

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **201991329** (13) **A2**

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

(43) Дата публикации заявки
2023.08.31

(22) Дата подачи заявки
2014.04.16

(51) Int. Cl. *A61K 31/7034* (2006.01)
A61K 31/155 (2006.01)
A61K 31/522 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)

(54) **ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ, СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ И ЕЕ ПРИМЕНЕНИЯ**

(31) **61/813,223; 61/823,045**

(32) **2013.04.18; 2013.05.14**

(33) **US**

(62) **201501032; 2014.04.16**

(71) Заявитель:
**БЁРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ
ИНТЕРНАЦИОНАЛЬ ГМБХ (DE)**

(72) Изобретатель:
**Брёдль Ули Кристиан (DE), Черни
Дейвид (CA), Фон-Айнаттен
Максимилиан, Йогансен Одд-Эрик,
Мэйоукс Эрик Уилльямс (DE),
Перкинс Брюс А., Солейманлоу Нима
(CA), 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) Изобретение относится к определенным ингибиторам SGLT-2 для лечения, предотвращения, защиты от и/или отсрочки развития хронического почечного заболевания у пациентов, например у пациентов с преддиабетом, сахарным диабетом типа 1 или типа 2.

201991329

A2

A2

**201991329
673166107**

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ, СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ И ЕЕ
ПРИМЕНЕНИЯ

5

Область, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к определенным ингибиторам SGLT-2 (натрий зависимый переносчик глюкозы) для лечения, предотвращения, защиты от и/или отсрочки развития хронического почечного заболевания у пациентов, например, у
10 пациентов с предрасположенностью к диабету, сахарному диабету типа 1 или типа 2.

Краткое описание изобретения

Хроническая почечная недостаточность (ХПН), также известная как хроническая
15 болезнь почек, является прогрессивной потерей функции почек на протяжении месяцев или лет. Симптомы ухудшения функции почек являются неспецифическими, и хроническая почечная недостаточность чаще всего диагностируется во время обследования людей, подверженных риску, связанному с проблемами почек.

Хроническая почечная недостаточность может быть определена с помощью
20 анализа крови, например, на креатинин. Повышенные уровни креатинина указывают на низкий уровень скорости клубочковой фильтрации и, как следствие, сниженную способность почек выводить конечные продукты обмена.

ХПН была классифицирована на 5 стадий, где стадия 1 представляет собой повреждение почки с нормальной скоростью клубочковой фильтрации
25 (мл/мин./1,73 м²) \geq 90; стадия 2 представляет собой повреждение почки с незначительным уменьшением СКФ (СКФ 60–89); стадия 3 характеризуется умеренным уменьшением СКФ (СКФ 30–59); стадия 4 представляет собой значительное снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ 15–29); а стадия 5 представляет собой почечную недостаточность (СКФ <15 или диализ). Стадия 5
30 ХПН часто называется терминальной стадией почечной недостаточности (ТСПН) и является синонимом с устаревшими в настоящее время терминами хроническая

почечная недостаточность (ХПН) или хроническая ренальная недостаточность (ХРН).

5 Альбуминурия может также быть признаком болезни почек. Альбуминурия была классифицирована на 3 категории, где категория А1 не отображает признаков альбуминурии с нормальным или незначительно повышенным уровнем альбумина; категория демонстрирует микроальбуминурию с умеренно повышенным уровнем альбумина; категория А3 отображает макроальбуминурию со значительно повышенным уровнем альбумина.

10 Не было продемонстрировано специфического способа лечения, который бы явным образом замедлял ухудшения хронического почечного заболевания, и лечение тяжелой формы ХПН требует замены почки, что может включать диализ, но в идеале представляет собой пересадку почки.

15 Таким образом, существует неудовлетворенная медицинская потребность в методах, лекарственных препаратах и фармацевтических композициях, способных замедлить ухудшение или развития хронического почечного заболевания у пациентов, в частности, у пациентов с повышенным риском развития заболевания почек, например, у пациентов с предрасположенностью к диабету, сахарному диабету типа 1 или типа 2.

20 **Краткое описание изобретения**

Соответственно, в одном аспекте настоящее изобретение относится к определенным SGLT-2 ингибиторам, например эмпаглифлозину, для лечения, предотвращения, защиты от, снижения риска, отсрочки возникновения и/или отсрочки развития хронического почечного заболевания у пациентов, например, 25 пациентов с предрасположенностью к диабету, сахарному диабету типа 1 или типа 2.

В одном из вариантов осуществления настоящее изобретение обеспечивает способ лечения, предотвращения, защиты от, снижения риска, отсрочки возникновения и/или отсрочки развития хронического почечного заболевания у пациента, где 30 указанный способ включает введение эмпаглифлозина, необязательно, в комбинации с одним или более другими терапевтическими веществами, пациенту.

В одном аспекте развитие хронического почечного заболевания является

развитием до терминальной стадии заболевания почек/почечной недостаточности, или отказа почек у пациента.

5 В одном из вариантов осуществления настоящее изобретение обеспечивает способ лечения, предотвращения, защиты от или отсрочки впервые развившейся альбуминурии у пациента, где указанный способ включает введение эмпаглифлозина, необязательно, в комбинации с одним или более другими терапевтическими веществами, пациенту. В одном аспекте пациент имеет риск развития почечного заболевания.

10 В одном аспекте в одном из вышеупомянутых способов пациент представляет собой пациента с предрасположенностью к диабету, сахарному диабету типа 1 или типа 2. В одном аспекте пациент имеет сердечнососудистое заболевание или риск возникновения такового. В одном аспекте пациент представляет собой пациента с предрасположенностью к диабету, сахарному диабету типа 1 или типа 2 и с сердечнососудистым заболеванием или риском развития такового.

15 В одном из вариантов осуществления настоящее изобретение обеспечивает способ лечения, предотвращения, защиты от или отсрочки развития от отсутствия альбуминурии до микро- или макроальбуминурии у пациента с риском развития почечного заболевания, где указанный способ включает введение эмпаглифлозина, необязательно, в комбинации с одним или более другими терапевтическими веществами, пациенту.

20 В одном из вариантов осуществления настоящее изобретение обеспечивает способ лечения, предотвращения, защиты от или отсрочки развития от микроальбуминурии до макроальбуминурии у пациента с хроническим заболеванием почек, где указанный способ включает введение эмпаглифлозина, необязательно, в комбинации с одним или более другими терапевтическими веществами, пациенту.

25 В одном аспекте способа, упомянутого выше, пациент представляет собой пациента с предрасположенностью к диабету, сахарному диабету типа 1 или типа 2.

30 В одном из вариантов осуществления настоящее изобретение обеспечивает способ лечения, предотвращения, защиты от или отсрочки развития хронического почечного заболевания у пациента, в частности, у пациента с хроническим заболеванием почек, где указанный способ включает введение эмпаглифлозина,

необязательно, в комбинации с одним или более другими терапевтическими веществами, пациенту. В одном аспекте способ является предназначенным для предотвращения, защиты от или отсрочки потери рСКФ, например, устойчивой потери рСКФ $\geq 50\%$, у указанного пациента. В одном аспекте пациент представляет собой пациента с предрасположенностью к диабету, сахарному диабету типа 1 или типа 2.

В одном из вариантов осуществления настоящее изобретение обеспечивает способ лечения, предотвращения, защиты от или отсрочки возникновения:

- впервые развившейся альбуминурии,
 - удвоения уровня креатинина в сыворотке крови, сопровождаемое рСКФ (на основе формулы модификации диеты при почечной болезни (МДПБ)) ≤ 45 мл/мин./1,73 м²,
 - потребности в непрерывной почечной заместительной терапии, или
 - смерти по причине почечного заболевания,
- у пациента, где указанный способ включает введение эмпаглифлозина, необязательно, в комбинации с одним или более другими терапевтическими веществами, пациенту.

В одном аспекте пациент имеет хроническое почечное заболевание. В одном аспекте пациент представляет собой пациента с преддиабетом, сахарным диабетом типа 1 или типа 2. В одном аспекте пациент имеет сердечнососудистое заболевание или риск возникновения такового. В одном аспекте пациент представляет собой пациента с преддиабетом, сахарным диабетом типа 1 или типа 2 и с риском развития сердечнососудистого заболевания. В одном аспекте пациент имеет хроническое почечное заболевание и является пациентом с преддиабетом, сахарным диабетом типа 1 или типа 2.

В одном аспекте любого из способов, приведенных выше, пациент представляет собой пациента с одним или более факторами риска развития сердечнососудистого заболевания, выбранного из А), В), С) и D), например пациент с сахарным диабетом типа 1 или типа 2 или с преддиабетом с одним или более факторами риска сердечнососудистого заболевания, выбранного из А), Б), В) и Г):

А) предыдущие или существующие сосудистые заболевания, выбранные из инфаркта миокарда, ишемической болезни сердца, чрескожного коронарного

вмешательства, шунтирования коронарной артерии, ишемического или геморрагического инсульта, застойной сердечной недостаточности и окклюзионной болезни периферических артерий,

Б) пожилой возраст ≥ 60 -70 лет, и

5 В) один или более факторов сердечнососудистого риска, выбранные из:

- прогрессирующего сахарного диабета типа 1 или типа 2 продолжительностью > 10 лет,

- гипертензии,

- существующего в настоящее время ежедневного курения сигарет,

10 - дислипидемии,

- ожирения,

- возраста ≥ 40 ,

- метаболического синдрома, гиперинсулинемии и резистентности к инсулину, и

15 - гиперурикемии, эректильной дисфункции, синдрома поликистозных яичников, апноэ сна или семейной истории сосудистых заболеваний или кардиомиопатии у ближайших родственников;

Г) один или более из следующих:

- подтвержденного инфаркта миокарда в анамнезе

20 - нестабильная стенокардия с зафиксированной ишемической болезнью сердца с многососудистым поражением или положительным стресс-тестом,

- многососудистое чрескожное коронарное вмешательство,

- многососудистое аорто-коронарное шунтирование (АКШ),

- история ишемического или геморрагического инсульта.

25 В одном аспекте настоящего изобретения пациент, имеющий сердечнососудистое заболевание, определяется как имеющий одно из нижеперечисленных:

- Подтверждение инфаркта миокарда в анамнезе; или

- Подтверждение ишемической болезни сердца с многососудистым поражением, в 2 или более основных коронарных артериях, независимо от

30 состояния реваскуляризации, например,

Наличие значительного стеноза (визуальное подтверждение уменьшения диаметра просвета, измеренное во время коронарной ангиографии или многослойной компьютерной томографической ангиографии, как минимум на 50%) в 2 или более основных коронарных артериях,

- 5 а) Или предыдущая реваскуляризация (чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика с или без стента, или шунтирование коронарной артерии) в 2 или более основных коронарных артериях,
- 10 б) Или комбинация предыдущей реваскуляризации в одной основной коронарной артерии (чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика с или без стента, или шунтирование коронарной артерии), и присутствие значительного стеноза в другой основной коронарной артерии (визуальное подтверждение уменьшения диаметра просвета, измеренное во время коронарной ангиографии или многослойной компьютерной томографической ангиографии, как минимум на 50%),
- 15

Примечание: Болезнь поражающая левую основную коронарную артерию рассматривается как двусосудистое заболевание.

- Подтверждение однососудистого заболевания коронарной артерии с:

- 20 а) наличием значительного стеноза, т.е. подтверждения при использовании изображений, по крайней мере, 50%-ное сужение диаметра просвета одной крупной коронарной артерии у пациентов, которые не подверглись успешной реваскуляризации (измеренное во время коронарной ангиографии или многослойной компьютерной томографической ангиографии),

- 25 б) и, по крайней мере, одним из следующих (либо (i), либо (ii)):

i. Позитивный неинвазивный стресс-тест, подтвержденный либо:

1. Положительным тестом толерантности к физической нагрузке у пациентов без полной левой ножки пучка Гиса, синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта или измеренный вентрикулярный ритм, либо
- 30

2. Положительной стресс-эхокардиографией, которая показывает региональные аномалии систолического движения стенки, либо
3. Положительным сцинтиграфическим тестом, показывающим индуцированную стрессом ишемию, то есть развитие переходных дефектов перфузии во время визуализации перфузии миокарда;
- ii. Пациент выписан из больницы с достоверным диагнозом нестабильной стенокардии в течение 12 месяцев до отбора;
- 10 - Эпизод нестабильной стенокардии с подтвержденными доказательствами ишемической многососудистой или однососудистой болезни, как определено выше.
- История ишемического или геморрагического инсульта;
- 15 - Наличие заболевания периферических артерий (симптоматического или нет), задокументированного либо: с помощью предыдущей ангиопластики конечности, хирургия по стентированию или шунтированию; или предыдущая ампутация руки или ноги из-за недостаточности кровообращения; или ангиографические данные о значительном (> 50%) стенозе периферических артерий, по крайней мере, одной конечности; или
- 20 доказательства, полученные с помощью неинвазивного измерения значительного (> 50% или, как сообщалось, гемодинамически значимого) стеноза периферических артерий, по крайней мере, одной конечности; или лодыжечно-брахиальный индекс < 0,9, по крайней мере, одной конечности.
- В одном аспекте настоящего изобретения пациент, который имеет
- 25 сердечнососудистое заболевание, определяется как такой, который имеет, по крайней мере, одно из следующих:
- а) подтвержденный инфаркт миокарда в анамнезе,
- б) нестабильная стенокардия с задокументированной многососудистой ишемической болезнью (по крайней мере, две основные коронарные
- 30 артерии в ангиографии) или положительный стресс-тест (депрессия ST сегмента ≥ 2 мм или положительная сцинтиграмма ядерной перфузии),

- в) многососудистое чрескожное коронарное вмешательство (РСІ),
- г) многососудистое аорто-коронарное шунтирование (АКШ), в том числе с рецидивом стенокардии после операции,
- д) история ишемического или геморрагического инсульта,
- 5 е) окклюзионная болезнь периферических артерий (предыдущая коронарное шунтирование верхних конечностей или чрескожная ангиопластика; предыдущая ампутация верхних конечностей или ампутация ноги из-за недостаточности кровообращения, выявленная ангиографически или при использовании изображений (например: УЗИ, магнитно-резонансной
- 10 томографии), значительный стеноз сосудов крупных артерий конечностей).

В одном аспекте в любом одном из способов, описанных выше, одно или более других терапевтических веществ являются выбранными из других антидиабетических веществ.

- 15 В одном аспекте любой один из способов, описанных выше, включает введение эмпаглифлозина в комбинации с метформином, линаглиптином или с метформином и линаглиптином.

- 20 В одном аспекте в любом одном из способов, описанных выше, одно или более других терапевтических веществ представляют собой RAAS ингибитор. В одном аспекте одно или более других терапевтических веществ представляют собой ингибитор ренина, ингибитор ангиотензинконвертирующего фермента (АСЕ) и/или блокатор рецептора ангиотензина II (АРВ).

- 25 В одном аспекте любой один из способов, описанных выше, включает введение эмпаглифлозина в комбинации с RAAS ингибитором. В одном аспекте любой один из способов, описанных выше, включает введение эмпаглифлозина в комбинации с прямым ингибитором ренина, ингибитором ангиотензинконвертирующего фермента (АСЕ) и/или блокатором рецептора ангиотензина II (АРВ).

- 30 В одном аспекте в любом одном из способов, описанных выше, эмпаглифлозин вводится перорально в общей суточной дозе 10 мг или 25 мг. В одном аспекте эмпаглифлозин вводится в виде фармацевтической композиции, которая включает 10 мг или 25 мг эмпаглифлозина.

В одном аспекте настоящего изобретения в способе или применении, раскрытом в данной заявке, пациент представляет собой пациента с сахарным диабетом типа 2

(или пациента с диабетом типа 2), пациента, который подвергается лечению от сахарного диабета типа 2, пациента, диагностированного с сахарным диабетом типа 2 или пациента, который нуждается в лечении сахарного диабета типа 2. В одном аспекте пациент представляет собой пациента с преддиабетом.

5 В одном аспекте настоящего изобретения в способе или применении, раскрытом в данной заявке, пациент представляет собой пациента с гломерулопатией, связанной с ожирением, пациента с периферическим фокально-сегментарным гломерулосклерозом или пациента с IgA нефропатией.

10 В соответствии с этим, в одном из вариантов осуществления настоящего изобретения, настоящее изобретение обеспечивает способ лечения, предотвращения, защиты от, снижения риска, отсрочки возникновения и/или отсрочки развития хронического почечного заболевания у пациента с гломерулопатией, связанной с ожирением, у пациента с периферическим фокально-сегментарным гломерулосклерозом или у пациента с IgA нефропатией.

15 Настоящее изобретение дополнительно обеспечивает эмпаглифлозин или фармацевтическую композицию, которая включает эмпаглифлозин, для применения в качестве лекарственного средства в любом одном из способов, описанных в данной заявке.

20 Настоящее изобретение дополнительно обеспечивает эмпаглифлозин в комбинации с одним или более другим терапевтическим веществом, например, выбранным из других антидиабетических веществ, в частности, метформина, линаглиптина или метформина и линаглиптина, или фармацевтическую композицию, которая включает эмпаглифлозин и одно или более других терапевтических веществ, например, выбранных из других антидиабетических
25 веществ, в частности, метформина, линаглиптина или метформина и линаглиптина, для применения в качестве лекарственного средства в любом одном из способов, описанных в данной заявке.

30 Настоящее изобретение дополнительно обеспечивает эмпаглифлозин в комбинации с RAAS ингибитором, в частности, прямым ингибитором ренина, ингибитором ангиотензинконвертирующего фермента (ACE) и/или блокатором рецептора ангиотензина II (ARB), или фармацевтическую композицию, которая включает эмпаглифлозин и RAAS ингибитор, в частности, прямой ингибитор

ренина, ингибитор ангиотензинконвертирующего фермента (ACE) и/или блокатор рецептора ангиотензина II (ARB), для применения в качестве лекарственного средства в любом одном из способов, описанных в данной заявке.

5 Настоящее изобретение дополнительно обеспечивает эмпаглифлозин или фармацевтическую композицию, которая включает эмпаглифлозин, для применения в лечении любого из заболеваний или состояний, описанных в данной заявке.

10 Настоящее изобретение дополнительно обеспечивает эмпаглифлозин в комбинации с одним или более другими терапевтическими веществами, например, выбранными из других антидиабетических веществ, в частности, метформина, линаглиптина или метформина и линаглиптина, или фармацевтическую композицию, которая включает эмпаглифлозин и одно или более других терапевтических веществ, например, выбранных из других антидиабетических веществ, в частности, метформина, линаглиптина или метформина и
15 линаглиптина, для применения в лечении любого из заболеваний или состояний, описанных в данной заявке.

20 Настоящее изобретение дополнительно обеспечивает эмпаглифлозин в комбинации с RAAS ингибитором, в частности, прямым ингибитором ренина, ингибитором ангиотензинконвертирующего фермента (ACE) и/или блокатором рецептора ангиотензина II (ARB), или фармацевтическую композицию, которая включает эмпаглифлозин и RAAS ингибитор, в частности, прямой ингибитор ренина, ингибитор ангиотензинконвертирующего фермента (ACE) и/или блокатор рецептора ангиотензина II (ARB), для применения в лечении любого из
25 заболеваний или состояний, описанных в данной заявке.

Настоящее изобретение дополнительно обеспечивает эмпаглифлозин или фармацевтическую композицию, которая включает эмпаглифлози, для применения в производстве лекарственного средства для применения в любом одном из способов, описанных в данной заявке.

30 Настоящее изобретение дополнительно обеспечивает эмпаглифлозин в комбинации с одним или более другими терапевтическими веществами, например, выбранными из других антидиабетических веществ, в частности, метформина,

линаглиптина или метформина и линаглиптина, или фармацевтическую композицию, которая включает эмпаглифлозин и один или более других терапевтических веществ, например, выбранных из других антидиабетических веществ, в частности, метформина, линаглиптина или метформина и линаглиптина, для применения в производстве лекарственного средства для применения в любом одном из способов, описанных в данной заявке.

Настоящее изобретение дополнительно обеспечивает эмпаглифлозин в комбинации с RAAS ингибитором, в частности, прямым ингибитором ренина, ингибитором ангиотензинконвертирующего фермента (ACE) и/или блокатором рецептора ангиотензина II (ARB), или фармацевтическую композицию, которая включает эмпаглифлозин и RAAS ингибитор, в частности, прямой ингибитор ренина, ингибитор ангиотензинконвертирующего фермента (ACE) и/или блокатор рецептора ангиотензина II (ARB), для применения в производстве лекарственного средства для применения в любом одном из способов, описанных в данной заявке.

15

Определения

Термин "**активный ингредиент**" фармацевтической композиции в соответствии с настоящим изобретением означает SGLT2 ингибитор в соответствии с настоящим изобретением. "Активный ингредиент" также иногда относится в данной заявке к "активному веществу".

20

Термин "**индекс массы тела**" или "**ИМТ**" пациента, который представляет собой человека, определяется как вес в килограммах, поделенный на площадь высоты в метрах, так, что ИМТ определяется в единицах $\text{кг}/\text{м}^2$.

Термин "**избыточный вес**" определяется как состояние, при котором индивидуум имеет ИМТ больше чем или $25 \text{ кг}/\text{м}^2$ и менее чем $30 \text{ кг}/\text{м}^2$. Термины "избыточный вес" и "предожирение" используются в данной заявке попеременно.

25

Термины "**ожирение**" или "**тучность**" и подобные им определяются как состояния, при которых индивидуум имеет ИМТ, равный или больший чем $30 \text{ кг}/\text{м}^2$. В соответствии с определением ВОЗ термин ожирение может быть категоризирован следующим образом: термин "ожирение класса I" представляет собой состояние, при котором индивидуум имеет ИМТ, равный или больший чем $30 \text{ кг}/\text{м}^2$, но менее чем $35 \text{ кг}/\text{м}^2$; термин "ожирение класса II" представляет собой

30

состояние, при котором индивидуум имеет ИМТ, равный или больший чем 35 кг/м², но менее чем 40 кг/м²; термин "ожирение класса III" представляет собой состояние, при котором индивидуум имеет ИМТ, равный или больший чем 40 кг/м².

- 5 Указание на ожирение включает, в частности, экзогенное ожирение, гиперинсулинемическое ожирение, гиперпластическое ожирение, гиперфезальную тучность, гипопластическое ожирение, гипотиреоидное ожирение, гипоталамическое ожирение, симптоматическое ожирение, детское ожирение, ожирение верхней части тела, пищевое ожирение, ожирение, вызванное
- 10 гипогонадизмом, центральное ожирение, висцеральное ожирение, абдоминальное ожирение.

Термин "**висцеральное ожирение**" определяется как состояние, когда измеренное соотношение талии и бедер является большим или равно 1,0 у мужчин и 0,8 у женщин. Оно определяет риск развития инсулинорезистентности и

15 преддиабета.

Термин "**абдоминальное ожирение**" обычно определяется как состояние, при котором окружность талии составляет > 40 дюймов или 102 см у мужчин, и > 35 дюймов или 94 см у женщин. Что касается японской национальности или японских пациентов, то абдоминальное ожирение может быть определено как

20 окружность талии, которая составляет ≥ 85 см у мужчин и ≥ 90 см у женщин (смотри, например, исследовательский комитет для диагностики метаболического синдрома в Японии).

Термин "**эугликемия**" определяется как состояние, при котором субъект имеет концентрацию глюкозы в крови натощак в пределах нормального диапазона,

25 больше, чем 70 мг/дл (3,89 ммоль/л) и менее чем 100 мг/дл (5,6 ммоль/л). Слово "натощак" представляет собой обычный медицинский термин.

Термин "**гипергликемия**" определяется как состояние, при котором субъект имеет концентрацию глюкозы в крови натощак выше нормального диапазона, выше, чем 100 мг/дл (5,6 ммоль/л). Слово "натощак" имеет обычный смысл, как

30 это подразумевается в медицине.

Термин "**гипогликемия**" определяется как состояние, при котором субъект имеет концентрацию глюкозы в крови ниже нормального диапазона, в частности, ниже 70 мг/дл (3,89 ммоль/л).

5 Термин "**послеобеденная гликемия**" определяется как состояние, при котором субъект имеет 2 часа послеобеденной гликемии или концентрацию глюкозы в сыворотке крови, большую, чем 200 мг/дл (11,11 ммоль/л).

10 Термин "**нарушенный уровень глюкозы в крови натощак**" или "**IFG**" определяется как состояние, при котором субъект имеет концентрацию глюкозы в крови натощак или концентрацию глюкозы в сыворотке крови в диапазоне от 100 до 125 мг/дл (то есть, от 5,6 до 6,9 ммоль/л), в частности, большую, чем 110 мг/дл и меньшую, чем 126 мг/дл (7,00 ммоль/л). Субъект с "нормальным уровнем глюкозы в крови натощак" имеет концентрацию глюкозы натощак, меньшую, чем 100 мг/дл, то есть, меньшую, чем 5,6 ммоль/л.

15 Термин "**нарушение толерантности к глюкозе**" или "**НТГ**" определяется как состояние, при котором субъект имеет через 2 часа уровень глюкозы в крови или концентрацию глюкозы в сыворотке после приема пищи, который превышает 140 мг/дл (7,78 ммоль/л) и менее, чем 200 мг/дл (11,11 ммоль/л). Патологическая толерантность к глюкозе, т.е. уровень глюкозы в крови или концентрация глюкозы в сыворотке через 2 часа после приема пищи, может быть измерена как
20 уровень сахара в крови в мг глюкозы на дл плазмы через 2 часа после приема 75 г глюкозы после голодания. Субъект с "нормальной толерантностью к глюкозе" имеет концентрацию глюкозы в крови или концентрацию глюкозы в сыворотке через 2 часа после приема пищи меньшую, чем 140 мг/дл (7,78 ммоль/л).

25 Термин "**гиперинсулинемия**" определяется как состояние, при котором субъект с резистентностью к инсулину, при наличии или при отсутствии эугликемии, имеет повышенную по сравнению с нормальной концентрацией инсулина в сыворотке или плазме крови натощак или после приема пищи. Индивидуумы без резистентности к инсулину натощак имеют соотношение окружности талии к окружности бедер, которое составляет $< 1,0$ (для мужчин) или $< 0,8$ (для женщин).

30 Термины "сенсбилизация к инсулину", "улучшение резистентности к инсулину" или "снижение резистентности к инсулину" являются синонимами и используются попеременно.

Термин "резистентность к инсулину" определяется как состояние, при котором уровни циркулирующего инсулина сверх нормального ответа на нагрузку глюкозой, являются необходимыми для поддержания эугликемического состояния (Ford ES, *и др.*, *JAMA*. (2002) **287**: 356-9). Способ определения резистентности к инсулину представляет собой тест эугликемического-гипергликемического зажима. Соотношение инсулина к глюкозе определяется в рамках комбинированной методики инфузии инсулина-глюкозы. Было обнаружено, что резистентность к инсулину определяют в случае, если поглощение глюкозы ниже 25 перцентилей фона исследуемого населения (определение ВОЗ). Значительно менее трудоемкий способ, чем тест зажима, представляет собой так называемые минимальные модели, в котором во время внутривенного теста толерантности к глюкозе концентрации инсулина и глюкозы в крови измеряются через фиксированные промежутки времени, и из них рассчитывается резистентность к инсулину. С помощью этого способа не является возможным различать печеночную и периферическую резистентность к инсулину.

Кроме того, резистентность к инсулину, ответ пациента с инсулинорезистентностью на терапию, чувствительность к инсулину и гиперинсулинемия могут быть количественно оценены при использовании показателя "гомеостатической модели оценки резистентности к инсулину (НОМА-IR)", который является надежным показателем резистентности к инсулину (Katsuki A, *и др.* *Diabetes Care* 2001; 24: 362-5). Дополнительная ссылка может быть сделана на способы определения индекса НОМА для чувствительности к инсулину (*Matthews и др.*, *Diabetologia* 1985, 28: 412-19), соотношения интактного проинсулина к инсулину (*Forst и др.*, *Diabetes* 2003, 52 (Suppl.1): A459) и на исследования эугликемического зажима. Кроме того, уровни адипонектина плазмы крови можно контролировать в качестве потенциального заменителя чувствительности к инсулину. Оценка резистентности к инсулину в соответствии с гомеостатической моделью оценки резистентности к инсулину (НОМА)-IR осуществляется в соответствии с формулой (*Galvin P, и др.* *Diabet Med* 1992; 9:9 21-8):

$$\text{НОМА-IR} = [\text{инсулин в сыворотке крови, взятой натощак (микроединицы/мл)}] \times [\text{глюкоза в плазме крови, взятой натощак (ммоль/л)}] / 22,5$$

Резистентность к инсулину может быть подтверждена у этих лиц путем расчета НОМА-IR индекса. Для целей настоящего изобретения резистентность к инсулину определяется как клиническое состояние, при котором человек имеет НОМА-IR индекс $> 4,0$ или индекс НОМА-IR, который превышает верхнюю границу нормы, как определено для осуществления лабораторных анализов на глюкозу и инсулин.

Как правило, другие параметры используются в повседневной клинической практике для оценки инсулинорезистентности. Предпочтительно, используется, например, концентрация триглицеридов у пациента, поскольку повышенные уровни триглицеридов значительно коррелируют с наличием резистентности к инсулину.

Индивидуумы, которые, вероятно, имеют резистентность к инсулину, и те, которые имеют два или более из следующих признаков: 1) избыточный вес или ожирение, 2) высокое кровяное давление, 3) гиперлипидемия, 4) один или более родственников 1-ой степени родства с диагнозом НТГ или IFG или сахарный диабет 2 типа.

Пациенты с предрасположенностью к развитию НТГ или IFG или сахарного диабета типа 2 являются такими, которые имеют эугликемию с гиперинсулинемией и, по определению, резистентность к инсулину. Типичный пациент с инсулинорезистентностью, как правило, имеет избыточный вес или страдает ожирением. Если резистентность к инсулину может быть определена, то это, в частности, является сильным указанием на наличие преддиабета. Таким образом, может оказаться, что для того, чтобы поддерживать гомеостаз глюкозы, индивидуум требует в 2-3 раза больше инсулина, чем здоровый человек, для того, чтобы это не приводило к каким-либо клиническим симптомам.

"Преддиабет" представляет собой общий термин, который относится к промежуточной стадии между нормальной толерантностью к глюкозе (НТГ) и явным сахарным диабетом типа 2 (СДТ2), который также является известным как промежуточная гипергликемия. Как таковой, он представляет собой 3 различные группы индивидуумов: пациентов только с нарушением толерантности к глюкозе (НТГ), таковых с нарушенной гликемией натощак (IFG), тех, которые имеют как НТГ, так и IFG. НТГ и IFG, как правило, имеют различные патофизиологические этиологии, однако у пациентов также может возникать смешанное состояние с

признаками обоих. Поэтому в контексте настоящего изобретения пациент с диагнозом наличие "преддиабета" представляет собой человека с диагнозом НТГ или диагнозом IFG, или с диагнозом как НТГ, так и IFG. В соответствии с определением Американской диабетической ассоциации (ADA) и в контексте настоящего изобретения пациент с диагнозом наличие "преддиабета" является индивидуумом с:

а) концентрацией глюкозы в плазме крови натощак (FPG), которая составляет < 100 мг/дл [1 мг/дл = $0,05555$ ммоль/л], и концентрацией глюкозы в плазме крови через 2 часа после еды (PG), измеренной с помощью теста на толерантность к глюкозе (ОГТТ) при использовании 75 г глюкозы перорально, которая колеблется от ≥ 140 мг/дл до < 200 мг/дл (то есть, НТГ);

б) концентрацией глюкозы в плазме крови натощак (FPG), которая составляет от ≥ 100 мг/дл до < 126 мг/д, и концентрацией глюкозы в плазме крови через 2 часа после еды (PG), измеренной с помощью теста на толерантность к глюкозе (ОГТТ) при использовании 75 г глюкозы перорально, которая составляет < 140 мг/дл (то есть, IFG); или

в) концентрацией глюкозы в плазме крови натощак (FPG), которая составляет от ≥ 100 мг/дл до < 126 мг/дл и концентрацией глюкозы в плазме крови через 2 часа после еды (PG), измеренной с помощью теста на толерантность к глюкозе (ОГТТ) при использовании 75 г глюкозы перорально, которая колеблется от ≥ 140 мг/дл до < 200 мг/дл (то есть, как НТГ, так и IFG).

Пациенты с "**преддиабетом**" представляют собой индивидуумов, которые являются предрасположенными к развитию сахарного диабета типа 2. Преддиабет расширяет определение НТГ для включения индивидуумов с уровнем глюкозы в крови натощак в пределах высокого нормального диапазона ≥ 100 мг/дл (J. W. Meigs, *и др.* Diabetes 2003; 52:1475-1484). Научно-медицинская основа для идентификации преддиабета в качестве серьезной угрозы для здоровья изложена в заявлении позиции под названием "The Prevention or Delay of Type 2 Diabetes", изданном совместно с Американской Ассоциацией по диабету и Национальным институтом диабета, болезней пищеварительной системы и почек (Diabetes Care 2002; 25:742-749).

Способы исследования функции **бета-клеток поджелудочной железы** являются подобными описанным выше способам в отношении чувствительности к инсулину, гиперинсулинемии или резистентности к инсулину: Улучшение функции бета-клетки может измеряться, например, путем определения индекса НОМА для функции бета-клеток (*Matthews u др., Diabetologia 1985, 28: 412-19*), соотношения интактного проинсулина к инсулину (*Forst u др., Diabetes 2003, 52 (Suppl.1): A459*), секреции инсулина/С-пептида после проведения перорального теста или теста толерантности к пище, или путем использования анализа гипергликемического зажима и/или минимального моделирования после внутривенного теста толерантности к глюкозе при частом отборе образцов (*Stumvoll u др., Eur J Clin Invest 2001, 31: 380-81*).

Термин “**диабет типа 1**” определяется как состояние, при котором субъект имеет, в присутствии аутоиммунитета к бета-клеткам поджелудочной железы или инсулина, концентрацию глюкозы в крови или сывороточной глюкозы натощак большую, чем 125 мг/дл (6,94 ммоль/л). Если осуществляют тест на толерантность к глюкозе, то уровень сахара в крови диабетика будет большим, чем 200 мг глюкозы в дл (11,1 ммоль/л) в плазме крови через 2 часа после принятия 75 г глюкозы на пустой желудок, в присутствии аутоиммунитета к бета клеткам поджелудочной железы или инсулину. В тесте на толерантность к глюкозе 75 г глюкозы вводится перорально пациенту, который подвергся 10-12 часам голодания, и уровень сахара в крови регистрируется непосредственно перед приемом глюкозы и через 1 и 2 часа после ее приема. Наличие аутоиммунитета к бета-клеткам поджелудочной железы может наблюдаться при обнаружении циркулирующих аутоантител к инсулярным клеткам [“сахарный диабет типа 1А”], т.е., по крайней мере, одного из: GAD65 [декарбоксилаза-65 глутаминовой кислоты], ICA [цитоплазма инсулярных клеток], IA-2 [белок, подобный интрацитоплазматическому домену тирозинфосфатазы, IA-2], ZnT8 [цинк транспортер-8] или анти-инсулин; или другие симптомы аутоиммунитета при отсутствии типичных циркулирующих аутоантител [диабет типа 1В], т.е., как определяется с помощью биопсии или изображений поджелудочной железы). Обычно присутствует генетическая предрасположенность (например, HLA, INS, VNTR и PTPN22), однако это не всегда так.

Термин **“сахарный диабет типа 2”** или **“СДТ2”** определяется как состояние, при котором субъект имеет концентрацию глюкозы в крови или в сыворотке крови настолько большую, чем 125 мг/дл (6,94 ммоль/л). Измерение уровня глюкозы в крови является стандартной процедурой медицинской анализа. Если проводят тест на толерантность к глюкозе, то уровень сахара в крови у диабетика будет большим, чем 200 мг глюкозы в дл (11,1 ммоль/л) в плазме через 2 часа после приема 75 г глюкозы на голодный желудок. В тесте на толерантность к глюкозе 75 г глюкозы вводится перорально пациенту, который подвергся 10-12 часам голодания, и уровень сахара в крови регистрируется непосредственно перед приемом глюкозы и через 1 и 2 часа после ее приема. У здорового человека уровень сахара в крови перед приемом глюкозы будет составлять от 60 до 110 мг в дл плазмы крови, менее чем 200 мг на дл через 1 час после приема глюкозы и менее 140 мг на дл через 2 часа. Если после двух часов значение составляет от 140 до 200 мг, это рассматривается как ненормальная толерантность к глюкозе.

Термин **“поздняя стадия сахарного диабета типа 2”** включает пациентов с вторичной невосприимчивостью к лекарственным средствам, показания к инсулинотерапии и прогрессирование микро- и макроваскулярных осложнений, например, диабетической нефропатии или ишемической болезни сердца (ИБС).

Термин **“HbA1c”** относится к продукту неферментативного гликирования цепи гемоглобина В. Его определение является хорошо известным специалистам в данной области техники. В мониторинге лечения сахарного диабета значение HbA1c имеет исключительное значение. Поскольку его продукция существенно зависит от уровня сахара в крови и срока жизни эритроцитов, то HbA1c в смысле “памяти сахара в крови” отражает средний уровень сахара в крови за предшествующие 4-6 недель. Больные сахарным диабетом, у которых значения HbA1c последовательно хорошо регулируются путем интенсивного лечения диабета (т.е. < 6,5% от общего гемоглобина в образце), являются значительно лучше защищенными от диабетической микроангиопатии. Например, метформин сам по себе достигает среднего улучшения величины HbA1c у пациента с диабетом порядка 1,0 - 1,5%. Такое снижение величины HbA1c не является достаточным для всех диабетиков, чтобы достичь желаемого целевого диапазона < 7% или < 6,5%, и предпочтительно < 6% HbA1c.

Термин "недостаточный контроль гликемии" или "неадекватный гликемический контроль" в рамках настоящего изобретения означает состояние, при котором пациенты показывают значения HbA1c выше 6,5%, в частности, выше 7,0%, еще более предпочтительно выше 7,5%, в частности, выше 8%.

5 "Метаболический синдром", также называемый "синдромом X" (при использовании в контексте метаболического расстройства), который также называется "дисметаболическим синдромом" представляет собой комплексный синдром, основным признаком которого является резистентность к инсулину (Laaksonen DE, *и др. Am J Epidemiol* 2002; **156**: 1070-7). В соответствии с
 10 инструкциями АТР III/NCEP (Сводное резюме третьего доклада Национальной образовательной программы по холестерину (NCEP) группы экспертов по определению, оценке и лечению высокого уровня холестерина у взрослых (III доклад группы экспертов по лечению взрослых) *JAMA: Journal of the American Medical Association* (2001) **285**: 2486-2497), диагностируется метаболический
 15 синдром тогда, когда присутствуют один или более из следующих факторов риска:

1. Абдоминальное ожирение, которое определяется как окружность талии > 40 дюймов или 102 см у мужчин и > 35 дюймов или 94 см у женщин; или в отношении лиц японской национальности или японских пациентов
 20 определяется как окружность талии ≥ 85 см у мужчин и ≥ 90 см у женщин;
2. Триглицериды: ≥ 150 мг/дл
3. Холестерин липопротеинов высокой плотности < 40 мг/дл у мужчин
4. Кровяное давление $\geq 130/85$ мм рт. ст. (систолическое артериальное давление ≥ 130 или диастолическое артериальное давление ≥ 85)
- 25 5. Глюкоза в крови натощак ≥ 100 мг/дл

Определения NCEP были подтверждены (Laaksonen DE, *и др. Am J Epidemiol.* (2002) **156**:1070-7). Триглицериды и холестерин липопротеинов высокой плотности в крови также могут быть определены с помощью стандартных методов медицинского анализа, как описывается, например, у Thomas L (редактор): "Labor und Diagnose", TH-Books Verlagsgesellschaft mbH, Frankfurt/Main, 2000.
 30

В соответствии с обычно используемым определением **гипертензия** диагностируется тогда, когда систолическое кровяное давление (СКД) превышает значение 140 мм рт., а диастолическое кровяное давление (ДКД) превышает значение 90 мм рт. Если пациент диагностируется как таковой с диагнозом сахарный диабет, то в настоящее время рекомендуется, чтобы систолическое кровяное давление было снижено до уровня ниже 130 мм рт. ст., а диастолическое кровяное в давление было снижено до уровня ниже 80 мм рт. ст.

Термин **“хроническая почечная недостаточность (ХПН)”** определяется как патология структуры или функции почек, которая присутствует в течение более чем 3 месяцев с осложнениями для здоровья. ХПН классифицируется на основании причины, категории СКФ и категории альбуминурии (CGA).

ХПН подразделяется на 5 стадий, где стадия 1 представляет собой повреждение почек с нормальной СКФ (мл мин./1,73 м²) 90 или выше; стадия 2 представляет собой повреждение почек с мягким снижением СКФ (СКФ 60-89); стадия 3 представляет собой умеренное снижением СКФ (СКФ 30-59); стадия 4 представляет собой серьезное снижение СКФ (СКФ 15-29); а стадия 5 представляет собой почечную недостаточность (СКФ < 15 или диализ). Стадия 3 была разделена на стадию 3А, которая характеризуется от легкого до умеренного снижением СКФ (СКФ 45-59), и стадию 3В, которая характеризуется от умеренного до тяжелого снижением СКФ (СКФ 30-44).

Термин **“скорость клубочковой фильтрации (СКФ)”** определяется как объем жидкости, которая фильтруется из ренальных (почечных) гломерулярных капилляров в капсулы Боумена за единицу времени. Это является показательным для общей функции почек. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) может быть рассчитана путем измерения количества любого химического агента, который имеет стабильный уровень в крови, и свободно фильтруется, но не поглощается и не секретировается почками. Таким образом, скорость измеряется количеством вещества в моче, которое можно рассчитать на основе объема крови. СКФ обычно регистрируется в единицах объема за единицу времени, например, могут использоваться миллилитры за минуту и формула, приведенная ниже:

$$\text{СКФ} = (\text{Концентрация в моче} \times \text{Объем мочи}) / \text{Концентрация в плазме крови}$$

СКФ может быть определена путем введения инулина в плазму крови. Поскольку инулин не поглощается и не секретруется почками после клубочковой фильтрации, его скорость экскреции прямо пропорциональна скорости фильтрации воды и растворенных веществ через гломерулярный фильтр.

5 Нормальное значение представляет собой: СКФ = 90-125 мл/мин./1,73 м², В частности, СКФ = 100 мл/мин./1,73 м².

Другие принципы определения СКФ вовлекают измерения ⁵¹Cr-ЭДТА, [125I]иоталамата или иогексола.

10 "**Расчетная скорость клубочковой фильтрации (pСКФ)**" определяется как производная при скрининге от значений сывороточного креатинина на основе, например, уравнения хронической почечной недостаточности от совместного проекта по эпидемиологии хронической почечной недостаточности (расчётная скорость клубочковой фильтрации по формуле ХБП-ЕРI), формулы Кокрофта-Голта или формулы для модификация диеты при почечных болезнях (МДПБ),
15 которые все являются известными в данной области техники.

Термин "альбуминурия" определяется как состояние, при котором более чем нормальное количество альбумина находится в моче. Альбуминурия может быть определена по скорости экскреции альбумина (AER) и/или по соотношению альбумина к креатину (ACR) в моче (также упоминается как UACR). Категории альбуминурии при ХПН определяются следующим образом:
20

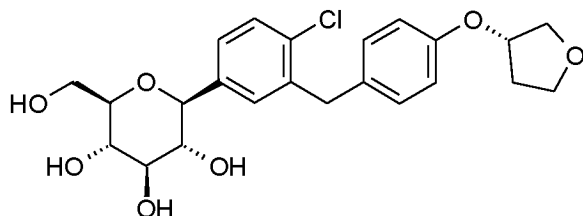
Категория	AER (мг/24 часа)	ACR (соотношение альбумин/креатинин (приблизительный эквивалент))		Название
		(мг/ммоль)	(мг/г)	
A1	< 30	< 3	< 30	Повышенная от нормальной до мягкой
A2	30-300	3-30	30-300	Умеренно повышенная
A3	> 300	> 30	> 300	Тяжелое повышение

Категория A1 отражает отсутствие альбуминурии, категория A2 отражает микроальбуминурию, категория A3 отражает макроальбуминурию. Развитие категории A1 обычно приводит к микроальбуминурии (A2), но может также

непосредственно приводить к макроальбуминурии (A3). Развитие микроальбуминурии (A2) приводит к макроальбуминурии (A3).

Термин "**эмпаглифлозин**" относится к SGLT2 ингибитору 1-хлор-4-(β-D-глюкопираноз-1-ил)-2-[4-((S)-тетрагидрофуран-3-илокси)-бензил]-бензол

5 формулы



как описывается, например, в WO 2005/092877. Способы синтеза описываются в литературе, например, в WO 06/120208 и WO 2011/039108. В соответствии с данным изобретением следует понимать, что это определение эмпаглифлозина также включает его гидраты, сольваты и его полиморфные формы, а также его пролекарственные средства. Предпочтительная кристаллическая форма эмпаглифлозина описана в WO 2006/117359 и WO 2011/039107, которые являются включенными в данную заявку в своей полноте. Эта кристаллическая форма обладает хорошими свойствами растворимости, что обеспечивает хорошую биодоступность ингибитора SGLT2. Кроме того, кристаллическая форма является физико-химически стабильной и, таким образом, обеспечивает хорошую стабильность на протяжении срока годности фармацевтической композиции. Предпочтительные фармацевтические композиции, такие, как, например, твердые лекарственные форм для перорального введения, например, таблетки, описаны в WO 2010/092126, которая является включенной в данный документ в своей целостности.

Термин "**лечение**" или "**процесс лечения**" включают в себя терапевтическое лечение больных, которые имеют уже развившееся состояние, в частности, в проявившейся форме. Терапевтическое лечение может представлять собой симптоматическое лечение, чтобы облегчить симптомы конкретного показания, или может представлять собой лечение причины для того, чтобы обратить вспять или изменить состояние, или для того, чтобы остановить или замедлить прогрессирование заболевания. Таким образом, композиции и способы в соответствии с настоящим изобретением могут быть использованы, например, в

качестве терапевтического лечения в течение определенного периода времени, а также для длительной терапии.

5 Термины "**профилактическое лечение**", "превентивное лечение" и "предотвращение" используются как взаимозаменяемые и включают лечение пациентов с риском развития состояния, как указано в данной заявке выше, тем самым уменьшая указанный риск.

10 Термин "**таблетка**" включает в себя таблетки без покрытия и таблетки с одним или более покрытиями. Кроме того, термин "таблетка" включает таблетки, имеющие один, два, три или даже больше слоев, и таблетки с покрытием, полученные путем прессования, где каждый из упомянутых выше типов таблеток может не содержать или может содержать одно или более покрытий. Термин "таблетка" включает в себя минитаблетки, таблетки, которые подвергаются расплавлению, жевательные, шипучие таблетки и таблетки, которые подвергаются дезинтеграции в ротовой полости.

15 Термины "**фармакопея**" и "фармакопеи" относятся к стандартным фармакопеям таким, как "USP 31-NF 26 второе Приложение" (Фармакопейная Конвенция США) или "Европейская Фармакопея 6.3" (Европейский директорат по качеству лекарственных средств и охране здоровья, 2000-2009).

20 **Подробное описание изобретения**

В одном аспекте настоящее изобретение относится к определенным ингибиторам SGLT-2, например, эмпаглифлозину, для применения в лечении, предотвращении, защите от, снижении риска, отсрочке возникновения и/или отсрочке развития хронического почечного заболевания у пациентов, например, у пациентов с 25 предрасположенностью к диабету, сахарному диабету типа 1 или типа 2.

В дополнительном аспекте настоящее изобретение относится к определенным SGLT-2 ингибиторам, например, эмпаглифлозину, для применения в лечении, предотвращении, защите от или отсрочке впервые развившейся альбуминурии у пациентов.

30 В дополнительном аспекте настоящее изобретение относится к определенным SGLT-2 ингибиторам, например, эмпаглифлозину, для применения в лечении, предотвращении, защите от или отсрочке развития от отсутствия альбуминурии

до микро- или макроальбуминурии у пациента с риском развития почечного заболевания.

5 В дополнительном аспекте настоящее изобретение относится к определенным SGLT-2 ингибиторам, например, эмпаглифлозину, для применения в лечении, предотвращении, защите от или отсрочке развития от микроальбуминурии до макроальбуминурии у пациента с хроническим заболеванием почек.

10 В дополнительном аспекте настоящее изобретение относится к определенным SGLT-2 ингибиторам, например, эмпаглифлозину, для применения в лечении, предотвращении, защите от или отсрочке развития хронического почечного заболевания у пациента с хронической почечной недостаточностью.

В дополнительном аспекте настоящее изобретение относится к определенным SGLT-2 ингибиторам, например, эмпаглифлозину, для применения в лечении, предотвращении, защите от или отсрочке возникновения:

- -впервые развившейся альбуминурии,
- 15 - -удвоения уровня сывороточного креатинина, который сопровождается значением рСКФ (на основе формулы модификации диеты при почечной болезни (МДПБ)) ≤ 45 мл/мин./1,73 м²;
- -потребности в непрерывной почечной заместительной терапии, или
- -смерти по причине почечного заболевания.

20 В одном аспекте пациент в соответствии с настоящим изобретением представляет собой пациента с преддиабетом, сахарным диабетом типа 1 или типа 2. В одном аспекте пациент в соответствии с настоящим изобретением представляет собой пациента с риском развития почечного заболевания. В одном аспекте пациент в соответствии с настоящим изобретением представляет собой пациент с

25 сердечнососудистым заболеванием или риском развития такового. В одном аспекте пациент в соответствии с настоящим изобретением представляет собой пациента с преддиабетом, сахарным диабетом типа 1 или типа 2 и с сердечнососудистым заболеванием или риском развития такового.

30 В одном аспекте настоящего изобретения в способе или применении, раскрытом в данной заявке, пациент представляет собой пациента с гломерулопатией, связанной с ожирением, пациента с периферическим фокально-сегментарным гломерулосклерозом или пациента с IgA нефропатией.

В соответствии с этим в одном воплощении настоящее изобретение обеспечивает способ лечения, предотвращения, защиты от, снижения риска, отсрочки возникновения и/или отсрочки развития хронического почечного заболевания у пациента с гломерулопатией, связанной с ожирением, у пациента с периферическим фокально-сегментарным гломерулосклерозом или у пациента с IgA нефропатией.

SGLT2 ингибиторы (ко-транспортёр глюкозы натрия 2) представляют собой новый класс агентов, которые были разработаны для лечения или улучшения гликемического контроля у пациентов с диабетом типа 2. Глюкопиранозил-замещенные производные бензола были описаны как SGLT2 ингибиторы, например, в WO 01/27128, WO 03/099836, WO 2005/092877, WO 2006/034489, WO 2006/064033, WO 2006/117359, WO 2006/117360, WO 2007/025943, WO 2007/028814, WO 2007/031548, WO 2007/093610, WO 2007/128749, WO 2008/049923, WO 2008/055870, WO 2008/055940. Глюкопиранозил-замещенные производные бензола были предложены в качестве индукторов выведения сахара с мочой и в качестве лекарственных средств для лечения диабета.

Почечная фильтрация и обратный захват глюкозы вносит свой вклад, среди прочих механизмов, в стабильную концентрацию глюкозы в плазме крови и, следовательно, может служить в качестве антидиабетической мишени. Обратный захват глюкозы, отфильтрованной через эпителиальные клетки почек происходит с помощью зависимых от натрия ко-транспортёров глюкозы (SGLT), расположенных на мембранах щеточной каймы в канальцах по градиенту натрия. Существует, по крайней мере, 3 изоформы SGLT, которые отличаются в соответствии со своей моделью экспрессии, а также своими физико-химическими свойствами. SGLT2 экспрессируется исключительно в почках, в то время как SGLT1 экспрессируется дополнительно в других тканях таких, как кишечник, толстая кишка, скелетные мышцы и сердечная мышца. SGLT3, как было обнаружено, является сенсором глюкозы в интерстициальных клетках кишечника без какой-либо транспортной функции. Потенциально, другие родственные, но еще не охарактеризованные гены, могут осуществлять свой вклад в дополнительный обратный захват глюкозы почками. При нормогликемии глюкоза полностью реабсорбируется с помощью SGLT в почках, в то время как способность обратного захвата почки насыщается при концентрациях глюкозы

свыше 10 мМ, что приводит к глюкозурии ("сахарному диабету"). Эта пороговая концентрация может быть снижена с помощью ингибирования SGLT. В экспериментах с SGLT ингибитором флоризином было показано, что ингибирование SGLT будет частично ингибировать обратный захват глюкозы из
5 гломерулярного фильтрата в кровь, приводя к снижению концентрации глюкозы в крови и к глюкозурии.

Эмпаглифлозин представляет собой новый SGLT2 ингибитор, который является описанным для лечения или улучшения контроля гликемии у пациентов с сахарным диабетом типа 2, например, в WO 05/092877, WO 06/117359, WO
10 06/120208, WO 2010/092126, WO 2010/092123, WO 2011/039107, WO 2011/039108.

В соответствии с этим, в конкретном воплощении SGLT-2 ингибитор в рамках данного изобретения представляет собой эмпаглифлозин.

Кроме того, настоящее изобретение относится к терапевтическим (лечение или предотвращение) способам, как описывается в данной заявке, в частности, к
15 способам предотвращения или лечения почечных заболеваний, где указанный способ включает введение эффективного количества SGLT-2 ингибитора, как описывается в данной заявке, и, необязательно, одного или более активных терапевтических агентов, как описывается в данной заявке, пациенту, который в этом нуждается.

20 Хроническая болезнь почек (ХБП), которая является также известной как хроническая почечная недостаточность (ХПН), представляет собой прогрессирующую утрату функции почек в течение нескольких месяцев или лет. Пациенты с почечной болезнью, дисфункцией почек или повреждением почек могут включать пациентов с хронической почечной недостаточностью или
25 нарушениями, которые могут быть классифицированы (если не указано иное) в соответствии со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ, мл/мин./1,73 м²) на 5 стадий болезни: стадия 1 характеризуется нормальным значением СКФ ≥ 90 плюс либо персистентная альбуминурия (например, UACR ≥ 30 мг/г) или известное структурное или наследственное почечное заболевание; стадия 2 характеризуется
30 мягким снижением значения СКФ (СКФ 60-89), которое описывает мягкое повреждение почек; стадия 3 характеризуется умеренным снижением значения СКФ (СКФ 30-59), которое описывает умеренное повреждение почек; стадия 4

характеризуется тяжелым снижением значения СКФ (СКФ 15-29), которое описывает тяжелое повреждение почек; и конечная стадия 5 характеризуется потребностью диализа или значением СКФ < 15, которое описывает установившуюся деконмпенсированную почечную недостаточность (терминальная стадия почечной недостаточности, ESRD).

Хроническая болезнь почек и ее стадии (ХБП 1-5) могут обычно характеризоваться и классифицироваться в соответствии с этим, например, на основе наличия либо повреждения почек (альбуминурии), либо нарушенной расчетной скорости клубочковой фильтрации (СКФ < 60 [мл/мин./1,73 м²], с повреждением почек или без повреждения почек).

Для целей настоящего изобретения расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) имеет происхождение от значения сывороточного креатинина (СКр) на основе МДПБ формулы, которая представлена ниже:

$$\text{рСКФ (мл/мин./1,73 м}^2\text{)} = 175 \times [\text{СКр (мкМ/л)}/88,4] - 1,154 \times [\text{возраст}] - 0,203 \times [0,742 \text{ если пациент является женщиной}] \times [1,212 \text{ если пациент является пациентом африканского происхождения}]$$

Для дополнительных анализов функция почек может быть также классифицирована в соответствии со значением расчетной скорости выведения креатинина (рККр), на основе формулы Кокрофта-Голта, приведенной ниже:

$$\text{рККр (мл/мин.)} = (140 - \text{возраст}) \times (\text{вес в кг}) \times [0,85 \text{ если пациент является женщиной}] / (72 \times \text{СКр (мг/дл)})$$

Классификация функции почек на основе рККр является подобной классификации рСКФ: нормальная функция почек (≥ 90 мл/мин.), мягкое повреждение (от 60 до < 90 мл/мин.), умеренное повреждение (от 30 до < 60 мл/мин.), и тяжелое повреждение (от ≥ 15 до < 30 мл/мин.).

В общем случае, мягкое повреждение в соответствии с настоящим изобретением соответствует стадии 2 хронического почечного заболевания, умеренное повреждение почек в соответствии с настоящим изобретением в общем случае соответствует стадии 3 хронического почечного заболевания, и тяжелое повреждение почек в соответствии с настоящим изобретением в общем случае соответствует стадии 4 хронического почечного заболевания. Кроме того, умеренное А повреждение почек в соответствии с настоящим изобретением в

общем случае соответствует стадии 3А хронического почечного заболевания, умеренное В повреждение почек в соответствии с настоящим изобретением в общем случае соответствует стадии 3В хронического почечного заболевания.

5 В соответствии с этим, в одном аспекте настоящее изобретение относится к определенным SGLT-2 ингибиторам, например эмпаглифлозину, для применения в лечении, предотвращении, защите от или отсрочке развития хронического почечного заболевания у пациента, в частности, у пациента в соответствии с данным изобретением, например, развитие от стадии 1 хронического почечного заболевания до стадии 2 хронического почечного заболевания, например, развитие от стадии 2 хронического почечного заболевания до стадии 3 хронического почечного заболевания, например, развитие от стадии 3 хронического почечного заболевания до стадии 4 хронического почечного заболевания, например, развитие от стадии 4 хронического почечного заболевания до стадии 5 хронического почечного заболевания.

15 В дополнительном аспекте настоящего изобретения, развитие хронического почечного заболевания у пациента представляет собой, например, развитие от стадии 2 хронического почечного заболевания до стадии 3А хронического почечного заболевания, например, развитие от стадии 3А хронического почечного заболевания до стадии 3В хронического почечного заболевания, например, развитие от стадии 3В хронического почечного заболевания до стадии 4 хронического почечного заболевания.

25 В дополнительном аспекте настоящего развитие хронического почечного заболевания у пациента представляет собой, например, развитие от стадии 2 хронического почечного заболевания до стадии 4 или 5 хронического почечного заболевания, например, развитие от стадии 3 хронического почечного заболевания до стадии 5 хронического почечного заболевания, например, развитие от стадии 3А или 3В хронического почечного заболевания до стадии 5 хронического почечного заболевания.

30 В дополнительном аспекте пациент с хроническим заболеванием почек в соответствии с настоящим изобретением представляет собой пациента со стадией 1 хронического почечного заболевания, стадией 2 хронического почечного заболевания, стадией 3 хронического почечного заболевания, стадией 4 хронического почечного заболевания, или стадией 5 хронического почечного

заболевания. В дополнительном аспекте пациент с хроническим заболеванием почек в соответствии с настоящим изобретением представляет собой пациента со стадией 3А хронического почечного заболевания или стадией 3В хронического почечного заболевания.

5 В некоторых аспектах заболевания почек почечная дисфункция или недостаточность или нарушение функции почек (в том числе, легкое, умеренное и/или тяжелое почечное повреждение) также может предполагаться (если не
10 указано иное) при повышенных уровнях креатинина в сыворотке крови (например, при уровне креатинина в сыворотке крови выше верхней границы нормы для его возраста, например, $\geq 130 - 150$ 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 при патологических уровнях выведения креатинина (например, скорость клубочковой
15 фильтрации (СКФ) $\leq 30 - 60$ мл/мин.).

В некоторых других аспектах мягкая почечная недостаточность может также
15 предполагаться (если не указано иное) при величине выведения креатинина 50-80 мл/мин. (что соответствует уровню креатина в сыворотке крови примерно $\leq 1,7$ мг/дл у мужчин и $\leq 1,5$ мг/дл у женщин); умеренное нарушение функции почек может, например, предполагаться (если не указано иное) при величине выведения
20 креатинина 30-50 мл/мин. (соответствует уровню сывороточного креатинина приблизительно от $> 1,7$ до $\leq 3,0$ мг/дл у мужчин и от $> 1,5$ до $\leq 2,5$ мг/дл у женщин); и тяжелая почечная недостаточность может, например, предполагаться (если не указано иное) при величине выведения креатинина < 30 в мл/мин. (что
25 соответствует уровню сывороточного креатинина примерно $> 3,0$ мг/дл у мужчин и $> 2,5$ мг/дл у женщин). Пациенты с терминальной стадией почечной болезни требуют диализа (например, гемодиализа или перитонеального диализа).

В некоторых дополнительных аспектах альбуминурия может быть симптомом почечного заболевания. Стадии альбуминурии могут быть классифицированы так, как раскрыто в данной заявке, и пациенты могут быть отнесены к категории А1,
30 что отражает отсутствие альбуминурии, категории А2, что отражает микроальбуминурию, и категории А3, что отражает макроальбуминурию.

В соответствии с этим в дополнительном аспекте пациент с хроническим заболеванием почек в соответствии с настоящим изобретением представляет собой пациента с микроальбуминурией или с макроальбуминурией.

5 В одном аспекте настоящего изобретения было обнаружено, что эмпаглифлозин обладает нефропротективными свойствами, в частности, как описывается в данной заявке. В частности, было показано, что введение эмпаглифлозина имеет свойство поддерживать или улучшать функцию почек в течение периода времени в некоторых группах пациентов, например, как описывается в данной заявке, как было продемонстрировано после прекращения введения эмпаглифлозина.

10 В одном аспекте пациент в контексте настоящего изобретения представляет собой пациента, который имеет риск развития почечного заболевания. Пациент с риском почечного заболевания представляет собой, например, пациента, по крайней мере, с одним из следующих:

- 15 - преддиабет, сахарный диабет типа 1 или типа 2,
- гипертензия,
- метаболический синдром,
- сердечно-сосудистое заболевание.

В одном аспекте пациент в контексте настоящего изобретения представляет собой пациента, который имеет преддиабет, сахарный диабет типа 1 или типа 2.

20 Сахарный диабет типа 2 представляет собой распространенное хроническое и прогрессирующее заболевание, которое возникает вследствие сложной патофизиологии, которая вовлекает двойные эндокринные эффекты резистентности к инсулину и нарушенную секрецию инсулина с последствиями, которые не соответствуют требованиям, необходимым для поддержания уровня

25 глюкозы в плазме крови в нормальном диапазоне. Это приводит к гипергликемии и ассоциированным с этим микро- и макроосложнениям или хроническим повреждениям, таким как, например, диабетическая нефропатия, ретинопатия или невропатия, или макроvasкулярным (например, сердечнососудистым) осложнениям. Компонент сосудистого заболевания играет важную роль, но это не

30 является единственным фактором в спектре ассоциированных с диабетом расстройств. Высокая частота осложнений приводит к значительному сокращению продолжительности жизни. Диабет является в настоящее время наиболее частой

причиной приобретенной потери зрения, почечной недостаточности, ампутаций и в промышленно развитых странах, поскольку эти осложнения индуцируются диабетом и ассоциируются с двух-пятикратным увеличением риска сердечно-сосудистых заболеваний. Сахарный диабет типа 1 (диабет типа 1), который также называется инсулиннезависимым сахарным диабетом или юношеским диабетом, представляет собой форму сахарного диабета, которая возникает в результате аутоиммунной деструкции продуцирующих инсулин бета-клеток поджелудочной железы. Последующее отсутствие инсулина приводит к повышению концентрации глюкозы в крови и увеличению экскреции глюкозы. Классические симптомы представляют собой полиурию, полидипсию, полифагию и потерю веса. Диабет типа 1 может быть смертельным, если не подвергается лечению с помощью инсулина. Осложнения в результате диабета типа 1 являются такими же или аналогичными осложнениям в результате диабета типа 2.

Большие рандомизированные исследования установили, что интенсивный и тщательный гликемический контроль на ранней (впервые диагностированный до 5 лет) стадии диабета имеет длительный положительный эффект и снижает риск диабетических осложнений таких, как микро- и макроваскулярные осложнения. Тем не менее, многие пациенты с диабетом по-прежнему развивают диабетические осложнения, несмотря на интенсивный контроль гликемии.

Стандартная терапия диабета типа 1 представляет собой лечение инсулином. Терапия для лечения диабета типа 1, например, описана в WO 2012/062698.

Лечение диабета типа 2, как правило, начинается с диеты и физических упражнений, с последующей пероральной антидиабетической монотерапии, и несмотря на то, что традиционная монотерапия может первоначально контролировать уровень глюкозы в крови у некоторых пациентов, однако это ассоциируется с высоким показателем частоты вторичной неэффективности. Ограничения в отношении монотерапии для поддержания гликемического контроля могут быть преодолены, по крайней мере, у некоторых пациентов и в течение ограниченного периода времени путем соединения нескольких препаратов для достижения снижения уровня глюкозы в крови, что не может поддерживаться в процессе длительной терапии при использовании отдельных препаратов. Имеющиеся данные подтверждают вывод о том, что у большинства пациентов с диабетом типа 2 существующая в настоящее время монотерапия

будет неэффективной, и будет необходимым лечение при использовании нескольких препаратов.

5 Но поскольку диабет типа 2 является прогрессирующим заболеванием, даже у пациентов с хорошей начальной реакцией на традиционную комбинированную терапию, в конечном счете, является необходимым увеличение дозировки или дополнительное лечение при использовании с инсулина, поскольку является очень сложным поддерживать стабильный уровень глюкозы в крови в течение длительного периода времени. Несмотря на то, что существующая комбинированная терапия имеет потенциал для улучшения гликемического контроля, таковая не обходится без ограничений (особенно в связи с 10 долгосрочной эффективностью). Кроме того, традиционные способы лечения могут показать повышенный риск побочных эффектов таких, как гипогликемия или увеличение веса, которые могут поставить под угрозу их эффективность и приемлемость.

15 Пероральные противодиабетические препараты, которые традиционно используются в терапии (такой как, например, терапия первой линии или второй линии и/или монотерапия или (первоначальная или дополнительная) комбинационная терапия), включают, но не ограничиваются такими, как метформин, сульфонилмочевины, тиазолидиндионы, ингибиторы DPP-4, 20 ингибиторы глинидов и α -глюкозидазы.

Непероральные (такие, как те, которые вводятся путем инъекции) противодиабетические препараты, которые традиционно используются в терапии (такой как, например, терапия первой линии или второй линии и/или монотерапия или (первоначальная или дополнительная) комбинационная терапия), включают, 25 но не ограничиваются такими, как аналоги GLP-1 или GLP-1, инсулин или аналоги инсулина.

SGLT2 ингибитор также обладает очень хорошей эффективностью в отношении гликемического контроля, в частности, в связи со снижением уровня глюкозы в плазме крови натощак, уровня глюкозы в плазме крови после приема пищи и/или 30 гликозилированного гемоглобина (HbA1c). При введении фармацевтической композиции в соответствии с настоящим изобретением может быть достигнуто снижение уровня HbA1c, равное или большее, чем предпочтительно 0,5%, даже

более предпочтительно, равное или большее, чем 1,0%, и снижение, в частности, в диапазоне от 1,0% до 2,0% ,

5 В дополнительном воплощении пациент в соответствии с настоящим изобретением представляет собой пациента, который демонстрирует одно, два или более из следующих условий:

(а) концентрация глюкозы в крови или сыворотке крови натощак является большей, чем 100 мг/дл, в частности, большей, чем 125 мг/дл;

(б) уровень глюкозы в плазме крови после приема пищи является равным или большим, чем 140 мг/дл;

10 (в) значение HbA1c является равным или большим, чем 6,5%, в частности, равным или большим, чем 7,0%, в частности, равным или большим, чем 7,5%, а также, в частности, равным или большим, чем 8,0%.

15 В дополнительном воплощении пациент в соответствии с настоящим изобретением представляет собой пациента, который демонстрирует одно, два или более из следующих условий:

(а) недостаточный контроль гликемии с помощью только диеты и физических упражнений;

20 (б) недостаточный контроль гликемии, несмотря на пероральную монотерапию при использовании метформина, в частности, несмотря на пероральную монотерапию при максимально переносимой дозе метформина;

(в) недостаточный контроль гликемии, несмотря на пероральную монотерапию при использовании одного или более других антидиабетических агентов, в частности, несмотря на пероральную монотерапию при максимально переносимой дозе других антидиабетических агентов.

25 В дополнительном воплощении пациент в соответствии с настоящим изобретением представляет собой пациента, который демонстрирует одно, два или более из следующих условий:

(а) ожирение (включая класс I, II и/или III ожирения), висцеральное ожирение и/или абдоминальное ожирение,

30 (б) уровень триглицеридов в крови ≥ 150 мг/дл,

- (в) уровень холестерина липопротеинов высокой плотности < 40 мг/дл у пациентов женщин и < 50 мг/дл у пациентов мужчин,
- (г) систолическое кровяное давление ≥ 130 мм рт. ст. и диастолическое кровяное давление ≥ 85 мм рт. ст.,
- 5 (д) систолическое кровяное давление ≥ 130 мм рт. ст. и диастолическое кровяное давление ≥ 80 мм рт. ст.,
- (е) уровень глюкозы в крови натощак ≥ 100 мг/дл.

10 В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения пациент в соответствии с настоящим изобретением представляет собой пациента с преддиабетом, сахарным диабетом типа 1 или типа 2 и с гипертензией. В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения пациент в соответствии с настоящим изобретением представляет собой пациента с преддиабетом, сахарным диабетом типа 1 или типа 2 и с систолическим кровяным давлением ≥ 130 мм рт. ст. и диастолическим кровяным давлением ≥ 80 мм рт. ст.

15 В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения пациенты с диабетом в соответствии с данным изобретением могут включать пациентов, которые ранее не подвергались лечению с помощью антидиабетических лекарственных средств (пациенты, не принимавшие ранее такие препараты). Таким образом, в одном варианте осуществления изобретения описанные в данной

20 заявке способы терапии могут быть использованы у пациентов, не принимавших ранее таких препаратов. В другом варианте осуществления пациенты с диабетом в соответствии с данным изобретением могут включать в себя пациентов с прогрессирующей или поздней стадия сахарного диабета типа 2 (в том числе пациентов с неэффективной традиционной антидиабетической терапией) таких как,

25 например, пациенты с неадекватным гликемическим контролем при использовании одного, двух или более традиционных пероральных и/или непероральных антидиабетических препаратов, как определено в данной заявке, такие как, например, пациенты с недостаточным контролем гликемии, несмотря на (моно-)терапию при использовании метформина, тиазолидиндиона (в

30 частности, пиоглитазона), сульфонилмочевины, глинида, ингибитора DPP-4, GLP-1 или GLP-1 аналогов, инсулина или аналога инсулина, или ингибитора альфа глюкозидазы, или несмотря на двойную комбинационную терапию при

использовании метформина/сульфонилмочевины, метформина/тиазолидиндиона (в частности, пиоглитазона), метформина/DPP-4 ингибитора, сульфони́лмочевины/ингибитора α -глюкозидазы, пиоглитазона/сульфонилмочевины, метформина/инсулина, пиоглитазона/инсулина или сульфони́лмочевины/инсулина.

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения пациент в соответствии с настоящим изобретением представляет собой пациента, который получает лечение при использовании неперорального лекарственного средства, например, GLP1 аналога (например, GLP-1 аналога с коротким периодом действия, такого, как, например, экзенатид, лираглутид или ликсисенатид, или GLP-1 аналога с длительным периодом действия, такого, как экзенатид с удлинённым периодом высвобождения, альбиглутид или дулаглутид), например, инсулина или аналога инсулина, например, базального инсулина, такого как гларгин, детемир и/или NPH инсулин.

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения пациент в соответствии с настоящим изобретением представляет собой пациента, который получает лечение при использовании инсулина или аналога инсулина. Инсулин или аналог инсулина может включать нормальный инсулин, человеческий инсулин, производные инсулина, инсулин-цинк и аналоги инсулина, в том числе его композиции с модифицированными профилями высвобождения, в частности, как используется в терапии человека. Инсулин может быть выбранным из группы, состоящей из:

- быстродействующих инсулинов,
 - инсулинов с коротким периодом действия,
 - инсулинов со средним периодом действия,
 - инсулинов с длительным периодом действия,
- и их смесей.

Смеси инсулинов могут включать смеси инсулинов с коротким периодом действия или быстродействующих инсулинов с инсулинами с длительным периодом действия. Например, такие смеси продаются под торговыми наименованиями Актрафан/Микстард или Новомикс.

Термин "инсулин" в рамках настоящего изобретения охватывает инсулины, как описывается в данной заявке выше и ниже, которые вводятся пациенту путем инъекции, предпочтительно подкожной инъекции, путем инфузии, в том числе насосов, путем ингаляции или других способов введения. Инсулины для введения с помощью ингаляции представляют собой, например, Exubera (Пфайзер), AIR (Лилли) и AER (Ново Нордиск).

Быстродействующие инсулины, как правило, начинают снижение уровня глюкозы в крови в течение приблизительно 5 - 15 минут и являются эффективными в течение приблизительно от 3 до 4 часов. Примеры быстродействующих инсулинов представляют собой инсулин аспарт, инсулин лиспро и инсулин глулизин. Инсулин лиспро продается под торговым наименованием Хумалог или Липролог. Инсулин аспарт продается под торговыми наименованиями НовоЛог и НовоРапид. Инсулин глулизин продается под торговым наименованием Апидра.

Инсулины с коротким периодом действия, как правило, начинают снижение уровня глюкозы в крови в течение приблизительно 30 минут и являются эффективными в течение приблизительно от 5 до 8 часов. Пример представляет собой нормальный инсулин или человеческий инсулин.

Инсулины со средним периодом действия, как правило, начинают снижение уровня глюкозы в крови в течение приблизительно 1 - 3 часов и являются эффективными в течение приблизительно 16 - 24 часов. Пример представляет собой NPH инсулин, который также является известным как Хумалин N, Новолин N, Новолин NPH и изофан инсулин. Другие примеры представляют собой ленте инсулины такие, как Семиленте или Новотард.

Инсулины с длительным периодом действия, как правило, начинают снижение уровня глюкозы в крови в течение 1 - 6 часов и являются эффективными вплоть до 24 часов или даже до 32 часов. Инсулин с длительным периодом действия, как правило, обеспечивают непрерывный уровень активности инсулина (в течение вплоть до 24-36 часов) и обычно действуют с максимальной силой (плоским профилем активности) приблизительно через 8-12 часов, иногда дольше.

Инсулины с длительным периодом действия, как правило, вводятся утром или перед сном. Примеры инсулинов с длительным периодом действия могут включать, но без ограничения таковыми, инсулин гларгин, инсулин детемир или

инсулин деглудек, которые представляют собой аналоги инсулина, и ультраленте инсулин, который представляет собой нормальный человеческий инсулин, который является рецептированным для медленной абсорбции. Инсулин с длительным периодом действия является приемлемым для обеспечения базальных, в противовес прандиальным, потребностей в инсулине (например, для контроля гипергликемии). Инсулин с длительным периодом действия может типично вводиться в интервале от двух раз или одного раза в день, трех раз в неделю вплоть до одного раза в неделю (инсулин с ультрадлительным периодом действия). Инсулин глардин продается, например, под торговым наименованием Лантус. Инсулин детемир, например, продается под торговым наименованием Левемир.

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения инсулин с длительным периодом действия представляет собой ацилированную производную человеческого инсулина. Ацилированные производные инсулина могут быть такими, в которых липофильная группа является присоединенной к остатку лизина в положении B29. Коммерческий продукт представляет собой Левемир[®], который включает $\text{Lys}^{\text{B29}}(\text{N}^\epsilon\text{-тетрадеcanoил})$ дез(B30) человеческий инсулин (инсулин детемир). Другой пример представляет собой $\text{N}^{\epsilon\text{B29}}\text{-(N}^\alpha\text{-(}\omega\text{-карбоксопентадеcanoил)-L-}\gamma\text{-глутамил})$ дез(B30) человеческий инсулин (инсулин деглудек).

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения, инсулин с длительным периодом действия представляет собой такой, который включает позитивно заряженные аминокислоты, такие, как Arg, присоединенный к C-терминальному концу В-цепи. Коммерческий продукт представляет собой Лантус[®] (инсулин глардин), который включает Gly^{A21} , Arg^{B31} , Arg^{B32} человеческий инсулин.

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения пациент в соответствии с настоящим изобретением представляет собой пациента, который получает лечение при использовании смеси инсулина и GLP-1 аналога, например, смеси инсулина глардина и ликсизенатида.

В дополнительном аспекте пациент в соответствии с настоящим изобретением представляет собой пациента с сердечнососудистым заболеванием или риском развития такового.

5 В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения пациент представляет собой пациента с одним или более факторов риска сердечнососудистого заболевания, выбранным из А), Б), В) и Г), например, пациента с сахарным диабетом типа 1 или типа 2, или с преддиабетом с одним или более факторами риска развития сердечнососудистого заболевания, выбранными из А), Б), В) и Г):

10 А) предшествующее или существующее заболевание, выбранное из инфаркта миокарда, ишемической болезни сердца, чрескожного коронарного вмешательства, аорто-коронарного шунтирования, ишемического или геморрагического инсульта, застойной сердечной недостаточности и окклюзионной болезни периферических артерий,

15 Б) пожилой возраст ≥ 60 -70 лет и

В) один или более факторов сердечно-сосудистого риска, выбранных из:

- прогрессирующего сахарного диабета типа 2 длительностью > 10 лет,
- гипертензии,
- существующего в настоящее время ежедневное курение сигарет,

20 - дислипидемии,

- ожирения,

- возраста ≥ 40 ,

- метаболического синдрома, гиперинсулинемии или инсулинорезистентности, и

25 - гипергликемии, эректильной дисфункции, синдрома поликистозного яичника, апноэ сна или семейной история болезни или сосудистой кардиомиопатии у ближайших родственников;

Г) одно или более из следующих:

- подтвержденная история инфаркта миокарда,

- нестабильная стенокардия с задокументированным многососудистым заболеванием коронарной артерии или положительным стресс-тестом,
- многососудистое чрескожное коронарное вмешательство,
- многососудистое аорто-коронарное шунтирование (АКШ),
- 5 - история ишемического или геморрагического инсульта,
- окклюзионная болезнь периферических артерий.

В дополнительном аспекте настоящего изобретения пациент, который имеет сердечно-сосудистое заболевание, определяется как таковой, который имеет одно из следующих:

- 10 - подтвержденный инфаркт миокарда в анамнезе; или
- подтвержденная ишемическая болезнь сердца с многососудистым поражением в 2 или более основных коронарных артериях, независимо от состояния реваскуляризации, например,
 - 15 а) либо наличие значительного стеноза (визуальное подтверждение уменьшения диаметра просвета, измеренное во время коронарной ангиографии или многослойной компьютерной томографической ангиографии, как минимум на 50%), в 2 или более основных коронарных артериях,
 - 20 б) либо предыдущая реваскуляризация (чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика с или без стента, или шунтирование коронарной артерии), в 2 или более основных коронарных артериях,
 - 25 в) либо комбинация предыдущей реваскуляризации в одной основной коронарной артерии (чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика с или без стента, или шунтирование коронарной артерии) и присутствия значительного стеноза в другой основной коронарной артерии (визуальное подтверждение уменьшения диаметра просвета, измеренное во время коронарной ангиографии или многослойной компьютерной томографической ангиографии, как минимум на 50%).
- 30 Примечание: Болезнь, поражающая левую основную коронарную артерию, рассматривается как двусосудистое заболевание.

- подтвержденное однососудистое заболевание коронарной артерии с:

5 а) наличием значительного стеноза, т.е. подтверждения при использовании изображений, по крайней мере, 50%-ное сужения диаметра просвета одной крупной коронарной артерии у пациентов, которые не подверглись успешной реваскуляризации (измеренное во время коронарной ангиографии или многослойной компьютерной томографической ангиографии),

б) и, по крайней мере, одного из следующих (либо (i), либо (ii)):

10 i. позитивный неинвазивный стресс-тест, подтвержденный либо с помощью:

1. положительного теста толерантности к физической нагрузке у пациентов без полной левой ножки пучка Гиса, с синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта или измеренным вентрикулярным ритмом, либо

15 2. положительной стресс-эхокардиографии, которая показывает региональные аномалии систолического движения стенки, либо

20 3. положительного сцинтиграфического теста, показывающего индуцированную стрессом ишемию, то есть, развитие переходных дефектов перфузии во время визуализации перфузии миокарда;

ii. пациент выписан из больницы с достоверным диагнозом нестабильной стенокардии в течение 12 месяцев до отбора.

25 - Эпизод нестабильной стенокардии с подтвержденными доказательствами ишемической многососудистой или однососудистой болезни, как определено выше.

- История ишемического или геморрагического инсульта.

30 - Наличие заболевания периферических артерий (симптоматического или нет), задокументированного либо: с помощью предыдущей ангиопластики конечности, хирургии по стентированию или шунтированию; с помощью предыдущей ампутации руки или ноги из-за недостаточности

5 кровообращения; при использовании ангиографических данных о значительном ($> 50\%$) стенозе периферических артерий, по крайней мере, одной конечности; с помощью доказательств, полученных путем неинвазивного измерения значительного ($> 50\%$ или, как сообщалось, гемодинамически значимого) стеноза периферических артерий, по крайней мере, одной конечности; или лодыжечно-брахиальный индекс $< 0,9$, по крайней мере, одной конечности.

10 В дополнительном аспекте настоящего изобретения пациент, который имеет сердечнососудистое заболевание, определяется как такой, который имеет, по крайней мере, одно из следующих:

- 15 a) подтвержденный инфаркт миокарда в анамнезе,
- b) нестабильная стенокардия с задокументированной многососудистой ишемической болезнью (по крайней мере, две основные коронарные артерии в ангиографии) или положительный стресс-тест (депрессия ST сегмента ≥ 2 мм или положительная сцинтиграмма ядерной перфузии),
- c) многососудистое чрескожное коронарное вмешательство (PCI),
- d) многососудистое аорто-коронарное шунтирование (АКШ), в том числе с рецидивом стенокардии после операции,
- 20 e) история ишемического или геморрагического инсульта,
- f) окклюзионная болезнь периферических артерий (предыдущее коронарное шунтирование верхних конечностей или чрескожная ангиопластика; предыдущая ампутация верхних конечностей или ампутация ноги из-за недостаточности кровообращения, выявленная ангиографически или при использовании изображений (например: УЗИ, магнитно-резонансная томография), значительный стеноз сосудов крупных артерий верхних конечностей).
- 25

30 В соответствии с этим в одном аспекте настоящее изобретение относится к определенному SGLT-2 ингибитору, в частности, эмпаглифлозину, для применения в способе, как описывается в данной заявке, у пациента с одним или более факторами риска, выбранными из А), Б), В) и Г)

- А) предшествующее или существующее сосудистое заболевание (такое как, например инфаркт миокарда (например, бессимптомный или с симптомами), заболевание коронарной артерии, чрескожное коронарное вмешательство, аорто-коронарное шунтирование, ишемический или геморрагический инсульт, застойная
- 5 сердечная недостаточность (например, класса I, II, III или IV в соответствии с функциональной классификацией хронической сердечной недостаточности Нью-Йоркской кардиологической ассоциации, например, функция левого желудочка < 40%), или окклюзионная болезнь периферических артерий),
- Б) пожилой возраст (такой как, например, возраст ≥ 60 -70 лет), или
- 10 В) один или более факторов сердечнососудистого риска, выбранный из:
- прогрессирующего сахарного диабета типа 1 или типа 2 (такого, как, например, с длительностью > 10 лет),
 - гипертензия (такая, как, например, > 130/80 мм рт. ст., или систолическое кровяное давление > 140 мм рт. ст. или, по крайней мере, одно лечение,
 - 15 снижающее кровяное давление),
 - существующее в настоящее время ежедневное курение сигарет,
 - дислипидемия (такая, как, например, атерогенная дислипидемия, гиперлипемия после приема пищи, или высокий уровень холестерина ЛПНП (например, холестерин 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
 - 20 высокий уровень триглицеридов (например > 200-400 мг/дл) в крови, или, по крайней мере, одно лечение липидной патологии),
 - ожирение (такое, как, например, абдоминальное и/или висцеральное ожирение, или индекс массы тела ≥ 45 кг/м²),
 - 25 - возраст ≥ 40 ,
 - метаболический синдром, гиперинсулинемия или инсулинорезистентность, синдром поликистозного яичника, апноэ сна или семейная история болезни или сосудистой кардиомиопатии у ближайших родственников;
- Г) одно или более из следующих:
- 30 - подтвержденная история инфаркта миокарда,

- нестабильная стенокардия с задокументированным многососудистым заболеванием коронарной артерии или положительным стресс-тестом,
 - многососудистое чрескожное коронарное вмешательство,
 - многососудистое аорто-коронарное шунтирование (АКШ),
- 5
- история ишемического или геморрагического инсульта,
 - окклюзионная болезнь периферических артерий.

где указанный способ включает введение терапевтически эффективного количества SGLT-2 ингибитора, необязательно, в комбинации с одним или более другими терапевтическими веществами, пациенту.

- 10 В одном аспекте пациент в контексте настоящего изобретения представляет собой пациента с гипертензией. В одном аспекте пациент в контексте настоящего изобретения представляет собой пациента с метаболическим синдромом.

- Настоящее изобретение дополнительно относится к фармацевтической композиции, которая включает определенный SGLT-2 ингибитор, как
- 15 определяется в данной заявке, эмпаглифлозин, для применения в терапии, описанной в данной заявке, например, у пациента или группы пациентов, как описывается в данной заявке.

- Когда данное изобретение относится к пациентам, нуждающимся в лечении или профилактике, это относится, главным образом, к лечению и профилактике у
- 20 человека, но фармацевтическая композиция может быть также соответствующим образом использоваться в ветеринарии у млекопитающих. В рамках данного изобретения взрослые пациенты предпочтительно представляют собой человека в возрасте от 18 лет или старше. Кроме того, в объем настоящего изобретения включаются пациенты, которые представляют собой подростков, т.е. людей в
- 25 возрасте от 10 до 17 лет, предпочтительно в возрасте от 13 до 17 лет.

В дополнительном аспекте способ в соответствии с настоящим изобретением дополнительно включает улучшение гликемического контроля у пациентов, которые имеют сахарный диабет типа 1 или типа 2 или и которые демонстрируют первые признаки преддиабета.

- 30 В дополнительном аспекте способ в соответствии с настоящим изобретением дополнительно включает улучшение гликемического контроля и/или снижение уровня глюкозы в плазме крови натощак, глюкозы в плазме крови после приема

5 пищи и/или гликозилированного гемоглобина HbA1c у пациента, который в этом нуждается, который является диагностированным как таковой с нарушенной толерантностью к глюкозе (НТГ), нарушенным уровнем глюкозы натощак (IFG), с инсулинорезистентностью, с метаболическим синдромом и/или с сахарным диабетом типа 2 или типа 1.

В дополнительном аспекте способ в соответствии с настоящим изобретением дополнительно включает улучшение гликемического контроля у пациентов, в частности, у взрослых пациентов с сахарным диабетом типа 2 в качестве дополнения к диете и упражнениям.

10 В рамках данного изобретения было обнаружено, что определенные SGLT-2 ингибиторы, как определяется в данной заявке, необязательно в комбинации с одним или более другими терапевтическими веществами (например, выбранными из тех, которые описаны в данной заявке), а также фармацевтические комбинации, композиции или сочетанное применение в соответствии с изобретением таких
15 SGLT-2 ингибиторов, как определяется в данной заявке, обладают свойствами, которые делают их пригодными для целей настоящего изобретения и/или для восполнения одной или более из указанных выше потребностей. Настоящее изобретение, таким образом, относится к определенному SGLT-2 ингибитору, как определяется в данной заявке, предпочтительно к эмпаглифлозину, для
20 применения в терапии, описанной в данной заявке.

Кроме того, было обнаружено, что введение фармацевтической композиции в соответствии с настоящим изобретением не приводит к возникновению риска или приводит к низкому риску гипогликемии. Таким образом, лечение или профилактика в соответствии с настоящим изобретением также предпочтительно
25 являются возможными у тех пациентов, которые демонстрируют или гипокликемию или имеют повышенный риск гипогликемии.

Следует иметь в виду, что количество фармацевтической композиции в соответствии с настоящим изобретением, которое вводится пациенту и является необходимым для применения в лечении или профилактике в соответствии с
30 настоящим изобретением, будет зависеть от пути введения, природы и тяжести состояния, для лечения или профилактики которого оно является необходимым, возраста, веса и состояния пациента, сопутствующего лечения и, в конечном

счете, будет осуществляться по усмотрению лечащего врача. Однако, в общем случае, ингибитор SGLT2 в соответствии с настоящим изобретением является включенным в состав фармацевтической композиции или в дозированной формы в количестве, достаточном для того, чтобы его введение улучшило гликемический контроль у пациента, который подвергается лечению.

Описываются следующие предпочтительные диапазоны количества SGLT2 ингибитора, который используется в фармацевтической композиции, способах и применениях в соответствии с настоящим изобретением. Эти диапазоны относятся к количествам, которые вводятся в день взрослому пациенту, в частности, человеку с весом тела, например, приблизительно 70 кг, и могут быть адаптированы соответственно в отношении введения 2, 3, 4 или несколько раз в день, а также в отношении других путей введения и в отношении возраста пациента.

В рамках настоящего изобретения фармацевтическая композиция предпочтительно вводится перорально. Другие лекарственные формы являются возможными и описываются ниже в данной заявке. Предпочтительно одна или более дозированных форм, которые включают SGLT2 ингибитор, являются пероральными или, как правило, хорошо известными.

В общем случае количество SGLT2 ингибитора в фармацевтической композиции и способах в соответствии с изобретением предпочтительно представляет собой количество, которое рекомендуется для монотерапии при использовании указанного SGLT2 ингибитора.

В предпочтительном интервале дозирования количество SGLT2 ингибитора находится в диапазоне от 0,5 мг до 200 мг, даже более предпочтительно от 1 до 100 мг, наиболее предпочтительно от 1 до 50 мг в день. В одном аспекте предпочтительная дозировка SGLT2 ингибитора эмпаглифлозина составляет 10 мг или 25 мг в день. Пероральное введение является предпочтительным. Таким образом, фармацевтическая композиция может включать количества, упомянутые в данной заявке выше, в частности, от 1 до 50 мг или от 1 до 25 мг. Частные размеры дозировки (например, на таблетку или капсулу) составляют, например, 1, 2,5, 5, 7,5, 10, 12,5, 15, 20, 25 или 50 мг SGLT2 ингибитора, в частности, эмпаглифлозина. В одном аспекте фармацевтическая композиция включает 10 мг

или 25 мг эмпаглифлозина. Применение активного ингредиента может осуществляться вплоть до трех раз в день, предпочтительно один или два раза в день, наиболее предпочтительно один раз в день.

5 Фармацевтическая композиция, которая является представленной в виде единичной или множественной дозированной формы, предпочтительно в виде набора частей, является полезной в комбинационной терапии для более гибкого приспособления к индивидуальным потребностям пациента.

10 В соответствии с первым воплощением предпочтительный набор частей имеет содержимое, которое включает дозированную форму, включающую SGLT2 ингибитор и, по крайней мере, один фармацевтически приемлемый носитель.

15 Дополнительный аспект настоящего изобретения представляет собой изделие, включающее фармацевтическую композицию, которая присутствует в виде отдельных дозированных форм в соответствии с настоящим изобретением и этикетку и вкладыш в упаковку, который включает инструкции, как вводятся отдельные дозированные формы, в комбинации или поочередно.

В соответствии с первым вариантом изделие включает (а) фармацевтическую композицию, которая включает SGLT2 ингибитор в соответствии с настоящим изобретением и (б) этикетку или вкладыш в упаковку, который включает инструкции, как следует вводить лекарственное средство.

20 Требуемая доза фармацевтической композиции в соответствии с настоящим изобретением может быть удобным образом представлена в виде дозы для введения один раз в день или в виде разделенных доз, вводимых через соответствующие интервалы времени, например в виде двух, трех или более доз в день.

25 Фармацевтическая композиция может быть приготовлена для перорального, ректального, назального, местного (в том числе трансбуккального и подъязычного), трансдермального, вагинального или парентерального (в том числе внутримышечного, подкожного и внутривенного) введения в жидкой или твердой форме или в форме, подходящей для введения путем ингаляции или
30 инсуффляции. Пероральное введение является предпочтительным. Препараты могут быть, когда это является целесообразным, удобно представлены в виде дискретных единичных доз и могут быть приготовлены любым из способов,

хорошо известных в области фармацевтики. Все способы включают стадию объединения активного ингредиента с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями такими, как жидкие носители или тонко измельченные твердые носители или обоими, а затем, если это является необходимым, формование продукта в форме желаемой композиции.

Фармацевтическая композиция может быть рецептирована в форме таблеток, гранул, мелких гранул, порошков, капсул, капсуловидных таблеток, мягких капсул, пилюль, пероральных растворов, сиропов, сухих сиропов, жевательных таблеток, пастилок, шипучих таблеток, капель, суспензий, быстро растворимых таблеток, пероральных быстродиспергируемых таблеток, и т.д.

Фармацевтическая композиция и дозированные формы предпочтительно содержат один или несколько фармацевтически приемлемых носителей, которые должны быть "приемлемыми" в смысле совместимости с другими ингредиентами препарата и не быть вредными для реципиента. Примеры фармацевтически приемлемых носителей являются известными специалистам в данной области техники.

Фармацевтические композиции, приемлемые для перорального введения, могут быть представлены в виде дискретных единиц таких, как капсулы, в том числе в виде мягких желатиновых капсул, саше или таблеток, каждая из которых содержит определенное количество активного ингредиента; в виде порошка или гранул; в виде раствора, суспензии или в виде эмульсии, например, в виде сиропов, эликсиров или самоэмульгирующихся систем доставки (SEDDS). Активные ингредиенты могут быть также представлены в виде болюса, электуария или пасты. Таблетки и капсулы для перорального введения могут содержать обычные наполнители такие, как связующие агенты, наполнители, смазывающие вещества, разрыхлители или смачивающие агенты. Таблетки могут быть покрыты оболочкой в соответствии со способами, хорошо известными в данной области техники. Пероральные жидкие препараты могут быть представлены в форме, например, водных или масляных суспензий, растворов, эмульсий, сиропов или эликсиров, или могут быть представлены в виде сухого продукта для смешивания с водой или другим подходящим носителем перед применением. Такие жидкие препараты могут содержать обычные добавки, такие

как суспендирующие агенты, эмульгирующие агенты, неводные носители (которые могут включать пищевые масла) или консерванты.

5 Фармацевтическая композиция в соответствии с изобретением может быть также рецептирована для парентерального введения (например, путем инъекции, например, болюсной инъекции или непрерывной инфузии) и может быть представлена в форме стандартной дозы в ампулах, в форме предварительно
10 заполненных шприцов, инфузии малого объема или в форме многодозовых контейнеров с добавлением консерванта. Композиции могут быть представлены в таких формах, как суспензии, растворы или эмульсии в масляных или водных носителях, и могут содержать вспомогательные агенты такие, как суспендирующие, стабилизирующие и/или диспергирующие агенты. Альтернативно, активные ингредиенты могут быть в форме порошка, полученного путем асептической изоляции стерильного твердого вещества или путем лиофилизации из раствора, для смешивания с подходящим носителем, например,
15 со стерильной апиrogenной водой, перед применением.

Фармацевтические композиции, приемлемые для ректального введения, где носитель представляет собой твердое вещество, наиболее предпочтительно представлены в виде суппозитория с единичной дозой. Подходящие носители включают масло какао и другие материалы, которые обычно используются в
20 данной области техники, при этом суппозитории могут быть получены путем смешивания активного соединения(ий) с размягченным(и) или расплавленным(и) носителем(ями) с последующим охлаждением и формованием в формах.

Фармацевтические композиции и способы в соответствии с данным изобретением демонстрируют положительные эффекты в лечении и профилактике этих
25 заболеваний и состояний, как описано выше. Предпочтительные эффекты можно наблюдать, например, в отношении эффективности, режима дозирования, частоты дозирования, фармакодинамических свойств, фармакокинетических свойств, более слабых побочных эффектов, удобства, соблюдение режима приема и т.д.

Способы производства ингибиторов SGLT2 в соответствии с настоящим изобретением и их пролекарственных средств являются известными специалисту в
30 данной области техники. Предпочтительно, соединения в соответствии с настоящим изобретением могут быть получены с использованием способов

синтеза, как описано в литературе, в том числе в патентных заявках, которые приводятся выше. Предпочтительные способы производства описаны в WO 2006/120208 и WO 2007/031548. Что касается эмпаглифозина, то предпочтительная кристаллическая форма описана в международной патентной заявке WO 2006/117359, которая включена в настоящее описание во всей своей полноте.

Активные ингредиенты могут присутствовать в форме фармацевтически приемлемой соли. Фармацевтически приемлемые соли включают, но не ограничиваются такими, как соли неорганических кислот, таких, как соляная кислота, серная кислота и фосфорная кислота; соли органической карбоновой кислоты такой, как щавелевая кислота, уксусная кислота, лимонная кислота, яблочная кислота, бензойная кислота, малеиновая кислота, фумаровая кислота, винная кислота, янтарная кислота и глутаминовая кислота и соли органической сульфоновой кислоты, такой, как метансульфокислота и п-толуолсульфокислота.

Соли могут быть образованы путем сочетания соединения и кислоты в соответствующем количестве и соотношении в растворителе и в веществе-декомпозиере. Они могут быть также получены путем катионного или анионного обмена из формы других видов солей.

Активный ингредиент или его фармацевтически приемлемая соль могут присутствовать в форме сольвата такого, как гидрат, или продукта присоединения спирта.

Фармацевтические композиции или комбинации для применения в этом способе терапии, который включает SGLT-2 ингибитор, как определяется в данной заявке, необязательно вместе с одним или более другими активными веществами, также предполагаются.

Кроме того, настоящее изобретение относится к SGLT-2 ингибиторам, необязательно в комбинации с одним, двумя или более дополнительными активными агентами, как определяется в данной заявке, для применения в способах терапии, как описывается в данной заявке.

Кроме того, настоящее изобретение относится к применению SGLT-2 ингибиторов, необязательно в комбинации с одним, двумя или более дополнительными активными агентами, как определяется в данной заявке, для

получения фармацевтических композиций, которые являются приемлемыми для целей лечения и/или предотвращения в соответствии с данным изобретением.

5 Настоящее изобретение также относится к комбинации, которая включает определенный SGLT-2 ингибитор (в частности, эмпаглифлозин) и один или более других активных веществ, выбранных из других антидиабетических веществ, в частности, для одновременного, отдельного или последовательного применения в терапии, описанной в данной заявке.

10 Настоящее изобретение дополнительно относится к комбинации, которая включает определенный SGLT-2 ингибитор (в частности, эмпаглифлозин) и один или более других антидиабетических агентов, выбранных из группы, которая состоит из метформина, сульфонилмочевины, натеглинида, репаглинида, тиазолидиндиона, агонистов PPAR-гамма, ингибитора альфа-глюкозидазы, инсулина или аналога инсулина, аналога GLP-1 или GLP-1 и ингибитора DPP-4, в частности, для одновременного, отдельного или последовательного применения в
15 терапии, описанной в данной заявке.

Настоящее изобретение также относится к способу в соответствии с настоящим изобретением, который дополнительно включает лечение и/или предотвращение метаболических расстройств, в частности, сахарного диабета типа 2 и/или состояний, связанных с ним (например, диабетических осложнений), которые
20 включают сочетанное (например, одновременное, отдельное или последовательное) введение эффективного количества эмпаглифлозина и одного или более других антидиабетических агентов, выбранных из группы, которая состоит из метформина, сульфонилмочевины, натеглинида, репаглинида, тиазолидиндиона, агонистов PPAR-гамма, ингибитора альфа-глюкозидазы, инсулина или аналога инсулина, аналога GLP-1 или GLP-1 и ингибитора DPP-4, пациенту (в частности, пациенту, который представляет собой человека), который
25 в этом нуждается, например, пациенту, как описывается в данной заявке.

Настоящее изобретение дополнительно относится к терапевтическим средствам или терапевтическим способам, описанным в данной заявке, которые
30 дополнительно включают лечение и/или предотвращение метаболических расстройств, в частности, сахарного диабета типа 2 и/или состояний, связанных с ним (например, диабетических осложнений), и включающим введение

терапевтически эффективного количества эмпаглифлозина и, необязательно, одного или более других терапевтических агентов таких, как, например, антидиабетические агенты, выбранные из группы, которая состоит из метформина, сульфонилмочевины, натеглинида, репаглинида, тиазолидиндиона, агонистов PPAR-гамма, ингибитора альфа-глюкозидазы, инсулина или аналога инсулина, аналога GLP-1 или GLP-1 и ингибитора DPP-4, пациенту (в частности, пациенту, который представляет собой человека), который в этом нуждается, например, пациенту, как описывается в данной заявке.

Если не указано иное, то комбинированная терапия может относиться к первой линии, второй линии или третьей линии терапии, или первоначальной, или дополнительной комбинационной терапии или заместительной терапии.

Настоящее изобретение дополнительно относится к определенному SGLT-2 ингибитору, как определяется в данной заявке, предпочтительно эмпаглифлозину, в комбинации с метформином, для применения в терапии, описанной в данной заявке.

Метформин обычно принимается в дозах, которые варьируют от приблизительно 500 мг до 2000 мг вплоть до 2500 мг в день при использовании различных режимов дозирования приблизительно от 100 мг до 500 мг, или от 200 мг до 850 мг (1-3 раза в день), или приблизительно от 300 мг до 1000 мг один или два раза в день, или при использовании метформина с отсроченным высвобождением в дозах приблизительно от 100 мг до 1000 мг или предпочтительно от 500 мг до 1000 мг один или два раза в день или приблизительно от 500 мг до 2000 мг один раз в день. Особые режимы дозирования могут составлять 250, 500, 625, 750, 850 и 1000 мг метформина гидрохлорида.

Для детей в возрасте от 10 до 16 лет рекомендуется начальная доза метформина 500 мг один раз в день. Если эта доза не обеспечивает адекватных результатов, то доза может быть увеличена до 500 мг два раза в день. Дальнейшее увеличение может быть с шагом 500 мг еженедельно до максимальной суточной дозы 2000 мг, в виде разделенных доз (например, дозы, разделенной на 2 или на 3). Метформин можно вводить с пищей, чтобы уменьшить тошноту.

Пример ингибитора DPP-4 представляет собой линаглиптин, который обычно принимается в дозировке 5 мг в день.

Дозировка пиоглитазона обычно составляет от 1 до 10 мг, 15 мг, 30 мг или 45 мг один раз в день.

5 Розиглитазон обычно принимают в дозах от 4 до 8 мг один раз (или в виде дозы, разделенной напополам) в день (типично, размеры дозировок составляют 2, 4 и 8 мг).

10 Глибенкламид (глибурид), как правило, принимается в дозах от 2,5-5 до 20 мг один раз (или в виде дозы, разделенной напополам) в день (типичные размеры дозировок составляют 1,25, 2,5 и 5 мг), или микронизованный глибенкламид используют в дозах от 0,75-3 до 12 мг один раз (или в виде дозы, разделенной напополам) в день (типичные размеры дозировок составляют 1,5, 3, 4,5 и 6 мг).

15 Глипизид как правило, принимается в дозах от 2,5 до 10-20 мг один раз (или вплоть до 40 мг, разделенных напополам) в день (типичные размеры дозировок составляют 5 и 10 мг), или глибенкламид с отсроченным высвобождением используется в дозах от 5 до 10 мг (вплоть до 20 мг) один раз в день (типичные размеры дозировок составляют 2,5, 5 и 10 мг).

Глимепирид, как правило, принимается в дозах от 1-2 до 4 мг (вплоть до 8 мг) один раз в день (типичные размеры дозировок составляют 1, 2 и 4 мг).

20 Несульфонилмочевинный стимулятор секреции инсулина натеглинид, как правило, принимается в дозах от 60 до 120 мг с пищей (вплоть до 360 мг/день, типичные размеры дозировки составляют 60 и 120 мг); репаглинид, как правило, принимается в дозах от 0,5 до 4 мг с пищей (вплоть до 16 мг/день, типичные размеры дозировок составляют 0,5, 1 и 2 мг). Двойная комбинация репаглинид/метформин является доступной в дозировках 1/500 и 2/850 мг.

25 В одном аспекте настоящего изобретения одно или более других терапевтических веществ представляют собой RAAS ингибиторы (система ренин-ангиотензин-альдостерон). В одном аспекте настоящего изобретения одно или более других терапевтических веществ представляют собой прямой ингибитор ренина, ингибитор ангиотензинконвертирующего фермента (ACE) и/или блокатор рецептора ангиотензина II (ARB).

30 В одном аспекте SGLT-2 ингибитор, в частности, эмпаглифлозин, используется в способе в соответствии с настоящим изобретением в дополнение к RAAS ингибитору, в частности, прямому ингибитору ренина, ингибитору

ангиотензинконвертирующего фермента (АСЕ) и/или блокатору рецептора ангиотензина II (АРВ).

5 В другом воплощении в соответствии с настоящим изобретением определенные SGLT-2 ингибиторы, в частности, эмпаглифлозин, являются полезными в терапии пациента с хроническим заболеванием почек и альбуминурией, независимо от терапии при использовании прямого ингибитора ренина, ингибитора ангиотензинконвертирующего фермента (АСЕ) и/или блокатора рецептора ангиотензина II (АРВ), в частности, пациента, описанного в данной заявке.

10 В другом воплощении в соответствии с настоящим изобретением определенные SGLT-2 ингибиторы, в частности, эмпаглифлозин, являются полезными в способе в соответствии с настоящим изобретением в дополнение к терапии на основе прямого ингибитора ренина, терапии при использовании ингибитора ангиотензинконвертирующего фермента (АСЕ) и/или терапии на основе блокатора рецептора ангиотензина II (АРВ).

15 В соответствии с дополнительным вариантом реализации настоящее изобретение относится к определенному SGLT-2 ингибитору, в частности, к эмпаглифлозину, в комбинации с RAAS ингибитором, например, прямым ингибитором ренина, ингибитором ангиотензинконвертирующего фермента (АСЕ) и/или блокатором рецептора ангиотензина II (АРВ), для применения в терапии, как описывается в
20 данной заявке, например, у пациента, как описывается в данной заявке.

В одном аспекте настоящее изобретение относится к определенным SGLT-2 ингибиторам, например, эмпаглифлозину, в комбинации с RAAS ингибитором, например, прямым ингибитором ренина, ингибитором ангиотензинконвертирующего фермента (АСЕ) и/или блокатором рецептора
25 ангиотензина II (АРВ), для применения в лечении, предотвращении, защите от, снижении риска, отсрочке возникновения и/или отсрочке развития хронического почечного заболевания у пациентов, например, пациентов с преддиабетом, сахарным диабетом типа 1 или типа 2.

30 В дополнительном аспекте настоящее изобретение относится к определенным SGLT-2 ингибиторам, например, эмпаглифлозину, в комбинации с RAAS ингибитором, например, прямым ингибитором ренина, ингибитором ангиотензинконвертирующего фермента (АСЕ) и/или блокатором рецептора

ангиотензина II (ARB), для применения в лечении, предотвращении, защите от или отсрочке впервые развившейся альбуминурии у пациентов.

5 В дополнительном аспекте настоящее изобретение относится к определенным SGLT-2 ингибиторам, например, эмпаглифлозину, в комбинации с RAAS ингибитором, например, прямым ингибитором ренина, ингибитором ангиотензинконвертирующего фермента (ACE) и/или блокатором рецептора ангиотензина II (ARB), для применения в лечении, предотвращении, защите от или отсрочке развития от отсутствия альбуминурии до микро- или макроальбуминурии у пациента с риском развития почечного заболевания.

10 В дополнительном аспекте настоящее изобретение относится к определенным SGLT-2 ингибиторам, например, эмпаглифлозину, в комбинации с RAAS ингибитором, например, прямым ингибитором ренина, ингибитором ангиотензинконвертирующего фермента (ACE) и/или блокатором рецептора ангиотензина II (ARB), для применения в лечении, предотвращении, защите от
15 или отсрочке развития от микроальбуминурии до макроальбуминурии у пациента с хроническим заболеванием почек.

В дополнительном аспекте настоящее изобретение относится к определенным SGLT-2 ингибиторам, например, эмпаглифлозину, в комбинации с RAAS ингибитором, например, прямым ингибитором ренина, ингибитором
20 ангиотензинконвертирующего фермента (ACE) и/или блокатором рецептора ангиотензина II (ARB), для применения в лечении, предотвращении, защите от или отсрочке развития хронического почечного заболевания у пациента с хроническим заболеванием почек.

В дополнительном аспекте настоящее изобретение относится к определенным
25 SGLT-2 ингибиторам, например, эмпаглифлозину, в комбинации с RAAS ингибитором, например, прямым ингибитором ренина, ингибитором ангиотензинконвертирующего фермента (ACE) и/или блокатором рецептора ангиотензина II (ARB), для применения в лечении, предотвращении, защите от или отсрочке возникновения:

- 30
- впервые развившейся альбуминурии,
 - удвоенного уровня креатинина в сыворотке крови, сопровождающегося рСКФ (на основе формулы модификации диеты при почечной болезни (МДПБ)) ≤ 45 мл/мин./1,73м²,
 - потребности в непрерывной почечной заместительной терапии, или

- смерти по причине почечного заболевания.

В одном аспекте пациент в соответствии с настоящим изобретением представляет собой пациента с преддиабетом, сахарным диабетом типа 1 или типа 2. В одном аспекте пациент в соответствии с настоящим изобретением представляет собой
5 пациента с риском развития почечного заболевания. В одном аспекте пациент в соответствии с настоящим изобретением представляет собой пациента с сердечнососудистым заболеванием или риском развития такового. В одном аспекте пациент в соответствии с настоящим изобретением представляет собой
10 пациента с преддиабетом, сахарным диабетом типа 1 или типа 2 и сердечнососудистым заболеванием или риском развития такового.

Примеры ингибиторов ангиотензинконвертирующего фермента (АСЕ) представляют собой беназеприл, каптоприл, рамиприл, лизиноприл, моэксиприл, цилазаприл, квинаприл, каптоприл, эналаприл, беназеприл, периндоприл, фозиноприл и трандолаприл; дозировка(и) некоторых из этих препаратов для
15 примера представлены ниже:

- Беназеприл (Лотензин), 5 мг, 10 мг, 20 и мг 40 мг для перорального введения;
- Каптоприл (Капотен), 12,5 мг, 25 мг, 50 мг и 100 мг, как делимые таблетки для перорального введения;
- 20 • Эналаприл (Вазотек), 2,5 мг, 5 мг, 10 мг и 20 мг таблетки для перорального введения
- Фозиноприл (Моноприл) для перорального введения в виде таблеток 10 мг, 20 мг и 40 мг;
- Лизиноприл (Принивил, Зестрил), 5 мг, 10 мг и 20 мг таблетки для
25 перорального введения;
- Моэксиприл (Униваск), таблетки 7,5 мг и 15 мг для перорального введения;
- Периндоприл (Ацеон), дозировка 2 мг, 4 мг и 8 мг для перорального введения;
- Квинаприл (Аккуприл), 5 мг, 10 мг, 20 мг или 40 мг квинаприла для
30 перорального введения;
- Рамиприл (Альтаце), 1,25 мг, 2,5 мг, 5, мг, 10 мг;

• Трандолаприл (Мавик), 1 мг, 2 мг или 4 мг трандолаприла для перорального введения.

5 Примеры блокатора рецептора ангиотензина II (ARB) представляют собой телмисартан, кандесартан, валсартан, лозартан, ирбесартан, олмесартан, азилсартан и эпросартан; дозировка(и) некоторых из этих препаратов для примера представлены ниже:

- Кандесартан (Атаканд), 4 мг, 8 мг, 16 мг или 32 мг кандесартана цилексетила;
- Эпросартан (Теветен), 400 мг или 600 мг;
- Ирбесартан (Авапро), 75 мг, 150 мг или 300 мг ирбесартана;
- 10 • Лозартан (Козаар), 25 мг, 50 мг или 100 мг лозартана калия;
- Телмисартан (Микардис), 40 мг/12,5 мг, 80 мг/12,5 мг, 80 мг/25 мг телмисартана и гидрохлоротиазида.
- Валсартан (Диован), 40 мг, 80 мг, 160 мг или 320 мг валсартана.

15 Дозировка телмисартана обычно составляет от 20 мг до 320 мг или 40 мг до 160 мг в день.

Пример прямого ингибитора ренина представляет собой алискирен (Тектурна). Дозировка алискирена может составлять 150 мг или 300 мг в день.

20 В рамках данного изобретения следует понимать, что комбинации, композиции или комбинированное применение в соответствии с настоящим изобретением может предусматривать одновременное, последовательное или раздельное введение активных компонентов или ингредиентов.

25 В этом контексте термины "комбинация" или "комбинированный" в рамках понимания данного изобретения могут включать в себя, без ограничения, фиксированные и нефиксированные (например, свободные) формы (в том числе комплекты) и применения такие, как, например, одновременное, последовательное или раздельное применение компонентов или ингредиентов.

30 Комбинированное введение в соответствии с данным изобретением может осуществляться путем введения активных компонентов или ингредиентов вместе, так, как, например, путем введения их одновременно в одном или в двух отдельных препаратах или дозированных формах. Кроме того, введение

осуществляться путем введения активных компонентов или ингредиентов последовательно, например, последовательно в двух отдельных композициях или дозированных формах.

5 Для комбинированной терапии в соответствии с данным изобретением активные компоненты или ингредиенты могут быть введены по отдельности (это означает, что они рецептированы отдельно) или рецептированы вместе (что означает, что они рецептированы в том же препарате или в той же дозированной форме). Следовательно, введение одного элемента комбинации в соответствии с настоящим изобретением может осуществляться перед, одновременно с или после
10 введения другого элемента комбинации.

В дополнительном аспекте настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию, которая включает SGLT-2 ингибитор, например, эмпаглифлозин, в комбинации с RAAS ингибитором, например, прямым ингибитором ренина, ингибитором ангиотензинконвертирующего фермента (ACE)
15 и/или блокатором рецептора ангиотензина II (ARB), например, как описывается в данной заявке.

Дополнительные варианты, особенности и преимущества настоящего изобретения могут стать очевидными из следующих примеров. Следующие примеры служат для иллюстрации, в качестве примера принципов изобретения, но не
20 ограничивают его.

ПРИМЕРЫ

Пример 1: Эмпаглифлозин у пациентов с сахарным диабетом типа 2 (СДТ2) и нарушением функции почек (НФП).

25 В третьей фазе испытаний исследовали эффективность и безопасность эмпаглифлозина (ЭМПА) как дополнения к существующей терапии в течение 52 недель у пациентов с СДТ2 и НФП. Пациенты с мягким НФП (рСКФ [МДПБ уравнение] ≥ 60 до < 90 мл/мин./1,73 м²) получали 10 или 25 мг ЭМПА ежедневно или плацебо (РВО). Пациенты с умеренным НФП (рСКФ ≥ 30 до < 60 мл/мин./1,73
30 м²) получали 25 мг ЭМПА ежедневно или РВО. Пациенты с тяжелым НФП (рСКФ ≥ 15 до < 30 мл/мин./1,73 м²) получали 25 мг ЭМПА ежедневно или РВО.

У пациентов с диабетом типа 2 и мягким нарушением функции почек лечение при использовании эмпаглифлозина в дозе 10 и 25 мг на 52 неделе приводило к незначительному снижению рСКФ. Однако среднее значение рСКФ повышалось до значения немного выше исходных значений на 3 неделе последующего контрольного визита в группе эмпаглифлозина; в противовес этому, в группе плацебо среднее значение рСКФ дополнительно снижалось (Таблица 1А).

Таблица 1А

Описательная статистика для рСКФ в течение периода времени у пациентов с мягким нарушением функции почек

	Плацебо	ЭМПА 10 мг	ЭМПА 25 мг
Количество пациентов N (%)	32 (100,0)	41 (100,0)	38 (100,0)
Исходное значение рСКФ			
N* (%)	32 (100,0)	41 (100,0)	38 (100,0)
Среднее значение (станд. откл.) [мл/мин./1,73 м ²]	72,24 (12,68)	68,42 (8,23)	72,01 (10,84)
рСКФ в конце лечения			
N* (%)	32 (100,0)	38 (92,7)	37 (97,4)
Среднее значение (станд. откл.) [мл/мин./1,73 м ²]	70,34 (11,42)	68,07 (11,36)	66,25 (13,00)
Среднее значение изменения по сравнению с исходным значение (станд. откл.) [мл/мин./1,73 м ²]	-1,89 (11,14)	-0,76 (9,42)	-5,67 (10,37)
Последующее значение рСКФ			
N* (%)	30 (93,8)	38 (92,7)	37 (97,4)
Среднее значение (станд. откл.) е [мл/мин./1,73 м ²]	68,20 (11,16)	69,84 (11,29)	73,38 (13,67)
Среднее значение изменения по сравнению с исходным значением (станд. откл.) [мл/мин./1,73 м ²]	-3,84 (11,63)	2,06 (8,91)	1,28 (8,89)

У пациентов с диабетом типа 2 и умеренным нарушением функции почек лечение при использовании эмпаглифлозина в количестве 25 мг на 52 неделе приводило к небольшому снижению рСКФ, в то время как не наблюдали никаких изменений в группе плацебо. Однако на третьей неделе последующего контрольного визита значение рСКФ повышалось до значения немного выше исходных значений в группе лечения при использовании эмпаглифлозина (Таблица 1В). Подобные результаты наблюдали у пациентов с ХПН 3А и В.

Таблица 1В

Описательная статистика для рСКФ в течение периода времени у пациентов с умеренным нарушением функции почек

	Плацебо	ЭМПА 25 мг
Количество пациентов N (%)	104 (100,0)	105 (100,0)
Исходное значение рСКФ		
N* (%)	104 (100,0)	105 (100,0)
Среднее значение (станд. откл.) [мл/мин./1,73 м ²]	43,35 (10,39)	43,84 (8,70)
рСКФ в конце лечения		
N* (%)	102 (98,1)	101 (96,2)
Среднее значение (станд. откл.) [мл/мин./1,73 м ²]	43,70 (11,08)	40,58 (10,26)
Среднее значение изменения по сравнению с исходным значением (станд. откл.) [мл/мин./1,73 м ²]	0,04 (7,16)	-3,55 (6,63)
Последующее значение рСКФ		
N* (%)	98 (94,2)	103 (98,1)
Среднее значение (станд. откл.) [мл/мин./1,73 м ²]	42,99 (12,67)	45,39 (11,31)
Среднее значение изменения по сравнению с исходным значением (станд. откл.) [мл/мин./1,73 м ²]	0,16 (9,14)	1,48 (6,70)

У пациентов с диабетом типа 2 и тяжелым нарушением функции почек лечение при использовании эмпаглифлозина в количестве 25 мг на 52 неделе приводило к небольшому снижению рСКФ. Однако на третьей неделе последующего контрольного визита среднее значение рСКФ повышалось до значения немного ниже исходного значения в группе лечения при использовании эмпаглифлозина (Таблица 1С).

Таблица 1С

Описательная статистика для рСКФ в течение периода времени у пациентов с тяжелым повреждением функции почек

	Плацебо	ЭМПА 25 мг
Количество пациентов N (%)	18 (100,0)	21 (100,0)
Исходное значение рСКФ		
N* (%)	18 (100,0)	21 (100,0)
Среднее значение (станд. откл.) [мл/мин./1,73 м ²]	22,90 (3,44)	24,22 (3,99)
рСКФ в конце лечения		
N* (%)	17 (94,4)	21 (100,0)
Среднее значение (станд. откл.) [мл/мин./1,73 м ²]	21,80 (6,36)	20,23 (5,86)
Среднее значение изменения по сравнению с базовой линией (станд. откл.) [мл/мин./1,73 м ²]	-1,17 (5,82)	-3,98 (5,80)
Последующее значение рСКФ		
N* (%)	18 (100,0)	21 (100,0)
Среднее значение (станд. откл.) [мл/мин./1,73 м ²]	21,42 (6,58)	23,63 (7,40)
Среднее значение изменения по сравнению с базовой линией (станд. откл.) [мл/мин./1,73 м ²]	-1,48 (6,03)	-0,59 (6,76)

10

Пример 2: Эмпаглифлозин у гипертензивных пациентов с сахарным диабетом типа 2 (СДТ2).

В третьей фазе испытаний исследовали эффективность и безопасность эмпаглифлозина (ЭМПА), который вводится перорально один раз в день в течение 12 недель, у гипертензивных пациентов с СДТ2 (ЭМПА 10 или 25 мг, плацебо (РВО)). Пациентов с систолическим кровяным давлением (СКД) от 130 до 159 мм рт. ст. и диастолическим кровяным давлением (ДКД) от 80 до 99 мм рт. ст. включали в исследование.

Лечение при использовании эмпаглифлозина в количестве 10 и 25 мг на 12 неделе приводило к небольшому снижению рСКФ. Однако среднее значение рСКФ повышалось до значения немного выше исходного значения на второй неделе последующего визита в группе лечения при использовании эмпаглифлозина (Таблица 2).

Таблица 2

Описательная статистика для рСКФ (МДПБ) в течение периода времени

	Плацебо	Эмпа 10 мг	Эмпа 25 мг
Исходное значение рСКФ			
N* (%)	238 (100)	241 (100)	244 (100)
Среднее значение \pm стандартное отклонение [мл/мин./1,73 м ²]	84,47 (17,06)	83,01 (16,43)	83,97 (17,85)
Последнее значение при лечении рСКФ			
N* (%)	237 (99,6)	238 (98,8)	240 (98,4)
Среднее значение \pm стандартное отклонение [мл/мин./1,73 м ²]	84,16 (17,95)	82,70 (17,11)	81,24 (17,61)
Среднее значение изменения по сравнению с исходным значением \pm стандартное отклонение [мл/мин./1,73 м ²]	-0,27 (9,18)	-0,20 (8,99)	-2,60 (9,98)
Последующее значение рСКФ			
N* (%)	236 (99,2)	238 (98,8)	243 (99,6)
Среднее значение \pm стандартное отклонение [мл/мин./1,73 м ²]	83,52 (17,37)	86,25 (17,06)	86,60 (18,24)
Среднее значение изменения по сравнению с исходным значением \pm стандартное отклонение [мл/мин./1,73 м ²]	-0,82 (9,62)	3,06 (10,05)	2,75 (9,71)
N* (%)	236 (99,2)	236 (97,9)	239 (98,0)

Среднее значение изменения по сравнению с последним значением при лечении \pm стандартное отклонение [мл/мин./1,73 м²] -0,52 (9,39) 3,32 (9,75) 5,54 (9,44)

* Пациенты со значением в этот момент времени

Пример 3: Эмпаглифлозин у пациентов с сахарным диабетом типа 2 (СДТ2), которые получают лечение при использовании базального инсулина.

- 5 В третьей фазе испытаний исследовали эффективность и безопасность эмпаглифлозина (ЭМПА 10 или 25 мг, плацебо (РВО)), который вводился перорально один раз в день в течение 78 недель, у пациентов с СДТ2, которые получали лечение при использовании базального инсулина (только гларгин, детемир или НРН инсулин).
- 10 Лечение при использовании эмпаглифлозина 10 и 25 мг приводило к небольшому снижению рСКФ. Однако среднее значение рСКФ повышалось до значения немного ниже базовой линии на четвертой неделе последующего визита в группе лечения при использовании эмпаглифлозина, в противовес группе плацебо, где среднее значение рСКФ также немного снижалось (Таблица 3).

15 Таблица 3

Описательная статистика для рСКФ (МДПБ) в течение периода времени

	Плацебо	ЭМПА 10 мг	ЭМПА 25 мг
Количество пациентов, N (%)	170 (100,0)	169 (100,0)	155 (100,0)
Исходное значение рСКФ			
N ¹ (%)	170 (100,0)	169 (100,0)	155 (100,0)
Среднее значение (станд. откл.)	83,89 (22,73)	85,01 (23,63)	82,88 (25,46)
Неделя 18 рСКФ			
N ¹ (%)	134 (78,8)	133 (78,7)	113 (72,9)
Среднее значение (станд. откл.)	80,07 (20,15)	80,37 (23,03)	79,11 (21,63)
Среднее значение изменения по сравнению с базовой с	-4,12 (12,27)	-4,98 (11,40)	-3,48 (10,10)

	Плацебо	ЭМПА 10 мг	ЭМПА 25 мг
исходным значением (станд. откл.)			
Неделя 54 рСКФ			
N ¹ (%)	106 (62,4)	106 (62,7)	97 (62,6)
Среднее значение (станд. откл.)	78,54 (21,06)	82,55 (23,60)	77,12 (23,59)
Среднее значение изменения по сравнению с исходным значением (станд. откл.)	-4,88 (10,85)	-5,68 (14,36)	-4,76 (11,05)
Неделя 78 рСКФ			
N ¹ (%)	102 (60,0)	100 (59,2)	86 (55,5)
Среднее значение (станд. откл.)	78,52 (21,11)	81,86 (24,17)	77,21 (20,68)
Среднее значение изменения по сравнению с исходным значением (станд. откл.)	-5,27 (12,04)	-5,52 (11,08)	-5,64 (10,20)
рСКФ при последующем визите			
N ¹ (%)	112	118	113
Среднее значение (станд. откл.)	78,36 (21,39)	83,74 (21,69)	81,35 (21,78)
Среднее значение изменения по сравнению с исходным значением (станд. откл.)	-6,66 (12,06)	-1,88 (13,02)	-0,79 (12,00)

¹ Процент пациентов в популяции со значениями в данный момент времени

рСКФ = расчетная скорость клубочковой фильтрации; МДПБ = модификация диеты при почечном заболевании

Пример 4: Эмпаглифлозин у пациентов с сахарным диабетом типа 2 (СДТ2) и микроальбуминурией и макроальбуминурией.

В специальном 52-недельном исследовании нарушения функции почек пациенты были разделены в зависимости от значений их соотношения альбумин/креатинин в моче (UACR) для базовой линии, и были выделены 3 категории пациентов: пациенты с нормальными значениями соотношения альбумин/креатинин в моче (< 30 мг/г), пациенты с микроальбуминурией (от 30 до < 300 мг/г) и пациенты с макроальбуминурией (≥ 300 мг/г). Различия в средних изменениях по сравнению с исходным уровнем (базовая линия) между группами лечения плацебо и эмпаглифлозина были отмечены для пациентов с микроальбуминурией или макроальбуминурией при исходных значениях. Для пациентов с микроальбуминурией среднее значение соотношения альбумин/креатинин в моче увеличивалось при использовании плацебо лечения, практически не изменялось при лечении с использованием 10 мг эмпаглифлозина и уменьшалось при лечении с использованием 25 мг эмпаглифлозина. У пациентов с исходной макроальбуминурией снижение среднего значения соотношения альбумин/креатинин в моче отмечалось только в группе эмпаглифлозина (Таблица 4А).

Таблица 4А

Соотношения альбумин/креатинин в моче (мг/г) по сравнению с исходными значениями соотношения альбумин/креатинин в моче на 52 неделе у нормальных пациентов и пациентов с микроальбуминурией и макроальбуминурией

	Изменение по сравнению с исходным значением								
	Нормальные			Микроальбуминурия			Макроальбуминурия		
	N	Ср. знач.	Ст. откл.	N	Ср. знач.	Ст. откл.	N	Ср. знач.	Ст. откл.
Плацебо	134	8,2	20,8	90	106,1	412,9	50	3,4	2050,5
Эмпагли-флозин 10 мг	59	4,0	15,3	17	7,4	137,3	9	-716,3	1273,6
Эмпагли-флозин 25 мг	141	6,0	31,7	72	-39,4	93,8	61	-799,9	1543,7

Сдвиги между UACR категориями при исходных значениях и в конце периода лечения были отмечены в рандомизированных группах лечения (Таблица 4В). Более высокая частота пациентов в группах лечения при использовании эмпаглифлозина смещалась от макро- или микроальбуминурии исходного уровня

к нормальным значениям и от макро- до микроальбуминурии в конце лечения. Кроме того, у значительной доли пациентов в группе плацебо соотношение смещалась от нормальных исходных значений к микроальбуминурии в конце лечения.

5 Таблица 4В

Процент пациентов [N (%)] со сдвигами в соотношении альбумин/креатинин в моче (мг/г) на 52 неделе по сравнению с категориями исходных значений соотношения альбумин/креатинин в моче

Лечение	Исходные значения	Последнее значение после лечения		
		Нормальные N (%)	Микро- альбуминурия N (%)	Макро- альбуминурия N (%)
Плацебо	Нормальное	118 (81,9)	26 (18,1)	0
	Микроальбуминурия	22 (21,8)	67 (66,3)	12 (11,9)
	Макроальбуминурия	1 (1,7)	6 (10,0)	53 (88,3)
Эмпаглифлозин 10 мг	Нормальное	59 (89,4)	7 (10,6)	0
	Микроальбуминурия	5 (27,8)	11 (61,1)	2 (11,1)
	Макроальбуминурия	1 (11,1)	5 (55,6)	3 (33,3)
Эмпаглифлозин 25 мг	Нормальное	135 (89,4)	16 (10,6)	0
	Микроальбуминурия	19 (24,1)	57 (72,2)	3 (3,8)
	Макроальбуминурия	2 (2,7)	22 (30,1)	49 (67,1)

10 Категории соотношения альбумин/креатинин в моче: нормальное: < 30 мг/г, микроальбуминурия от 30 до < 300 мг/г, макроальбуминурия: ≥ 300 мг/г

Пример фармацевтической композиции и дозированной формы

Следующий пример твердых фармацевтических композиций и лекарственных форм для перорального введения служит для более полной иллюстрации настоящего изобретения и не ограничивают его содержанием примера. Дополнительные примеры композиций и лекарственных форм для перорального введения являются описанными в WO 2010/092126. Термин "активное вещество" обозначает эмпаглифлозин соответствии с настоящим изобретением, в частности, его кристаллическую форму, как описано в WO 2006/117359 и WO 2011/039107.

Таблетки, содержащие 2,5 мг, 5 мг, 10 мг, 25 мг, 50 мг активного вещества

Активное вещество	2,5 мг на таблетку	5 мг на таблетку	10 мг на таблетку	25 мг на таблетку	50 мг на таблетку
Влажная грануляция					
Активное вещество	2,5000	5,000	10,00	25,00	50,00
Моногидрат лактозы	40,6250	81,250	162,50	113,00	226,00
Микросталлическая целлюлоза	12,5000	25,000	50,00	40,00	80,00
Гидроксипропил-целлюлоза	1,8750	3,750	7,50	6,00	12,00
Кроскармеллоза натрия	1,2500	2,500	5,00	4,00	8,00
Очищенная вода	в достат. кол-ве	в достат. кол-ве	в достат. кол-ве	в достат. кол-ве	в достат. кол-ве
Сухие добавки					
Микросталлическая целлюлоза	3,1250	6,250	12,50	10,00	20,00
Коллоидный диоксид кремния	0,3125	0,625	1,25	1,00	2,00
Стеарат магния	0,3125	0,625	1,25	1,00	2,00
Общее ядро	62,5000	125,000	250,00	200,00	400,00
Пленочное покрытие					
Система пленочного покрытия	2,5000	4,000	7,00	6,00	9,00
Очищенная вода	в достат. кол-ве	в достат. кол-ве	в достат. кол-ве	в достат. кол-ве	в достат. кол-ве
Всего	65,000	129,000	257,00	206,00	409,00

10 Подробности, касающиеся изготовления таблеток, активного фармацевтического ингредиента, наполнителей и системы пленочного покрытия, являются описанными в WO 2010/092126, в частности, в Примерах 5 и 6, которые являются введенными в данную заявку в своей целостности.

УТОЧНЕННАЯ ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения или отсрочки развития хронического почечного заболевания у пациента со стадией 1 или стадией 2 хронического почечного
5 заболевания, с отсутствием альбуминурии или с микроальбуминурией, включающий введение эмпаглифлозина перорально в общей суточной дозе 10 мг пациенту.
2. Способ по пункту 1, где у пациента имеется 1 стадия хронического
10 почечного заболевания.
3. Способ по пункту 1, где у пациента имеется 2 стадия хронического почечного заболевания.
- 15 4. Способ по пункту 1, где у пациента имеется микроальбуминурия.
5. Способ по пункту 1, где у пациента отсутствует альбуминурия.
6. Способ по любому из пунктов 1 - 5, где предотвращают, защищают от или
20 отсрочивают развитие от отсутствия альбуминурии до микроальбуминурии или от микроальбуминурии до макроальбуминурии.
7. Способ по любому из пунктов 1 - 6, где развитие хронического почечного
25 заболевания является развитием до терминальной стадии заболевания почек, почечной недостаточности или отказа почек.
8. Способ по любому из пунктов 1 - 6, где развитие хронического почечного
заболевания является развитием от стадии 1 хронического почечного
заболевания до стадии 2 хронического почечного заболевания.
- 30 9. Способ по любому из пунктов 1 - 6, где развитие хронического почечного заболевания является развитием от стадии 2 хронического почечного заболевания до стадии 3 хронического почечного заболевания.

10. Способ по любому из пунктов 1 - 9, где отсрочка развития хронического почечного заболевания представляет собой отсрочку возникновения:
- удвоения уровня сывороточного креатинина, который сопровождается значением рСКФ (на основе формулы модификации диеты при почечной болезни (МДПБ)) меньше или равно $45 \text{ мл/мин./1,73 м}^2$,
 - 5 - устойчивой потере рСКФ больше или равно 50%,
 - потребности в непрерывной почечной заместительной терапии, или
 - смерти по причине почечного заболевания.
- 10 11. Способ по любому из пунктов 1 - 10, где пациент представляет собой пациента с сахарным диабетом типа 2.
12. Способ по любому из пунктов 1 - 11, где пациент имеет сердечнососудистое заболевание или риск возникновения такового.
- 15 13. Способ по любому из пунктов 1 - 10, где пациент представляет собой пациента с сахарным диабетом типа 2 и с сердечнососудистым заболеванием или с риском развития такового.
- 20 14. Способ по любому из пунктов 1 - 13, где пациент представляет собой пациента с одним или более факторов риска сердечнососудистого заболевания, выбранного из А), Б), В) и Г):
- А) перенесенное ранее или существующее сосудистое заболевание, выбранное из инфаркта миокарда, ишемической болезни сердца, чрескожного коронарного вмешательства, аорто-коронарного шунтирования, ишемического или геморрагического инсульта, застойной сердечной недостаточности и окклюзионной болезни периферических артерий, и
 - 25 Б) пожилой возраст ≥ 60 -70 лет, и
 - В) один или более факторов сердечнососудистого риска, выбранные из:

- прогрессирующего сахарного диабета типа 1 или типа 2 длительностью > 10 лет,
 - гипертензии,
 - существующего в настоящее время ежедневного курение сигарет,
 - 5 - дислипидемии,
 - ожирения,
 - возраста ≥ 40 ,
 - метаболического синдрома, гиперинсулинемии и резистентности к инсулину, и
 - 10 - гиперурикемии, эректильной дисфункции, синдрома поликистоза яичников, приступов апноэ во сне или случаев заболевания сосудистым заболеванием или кардиомиопатией у ближайших родственников;
- Г) одно или более из следующих:
- подтвержденная история инфаркта миокарда,
 - 15 - нестабильная стенокардия с задокументированным многососудистым заболеванием коронарной артерии или положительным стресс-тестом,
 - многососудистое чрескожное коронарное вмешательство,
 - многососудистое аорто-коронарное шунтирование (АКШ),
 - история ишемического или геморрагического инсульта,
 - 20 - окклюзионная болезнь периферических артерий.
15. Способ по любому из пунктов 1 - 14, где эмпаглифлозин вводят пациенту в комбинации с одним или более другими терапевтическими веществами, выбранными из других антидиабетических веществ, выбранных из метформина, линаглиптина или метформина и линаглиптина.
- 25
16. Способ по любому из пунктов 1 - 14, где эмпаглифлозин вводят пациенту в комбинации с одним или более другими терапевтическими веществами, выбранными из RAAS ингибитора, прямого ингибитора ренина, ингибитора ангиотензинконвертирующего фермента (ACE) или блокатора рецептора ангиотензина II (ARB).
- 30