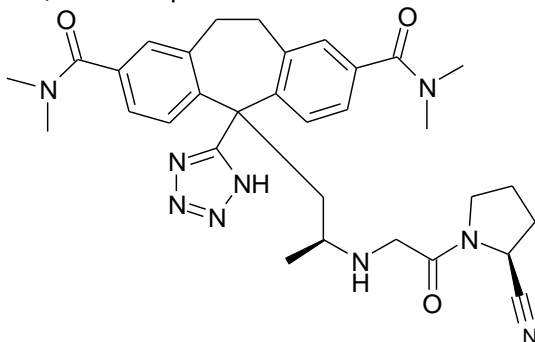
- (R)-2-[6-(3-амінопіперидин-1-іл)-3-метил-2,4-діоксо-3,4-дигідро-2H-піримідин-1-ілметил]-4-фторбензонітрил або її фармацевтично прийнятна сіль.



Зазначена сполука, способи її одержання й застосування описані у заявці 2005/095381, патенті US № 2007060530, заявках WO 2007/033350, WO 2007/035629, WO 2007/074884, WO 2007/112368, WO 2008/114807, WO 2008/114800 і WO 2008/033851. Насамперед, описані солі

включають сукцинат (заявка WO 2008/067465), бензоат, бензолсульфонат, паратолуолсульфонат, (R)-манделат і гідрохлорид. Додаткові відомості, наприклад, докладний опис способу одержання, переробки або застосування зазначеної сполуки або її солі описані у зазначених документах.

- 5 - Біс-диметиламід 5-((S)-2-[2-((S)-2-ціанопіролідін-1-іл)-2-оксоетиламіно] пропіл)-5-(1H-тетразол-5-іл)-10,11-дигідро-5H-добензо[a,d]циклогептен-2,8-дикарбонової кислоти або її фармацевтично прийнятна сіль.



- 10 Зазначена сполука й способи її одержання описані у заявці 2006/116157 і у патенті US № 2006/270701. Додаткові відомості, наприклад, докладний опис способу одержання, переробки й застосування зазначеної сполуки або її солі описані у зазначених документах.

- 3-((2S,4S)-4-[4-(3-Метил-1-феніл-1H-піразол-5-іл)піперазин-1-іл]піролідін-2-ілкарбоніл)тіазолідін (інша назва тенелігліптин) або її фармацевтично прийнятна сіль.

- 15 Зазначена сполука й способи її одержання описані у заявці WO 02/14271. Деякі солі описані у заявках 2006/088129 і WO 2006/118127 (включаючи серед інших насамперед гідрохлорид, гідробромід). Комбінована терапія з використанням зазначеної сполуки описана у заявці WO 2006/129785. Додаткові відомості, наприклад, докладний опис способу одержання, переробки або застосування зазначеної сполуки або її солі описані у зазначених документах.

- 20 - [(2R)-1-[(3R)-Піролідін-3-іламіно]ацетил]піролідін-2-іл]боронова кислота (інша назва дутогліптин) або її фармацевтично прийнятна сіль.

- Зазначена сполука й способи її одержання описані у заявках 2005/047297, WO 2008/109681 і WO 2009/009751. Деякі солі описані у заявці 2008/027273 (включаючи цитрат і тартрат). Склад зазначеної сполуки описаний у заявці WO 2008/144730. Додаткові відомості, наприклад, докладний опис способу одержання, переробки або застосування зазначеної сполуки або її солі описані у зазначених документах.

- (2S,4S)-1-[2-[(4-Етоксикарбонілбіцикло[2.2.2]окт-1-іл)аміно]ацетил]-4-фторпіролідін-2-карбонітрил або її фармацевтично прийнятна сіль.

- 30 Зазначена сполука й способи її одержання описані у заявці 2005/075421, патенті US № 2008/146818 і заявці WO 2008/114857.

Додаткові відомості, наприклад, докладний опис способу одержання, переробки або застосування зазначеної сполуки або її солі описані у зазначених документах.

- 35 - 2-((6-[(3R)-3-Аміно-3-метилпіперидин-1-іл]-1,3-диметил-2,4-діоксо-1,2,3,4-тетрагідро-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл)метил)-4-фторбензонітрил або її фармацевтично прийнятна сіль, або 6-[(3R)-3-амінопіперидин-1-іл]-5-(2-хлор-5-фторбензил)-1,3-диметил-1,5-дигідропіроло[3,2-d]піримідин-2,4-діон або її фармацевтично прийнятна сіль.

Зазначені сполуки й способи їх одержання описані у заявках 2009/084497 і WO 2006/068163, відповідно. Додаткові відомості, наприклад докладний опис способу одержання, переробки або застосування зазначеної сполуки або її солі описані у зазначених документах.

- 40 Щоб виключити будь-яку невизначеність, зміст кожного з вищезгаданих документів у повному обсязі включений у даний опис як посилання.

У даному винаході з'ясувалося, що деякі інгібітори ДПП-4, як визначено у даному контексті, мають несподівані сприятливі властивості, які дозволяють їх використовувати при загоєнні ран, насамперед у хворих діабетом (насамперед у хворих діабетом типу 2).

- 45 Таким чином, у даному винаході пропонується інгібітор ДПП-4, як визначено у даному контексті, для застосування при загоєнні ран у діабетичних або недіабетичних пацієнтів.

У даному винаході, крім того, пропонується інгібітор ДПП-4, як визначено у даному контексті, для прискорення й поліпшення загоєння ран у діабетичних або недіабетичних пацієнтів, у тому числі й насамперед у хворих діабетом.

- 50 У даному винаході, крім того, пропонується інгібітор ДПП-4, як визначено у даному контексті, для лікування й/або профілактики (включаючи профілактику або вповільнення розвитку або

зниження прогресування або зниження частоти захворювання або вповільнення прояву захворювання) порушення загоєння або вповільнення процесу загоєння ран, насамперед у хворих діабетом.

5 У даному винаході, крім того, пропонується інгібітор ДПП-4, як визначено у даному контексті, для лікування й/або профілактики (включаючи профілактику або вповільнення розвитку або зниження прогресування або зниження частоти захворювання ризику розвитку або вповільнення прояву захворювання) захворювань шкіри, ран і/або порушення загоєння ран, включаючи, але не обмежуючись тільки ними, захворювання, асоційовані з діабетом.

10 У даному винаході, крім того, пропонується інгібітор ДПП-4, як визначено у даному контексті, для лікування й/або профілактики (включаючи профілактику або вповільнення розвитку або зниження прогресування або зниження частоти захворювання або вповільнення прояву захворювання) хронічної виразки шкіри, ран або виразок, деструктивного запального процесу у рані (наприклад, інфільтрація нейтрофілів), уповільнення або порушення процесу загоєння ран або зрощення рани, або порушення процесу регенерації, формування або ремоделювання

15 тканини, насамперед у хворих діабетом.

У даному винаході, крім того, пропонується інгібітор ДПП-4, як визначено у даному контексті, для зменшення розміру рани й/або для поліпшення процесу зрощення ран, насамперед асоційованих із діабетом.

20 У даному винаході, крім того, пропонується інгібітор ДПП-4, як визначено у даному контексті, для поліпшення процесу епітелізації рани, морфології рани й/або регенерації тканин, насамперед асоційованих із діабетом.

У даному винаході, крім того, пропонується інгібітор ДПП-4, як визначено у даному контексті, для прискорення нео- або реепітелізації ран, насамперед асоційованих із діабетом.

25 У даному винаході, крім того, пропонується інгібітор ДПП-4, як визначено у даному контексті, для зниження деструктивних процесів у рані, наприклад, для зниження числа поліморфноядерних нейтрофілів (ПМЯН) у ранах, насамперед асоційованих із діабетом.

У даному винаході, крім того, пропонується інгібітор ДПП-4, як визначено у даному контексті, для лікування й/або профілактики (включаючи зниження ризику розвитку або прогресування) метаболічних розладів або захворювань, насамперед діабету (насамперед діабету типу 2), у

30 пацієнтів, що страждають від захворювань шкіри або включених у групу ризику захворювань шкіри, ран і/або порушення або погіршення загоєння ран (насамперед ран, асоційованих із діабетом), наприклад, описаних у даному контексті (наприклад, хронічна виразка шкіри, рани або виразки, деструктивні процеси у рані (наприклад, інфільтрація нейтрофілів), уповільнення або порушення процесу загоєння ран або зрощення рани, або порушення процесу регенерації, формування або ремоделювання тканини).

35 Більше того, в іншому об'єкті даного винаходу пропонується інгібітор ДПП-4, як визначено у даному контексті, для одержання лікарського засобу одного або більше наступних призначень:

40 - профілактика, зниження прогресування, уповільнення розвитку або лікування метаболічних розладів або захворювань, таких як, наприклад, цукровий діабет типу 1, цукровий діабет типу 2, порушена толерантність до глюкози (ПТГ), порушення рівня глюкози у крові натще (ПГН), гіперглікемія, постпрандіальна гіперглікемія, надлишкова маса тіла, ожиріння, дисліпідемія, гіперліпідемія, гіперхолестеринемія, артеріальна гіпертензія, атеросклероз, дисфункція ендотелію, остеопороз, хронічне системне запалення, ретинопатія, нейропатія, нефропатія й/або метаболічний синдром,

45 - поліпшення глікемічного контролю й/або зниження рівня глюкози у плазмі крові натще, постпрандіальної глюкози у плазмі й/або глікозильованого гемоглобіну HbA1c,

- профілактика, зниження, уповільнення або обіг прогресування порушеної толерантності до глюкози (ПТГ), порушення рівня глюкози у крові натще (ПГН), резистентності до інсуліну й/або станів від метаболічного синдрому до цукрового діабету типу 2,

50 - профілактика, зниження ризику розвитку, зниження прогресування, зниження інтенсивності симптомів або лікування ускладнень при цукровому діабеті, таких як мікро- і макросудинні захворювання, такі як нефропатія, мікро- або макроальбумінурія, протеїнурія, ретинопатія, катаракта, невропатія, порушення когнітивної здатності або погіршення пам'яті, нейродегенеративні або когнітивні розлади, серцево-судинні захворювання або цереб्रो-судинні захворювання, ішемія тканин, діабетична стопа або виразка, атеросклероз, гіпертензія, ендотеліальна дисфункція, інфаркт міокарда, гострий коронарний синдром, нестабільна стенокардія, стабільна стенокардія, окклюзійне захворювання периферичних артерій, кардіоміопатія, серцева недостатність, порушення серцевого ритму, судинний рестеноз і/або інсульт,

55

- зменшення маси тіла або профілактика збільшення маси тіла або прискорення зниження маси тіла,

- профілактика, зниження, уповільнення розвитку або лікування дегенерації бета-клітин підшлункової залози й/або зниження функціонування бета-клітин підшлункової залози й/або поліпшення й/або відновлення функціональності бета-клітин підшлункової залози й/або стимуляція й/або відновлення функціональності секреції інсуліну підшлунковою залозою,

- профілактика, зниження, уповільнення прояву симптомів або лікування неалкогольної жирової дистрофії печінки (НАЖДП), включаючи печіночний стеатоз, неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) і/або фіброз печінки,

- профілактика, зниження прогресування, уповільнення прояву симптомів або лікування діабету типу 2 у пацієнтів, які не піддаються первинному або вторинному лікуванню стандартними (пероральними) антигіперглікемічними засобами у режимі моно- або комбінованої терапії,

- зниження дози стандартних антигіперглікемічних лікарських засобів, необхідних для забезпечення сприятливого терапевтичного ефекту,

- зниження ризику прояву негативних ефектів, пов'язаних із прийомом стандартних (пероральних або непероральних) антигіперглікемічних лікарських засобів, і/або

- підтримка й/або поліпшення чутливості до інсуліну й/або лікування або профілактика гіперінсулінемії й/або резистентності до інсуліну, насамперед у пацієнтів, що страждають від захворювань шкіри (або включених у групу ризику), рани й/або порушення або погіршення загоєння ран, насамперед асоційованих із діабетом, наприклад, будь-які з описаних у даному контексті ран або захворювань шкіри (наприклад, хронічна виразка шкіри, рани або виразки, деструктивний процес у рані (наприклад, інфільтрація нейтрофілів), уповільнення або порушення процесу загоєння ран або зрощення рани, або порушення процесу регенерації, формування або ремоделювання тканини), необов'язково у комбінації з однією або більше інших активних сполук, наприклад, описаних у даному контексті.

У даному винаході, крім того, пропонується фармацевтична композиція для застосування при загоєнні ран, насамперед у хворих діабетом, причому зазначена фармацевтична композиція містить інгібітор ДПП-4, як визначено у даному контексті, і необов'язково один або більше фармацевтично прийнятних носіїв і/або розріджувачів.

У даному винаході, крім того, пропонується фіксована або нефіксована комбінація, включаючи набір компонентів для застосування при загоєнні ран, насамперед у хворих діабетом, причому зазначена комбінація містить інгібітор ДПП-4, як визначено у даному контексті, і одну або більше інших активних сполук, наприклад, описаних у зазначеному контексті.

В іншому варіанті даного винаходу пропонується застосування інгібітора ДПП-4, як визначено у даному контексті, необов'язково у комбінації з однією або більше інших активних сполук, таких як, наприклад, будь-яка з описаних у даному контексті сполук для одержання фармацевтичної композиції, призначеної для загоєння ран, насамперед у хворих діабетом.

У даному винаході, крім того, пропонується фармацевтична композиція для застосування при загоєнні ран, насамперед у хворих діабетом, причому зазначена фармацевтична композиція містить інгібітор ДПП-4, як визначено у даному контексті, і необов'язково у комбінації з однією або більше інших активних сполук, таких як, наприклад, будь-яка з описаних у даному контексті, наприклад, для роздільного, послідовного, одночасного, паралельного або почергового застосування активних інгредієнтів.

У даному винаході, крім того, пропонується спосіб лікування ран, насамперед у хворих діабетом, причому зазначений спосіб полягає у введенні суб'єктові (насамперед, людині), яка потребує такого лікування, ефективної кількості інгібітора ДПП-4, як визначено у даному контексті, необов'язково окремо або у комбінації, наприклад, окремо, послідовно, одночасно або почергово у суміші з ефективною кількістю однієї, двох або більше інших активних сполук, таких як, наприклад, будь-яка з описаних у даному контексті.

В одному варіанті даного винаходу пропонуються інгібітори ДПП-4, які проявляють - крім глікемічної дії - спрямований сприятливий (наприклад, підвищений глікемічний) ефект на процес загоєння рани у суб'єктів, що страждають від діабету типу 2. Крім поліпшення глікемічного контролю, зазначені інгібітори ДПП-4 можна використовувати для забезпечення додаткового терапевтичного впливу на пацієнтів, включених у групу ризику захворювань шкіри, ран і/або порушення або вповільнення загоєння ран.

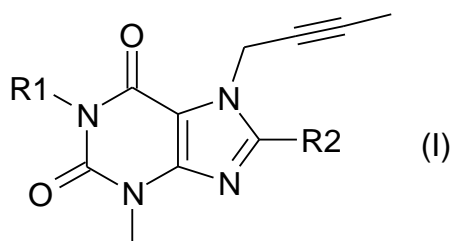
В іншому варіанті даного винаходу до пацієнтів, насамперед, до пацієнтів зі шкірними захворюваннями, ранами й/або порушеннями загоєння ран пропонується спосіб лікування захворювань шкіри, ран і/або порушення загоєння ран, насамперед асоційованих із діабетом, у

пацієнтів, що страждають (або включених у групу ризику), яких можна лікувати способом за винаходом, відносяться, але не обмежуючись тільки ними, хворі діабетом, для яких терапія зі застосуванням метформіну не показана через непереносимість або наявність протипоказань до застосування метформіну, і/або пацієнти, що страждають від захворювання нирок, ниркової дисфункції, ниркової недостатності, наприклад, пацієнти із нирковою недостатністю у легкому, помірному або важкому ступені ниркової недостатності або у кінцевій стадії хронічної ниркової недостатності, і/або нефропатією, мікро- або макроальбумінурією або протеїнурією).

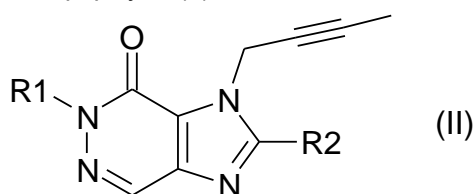
Фахівцеві у даній області представляються очевидними інші об'єкти винаходу на підставі вищевикладеного й наступних зауважень.

Інгібітор ДПП-4 за даним винаходом включає, але не обмежуючись тільки ними, будь-який з інгібіторів ДПП-4, описаних у даному контексті, переважно перорально активних інгібіторів ДПП-4.

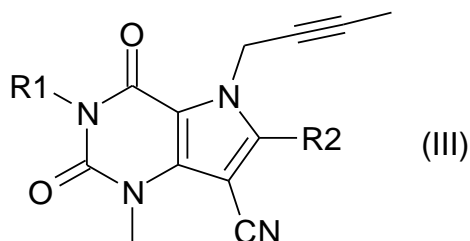
У першому варіанті здійснення даного винаходу (варіант А), інгібітор ДПП-4 означає будь-який інгібітор формули (I)



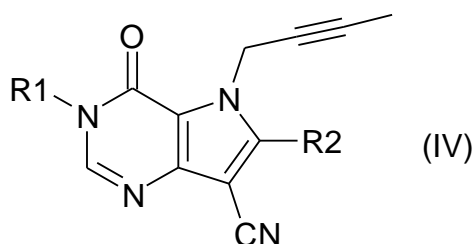
або формули (II)



або формули (III)



або формули (IV)

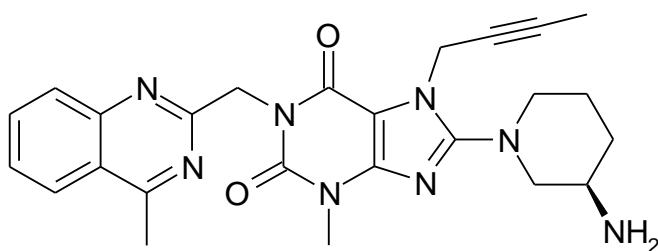


де R1 означає ([1,5]нафтиридин-2-іл)метил, (хіназолін-2-іл)метил, (хіноксалін-6-іл)метил, (4-метилхіназолін-2-іл)метил, 2-ціанобензил, (3-ціанохінолін-2-іл)метил, (3-ціанопіридин-2-іл)метил, (4-метилпіримідин-2-іл)метил або (4,6-диметилпіримідин-2-іл)метил, а R2 означає 3-(R)-амінопіридин-1-іл, (2-аміно-2-метилпропіл)метиламіно або (2-(S)-амінопропіл)метиламіно або їх фармацевтично прийнятну сіль.

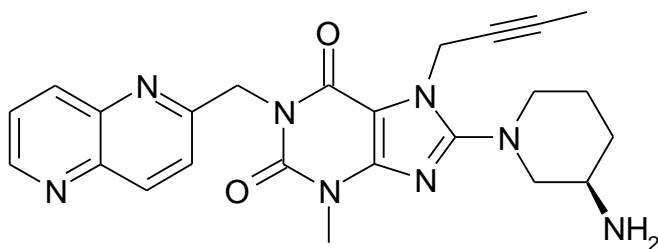
У другому варіанті здійснення даного винаходу (варіант В) інгібітор ДПП-4 вибирають з групи, що включає ситагліптин, вілдагліптин, саксагліптин, алогліптин,

(2S)-1-[[2-(5-метил-2-фенілоксазол-4-іл)етиламіно]ацетил]піролідин-2-карбонітрил,
(2S)-1-[[1,1-диметил-3-(4-піридин-3-ілімідазол-1-іл)пропіламіно]ацетил] піролідин-2-карбонітрил,

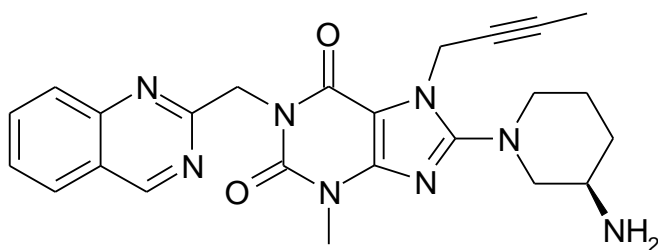
(S)-1-((2S,3S,11bS)-2-аміно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піrido[2,1-a]ізохінолін-3-іл)-4-фторметилпіролідін-2-он,
 (3,3-дифторпіролідін-1-іл)-((2S,4S)-4-(4-(піримідин-2-іл)піперазин-1-іл)піролідін-2-іл)метанон,
 5 (1-((3S,4S)-4-аміно-1-(4-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-1,3,5-триазин-2-іл)піролідін-3-іл)-5,5-дифторпіперидин-2-он,
 (2S,4S)-1-{2-[(3S,1R)-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ілметил)циклопентиламіно]ацетил}-4-фторпіролідін-2-карбонітрил,
 (R)-2-[6-(3-амінопіперидин-1-іл)-3-метил-2,4-діоксо-3,4-дигідро-2H-піримідин-1-ілметил]-4-фторбензонітрил,
 10 бісдиметиламід 5-((S)-2-[2-((S)-2-ціанопіролідін-1-іл)-2-оксоетиламіно]пропіл)-5-(1H-тетразол-5-іл)-10,11-дигідро-5H-добензо[a,d]циклогептен-2,8-дикарбонової кислоти,
 3-((2S,4S)-4-[4-(3-метил-1-феніл-1H-піразол-5-іл)піперазин-1-іл]піролідін-2-ілкарбоніл)тіазолідин,
 15 [(2R)-1-[(3R)-піролідін-3-іламіно]ацетил]піролідін-2-іл]боронова кислота,
 (2S,4S)-1-[2-[(4-етоксикарбонілбіцикло[2.2.2]окт-1-ил)аміно]ацетил]-4-фторпіролідін-2-карбонітрил,
 2-((6-[(3R)-3-аміно-3-метилпіперидин-1-іл]-1,3-диметил-2,4-діоксо-1,2,3,4-тетрагідро-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл)метил)-4-фторбензонітрил і
 20 6-[(3R)-3-амінопіперидин-1-іл]-5-(2-хлор-5-фторбензил)-1,3-диметил-1,5-дигідро-піроло[3,2-d]піримідин-2,4-діон,
 або їх фармацевтично прийнятну сіль.
 Відповідно до першого варіанта (варіант А), кращі інгібітори ДПП-4 включають будь-які або всі наступні сполуки та їх фармацевтично прийнятні солі:
 25 1-[(4-Метилхіназолін-2-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-((R)-3-амінопіперидин-1-іл)ксантин (див. WO 2004/018468, приклад 2(142)):



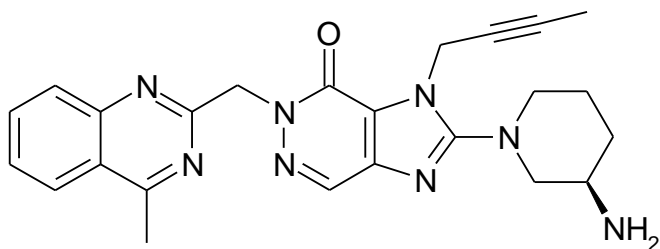
1-[(1,5)Нафтиридин-2-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-((R)-3-амінопіперидин-1-іл)ксантин (див. WO 2004/018468, приклад 2(252)):



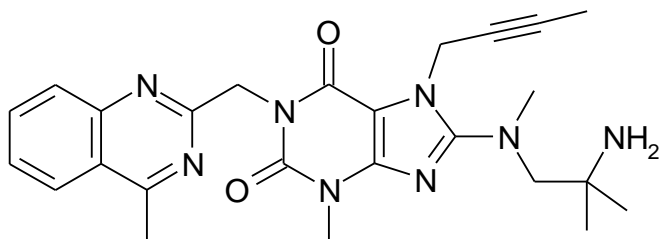
30 1-[(Хіназолін-2-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-((R)-3-амінопіперидин-1-іл)ксантин (див. WO 2004/018468, приклад 2(80)):



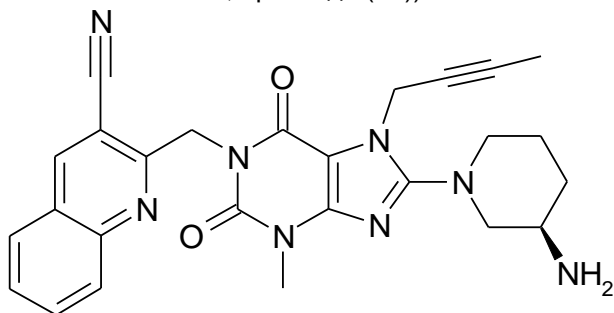
35 2-((R)-3-Амінопіперидин-1-іл)-3-(бут-2-иніл)-5-(4-метилхіназолін-2-ілметил)-3,5-дигідроімідазо[4,5-d]піридазин-4-он (див. WO 2004/050658, приклад 136):



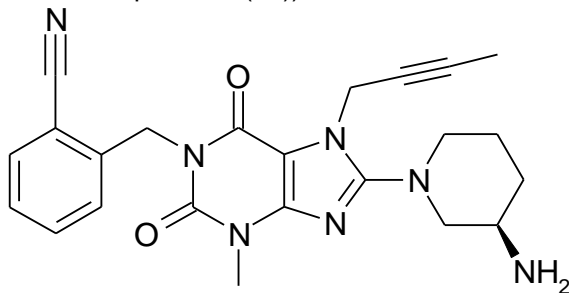
1-[(4-Метилхіназолін-2-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-[(2-аміно-2-метилпропіл)метиламіно]ксантин (див. WO 2006/029769, приклад 2(1)):



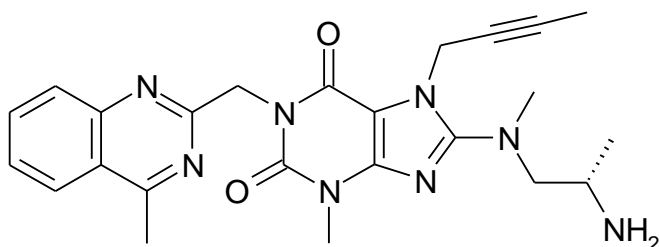
5 1-[(3-Ціанохінолін-2-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-((R)-3-амінопіперидин-1-іл)ксантин (див. WO 2005/085246, приклад 1(30)):



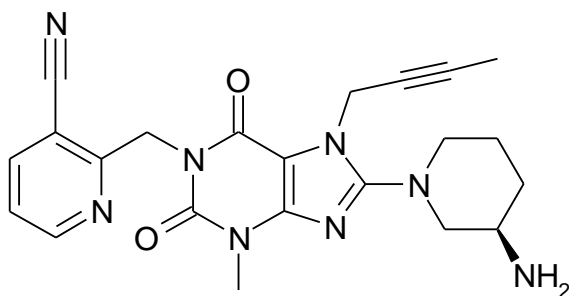
1-(2-Ціанобензил)-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-((R)-3-амінопіперидин-1-іл)ксантин (див. WO 2005/085246, приклад 1(39)):



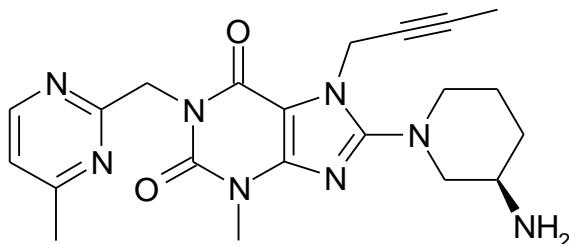
10 1-[(4-Метилхіназолін-2-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-[(S)-(2-амінопропіл)метиламіно]ксантин (див. WO 2006/029769, приклад 2(4)):



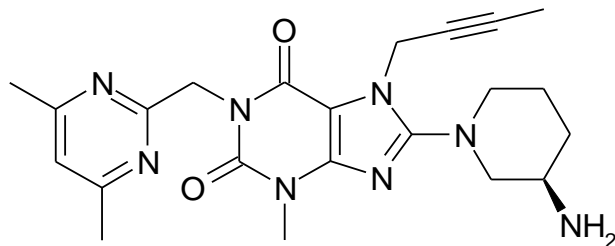
15 1-[(3-Ціанопіридин-2-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-((R)-3-амінопіперидин-1-іл)ксантин (див. WO 2005/085246, приклад 1(52)):



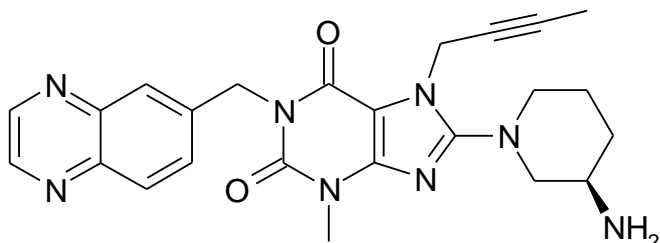
1-[(4-Метилпіримідин-2-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-((R)-3-амінопіперидин-1-іл)ксантин (див. WO 2005/085246, приклад 1(81)):



5 1-[(4,6-Диметилпіримідин-2-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-((R)-3-амінопіперидин-1-іл)ксантин (див. WO 2005/085246, приклад 1(82)):



1-[(Хіноксалін-6-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-((R)-3-амінопіперидин-1-іл)ксантин (див. WO 2005/085246,приклад 1(83)):



10

Зазначені інгібітори ДПП-4 відрізняються від структурно родинних інгібіторів ДПП-4 тим, що вони характеризуються як винятковою ефективністю, так і тривалою дією зі сприятливими фармакологічними властивостями, селективністю до рецептора й сприятливим профілем побічних ефектів, або забезпечують несподівані терапевтичні ефекти або поліпшення дії у комбінації з іншими фармацевтично активними сполуками. Одержання таких інгібіторів описане у цитованих публікаціях.

15

Більше кращим інгібітором ДПП-4 серед вищезгаданих інгібіторів ДПП-4 у варіанті А за даним винаходом є 1-[(4-метилхіназолін-2-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-((R)-3-амінопіперидин-1-іл)ксантин, насамперед у формі вільної основи (інша назва ВІ 1356).

20

Якщо не зазначене інше, відповідно до даного винаходу варто розуміти, що визначення активних сполук (включаючи інгібітори ДПП-4), описаних у даному контексті, також включають їх фармацевтично прийнятні солі, а також гідрати, сольвати й поліморфні солі. Кращими солями, гідратами й поліморфними формами є форми, описані у даному контексті.

25

Відповідно до варіанта А способи одержання інгібіторів ДПП-4 є відомими фахівцям у даній області. Насамперед, інгібітори ДПП-4 відповідно до варіанта А за даним винаходом одержують з використанням відомих методів синтезу, описаних у літературі. Наприклад, похідні пурину формули (I) можна одержувати, як описано у заявках WO 2002/068420, WO 2004/018468, WO 2005/085246, WO 2006/029769 або WO 2006/048427, які у повному обсязі включені у даний опис винаходу як посилання.

Похідні пурину формули (II) можна одержувати, як описано, наприклад, у заявках WO 2004/050658 або WO 2005/110999, які у повному обсязі включені у даний опис винаходу як посилання.

5 Похідні пурину формули (III) і (IV) можна одержувати, як описано, наприклад, у заявках WO 2006/068163, WO 2007/071738 або WO 2008/017670, які у повному обсязі включені у даний винахід як посилання.

Одержання інгібіторів ДПП-4, які докладно описані вище, описане у цитованих публікаціях.

10 Поліморфні кристалічні модифікації й композиції деяких інгібіторів ДПП-4 описані у заявках 2007/128721 і WO 2007/128724, відповідно, які у повному обсязі включені у даний опис винаходу як посилання. Комбінації окремих інгібіторів ДПП-4 і метформіну або інших компонентів комбінації описані у патенті РСТ/EP2009053978, які у повному обсязі включені у даний опис винаходу. Типові дози подвійної комбінації BI 1356/метформін становлять 2,5/500 мг, 2,5/850 мг і 2,5/1000 мг.

15 Відповідно до варіанта В використовують відомі методи синтезу інгібіторів ДПП-4, описані у науковій літературі й/або опублікованих патентних документах, насамперед цитованих у даному контексті.

20 У фармацевтиці для введення теплокровним хребетним, насамперед людині, сполуки за даним винаходом використовують у дозах від 0,001 до 100 мг/кг маси тіла, переважно 0,1-15 мг/кг, у кожному випадку від 1 до 4 разів на добу. З цією метою, сполуки, необов'язково у комбінації з іншими активними сполуками, можна включати у суміші з одним і більше інертними стандартними носіями й/або розріджувачами, такими як, наприклад, кукурудзяний крохмаль, лактоза, глюкоза, мікрокристалічна целюлоза, стеарат магнію, полівінілпіролідон, лимонна кислота, винна кислота, вода, вода/етанол, вода/гліцерин, вода/сорбіт, вода/поліетиленгліколь, пропіленгліколь, цетилстеариловий спирт, карбоксиметилцелюлоза або похідні жирів, такі як тверді жири або їхні придатні суміші, у звичайні галенові препарати, такі як таблетки або 25 таблетки з покриттям, капсули, порошки, суспензії або супозиторії.

30 Фармацевтичні композиції за даним винаходом, що включають інгібітори ДПП-4, як визначено у даному контексті, можна одержувати за відомими методиками з використанням фармацевтично прийнятних ексципієнтів, як описано у даному винаході. Приклади таких ексципієнтів включають, але не обмежуючись тільки ними, розріджувачі, сполучні, носії, наповнювачі, змазуючі речовини, поліпшувачі текучості, сповільнювачі кристалізації, дезінтегруючі агенти, солюбілізатори, барвники, регулятори pH, ПАР й емульгатори.

35 В одному варіанті інгібітор ДПП-4 за даним винаходом призначений переважно для перорального застосування й переважно у таблетованій формі. Такі таблетки звичайно містять активні інгредієнт(и) і один або більше розріджувачів, наповнювачів й/або носіїв, і необов'язково одну або більше сполучних речовин, одну або більше змазуючих речовин, один або більше дезінтегруючих агентів, й/або один або більше ковзних агентів, а також, при необхідності, і плівкові покриття.

40 Приклади придатних розріджувачів для сполук відповідно до варіанта А включають порошкоподібну целюлозу, гідрофосфат кальцію, еритрит, гідроксипропілцелюлозу з низьким ступенем заміщення, маніт, попередньо желатинізований крохмаль або ксиліт. Серед розріджувачів насамперед кращі маніт, гідроксипропілцелюлоза з низьким ступенем заміщення й попередньо желатинізований крохмаль.

45 Приклади придатних змазуючих речовин для сполук відповідно до варіанта А включають тальк, поліетиленгліколь, бегенат кальцію, стеарат кальцію, гідроване касторове масло або стеарат магнію. Серед змазуючих речовин насамперед кращий стеарат магнію.

50 Приклади придатних сполучних речовин для сполук відповідно до варіанта А включають коповідон (співполімери вінілпіролідону та інших вінілпохідних), гідроксипропілметилцелюлозу (ГПМЦ), гідроксипропілцелюлозу (ГПЦ), полівінілпіролідон (повідон), попередньо желатинізований крохмаль або гідроксипропілцелюлозу з низьким ступенем заміщення (НЗ-ГПЦ). Серед сполучних речовин насамперед кращий коповідон і пептизований крохмаль.

Приклади придатних дезінтегруючих агентів для сполук відповідно до варіанта А включають кукурудзяний крохмаль або кросповідон. Серед дезінтегруючих агентів насамперед кращий кукурудзяний крохмаль.

55 Придатні способи одержання фармацевтичних композицій інгібіторів ДПП-4 відповідно до варіанта А за даним винаходом включають

- пряме таблетування з порошкоподібною суміші активної сполуки й придатних ексципієнтів для таблетування,
- грануляцію з відповідними ексципієнтами й змішування з відповідними ексципієнтами з наступним таблетуванням, а також нанесення плівкових покриттів, або 60

- у пакування порошкоподібних сумішей або гранул у капсули.

Придатні способи грануляції включають

- вологу грануляцію при інтенсивному перемішуванні з наступним сушінням у псевдозрідженому шарі,

5 - грануляцію в одному реакторі,

- грануляцію у псевдозрідженому шарі, або

- суху грануляцію (наприклад, з використанням ротаційного ущільнення) з придатними ексципієнтами з наступним таблетуванням або упакуванням у капсули.

10 Типова композиція, призначена переважно для перорального застосування (насамперед у таблетованій формі) інгібітора ДПП-4 відповідно до варіанта А даного винаходу, включає маніт як перший розріджувач, попередньо желатинізований крохмаль як другий розріджувач із додатковими сполучними властивостями, сполучний агент коповідон, дезінтегруючий агент кукурудзяний крохмаль і стеарат магнію як змазувальна речовина, при цьому коповідон і/або кукурудзяний крохмаль є необов'язковими агентами.

15 Відповідно до іншого варіанта інгібітор ДПП-4 за даним винаходом призначений для місцевого застосування, наприклад, у формі мазі. Такий місцевий лікарський засіб звичайно включає активні інгредієнт(и) і придатні носії, призначені для місцевого застосування, такі як, наприклад, гліцериди, напівсинтетичні й синтетичні гліцериди, гідровані масла, рідкі воски, вазелінові масла, рідкі жирні спирти, стероли, поліетиленгліколи й/або похідні целюлози.

20 Докладний опис лікарських форм, комбінацій і введення інгібіторів ДПП-4 за даним винаходом наведено у науковій літературі й/або опублікованих патентних документах, насамперед цитованих у даному контексті.

Відповідно до першого варіанта (варіант А) типові дози інгібітора ДПП-4 при внутрішньовенному введенні відповідно до варіанта А даного винаходу становлять від 0,1 мг до 10 мг, переважно від 0,25 мг до 5 мг, і при пероральному введенні становлять від 0,5 мг до 100 мг, переважно від 2,5 мг до 50 мг або від 0,5 мг до 10 мг, більше переважно від 2,5 мг до 10 мг або від 1 мг до 5 мг, у кожному випадку від 1 до 4 разів на добу. Таким чином, наприклад, доза 1-[(4-метилхіназолін-2-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-(3-(R)-амінопіперидин-1-іл)ксантину при пероральному введенні становить від 0,5 мг до 10 мг одному пацієнтові на день, переважно від 2,5 мг до 10 мг або від 1 мг до 5 мг одному пацієнтові на день.

Лікарська форма фармацевтичної композиції, що включає інгібітор ДПП-4 відповідно до варіанта А, включає активний інгредієнт в інтервалі доз 0,1-100 мг. Таким чином, наприклад, типові дози 1-[(4-метилхіназолін-2-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-(3-(R)-амінопіперидин-1-іл)ксантину становлять 0,5 мг, 1 мг, 2,5 мг, 5 мг і 10 мг.

35 Відповідно до другого варіанта (варіант В) дози інгібіторів ДПП-4, описаних у даному контексті у варіанті В, для введення ссавцям, наприклад, людині, наприклад, з масою тіла приблизно 70 кг, у загальному випадку становлять від приблизно 0,5 мг до приблизно 350 мг, наприклад від приблизно 10 мг до приблизно 250 мг, переважно 20-200 мг, більше переважно 20-100 мг активного компонента суб'єктові на добу, або від приблизно 0,5 мг до приблизно 20 мг, переважно 2,5-10 мг суб'єктові на добу, причому дозу переважно ділять на 1 - 4 однократні дози, наприклад, рівні дози. Однократні дози містять, наприклад, 10, 25, 40, 50, 75, 100, 150 і 200 мг активного компонента - інгібітора ДПП-4.

Доза інгібітора ДПП-4 - ситагліптину звичайно становить від 25 до 200 мг активного інгредієнта. Рекомендована доза ситагліптину становить 100 мг у розрахунку на активний агент (вільна безводна основа) один раз на добу. Стандартні дози вільної безводної основи ситагліптину (активний компонент) становлять 25, 50, 75, 100, 150 і 200 мг. Кращі однократні дози ситагліптину (наприклад, в одній таблетці) становлять 25, 50 і 100 мг. Еквівалентна кількість моногідрату фосфату ситагліптину у розрахунку на вільну безводну основу ситагліптину, яка використовується у фармацевтичних композиціях, становить 32,13, 64,25, 96,38, 128,5, 192,75, і 257 мг, відповідно. Оптимізовані дози ситагліптину для пацієнтів із нирковою недостатністю становлять 25 і 50 мг. Типові дози подвійної комбінації ситагліптин/метформін становлять 50/500 мг і 50/1000 мг.

Інтервал доз інгібітора ДПП-4 - вілдагліптину становить звичайно від 10 до 150 мг на день, насамперед від 25 до 150 мг, від 25 до 100 мг або від 25 до 50 мг або від 50 до 100 мг на добу. Типові приклади добових пероральних доз становлять 25, 30, 35, 45, 50, 55, 60, 80, 100 або 150 мг. В іншому більше кращому об'єкті, добова доза вілдагліптину може становити від 25 до 150 мг або від 50 до 100 мг. В іншому більше кращому об'єкті, добова доза вілдагліптину може становити 50 або 100 мг. Введення активного інгредієнта можна проводити до 3 разів на добу, переважно один або два рази на добу. Краща доза вілдагліптину становить 50 мг або 100 мг. Типова доза подвійної комбінації вілдагліптин/метформін становить 50/850 мг і 50/1000 мг.

Алогліптин можна вводити пацієнтові у добовій дозі від 5 мг/добу до 250 мг/добу, необов'язково від 10 мг до 200 мг, необов'язково від 10 мг до 150 мг і необов'язково від 10 мг до 100 мг алогліптину (у кожному випадку у розрахунку на молекулярну масу вільної основи алогліптину). Таким чином, дози, які можна вводити, включають, але не обмежуючись тільки

ними, 10 мг, 12,5 мг, 20 мг, 25 мг, 50 мг, 75 мг і 100 мг алогліптину на добу. Алогліптин можна вводити у формі вільної основи або у вигляді фармацевтично прийнятної солі.

Саксагліптин можна вводити пацієнтові у добовій дозі від 2,5 мг/добу до 100 мг/добу, необов'язково від 2,5 мг до 50 мг. Дози, які можна вводити, включають, але не обмежуючись тільки ними, 2,5 мг, 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 30 мг, 40 мг, 50 мг і 100 мг саксагліптину на добу.

Типова доза подвійної комбінації саксагліптин/метформін становить 2,5/500 мг і 2,5/1000 мг.

В одному спеціальному варіанті інгібітори ДПП-4 за даним винаходом включають інгібітори ДПП-4, які вводять перорально і які проявляють терапевтичну активність при низьких дозах, наприклад, пероральна доза становить < 100 мг або < 70 мг одному пацієнтові на добу, переважно < 50 мг, більше переважно < 30 мг або < 20 мг, ще більше переважно від 1 мг до 10 мг, насамперед від 1 мг до 5 мг (більше переважно 5 мг) одному пацієнтові на добу (при необхідності дозу ділять на 1 - 4 однократні дози, насамперед на 1 або 2 однократні дози, переважно рівні, і вводять перорально один або 2 рази на добу (більше переважно 1 раз на добу), переважно у будь-який час доби, під час їжі або між прийомами їжі. Так, наприклад, добову пероральну дозу 5 мг BI 1356 можна вводити один раз на добу (тобто 5 мг BI 1356 один раз на добу) або двічі на добу (тобто 2,5 мг BI 1356 двічі на добу), у будь-який час доби, під час їжі або між прийомами їжі.

Насамперед кращим інгібітором ДПП-4 за даним винаходом є 1-[(4-метилхіназолін-2-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-(3-(R)-амінопіперидин-1-іл)ксантин (інша назва BI 1356). BI 1356 характеризується високою ефективністю, тривалістю дії протягом 24 год і широким терапевтичним вікном. У пацієнтів із діабетом типу 2, яким вводили пероральні дози 1, 2,5, 5 або 10 мг BI 1356 один раз на добу протягом 12 діб, BI 1356 проявляє сприятливі фармакодинамічний і фармакокінетичний профілі (див., наприклад, табл. 1 нижче), при цьому швидко досягається стабільний стан (наприклад, досягається стабільний стан рівнів у плазмі крові (концентрація у плазмі у день 13 дорівнює > 90% предози) у період між другим і п'ятим днями лікування у всіх групах), низький ступінь накопичення (наприклад, середнє відношення показника $R_{A,AUC} \leq 1,4$ при дозах більше 1 мг) і тривале стабільне інгібування ДПП-4 (наприклад, практично повне інгібування (> 90%) ДПП-4 при введенні у дозах 5 мг і 10 мг, тобто інгібування становить 92,3 і 97,3% у стабільному стані й, відповідно, інгібування становить >80% через 24 год після введення лікарського засобу), а також значне зниження зміни рівня постпрандіальної глюкози у крові протягом 2 год, що становить $\geq 80\%$ (вже у день 1) при введенні у дозах $\geq 2,5$ мг, і сумарна кількість вихідного інгібітора у сечі у день 1 становить менше 1% введеної дози й збільшується на рівні приблизно 3-6% на день 12 (нирковий кліренс $CL_{R,ss}$ становить від приблизно 14 до приблизно 70 мл/хв при введенні пероральних доз, наприклад, при введенні у дозі 5 мг нирковий кліренс становить приблизно 70 мл/хв). При введенні пацієнтам із діабетом типу 2 BI 1356 проявляє порівнянну з плацебо безпеку й переносимість. У низьких дозах приблизно ≥ 5 мг, BI 1356 є надійним ефективним пероральним лікарським засобом, що забезпечує інгібування ДПП-4 протягом 24 год. При введенні у терапевтичних пероральних дозах, BI 1356 головним чином виводиться через печінку й лише невелика кількість (приблизно < 7% від введеної пероральної дози) через нирки. BI 1356 в основному виводиться у незміненому вигляді з жовчю. Частка BI 1356, яка виводиться через нирки, збільшується лише трохи протягом часу й таким чином, при збільшенні дози не виникає необхідність у коректуванні дози BI 1356 залежно від функції нирок у пацієнта. Виведення BI 1356 не через нирки у комбінації з його низьким ступенем накопичення й широким інтервалом безпеки є значною перевагою для популяції пацієнтів, у яких переважає ниркова недостатність й діабетична нефропатія.

Таблиця 1

Геометричне середнє (геом.ср.) і геометричне стандартне відхилення (геом. СВ)
фармакокінетичних показників ВІ 1356 у стабільному стані (день 12)

Параметр	1 мг геом.ср. (геом. СВ)	2,5 мг геом.ср. (геом. СВ)	5 мг геом.ср. (геом. СВ)	10 мг геом.ср. (геом. СВ)
AUC ₀₋₂₄ [нмоль·год/л]	40,2 (39,7)	85,3 (22,7)	118 (16,0)	161 (15,7)
AUC _{T,ss} [нмоль·год/л]	81,7 (28,3)	117 (16,3)	158 (10,1)	190 (17,4)
C _{макс} [нмоль/л]	3,13 (43,2)	5,25 (24,5)	8,32 (42,4)	9,69 (29,8)
C _{макс,ss} [нмоль/л]	4,53 (29,0)	6,58 (23,0)	11,1 (21,7)	13,6 (29,6)
t _{макс} * [год]	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 _{макс,ss} * [год]	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 _{½,ss} [год]	121 (21,3)	113 (10,2)	131 (17,4)	130 (11,7)
Накопичення t _½ [год]	23,9 (44,0)	12,5 (18,2)	11,4 (37,4)	8,59 (81,2)
R _{A,Cмакс}	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/в	0,139 (51,2)	0,453 (125)	0,919 (115)
fe _{T,ss} [%]	3,34 (38,3)	3,06 (45,1)	6,27 (42,2)	3,22 (34,2)
CL _{R,ss} [мл/хв]	14,0 (24,2)	23,1 (39,3)	70 (35,0)	59,5 (22,5)

* середня величина й діапазон [мін-макс]

н/в - не визначали, тому що більшість значень перебуває нижче межі чутливості методу аналізу

Тому що в одного пацієнта можуть одночасно розвиватися різні функціональні порушення метаболізму, у більшості випадків доводиться комбінувати різні активні агенти один із одним. Таким чином, наприклад, залежно від діагностуемого функціонального порушення, ефективність лікування можна підвищити, комбінуючи інгібітор ДПП-4 з активними сполуками, які звичайно використовуються для лікування відповідних порушень, такими як, наприклад, одна або більше активних сполук, вибраних із інших антидіабетичних засобів, насамперед активних сполук, які знижують рівень цукру у крові або рівень ліпідів у крові, підвищують рівень ЛПВЩ у крові, знижують артеріальний тиск, або які призначені для лікування атеросклерозу або ожиріння.

Насамперед згідно з даним винаходом необов'язково крім інших компонентів комбінації, інгібітор ДПП-4 можна комбінувати з одним або більше лікарських засобів, які звичайно використовують для лікування ран, у тому числі хронічних.

Інгібітори ДПП-4, описані вище, крім їхнього застосування у монотерапії, можна також використовувати у комбінації з іншими активними сполуками, що дозволяє підвищити ефективність лікування. Зазначену комбіновану терапію можна проводити з використанням вільної комбінації сполук або фіксованої комбінації, наприклад, у формі таблеток або капсул.

Фармацевтичні композиції необхідних компонентів комбінації можуть являти собою комерційні фармацевтичні композиції, або їх можна одержувати за стандартними методиками. Активні сполуки, що входять до складу комерційних композицій, описані у численних публікаціях

рівня техніки, наприклад, у переліку лікарських засобів у щорічному довіднику "Rote Liste ®" федеральної асоціації фармацевтичної промисловості, або у щорічно оновлюваному довіднику лікарських засобів за даними фірм-виробників "Physicians' Desk Reference".

Приклади антидіабетичних компонентів комбінації включають метформін, сульфонілсечовини, такі як глібенкламід, толбутамід, глімепірид, гліпізид, гліквідон, гліборнурид і гліклазид, натеглілід, репаглілід, тiazолідиндіони, такі як розиглітазон і піоглітазон, модулятори гамма-PPAR, такі як метаглідази, антагоністи гамма-PPAR, такі як GI 262570, агоністи гамма-PPAR, модулятори гамма/альфа-PPAR, такі як тезаглітазар, мураглітазар, алеглітазар, індеглітазар, AVE0897 і KRP297, модулятори гамма/альфа/дельта-PPAR, активатори AMPK, такі як AICAR, інгібітори ацетил-KoA-карбоксилази (ACC1 і ACC2), інгібітори діацилгліцеринацетилтрансферази (DGAT), агоністи бета-клітин підшлункової залози GCRP, такі як агоністи рецепторів SMT3 і GPR119, інгібітори 11 β -HSD, агоністи або аналоги FGF19, блокатори альфа-глюкозидази, такі як акарбоза, воглібоза й міглітол, антагоністи альфа-2, інсулін і аналоги інсуліну, такі як інсулін людини, інсулін ліспро, інсулін глузілін, р-ДНК-інсулін аспарт, інсулін NPH, інсулін детермір, цинкова суспензія інсуліну й інсулін гларгін, шлунковий інгібіторний поліпептид (GIP), прамлінтид, давалінтид, амелін і аналоги амеліну або аналоги GLP-1 і GLP-1, такі як ексендин-4, наприклад, ексенатид, ексенатид LAR, ліраглутид, таспоглутид, AVE-0010, LY-2428757, LY-2189265, семаглутид або албіглутид, інгібітори SGLT2, такі як KGT-1251, інгібітори протеїнтирозинфосфатази, інгібітори глюкоза-6-фосфатази, модулятори фруктоза-1,6-бісфосфатази, модулятори глікогенфосфорилази, антагоністи глюкагонових рецепторів, інгібітори фосфоенолпіруваткарбоксикінази (PEPCK), інгібітори піруватдегідрогеназакінази (PDK), інгібітори тирозинкінази (від 50 мг до 600 мг), такі як рецепторна кіназа PDGF (див. EP-A-564409, WO 98/35958, US 5093330, WO 2004/005281 і WO 2006/041976), модулятори глюкокінази/регуляторного білка, включаючи активатори глюкокінази, інгібітори глікогенсинтазакінази, інгібітори інозит-5-фосфатази типу 2, що містять SH2-домен (SHIP2), інгібітори IKK, такі як саліцилати у високій дозі, інгібітори JNK1, інгібітори С-тета-протеїнкінази, агоністи бета 3, такі як ритобегрон, YM 178, солабегрон, талібегрон, N-5984, GRC-1087, рафабегрон, FMP825, інгібітори альдозаредуктази, такі як AS 3201, зенарестат, фідарестат, епалрестат, ранірестат, NZ-314, CP-744809 і CT-112, інгібітори SGLT-1 або SGLT-2, такі як, наприклад, дапагліфлозин, сергліфлозин, атигліфлозин, ларнагліфлозин або канагліфлозин (або сполука формули (I-S) або (I-K) див. WO 2009/035969), інгібітори каналів KV 1,3, модулятори GPR40, інгібітори SCD-1, антагоністи CCR-2, агоністи допамінових рецепторів (бромкриптинмезилат [циклосет]) та інші інгібітори ДПП-4.

Метформін звичайно вводять у дозі від приблизно 250 мг до 3000 мг, насамперед від приблизно 500 мг до 2000 мг і аж до 2500 мг на добу, використовуючи різні курси лікування, такі як, наприклад, від приблизно 100 мг до 500 мг або від 200 мг до 850 мг (1-3 рази на добу), або від приблизно 300 мг до 1000 мг один або два рази на добу, або метформін з уповільненим вивільненням у дозах від приблизно 100 мг до 1000 мг або переважно від 500 мг до 1000 мг один або два рази на добу або від приблизно 500 мг до 2000 мг один раз на добу. Краща доза становить 250, 500, 625, 750, 850 і 1000 мг гідрохлориду метформіну.

Доза піоглітазону може становити приблизно 1 до 10 мг, 15 мг, 30 мг, або 45 мг один раз на добу.

Розиглітазон звичайно вводять у дозах від 4 до 8 мг один раз (або ділять дозу на два прийоми) на добу (типова доза становить 2, 4 і 8 мг).

Глібенкламід (глібурид) звичайно вводять у дозах від 2,5 до 20 мг один раз (або ділять дозу на два прийоми) на добу (типова доза становить 1,25, 2,5 і 5 мг) або мікронізований глібенкламід у дозах від 0,75 до 12 мг один раз (або ділять дозу на два прийоми) на добу (типова доза становить 1,5, 3, 4,5 і 6 мг).

Гліпізид звичайно вводять у дозах від 2,5 до 40 мг один раз (або ділять дозу на два прийоми) на добу (типова доза становить 5 і 10 мг), або гліпізид з уповільненим вивільненням у дозах від 5 до 20 мг один раз на добу (типова доза становить 2,5, 5 і 10 мг).

Глімепірид звичайно вводять у дозах від 1 до 8 мг один раз на добу (типова доза становить 1, 2 і 4 мг).

Подвійну комбінацію глібенкламід/метформін звичайно вводять у дозах від 1,25/250 один раз на добу до 10/1000 мг двічі на добу (типова доза становить 1,25/250, 2,5/500 і 5/500 мг).

Подвійну комбінацію гліпізид/метформін звичайно вводять у дозах від 2,5/250 до 10/1000 мг двічі на добу (типова доза становить 2,5/250, 2,5/500 і 5/500 мг).

Подвійну комбінацію глімепірид/метформін звичайно вводять у дозах від 1/250 до 4/1000 мг двічі на добу.

Подвійну комбінацію розиглітазон/глімепірид звичайно вводять у дозах від 4/1 один або два рази на добу до 4/2 мг двічі на добу (типова доза становить 4/1, 4/2, 4/4, 8/2 і 8/4 мг).

Подвійну комбінацію піоглітазон/глімепірид звичайно вводять у дозах від 30/2 до 30/4 мг один раз на добу (типова доза становить 30/4 і 45/4 мг).

5 Подвійну комбінацію розиглітазон/метформін звичайно вводять у дозах від 1/500 до 4/1000 мг двічі на добу (типова доза становить 1/500, 2/500, 4/500, 2/1000 і 4/1000 мг).

Подвійну комбінацію піоглітазон/метформін звичайно вводять у дозах від 15/500 один або два рази на добу до 15/850 мг три рази на добу (типова доза становить 15/500 і 15/850 мг).

10 Натеглілід, що підвищує секрецію інсуліну (на основі не сульфонілсечовини), звичайно вводять у дозах від 60 до 120 мг під час їжі (до 360 мг/добу, типова доза становить 60 і 120 мг), репаглілід звичайно вводять у дозах від 0,5 до 4 мг під час їжі (до 16 мг/добу, типова доза становить 0,5, 1 і 2 мг). Подвійну комбінацію репаглілід/ метформін вводять у дозі 1/500 і 2/850 мг.

15 Акарбозу звичайно вводять у дозах від 25 до 100 мг під час їжі (до 300 мг/добу, типова доза становить 25, 50 і 100 мг). Міглітол звичайно вводять у дозах від 25 до 100 мг під час їжі (до 300 мг/добу, типова доза становить 25, 50 і 100 мг).

20 Стандартні антидіабетичні й антигіперглікемічні засоби, які використовують для монотерапії або комбінованої терапії (два або три активних агенти) (додаткове або основне лікування) включають, але не обмежуючись тільки ними, метформін, сульфонілсечовини, тіазолідиндіони, глініди, блокатори альфа-глюкозидази, GLP-1 і аналоги GLP-1, а також інсулін і аналоги інсуліну, такі як сполуки, зазначені як приклади у даному контексті, включаючи їх комбінації.

25 Приклади компонентів комбінації, які знижують рівень ліпідів у крові, включають інгібітори HMG-CoA-редуктази, такі як симвастатин, аторвастатин, ловастатин, флувастатин, правастатин, пітавастатин і розувастатин, фібрати, такі як безафібрат, фенофібрат, клофібрат, гемфіброзил, етофібрат і етофілінклофібрат, нікотинову кислоту та її похідні, такі як аципімокс, агоністи альфа-PPAR, агоністи дельта-PPAR, інгібітори ацилкоферменту A/холестеринацилтрансферази (ACAT, EC 2.3.1.26), такі як авазиміб, інгібітори ресорбції холестерину, такі як езетиміб, сполуки, що зв'язуються з жовчними кислотами, такі як холестирамін, колестипол і колезевелам, інгібітори транспорту жовчних кислот, активні сполуки, що модулюють ЛПВЩ, такі як D4F, зворотній D4F, активні речовини, що модулюють LXR і FXR, інгібітори CETP, такі як торцетрапіб, JTT-705/далцетрапіб, анацетрапіб або сполука 12, описана у заявці WO 2007/005572 (анацетрапіб), модулятори рецептора ЛПНЩ і антизначеннева РНК AроB100.

35 Доза аторвастатину звичайно становить від 1 мг до 40 мг або від 10 мг до 80 мг один раз на добу.

40 Приклади компонентів комбінації, які знижують кров'яний тиск, включають бета-блокатори, такі як атенолон, бізопролол, целіпролол, метопролол і карведилол, діуретики, такі як гідрохлортіазид, хлорталідон, ксипамід, фуросемід, піретанід, торасемід, спіронолактон, еплеренон, амilorид і триамтерен, блокатори кальцієвих каналів, такі як амлодипін, ніфедипін, нітрендипін, нісолдипін, нікардипін, фелодипін, лацидипін, лерканіпідин, манідипін, ізрадипін, нівадипін, верапаміл, галлопаміл і дилтіазем, інгібітори АКФ, такі як раміприл, лізиноприл, цилазаприл, хінаприл, каптоприл, еналаприл, беназеприл, периндоприл, фозиноприл і трандолаприл, а також блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА), такі як телмісартан, кандесартан, валсартан, лозартан, ірбесартан, олмесартан і епросартан.

45 Доза телмісартану звичайно становить від 20 мг до 320 мг або від 40 мг до 160 мг на добу.

50 Приклади компонентів комбінації, які збільшують рівень ЛПВЩ у крові, включають інгібітори білка-переносника ефірів холестерину (CETP), інгібітори ендотеліальної ліпази, регулятори ABC1, антагоністи альфа-LXR, агоністи бета-LXR, агоністи дельта-PPAR, регулятори альфа/бета-LXR і сполуки, які підвищують експресію й/або концентрацію аполіпротеїну A-I у плазмі.

55 Приклади компонентів комбінації, призначені для лікування ожиріння, включають сибутрамін, тетрагідроліпстатин (орлістат), цетилістат, алізім, дексфенфлурамін, аксокін, антагоністи каннабіноїдного рецептора 1, такі як антагоніст римонобанта CB1, антагоністи рецептора MCH-1, агоністи рецептора MC4, NPY5, а також антагоністи NPY2, агоністи бета-3-AR, такі як SB-418790 і AD-9677, агоністи рецептора 5HT2c, такі як APD 356 (лоркасерин), інгібітори міостатину, Аср30 і адипонектин, інгібітори стероїл-CoA-десатурази (SCD1), інгібітори синтази жирних кислот (FAS), агоністи рецептора CCK, модулятори рецептора греліну, Руу 3-36, антагоністи рецептора орексину, і тезофенсин, а також подвійні комбінації бупропіон/налтрексон, бупропіон/зонісамід, топірамат/фентермін і прамлінтид/ метрелептин.

Приклади компонентів комбінації, призначені для лікування атеросклерозу, включають інгібітори фосфоліпази A2, інгібітори тирозинкінази (від 50 мг до 600 мг), такі як рецепторна кіназа PDGF (див. EP-A-564409, WO 98/35958, US 5093330, WO 2004/005281 і WO 2006/041976), антитіла oxLDL і вакцини oxLDL, apoA-1 Milano, ASA та інгібітори VCAM-1.

Приклади лікарських засобів, які звичайно використовують для лікування ран, у тому числі хронічних, включають, але не обмежуючись тільки ними, агенти для перорального й місцевого введення, такі як, наприклад, пентоксифілін, ілопрост, антимікробні агенти (наприклад, препарати на основі йоду, агенти з вивільненням срібла, антимікробні агенти, які вражають бактерії на різних рівнях, системні антибіотики або тому подібне), гліцерилтринітрат (донор оксиду азоту), антагоністи кальцію (такі як дилтіазем або ніфедипін), системні кортикостероїди, цинк (для місцевого або перорального введення), фенітоїн (для місцевого введення), ретиноїди й/або анальгетики.

Обсяг даного винаходу не обмежується окремими варіантами, описаними у даному контексті. Для фахівців у даній області виходячи з опису даного винаходу представляється очевидним, що можливі різні модифікації даного винаходу, крім описаних у даному контексті. Такі модифікації включені в обсяг формули винаходу.

Всі заявки, цитовані у даному контексті, включені у даний опис у повному обсязі як посилання.

Інші варіанти здійснення винаходу, ознаки й переваги даного винаходу представляються очевидними на основі наступних прикладів. Приклади представлені тільки для ілюстрації сутності даного винаходу й не обмежують обсяг винаходу.

Приклади

Як експериментальна модель для дослідження загоєння ран при діабеті використовували мишей лінії ob/ob. У зазначених тварин розвивається важка форма діабету й синдроми ожиріння, які в основному аналогічні характеристикам захворювання у людини (наприклад, ожиріння, резистентність до інсуліну). Застосування інсуліну й дієта зменшують гіперглікемію у гладких мишей аналогічним чином, як і у гладких суб'єктів, що страждають від діабету, але, як було недавно встановлено, при цьому у зазначених тварин не спостерігається поліпшення загоєння ран.

Мишей лінії ob/ob лікували протягом 12 днів препаратом BI 1356, при цьому спостерігалось значне поліпшення реепітелізації рани й значне скорочення відстані між краями рани (BI 1356: розміри рани $0,74 \pm 0,90$ мм, контроль: $2,02 \pm 1,07$ мм, A, B). Відповідно до поліпшення епітелізації рани спостерігалось накопичення поліморфноядерних нейтрофілів (ПМЯН) у контрольній групі мишей з порушеним загоєнням рани, у той час як в експериментальній групі (BI 1356 ob/ob) накопичення ПМЯН не спостерігалось. Пероральний тест на толерантність до глюкози свідчив про зменшення ступеня зміни рівня глюкози у крові у тварин після лікування BI 1356 (C) на 25% (абсолютна загальна площа під кривою, AUC).

На закінчення, слід зазначити, що лікування BI 1356 приводить до значного прискорення загоєння ран у мишей лінії ob/ob, при цьому результати корелюють зі зменшенням зміни рівня глюкози у крові. Таку дію можна принаймні пояснити здатністю зазначених ліків знижувати рівень цукру у крові. Отже, інгібітор ДПП-4, BI 1356, можна застосовувати при ускладненнях цукрового діабету, пов'язаних із погіршенням загоєння ран, таких як діабетична стопа.

Методи

В експериментах використовували самок мишей лінії C57Bl/6J-ob/ob (Charles River, Sulzfeld) у віці 8-9 тижнів. На спині у кожної тварини робили 6 надрізів (включаючи підшкірний м'яз rapniculus carnosus) після анестезії кетаміном. Тваринам вводили щодня BI 1356 у дозі 3 мг/кг або 1-2% розчин метилцелюлози. У день 10 проводили пероральний тест на толерантність до глюкози (доза 2 г/кг у кінчик хвоста), (через 0, 30, 60, 90, 120 і 180 хв). Тварин умертвляли після анестезії ізофлураном зсувом шийних хребців, зразки ран висікали для проведення гістологічного аналізу.

Відбирали також сироватку крові для визначення активності ДПП-4.

Зрізи тканини товщиною 6-8 мкм фіксували у параформальдегіді, заливали у парафін і офарбовували гематоксиліном і еозином. Рівень ПМЯН визначали за інтенсивністю імуногістологічного фарбування LybG, що є характерною ознакою при оцінці ступеня запалення рани (див. S. Frank, Methods in Molecular Medicine, (2003), Kampfer, Diabetes (2006)).

Результати

А) Гістологічні дослідження тканин ран після лікування препаратом BI 1356 і без лікування

Як показано на фіг. 1, гістологічний аналіз тканин свідчить про значне поліпшення морфології рани й реепітелізації рани у зразках тканин тварин після лікування препаратом ВІ 1356.

Крім того, як показано на фіг. 1, аналіз рівня поліморфноядерних нейтрофілів (ПМЯН) методом імуногістологічного фарбування Lu6G (позначені трикутниками, фіг. 1, відображають ступінь запалення) є стандартним методом аналізу запалення рани. Нейтрофіли є захистом першої лінії у рані, однак при хронічних ранах тривала інфільтрація нейтрофілами підсилює запалення й сповільнює зрощення рани. Було встановлено, що відповідно до поліпшеної епітелізації спостерігається загальне зменшення рівня накопичення ПМЯН у зразках ран у мишей лінії ob/ob після лікування ВІ 1356, на відміну від тварин із контрольної групи.

Б) Короткий опис результатів за оцінкою розміру ран у мишей лінії ob/ob з контрольної групи й групи тварин після лікування ВІ 1356

Як показано на фіг. 2, після введення ВІ 1356 мишам лінії ob/ob і після кількісної оцінки відстані від країв епітелію рани після лікування було встановлене зменшення розмірів рани після лікування.

В) Дослідження гомеостазу глюкози у мишей лінії ob/ob після терапії ВІ 1356

Як показано на фіг. 3, у піддослідних мишей лінії ob/ob після лікування ВІ 1356 відбувається зниження зміни рівня глюкози у крові.

У відповідності зі зниженням зміни рівня глюкози, активність ДПП-4 значно знижується ($p < 0,0001$) до 80% у мишей через 12 днів після початку лікування ВІ 1356 у дозі 3 мг/кг/добу.

Після введення ВІ 1356 мишам лінії C57Bl/6 (по 10 мишей у кожній групі) у максимальній дозі 30 мг/кг/добу протягом 14 днів спостерігається практично повне інгібування ДПП-4 - до 95% ($p < 0,0001$). Після лікування ВІ 1356 у мишей спостерігалось поліпшення загоєння ран. Вимірювана величина напівперіоду зрощення рани, тобто час, протягом якого відбувається зрощення 50% площі рани, склала 7,7 днів для мишей з контрольної групи ($n=10$) і 6,8 днів для мишей після лікування ВІ 1356 ($n=10$), однак дані величини не є статистично значимими.

Короткий опис фігур

На фіг. 1 показані фрагменти тканин ран мишей лінії ob/ob з контрольної групи (а) і мишей після терапії ВІ 1356 (б). Стрілки й лінії вказують на епітеліальні краї, трикутники - на офарбовані нейтрофіли, gt - грануляція тканини, he - гіперпроліферативний епітелій, ne - неоепітелій. масштаб: 300 мкм.

На фіг. 2 показаний розмір ран у мишей лінії ob/ob з контрольної групи й мишей після лікування ВІ 1356 (день 10, 9 мишей у кожній групі).

На фіг. 3 показаний профіль глюкози (AUC) за результатами перорального тесту на толерантність до глюкози (ПТТГ) у мишей з контрольної групи й мишей після лікування ВІ 1356 протягом 10 діб (9 мишей у кожній групі, ПТТГ, день 10).

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Застосування інгібітора ДПП-4 для одержання фармацевтичної композиції, призначеної для застосування при загоєнні ран, причому зазначений інгібітор ДПП-4 вибраний із групи, яка складається з:

1-[(4-метилхіназолін-2-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-(3-(R)-амінопіперидин-1-іл)ксантину, 1-[[1,5]нафтиридин-2-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-((R)-3-амінопіперидин-1-іл)-ксантину, 1-[(хіназолін-2-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-((R)-3-амінопіперидин-1-іл)-ксантину, 2-((R)-3-амінопіперидин-1-іл)-3-(бут-2-иніл)-5-(4-метилхіназолін-2-ілметил)-3,5-дигідроімідазо[4,5-d]піридазин-4-ону, 1-[(3-ціанохінолін-2-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-((R)-3-амінопіперидин-1-іл)-ксантину, 1-[(4-метилхіназолін-2-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-[(S)-(2-амінопропіл)-метиламіно]-ксантину, 1-[(4,6-диметилпіримідин-2-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-((R)-3-амінопіперидин-1-іл)-ксантину та 1-[(хіноксалін-6-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-((R)-3-амінопіперидин-1-іл)-ксантину або їх фармацевтично прийнятних солей.

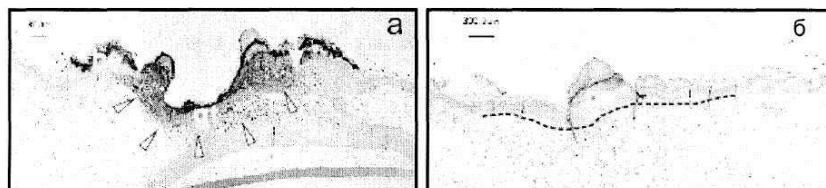
2. Застосування за п. 1, де фармацевтична композиція призначена для загоєння ран, де зазначеним інгібітором ДПП-4 є 1-[(4-метилхіназолін-2-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-(3-(R)-амінопіперидин-1-іл)ксантин.

3. Застосування за п. 1 або 2, де фармацевтична композиція призначена для застосування при загоєнні ран, причому зазначений інгібітор ДПП-4 вводять перорально.

4. Застосування за п. 1 або 2, де фармацевтична композиція призначена для загоєння ран, причому зазначений інгібітор ДПП-4 вводять місцевим способом.
5. Застосування за будь-яким із пп. 1-4, де фармацевтична композиція призначена для прискорення епітелізації ран.
- 5 6. Застосування за будь-яким із пп. 1-5, де фармацевтична композиція призначена для прискорення неоепітелізації.
7. Застосування за будь-яким із пп. 1-6, де фармацевтична композиція призначена для прискорення регенерації тканин.
8. Застосування за будь-яким із пп. 1-7, де фармацевтична композиція призначена для зменшення розміру рани.
- 10 9. Застосування за будь-яким із пп. 1-8, де фармацевтична композиція призначена для зменшення деструктивного запального процесу у рані, наприклад для зниження числа поліморфноядерних нейтрофілів (ПМЯН).
10. Застосування за будь-яким із пп. 1-9, де фармацевтична композиція призначена для лікування й/або профілактики порушення загоєння ран або вповільнення процесу загоєння ран.
- 15 11. Застосування за будь-яким із пп. 1-10, де фармацевтичну композицію застосовують у випадку хворих діабетом.
12. Лікарський препарат для місцевого застосування для загоєння ран, який включає:
1-[(4-метилхіназолін-2-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-(3-(R)-амінопіперидин-1-іл)ксантин,
20 1-[(1,5)нафтиридин-2-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-((R)-3-аміно-піперидин-1-іл)-ксантин,
1-[(хіназолін-2-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-((R)-3-амінопіперидин-1-іл)-ксантин,
2-((R)-3-амінопіперидин-1-іл)-3-(бут-2-иніл)-5-(4-метилхіназолін-2-ілметил)-3,5-
дигідроімідазо[4,5-d]піридазин-4-он,
1-[(3-ціанохінолін-2-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-((R)-3-амінопіперидин-1-іл)-ксантин,
25 1-[(4-метилхіназолін-2-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-[(S)-(2-амінопропіл)-метиламіно]-
ксантин,
1-[(4,6-диметилпіримідин-2-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-((R)-3-амінопіперидин-1-іл)-
ксантин або
1-[(хіноксалін-6-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-((R)-3-амінопіперидин-1-іл)-ксантин,
30 з носіями, придатними для засобів для місцевого застосування.
13. Лікарський препарат за п. 12, що являє собою мазь.
14. Лікарський препарат за п. 12 або 13, у якому носій, придатний для засобів для місцевого застосування, вибраний із групи, що включає гліцерида, напівсинтетичні й синтетичні гліцерида, гідрогенізовані масла, рідкі воски, рідкі парафіни, рідкі жирні спирти, стероли, поліетиленгліколі та/або похідні целюлози.
- 35 15. Застосування 1-[(4-метилхіназолін-2-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-(3-(R)-амінопіперидин-1-іл)ксантину,
1-[(1,5)нафтиридин-2-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-((R)-3-амінопіперидин-1-іл)-ксантину,
1-[(хіназолін-2-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-((R)-3-амінопіперидин-1-іл)-ксантину,
40 2-((R)-3-амінопіперидин-1-іл)-3-(бут-2-иніл)-5-(4-метилхіназолін-2-ілметил)-3,5-
дигідроімідазо[4,5-d]піридазин-4-ону,
1-[(3-ціанохінолін-2-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-((R)-3-амінопіперидин-1-іл)-ксантину,
1-[(4-метилхіназолін-2-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-[(S)-(2-амінопропіл)-метиламіно]-
ксантину,
45 1-[(4,6-диметилпіримідин-2-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-((R)-3-амінопіперидин-1-іл)-
ксантину або
1-[(хіноксалін-6-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-((R)-3-амінопіперидин-1-іл)-ксантину
для одержання лікарського засобу для місцевого застосування при загоєнні ран.
16. Застосування за будь-яким із пп. 1-11, де фармацевтичну композицію застосовують у комбінації з однією або більше терапевтично активними сполуками для роздільного, послідовного, одночасного, паралельного або почергового застосування при загоєнні ран.
- 50 17. Застосування за будь-яким із пп. 1-11, де інгібітор ДПП-4 в фармацевтичній композиції застосовують у комбінації з однією або більше іншими терапевтично активними сполуками, вибраними із групи, що включає метформін, піоглітазон і телмісатран, для роздільного, послідовного, одночасного, паралельного або почергового застосування при загоєнні ран.
- 55 18. Застосування за будь-яким із попередніх пунктів, де зазначений інгібітор ДПП-4 проявляє спрямований або екстраглікемічний ефект на процес загоєння рани у суб'єктів, що страждають від діабету типу 2.
19. Застосування за будь-яким із попередніх пунктів, де зазначений інгібітор ДПП-4, крім поліпшення глікемічного контролю, прийнятний для забезпечення додаткового корисного
- 60

терапевтичного впливу на хворих діабетом з наявністю або ризиком розвитку захворювань шкіри, ран і/або порушення або вповільнення загоєння ран.

20. Застосування за будь-яким із пп. 5-9, де проводять лікування ран, пов'язаних із діабетом.

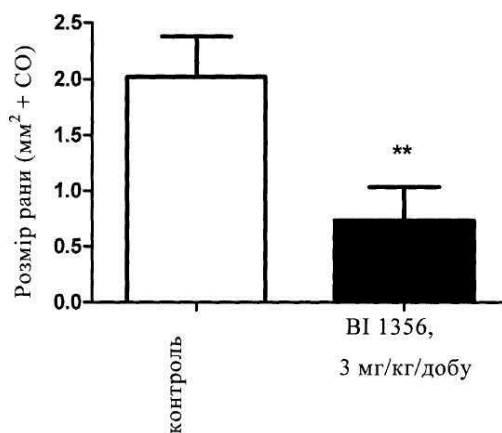


Фіг. 1. Тканини ран мишей лінії ob/ob: контроль (а) і після лікування BI 1356 (б).

Стрілки й лінії вказують на епітеліальні межі рани, трикутники - на офарбовані нейтрофіли, gt - грануляція тканини, he - гіперпроліферативний епітелій, ne - неоепітелій. масштаб: 300 мкм

Фіг. 2

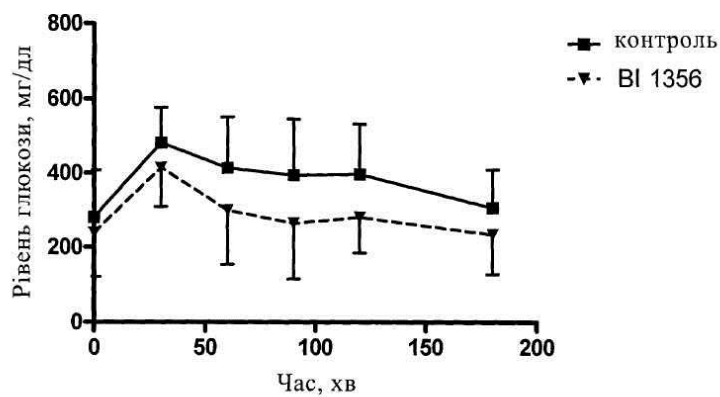
Розмір ран у мишей лінії ob/ob з контрольної групи й мишей після лікування BI 1356 (день 10, 9 мишей у кожній групі)



Непарний t-критерій	
Величина P	0,0070
Сумарна величина P	**
Значима різниця? (P<0,05)	Так
Одно- або двобічний аналіз? P	Однобічний

Фіг. 3

Рівень глюкози (AUC) за даними перорального тесту на толерантність до глюкози у мишей лінії ob/ob з контрольної групи і групи мишей після лікування BI1356 (9 мишей у кожній групі, ПТТГ проводили у день 10 періоду лікування)



Комп'ютерна верстка В. Мацело

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601