

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **047563**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента

2024.08.07

(21) Номер заявки

202192612

(22) Дата подачи заявки

2020.03.25(51) Int. Cl. **A61K 31/7042** (2006.01)**A61P 13/12** (2006.01)**A61P 5/50** (2006.01)

(54) КАНАГЛИФЛОЗИН ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ДИАБЕТОМ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ ПОЧЕК

(31) **62/823,719; 62/823,722; 62/823,724;
62/835,550**(32) **2019.03.26; 2019.03.26; 2019.03.26;
2019.04.18**(33) **US**(43) **2021.12.06**(86) **PCT/EP2020/058415**(87) **WO 2020/193652 2020.10.01**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:

ЯНССЕН ФАРМАЦЕВТИКА НВ (BE)

(72) Изобретатель:

Розенталь Норман Р. (US)

(74) Представитель:

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

(56) **WO-A1-2015116880**

J.-F. YALE ET AL: "Efficacy and safety of canagliflozin over 52 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease", *DIABETES, OBESITY AND METABOLISM*, vol. 16, no. 10, 22 July 2014 (2014-07-22), pages 1016-1027, XP055700544, ISSN: 1462-8902, DOI: 10.1111/dom.12348 the whole document

VLADO PERKOVIC ET AL: "Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes: results from the CANVAS Program randomised clinical trials", *THE LANCET/DIABETES & ENDOCRINOLOGY*, vol. 6, no. 9, 1 September 2018 (2018-09-01), pages 691-704, XP055700107, UK ISSN: 2213-8587, DOI: 10.1016/S2213-8587(18)30141-4 the whole document in particular 'Results' 'Discussion' 'Conclusion' Figure Legends Figures

BRENDON L. NEUEN ET AL:
"Cardiovascular and Renal Outcomes With

Canagliflozin According to Baseline Kidney Function: Data From the CANVAS Program", *CIRCULATION*, vol. 138, no. 15, 9 October 2018 (2018-10-09), pages 1537-1550, XP055700103, US ISSN: 0009-7322, DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035901 the whole document in particular Abstract - Conclusions 'Study Design and Participants' 'Results' 'Discussion', in particular also the last paragraph

Bruce Neal: "Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes", *THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE*, 12 June 2017 (2017-06-12), pages 644-657, XP055506056, Retrieved from the Internet: URL: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1611925> [retrieved on 2018-09-11] the whole document in particular the abstract 'Results' Figures 'Discussion'

KENNETH W. MAHAFFEY ET AL: "Canagliflozin for Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Events: Results From the CANVAS Program (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study)", *CIRCULATION*, vol. 137, no. 4, 23 January 2018 (2018-01-23), pages 323-334, XP055700113, US ISSN: 0009-7322, DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032038 the whole document in particular the abstract 'Results' table 2 Figures 'Discussion' 'Conclusions'

MAHAFFEY KENNETH W ET AL: "Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes Mellitus and Chronic Kidney Disease in Primary and Secondary Cardiovascular Prevention Groups Results From the Randomized CREDENCE Trial", *CIRCULATION, AMERICAN HEART ASSOCIATION, US*, vol. 140, no. 9, 27 August 2019 (2019-08-27), pages 739-750, XP009520758, ISSN: 0009-7322, DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042007 the whole document in particular abstract 'Results' 'Figures' 'Discussion'

(57) В настоящем изобретении предложены способы лечения хронического заболевания почек, включающие введение нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного количества канаглифлозина; причем у пациента диагностирован сахарный диабет II типа.

047563
B1

047563
B1

Перекрестная ссылка на смежные заявки

Настоящая заявка испрашивает приоритет по предварительной заявке на патент США № 62/823,719, поданной 26 марта 2019 г., предварительной заявке на патент США № 62/823,722, поданной 26 марта 2019 г., предварительной заявке на патент США № 62/823,724, поданной 26 марта 2019 г., предварительной заявке на патент США № 62/835,550, поданной 18 апреля 2019 г., содержание которых полностью включено в настоящий документ путем ссылки.

Область техники

Настоящее изобретение относится к способам лечения субъектов с хроническим заболеванием почек.

Предпосылки создания изобретения

Субъекты с диабетом 2 типа и хроническим заболеванием почек (СКД) подвержены высокому риску развития терминальной стадии почечной недостаточности (ESKD) и сердечно-сосудистых явлений и имеют сниженную ожидаемую продолжительность жизни, несмотря на использование современной стандартной терапии. После развития у пациентов с диабетическим заболеванием почек терминальной стадии почечной недостаточности эти субъекты имеют сниженную ожидаемую продолжительность жизни, при этом в США 5-летняя выживаемость пациентов на диализе составляет 36%, а в развивающихся странах - еще более низкий процент выживаемости. Пожилой возраст, длительная продолжительность и большое число сопутствующих заболеваний типичны для популяции пациентов с подтвержденным СКД - популяции с высокими неудовлетворенными медицинскими потребностями.

Почки представляют собой бобовидные органы, расположенные в области середины спины. Внутри каждой почки около миллиона микроструктур, называемых нефронами, фильтруют кровь. Они удаляют отходы и избыточную воду, которые превращаются в мочу. Повреждение нефронов представляет собой важную форму заболевания почек. Такое повреждение может приводить к неспособности почек удалять отходы. Некоторые повреждения, например повреждения, связанные с гиперфильтрацией, могут развиваться медленно многие годы, первоначально часто не имея очевидных симптомов.

Предполагается, что на уровне одиночного нефрона гиперфильтрация представляет собой раннее звено в цепи событий, приводящих к последствиям от интрагломерулярной гипертензии до альбуминурии и в итоге к сниженной скорости гломерулярной фильтрации (GFR). Следовательно, на гиперфильтрации основывается риск последующего поражения почек, и ее можно классифицировать как раннее проявление патологии почек, часто называемое гиперфильтрационной стадией. Такая почечная гиперфильтрация может приводить к ранним гломерулярным повреждениям и микроальбуминурии, которая сама по себе может приводить к макроальбуминурии и к терминальной стадии заболевания почек.

Креатинин представляет собой продукт распада креатинфосфата в мышечной ткани, и обычно в организме он продуцируется с постоянной скоростью. Уровень креатинина в сыворотке крови является важным показателем здоровья почек, поскольку он является удобным для измерения побочным продуктом мышечного метаболизма, экскретируемым почками в неизменном виде. Креатинин удаляется из крови главным образом почками, в основном в результате гломерулярной фильтрации, но также и путем секреции проксимальной частью почечных канальцев. Канальцевая реабсорбция креатинина отсутствует или является незначительной. При недостаточной почечной фильтрации уровень креатинина в крови увеличивается. Следовательно, уровни креатинина в крови и моче можно использовать для вычисления клиренса креатинина (CrCl), который коррелирует со скоростью гломерулярной фильтрации (GFR). Для оценки GFR (eGFR) можно также использовать только уровни креатинина в крови.

Альбуминурия представляет собой патологическое состояние, при котором в моче присутствует альбумин. У здоровых субъектов альбумин отфильтровывается почками. Если почки не отфильтровывают из мочи должным образом крупные молекулы (такие как альбумин), альбумин выделяется в мочу и, как правило, служит признаком повреждения почек или чрезмерного потребления соли. Альбуминурия также может возникать у пациентов с длительным сахарным диабетом, как I (1) типа, так и II (2) типа. Альбумин мочи можно измерять тест-полосками или напрямую измеряя количество выделенного белка во всем объеме мочи, собранной за период 24 ч.

Диабетическая нефропатия является одним из микрососудистых осложнений сахарного диабета, и она характеризуется устойчивой альбуминурией и прогрессирующим ухудшением функции почек. Гипергликемия является важным фактором возникновения и прогрессирования диабетической нефропатии.

Клиническое прогрессирование диабетической нефропатии у пациентов с T1DM (сахарным диабетом 1-го типа) хорошо охарактеризовано. Первоначально наблюдается гиперфильтрация, сопровождающаяся увеличением скорости гломерулярной фильтрации (GFR) и повышенным током плазмы в почках. Метаанализ данных выявил, что наличие гиперфильтрации у пациентов с T1DM увеличивает более чем вдвое риск развития микро- или макроальбуминурии. За этой фазой идет снижение GFR и развитие микроальбуминурии, определяемой как выделение альбумина с мочой от ≥ 30 мг/сутки (или 20 мкг/мин) до < 300 мг/24 ч (или < 200 мкг/мин), которое может сопровождаться увеличением артериального давления. Позже, при прогрессировании заболевания, по мере того как GFR продолжает падать, возникает явная протеинурия (т.е. макроальбуминурия), определяемая как выделение альбумина с мочой > 300 мг/сутки, которая сопровождается усилением гипертензии. В конечном счете развивается терминальная стадия почечной недостаточности (ESKD), приводящая к необходимости заместительной почечной терапии.

У пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (T2DM) клиническое прогрессирование является вариabельным, главным образом из-за множественных поражений почек, включая не только гипергликемию, но и патологию сосудов, приводящую к ишемическому поражению почек. Однако другие распространенные факторы, которые могут вносить свой вклад в поражение почек у пациентов с T2DM, включают в себя гиперфильтрацию на уровне одиночного нефрона, проксимальную канальцевую глюкозотоксичность и стимуляцию роста клеток канальцев, обусловленную усиленным натрий-сопряженным транспортом глюкозы в клетки канальцев.

Степень альбуминурии имеет положительную корреляцию с развитием ESKD и неблагоприятных исходов сердечно-сосудистых заболеваний. Обусловленное лечением снижение альбуминурии у пациентов с T2DM и с альбуминурией при применении агентов, действующих через гемодинамический механизм (т.е. ACEi и ARB), коррелирует с уменьшением прогрессирования диабетической нефропатии и уменьшением числа неблагоприятных исходов сердечно-сосудистых заболеваний. Следовательно, агенты, действующие через уникальный гемодинамический механизм и уменьшающие альбуминурию более эффективно, чем другие антигипертензивные или антигипергликемические агенты, являющиеся аддитивными для агентов, блокирующих ренин-ангиотензиновую систему, могут оказывать защитные эффекты на почки и, возможно, уменьшать неблагоприятные исходы сердечно-сосудистых заболеваний при диабетической нефропатии.

Несмотря на современную стандартную терапию, субъекты с сахарным диабетом II типа и хроническим заболеванием почек подвержены высокому риску развития ESKD и сердечно-сосудистых явлений и имеют сниженную ожидаемую продолжительность жизни. Необходимы способы лечения пациентов на более поздних стадиях хронического заболевания почек.

Изложение сущности изобретения

В некоторых аспектах описание направлено на лечение пациентов с сахарным диабетом II типа и хроническим заболеванием почек (СКД). В конкретных вариантах осуществления пациенты имеют заболеванием почек 2-3-й стадии. В других вариантах осуществления пациенты также имеют макроальбуминурию. Способы предусматривают введение терапевтически эффективного количества канаглифлозина. В других вариантах осуществления способы дополнительно включают сопутствующую стандартную терапию, включающую введение ингибитора ангиотензин-превращающего фермента и/или блокатора рецепторов ангиотензина. Также было доказано, что способы, описанные в настоящем документе, являются клинически безопасными и/или клинически эффективными.

В других аспектах описание относится к способам лечения больного диабетом пациента с хроническим заболеванием почек, включающим (а) определение того, имеется ли у пациента хроническое заболевание почек; и (b) введение канаглифлозина пациенту в терапевтически эффективном количестве для лечения хронического заболевания почек.

В дополнительных аспектах описание относится к способам продажи лекарственного препарата, содержащего канаглифлозин, причем способ включает продажу лекарственного препарата, при этом этикетка лекарственного препарата, прилагаемая к списочному препарату сравнения для лекарственного препарата, включает в себя инструкции по лечению хронического заболевания почек.

В других аспектах описание относится к фармацевтическим продуктам, содержащим клинически подтвержденное безопасное и клинически подтвержденное эффективное количество канаглифлозина.

Краткое описание графических материалов

На фиг. 1 представлен график Каплана-Мейера первого случая основного композитного конечного показателя для примера 1.

На фиг. 2 представлен линейный график среднего изменения LS относительно исходного уровня HbA_{1c} с течением времени для скрининга типической группы eGFR от ≥ 30 до < 45 мл/мин/1,73 м².

На фиг. 3 представлен линейный график зависимости среднего изменения LS относительно исходного уровня HbA_{1c} с течением времени для скрининга типической группы eGFR от ≥ 45 до < 60 мл/мин/1,73 м².

На фиг. 4 представлен линейный график среднего изменения LS относительно исходного уровня HbA_{1c} с течением времени для скрининга типической группы eGFR от ≥ 60 до < 90 мл/мин/1,73 м².

Подробное описание иллюстративных вариантов осуществления

В настоящем описании формы единственного числа включают в себя ссылку на множественное число, а ссылка на конкретное числовое значение включает в себя по меньшей мере это конкретное значение, если контекст явным образом не указывает на иное. Так, например, ссылка на "материал" подразумевает ссылку на по меньшей мере один из таких материалов и их эквивалентов, известных специалистам в данной области, и т.д.

Когда значение указано как приблизительное с использованием описания "около" или "по существу", следует понимать, что конкретное значение образует другой вариант осуществления. Как правило, использование термина "около" или "по существу" указывает на приближенные значения, которые могут изменяться в зависимости от желаемых свойств, которые ожидают получить посредством раскрытого объекта изобретения, и их следует интерпретировать в определенном контексте, в котором их используют, на основании их назначения. Специалист в данной области сможет интерпретировать это в обычном

порядке. В некоторых случаях одним из способов определения степени значения слова "около" или "по существу", не имеющего ограничительного характера, является число значащих цифр, используемое для конкретного значения. В других случаях для определения целевого диапазона, применимого для термина "около" или "по существу" для каждого значения, могут использовать градации серии значений. Все диапазоны, при наличии, являются включающими и комбинируемыми. Таким образом, ссылки на значения, указанные в диапазонах, включают в себя каждое значение в пределах этого диапазона.

В случае представления списка, если не указано иное, следует понимать, что каждый отдельный элемент этого списка и каждую комбинацию из этого списка следует интерпретировать как отдельный вариант осуществления. Например, список вариантов осуществления, представленный в виде "А, В или С", следует интерпретировать как список, включающий в себя варианты осуществления "А", "В", "С", "А или В", "А или С", "В или С" или "А, В или С".

Следует понимать, что определенные элементы изобретения, которые для ясности описаны в настоящем документе в контексте разных вариантов осуществления, могут также использовать в комбинации в одном варианте осуществления. То есть за исключением очевидно несовместимого или исключенного каждый отдельный вариант осуществления считается комбинируемым с любыми другими вариантами, и такая комбинация считается другим вариантом осуществления. С другой стороны, различные элементы изобретения, которые для краткости описаны в контексте одного варианта осуществления, могут также быть представлены отдельно или в любой подкомбинации. Следует дополнительно отметить, что формула изобретения может быть составлена с возможностью исключения любого необязательного элемента. Таким образом, данное утверждение призвано служить в качестве априорного основания для применения такой исключающей терминологии, как "исключительно", "только" и т.п., в связи с перечислением элементов формулы изобретения, или применения "негативного" ограничения. Наконец, вариант осуществления может быть описан в рамках серии стадий или части более общей структуры, причем каждая указанная стадия также может рассматриваться сама по себе в качестве независимого варианта осуществления.

Способы.

В настоящем описании предложены способы лечения хронического заболевания почек (СКД), включающие введение нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного количества канаглифлозина. В некоторых аспектах пациент представляет собой больного диабетом пациента. В дополнительных аспектах пациент представляет собой больного диабетом пациента с хроническим заболеванием почек. В других аспектах у указанного пациента диагностирован сахарный диабет II типа; В других аспектах у пациента дополнительно диагностирована макроальбуминурия.

Способы, описанные в настоящем документе, отражают эффективность канаглифлозина при лечении конкретной субпопуляции пациентов, т.е. пациентов, имеющих сахарный диабет II типа (T2DM) и хроническое заболевание почек (СКД). Способы, описанные в настоящем документе, дают благоприятные эффекты по неблагоприятным исходам, связанным с заболеванием почек (благодаря любому механизму), у этих пациентов, поскольку ингибиторы ACE (ACEi) и блокаторы рецепторов ангиотензина (ARB) стали стандартной терапией для предотвращения прогрессирования диабетических заболеваний почек более 15 лет назад. Способы, описанные в настоящем документе, снижали риск определенных основных конечных показателей на приблизительно 25% в дополнение к современной стандартной терапии, которая включает в себя терапию ACEi или ARB. Авторы изобретения также обнаружили значительную продолжительность эффекта и/или уменьшение сопутствующих заболеваний, и что эффекты, обеспечиваемые канаглифлозином, сохранялись даже спустя 1 год лечения. Такая продолжительность эффектов была одинаковой во всех подгруппах исследованных пациентов, тем самым указывая на вариант длительного лечения больных. Важно отметить, что наблюдение пользы для основных конечных показателей было обусловлено не исключительно лабораторным компонентом (т.е. удвоением уровня креатинина в сыворотке крови), а было очевидным по значительному снижению "жесткого конечного показателя" ESKD (включающей скорректированную поддерживаемую eGFR <15 мл/мин/1,73 м², хронический диализ или почечный трансплантат).

Используемый в настоящем документе термин "диабет" включает в себя типы 1 и 2. В некоторых вариантах осуществления термин "диабет" относится к диабету 1-го типа. В других вариантах осуществления термин "диабет" относится к диабету 2-го типа. Диабеты 1-го и 2-го типа понятны специалистам в данной области. У пациентов с диабетом 1-го типа иммунная система атакует и разрушает бета-клетки поджелудочной железы, вырабатывающие инсулин. Таким образом, больные диабетом 1-го типа не вырабатывают инсулин. У пациентов с сахарным диабетом 2-го типа организм не использует инсулин эффективно. Таким образом, больные диабетом 2-го типа не реагируют на инсулин, вырабатываемый в организме.

Термины "диабет 2-го типа" и "сахарный диабет II типа" являются взаимозаменяемыми и определяют состояние, при котором субъект имеет концентрацию глюкозы в крови или сыворотке натощак (т.е. без приема калорий в течение 8 ч) более 125 мг/дл (около 6,94 ммоль/л) при измерении как минимум в двух независимых случаях. Диабет 2-го типа также определяют как состояние, при котором при проведении перорального теста на толерантность к глюкозе (OGTT) пациент имеет уровень HbA_{1c}, равный или

превышающий приблизительно 6,5%, уровень глюкозы в плазме через два часа, равный 200 мг/дл (около 11,1 ммоль/л) или более, или концентрацию глюкозы не натощак, равную 200 мг/дл (около 11,1 ммоль/л) или более, в сочетании с классическими симптомами гипергликемии или гипергликемического криза. В отсутствие явно выраженной гипергликемии, как в случае большинства диагностических тестов, результат теста, диагностирующего диабет, следует повторить для исключения лабораторной ошибки.

Оценку HbA_{1c} можно производить с использованием способов, сертифицированных Национальной программой стандартизации гликогемоглобина и стандартизованных или отслеживаемых в соответствии с эталонным анализом исследования по контролю диабета и его осложнений. Если проводится тест OGTT, примерно через 2 ч после приема около 75 г глюкозы натощак уровень сахара в крови диабетика будет превышать около 200 мг глюкозы на дл (около 11,1 ммоль/л) плазмы. При тестировании толерантности к глюкозе около 75 г глюкозы вводят испытываемому пациенту перорально после минимум около 8 ч, как правило, после около 10 до около 12 часов голодания, и регистрируют уровень сахара в крови непосредственно перед приемом глюкозы и через около 1 и около 2 ч после ее приема. У здорового пациента уровень сахара в крови перед приемом глюкозы составит от 60 до около 110 мг/дл плазмы, менее около 200 мг/дл через примерно 1 ч после приема глюкозы и менее 140 мг/дл через примерно 2 ч. Если через 2 ч значение составляет от 140 до 200 мг, это можно рассматривать как аномальную толерантность к глюкозе.

В некоторых аспектах пациент, у которого диагностирован сахарный диабет II типа, имеет измененный уровень HbA_{1c}, как определено в настоящем документе. Термин "HbA_{1c}" или "гемоглобин A_{1c}" относится к продукту неферментативного гликозилирования В-цепи гемоглобина, и его определение хорошо известно специалистам в данной области. При контроле лечения сахарного диабета значение HbA_{1c} имеет исключительную важность. Поскольку его продуцирование зависит по существу от уровня сахара в крови и от срока жизни эритроцитов, уровень HbA_{1c} в смысле "памяти о сахаре в крови" отражает средние уровни сахара в крови за предшествующие от около 4 до около 6 недель. В некоторых вариантах осуществления пациент, получающий лечение в соответствии со способами, описанными в настоящем документе, имеет измеренный уровень HbA_{1c} в диапазоне от около 7% до около 10,5%, например, в диапазоне от $\geq 7,0\%$ до $\leq 10,5\%$. В других вариантах осуществления измеренный уровень HbA_{1c} пациента составляет около 7%, около 7,1%, около 7,2%, около 7,3%, около 7,4%, около 7,5%, около 7,6%, около 7,7%, около 7,8%, около 7,9%, около 8%, около 8,1%, около 8,2%, около 8,3%, около 8,4%, около 8,5%, около 8,6%, около 8,7%, около 8,8%, около 8,9%, около 9%, около 9,1%, около 9,2%, около 9,3%, около 9,4%, около 9,5%, около 9,6%, около 9,7%, около 9,8%, около 9,9%, около 10%, около 10,1%, около 10,2%, около 10,3%, около 10,4% или около 10,5%. В других вариантах осуществления измеренный уровень HbA_{1c} у пациента составляет от около 7% до около 10%, от около 7% до около 9,5%, от около 7% до около 9%, от около 7% до около 8,5%, от около % до около 8%, от около 7,5% до около 10,5%, от около 8% до около 10,5%, от около 8,5% до около 10,5%, от около 9% до около 10,5% или от около 9,5 до около 10,5%.

Как описано в настоящем документе, получающие лечение пациенты имеют хроническое заболевание почек. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет 2-ю стадию хронического заболевания почек. В других вариантах осуществления пациент имеет 3-ю стадию хронического заболевания почек. В дополнительных вариантах осуществления пациент имеет 2-3-й стадию хронического заболевания почек.

Способы, описанные в настоящем документе, могут включать в себя определение наличия у пациента хронического заболевания почек. Как правило, это определение выполняет лечащий врач. Диагностику или определение хронического заболевания почек можно проводить с помощью методик, известных специалистам в данной области. В некоторых вариантах осуществления хроническое заболевание почек определяют с помощью одного или более из анализа крови, анализа мочи, визуализации почек или биопсии почек. Предпочтительно хроническое заболевание почек диагностируют посредством анализа крови. Более предпочтительно в анализе крови измеряют оценочную скорость клубочковой фильтрации.

В некоторых аспектах пациент с хроническим заболеванием почек имеет eGFR от около 30 до менее около 90 мл/мин/1,73 м², например eGFR от ≥ 30 до < 90 мл/мин/1,73 м². В некоторых вариантах осуществления пациент имеет eGFR, равную около 30, около 31, около 32, около 33, около 34, около 35, около 36, около 37, около 38, около 39, около 40, около 41, около 42, около 43, около 44, около 45, около 46, около 47, около 48, около 49, около 50, около 51, около 52, около 53, около 54, около 55, около 56, около 57, около 58, около 59, около 60, около 61, около 62, около 63, около 64, около 65, около 66, около 67, около 68, около 69, около 70, около 71, около 72, около 73, около 74, около 75, около 76, около 77, около 78, около 79, около 80, около 81, около 82, около 83, около 84, около 85, около 86, около 87, около 88 или около 89 мл/мин/1,73 м². В дополнительных вариантах осуществления пациент имеет eGFR от около 30 до около 89, от около 30 до около 85, от около 30 до около 80, от около 30 до около 75, от около 30 до около 70, от около 30 до около 65, от около 30 до около 65, от около 30 до около 60, от около 30 до около 55, от около 30 до около 50, от около 35 до около 89, от около 30 до около 85, от около 35 до около 80, от около 35 до около 75, от около 35 до около 70, от около 35 до около 65, от около 35 до около 60, от около 35 до около 55, от около 35 до около 50, от около 40 до около 89, от около 40 до около 85, от около

40 до около 80, от около 40 до около 75, от около 40 до около 70, от около 40 до около 65, от около 40 до около 60, от около 40 до около 55, от около 40 до около 50, от около 40 до около 45, от около 50 до около 89, от около 50 до около 85, от около 50 до около 80, от около 50 до около 75, от около 50 до около 70, от около 50 до около 65, от около 50 до около 60, от около 50 до около 55, от около 55 до около 89, от около 55 до около 85, от около 55 до около 80, от около 55 до около 75, от около 55 до около 70, от около 55 до около 65, от около 55 до около 60, от около 60 до около 89, от около 60 до около 85, от около 60 до около 80, от около 60 до около 75, от около 60 до около 70, от около 60 до около 65, от около 65 до около 89, от около 65 до около 85, от около 65 до около 80, от около 65 до около 75, от около 65 до около 70, от около 70 до около 89, от около 70 до около 85, от около 70 до около 80, от около 70 до около 75, от около 75 до около 89, от около 75 до около 85, от около 75 до около 80, от около 80 до около 89 или от около 85 до около 89 мл/мин/1,73 м². В других аспектах пациент имеет eGFR от около 30 до около 45 мл/мин/1,73 м², например eGFR от ≥ 30 до < 45 мл/мин/1,73 м². В других вариантах осуществления пациент имеет eGFR от около 30 до около 40, от около 30 до около 35, от около 35 до около 45, от около 35 до около 40 или от около 40 до около 45 мл/мин/1,73 м². В дополнительных аспектах пациент имеет eGFR от около 45 до около 59 мл/мин/1,73 м², например eGFR от ≥ 45 до < 60 мл/мин/1,73 м². В других вариантах осуществления eGFR составляет от около 45 до около 59, от около 45 до около 55, от около 45 до около 50, от около 50 до около 59 или от около 50 до около 55 мл/мин/1,73 м². В еще одних аспектах пациент имеет eGFR от около 60 до около 89 мл/мин/1,73 м², например eGFR от ≥ 60 до < 90 мл/мин/1,73 м². В дополнительных вариантах осуществления eGFR имеет значение eGFR от около 60 до около 85, от около 60 до около 80, от около 60 до около 75, от около 60 до около 70, от около 65 до около 89, от около 65 до около 85, от около 65 до около 80, от около 65 до около 75, от около 70 до около 89, от около 70 до около 85, от около 70 до около 80, от около 75 до около 89 или от около 75 до около 85 мл/мин/1,73 м².

В других аспектах пациент имеет 2-ю стадию хронического заболевания почек. Используемый в настоящем документе термин "2-я стадия хронического заболевания почек" относится к пациенту, имеющему eGFR от около 60 до около 89 мл/мин/1,73 м², например от ≥ 60 до < 90 мл/мин/1,73 м². У пациента, имеющего 2-ю стадию хронического заболевания почек, симптомы могут отсутствовать. В той степени, в которой у таких пациентов имеются признаки повреждения почек, они включают в себя, без ограничений, белок в моче, физическое повреждение одной или обеих почек или любую их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления у пациентов, имеющих 2-ю стадию хронического заболевания почек, имеется реально существующее повреждение почек.

В других аспектах пациент имеет 3-ю стадию хронического заболевания почек. Используемый в настоящем документе термин "3-я стадия хронического заболевания почек" относится к пациенту, имеющему eGFR от около 30 до около 59 мл/мин/1,73 м², например от ≥ 30 до < 60 мл/мин/1,73 м². У пациента, имеющего 3-ю стадию хронического заболевания почек, симптомы могут отсутствовать. В той степени, в которой у таких пациентов имеются признаки повреждения почек, они включают в себя, без ограничений, белок в моче, физическое повреждение одной или обеих почек, отек рук и/или ступней, боль в спине, мочеиспускание более или менее нормы или любую их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления пациент с 3-ей стадией хронического заболевания почек имеет умеренное повреждение почек. В дополнительных вариантах осуществления 3-я стадия хронического заболевания почек может представлять собой стадию 3a с eGFR от около 45 до около 59 мл/мин/1,73 м². В еще одних вариантах осуществления 3-я стадия хронического заболевания представляет собой стадию 3b с eGFR от около 30 до около 44 мл/мин/1,73 м².

В дополнительных аспектах пациент имеет 2-3-ю стадию хронического заболевания почек. Используемый в настоящем документе термин "2-3-я стадия хронического заболевания почек" относится к пациенту, имеющему eGFR от около 30 до около 89 мл/мин/1,73 м², включая от ≥ 30 до < 90 мл/мин/1,73 м². У пациента, имеющего 2-3-ю стадию хронического заболевания почек, симптомы могут отсутствовать. В той степени, в которой у таких пациентов имеются признаки повреждения почек, они включают в себя, без ограничений, белок в моче, физическое повреждение одной или обеих почек, отек рук и/или ступней, боль в спине, мочеиспускание более или менее нормы или любую их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления пациент с 2-3-ей стадией хронического заболевания почек имеет реально существующее повреждение почек, которое может быть умеренным.

Термин "скорость гломерулярной фильтрации (GFR)" определяется как объем жидкости, отфильтрованной из почечных клубочковых капилляров в капсулу Боумена за единицу времени. Она является показателем общей функции почек. Скорость гломерулярной фильтрации (GFR) можно вычислить, измеряя любое химическое вещество, которое имеет устойчивый уровень в крови и свободно фильтруется, но не реабсорбируется и не секретировается почками. Следовательно, скорость измеряют как количество этого соединения в моче на основании вычисляемого объема крови. GFR можно определить путем введения в плазму инулина. Поскольку почки не реабсорбируют и не секретировывают инулин после гломерулярной фильтрации, его скорость экскреции прямо пропорциональна скорости фильтрации воды и растворенных веществ через гломерулярный фильтр. Нормальное значение GFR составляет от около 90 до около 125 мл/мин/1,73 м², предпочтительно GFR составляет от около 100 до около 125 мл/мин/1,73 м².

Другие принципы определения GFR связаны с измерением $^{51}\text{Cr-EDTA}$, ^{125}I йоталамата или йогексила. GFR обычно регистрируют в единицах объема за время, например в миллилитрах в минуту, и для вычисления можно использовать приведенную ниже формулу:

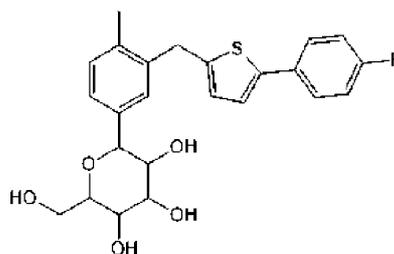
$$GFR = \frac{(\text{концентрация мочи} \times \text{объем мочи})}{(\text{концентрация в плазме})}$$

"Оценочную скорость гломерулярной фильтрации" или "eGFR" в соответствии с использованием в настоящем документе определяют как полученное при скрининге производное от уровня креатинина в сыворотке крови на основе, например, уравнения Сотрудничества по эпидемиологии хронических заболеваний почек, формулы Кокрофта-Голта или формулы проекта Модификация рациона питания при заболевании почек, которые хорошо известны специалистам. Субъекты с нормальной почечной функцией определяют как имеющие eGFR около 90 мл/мин или более.

Помимо хронического заболевания почек и сахарного диабета II типа у пациента может быть макроальбуминурия. В соответствии с использованием в настоящем документе термин "макроальбуминурия" относится к пациенту, у которого отношение альбумин/креатинин (ACR) составляет более около 300 мг/г. В некоторых вариантах осуществления пациент с макроальбуминурией имеет ACR от около 300 до около 5000 мг/г. В дополнительных вариантах осуществления пациент с макроальбуминурией имеет ACR около 300, около 400, около 500, около 750, около 1000, около 1250, около 1500, около 1750, около 2000, около 2250, около 2500, около 2750, около 3000, около 3250, около 3500, около 3750, около 4000, около 4250, около 4500, около 4750 или около 5000 мг/г. В других вариантах осуществления пациент с макроальбуминурией имеет ACR от около 300 до около 4000, от около 300 до около 3000, от около 300 до около 2000, от около 300 до около 1000, от около 1000 до около 5000, от около 1000 до около 4000, от около 1000 до около 3000, от около 1000 до около 2000, от около 2000 до около 5000, от около 2000 до около 4000, от около 2000 до около 3000, от около 3000 до около 5000, от около 3000 до около 4000 или от около 4000 до около 5000 мг/г.

Способы включают в себя введение терапевтически эффективного количества канаглифлозина. Используемый в настоящем документе термин "терапевтически эффективное количество" означает количество активного соединения или фармацевтического агента, вызывающее биологически или медицински значимый ответ со стороны системы тканей животного или человека, который ожидается исследователем, ветеринаром, врачом или иным медицинским работником и который включает в себя облегчение симптомов заболевания или расстройства, подлежащего лечению. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество канаглифлозина составляет от около 50 до около 500 мг. В дополнительных вариантах осуществления терапевтически эффективное количество канаглифлозина составляет около 50 мг, около 100 мг, около 150 мг, около 200 мг, около 250 мг, около 300 мг, около 350 мг, около 400 мг, около 450 мг или около 500 мг. В других вариантах осуществления терапевтически эффективное количество канаглифлозина составляет от около 50 до около 450 мг, от около 50 до около 400 мг, от около 50 до около 300 мг, от около 50 до около 250 мг, от около 50 до около 200 мг, от около 50 до около 150 мг, от около 50 до около 100 мг, от около 100 до около 500 мг, от около 100 до около 450 мг, от около 100 до около 400 мг, от около 100 до около 350 мг, от около 100 до около 300 мг, от около 100 до около 250 мг, от около 100 до около 200 мг, от около 150 до около 500 мг, от около 150 до около 450 мг, от около 150 до около 400 мг, от около 150 до около 350 мг, от около 150 до около 300 мг, от около 150 до около 250 мг, от около 200 до около 500 мг, от около 200 до около 450 мг, от около 200 до около 400 мг, от около 200 до около 350 мг, от около 250 до около 500 мг, от около 300 до около 450 мг, от около 300 до около 400 мг, от около 350 до около 500 мг, от около 350 до около 450 мг или от около 400 до около 500 мг. В других дополнительных вариантах осуществления терапевтически эффективное количество составляет от около 100 до около 300 мг. В других дополнительных вариантах осуществления терапевтически эффективное количество составляет около 100 мг.

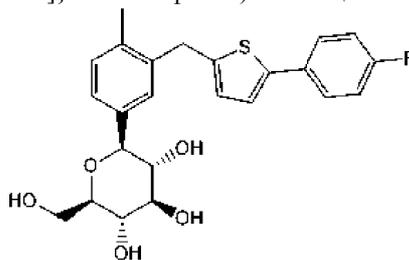
Если не указано иное, в соответствии с использованием в настоящем документе термин "канаглифлозин" относится к 1,5-ангидро-1-С-(3-{[5-(4-фторфенил)тиофен-2-ил]метил})-4-метилфенил)-глюцитолу формулы (I).



В других вариантах осуществления канаглифлозин относится к стереоизомерам канаглифлозина, таким как энантиомеры и диастереомеры в чистых или по существу чистых формах. Канаглифлозин также относится к их рацемическим смесям.

В некоторых вариантах осуществления термин "канаглифлозин" относится к 1,5-ангидро-1-С-(3-

{[5-(4-фторфенил)тиофен-2-ил]метил}-4-метилфенил)-D-глюцитолу. В других вариантах осуществления термин "канаглифлозин" относится к соединению, которое представляет собой (1S)-1,5-ангидро-1-C-(3-{[5-(4-фторфенил)тиофен-2-ил]метил}-4-метилфенил)-D-глюцитол формулы (II):



II

В соответствии с использованием в настоящем документе термин "канаглифлозин" также относится к аморфным или кристаллическим формам канаглифлозина. В некоторых вариантах осуществления канаглифлозина представляет собой кристаллическую форму. В других вариантах осуществления канаглифлозин представляет собой аморфную форму. Кристалличность может быть определена специалистами в данной области с помощью одной или нескольких методик, таких как, помимо прочих, например, монокристаллическая рентгеновская дифракция, порошковая рентгеновская дифракция, дифференциальная сканирующая калориметрия, температура плавления.

В настоящем документе термин "канаглифлозин" включает в себя безводный раствор или его гидраты. В определенных вариантах осуществления канаглифлозин представляет собой безводную форму. В других вариантах осуществления канаглифлозин представляет собой его гидрат. В дополнительных вариантах осуществления гидрат канаглифлозина представляет собой его полугидрат. В других вариантах осуществления канаглифлозин представляет собой его моногидрат. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления канаглифлозин включает в себя полугидраты соединения формулы (I). В других вариантах осуществления канаглифлозин включает в себя полугидраты соединения формулы (II). В дополнительных вариантах осуществления канаглифлозин относится к кристаллической форме полугидрата соединения формулы (I). В еще других дополнительных вариантах осуществления канаглифлозин относится к кристаллической форме полугидрата соединения формулы (II). В некоторых вариантах осуществления термин "канаглифлозин" означает кристаллическую форму полугидрата соединения, описанную в международной патентной публикации № WO 2008/069327, полное описание которой включено в настоящий документ путем ссылки. В других вариантах осуществления канаглифлозин включает в себя моногидраты соединения формулы (I). В дополнительных вариантах осуществления канаглифлозин включает в себя моногидраты соединения формулы (II).

Термин "канаглифлозин" при использовании в настоящем документе дополнительно относится к его сольватам. Такие сольваты включают в себя молекулу растворителя, связанного посредством межмолекулярных сил или химических связей с одним или более участками молекулы канаглифлозина.

При использовании в настоящем документе термин "канаглифлозин" может также относиться к его полиморфам. Такие полиморфы канаглифлозина включают в себя кристаллические формы молекулы, имеющие вариации кристаллических решеток каждого полиморфа.

Термин "канаглифлозин" также может включать в себя другие его фармацевтически приемлемые соли, которые могут быть легко выбраны специалистами в данной области. Подразумевается, что "фармацевтически приемлемая соль" представляет собой соль канаглифлозина, которая является нетоксичной, биологически переносимой или иным образом биологически подходящей для введения субъекту. См., например, Berge, *Pharmaceutical Salts*, J. Pharm. Sci., 1977, 66:1-19, and *Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, Selection, and Use*, Stahl and Wermuth, Eds., Wiley-VCH and VHCA, Zurich, 2002, которые включены в настоящий документ путем ссылки. Примерами фармацевтически приемлемых солей являются те, которые являются фармакологически эффективными и подходящими для введения пациентам без неспецифической токсичности, раздражения или аллергической реакции. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают в себя сульфаты, пиросульфаты, бисульфаты, сульфиты, бисульфиты, фосфаты, моногидрогенфосфаты, дигидрогенфосфаты, метафосфаты, пирофосфаты, бромиды (такие как гидробромиды), хлориды (такие как гидрохлориды), йодиды (такие как гидройодиды), ацетаты, пропионаты, деканоаты, каприлаты, акрилаты, формиаты, изобутираты, капроаты, гептаноаты, пропиолаты, оксалаты, малонаты, сукцинаты, субераты, себацинаты, фумараты, малеаты, бутин-1,4-диоаты, гексин-1,6-диоаты, бензоаты, хлорбензоаты, метилбензоаты, динитробензоаты, гидроксibenзоаты, метоксibenзоаты, фталаты, сульфонаты, ксилосульфонаты, фенилацетаты, фенилпропионаты, фенилбутираты, цитраты, лактаты, γ -гидроксibuтираты, гликоляты, тартраты, метансульфонаты, пропансульфонаты, нафтален-1-сульфонаты, нафтален-2-сульфонаты и манделаты.

Канаглифлозин доступен в продаже, как известно специалистам в данной области. Например, канаглифлозин доступен в продаже под названием Invokana®. Канаглифлозин обладает ингибирующим действием на натрий-зависимый переносчик глюкозы, например SGLT2; и может быть получен с использованием способа, описанного в публикации заявки на патент США № 2005/0233988, включенной в на-

стоящий документ путем ссылки.

В настоящем документе, если не указано иное, термины "лечение", "терапия" и т.п. будут включать контроль и уход за пациентом в целях борьбы с заболеванием, патологическим состоянием или расстройством. Термины "лечение" и "терапия" также включают введение соединений или фармацевтических композиций, как описано в настоящем документе, с целью (а) ослабления одного или более симптомов или осложнений заболевания, патологического состояния или расстройства; (б) предотвращения появления одного или более симптомов или осложнений заболевания, патологического состояния или расстройства; и/или (с) устранения одного или более симптомов или осложнений заболевания, патологического состояния или расстройства.

При использовании в настоящем документе, если не указано иное, термины "предотвращение", "предотвращать" и т.п. включают (а) уменьшение частоты одного или более симптомов; (б) снижение тяжести одного или более симптомов; (с) задержку, замедление или предотвращение развития дополнительных симптомов; и/или (д) замедление или предотвращение развития расстройства или патологического состояния в более позднюю стадию или более тяжелую форму.

Специалисту в данной области будет понятно, что в тех случаях, когда настоящее изобретение относится к способам предотвращения, нуждающийся в этом пациент включает в себя любого пациента или пациента, который испытывает или у которого наблюдается по меньшей мере один симптом расстройства, заболевания или патологического состояния, который необходимо предотвратить. Дополнительно нуждающийся в этом пациент может дополнительно являться пациентом, у которого не наблюдаются какие-либо симптомы расстройства, заболевания или патологического состояния, требующего предотвращения, но который имеет, по мнению врача, клинициста или другого медицинского специалиста, риск развития указанного расстройства, заболевания или патологического состояния. Например, считается, что у пациента может присутствовать риск развития расстройства, заболевания или патологического состояния (и, следовательно, он может нуждаться в предотвращении или превентивном лечении) с учетом анамнеза пациента, включая, без ограничений, семейный анамнез, предрасположенность, сопутствующие (коморбидные) расстройства или патологические состояния, результаты генетического анализа и т.п.

Используемые в настоящем документе термины "субъект" и "пациент" являются взаимозаменяемыми и обозначают животное, предпочтительно млекопитающее, наиболее предпочтительно человека, который является объектом лечения, наблюдения или эксперимента. Предпочтительно пациент испытывал и/или демонстрировал по меньшей мере один симптом заболевания или расстройства, подлежащего лечению и/или предотвращению.

Способы, описанные в настоящем документе, снижают или предотвращают частоту возникновения одного или более почечных явлений у пациента. Поскольку у пациентов, описанных в настоящем документе, имеется хроническое заболевание почек, они подвержены повышенному риску развития почечных явлений.

Термин "почечное явление" при использовании в настоящем документе относится к расстройствам, связанным с функцией почек или влияющим на нее и/или почечную гиперфильтрацию. Заболевания почек включают в себя, без ограничений, повышенный уровень альбумина в моче, повышенный уровень креатинина в сыворотке крови, повышенное отношение альбумин/креатинин в сыворотке крови (ACR), гиперфильтрационное поражение почек, диабетическую нефропатию (включая, без ограничений, гиперфильтрационную диабетическую нефропатию), почечную гиперфильтрацию, клубочковую гиперфильтрацию, гиперфильтрацию в почечном аллотрансплантате, компенсаторную гиперфильтрацию, хроническое заболевание почек с гиперфильтрацией, острую почечную недостаточность с гиперфильтрацией, ожирение, терминальную стадию почечной недостаточности (ESKD) или смерть по причине почечной патологии.

В некоторых вариантах осуществления одно или более почечных явлений включают удвоение уровня креатинина в сыворотке крови, терминальную стадию почечной недостаточности, смерть по причине почечной патологии или любую их комбинацию. В других вариантах осуществления одно или более почечных явлений включают удвоение уровня креатинина в сыворотке крови. В других вариантах осуществления одно или более почечных явлений включают терминальную стадию почечной недостаточности. В еще других дополнительных вариантах осуществления одно или более почечных явлений включают гибель почки.

Термины "терминальная стадия почечной недостаточности" и "стадия 5 заболевания почек" являются взаимозаменяемыми и относятся к пациенту, имеющему eGFR менее около 15 мл/мин/1,73 м². У пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности обычно наблюдают тяжелые симптомы. Симптомы на этой стадии могут включать в себя, без ограничений, зуд, мышечные спазмы, тошноту, рвоту, отсутствие аппетита, отечность (часто на руках и ногах), боль, такую как боль в спине, мочеиспускание больше или меньше нормы, затрудненное дыхание, расстройства сна или любую их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления у пациентов с терминальной стадией хронической почечной недостаточности функция почек почти или полностью отсутствует. В других вариантах осуществления такие пациенты находятся на диализе, нуждаются в трансплантации почек или в комбинации этих спосо-

бов лечения.

Способы, описанные в настоящем документе, также снижают или предотвращают частоту одного или более сердечно-сосудистых явлений у пациента.

В настоящем документе, если не указано иное, термин "сердечно-сосудистое явление" включает в себя, без ограничений, смерть по причине сердечно-сосудистой патологии, несмертельный инфаркт миокарда, несмертельный инсульт (ишемию), болезнь периферических артерий, гипертензивную болезнь сердца, ишемическую болезнь сердца, болезнь коронарных сосудов, болезнь периферических сосудов, болезнь сосудов головного мозга, сердечную аритмию (кроме синусовой тахикардии), кардиомиопатию, стенокардию (включая, без ограничений, нестабильную стенокардию), сердечную недостаточность (включая, без ограничений, сердечную недостаточность, требующую госпитализации, сердечную недостаточность и т.п.) и болезнь коронарного клапана. В некоторых вариантах осуществления сердечно-сосудистое явление представляет собой смерть по причине сердечно-сосудистой патологии, сердечную недостаточность с госпитализацией, несмертельный инфаркт миокарда, несмертельный инсульт или любую их комбинацию. В других вариантах осуществления сердечно-сосудистое явление представляет собой смерть по причине сердечно-сосудистой патологии, несмертельный инфаркт миокарда или несмертельный инсульт. В дополнительных вариантах осуществления сердечно-сосудистое явление или заболевание представляет собой несмертельный инфаркт миокарда. В дополнительных вариантах осуществления сердечно-сосудистое явление представляет собой несмертельный инсульт. В еще других вариантах осуществления сердечно-сосудистое явление представляет собой смерть по причине сердечно-сосудистой патологии. В других вариантах осуществления сердечно-сосудистое явление представляет собой сердечную недостаточность с госпитализацией.

В других вариантах осуществления у пациента также может быть обнаружен один или более факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, которые могут привести к сердечно-сосудистому явлению. Фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний может включать в себя, без ограничений, обморок, транзиторное ишемическое явление или инсульт головного мозга (за исключением внутримозгового кровоизлияния), операцию на сердечно-сосудистой системе, например трансплантацию сердца, имплантацию сердечного устройства, например кардиостимулятора (водителя ритма) или дефибриллятора ("ICD"), вмешательство на церебральных или периферических сосудах, эмболию легочной артерии или тромбоз глубоких вен, острый отек легких или одышку, вызванную сердечной патологией, стабильную стенокардию или атипическую боль в грудной клетке, наджелудочковые нарушения ритма, например фибрилляцию предсердий, колебания артериального давления (например, гипотензию, гипертензию, кроме обморока), инфекцию сердечно-сосудистой системы, серьезное кровотечение/кровоизлияние (требующее переливания двух или более эритроцитарных масс, или любое внутримозговое кровоизлияние), повышенный уровень холестерина (гиперлипидемию), например повышенный уровень ЛПНП, снижение уровня ЛПВП, повышенный уровень триглицеридов, ожирение, микроальбуминурию, болезнь периферических сосудов, исходную структурную аномалию сердца, атеросклероз, фибрилляцию предсердий, тахикардию, коронарную болезнь, ревматическую болезнь сердечных клапанов, ишемическую дилатационную кардиомиопатию, абляцию, наджелудочковую тахикардию, отличную от фибрилляции или трепетания предсердий, хирургическое вмешательство на сердечном клапане в анамнезе, неишемическую дилатационную кардиомиопатию, гипертрофическую кардиомиопатию, ревматическое заболевание клапанов, устойчивую желудочковую тахикардию, врожденную кардиопатию, фибрилляцию желудочков, наличия по меньшей мере одного сердечного устройства (включая, без ограничений, сердечного стимулятора, имплантируемого дефибриллятора и т.п.), курение в настоящее время или в анамнезе, мужской пол или любую их комбинацию. См., например, Hohnloser et al., *Journal of cardiovascular electrophysiology*, январь 2008 г., т. 19, № 1, стр. 69-73, которая включена в настоящий документ путем ссылки.

Способы также позволяют назначать сопутствующее лечение в соответствии со стандартной терапией. Термин "стандартная терапия", как правило, относится к назначаемому врачом лечению имеющегося патологического состояния. В некоторых вариантах осуществления стандартная терапия содержит, состоит из или по существу состоит из назначения дополнительного фармацевтического агента, представляющего собой ингибитор ангиотензин-превращающего фермента, блокатор рецепторов ангиотензина или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления способы включают в себя назначение ингибитора ангиотензин-превращающего фермента. В других вариантах осуществления способы включают в себя назначение блокатора рецепторов ангиотензина. В других вариантах осуществления способы включают в себя назначение ингибитора ангиотензин-превращающего фермента и блокатора рецепторов ангиотензина. Как правило, стандартная терапия не включает в себя назначение канаглифлозина. Стандартная терапия может быть назначена пациенту до, после или одновременно с назначением канаглифлозина. В некоторых вариантах осуществления стандартную терапию назначают до применения канаглифлозина. В других вариантах осуществления стандартную терапию назначают после применения канаглифлозина. В дополнительных вариантах осуществления стандартную терапию назначают одновременно с применением канаглифлозина.

В настоящем документе термины "ингибитор ангиотензин-превращающего фермента", "ингибитор

ACE" и "ACEi" являются взаимозаменяемыми и относятся к фармацевтическому агенту, который ингибирует ангиотензин-превращающий фермент, таким образом уменьшая сопротивление кровеносных сосудов и объем крови (т.е. расширяя кровеносные сосуды), тем самым снижая артериальное давление. Ингибиторы ACE можно разделить на три группы на основании их молекулярной структуры: (а) сульфгидрил-содержащие агенты, включая, без ограничений, алацеприл, каптоприл (CAPOTEN®) и зофеноприл; (b) дикарбоксилатсодержащие агенты, включая, без ограничений, эналаприл (VASOTEC®), рамиприл (ALTACE®, PRILACE®, RAMACE®), квинаприл (ACCUPRIL®), периндоприл (COVERSYL®, ACEON®), лизиноприл (PRINIVIL®, ZESTRIL®), беназеприл (LOTENSIN®), имидаприл (TANATRIL®, TANAPRESS®, CARDIPRIL®), зофеноприл (ZOFECARD®), трандолаприл (MAVIK®, ODRIK®), моэксиприл (UNIVASC®), цилазаприл, делаприл, спираприл и темокаприл; и (c) фосфонат-содержащие агенты, включая, без ограничений, фосиноприл (FOSITEN®, MONOPRIL®). В некоторых вариантах осуществления ингибитор ACE представляет собой беназеприл, каптоприл, эналаприл, имидаприл, лизиноприл или рамиприл. В других вариантах осуществления ингибитор ACE представляет собой эналаприл, имидаприл, лизиноприл или рамиприл. В дополнительных вариантах осуществления ингибитор ACE представляет собой беназеприл, каптоприл, эналаприл, имидаприл, лизиноприл, рамиприл или любую их комбинацию. Специалисту в данной области будет понятно, что рекомендованные дозировки и схемы назначения ингибиторов ACE можно определить, обратившись к соответствующим источникам, таким как инструкции по применению лекарственных препаратов, указания Управления по надзору за качеством продуктов питания и медикаментов США (FDA), настольный справочник врача и т.п.

В настоящем документе, если не указано иное, термины "ARB", "блокатор рецепторов ангиотензина" и "антагонист рецепторов ангиотензина II" являются взаимозаменяемыми и относятся к фармацевтическому агенту, модулирующему ренин-ангиотензин-альдостероновую систему. Более конкретно, ARB блокируют активацию рецепторов AT1 ангиотензина II, что приводит, помимо прочего, к вазодилатации (расширению кровеносных сосудов), снижению секреции вазопрессина и снижению продукции и секреции альдостерона. Этот комбинированный эффект снижает артериальное давление. Приемлемые примеры ARBs включают в себя, без ограничений, лозартан (COZAAR®), ирбесартан (APROVEL®, KARVEA®, AVAPRO®), олмесартан (BENICAR®), кандесартан (BLOPRESS®, ATACAND®), валсартан (DIOVAN®), телмисартан (MICARDIS®), азилсартан (EDARBI®) и эпросартан (TEVETAN®). В некоторых вариантах осуществления ARB представляет собой кандесартан, ирбесартан, лозартан или валсартан. В других вариантах осуществления ARB представляет собой ирбесартан или лозартан. Специалисту в данной области будет понятно, что рекомендованные дозировки и схемы назначения ARB можно определить, обратившись к соответствующим источникам, таким как инструкции по применению лекарственных препаратов, указания Управления по надзору за качеством продуктов питания и медикаментов США (FDA), настольный справочник врача и т.п.

В еще других вариантах осуществления частота возникновения одного или более почечных и/или сердечно-сосудистых явлений снижена или сведена к нулю в сравнении со стандартной терапией, включающей введение ингибитора ангиотензин-превращающего фермента и/или блокатора рецепторов ангиотензина. Например, способы снижают риск возникновения и/или прогнозируемой тяжести одного или более почечных и/или сердечно-сосудистых явлений, описанных в настоящем документе, в сравнении с лечением субъекта с таким же уровнем прогрессирования заболевания в соответствии со стандартной терапией, но без назначения канаглифлозина.

В некоторых аспектах способы, описанные в настоящем документе, эффективны для снижения относительного риска удвоения уровня креатинина в сыворотке крови, ESKD, смерти по причине почечной патологии, смерти по причине сердечно-сосудистой (СС) патологии или любой их комбинации. В некоторых аспектах способы снижают относительный риск удвоения уровня креатинина в сыворотке крови, ESKD, смерти по причине почечной или СС патологии. В других аспектах способы снижают относительный риск удвоения уровня креатинина в сыворотке крови. В дополнительных аспектах способы снижают относительный риск развития ESKD. В еще других аспектах способы снижают относительный риск смерти по причине почечной патологии. В других дополнительных аспектах способы снижают относительный риск смерти по причине СС патологии.

Например, способы, описанные в настоящем документе, эффективны для снижения риска удвоения уровня креатинина в сыворотке крови, ESKD, смерти по причине почечной патологии или смерти по причине СС патологии или любой их комбинации на около или по меньшей мере около 10%, 12%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45% или 50% в сравнении с лечением пациента с таким же уровнем прогрессирования заболевания в соответствии со стандартной терапией, например назначением согласно информации, прилагаемой к лекарственному препарату, максимальной переносимой суточной дозы ACEi и/или ARB, но без назначения канаглифлозина. В некоторых аспектах снижение составляет по меньшей мере около 25%. В других аспектах снижение составляет по меньшей мере около 30%. По существу, снижение риска удвоения уровня креатинина в сыворотке крови, ESKD, смерти по причине почечной патологии, или смерти по причине СС патологии, или любой их комбинации в сравнении с пациентом с тем же уровнем прогрессирования заболевания, получающим стандартную терапию, например назначе-

снижения риска сердечной недостаточности с госпитализацией на около или на по меньшей мере около 10%, 12%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45% или 50% в сравнении с пациентом с таким же уровнем прогрессирования заболевания, получающим стандартную терапию, например назначение согласно информации, прилагаемой к лекарственному препарату, максимально переносимой суточной дозы ACEi и/или ARB, но без назначения канаглифлозина. В некоторых аспектах снижение составляет по меньшей мере около 35%. По существу снижение риска сердечной недостаточности с госпитализацией в сравнении с пациентом с таким же уровнем прогрессирования заболевания, получающим стандартную терапию, например назначение согласно информации, прилагаемой к лекарственному препарату, максимально переносимой суточной дозы ACEi и/или ARB, но без назначения канаглифлозина, находится в диапазоне от около 10% до около 70%, от около 10% до около 60, от около 10% до около 50%, от около 10% до около 40%, около 10% до около 30%, от около 10% до около 20%, от около 20% до около 70%, от около 20% до около 60%, от около 20% до около 50%, от около 20% до около 40%, от около 20% до около 30%, от около 30% до около 70%, от около 30% до около 60%, от около 30% до около 50%, от около 30% до около 40%, от около 40% до около 70%, от около 40% до около 60%, от около 40% до около 50%, от около 50% до около 70%, от около 50% до около 60% или от около 60% до около 70%.

В еще других дополнительных вариантах осуществления способы, описанные в настоящем документе, эффективны для предотвращения удвоения уровня креатинина в сыворотке крови, терминальной стадии почечной недостаточности (ESKD), смерти по причине почечной патологии или любой их комбинации. В некоторых аспектах способы эффективны для предотвращения удвоения уровня креатинина в сыворотке крови. В дополнительных аспектах способы эффективны для предотвращения ESKD. В других аспектах способы эффективны для предотвращения смерти по причине почечной патологии.

Способы, описанные в настоящем документе, терапевтически эффективное количество канаглифлозина являются безопасными, эффективными или безопасными и эффективными. При использовании в настоящем документе, если не указано иное, термин "безопасный" означает отсутствие нежелательных побочных эффектов (таких как токсичность, раздражение или аллергическая реакция), соответствие с приемлемым соотношением польза/риск при применении способом по настоящему изобретению. Аналогичным образом, если не указано иное, под термином "эффективный" понимают эффективность лечения пациентов с хроническим заболеванием почек при использовании терапевтически эффективных дозровок. В определенных вариантах осуществления способы, описанные в настоящем документе, являются безопасными. В других вариантах осуществления способы, описанные в настоящем документе, являются эффективными. В дополнительных вариантах осуществления способы, описанные в настоящем документе, являются безопасными и эффективными. В ряде других вариантов осуществления терапевтически эффективное количество канаглифлозина является безопасным. В других дополнительных вариантах осуществления терапевтически эффективное количество канаглифлозина является эффективным. В других вариантах осуществления терапевтически эффективное количество канаглифлозина является безопасным и эффективным.

При использовании в настоящем документе, если не указано иное, термин "клинически доказанный" (используемый независимо или для модификации терминов "безопасный" и/или "эффективный") означает, что доказательство было получено в клиническом исследовании III фазы, причем клиническое исследование соответствовало стандартам Управлением по надзору за качеством продуктов питания и медикаментов США, или в аналогичном исследовании для допуска на рынок ЕМЕА. Для клинического подтверждения эффектов канаглифлозина по сравнению с плацебо, оцениваемых по состоянию пациента с помощью методик, описанных в настоящем документе, предпочтительно используется рандомизированное двойное слепое контролируемое исследование соответствующего размера.

При использовании в настоящем документе, если не указано иное, термин "имеющий клинически доказанную эффективность" означает, что эффективность лечения была доказана клиническим исследованием III фазы как статистически значимая, т.е. результаты клинического исследования маловероятно получены случайно с уровнем значимости менее 0,05, или результаты клинической эффективности достаточны для соответствия стандартам одобрения Управлением по надзору за качеством продуктов питания и медикаментов США, или аналогичным исследованием для допуска на рынок ЕМЕА. Например, канаглифлозин оказался клинически подтвержденным эффективным для лечения пациентов с хроническим заболеванием почек при использовании терапевтически эффективной дозы для уменьшения прогрессирования хронического заболевания почек, как описано в настоящем документе и как конкретно указано в примерах.

При использовании в настоящем документе, если не указано иное, термин "клинически подтвержденный безопасный" означает, что безопасность лечения была доказана клиническим исследованием III фазы с помощью анализа данных исследования и результатов, позволяющих установить, что лечение не сопровождается нежелательными побочными эффектами и соответствует статистически значимой клинической пользе (например, эффективности), достаточной для соответствия стандартам одобрения Управлением по надзору за качеством продуктов питания и медикаментов США, или аналогичным исследованием для допуска на рынок Европы, Ближнего Востока и Африки (ЕМЕА). Например, канаглифлозин оказался клинически подтвержденным безопасным при лечении пациентов с хроническим заболе-

ванием почек при использовании терапевтически эффективной дозы, как описано в настоящем документе и как конкретно указано в примерах.

В некоторых аспектах также предложены способы продажи лекарственного препарата, содержащего канаглифлозин. Термины "продажа" или "продавать" при использовании в настоящем документе означают передачу лекарственного препарата, например фармацевтической композиции или дозированной формы, от продавца покупателю. Таким образом, способы включают продажу лекарственного препарата, содержащего канаглифлозин, при этом способ включает в себя этапы продажи лекарственного препарата. В некоторых вариантах осуществления этикетка лекарственного препарата для списочного препарата сравнения для лекарственного препарата включает в себя инструкции по лечению хронического заболевания почек. Способы также включают выставление на продажу лекарственного препарата, содержащего канаглифлозин. Термин "выставление на продажу" при использовании в настоящем документе означает предложение о продаже лекарственного препарата, например фармацевтической композиции или дозированной формы, от продавца покупателю. Эти способы включают выставление лекарственного препарата на продажу.

Термин "лекарственный препарат" относится к препарату, который содержит активный фармацевтический ингредиент, который одобрен для распространения органами государственной власти, например Управлением по надзору за качеством продуктов питания и медикаментами США или аналогичным органом в других странах. В некоторых вариантах осуществления лекарственный препарат содержит канаглифлозин.

Аналогичным образом термин "прилагаемая к лекарственному препарату информация" относится к информации, предоставляемой пациенту, в которой приведена важная информация о лекарственном препарате. Такая информация включает, без ограничений, одно или более из описания лекарственного препарата, клинической фармакологии, показаний (применений лекарственного препарата), противопоказаний (кому не следует принимать лекарственный препарат), предупреждений, мер предосторожности, нежелательных явлений (побочные эффекты), злоупотребления лекарственными препаратами и зависимости, дозировки и введения, применения при беременности, применения для кормящих матерей, применения для детей и пациентов пожилого возраста, способа поставки лекарственного препарата, информации о безопасности для пациента или любой их комбинации. В некоторых вариантах осуществления в прилагаемой к лекарственному препарату информации или в этикетке лекарственного препарата приводится инструкция по применению у пациента с сахарным диабетом II типа или макроальбинурией. В других вариантах осуществления этикетка лекарственного препарата содержит данные для уменьшения одного или более нежелательных почечных или сердечно-сосудистых явлений по сравнению с лечением в соответствии со стандартной терапией. В дополнительных вариантах осуществления в прилагаемой к лекарственному препарату информации или в этикетке лекарственного препарата канаглифлозин определяется как химическое соединение, утвержденное регулирующими органами. В других вариантах осуществления в прилагаемой к лекарственному препарату информации приведены инструкции по применению у пациента с хроническим заболеванием почек. В ряде других дополнительных вариантах осуществления в прилагаемой к лекарственному препарату информации приведено определение хронического заболевания почек и инструкция для пациента или врача по применению канаглифлозина при наличии у пациента хронического заболевания почек.

Термин "списочный препарат сравнения" или "RLD" при использовании в настоящем документе означает лекарственный препарат, с которым сравнивают новые генерические формы препарата для демонстрации их биоэквивалентности. Он также обозначает лекарственный препарат, уже получивший регистрационное удостоверение в одном из государств-членов Европейского союза или от Комиссии на основе рассмотрения подготовленного досье, т.е. с предоставлением данных по качеству, результатов доклинических и клинических испытаний в соответствии с главами 8(3), 10a, 10b или 10c Директивы 2001/83/ЕС, и к которому отсылает заявка на получение регистрационного удостоверения для генерического/гибридного лекарственного препарата путем демонстрации биоэквивалентности, обычно путем подачи результатов соответствующего исследования по биодоступности.

В США компания, обращающаяся за получением разрешения на продажу генерического препарата, обязана указать RLD в сокращенной заявке на регистрацию нового препарата (ANDA). Например, подающий ANDA заявитель опирается на результат FDA, что ранее разрешенный лекарственный препарат, например RLD, является безопасным и эффективным, и обязан продемонстрировать, среди прочего, что предлагаемый генерический лекарственный препарат в определенном смысле аналогичен препарату сравнения RLD. Более конкретно, с ограниченными исключениями, лекарственный препарат, для которого подают ANDA, обязан иметь, среди прочего, тот (те) же самый(-ые) активный(-ые) ингредиент(-ы), условия применения, способы введения, дозированные формы, дозировку и (с некоторыми допустимыми различиями) маркировку, что и препарат сравнения RLD. RLD представляет собой списочный препарат, в отношении которого подающий ANDA заявитель обязан продемонстрировать аналогичность в терминах активного(-ых) ингредиента(-ов), дозированных форм, способов введения, дозировки, маркировки и условий применения, наряду с иными характеристиками. В электронном варианте "Перечня зарегистрированных лекарственных средств с оценками терапевтической эквивалентности" есть колонка для RLD и

колонка для референтных препаратов. В печатном варианте RLD и референтные препараты обозначены специальными символами.

В Европе заявители указывают в форме заявки на генерический/гибридный лекарственный препарат, который аналогичен лекарственному препарату по ANDA или дополнительной NDA (sNDA), референтный лекарственный препарат (наименование препарата, дозировка, фармацевтическая форма, владелец регистрационного удостоверения на препарат (МАН), дата выдачи первого регистрационного удостоверения, государство-член/ЕС), который является синонимом RLD, в следующей форме.

1. Лекарственный препарат, который имеет или имел регистрацию на территории Европейского экономического пространства (ЕЭП), используемый в качестве основы для демонстрации того, что период охраны данных, определенный в Европейском фармацевтическом законодательстве, истек. Данный референтный лекарственный препарат, указываемый с целью определения истечения периода охраны данных, может иметь иную дозировку, фармацевтическую форму, способ введения или форму выпуска, чем генерический/гибридный лекарственный препарат.

2. Лекарственный препарат, на досье которого дается перекрестная ссылка в заявке на генерический/гибридный лекарственный препарат (наименование препарата, дозировка, фармацевтическая форма, владелец регистрационного удостоверения на препарат, номер регистрации). Данный референтный лекарственный препарат мог получить регистрацию по независимым процедурам и под другим наименованием по сравнению с референтным лекарственным препаратом, указываемым с целью определения истечения периода охраны данных. Информация о препарате для данного референтного лекарственного препарата в принципе будет служить основой для информации о препарате, заявляемой для генерического/гибридного лекарственного препарата.

3. Лекарственный препарат (наименование препарата, дозировка, фармацевтическая форма, владелец регистрационного удостоверения на препарат, государство-член - источник препарата), используемый в исследовании(-ях) биоэквивалентности (если применимо).

Различные сокращенные способы получения разрешения для лекарственных препаратов согласно Закону о пищевых продуктах, лекарственных средствах и парфюмерно-косметических товарах (FD&C) - сокращенные способы получения разрешения, описанные в разделах 505(j) и 505(b)(2) закона FD&C (21 U.S.C. 355(j) и 21 U.S.C. 23 355(b)(2), соответственно).

Согласно FDA (Determining Whether to Submit ANDA или 505(b)(2) Application for Industry, U.S. Department of Health and Human Services, October 2017, pp. 1-14, содержание которой включено в настоящий документ путем ссылки), NDA и ANDA можно разделить на следующие четыре категории:

(1) "Автономная NDA" представляет собой заявку, поданную в соответствии с разделом 505(b)(1) и утвержденную в соответствии с разделом 505(c) закона FD&C, в которой содержатся полные отчеты об исследованиях безопасности и эффективности, которые были проведены заявителем или от его лица или на которые заявитель имеет право ссылаться или использовать.

(2) Раздел заявки 505(b)(2) представляет собой NDA, поданную в соответствии с разделом 505(b)(1) и утвержденную в соответствии с разделом 505(c) закона FD&C, в которой содержатся полные отчеты об исследованиях безопасности и эффективности, но в которой по меньшей мере некоторая информация, необходимая для утверждения, взята из исследований, которые не были проведены заявителем или от его лица и на которые заявитель не получил права ссылаться или использовать.

(3) ANDA представляет собой заявку на дублирование ранее разрешенного лекарственного препарата, которая была подана и утверждена в соответствии с разделом 505(j) закона FD&C. ANDA основывается на выводе FDA о том, что ранее разрешенный лекарственный препарат, т.е. списочный препарат сравнения (RLD), является безопасным и эффективным. ANDA по существу должна содержать информацию, показывающую, что предложенный генерический препарат (а) аналогичен RLD в отношении активного(-ых) компонента(-ов), условий применения, способа введения, дозированной формы, дозировки и маркировки (с некоторыми допустимыми различиями) и (б) является биоэквивалентным RLD. ANDA не может быть подана, если для установления безопасности и эффективности предложенного препарата необходимо проведение исследований.

(4) ANDA с петицией представляет собой тип ANDA для лекарственного препарата, который отличается от RLD в отношении дозированной формы, способа введения, дозировки или активного ингредиента (в препарате с несколькими активными ингредиентами) и для которого FDA определила в ответ на петицию, поданную в соответствии с разделом 505(j)(2)(C) закона FD&C (петиция о соответствии), что для установления безопасности и эффективности предложенного лекарственного препарата не требуется проведение исследований.

Научная предпосылка, лежащая в основе закона Хэтча-Ваксмана, заключается в том, что лекарственный препарат, утвержденный согласно ANDA в соответствии с разделом 505(j) закона FD&C, считается терапевтически эквивалентным его RLD. Препараты, классифицированные как терапевтически эквивалентные, могут быть замещены с полной уверенностью, что замещенный препарат будет обеспечивать аналогичный профиль клинической эффективности и безопасности, что и назначенный препарат при введении пациентам в условиях, указанных на этикетке. В отличие от ANDA, раздел заявки 505(b)(2) обладает большей гибкостью в отношении характеристик предложенного препарата. Лекарственный

препарат, получающий разрешение согласно разделу заявки 505(b)(2), не обязательно должен быть оценен как терапевтически эквивалентный списочному лекарственному средству, с которым он сравнивается при получении разрешения.

Способы могут также включать, состоять из или по существу состоять из введения канаглифлозина в коммерческий оборот. В некоторых вариантах осуществления канаглифлозин включает в себя листок-вкладыш, в котором содержатся инструкции по применению канаглифлозина для безопасного и эффективного лечения хронического заболевания почек.

В дополнительных аспектах настоящего изобретения описаны способы продажи фармацевтической композиции, содержащей канаглифлозин, включающие, состоящие из или состоящие по существу из введения фармацевтической композиции в коммерческий оборот. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция включает в себя листок-вкладыш, в котором содержатся инструкции по применению канаглифлозина для безопасного и эффективного лечения хронического заболевания почек.

В ряде других дополнительных аспектов в настоящем документе описаны способы выставления на продажу канаглифлозина, включающие, состоящие из или состоящие по существу из предложения о введении канаглифлозина в коммерческий оборот. В некоторых вариантах осуществления канаглифлозин включает в себя листок-вкладыш, в котором содержатся инструкции по применению канаглифлозина для безопасного и эффективного лечения хронического заболевания почек.

Составы/композиции.

Фармацевтические композиции, содержащие канаглифлозин в качестве активного ингредиента, можно получать посредством тщательного смешивания соединения или соединений с фармацевтическим носителем в соответствии со стандартными методиками получения фармацевтических препаратов. Понимается, что используемые термины "композиция" и "состав" являются взаимозаменяемыми и включают продукт, содержащий установленные ингредиенты в установленных количествах, а также любой продукт, например фармацевтический продукт, который получают прямо или косвенно из комбинации установленных ингредиентов в установленных количествах. Сводную информацию о фармацевтических композициях можно найти, например, в Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; и Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999), включенных в настоящий документ путем ссылки на такое описание.

Фармацевтические композиции или фармацевтические лекарственные препараты могут вводиться несколькими способами, определенными специалистами в данной области. Фармацевтические композиции или лекарственные препараты предпочтительно вводят способом, подходящим для канаглифлозина. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции или лекарственные препараты вводят перорально, парентерально или в любой их комбинации. В других вариантах осуществления фармацевтические композиции или лекарственные препараты вводят перорально. В дополнительных вариантах осуществления фармацевтические композиции или лекарственные препараты вводят парентерально.

Фармацевтические композиции или фармацевтические лекарственные препараты могут вводиться в форме, подходящей для выбранного способа введения. Таким образом, фармацевтические композиции или фармацевтические лекарственные препараты можно вводить в виде суспензий, эликсиров, растворов, порошков, пилюль, таких как капсулы, таблетки или капли, пастилок, гранул, сиропов, тонких пленок, леденцов, спреев, паст или инъекций. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции или фармацевтические лекарственные препараты вводят в виде инъекций, таких как внутривенные инъекции, подкожные инъекции, внутримышечные инъекции, внутрикостные инъекции, внутрибрюшинные инъекции или внутривенные инъекции. В других вариантах осуществления фармацевтические композиции или фармацевтические лекарственные препараты вводят в виде суспензий, эликсиров, растворов, порошков, пилюль, таких как капсулы (твердые или мягкие), таблетки или капли, пастилок, гранул, сиропов, тонких пленок, леденцов, спреев или паст. Пилюли могут быть приготовлены для глотания, жевания, сублингвального или буккального применения, либо могут быть шипучими для растворения или диспергирования в воде перед приемом. В некоторых вариантах осуществления фармацевтический продукт содержит пилюлю, таблетку, порошок, стерильный раствор для парентерального введения или жидкий спрей.

Носитель может иметь широкое разнообразие форм в зависимости от желаемого способа введения (например, перорального, парентерального). Так, для жидких пероральных препаратов, таких как суспензии, эликсиры и растворы, приемлемые носители и добавки включают в себя воду, гликоли, масла, спирты, ароматизаторы, консерванты, стабилизаторы, красители и т.п.; для твердых пероральных препаратов, таких как порошки, капсулы и таблетки, приемлемые носители и добавки включают крахмалы, сахара, разбавители, гранулообразующие агенты, смазывающие вещества, связующие вещества, вещества для улучшения распадаемости таблеток и т.п. Твердые пероральные препараты также могут быть покрыты оболочками из таких веществ, как сахара, или иметь кишечнорастворимое покрытие так, чтобы модулировать основное место всасывания. Для парентерального введения носитель, как правило, состоит из

стерильной воды, а для улучшения растворимости или консервации можно добавлять другие ингредиенты. Таким образом, для парентерального введения фармацевтическая композиция или фармацевтический продукт представляет собой стерильный раствор для парентерального введения. Суспензии или растворы для введения путем инъекции можно также получать с использованием водных носителей вместе с соответствующими добавками.

Для получения таких фармацевтических композиций канаглифлозин в качестве активного ингредиента тщательно смешивают с фармацевтическим носителем в соответствии со стандартными методиками получения фармацевтических препаратов, причем носитель может иметь широкое разнообразие форм в зависимости от формы препарата, требуемой для способа введения, например перорального или парентерального введения, такого как внутримышечное введение. При получении композиций в пероральной дозированной форме можно использовать любые из обычных фармацевтических сред. Так, для жидких пероральных препаратов, таких как, например, суспензии, эликсиры и растворы, приемлемые носители и добавки включают в себя воду, гликоли, масла, спирты, ароматизаторы, консерванты, красители и т.п.; для твердых пероральных препаратов, таких как, например, порошки, капсулы, капли, желатиновые капсулы и таблетки, приемлемые носители и добавки включают в себя крахмалы, сахара, разбавители, гранулообразующие агенты, смазывающие вещества, связующие вещества, вещества для улучшения распадаемости таблеток и т.п. Благодаря легкому введению таблетки и капсулы представляют собой пероральную дозированную стандартную форму, обладающую наибольшими преимуществами, и в этом случае в них, очевидно, используют твердые фармацевтические носители. При необходимости таблетки можно покрывать сахарной оболочкой или кишечнорастворимой оболочкой с помощью стандартных методик. Для парентеральных препаратов носитель обычно содержит стерильную воду, хотя может также включать другие ингредиенты, например, для улучшения растворимости или для консервации. Кроме того, можно получать суспензии для инъекций, и в этом случае можно использовать соответствующие жидкие носители, суспендирующие агенты и т.п. Описанные в настоящем документе фармацевтические композиции содержат, в расчете на единицу дозы, например на таблетку, капсулу, порошок, инъекцию, чайную ложку и т.п., количество активного ингредиента, необходимое для доставки эффективной дозы, как описано выше. Фармацевтические композиции в настоящем документе будут содержать на единицу дозирования, например таблетку, капсулу, порошок, инъекцию, суппозиторий, чайную ложку и т.п., от около 25 мг до около 500 мг канаглифлозина или любое количество или диапазон в этих пределах (предпочтительно около 50 мг, около 75 мг, около 100 мг, около 150 мг, около 200 мг и около 300 мг канаглифлозина). Однако дозы могут варьироваться в зависимости от потребности пациентов, тяжести патологического состояния, подлежащего лечению, и используемого соединения. Можно применять ежедневное введение или периодическую ревизию дозы.

Предпочтительно использование фармацевтических композиций в виде единичных дозированных форм, например в виде таблеток, пилюль, капсул, порошков, гранул, стерильных растворов или суспензий для парентерального введения, дозируемых аэрозолей или жидкостей для распыления, капель, ампул, устройств-автоматических инъекторов или суппозиторий; для перорального, парентерального, интраназального, сублингвального или ректального введения, либо для введения при помощи ингаляции или инсуффляции. Для получения твердых композиций, таких как таблетки, основной активный ингредиент (например, канаглифлозин) смешивают с фармацевтическим носителем, например со стандартными компонентами для получения таблеток, такими как кукурузный крахмал, лактоза, сахароза, сорбит, тальк, стеариновая кислота, стеарат магния, гидрофосфат кальция или камеди, и с другими фармацевтическими разбавителями, например с водой, с образованием твердой композиции, еще не имеющей лекарственной формы, содержащей однородную смесь соединения настоящего описания или его фармацевтически приемлемой соли. В определенных вариантах осуществления можно объединять вместе два активных компонента, например, в двухслойном таблетированном составе. Однородная характеристика таких еще не имеющих лекарственной формы композиций означает, что активные компоненты равномерно диспергированы во всей композиции так, что композицию можно легко разделить на дозированные формы равной эффективности, такие как таблетки, пилюли и капсулы. Такую твердую еще не имеющую лекарственной формы композицию затем делят на единичные дозированные формы указанных выше типов, содержащие от около 25 мг до около 500 мг канаглифлозина или любое количество или диапазон в этих пределах. Таблетки или пилюли композиции могут быть покрыты оболочкой или составлены иным образом с образованием дозированной формы, обладающей преимуществом пролонгированного действия. Например, таблетка или пилюля может содержать внутренний дозированный компонент и внешний дозированный компонент, причем последний компонент находится в форме оболочки для первого компонента.

Жидкие формы, в которые можно включать композиции настоящего описания для перорального или инъекционного введения, включают в себя водные растворы, сиропы с приемлемым ароматизатором, водные или масляные суспензии и ароматизированные эмульсии в пищевых маслах, таких как хлопковое масло, кунжутное масло, кокосовое масло или арахисовое масло, а также эликсиры и аналогичные фармацевтические носители. Приемлемые диспергирующие или суспендирующие агенты для водных суспензий включают в себя синтетические и природные камеди, такие как трагакант, гуммиарабик, альгинат, декстран, карбоксиметилцеллюлоза натрия, метилцеллюлоза, поливинилпирролидон или желатин.

Способы, описанные в настоящем документе, могут также быть осуществлены с использованием фармацевтической композиции, содержащей канаглифлозин и фармацевтически приемлемый носитель. Носители включают необходимые и инертные фармацевтические эксципиенты, включая, без ограничений, связующие вещества, суспендирующие агенты, смазывающие вещества, ароматизаторы, подсластители, консерванты, красители и покрытия. Композиции, приемлемые для перорального введения, включают в себя твердые формы, такие как пилюли, таблетки, капсуловидные таблетки, капсулы (каждая включает составы с немедленным высвобождением, спланированным по времени высвобождением и замедленным высвобождением), гранулы и порошки, а также жидкие формы, такие как растворы, сиропы, эликсиры, эмульсии и суспензии. Формы, используемые для парентерального введения, включают в себя стерильные растворы, эмульсии и суспензии.

Преимуществом канаглифлозина является то, что можно вводить за один раз всю суточную дозу, либо разделять суточную дозу на два, три или четыре приема в течение дня.

Например, для перорального введения в форме таблетки или капсулы активный компонент лекарственного средства (например, канаглифлозин) можно комбинировать с пероральным нетоксичным фармацевтически приемлемым инертным носителем, таким как этанол, глицерин, вода и т.п. Кроме того, при необходимости или при желании в смесь можно вводить приемлемые связующие вещества, смазывающие вещества, вещества для улучшения распадаемости таблеток и красители. Приемлемые связующие вещества включают, без ограничений, крахмал, желатин, природные сахара, такие как глюкоза или бета-лактоза, кукурузные подсластители, природные и синтетические камеди, такие как гуммиарабик, трагакант или олеат натрия, стеарат натрия, стеарат магния, бензоат натрия, ацетат натрия, хлорид натрия и т.п. Вещества для улучшения распадаемости включают, без ограничений, крахмал, метилцеллюлозу, агар, бентонит, ксантановую камедь и т.п.

Жидкие формы в приемлемым образом ароматизированных суспендирующих или диспергирующих агентах, таких как синтетические и природные камеди, например, трагакант, гуммиарабик, метилцеллюлозу и т.п. Для парентерального введения желательны стерильные суспензии и растворы. Изотонические препараты, которые по существу содержат приемлемые консерванты, применяют, когда требуется внутривенное введение.

Для получения фармацевтических композиций настоящего описания канаглифлозин в качестве активного компонента можно тщательно смешивать с фармацевтическим носителем в соответствии со стандартными фармацевтическими методиками получения смесей, и этот носитель может иметь широкое разнообразие форм в зависимости от формы препарата, требуемой для способа введения (например, перорального или парентерального введения). Подходящие фармацевтически приемлемые носители хорошо известны в данной области. Описания некоторых из этих фармацевтически приемлемых носителей можно найти в *The Handbook of Pharmaceutical Excipients*, опубликованной Американской фармацевтической ассоциацией и Фармацевтическим обществом Великобритании, описание которой включено в настоящий документ путем ссылки.

Способы составления фармацевтических композиций описаны в многочисленных публикациях, таких как *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Second Edition, Revised and Expanded, Volumes 1-3*, edited by Lieberman et al; *Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications, Volumes 1-2*, edited by Avis et al; и *Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems, Volumes 1-2*, edited by Lieberman et al; опубликованных компанией Marcel Dekker, Inc., описание которых включено в настоящий документ путем ссылки.

В настоящем описании также предложены фармацевтические продукты, содержащие клинически подтвержденное безопасное и клинически подтвержденное эффективное количество канаглифлозина. Как правило, фармацевтический продукт представляет собой упаковку или упаковывается.

В некоторых вариантах осуществления к упаковке прилагается информация о лекарственном препарате. В некоторых вариантах осуществления прилагаемая к лекарственному препарату информация канаглифлозин определяется в качестве утвержденного регулирующими органами химическое соединение. В других вариантах осуществления в прилагаемой к лекарственному препарату информации содержатся инструкции по применению у пациента с хроническим заболеванием почек. В дополнительных вариантах осуществления в прилагаемой к лекарственному препарату информации приводится определение хронического заболевания почек и инструкции для пациента или врача по введению канаглифлозина пациенту с хроническим заболеванием почек. В ряде других вариантов осуществления прилагаемая к лекарственному препарату информация дополнительно содержит инструкцию по применению у пациента с сахарным диабетом II типа, макроальбинурией или обоими состояниями. В ряде других дополнительных вариантов осуществления прилагаемая к лекарственному препарату информация включает в себя данные, указывающие на уменьшение одного или более нежелательных почечных или сердечно-сосудистых явлений по сравнению с лечением в соответствии со стандартной терапией.

Нижеследующий пример приведен для иллюстрации некоторых концепций, описанных в настоящем описании. Хотя пример считается обеспечивающим вариант осуществления, его не следует считать ограничивающим более общие варианты осуществления, описанные в настоящем документе.

В нижеследующем примере были приложены усилия для обеспечения точности использованных чисел (например, количеств, температуры и т.п.), но следует учитывать некоторые ошибки и отклонения

в экспериментах.

Пример 1.

I. План исследования.

Это рандомизированное двойное слепое многоцентровое управляемое событиями плацебо-контролируемое исследование с 2 параллельными группами по оценке влияния канаглифлозина в сравнении с плацебо на прогрессирование до удвоения уровня креатинина в сыворотке крови, терминальной стадии заболевания почек (ESKD), смерти по причине почечной или сердечно-сосудистой (СС) патологии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (T2DM), хроническим заболеванием почек на стадии 2 или 3 (СКД) и макроальбуминурией, которые получали стандартную терапию, включая согласно информации, прилагаемой к лекарственному препарату, максимально переносимую суточную дозу ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (ACEi) или блокатора рецепторов ангиотензина (ARB). Первичная цель заключалась в том, чтобы продемонстрировать превосходство канаглифлозина по сравнению с плацебо в отношении уменьшения основного комpositного конечного показателя. Цель безопасности заключалась в оценке общей безопасности и переносимости канаглифлозина.

Рандомизация проводилась в соотношении 1:1 к канаглифлозину 100 мг или соответствующему плацебо, со стратификацией по скрининговым значениям оценочной скорости гломерулярной фильтрации (eGFR) [от ≥ 30 до менее 45, от ≥ 45 до менее 60, от ≥ 60 до менее 90 мл/мин/1,73 м²]. Основным комpositным конечным показателем эффективности было время до первого выявления удвоения уровня креатинина в сыворотке крови, ESKD и смерти по причине почечной или сердечно-сосудистой патологии. Главными вторичными конечными показателями эффективности (протестированными в указанном иерархическом порядке) были:

Композитный показатель из смерти по причине СС патологии и сердечной недостаточности с госпитализацией.

Композитный показатель из смерти по причине СС патологии, несмертельного инфаркта миокарда и несмертельного инсульта (т.е. 3-балльный показатель "MACE").

Сердечная недостаточность с госпитализацией.

Композитный показатель из удвоения уровня креатинина в сыворотке крови, ESKD и смерти по причине почечной патологии.

Смерть по причине СС патологии.

Смерть от всех причин.

Композитный показатель из смерти по причине СС патологии, несмертельного инфаркта миокарда, несмертельного инсульта, сердечной недостаточности с госпитализацией и нестабильной стенокардии с госпитализацией.

Запланированный промежуточный анализ проводили по 413 основным конечным показателям, а затем независимый комитет по мониторингу данных (IDMC) рекомендовал досрочно прекратить исследование эффективности на основании предварительно заданных критериев прекращения.

II. Статистические методы.

Первичный анализ выполняли в выборке "все субъекты, которым было назначено лечение" (ITT) (т.е. все рандомизированные субъекты вплоть до конца исследования) с использованием стратифицированной модели пропорциональных рисков Кокса, включающей лечение в качестве независимой переменной, и со стратификацией по результатам скрининга eGFR. Вторичные конечные показатели анализировали аналогичным образом.

Проверку гипотезы для основных первичных и главных вторичных конечных показателей эффективности выполняли в заранее определенной иерархической последовательности, по условной схеме на основании статистической значимости предыдущих тестов и до тех пор, пока конечный показатель не оказывался статистически незначимым. В результате остановки промежуточного анализа основной конечный показатель был проверен при двустороннем уровне значимости 0,022 на основе альфа-затратной функции, тогда как вторичные конечные показатели были проверены при уровне значимости 0,038.

Анализы и сводные данные по безопасности для явлений, возникающих в ходе лечения, были представлены с использованием аналитической выборки "в период лечения" (т.е. все получавшие лечение субъекты вплоть до 30 дней после последней дозы), тогда как анализы ампутаций, переломов и злокачественных новообразований выполняли с использованием аналитической выборки "в период исследования" (т.е. все получавшие лечение субъекты до конца исследования).

III. Результаты.

1. Информация о субъектах и лечении.

1.1. Информация о завершении исследования/прекращении участия в исследовании.

Всего в аналитическую выборку ITT вошли 4401 рандомизированных субъекта, и, поскольку дозу не получали только 4 субъекта, всего 4397 субъектов были включены в аналитические выборки "в период исследования" и "в период лечения" для оценки безопасности. Показатели известного итогового жизненного статуса и завершения исследования были очень высокими. В табл. 1 субъект считается завершившим исследование независимо от того, принимает ли субъект исследуемый препарат, если за ним ведется наблюдение вплоть до момента времени между уведомлением о глобальной дате завершения

исследования (GTED) и GTED или до момента смерти в случае субъектов, которые умерли до GTED. В группе плацебо прекратила участие в исследовании более высокая доля субъектов по сравнению с группой канаглифлозина; при этом в качестве наиболее частой причины прекращения лечения указывалось нежелательное явление (13% в группе плацебо и 12% в группе канаглифлозина, соответственно).

Таблица 1

Информация о завершении исследования/прекращении участия в исследовании			
Субъекты в аналитической выборке ГТТ	Плацебо	Канаглифлозин	Итого
	(N=2199)	(N=2202)	(N=4401)
	n (%)	n (%)	n (%)
Исследование завершено*	2174 (98,9)	2187 (99,3)	4361 (99,1)
Итоговый жизненный статус известен**	2197 (99,9)	2198 (99,8)	4395 (99,9)
Выжившие	1995 (90,7)	2030 (92,2)	4025 (91,5)
Умершие	202 (9,2)	168 (7,6)	370 (8,4)
Итоговый жизненный статус неизвестен	2 (0,1)	4 (0,2)	6 (0,1)

* Не включая результаты поиска общедоступных записей.
** Включая результаты поиска общедоступных записей.

1.2. Демографические и исходные характеристики.

Доли с итоговым жизненным статусом (99,9%) и завершением исследования (99,1%) были очень высокими. Наиболее частой причиной преждевременного прекращения приема исследуемого лекарственного средства было нежелательное явление (12% в группе канаглифлозина и 13% в группе плацебо). Между двумя группами лечения не было заметной разницы в исходных демографических, антропометрических и диабетических характеристиках. В целом средний возраст составлял 63 года; 66,1% субъектов были мужчинами, и большинство субъектов были представителями европеоидной расы (66,6%). Средняя продолжительность диабета составила 16 лет, средний исходный уровень HbA_{1c} составил 8,27%, причем 53,2% субъектов имели исходный уровень HbA_{1c} ≥8% (средний уровень HbA_{1c} 8,27%), а исходная медианная концентрация альбумина/креатинина в моче составила 927 мг/г. Наиболее частыми антигипергликемическими агентами (АНА), применяемыми на исходном уровне, были инсулин (65,5%), бигуаниды (57,8%) и сульфонилмочевины (28,8%). Практически все субъекты (99,9%) принимали ACEi или ARB в момент рандомизации, а 95% принимали ACEi или ARB через 2 года после рандомизации. Приблизительно 92% субъектов исходно получали сердечно-сосудистые препараты (не включая ACEi/Arb), причем приблизительно 60% принимали антитромботическое средство (включая аспирин) и 69% принимали статины/гипертензивные лекарственные средства.

Среднее исходное значение eGFR составляло 56,2 мл/мин/1,73 м², и приблизительно 60% популяции имели исходный уровень eGFR менее 60 мл/мин/1,73 м². Средняя продолжительность диабета у субъектов составляла приблизительно 16 лет. Доля субъектов с предшествующим сердечно-сосудистым заболеванием составляла 50,4%; 14,8% субъектов имели в анамнезе сердечную недостаточность; 5,3% субъектов имели в анамнезе ампутацию. Хотя у всей исследуемой популяции исходно наблюдалась нефропатия, около 64% популяции имели по меньшей мере 2 микрососудистых осложнения (например, диабетическую нефропатию и другое микрососудистое осложнение). Никаких клинически значимых различий между группами лечения в этих исходных характеристиках не было отмечено.

Доля субъектов с ампутацией в анамнезе была сходной в группах (5,4% в группе канаглифлозина и 5,2% в группе плацебо).

1.3. Уровень воздействия и последующее наблюдение.

Средний уровень воздействия исследуемого лекарственного средства был сопоставимым в группах лечения (всего 115 недель), то же относится и к продолжительности последующего наблюдения (всего 136 недель).

2. Анализ основных конечных показателей.

Канаглифлозин существенно снижал риск для основного композитного конечного показателя по сравнению с плацебо на 30% [отношение рисков (HR): 0,70, ДИ 95%: 0,59, 0,82, р-значение <0,0001] (табл. 2А), таким образом успешно удовлетворяя основной цели исследования. Кроме того, каждый индивидуальный компонент соответствовал общим результатам по основному композитному конечному показателю (табл. 2А) и, кроме того, вспомогательный анализ с использованием аналитической выборки "в период лечения" [HR: 0,64, ДИ 95%: 0,53, 0,78] соответствовали данным первичной анализа эффективности в выборке ГТТ.

Таблица 2А

Анализ основного композитного конечного показателя (включая индивидуальные компоненты)

Конечный показатель	Плацебо		Канаглифлозин		HR ^b (ДИ 95%)	P-значение ^b
	n/N (%)	EVRT ^a	n/N (%)	EVRT ^a		
Основной композитный конечный показатель	340/2199 (15,5)	61,24	245/2202 (11,1)	43,21	0,70 (0,59, 0,82)	< 0,0001
Удвоение уровня креатинина в сыворотке крови	188/2199 (8,5);	33,78	118/2202 (5,4);	20,73	0,60 (0,48, 0,76)	< 0,0001
ESKD	165/2199 (7,5);	29,44	116/2202 (5,3);	20,37	0,68 (0,54, 0,86)	0,0015
Смерть по причине почечной патологии*	5/2199 (0,2);	0,87	2/2202 (0,1);	0,35		
Смерть по причине СС патологии	140/2199 (6,4);	24,38	110/2202 (5,0)	19,01	0,78 (0,61, 1,00)	0,0502

* Значение HR не представлено для смерти по причине почечной патологии вследствие небольшого числа явлений в каждой группе.

^a Частота явлений на 1000 пациенто-лет.

^b Отношение рисков (канаглифлозин по сравнению с плацебо), 95%-й доверительный интервал (ДИ) и р-значение оценивали с использованием стратифицированной модели пропорциональных рисков Кокса, включающей лечение в качестве независимой переменной, и со стратификацией по скринингу eGFR (от ≥ 30 до <45, от ≥ 45 до <60, от ≥ 60 до <90 мл/мин/1,73 м²).

На фиг. 1 показан график Каплана-Мейера для времени до первого появления основного композитного конечного показателя и показано, что первоначальное разделение кривых происходило на неделе 52 и сохранялось в течение всего исследования. Устойчивость основного композитного конечного показателя, представленная в табл. 2В и 2С, была продемонстрирована по всем 15 подгруппам. Оценка допущения о пропорциональных рисках, на котором был основан описанный выше анализ, не демонстрировала каких-либо признаков отсутствия пропорциональности (p=0,3116).

Таблица 2В

Лесовидная диаграмма отношений рисков и ДИ 95% для первого появления основного композитного конечного показателя по подгруппам

Подгруппа	Канагл. n/N (%)	Плацебо n/N (%)	Отношение рисков (ДИ 95%)	Отношение рисков (ДИ 95%)	P-значение для взаимодействия
Все субъекты	245/2202 (11,1)	340/2199 (15,5)		0,70 (0,59,0,82)	
Пол					
Мужчины	162/1440 (11,3)	231/1467 (15,7)		0,69 (0,56,0,84)	0,8429
Женщины	83/ 762 (10,9)	109/ 732 (14,9)		0,71 (0,54,0,95)	
Возраст (лет)					
< 65	142/1193 (11,9)	206/1151 (17,9)		0,64 (0,51,0,79)	0,2569
≥ 65	103/1009 (10,2)	134/1048 (12,8)		0,77 (0,60,1,00)	
Раса					
Европеоиды	153/1487 (10,3)	206/1444 (14,3)		0,70 (0,57,0,86)	0,9140
Черные или афроамериканцы	18/ 112 (16,1)	19/ 112 (17,0)		0,83 (0,43,1,50)	
Азиаты	49/ 425 (11,5)	76/ 452 (16,8)		0,66 (0,46,0,95)	
Другие	25/ 178 (14,0)	39/ 191 (20,4)		0,71 (0,43,1,18)	
Этническая принадлежность					
Испанцы или латиноамериканцы	82/ 717 (11,4)	124/ 706 (17,6)		0,62 (0,47,0,81)	0,5518
Не испанцы или латиноамериканцы Нет данных / неизвестно	159/1436 (11,1) 4/ 49 (8,2)	210/1457 (14,4) 6/ 36 (16,7)		0,74 (0,60,0,91)	
Регион					
Северная Америка	82/ 574 (14,3)	99/ 608 (16,3)		0,84 (0,63,1,13)	0,1803
Центральная/Южная Америка	49/ 476 (10,3)	75/ 465 (16,1)		0,81 (0,43,0,88)	
Европа	44/ 454 (9,7)	47/ 410 (11,5)		0,82 (0,54,1,24)	
Другие страны	70/ 698 (10,0)	119/ 716 (16,6)		0,58 (0,43,0,78)	
Анамнез диабета ≥= медианные годы					
Да	133/1140 (11,7)	188/1189 (15,8)		0,71 (0,57,0,88)	0,8573
Нет	112/1062 (10,5)	152/1010 (15,0)		0,68 (0,53,0,87)	
СС заболевание в анамнезе					
Да	134/1113 (12,0)	182/1107 (16,4)		0,70 (0,56,0,88)	0,9085
Нет	111/1089 (10,2)	158/1092 (14,5)		0,69 (0,54,0,88)	
Исходный ИМТ (кг/м ²)					
< 30	119/ 998 (11,9)	171/1028 (16,6)		0,71 (0,56,0,89)	0,8321
≥=30	124/1198 (10,4)	168/1168 (14,4)		0,68 (0,54,0,86)	

0,0625 0,25 1 4 16
В пользу канагл. В пользу плацебо

Лесовидная диаграмма отношений рисков и ДИ 95% для первого появления основного композитного конечного показателя по подгруппам

Подгруппа	Канагл. n/N (%)	Плацебо n/N (%)	Отношение рисков (ДИ 95%)	Отношение рисков (ДИ 95%)	P-значение для взаимодействия
Исходное значение HbA1c (%)					0,2152
< 8 %	115/1027 (11,2)	144/1029 (14,0)		0,77 (0,61, 0,99)	
>= 8 %	129/1174 (11,0)	195/1169 (16,7)		0,63 (0,51, 0,79)	
Группа по скрининговому значению eGFR (мл/мин/1,73 м2)					0,1115
30 - < 45	119/ 657 (18,1)	153/ 656 (23,3)		0,75 (0,59, 0,95)	
45 - < 60	56/ 640 (8,8)	102/ 639 (16,0)		0,52 (0,38, 0,72)	
60 - < 90	70/ 905 (7,7)	85/ 904 (9,4)		0,82 (0,60, 1,12)	
Исходное значение eGFR (мл/мин/1,73 м2)					0,4362
< 45	122/ 678 (18,0)	166/ 687 (24,2)		0,71 (0,56, 0,89)	
45 - < 60	58/ 630 (9,2)	97/ 636 (15,3)		0,59 (0,43, 0,82)	
>= 60	65/ 893 (7,3)	77/ 876 (8,8)		0,81 (0,58, 1,13)	
Исходные категории по ACR (mg/l)					0,4869
<= 1000	69/1185 (5,8)	88/1163 (7,6)		0,76 (0,55, 1,04)	
> 1000	176/1017 (17,3)	252/1036 (24,3)		0,67 (0,55, 0,81)	
Исходные категории по SBP					0,6133
<= медиана	112/1205 (9,3)	161/1189 (13,5)		0,67 (0,52, 0,85)	
> медиана	133/ 997 (13,3)	179/1010 (17,7)		0,72 (0,58, 0,90)	
Ампутация в анамнезе					0,3731
Да	19/ 119 (16,0)	31/ 115 (27,0)		0,59 (0,33, 1,04)	
Нет	226/2083 (10,8)	309/2084 (14,8)		0,71 (0,60, 0,84)	
Сердечная недостаточность в анамнезе					0,1554
Да	52/ 329 (15,8)	53/ 323 (16,4)		0,89 (0,61, 1,31)	
Нет	193/1873 (10,3)	287/1876 (15,3)		0,66 (0,55, 0,79)	

3. Главные вторичные конечные показатели.

Канаглифлозин существенно снижал риск следующих вторичных конечных показателей (p-значения, показанные жирным шрифтом в табл. 3В):

Композитный показатель из смерти по причине СС патологии и сердечной недостаточности с госпитализацией - на 31% [HR: 0,69; p=0,0001; ДИ 95%: 0,57, 0,83].

МАСЕ - на 20% [HR: 0,80; p=0,0121; ДИ 95%: 0,67, 0,95].

Госпитализация по поводу сердечной недостаточности - на 39% [HR: 0,61; p=0,0003; ДИ 95%: 0,47, 0,80].

Композитный показатель из удвоения уровня креатинина в сыворотке крови, ESKD и смерти по причине почечной патологии - на 34% [HR: 0,66; P <0,0001 ДИ 95%: 0,53, 0,81].

Хотя остальные вторичные конечные показатели имели тенденцию к более благоприятным эффектам канаглифлозина, из-за иерархической последовательности тестирования ни один из них не был статистически значимым. Кроме того, поскольку канаглифлозин снижал риск исследуемого жесткого композитного показателя ESKD, смерти по причине почечной патологии и смерти по причине СС патологии [HR: 0,73; ДИ 95%: 0,61, 0,87], эффект лечения оставался постоянным независимо от того, включали ли компонент удвоения уровня креатинина в сыворотке крови. В табл. 3А и 3В ННФ=сердечная недостаточность с госпитализацией; DoSC=удвоение уровня креатинина в сыворотке крови. NFM1=несмертельный инфаркт миокарда; NF Stroke=несмертельный инсульт; HUSA=нестабильная стенокардия с госпитализацией.

Таблица 3А

Анализ вторичных конечных показателей

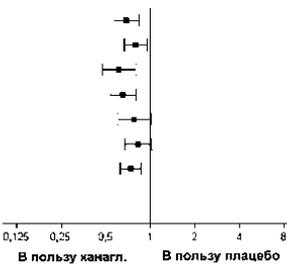
Конечный показатель	Плацебо		Канаглифлозин	
	n/N (%)	EVRT ^a	n/N (%)	EVRT ^a
Композитный показатель «смерть по причине СС патологии/ННФ»	253/2199 (11,5)	45,44	179/2202 (8,1)	31,47
MACE	269/2199 (12,2)	48,67	217/2202 (9,9)	38,71
ННФ	141/2199 (6,4)	25,33	89/2202 (4,0)	15,65
Композитный показатель «DoSC/ESKD/смерть по причине почечной патологии»	224/2199 (10,2)	40,36	153/2202 (6,9)	26,99
Смерть по причине СС патологии	140/2199 (6,4)	24,38	110/2202 (5,0)	19,01
Смертность от всех причин	201/2199 (9,1)	35,00	168/2202 (7,6)	29,04
Композитный показатель «смерть по причине СС патологии/NFMI/NF Stroke/ННФ/HUSA»	361/2199 (16,4)	66,95	273/2202 (12,4)	49,35

^a Частота явлений на 1000 пациенто-лет.

Таблица 3В

Анализ вторичных конечных показателей

Конечный показатель	HR ^b (ДИ 95%)	HR ^b (ДИ 95%)	P-значение ^b
Композитный показатель «смерть по причине СС патологии/ННФ»		0,69 (0,57, 0,83)	0,0001
MACE		0,80 (0,67, 0,95)	0,0121
ННФ		0,61 (0,47, 0,80)	0,0003
Композитный показатель «DoSC/ESKD/смерть по причине почечной патологии»		0,66 (0,53, 0,81)	< 0,0001
Смерть по причине СС патологии		0,78 (0,61, 1,00)	0,0502
Смертность от всех причин		0,83 (0,68, 1,02)	0,0727
Композитный показатель «смерть по причине СС патологии/NFMI/NF Stroke/ННФ/HUSA»		0,74 (0,63, 0,86)	0,0001



^b Соотношение рисков (канаглифлозин по сравнению с плацебо). ДИ 95% и р-значения оценивали с помощью стратифицированной модели пропорциональных рисков Кокса.

4. Другие анализы эффективности.

В конце лечения у субъектов, получавших канаглифлозин, наблюдали статистически значимое снижение по сравнению с исходным уровнем за вычетом эффекта плацебо (канаглифлозин минус плацебо) следующих показателей: HbA_{1c} [разница средних значений по методу наименьших квадратов: - 0,13%], масса тела [разница средних значений по методу наименьших квадратов: - 1,72%] и систолическое артериальное давление [разница средних значений по методу наименьших квадратов: - 2,81 мм рт.ст.]. Разница в систолическом артериальном давлении, отмеченная между группами лечения, едва ли оказала значимое влияние на основные данные об эффективности, учитывая, что субъекты уже были достаточно хорошо контролируемы со средним исходным систолическим артериальным давлением 140 мм рт.ст. (Home, Impact of the UKPDS: an overview, Diabet. Med., 2008, 25:2-8; Kazama, Chronic kidney disease and fragility fracture, Clin. Exp. Nephrol., 2017, 21(Suppl 1):S46-S52; Zoungas, Combined effects of routine blood pressure lowering and intensive glucose control on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes: New results from the ADVANCE trial, 2009, Diabetes Care 32:2068-2074).

5. Безопасность.

Анализ безопасности выполняли с использованием либо аналитической выборки "в период лечения" (получавшей лечение субъекты до 30 дней после введения последней дозы), либо аналитической выборки "в период исследования" (получавшие лечение субъекты до конца исследования). Как обсуждалось в настоящем документе, частота ампутаций [HR 1,11; ДИ 95%: 0,79-1,56] и подтвержденных пере-

ломов [HR 0,98; ДИ 95%: 0,70-1,37] в данном исследовании были ниже по сравнению с другими исследованиями в данной области. Частота возникновения нежелательных явлений в целом, а также частота серьезных нежелательных явлений были численно ниже в группе приема канаглифлозина по сравнению с группой, получавшей плацебо.

Таким образом, частота возникновения нежелательных явлений в целом, а также частота серьезных нежелательных явлений и нежелательных явлений, приводящих к прекращению участия в исследовании, были численно ниже в группе приема канаглифлозина по сравнению с группой, получавшей плацебо. Не наблюдали увеличения частоты нежелательных явлений гиперкалиемии и численного увеличения частоты нежелательных явлений, связанных с гиповолемией.

5.1. Обобщенная информация по всем нежелательным явлениям.

Частота возникновения нежелательных явлений в целом, а также частота серьезных нежелательных явлений и нежелательных явлений, приводящих к прекращению участия в исследовании, были численно ниже в группе приема канаглифлозина по сравнению с группой, получавшей плацебо (табл. 4).

Таблица 4

Обобщенная информация по всем нежелательным явлениям - с поправкой на уровень воздействия

	Плацебо (N=2197)		Канаглифлозин (N=2200)	
	N (%)	Частота/1000 пц-лет**	N (%)	Частота/1000 пц-лет**
Любые нежелательные явления	1860 (84,7)	379,28	1784 (81,1)	351,40
Нежелательные явления, приводящие к прекращению участия в исследовании	286 (13,0)	58,32	267 (12,1)	52,59
Нежелательные явления, связанные с исследуемым лекарственным средством*	361 (16,4)	73,61	469 (21,3)	92,38
Нежелательные явления, связанные с исследуемым лекарственным средством* и приводящие к прекращению участия в исследовании	55 (2,5)	11,22	75 (3,4)	14,77
Серьезные нежелательные явления	806 (36,7)	164,36	737 (33,5)	145,17
Серьезные нежелательные явления, приводящие к прекращению участия в исследовании	159 (7,2)	32,42	134 (6,1)	26,39
Серьезные нежелательные явления, связанные с исследуемым лекарственным средством*	42 (1,9)	8,56	62 (2,8)	12,21
Серьезные нежелательные явления, связанные с исследуемым лекарственным средством* и приводящие к прекращению участия в исследовании	15 (0,7)	3,06	16 (0,7)	3,15
Смерть***	122 (5,6)	24,88	109 (5,0)	21,47
Примечание: Процентные доли рассчитаны на основании количества субъектов в каждой группе в качестве знаменателя. * Термин «связанные с исследуемым лекарственным средством» включает в себя взаимосвязь, определяемую исследователями: возможно, связана, вероятно, связана и очень вероятно связана. ** Знаменатель представляет собой общий уровень воздействия исследуемого лекарственного средства на каждого субъекта плюс 30 дней. *** Показатель смерти основан на количестве субъектов, у которых произошло смертельное нежелательное явление.				

5.2. Выбранные интересующие нежелательные явления.

5.2.1. Ампутация нижней конечности.

Несмотря на относительно высокую частоту атравматической ампутации нижних конечностей в анамнезе в данной популяции, статистически значимых различий в риске атравматической ампутации нижних конечностей между группами лечения не отмечено, с учетом включения "1,00" в 95%-й доверительный интервал для отношения рисков при сравнении канаглифлозина с плацебо [HR: 1,11; ДИ 95%: 0,79, 1,56] (табл. 5).

Таблица 5

Отношение рисков для атравматической ампутации нижней конечности

	Плацебо	Канаглифлозин
	(N=2197)	(N=2200)
Субъекты с любым явлением, n (%)	63 (2,9)	70 (3,2)
Количество явлений	96	87
Субъекто-лет воздействия до первого явления	5632	5672
Частота возникновения (/1000 субъекто-лет) ^a	11,19	12,34
IRD (/1000 субъекто-лет) (за вычетом плацебо) ^b		1,16 (-2,87, 5,18)
HR (относительно плацебо) ^c		1,11 (0,79, 1,56)
^a Частота основана на количестве субъектов, имевших по меньшей мере одну ампутацию, а не на количестве явлений; ^b ДИ 95% основан на нормальной аппроксимации разности частот появления (IRD). ^c Отношение рисков (HR) получено из модели пропорциональных рисков Кокса.		

5.2.2. Перелом.

Отсутствовали статистические различия между группами лечения в плане риска подтвержденных переломов, причем частота возникновения составляла от 12,09 до 11,80 на 1000 субъекто-лет в группах, получавших плацебо и канаглифлозин, соответственно, и оценочное отношение рисков было близким к 1,00 [HR: 0,98; ДИ 95%: 0,70, 1,37] (табл. 6).

Таблица 6

Отношение рисков для подтвержденных переломов

	Плацебо	Канаглифлозин
	(N=2197)	(N=2200)
Субъекты с любым явлением, n (%)	68 (3,1)	67 (3,0)
Количество явлений	79	80
Субъекто-лет воздействия до первого явления	5624	5678
Частота возникновения (/1000 субъекто-лет) ^a	12,09	11,80
IRD (/1000 субъекто-лет) (за вычетом плацебо) ^b		-0,29 (-4,35, 3,77)
HR (относительно плацебо) ^c		0,98 (0,70, 1,37)
^a Частота основана на количестве субъектов, имевших по меньшей мере одну ампутацию, а не на количестве явлений; ^b ДИ 95% основан на нормальной аппроксимации разности частот появления (IRD). ^c Отношение рисков (HR) получено из модели пропорциональных рисков Кокса.		

5.2.3. Избранные злокачественные новообразования.

Общая частота появления новообразований была низкой и сбалансированной между группами лечения.

5.2.3.1. Почечноклеточная карцинома.

Частота возникновения подтвержденной почечноклеточной карциномы (RCC) была численно выше в группе плацебо [5 субъектов (0,2%)] по сравнению с группой канаглифлозина [1 субъект (<0,1%)]. В частности, доля субъектов с подтвержденной RCC была низкой, и наблюдали численное снижение частоты возникновения подтвержденной RCC у субъектов, получавших канаглифлозин, по сравнению с субъектами, получавшими плацебо (частота возникновения 0,87 и 0,17 на 1000 пациенто-лет в группах, получавших плацебо и канаглифлозин, соответственно).

5.2.3.2. Прочие злокачественные новообразования.

Частота возникновения рака мочевого пузыря на 1000 субъекто-лет была сходной в обеих группах лечения [разница в частоте возникновения (IRD): 0,16; ДИ 95%: - 1,41, 1,73], тогда как частота возникновения рака молочной железы у лиц женского пола была численно выше в группе приема канаглифлозина по сравнению с группой приема плацебо (частота возникновения 1,59 и 4,08 на 1000 пациенто-лет в группах приема плацебо и канаглифлозина, соответственно), однако 95%-й доверительный интервал для IRD содержал "0" [IRD: 2,49; ДИ 95%: -1,25, 6,23]. В исследовании нет сообщений о феохромоцитоме или тестикулярноклеточном раке. В табл. 7 процентные доли рассчитаны на основании количества субъектов в каждой группе в качестве знаменателя; частота возникновения основана на количестве субъектов, испытавших по меньшей мере одно нежелательное явление, а не на количестве явлений; значения ДИ 95% основаны на нормальной аппроксимации разности частот появления (IRD), и в знаменателях в случае рака молочной железы указаны только женщины.

Таблица 7

Разность частот и ДИ 95% для избранных злокачественных новообразований после рандомизации

	Плацебо (N=2197)		Канаглифлозин (N=2200)		Канаглифлозин в сравнении с плацебо	
	n (%)	Частота возникновения (/1000 субъекто-лет)	n (%)	Частота возникновения (/1000 субъекто-лет)	IRD (/1000 субъекто-лет)	ДИ 95%
Злокачественные новообразования (мочевого пузыря)	9 (0,4)	1,57	10 (0,5)	1,73	0,16	(-1,41, 1,73)
Злокачественные новообразования (молочной железы)	3 (0,4)	1,59	8 (1,1)	4,08	2,49	(-1,25, 6,23)

5.2.4. Нежелательные явления, связанные с почками.

Частота возникновения нежелательных явлений, связанных с почками, была ниже в группе, получавшей канаглифлозин, по сравнению с группой, получавшей плацебо (57,12 по сравнению с 79,12 на 1000 субъекто-лет, соответственно). Наиболее часто отмеченным предпочтительным термином для обеих групп был "повышенный уровень креатинина в крови". Такой вывод является обнадеживающим для данной популяции с особым риском нежелательных явлений, связанных с почками, и дополнительно подтверждает роль канаглифлозина в снижении риска связанных с почками исходов в исследуемой популяции. В табл. 8 процентные доли рассчитаны на основании количества субъектов в каждой группе в качестве знаменателя, и частота возникновения определяется на основании количества субъектов, испытавших по меньшей мере одно нежелательное явление, а не на основании количества явлений.

Таблица 8

Нежелательные явления, связанные с почками, по предпочтительному термину

Словарный термин	Плацебо	Канаглифлозин
	(N=2197)	(N=2200)
	n (%)	n (%)
Общее число субъектов с НЯ	388 (17,7)	290 (13,2)
Частота возникновения на 1000 человеко-лет	79,12	57,12
Острое повреждение почек	98 (4,5)	86 (3,9)
Анурия	0	1 (< 0,1)
Азотемия	4 (0,2)	0
Повышенный уровень креатинина в крови	203 (9,2)	144 (6,5)
Повышенный уровень мочевины в крови	21 (1,0)	21 (1,0)
Сниженная скорость клубочковой фильтрации	81 (3,7)	68 (3,1)
Нефропатически токсичный	2 (0,1)	0
Почечная недостаточность	17 (0,8)	10 (0,5)
Нарушение функции почек	68 (3,1)	50 (2,3)

5.2.5 Другие избранные нежелательные явления.

Частота возникновения нежелательных явлений гиперкалиемии была ниже в группе канаглифлозина по сравнению с группой плацебо (29,74 по сравнению с 36,91 на 1000 субъекто-лет, соответственно), тогда как частота возникновения нежелательных явлений гиповолемии была выше в группе канаглифлозина по сравнению с группой плацебо (28,36 по сравнению с 23,45 на 1000 субъекто-лет, соответственно). Частота возникновения подтвержденного диабетического кетоацидоза (ДКА) на 1000 субъекто-лет была выше в группе канаглифлозина по сравнению с группой плацебо, с 95%-м доверительным интервалом для IRD, за исключением "0" [IRD: 1,73; ДИ 95%: 0,32, 3,14].

6. Другие эффекты.

Хотя у субъектов, получавших канаглифлозин, наблюдали статистически значимое снижение относительно исходного уровня за вычетом эффекта плацебо таких параметров, как HbA_{1c}, масса тела и систолическое артериальное давление, эффекты лечения были небольшими. Влияние на гликемию снижалось для более низких значений eGFR. При стратификации по eGFR применительно к изменению HbA_{1c} относительно исходного уровня, разница средних значений LS за вычетом эффекта плацебо составила 0,03 (ДИ 95%: -0,128; 0,180) в группе с eGFR от 30 до 45, -0,18 (-0,328; -0,030) в группе от 45 до 60 и -0,21 (ДИ 95%: -0,33; -0,08) в группе с eGFR от 60 до <90. См. фиг. 2-4, где показано среднее изменение LS относительно исходного уровня для A_{1c} с течением времени для каждой из групп по eGFR. Аналогичные тенденции наблюдались при оценке влияния на массу тела и систолическое артериальное давление.

Были проведены анализы для оценки влияния коррекции измеренных после определения исходного уровня значений HbA_{1c} и систолического артериального давления при первичном анализе эффективно-

сти. Была проведена аппроксимация с использованием ряда регрессионных моделей пропорциональных рисков, в которые были включены измеренные после определения исходного уровня значения HbA_{1c} и систолического артериального давления в качестве изменяющихся во времени ковариат. Поскольку изменения HbA_{1c} оказывают отсроченное влияние на сердечно-сосудистый риск, было построено несколько моделей. В каждой модели значение HbA_{1c} сначала оценивали с использованием одного синхронного значения, одного отсроченного значения, а затем в качестве скользящего среднего значения. При всех анализах использовали одиночные синхронные измерения систолического артериального давления.

Как показано в табл. 9, терапевтический эффект канаглифлозина на основной композитный конечный показатель остается надежным независимо от подхода к корректировке изменяющихся во времени результатов измерения HbA_{1c} и систолического артериального давления. Хотя синхронное значение HbA_{1c} не продемонстрировало существенного эффекта, как отсроченное значение, так и скользящее среднее значение HbA_{1c} продемонстрировали умеренный, но существенный эффект на основной композитный конечный показатель, и это также справедливо для синхронного значения систолического артериального давления. Более высокие значения HbA_{1c} и систолического кровяного давления после определения исходного уровня были связаны с повышенным риском развития основного композитного конечного показателя после коррекции на эффект лечения.

Таблица 9

Влияние изменяющихся во времени факторов риска HbA_{1c} и систолического кровяного давления на отношение рисков для главного показателя эффективности

Представление меняющегося во времени значения HbA_{1c} в модели	Параметр	HR	P-значение
Кокса	Лечение	0,724	0,0001
	HbA_{1c} (%)	1,021	0,4659
	Систолическое артериальное давление (мм рт. ст.)	1,013	< 0,0001
С задержкой на 1 визит	Лечение	0,737	0,0003
	HbA_{1c} (%)	1,126	< 0,0001
	Систолическое артериальное давление (мм рт. ст.)	1,013	< 0,0001
Скользящее среднее	Лечение	0,740	0,0004
	HbA_{1c} (%)	1,146	< 0,0001
	Систолическое артериальное давление (мм рт. ст.)	1,013	< 0,0001

Примечание: Моделью Кокса аппроксимировали главный показатель эффективности со стратификацией по скрининговым значениям eGFR (от ≥ 30 до <45 , от ≥ 45 до <60 , от ≥ 60 до <90 мл/мин/1,73 м²), причем рандомизированное лечение использовали как фиксированный эффект во времени, а систолическое артериальное давление и HbA_{1c} - как изменяющиеся во времени ковариаты.

Примечание: Систолическое артериальное давление представлено измеренным значением при каждом визите. Представление HbA_{1c} в разных моделях разное:
 Синхронная - HbA_{1c} принимает значение, измеряемое при каждом визите
 С задержкой на 1 визит - HbA_{1c} принимает значение, измеренное при предыдущем визите
 Скользящее среднее - HbA_{1c} принимает средневзвешенное по времени значение для измеренных значений за все визиты от определения исходного уровня и до каждого визита.

Данные результаты показали, что лечение канаглифлозином позволило достичь благоприятного воздействия на функцию почек, ESKD и смерть по причине СС или почечной патологии при лишь умеренных связанных с лечением различиях в контроле гликемии. Как правило, лечение канаглифлозином демонстрировало улучшение исходов заболеваний почек у пациентов, получающих стандартные способы лечения диабета и профилактики СС и почечных явлений (которые включали в себя максимальную рекомендованную или переносимую дозу ARB или ингибитора ACE), без существенных различий в достигнутом контроле гликемии, кровяного давления или уровня липидов.

7. Сводные результаты.

В заключение следует отметить, что данный пример иллюстрирует существенное достижение в плане лечения субъектов с T2DM и установленным хроническим заболеванием почек (СКД). Несмотря на использование текущей стандартной терапии, разработанной более 15 лет назад, субъекты с T2DM и СКД подвержены высокому риску развития ESKD и СС явлений и имеют сниженную ожидаемую продолжительность жизни. Было показано, что канаглифлозин значительно снижает риск клинически значимых почечных и СС явлений у этих субъектов при приемлемом профиле безопасности.

Несмотря на то что настоящее изобретение описано вместе с его предпочтительными конкретными

вариантами осуществления, следует понимать, что представленное выше описание и следующие за ним примеры предназначены для иллюстрации, но не для ограничения объема настоящего изобретения. Специалистам в данной области будет понятно, что могут быть выполнены различные изменения и эквивалентные замены без отклонения от объема изобретения и, кроме того, что другие аспекты, преимущества и модификации будут очевидны специалистам в данной области, к которой относится изобретение. В дополнение к описанным в настоящем документе вариантам осуществления настоящее изобретение предусматривает и заявляет права на изобретения, возникшие в результате комбинации элементов изобретения, приведенных в настоящем описании и цитируемых ссылках известного уровня техники, которые дополняют элементы настоящего изобретения. Аналогичным образом следует понимать, что любой описанный материал, элемент или изделие может быть использовано в сочетании с любым другим материалом, элементом или изделием, и такие комбинации рассматриваются в рамках настоящего изобретения.

Описания каждого патента, патентной заявки и публикации, цитируемой или описанной в настоящем документе, полностью включены в настоящий документ путем ссылки для всех целей.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение канаглифлозина для снижения риска терминальной стадии почечной недостаточности (ESKD), удвоения уровня креатинина в сыворотке крови, и смерти по причине почечной патологии или смерти по причине сердечно-сосудистой патологии у нуждающегося в этом пациента, в котором канаглифлозин вводится перорально нуждающемуся в этом пациенту в терапевтически эффективном количестве в пределе от 100 до 300 мг один раз в сутки;

в котором стандартная терапия включает в себя ингибитор ангиотензин-превращающего фермента или блокатор рецепторов ангиотензина, одновременно вводимый нуждающемуся в этом пациенту;

в котором нуждающийся в этом пациент представляет собой пациента с сахарным диабетом II типа с хроническим заболеванием почек;

в котором хроническое заболевание почек представляет собой хроническое заболевание почек стадии 2 или стадии 3;

в котором у пациента имеется макроальбуминурия; и

в котором канаглифлозин снижает риск терминальной стадии почечной недостаточности (ESKD), удвоения уровня креатинина в сыворотке крови, смерти по причине почечной патологии или смерти по причине сердечно-сосудистой патологии, как измерено отношением рисков (HR) в пределе от 0,59 до 0,82 с 95%-й доверительным интервалом (ДИ) по сравнению с плацебо.

2. Применение канаглифлозина по п.1, в котором у пациента измеренное значение HbA_{1c} находится в диапазоне от $\geq 7,0\%$ до $\leq 10,5\%$.

3. Применение канаглифлозина по п.1 или 2, в котором оценочная скорость гломерулярной фильтрации (eGFR) у пациента составляет от ≥ 30 до < 90 мл/мин/1,73 м².

4. Применение канаглифлозина по п.3, в котором значение eGFR у пациента составляет от ≥ 30 до < 45 мл/мин/1,73 м².

5. Применение канаглифлозина по п.3, в котором значение eGFR у пациента составляет от ≥ 45 до < 60 мл/мин/1,73 м².

6. Применение канаглифлозина по п.3, в котором значение eGFR у пациента составляет от ≥ 60 до < 90 мл/мин/1,73 м².

7. Применение канаглифлозина по любому из предшествующих пунктов, в котором канаглифлозин дополнительно предотвращает смерть по причине сердечно-сосудистой патологии, сердечную недостаточность с госпитализацией, несмертельный инфаркт миокарда, несмертельный инсульт или любую их комбинацию.

8. Применение канаглифлозина по п.7, в котором канаглифлозин предотвращает сердечную недостаточность с госпитализацией.

9. Применение канаглифлозина по п.1, в котором терапевтически эффективное количество канаглифлозина составляет 300 мг при каждом введении.

10. Применение канаглифлозина по п.1, в котором терапевтически эффективное количество канаглифлозина составляет 100 мг при каждом введении.

11. Применение канаглифлозина для лечения хронического заболевания почек, в котором канаглифлозин вводится перорально нуждающемуся в этом пациенту в терапевтически эффективном количестве в пределе от 100 до 300 мг один раз в сутки, в котором стандартная терапия включает в себя ингибитор ангиотензин-превращающего фермента или блокатор рецепторов ангиотензина, одновременно вводимый нуждающемуся в этом пациенту; в котором у пациента диагностирован сахарный диабет II типа; в котором хроническое заболевание почек представляет собой хроническое заболевание почек стадии 2 или стадии 3; в котором у пациента дополнительно имеется макроальбуминурия; и в котором канаглифлозин снижает риск терминальной стадии почечной недостаточности (ESKD), удвоения уровня креатинина в сыворотке крови, и смерти по причине почечной патологии или смерти по причине сердеч-

но-сосудистой патологии, как измерено отношением рисков (HR) в пределе от 0,59 до 0,82 с 95%-й доверительным интервалом (ДИ) по сравнению с плацебо.

12. Применение канаглифлозина по п.11, в котором у пациента измеренное значение HbA_{1c} находится в диапазоне от $\geq 7,0\%$ до $\leq 10,5\%$.

13. Применение канаглифлозина по п.11 или 12, в котором оценочная скорость гломерулярной фильтрации (eGFR) у пациента составляет от ≥ 30 до < 90 мл/мин/1,73 м².

14. Применение канаглифлозина по п.13, в котором значение eGFR у пациента составляет от ≥ 30 до < 45 мл/мин/1,73 м².

15. Применение канаглифлозина по п.13, в котором значение eGFR у пациента составляет от ≥ 45 до < 60 мл/мин/1,73 м².

16. Применение канаглифлозина по п.13, в котором значение eGFR у пациента составляет от ≥ 60 до < 90 мл/мин/1,73 м².

17. Применение канаглифлозина по любому из пп.11-16, в котором канаглифлозин снижает или сводит к нулю частоту возникновения одного или более почечных явлений.

18. Применение канаглифлозина по п.17, в котором одно или более почечных явлений включают удвоение уровня креатинина в сыворотке крови, терминальную стадию почечной недостаточности (ESKD), смерть по причине почечной патологии или любую их комбинацию.

19. Применение канаглифлозина по любому из пп.11-18, в котором канаглифлозин дополнительно снижает или сводит к нулю частоту возникновения одного или более сердечно-сосудистых явлений.

20. Применение канаглифлозина по п.19, в котором одно или более сердечно-сосудистых явлений включают смерть по причине сердечно-сосудистой патологии, сердечную недостаточность с госпитализацией, несмертельный инфаркт миокарда, несмертельный инсульт или любую их комбинацию.

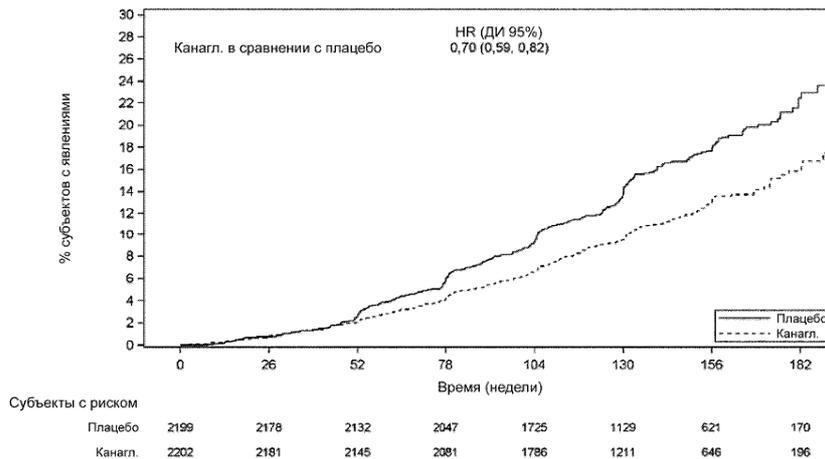
21. Применение канаглифлозина по п.20, в котором одно или более сердечно-сосудистых явлений включают сердечную недостаточность с госпитализацией.

22. Применение канаглифлозина по п.20, в котором одно или более сердечно-сосудистых явлений включают смерть по причине сердечно-сосудистой патологии, несмертельный инфаркт миокарда или несмертельный инсульт.

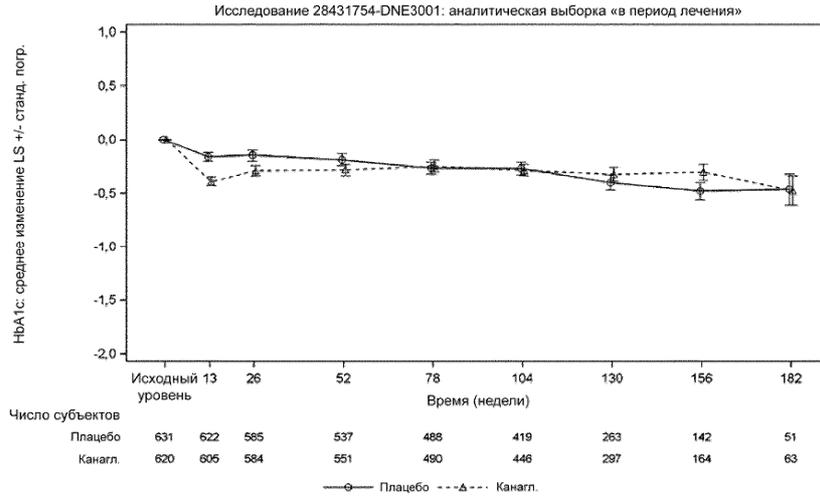
23. Применение канаглифлозина по любому из пп.17-22, в котором частота возникновения одного или более почечных и/или сердечно-сосудистых явлений снижена или сведена к нулю в сравнении со стандартной терапией, включающей введение ингибитора ангиотензин-превращающего фермента и/или блокатора рецепторов ангиотензина, но без назначения канаглифлозина.

24. Применение канаглифлозина по п.11, в котором терапевтически эффективное количество канаглифлозина составляет 300 мг при каждом введении.

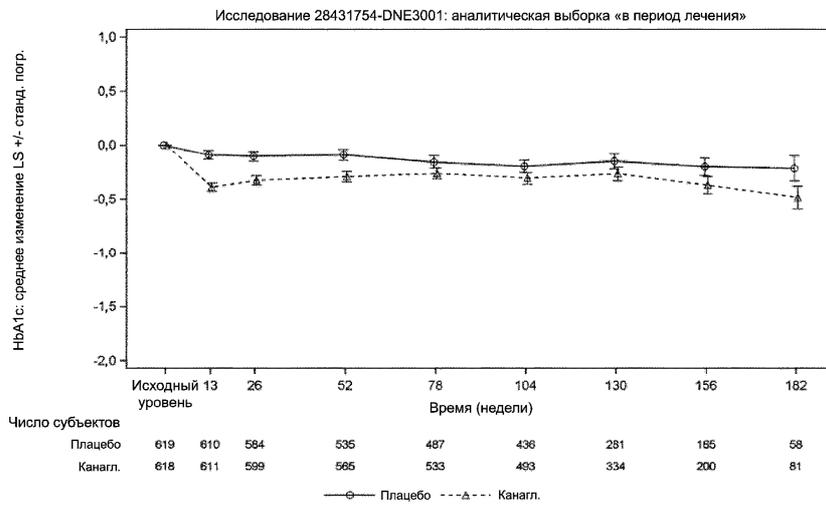
25. Применение канаглифлозина по п.11, в котором терапевтически эффективное количество канаглифлозина составляет 100 мг при каждом введении.



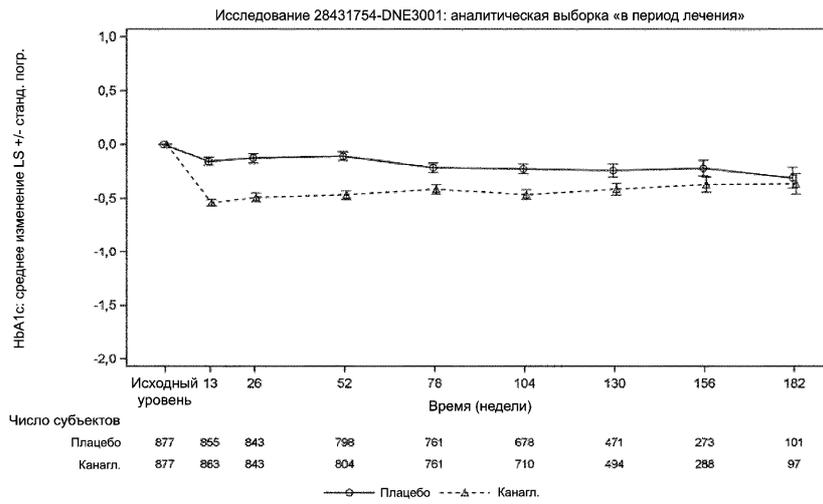
Фиг. 1



Фиг. 2



Фиг. 3



Фиг. 4

