

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202393496** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки
2024.04.10

(22) Дата подачи заявки
2022.07.26

(51) Int. Cl. *A61K 31/351* (2006.01)
A61K 31/382 (2006.01)
A61K 31/403 (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01)
A61K 31/4422 (2006.01)
A61K 31/554 (2006.01)
A61K 31/70 (2006.01)
A61K 31/7034 (2006.01)
A61K 31/7042 (2006.01)
A61K 31/7048 (2006.01)
A61K 31/7056 (2006.01)
A61K 31/722 (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01)

(54) **ПРИМЕНЕНИЕ ИНГИБИТОРОВ SGLT-2 ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И/ИЛИ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПОЧЕК У МЛЕКОПИТАЮЩИХ, ОТЛИЧНЫХ ОТ ЧЕЛОВЕКА**

(31) **21188321.0**

(32) **2021.07.28**

(33) **EP**

(86) **PCT/EP2022/070943**

(87) **WO 2023/006747 2023.02.02**

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

(72) Изобретатель:

**Кро Карла, Ланг Инго Ульрих,
Матальо Хосе (DE)**

(74) Представитель:

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

(57) Настоящее изобретение относится к применению одного или нескольких ингибиторов SGLT-2 или их фармацевтически приемлемых форм для профилактики и/или лечения одного или нескольких заболеваний почек у млекопитающего, отличного от человека, такого как хищное млекопитающее, в частности кошка или собака.

A1

202393496

202393496

A1

5 ПРИМЕНЕНИЕ ИНГИБИТОРОВ SGLT-2 ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И/ИЛИ
ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПОЧЕК У МЛЕКОПИТАЮЩИХ, ОТЛИЧНЫХ ОТ
ЧЕЛОВЕКА

ОБЛАСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к области медицины, в частности к области ветеринарной медицины. Данное изобретение относится к применению
10 одного или нескольких ингибиторов SGLT-2 или его фармацевтически приемлемой формы для профилактики и/или лечения одного или нескольких заболеваний почек у млекопитающего, отличного от человека, такого как хищное млекопитающее (плотоядное животное), в частности кошка или собака.

ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

15 Хроническое заболевание почек (ХЗП) является основной причиной заболеваемости и смертности домашних животных, особенно хищных млекопитающих, таких как кошки и собаки, с распространенностью 1,0–3,0% у кошек и 0,5–1,0% у собак, существенно увеличиваясь у животных пожилого возраста. Повреждения нефронов, связанные с ХЗП, обычно необратимы и часто
20 прогрессируют.

Международное общество по изучению почек (IRIS) классифицировало ХЗП на разные стадии, первоначально основываясь на концентрации креатинина в крови натощак или концентрации симметричного диметиларгинина (СДМА) в крови натощак или (предпочтительно) на обоих показателях, оцененных как
25 минимум в двух случаях у стабильного пациента, имеющего достаточное содержание жидкости в организме. Затем пациента распределяют на следующие стадии в зависимости от протеинурии и артериального давления:

1 - Нормальный уровень креатинина в крови или нормальное или умеренное повышение уровня СДМА в крови. Имеются некоторые другие
30 нарушения функции почек (аномальные результаты пальпации почек или результатов визуализации почек, протеинурия почечного происхождения, аномальные результаты биопсии почек, повышение концентрации креатинина в крови или СДМА в образцах, собираемых серийно). Постоянно повышенная

концентрация СДМА в крови (>14 мкг/дл) может использоваться для диагностики ранней ХЗП.

2 - Нормальный или слегка повышенный креатинин, легкая почечная азотемия (нижняя граница диапазона лежит в пределах референсных значений для креатинина для многих лабораторий, но нечувствительность концентрации креатинина в качестве скринингового теста означает, что пациенты со значениями креатинина, близкими к верхнему референсному пределу, часто имеют выделительную недостаточность). Слегка повышен СДМА. Клинические признаки обычно легкие или отсутствуют.

3 - Умеренная почечная азотемия. Могут присутствовать многие внепочечные признаки, но их степень и выраженность могут различаться. Если признаки отсутствуют, случай можно рассматривать как раннюю Стадию 3, тогда как наличие множества или выраженных системных признаков может служить основанием для классификации как поздней Стадии 3.

4 - Увеличение риска системных клинических признаков и уремических кризов.

Терапевтический стандарт лечения обычно состоит из ингибиторов АПФ (например, эналаприла), блокаторов кальциевых каналов (например, дилтиазема и амлодипина), блокаторов рецепторов ангиотензина (например, телмисартана), направленных на почечную гемодинамику. Кроме того, при необходимости лечат клинические признаки (например, рвоту, тошноту, потерю массы тела, отсутствие аппетита) и для лечения заболевания применяют диету, рекомендованную при заболеваниях почек.

Способы лечения уровня техники основаны на специфическом воздействии на уникальные пути для симптоматического лечения вторичных состояний, вызванных заболеваниями почек. У людей наблюдалось благоприятное воздействие на почки при применении ингибиторов SGLT-2 (номер DAPA-CKD ClinicalTrials.gov, NCT03036150). Однако прямое воздействие на почки хищных млекопитающих, таких как кошачьи и собачьи, остается неизвестным.

Примечательно, что между видами существуют анатомические, физиологические и патофизиологические различия. Первые доказательства таких различий становятся очевидными при сравнении распространенности ХЗП у кошек по сравнению с собаками (1,0–3,0% у кошек и 0,5–1,0% у собак) и людьми (от 11 до 13% по большей части со стадией 3). Кроме того, в отличие от людей и собак,

первичные гломерулопатии с выраженной протеинурией встречаются у кошек
чрезвычайно редко, и у большинства пожилых кошек с ХЗП нет гистологических
признаков первичного гломерулонефрита. Типичные гистологические
особенности включают интерстициальное воспаление, канальцевую атрофию и
5 фиброз с вторичным гломерулосклерозом. Кроме того, у людей сердечно-
сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной заболеваемости и
смертности, при этом ХЗП рассматривается как ускоритель риска ССЗ и
независимый фактор риска развития ССЗ. Существует градуированная обратная
зависимость между риском сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и скоростью
10 клубочковой фильтрации (СКФ), которая не зависит от возраста, пола и других
факторов риска. Это не относится к млекопитающим, отличным от человека,
например, хищным млекопитающим, таким как собаки и кошки, а патогенез
сердечно-сосудистых заболеваний (кардиомиопатий, пороков клапанов)
существенно отличается от патогенеза, наблюдаемого у людей (ишемическая
15 (коронарная) болезнь сердца).

Wheeler и соавт. (*Diabetes Ther* (2020) 11:2757–2774) рассмотрели действие
ингибиторов SGLT-2 на прогрессирование хронического заболевания почек у
пациентов с диабетом 2 типа.

Dekkers и Gansevoort (*Nephrol Dial Transplant* (2020) 35: i33–i42)
20 описывают возможное применение ингибиторов SGLT-2 при недиабетическом
заболевании почек у людей.

EP 3 508 222 раскрывает агент или фармацевтическую композицию,
содержащую ингибитор SGLT2, для уничтожения стареющих клеток.

WO 2021/092341 раскрывает ингибиторы натрий-глюкозо-связанного
25 транспортера для лечения хронических заболеваний почек, гипертонии и
сердечной недостаточности у домашних животных (домашних любимцев).

Несмотря на раскрытие вышеуказанных документов, существует
медицинская потребность в профилактике и/или лечении одного или нескольких
заболеваний почек у млекопитающего, отличного от человека, такого как
30 хищное млекопитающее, в частности кошка или собака.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение касается одного или нескольких ингибиторов
SGLT-2 или их фармацевтически приемлемых форм для применения в способе
профилактики и/или лечения одного или нескольких заболеваний почек у

млекопитающего, отличного от человека, такого как хищное млекопитающее, в частности кошка или собака.

Соответствующий способ профилактики и/или лечения одного или нескольких заболеваний почек у млекопитающего, отличного от человека, такого как хищное млекопитающее, в частности кошка или собака, включающий введение одного или нескольких ингибиторов SGLT-2 такому млекопитающему, отличному от человека, предпочтительно хищному млекопитающему, в частности кошке или собаке, а также соответствующее применение одного или нескольких ингибиторов SGLT-2 для приготовления лекарственного средства для профилактики и/или лечения одного или нескольких заболеваний почек у млекопитающего, отличного от человека, такого как хищное млекопитающее, в частности кошка или собака, также включены в настоящее изобретение.

В одном аспекте настоящее изобретение относится также к одному или нескольким ингибиторам SGLT-2 или к их фармацевтически приемлемым формам для применений, как раскрыто и/или заявлено в данном описании, при этом одно или несколько заболеваний почек выбраны из группы, состоящей из таких как: дисплазия почек, гломерулопатия, поликистозная болезнь почек, амилоидоз, тубулонефрит/тубулоинтерстициальный нефрит (ТИН), острое заболевание почек, хроническое заболевание почек.

Соответствующий способ профилактики и/или лечения одного или нескольких заболеваний почек у млекопитающего, отличного от человека, такого как хищное млекопитающее, в частности кошка или собака, включающий введение одного или нескольких ингибиторов SGLT-2 такому млекопитающему, отличному от человека, предпочтительно хищному млекопитающему, в частности кошке или собаке, а также соответствующее применение одного или нескольких ингибиторов SGLT-2 для приготовления лекарственного средства для профилактики и/или лечения одного или нескольких заболеваний почек у млекопитающего, отличного от человека, такого как хищное млекопитающее, в частности кошка или собака, как раскрыто и/или заявлено в данном описании, также включены в настоящее изобретение.

В одном аспекте настоящее изобретение относится также к одному или нескольким ингибиторам SGLT-2 или к их фармацевтически приемлемым формам для применений, как раскрыто и/или заявлено в данном описании, при

этом одно или несколько заболеваний почек выбраны из группы, состоящей из таких как: острое заболевание почек, хроническое заболевание почек.

Соответствующий способ профилактики и/или лечения одного или нескольких заболеваний почек у млекопитающего, отличного от человека, такого как хищное млекопитающее, в частности кошка или собака, включающий введение одного или нескольких ингибиторов SGLT-2 такому млекопитающему, отличному от человека, предпочтительно хищному млекопитающему, в частности кошке или собаке, как раскрыто и/или заявлено в данном описании, а также соответствующее применение одного или нескольких ингибиторов SGLT-2 для приготовления лекарственного средства для профилактики и/или лечения одного или нескольких заболеваний почек у млекопитающего, отличного от человека, такого как хищное млекопитающее, в частности кошка или собака, как раскрыто и/или заявлено в данном описании, также включены в настоящее изобретение.

В одном аспекте настоящее изобретение относится также к одному или нескольким ингибиторам SGLT-2 или к их фармацевтически приемлемым формам для применений как раскрыто и/или заявлено в данном описании, при этом одно или несколько заболеваний почек выбраны из группы, состоящей из таких как: хроническое заболевание почек.

Соответствующий способ профилактики и/или лечения одного или нескольких заболеваний почек у млекопитающего, отличного от человека, такого как хищное млекопитающее, в частности кошка или собака, включающий введение одного или нескольких ингибиторов SGLT-2 такому млекопитающему, отличному от человека, предпочтительно хищному млекопитающему, в частности кошке или собаке, как раскрыто и/или заявлено в данном описании, а также соответствующее применение одного или нескольких ингибиторов SGLT-2 для приготовления лекарственного средства для профилактики и/или лечения одного или нескольких заболеваний почек у млекопитающего, отличного от человека, такого как хищное млекопитающее, в частности кошка или собака, как раскрыто и/или заявлено в данном описании, также включены в настоящее изобретение.

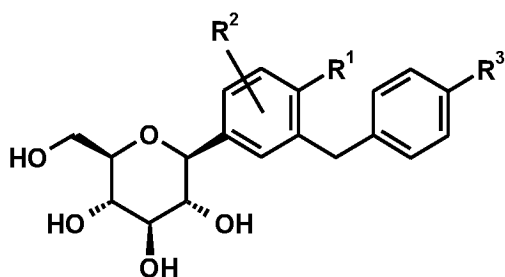
В другом аспекте настоящее изобретение относится также к одному или нескольким ингибиторам SGLT-2 или к их фармацевтически приемлемым формам для применений, как раскрыто и/или заявлено в данном описании, где

один или несколько ингибиторов SGLT-2 представляют собой глюкопиранозил-замещенные производные бензола.

Соответствующий способ профилактики и/или лечения одного или нескольких заболеваний почек у млекопитающего, отличного от человека, такого как хищное млекопитающее, в частности кошка или собака, включающий введение одного или нескольких ингибиторов SGLT-2 такому млекопитающему, отличному от человека, предпочтительно хищному млекопитающему, в частности кошке или собаке, как раскрыто и/или заявлено в данном описании, а также соответствующее применение одного или нескольких ингибиторов SGLT-2 для приготовления лекарственного средства для профилактики и/или лечения одного или нескольких заболеваний почек у млекопитающего, отличного от человека, такого как хищное млекопитающее, в частности кошка или собака, как раскрыто и/или заявлено в данном описании, также включены в настоящее изобретение.

В еще одном другом аспекте настоящее изобретение относится также к одному или нескольким ингибиторам SGLT-2 или к их фармацевтически приемлемым формам для применений, как раскрыто и/или заявлено в данном описании, где один или несколько ингибиторов SGLT-2 выбирают из группы, состоящей из таких как:

(1) глюкопиранозил-замещенное производное бензола формулы (1)



в которой R¹ обозначает циано, Cl или метил (наиболее предпочтительно циано);

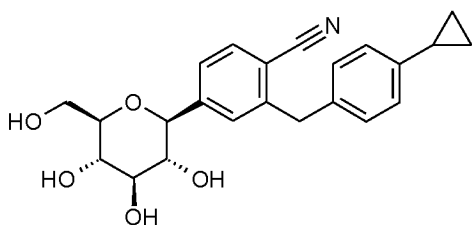
R² обозначает H, метил, метокси или гидроксигруппы (наиболее предпочтительно H) и

R³ обозначает циклопропил, водород, фтор, хлор, бром, йод, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, втор-бутил, изо-бутил, трет-бутил, 3-метил-бут-1-ил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, 1-гидрокси-

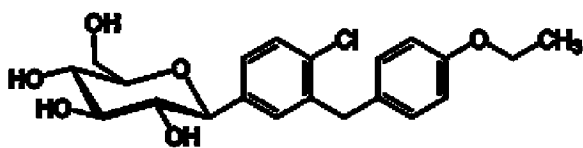
циклопропил, 1-гидрокси-циклобутил, 1-гидрокси-циклопентил, 1-гидрокси-циклогексил, этинил, этокси, дифторметил, трифторметил, пentaфторэтил, 2-гидроксил-этил, гидроксиметил, 3-гидрокси-пропил, 2-гидрокси-2-метил-проп-1-ил, 3-гидрокси-3-метил-бут-1-ил, 1-гидрокси-1-метил-этил, 2,2,2-трифтор-1-гидрокси-1-метил-этил, 2,2,2-трифтор-1-гидрокси-1-трифторметил-этил, 2-метокси-этил, 2-этокси-этил, гидроксид, дифторметилокси, трифторметилокси, 2-метилокси-этилокси, метилсульфанил, метилсульфинил, метилсульфонил, этилсульфинил, этилсульфонил, триметилсилил, (*R*)-тетрагидрофуран-3-илокси или (*S*)-тетрагидрофуран-3-илокси или циано;

где R^3 предпочтительно выбирают из таких как: циклопропил, этил, этинил, этокси, (*R*)-тетрагидрофуран-3-илокси или (*S*)-тетрагидрофуран-3-илокси; и наиболее предпочтительно R^3 представляет собой циклопропил, или его производное, в котором одна или несколько гидроксильных групп β -D-глюкопиранозильной группы ацилированы группами, выбранными из (C₁₋₁₈-алкил)карбонила, (C₁₋₁₈-алкил)оксикарбонила, фенилкарбонила и фенил-(C₁₋₃-алкил)-карбонила;

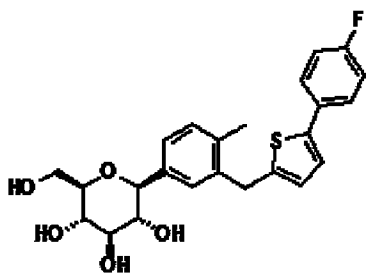
- (2) Велаглифлозин, представленный формулой (2):



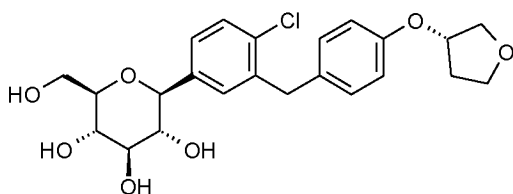
- (3) Дапаглифлозин, представленный формулой (3):



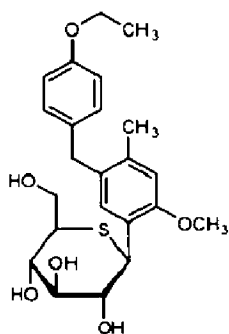
- (4) Канаглифлозин, представленный формулой (4):



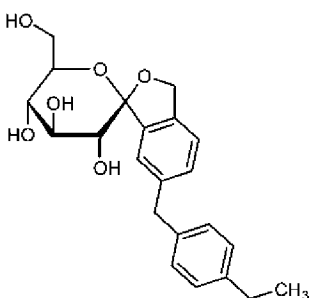
(5) Эмпаглифлозин, представленный формулой (5):



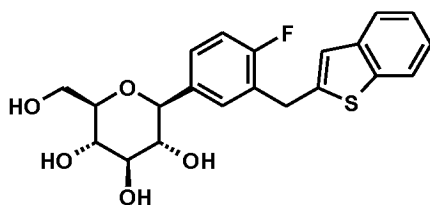
(6) Лузеоглифлозин, представленный формулой (6):



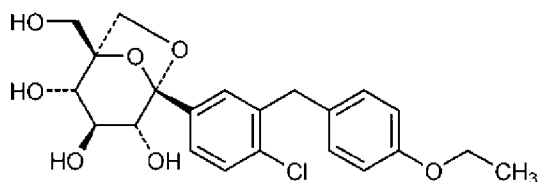
(7) Тофоглифлозин, представленный формулой (7):



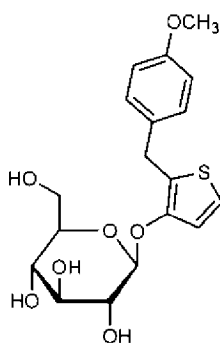
(8) Ипраглифлозин, представленный формулой (8):



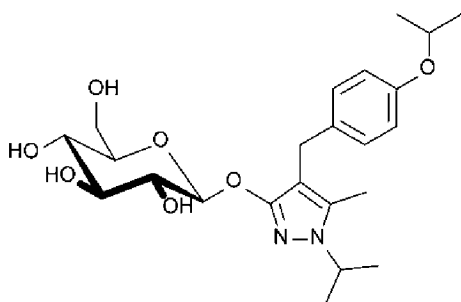
(9) Эртуглифлозин, представленный формулой (9):



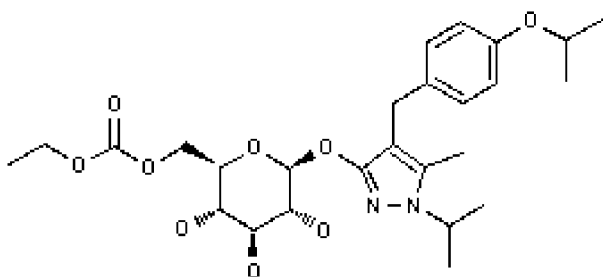
(10) Атиглифлозин, представленный формулой (10):



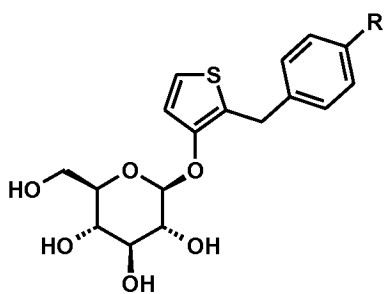
(11) Ремоглифозин, представленный формулой (11):



(11A) Ремоглифозина этабонат, представленный формулой (11A):

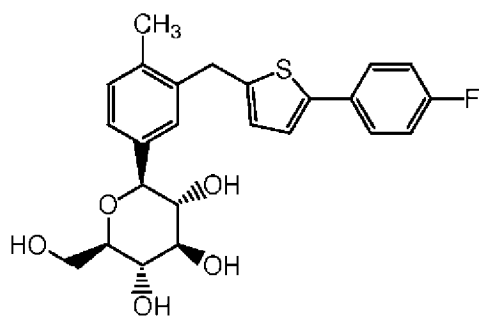


(12) производное тиофена формулы (12)

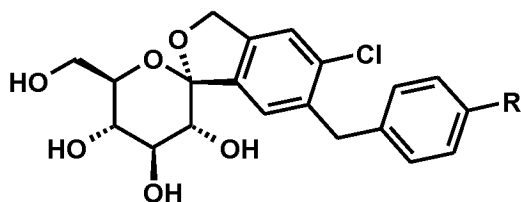


в которой R обозначает метокси или трифторметокси;

(13) 1-(β -D-глюкопиранозил)-4-метил-3-[5-(4-фторфенил)-2-тиенилметил]-бензол, представленный формулой (13);

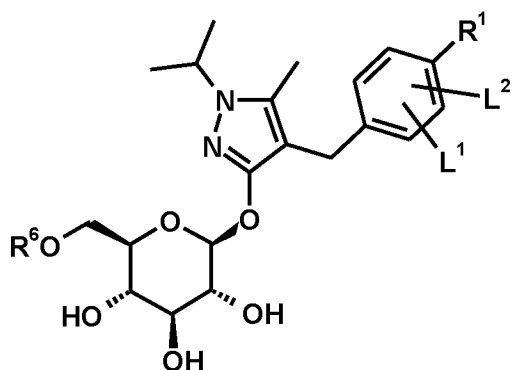


(14) спирокетальное производное формулы (14):



в которой R обозначает метокси, трифторметокси, этокси, этил, изопропил или трет-бутил;

(15) пиразол-О-гликозидное производное формулы (15)



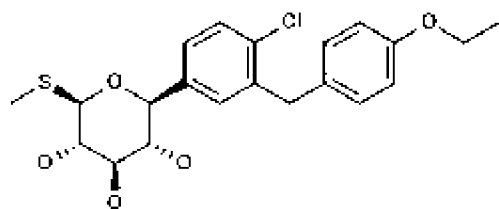
в которой

R¹ обозначает C₁₋₃-алкокси,

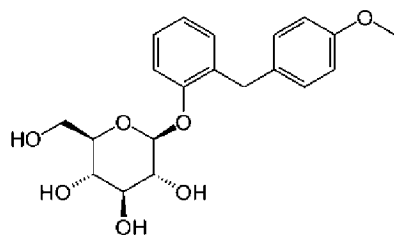
L¹, L² независимо один от другого обозначают H или F,

R⁶ обозначает H, (C₁₋₃-алкил)карбонил, (C₁₋₆-алкил)оксикарбонил, фенилоксикарбонил, бензилоксикарбонил или бензилкарбонил;

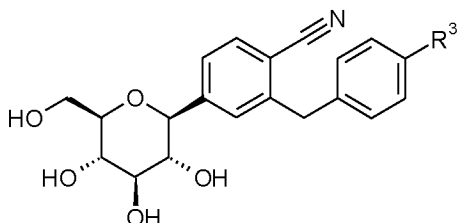
(16) Сотаглифлозин, представленный формулой (16):



(17) Серглифлозин, представленный формулой (17):



(18) соединение, представленное формулой (18):

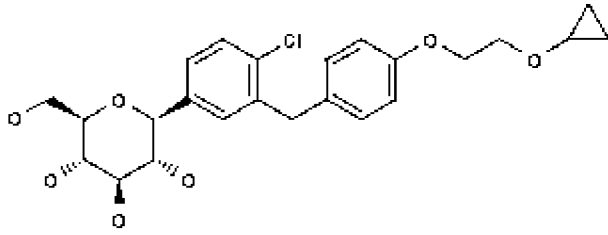


в которой

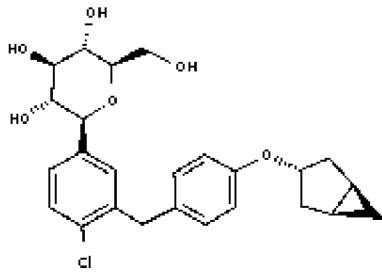
R^3 обозначает циклопропил, водород, фтор, хлор, бром, йод, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, втор-бутил, изо-бутил, трет-бутил, 3-метил-бут-1-ил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, 1-гидрокси-циклопропил, 1-гидрокси-циклобутил, 1-гидрокси-циклопентил, 1-гидрокси-циклогексил, этинил, этокси, дифторметил, трифторметил, пентафторэтил, 2-гидроксил-этил, гидроксиметил, 3-гидрокси-пропил, 2-гидрокси-2-метил-проп-1-ил, 3-гидрокси-3-метил-бут-1-ил, 1-гидрокси-1-метил-этил, 2,2,2-трифтор-1-гидрокси-1-метил-этил, 2,2,2-трифтор-1-гидрокси-1-трифторметил-этил, 2-метокси-этил, 2-этокси-этил, гидроксил, дифторметилокси, трифторметилокси, 2-метилокси-этилокси, метилсульфанил, метилсульфинил, метилсульфонил, этилсульфинил, этилсульфонил, триметилсилил, (*R*)-тетрагидрофуран-3-илокси или (*S*)-тетрагидрофуран-3-илокси или циано, и в которой R^3 предпочтительно выбирают из таких как: циклопропил, этил, этинил, этокси, (*R*)-тетрагидрофуран-3-илокси или (*S*)-тетрагидрофуран-3-илокси; и R^3 наиболее предпочтительно представляет собой циклопропил,

или его производное, в котором одна или несколько гидроксильных групп β -D-глюкопиранозильной группы ацилированы группами, выбранными из (C_{1-18} -алкил)карбонила, (C_{1-18} -алкил)оксикарбонила, фенолкарбонила и фенол-(C_{1-3} -алкил)-карбонила;

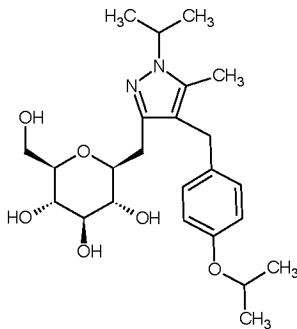
(19) Бексаглифлозин, представленный формулой (19):



(20) Янаглифлозин, представленный формулой (20):



(21) Ронглифлозин, представленный формулой (21):



(22) Ванпаглифлозин.

Соответствующий способ профилактики и/или лечения одного или нескольких заболеваний почек у млекопитающего, отличного от человека, такого как хищное млекопитающее, в частности кошка или собака, включающий введение одного или нескольких ингибиторов SGLT-2 такому млекопитающему, отличному от человека, предпочтительно хищному млекопитающему, в частности кошке или собаке, как раскрыто и/или заявлено в данном описании, а также соответствующее применение одного или нескольких ингибиторов SGLT-2 для приготовления лекарственного средства для профилактики и/или лечения одного или нескольких заболеваний почек у млекопитающего, отличного от

человека, такого как хищное млекопитающее, в частности кошка или собака, как раскрыто и/или заявлено в данном описании, также включены в настоящее изобретение.

5 В еще одном другом аспекте настоящее изобретение относится также к одному или нескольким ингибиторам SGLT-2 или к их фармацевтически приемлемым формам для применений, как раскрыто и/или заявлено в данном описании, где их фармацевтически приемлемая форма представляет собой кристаллический комплекс между одним или несколькими ингибиторами SGLT2 и одной или несколькими аминокислотами, предпочтительно пролином, более 10 предпочтительно L-пролином; и наиболее предпочтительно представляет собой сокристалл одного или нескольких ингибиторов SGLT2, L-пролина и кристаллизационной воды.

Соответствующий способ профилактики и/или лечения одного или нескольких заболеваний почек у млекопитающего, отличного от человека, 15 такого как хищное млекопитающее, в частности кошка или собака, включающий введение одного или нескольких ингибиторов SGLT-2 такому млекопитающему, отличному от человека, предпочтительно хищному млекопитающему, в частности кошке или собаке, как раскрыто и/или заявлено в данном описании, а также соответствующее применение одного или нескольких ингибиторов SGLT- 20 2 для приготовления лекарственного средства для профилактики и/или лечения одного или нескольких заболеваний почек у млекопитающего, отличного от человека, такого как хищное млекопитающее, в частности кошка или собака, как раскрыто и/или заявлено в данном описании, также включены в настоящее изобретение.

25 В еще одном другом аспекте настоящее изобретение относится также к одному или нескольким ингибиторам SGLT-2 или к их фармацевтически приемлемым формам для применений, как раскрыто и/или заявлено в данном описании, где млекопитающее, отличное от человека, такое как хищное млекопитающее, в частности кошка или собака, представляет собой пациента- 30 млекопитающего, отличного от человека, нуждающегося в такой профилактике и/или лечении; предпочтительно представляет собой пациента-хищное млекопитающее, нуждающееся в такой профилактике и/или лечении, более предпочтительно пациента-кошку или пациента-собаку, нуждающуюся в такой профилактике и/или лечении, даже более предпочтительно пациента-кошку, не

страдающую диабетом, или пациента-собаку, не страдающую диабетом, нуждающуюся в такой профилактике и/или лечении.

Соответствующий способ профилактики и/или лечения одного или нескольких заболеваний почек у млекопитающего, отличного от человека, такого как хищное млекопитающее, в частности кошка или собака, включающий введение одного или нескольких ингибиторов SGLT-2 такому млекопитающему, отличному от человека, предпочтительно хищному млекопитающему, в частности кошке или собаке, как раскрыто и/или заявлено в данном описании, а также соответствующее применение одного или нескольких ингибиторов SGLT-2 для приготовления лекарственного средства для профилактики и/или лечения одного или нескольких заболеваний почек у млекопитающего, отличного от человека, такого как хищное млекопитающее, в частности кошка или собака, как раскрыто и/или заявлено в данном описании, также включены в настоящее изобретение.

В еще одном другом аспекте настоящее изобретение относится также к одному или нескольким ингибиторам SGLT-2 или к их фармацевтически приемлемым формам для применений как раскрыто и/или заявлено в данном описании, где один или несколько ингибиторов SGLT-2 вводят перорально, парентерально, внутривенно, подкожно или внутримышечно, предпочтительно перорально.

Соответствующий способ профилактики и/или лечения одного или нескольких заболеваний почек у млекопитающего, отличного от человека, такого как хищное млекопитающее, в частности кошка или собака, включающий введение одного или нескольких ингибиторов SGLT-2 такому млекопитающему, отличному от человека, предпочтительно хищному млекопитающему, в частности кошке или собаке, как раскрыто и/или заявлено в данном описании, а также соответствующее применение одного или нескольких ингибиторов SGLT-2 для приготовления лекарственного средства для профилактики и/или лечения одного или нескольких заболеваний почек у млекопитающего, отличного от человека, такого как хищное млекопитающее, в частности кошка или собака, как раскрыто и/или заявлено в данном описании, также включены в настоящее изобретение.

В еще одном другом аспекте настоящее изобретение относится также к одному или нескольким ингибиторам SGLT-2 или к их фармацевтически

приемлемым формам для применений, как раскрыто и/или заявлено в данном описании, где один или несколько ингибиторов SGLT-2 следует вводить в дозе от 0,01 мг/кг массы тела до 10 мг/кг массы тела, предпочтительно в дозе от 0,01 мг/кг массы тела до 5 мг/кг массы тела, более предпочтительно в дозе от 0,01 мг/кг массы тела до 4 мг/кг массы тела, даже более предпочтительно в дозе от 0,01 мг/кг массы тела до 3 мг/кг массы тела, даже более предпочтительно в дозе от 0,01 мг/кг массы тела до 2 мг/кг массы тела, даже более предпочтительно в дозе от 0,01 мг/кг массы тела до 1 мг/кг массы тела, даже более предпочтительно в дозе от 0,01 мг/кг массы тела до 0.5 мг/кг массы тела, даже более предпочтительно в дозе от 0,01 мг/кг массы тела до 0.3 мг/кг массы тела, наиболее предпочтительно в дозе 0,05 мг/кг массы тела (собаки) или 1,0 мг/кг массы тела (кошки).

Соответствующий способ профилактики и/или лечения одного или нескольких заболеваний почек у млекопитающего, отличного от человека, такого как хищное млекопитающее, в частности кошка или собака, включающий введение одного или нескольких ингибиторов SGLT-2 такому млекопитающему, отличному от человека, предпочтительно хищному млекопитающему, в частности кошке или собаке, как раскрыто и/или заявлено в данном описании, а также соответствующее применение одного или нескольких ингибиторов SGLT-2 для приготовления лекарственного средства для профилактики и/или лечения одного или нескольких заболеваний почек у млекопитающего, отличного от человека, такого как хищное млекопитающее, в частности кошка или собака, как раскрыто и/или заявлено в данном описании, также включены в настоящее изобретение.

В еще одном другом аспекте, настоящее изобретение относится также к одному или нескольким ингибиторам SGLT-2 или к их фармацевтически приемлемым формам для применений как раскрыто и/или заявлено в данном описании, где такой один или несколько ингибиторов SGLT2 или их фармацевтически приемлемые формы предназначены для введения один или два раза в день.

Соответствующий способ профилактики и/или лечения одного или нескольких заболеваний почек у млекопитающего, отличного от человека, такого как хищное млекопитающее, в частности кошка или собака, включающий введение одного или нескольких ингибиторов SGLT-2 такому млекопитающему,

отличному от человека, предпочтительно хищному млекопитающему, в частности кошке или собаке, как раскрыто и/или заявлено в данном описании, а также соответствующее применение одного или нескольких ингибиторов SGLT-2 для приготовления лекарственного средства для профилактики и/или лечения одного или нескольких заболеваний почек у млекопитающего, отличного от человека, такого как хищное млекопитающее, в частности кошка или собака, как раскрыто и/или заявлено в данном описании, также включены в настоящее изобретение.

В еще одном другом аспекте настоящее изобретение относится также к одному или нескольким ингибиторам SGLT-2 или к их фармацевтически приемлемым формам для применений как раскрыто и/или заявлено в данном описании, где один или несколько ингибиторов SGLT-2 представляют собой Велаглифлозин, который следует вводить в виде единственного ингибитора SGLT-2, предпочтительно перорально, более предпочтительно один или два раза в день в дозе от 0,01 мг/кг массы тела до 1 мг/кг массы тела, даже более предпочтительно в дозе от 0,01 мг/кг массы тела до 0,5 мг/кг массы тела, даже более предпочтительно в дозе от 0,01 мг/кг массы тела до 0,3 мг/кг массы тела, наиболее предпочтительно один раз в день в дозе 0,05 мг/кг массы тела (собаки) или 1,0 мг/кг массы тела (кошки).

Соответствующий способ профилактики и/или лечения одного или нескольких заболеваний почек у млекопитающего, отличного от человека, такого как хищное млекопитающее, в частности кошка или собака, включающий введение одного или нескольких ингибиторов SGLT-2 такому млекопитающему, отличному от человека, предпочтительно хищному млекопитающему, в частности кошке или собаке, как раскрыто и/или заявлено в данном описании, а также соответствующее применение одного или нескольких ингибиторов SGLT-2 для приготовления лекарственного средства для профилактики и/или лечения одного или нескольких заболеваний почек у млекопитающего, отличного от человека, такого как хищное млекопитающее, в частности кошка или собака, как раскрыто и/или заявлено в данном описании, также включены в настоящее изобретение.

В еще одном другом аспекте, настоящее изобретение относится также к одному или нескольким ингибиторам SGLT-2 или к их фармацевтически приемлемым формам для применений как раскрыто и/или заявлено в данном

описании, где Велаглифлозин в качестве единственного ингибитора SGLT-2 следует вводить перорально один раз в день в дозе от 0,01 мг/кг массы тела до 1,0 мг/кг массы тела, предпочтительно один раз в день в дозе 0,05 мг/кг массы тела (собаки) или 1,0 мг/кг массы тела (кошки).

5 Соответствующий способ профилактики и/или лечения одного или нескольких заболеваний почек у млекопитающего, отличного от человека, такого как хищное млекопитающее, в частности кошка или собака, включающий введение одного или нескольких ингибиторов SGLT-2 такому млекопитающему, отличному от человека, предпочтительно хищному млекопитающему, в
10 частности кошке или собаке, как раскрыто и/или заявлено в данном описании, а также соответствующее применение одного или нескольких ингибиторов SGLT-2 для приготовления лекарственного средства для профилактики и/или лечения одного или нескольких заболеваний почек у млекопитающего, отличного от человека, такого как хищное млекопитающее, в частности кошка или собака, как
15 раскрыто и/или заявлено в данном описании, также включены в настоящее изобретение.

 В еще одном другом аспекте, настоящее изобретение относится также к одному или нескольким ингибиторам SGLT-2 или к их фармацевтически приемлемым формам для применений как раскрыто и/или заявлено в данном
20 описании, где один или несколько ингибиторов SGLT-2 следует вводить до, после или одновременно с введением одного или нескольких других активных фармацевтических ингредиентов, предпочтительно выбранных из группы, состоящей из таких как: другой ингибитор SGLT-2 или его фармацевтически приемлемая форма; один или несколько ингибиторов АПФ, таких как
25 беназеприл, рамиприл или эналаприл; один или несколько блокаторов кальциевых каналов, таких как дилтиазем или амлодипин; один или несколько блокаторов рецепторов ангиотензина, таких как телмисартан; один или несколько сенсibilизаторов кальциевых каналов и/или положительных инотропов, таких как пимобendan и/или алкалоиды наперстянки; и/или одно или
30 несколько связывающих фосфаты веществ, таких как хитозан.

 Соответствующий способ профилактики и/или лечения одного или нескольких заболеваний почек у млекопитающего, отличного от человека, такого как хищное млекопитающее, в частности кошка или собака, включающий введение одного или нескольких ингибиторов SGLT-2 такому млекопитающему,

отличному от человека, предпочтительно хищному млекопитающему, в частности кошке или собаке, как раскрыто и/или заявлено в данном описании, а также соответствующее применение одного или нескольких ингибиторов SGLT-2 для приготовления лекарственного средства для профилактики и/или лечения одного или нескольких заболеваний почек у млекопитающего, отличного от человека, такого как хищное млекопитающее, в частности кошка или собака, как раскрыто и/или заявлено в данном описании, также включены в настоящее изобретение.

В еще одном другом аспекте, настоящее изобретение относится также к одному или нескольким ингибиторам SGLT-2 или к их фармацевтически приемлемым формам для применений как раскрыто и/или заявлено в данном описании, где профилактический и/или терапевтический эффект характеризуется одним или более из следующих клинических и/или биохимических параметров:

- улучшение эффективности почек, характеризующееся снижением протеинурии, а также снижением и/или стабилизацией уровня СДМА в сыворотке и/или креатинина в сыворотке;
- увеличение выработки кетоновых тел в печени, характеризующееся повышением в плазме уровня 3-гидроксимасляной кислоты и/или соответствующих ацилкарнитинов, т.е. гидроксибутирилкарнитина, и повышением уровня в плазме одной или нескольких аминокислот с разветвленной цепью (например, валина, лейцина и изолейцин);
- улучшение кровяного давления;
- улучшение состояния гидратации;
- отсроченное начало почечной недостаточности, предпочтительно по крайней мере на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 или более месяцев, или задержка и/или остановка прогрессирования одного или нескольких почечных заболеваний, в частности хронического заболевания почек, и/или улучшение стадии классификации одного или нескольких заболеваний почек, в частности ХЗП (например, со стадии III на стадию II);
- более длительное время выживания пациента-млекопитающего, отличного от человека, предпочтительно, по меньшей мере, на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 или более месяцев и/или более низкая связанная с почками смертность и/или заболеваемость;

- улучшение клинических признаков, таких как уменьшение полидипсии, полиурии, рвоты и/или сильной вялости (апатии);

- более высокое качество жизни.

Соответствующий способ профилактики и/или лечения одного или
5 нескольких заболеваний почек у млекопитающего, отличного от человека,
такого как хищное млекопитающее, в частности кошка или собака, включающий
введение одного или нескольких ингибиторов SGLT-2 такому млекопитающему,
отличному от человека, предпочтительно хищному млекопитающему, в
10 частности кошке или собаке, как раскрыто и/или заявлено в данном описании, а
также соответствующее применение одного или нескольких ингибиторов SGLT-
2 для приготовления лекарственного средства для профилактики и/или лечения
одного или нескольких заболеваний почек у млекопитающего, отличного от
человека, такого как хищное млекопитающее, в частности кошка или собака, как
15 раскрыто и/или заявлено в данном описании, также включены в настоящее
изобретение.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции,
содержащей один или несколько ингибиторов SGLT2 или их фармацевтически
приемлемые формы, как раскрыто и/или заявлено в настоящем документе, для
применений/способов, раскрытых и/или заявленных в настоящем документе.

20 Преимуществами настоящего изобретения являются одно или несколько из
следующих:

- улучшение эффективности почек, характеризующееся снижением
протеинурии, а также снижением и/или стабилизацией уровня СДМА в
сыворотке и/или креатинина в сыворотке;

25 - увеличение выработки кетоновых тел в печени, характеризующееся
повышением в плазме уровня 3-гидроксимасляной кислоты и/или
соответствующих ацилкарнитинов, т.е. гидроксибутирилкарнитина, и
повышением уровня в плазме одной или нескольких аминокислот с
разветвленной цепью (например, валина, лейцина и изолейцин);

30 - улучшение кровяного давления;

- улучшение состояния гидратации;

- отсроченное начало почечной недостаточности, предпочтительно по
крайней мере на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 или более месяцев, или задержка
и/или остановка прогрессирования одного или нескольких почечных

заболеваний, в частности хронического заболевания почек, и/или улучшение стадии классификации одного или нескольких заболеваний почек, в частности ХЗП (например, со стадии III на стадию II);

- более длительное время выживания пациента-млекопитающего, отличного от человека, предпочтительно, по меньшей мере, на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 или более месяцев и/или более низкая связанная с почками смертность и/или заболеваемость;
- улучшение клинических признаков, таких как уменьшение полидипсии, полиурии, рвоты и/или сильной вялости (апатии);
- более высокое качество жизни.

ДЕТАЛЬНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Прежде чем варианты осуществления настоящего изобретения будут описаны более подробно, следует отметить, что, как они используются в данном описании и в прилагаемой Формуле изобретения, формы единственного числа включают ссылку на множественное число, если контекст явно не диктует иное.

Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в данном описании, имеют те же значения, которые обычно понимаются специалистом в области техники, к которой принадлежит это изобретение. Все приведенные диапазоны и значения могут варьироваться от 1 до 5%, если не указано иное или не известно специалисту в данной области техники, поэтому термин «примерно» обычно опускается из описания и Формулы изобретения. Хотя любые способы и материалы, подобные или эквивалентные описанным в данном документе, могут быть использованы на практике или в тестировании настоящего изобретения, далее описаны предпочтительные способы, устройства и материалы. Все публикации, упомянутые в данном документе, включены в него посредством ссылки с целью описания и раскрытия веществ, наполнителей, носителей и методологий, как сообщается в публикациях, которые могут быть использованы в связи с данным изобретением. Ничто в данном документе не должно быть истолковано как признание того, что изобретение не имеет права предшествовать такому раскрытию в силу предшествующего изобретения.

В рамках настоящего изобретения термины «хищное млекопитающее» и «преимущественно хищное млекопитающее, отличное от человека», используются взаимозаменяемо. В одном предпочтительном варианте осуществления хищное млекопитающее представляет собой преимущественно

хищное млекопитающее, отличное от человека, более предпочтительно животное из семейства собачьих, в частности собаку, и/или животное из семейства кошачьих, в частности кошку. В другом предпочтительном варианте осуществления «млекопитающее, отличное от человека», выбирают из группы, состоящей из: крупного рогатого скота, собачьих, козьих, лошадиных, кошачьих, зайцеобразных, овечьих, свинообразных, грызунов; более предпочтительно выбирают из группы, состоящей из: крупного рогатого скота, коровы, собаки, козы, лошади, пони, осла, кошки, овцы, свиньи, кролика, крысы, мыши; еще более предпочтительно выбирают из группы, состоящей из: собачьих и/или кошачьих; наиболее предпочтительно выбирают из группы, состоящей из: собаки и/или кошки.

Млекопитающие представляют собой класс позвоночных животных, самки которых характеризуются наличием молочных желез, при этом как самцы, так и самки характеризуются потовыми железами, волосами, тремя косточками среднего уха, участвующими в слухе, и неокортексной областью головного мозга. В этом классе предпочтительны плаценты, для которых характерно использование плаценты во время беременности. Млекопитающих также можно разделить и по способу питания. Некоторые млекопитающие питаются добычей животных – это плотоядная диета (в том числе и насекомоядная). Другие млекопитающие, называемые травоядными, питаются растениями. Всеядное животное питается как добычей, так и растениями. У хищных млекопитающих простой пищеварительный тракт, поскольку белки, липиды и минералы, содержащиеся в мясе, практически не требуют специального пищеварения. С другой стороны, растения содержат сложные углеводы, такие как целлюлоза. Таким образом, в пищеварительном тракте травоядных животных обитают бактерии, которые ферментируют эти вещества и делают их доступными для пищеварения. Настоящее изобретение специально разработано для хищных животных и преимущественно хищных млекопитающих, отличных от человека. К таким млекопитающим относятся, в частности, все кошачьи, такие как домашние кошки или большие кошки, а также большинство собачьих, такие как собаки, волки и лисы. Ввиду экономической важности домашних животных в современной жизни настоящее изобретение специально разработано для собак и/или кошек.

В рамках настоящего изобретения термин «дисплазия почек» относится к редкому пороку развития почек, при котором почка(и) присутствуют, но их развитие является аномальным, что приводит к уродству гистологического строения почки.

5 В рамках настоящего изобретения термин «гломерулопатия» относится к возникновению гломерулонефрита с сопутствующим состоянием или без него.

В рамках настоящего изобретения термин «поликистозная болезнь почек» относится к наследственному заболеванию, при котором в тканях почек развиваются заполненные жидкостью кисты.

10 В рамках настоящего изобретения термин «амилоидоз» относится к группе заболеваний, при которых аномальные белки, известные как амилоидные фибриллы, накапливаются в ткани (почек).

В рамках настоящего изобретения термин «острое заболевание почек» относится к внезапному эпизоду почечной недостаточности или повреждению
15 почки.

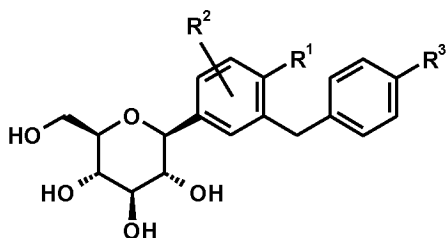
В рамках настоящего изобретения термины «тубулонефрит» и «тубулоинтерстициальный нефрит (ТИН)» используются взаимозаменяемо и относятся к частой причине острого повреждения почек (ОПП), которое может привести к хроническому заболеванию почек (ХЗП). ТИН связан с
20 иммуноопосредованной инфильтрацией интерстиция почек воспалительными клетками, которая может прогрессировать до фиброза.

В рамках настоящего изобретения термин «хроническое заболевание почек (ХЗП)» относится к патофизиологическому процессу, при котором оставшейся функции почек недостаточно для поддержания скорости клубочковой
25 фильтрации на физиологическом уровне. Его также можно определить как сложный клинический синдром, в основе которого лежит аномальное строение и функция почек и который характеризуется потерей веса, неприятным запахом изо рта (халитоз), плохим качеством волос, протеинурией, повышенным кровяным давлением, азотемией, полиурией, полидипсией, рвотой и анемией. В
30 основном это хроническое состояние, возникающее из-за прогрессирования повреждения нефронов, инициированного различными факторами, включая диабет, ишемические и токсические инсульты, некоторые вирусные инфекции и сердечные заболевания, приводящие к повышению артериального давления.

Ингибиторы SGLT-2 для применения согласно изобретению включают, помимо прочего, глюкопиранозил-замещенные производные бензола, например, как описано в WO 01/27128, WO 03/099836, WO 2005/092877, WO 2006/034489, WO 2006/064033, WO 2006/117359, WO 2006/117360, WO 2007/025943, WO 2007/028814, WO 2007/031548, WO 2007/093610, WO 2007/128749, WO 2008/049923, WO 2008/055870, WO 2008/055940, WO 2009/022020 или WO 2009/022008.

10 Более того, один или несколько ингибиторов SGLT-2 для применения согласно изобретению могут быть выбраны из группы, состоящей из следующих соединений или их фармацевтически приемлемых форм:

(1) глюкопиранозил-замещенное производное бензола формулы (1)



в которой R¹ обозначает циано, Cl или метил (наиболее предпочтительно циано);

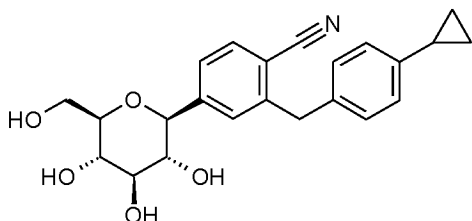
R² обозначает H, метил, метокси или гидроксид (наиболее предпочтительно H) и

R³ обозначает циклопропил, водород, фтор, хлор, бром, йод, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, втор-бутил, изо-бутил, трет-бутил, 3-метил-бут-1-ил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, 1-гидрокси-циклопропил, 1-гидрокси-циклобутил, 1-гидрокси-циклопентил, 1-гидрокси-циклогексил, этинил, этокси, дифторметил, трифторметил, пентафторэтил, 2-гидроксил-этил, гидроксиметил, 3-гидрокси-пропил, 2-гидрокси-2-метил-проп-1-ил, 3-гидрокси-3-метил-бут-1-ил, 1-гидрокси-1-метил-этил, 2,2,2-трифтор-1-гидрокси-1-метил-этил, 2,2,2-трифтор-1-гидрокси-1-трифторметил-этил, 2-метокси-этил, 2-этокси-этил, гидроксид, дифторметилокси, трифторметилокси, 2-метилокси-этилокси, метилсульфанил, метилсульфинил, метилсульфонил, этилсульфинил, этилсульфонил, триметилсилил, (*R*)-тетрагидрофуран-3-илокси или (*S*)-тетрагидрофуран-3-илокси или циано;

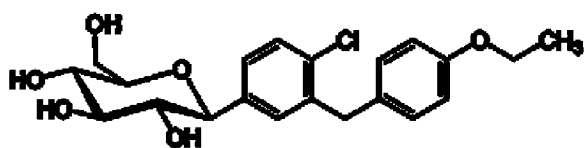
в которой R^3 предпочтительно выбирают из таких как: циклопропил, этил, этинил, этокси, (*R*)-тетрагидрофуран-3-илокси или (*S*)-тетрагидрофуран-3-илокси; и наиболее предпочтительно R^3 представляет собой циклопропил,

или его производное, в котором одна или несколько гидроксильных групп β -D-глюкопиранозильной группы ацилированы группами, выбранными из (C_{1-18} -алкил)карбонила, (C_{1-18} -алкил)оксикарбонила, фенилкарбонила и фенил-(C_{1-3} -алкил)-карбонила;

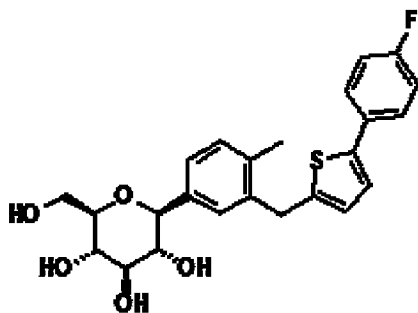
(2) Велаглифлозин, представленный формулой (2):



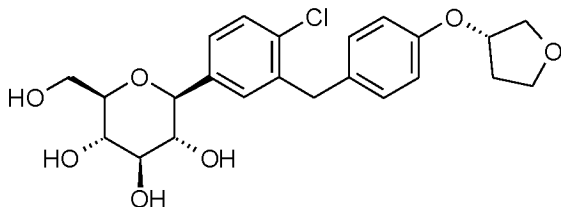
(3) Дапаглифлозин, представленный формулой (3):



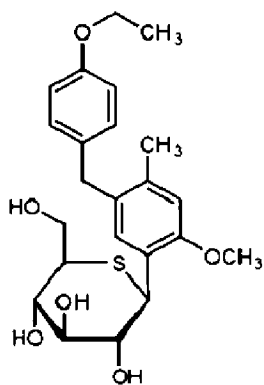
(4) Канаглифлозин, представленный формулой (4):



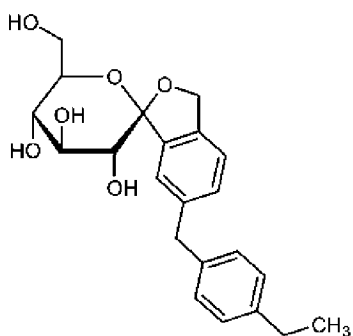
(5) Эмпаглифлозин, представленный формулой (5):



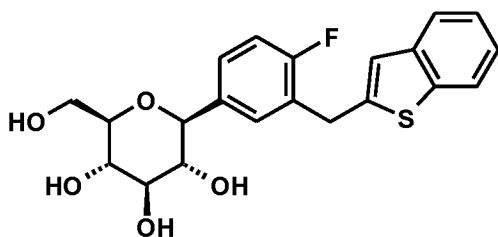
(6) Лузеоглифлозин, представленный формулой (6):



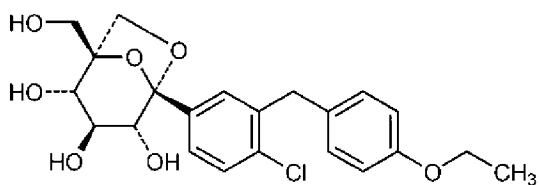
(7) Тофоглифлозин, представленный формулой (7):



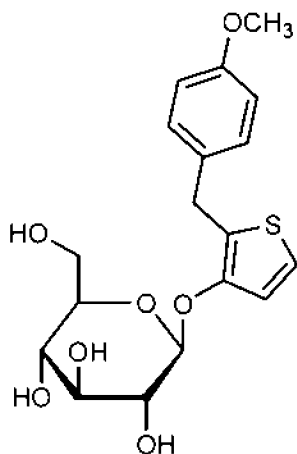
(8) Ипраглифлозин, представленный формулой (8):



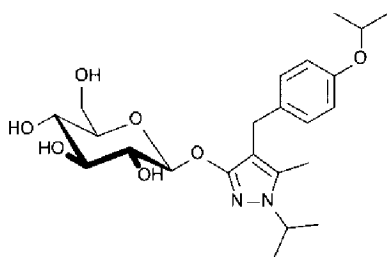
(9) Эртуглифлозин, представленный формулой (9):



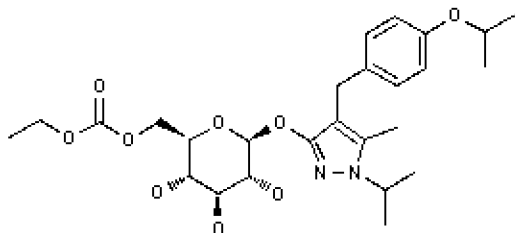
(10) Атиглифлозин, представленный формулой (10):



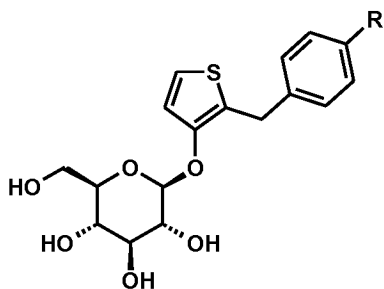
(11) Ремоглифлозин, представленный формулой (11):



(11A) Ремоглифлозина этаонат, представленный формулой (11A):

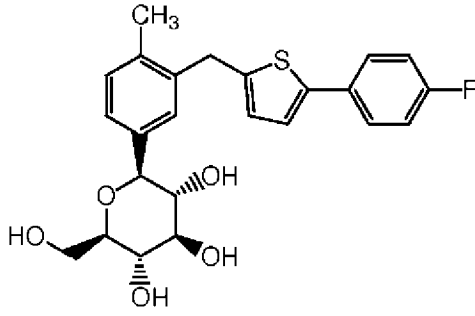


(12) производное тиофена формулы (12)

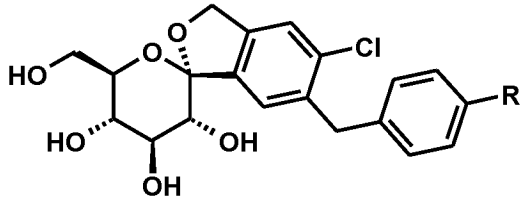


в которой R обозначает метокси или трифторметокси;

(13) 1-(β-D-глюкопиранозил)-4-метил-3-[5-(4-фторфенил)-2-тиенилметил]бензол, представленный формулой (13);

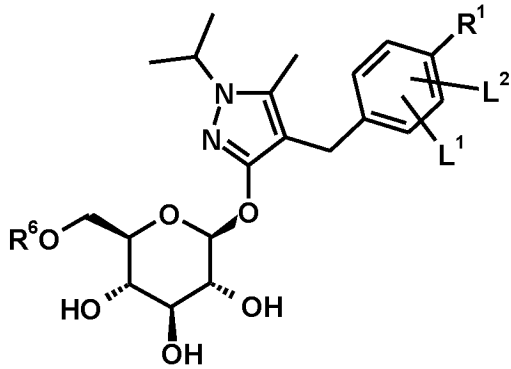


(14) спирокетальное производное формулы (14):



в которой R обозначает метокси, трифторметокси, этокси, этил, изопропил или трет-бутил;

(15) пиразол-О-гликозидное производное формулы (15)



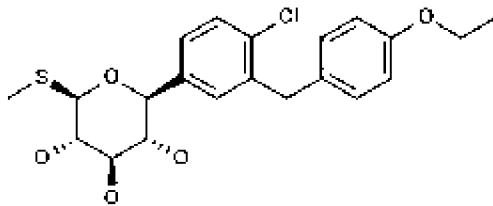
в которой

R^1 обозначает C_{1-3} -алкокси,

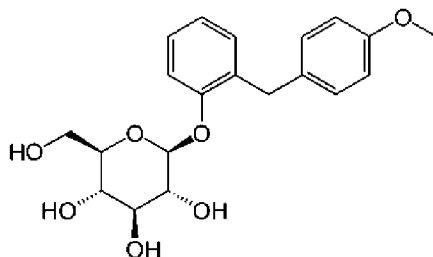
L^1, L^2 независимо один от другого обозначают H или F,

R^6 обозначает H, (C_{1-3} -алкил)карбонил, (C_{1-6} -алкил)оксикарбонил, фенилоксикарбонил, бензилоксикарбонил или бензилкарбонил;

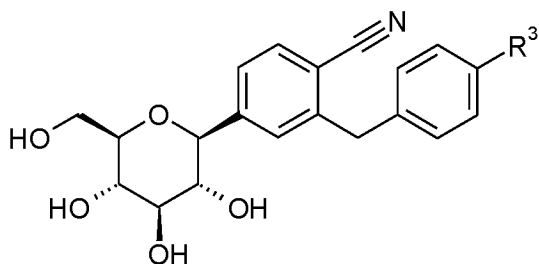
(16) Сотаглифлозин, представленный формулой (16):



(17) Серглифлозин, представленный формулой (17):



(18) соединение, представленное формулой (18):

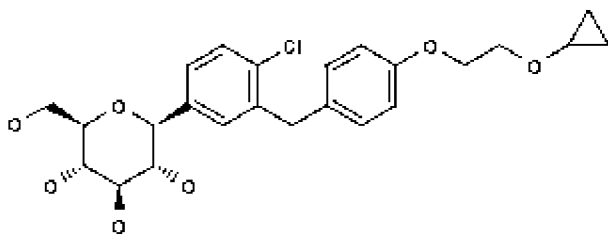


в которой

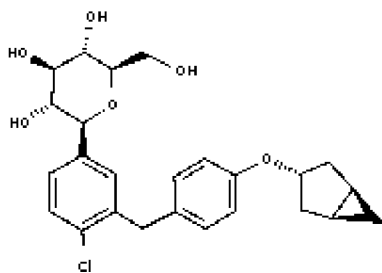
R^3 обозначает циклопропил, водород, фтор, хлор, бром, йод, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, втор-бутил, изо-бутил, трет-бутил, 3-метил-бут-1-ил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, 1-гидрокси-циклопропил, 1-гидрокси-циклобутил, 1-гидрокси-циклопентил, 1-гидрокси-циклогексил, этинил, этокси, дифторметил, трифторметил, пентафторэтил, 2-гидроксил-этил, гидроксиметил, 3-гидрокси-пропил, 2-гидрокси-2-метил-проп-1-ил, 3-гидрокси-3-метил-бут-1-ил, 1-гидрокси-1-метил-этил, 2,2,2-трифтор-1-гидрокси-1-метил-этил, 2,2,2-трифтор-1-гидрокси-1-трифторметил-этил, 2-метокси-этил, 2-этокси-этил, гидрокси, дифторметилокси, трифторметилокси, 2-метилокси-этилокси, метилсульфанил, метилсульфинил, метилсульфонил, этилсульфинил, этилсульфонил, триметилсилил, (*R*)-тетрагидрофуран-3-илокси или (*S*)-тетрагидрофуран-3-илокси или циано; и в которой R^3 предпочтительно выбирают из таких как: циклопропил, этил, этинил, этокси, (*R*)-тетрагидрофуран-3-илокси или (*S*)-тетрагидрофуран-3-илокси; и R^3 наиболее предпочтительно представляет собой циклопропил,

или его производное, в котором одна или несколько гидроксильных групп β -D-глюкопиранозильной группы ацилированы группами, выбранными из (C_{1-18} -алкил)карбонила, (C_{1-18} -алкил)оксикарбонила, фенолкарбонила и фенол-(C_{1-3} -алкил)-карбонила;

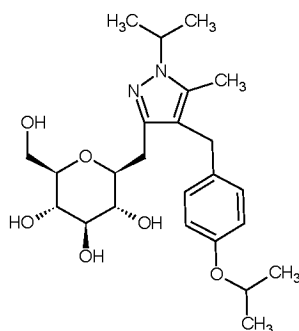
(19) Бексаглифлозин, представленный формулой (19):



(20) Янаглифлозин, представленный формулой (20):



(21) Ронглифлозин, представленный формулой (21):



(22) Ванпаглифлозин.

Термин «велаглифлозин», используемый в данном описании, относится к велаглифлозину вышеуказанной структуры, а также к его фармацевтически приемлемым формам, включая его гидраты и сольваты, а также его кристаллические формы. Соединение, способы его синтеза и его сокристаллы описаны, например, в WO 2007/128749, WO 2014/016381 и WO 2019/121509.

Термин "дапаглифлозин", используемый в данном описании, относится к дапаглифлозину вышеуказанной структуры, а также к его фармацевтически приемлемым формам, включая его гидраты и сольваты, а также его кристаллические формы. Соединение и способы его синтеза описаны, например, в WO 03/099836. Предпочтительные гидраты, сольваты и кристаллические

формы описаны, например, в патентных заявках WO 2008/116179 и WO 2008/002824.

5 Термин "канаглифлозин", используемый в данном описании, относится к канаглифлозину вышеуказанной структуры, а также к его фармацевтически приемлемым формам, включая его гидраты и сольваты, а также его кристаллические формы. Соединение и способы его синтеза описаны, например, в WO 2005/012326 и WO 2009/035969. Предпочтительные гидраты, сольваты и кристаллические формы описаны, например, в патентной заявке WO 2008/069327.

10 Термин "эмпаглифлозин", используемый в данном описании, относится к эмпаглифлозину вышеуказанной структуры, а также к его фармацевтически приемлемым формам, включая его гидраты и сольваты, а также его кристаллические формы. Соединение и способы его синтеза описаны, например, в WO 2005/092877, WO 2006/120208 и WO 2011/039108. Предпочтительная кристаллическая форма описана, например, в патентных заявках
15 WO 2006/117359 и WO 2011/039107.

Термин "атиглифлозин", используемый в данном описании, относится к атиглифлозину вышеуказанной структуры, а также к его фармацевтически приемлемым формам, включая его гидраты и сольваты, а также его
20 кристаллические формы. Соединение и способы его синтеза описаны, например, в WO 2004/007517.

Термин "ипраглифлозин", используемый в данном описании, относится к ипраглифлозину вышеуказанной структуры, а также к его фармацевтически приемлемым формам, включая его гидраты и сольваты, а также его
25 кристаллические формы. Соединение и способы его синтеза описаны, например, в WO 2004/080990, WO 2005/012326 и WO 2007/114475.

Термин "тофоглифлозин", используемый в данном описании, относится к тофоглифлозину вышеуказанной структуры, а также к его фармацевтически приемлемым формам, включая его гидраты и сольваты, а также его
30 кристаллические формы. Соединение и способы его синтеза описаны, например, в WO 2007/140191 и WO 2008/013280.

Термин "лузеоглифлозин", используемый в данном описании, относится к лузеоглифлозину вышеуказанной структуры, а также к его фармацевтически

приемлемым формам, включая его гидраты и сольваты, а также его кристаллические формы.

Термин "эртуглифлозин", используемый в данном описании, относится к эртуглифлозину вышеуказанной структуры, а также к его фармацевтически приемлемым формам, включая его гидраты и сольваты, а также его кристаллические формы. Это соединение описано, например, в WO 2010/023594.

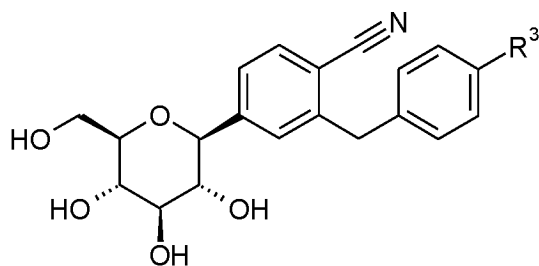
Термин "ремоглифлозин", используемый в данном описании, относится к ремоглифлозину вышеуказанной структуры, а также к его фармацевтически приемлемым формам, включая пролекарства ремоглифлозина, в частности ремоглифлозина этабонат, включая его гидраты и сольваты, а также его кристаллические формы. Способы его синтеза описаны, например, в патентных заявках EP 1 213 296 и EP 1 354 888.

Термин "серглифлозин", используемый в данном описании, относится к серглифлозину вышеуказанной структуры, а также к его фармацевтически приемлемым формам, включая пролекарства серглифлозина, в частности серглифлозина этабонат, включая его гидраты и сольваты, а также его кристаллические формы. Способы его производства описаны, например, в патентных заявках EP 1 344 780 и EP 1 489 089.

Соединение формулы (16), представленное выше, то есть сотаглифлозин, и способы его производства описаны, например, в WO 2008/042688 или WO 2009/014970.

Предпочтительными ингибиторами SGLT-2 являются глюкопиранозил-замещенные производные бензола. Необязательно, одна или несколько гидроксильных групп глюкопиранозильной группы в таком одном или нескольких ингибиторах SGLT-2 могут быть ацилированы группами, выбранными из (C₁₋₁₈-алкил)карбонила, (C₁₋₁₈-алкил)оксикарбонила, фенилкарбонила и фенил-(C₁₋₃-алкил)-карбонила.

Более предпочтительными являются глюкопиранозил-замещенные производные бензонитрила формулы (1), как описано в настоящем документе выше. Еще более предпочтительными являются глюкопиранозил-замещенные бензонитрильные производные формулы (18):



в которой

R³ обозначает циклопропил, водород, фтор, хлор, бром, йод, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, втор-бутил, изо-бутил, трет-бутил, 3-метил-бут-1-ил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, 1-гидрокси-циклопропил, 1-гидрокси-циклобутил, 1-гидрокси-циклопентил, 1-гидрокси-циклогексил, этинил, этокси, дифторметил, трифторметил, пентафторэтил, 2-гидроксил-этил, гидроксиметил, 3-гидрокси-пропил, 2-гидрокси-2-метил-проп-1-ил, 3-гидрокси-3-метил-бут-1-ил, 1-гидрокси-1-метил-этил, 2,2,2-трифтор-1-гидрокси-1-метил-этил, 2,2,2-трифтор-1-гидрокси-1-трифторметил-этил, 2-метокси-этил, 2-этокси-этил, гидроксил, дифторметилокси, трифторметилокси, 2-метилокси-этилокси, метилсульфанил, метилсульфинил, метилсульфонил, этилсульфинил, этилсульфонил, триметилсилил, (*R*)-тетрагидрофуран-3-илокси или (*S*)-тетрагидрофуран-3-илокси или циано; и в которой R³ предпочтительно выбирают из таких как: циклопропил, этил, этинил, этокси, (*R*)-тетрагидрофуран-3-илокси или (*S*)-тетрагидрофуран-3-илокси; и R³ наиболее предпочтительно представляет собой циклопропил,

или его производное, в котором одна или несколько гидроксильных групп β -D-глюкопиранозильной группы ацилированы группами, выбранными из (C₁₋₁₈-алкил)карбонила, (C₁₋₁₈-алкил)оксикарбонила, фенолкарбонила и фенол-(C₁₋₃-алкил)-карбонила.

Предпочтительно такой ингибитор SGLT-2 представляет собой велаглифозин, как показано в формуле (2). Необязательно, одна или несколько гидроксильных групп β -D-глюкопиранозильной группы Велаглифлозина могут быть ацилированы группами, выбранными из (C₁₋₁₈-алкил)карбонила, (C₁₋₁₈-алкил)оксикарбонила, фенолкарбонила и фенол-(C₁₋₃-алкил)-карбонила.

Таким образом, в предпочтительном варианте осуществления по меньшей мере один ингибитор SGLT-2 согласно настоящему изобретению представляет собой глюкопиранозилзамещенное производное бензола - ингибитор SGLT-2,

предпочтительно ингибитор SGLT-2 формулы (1), более предпочтительно формулы (18) или, еще более предпочтительно, формулы (2), т.е. велаглифлозин, в каждом случае как определено в данном описании выше.

Здесь ссылки на ингибиторы SGLT-2 и/или их применение согласно изобретению охватывают фармацевтически приемлемые формы ингибиторов SGLT-2, если не указано иное.

Согласно изобретению может использоваться любая фармацевтически приемлемая форма ингибитора SGLT-2, например, формулы (1), предпочтительно формулы (18), более предпочтительно формулы (2). Например, может быть использована кристаллическая форма. Формы пролекарств также охватываются настоящим изобретением.

Формы пролекарств могут включать, например, сложные эфиры и/или гидраты. Термин «пролекарство» также включает любой ковалентно связанный носитель, который высвобождает активное соединение согласно изобретению *in vivo*, когда пролекарство вводят млекопитающему. Пролекарства соединения согласно изобретению можно получить путем модификации функциональных групп, присутствующих в соединении согласно изобретению, таким образом, что модификации расщепляются либо при обычных манипуляциях, либо *in vivo* до исходного соединения согласно изобретению.

Кристаллические формы для применения согласно изобретению включают комплекс ингибитора SGLT-2 с одной или несколькими аминокислотами (см., например, WO 2014/016381) – так называемые сокристаллы. Аминокислота для такого применения может представлять собой природную аминокислоту. Аминокислота может представлять собой протеогенную аминокислоту (включая L-гидроксипролин) или непротеогенную аминокислоту. Аминокислота может представлять собой D- или L-аминокислоту. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления аминокислота представляет собой пролин (L-пролин и/или D-пролин, предпочтительно L-пролин). Например, предпочтительным является кристаллический комплекс/сокристалл Велаглифлозина с пролином (например, L-пролином) и кристаллизационной водой.

Таким образом, в настоящем документе раскрыт кристаллический комплекс/сокристалл между одной или несколькими природными аминокислотами и ингибитором SGLT-2, например, кристаллический комплекс/сокристалл между одной или несколькими природными

аминокислотами и глюкопиранозилзамещенным производным бензола - ингибитором SGLT, предпочтительно ингибитором SGLT-2 формулы (1), более предпочтительно формулы (18) или еще более предпочтительно формулы (2) (велаглифлозин).

5 Определенная фармацевтическая активность является основной предпосылкой, которую должен выполнять фармацевтически активный агент, прежде чем он будет одобрен в качестве лекарственного средства на рынке. Однако существует ряд дополнительных требований, которым должен соответствовать фармацевтически активный агент. Эти требования основаны на
10 различных параметрах, связанных с природой самого активного вещества. Без ограничений, примерами этих параметров являются стабильность активного агента в различных условиях окружающей среды, его стабильность во время производства фармацевтического состава и стабильность активного агента в конечных лекарственных композициях. Фармацевтически активное вещество,
15 используемое для приготовления фармацевтических композиций, должно быть максимально чистым и гарантировать его стабильность при длительном хранении в различных условиях окружающей среды. Это важно для предотвращения использования фармацевтических композиций, которые содержат, помимо самого активного вещества, например, продукты его распада.
20 В таких случаях содержание активного вещества в лекарственном средстве может быть меньше указанного.

 Равномерное распределение лекарственного средства в составе является решающим фактором, особенно когда лекарственное средство необходимо вводить в низких дозах. Для обеспечения равномерного распределения размер
25 частиц активного вещества можно уменьшить до подходящего уровня, например, путем измельчения. Поскольку следует, насколько это возможно, избегать разрушения фармацевтически активного вещества как побочного эффекта измельчения (или микронизации), несмотря на жесткие условия, необходимые во время процесса, важно, чтобы активное вещество было очень
30 стабильным на протяжении всего процесса измельчения. Только если активное вещество достаточно стабильно в процессе измельчения, можно получить гомогенный фармацевтический состав, который всегда воспроизводимо содержит заданное количество активного вещества.

Другая проблема, которая может возникнуть в процессе измельчения для получения желаемого фармацевтического состава, заключается в затрате энергии, вызванной этим процессом, и напряжении на поверхности кристаллов. В определенных обстоятельствах это может привести к полиморфным

5 изменениям, аморфизации или изменению кристаллической решетки. Поскольку фармацевтическое качество фармацевтического состава требует, чтобы активное вещество всегда имело одинаковую кристаллическую морфологию, с этой точки зрения стабильность и свойства кристаллического активного вещества также

подвергаются строгим требованиям.

10 Стабильность фармацевтически активного вещества также важна в фармацевтических композициях для определения срока годности конкретного лекарственного средства; срок годности представляет собой промежуток времени, в течение которого лекарственное средство можно применять без

какого-либо риска. Поэтому высокая стабильность лекарственного средства в

15 вышеупомянутых фармацевтических композициях при различных условиях хранения является дополнительным преимуществом как для пациента, так и для производителя.

Поглощение влаги снижает содержание фармацевтически активного вещества из-за увеличения веса, вызванного поглощением воды.

20 Фармацевтические композиции, склонные к впитыванию влаги, во время хранения должны быть защищены от влаги, например, путем добавления подходящих осушающих агентов или путем хранения лекарственного средства в среде, защищенной от влаги. Поэтому предпочтительно, чтобы фармацевтически активное вещество было в лучшем случае слегка гигроскопичным.

25 Кроме того, наличие четко определенной кристаллической формы позволяет очищать лекарственное вещество путем перекристаллизации.

Помимо указанных выше требований, следует, как правило, иметь в виду, что любое изменение твердого состояния фармацевтической композиции, способное улучшить ее физическую и химическую стабильность, дает

30 значительное преимущество перед менее стабильными формами того же лекарственного средства.

Кристаллический комплекс/сокристалл между природной аминокислотой и ингибитором SGLT-2 (например, глюкопиранозил-замещенным производным бензола или ингибитором SGLT-2 формулы (1) или формулы (18), или, в

частности, формулы (2), то есть велаглифлозином) отвечает важным требованиям, упомянутым выше.

Ингибиторы SGLT-2 для применения согласно изобретению могут быть приготовлены в виде фармацевтических композиций. Их можно приготовить в виде твердых или жидких составов. В любом случае их предпочтительно готовят для перорального введения, предпочтительно в жидкой форме для перорального введения (см., например, WO 2017/032799). Однако ингибиторы SGLT-2 также можно приготовить, например, для парентерального введения. Твердые составы включают таблетки, гранулированные формы и другие твердые формы, такие как суппозитории. Среди твердых составов предпочтительны таблетки и гранулированные формы.

Фармацевтические композиции в значении, предусмотренном настоящим изобретением, могут содержать ингибитор SGLT-2 по настоящему изобретению и один или несколько наполнителей. Можно использовать любой наполнитель, который обеспечивает или поддерживает желаемый медицинский эффект. Такие наполнители доступны специалисту в данной области. Полезными наполнителями являются, например, антиадгезивы (используются для уменьшения адгезии между порошком (гранулами) и поверхностями пуансонов и, таким образом, предотвращения прилипания к пуансонам таблеток), связующие (растворы связующих или сухие связующие, которые удерживают ингредиенты вместе), покрытия (для защиты ингредиентов таблеток от порчи из-за влаги в воздухе и облегчения проглатывания больших таблеток или таблеток с неприятным вкусом), дезинтеграторы (чтобы таблетка распадалась при разбавлении), наполнители, разбавители, ароматизаторы, красители, глиданты (регуляторы текучести - для облегчения текучести порошка за счет уменьшения трения и сцепления между частицами), смазочные материалы (для предотвращения слипания ингредиентов и прилипания к пуансону для таблеток или машине для наполнения капсул), консерванты, сорбенты, подсластители и т.д.

Составы согласно изобретению, например, твердые составы могут содержать носители и/или разрыхлители, выбранные из группы сахаров и сахарных спиртов, например, маннит, лактоза, крахмал, целлюлоза, микрокристаллическая целлюлоза и производные целлюлозы, например метилцеллюлоза и т.п.

Процедуры производства составов, подходящих для собачьих, известны специалистам в данной области, а для твердых составов включают, например, прямое прессование, сухую грануляцию и влажную грануляцию. В процессе прямого прессования активный ингредиент и все другие наполнители помещаются вместе в аппарат для прессования, который непосредственно применяется для прессования таблеток из этого материала. Полученные таблетки могут быть впоследствии дополнительно покрыты оболочкой для их физической и/или химической защиты, например, с помощью материала, известного из уровня техники.

Единица для введения, например, разовая жидкая доза или единица твердого состава, например, таблетка может содержать от 0,1 мг до 10 мг или, например, от 0,3 до 1 мг, от 1 до 3 мг, от 3 до 10 мг; или от 5 до 2500 мг, или, например, от 5 до 2000 мг, от 5 до 1500 мг, от 10 до 1500 мг, от 10 до 1000 мг или от 10 до 500 мг ингибитора SGLT-2 для применения согласно изобретению.

Как понятно специалисту, содержание ингибитора SGLT-2 в твердом составе или любом описанном в данном документе составе для введения млекопитающему, отличному от человека, такому как хищное млекопитающее, в частности кошка и/или собака, может быть увеличено или уменьшено, в зависимости от обстоятельств, пропорционально массе тела собаки, которую необходимо лечить.

В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция для применения согласно изобретению предназначена для перорального или парентерального введения, предпочтительно для перорального введения. Особенно пероральное введение улучшается вспомогательными веществами, которые изменяют запах и/или тактильные свойства фармацевтической композиции для предполагаемого пациента, например, как описано.

Когда ингибитор SGLT-2 для применения согласно изобретению составлен для перорального введения, предпочтительно, чтобы наполнители придавали свойства, например: вкусовые качества и/или разжевываемость, которые делают состав пригодным для введения животному из семейства собачьих.

Также предпочтительными являются жидкие составы. Жидкие составы могут представлять собой, например, растворы, сиропы или суспензии. Их можно вводить непосредственно млекопитающему, отличному от человека, например, животному из семейства собачьих, или можно смешивать с пищей

и/или питьем (например, питьевой водой и т.п.) млекопитающего, отличного от человека, например, животного из семейства собачьих. Одним из преимуществ жидкого состава (аналогичного составу в гранулированной форме) является то, что такая лекарственная форма обеспечивает точное дозирование. Например, ингибитор SGLT-2 можно дозировать точно пропорционально массе тела млекопитающего, отличного от человека, например, животного из семейства собачьих. Типичные композиции жидких составов известны специалисту в данной области.

Практикующий специалист в данной области может определить подходящие дозы для применений настоящего изобретения. Предпочтительные единицы дозировки включают мг/кг массы тела, т.е. мг ингибитора SGLT-2 на массу тела млекопитающего, отличного от человека. Ингибитор SGLT-2 по настоящему изобретению можно, например, вводить в дозах 0,01-10 мг/кг массы тела в день, например, 0,01-5 мг/кг массы тела в день, например, 0,01-4 мг/кг массы тела в день, например, 0,01-3 мг/кг массы тела в день, например, 0,01-2 мг/кг массы тела в день, например, 0,01-1,5 мг/кг массы тела в день, например, 0,01-1 мг/кг массы тела в день, например, 0,01-0,75 мг/кг массы тела в день, например, 0,01-0,5 мг/кг массы тела в день, например, 0,01-0,4 мг/кг массы тела в день; или от 0,1 до 3,0 мг/кг массы тела в день, предпочтительно от 0,2 до 2,0 мг/кг массы тела в день, более предпочтительно от 0,1 до 1 мг/кг массы тела в день или от 0,5 до 1 мг/кг массы тела в день. В другом предпочтительном варианте осуществления доза составляет 0,01 - 1 мг/кг массы тела в день, предпочтительно 0,01 - 0,5 мг/кг массы тела в день, более предпочтительно 0,02 - 0,4 мг/кг массы тела в день, например, 0,03 - 0,3 мг/кг массы тела в день.

Специалист в данной области техники может приготовить ингибитор SGLT-2 по настоящему изобретению для введения в желаемой дозе.

ПРИМЕРЫ

Следующие примеры служат для дополнительной иллюстрации настоящего изобретения; но их не следует рассматривать как ограничение объема изобретения, раскрытого в данном документе.

ПРИМЕР 1 Поисковое клиническое полевое исследование – Кошки

Пациенты, принадлежащие клиенту, с диагнозом ХЗП (IRiS стадия 3), диагностированным на основе физикального осмотра и уровня биомаркеров, получают перорально один раз в день велаглифлозин в дозе 0,1 мг/кг массы тела.

В течение периода исследования масса тела, оценка состояния организма, уровни биомаркеров (креатинин и СДМА), наличие сопутствующих заболеваний и необходимость дальнейшего лечения проверяются на регулярной основе во время визитов исследователя в исследовательский центр. Исследуемыми параметрами являются уровни креатинина и СДМА, протеинурия, артериальное давление, качество жизни и статус гидратации организма. Кроме того, наблюдаются такие переменные, как отсроченное начало почечной недостаточности, время выживания пациентов-кошек, прогрессирование стадии IRiS и смертность и/или заболеваемость, связанные с почками. Результаты исследования подтверждают благоприятное влияние на функцию почек и задержку прогрессирования заболевания.

ПРИМЕР 2 Поисковое клиническое полевое исследование - Собаки

Пациенты, принадлежащие клиенту, с диагнозом ХЗП (IRiS стадия 3), диагностированным на основе физикального осмотра и уровня биомаркеров, получают перорально один раз в день велаглифлозин в дозе 0,3 мг/кг массы тела. В течение периода исследования масса тела, оценка состояния организма, уровни биомаркеров (креатинин и СДМА), протеинурия, наличие сопутствующих заболеваний и необходимость дальнейшего лечения проверяются на регулярной основе во время визитов исследователя в исследовательский центр. Исследуемыми параметрами являются уровни креатинина и СДМА, протеинурия, артериальное давление и статус гидратации организма. Кроме того, наблюдаются такие переменные, как отсроченное начало почечной недостаточности, время выживания пациентов-собак, прогрессирование стадии IRiS и смертность и/или заболеваемость, связанные с почками. Результаты исследования подтверждают благоприятное влияние на функцию почек и задержку прогрессирования заболевания.

ПРИМЕР 3 Поисковое клиническое полевое испытание на кошках с ХЗП

Клинические испытания проводились в трех клиниках для животных. Всего в исследование были включены 9 кошек с хроническим заболеванием почек (ХЗП), которым вводили один раз в день перорально 1 мг/кг массы тела велаглифлозина в течение до 150 дней (в зависимости от времени включения).

Диагностика ХЗП основывалась на двух измерениях концентрации креатинина в сыворотке с интервалом не менее 2 недель друг от друга

(историческая ценность и скрининг, а также величина при скрининге у голодных кошек), как рекомендовано Международным обществом по изучению почек (IRIS 2019). Чтобы иметь право на участие в исследовании, уровень креатинина в сыворотке крови должен быть $\geq 2,2$ мг/дл, но $< 5,0$ мг/дл.

5 Определение стадии заболевания на протяжении всего исследования осуществлялось на основе уровня креатинина в сыворотке крови в соответствии с определением стадии ХЗП по IRIS (IRIS 2019).

10 На момент регистрации 5 из 9 кошек находились на стадии 2 (клинические случаи 200-001, 200-005, 200-006, 300-003, 300-008) и 4 из 9 кошек находились на стадии 3 (клинические случаи 200-003, 200-004, 200-007, 400-004).

Клинический случай 400-004 – с положительной динамикой:

15 Клинический случай 400-004: 12-летний кастрированный европейский кот весом 6,9 кг, находящийся на диете, рекомендованной при заболеваниях почек. По словам владельца, на момент обследования аппетит был нормальным, 20 питьевое поведение было чрезмерным, а общее качество жизни было хорошим. При скрининговом обследовании кот не получал никаких лекарств. Сообщалось об одном несерьезном нежелательном явлении (владелец сообщил о диарее). Выздоровление наступило в течение 24 часов без лечения. На протяжении всего исследования кот не получал сопутствующего лечения.

20 В результате перорального приема велаглифлозина в дозе 1 мг/кг массы тела один раз в день клинические признаки, а также биохимические показатели свидетельствовали об улучшении состояния (Таблицы 1 и 2). Это было основано на снижении концентрации креатинина и азота мочевины в сыворотке крови (АМК). Уровни калия и фосфатов в сыворотке оставались в пределах 25 референсного диапазона значений. Кроме того, снизился общий белок мочи, в то время как соотношение белка-креатинина в моче (БКМ) осталось в пределах нормы. По словам владельца, питьевое поведение улучшилось с чрезмерного до нормального. Ожидаемый глюкозурический эффект велаглифлозина на фоне лечения подтвердился.

30 Животное клинического случая 400-004 завершило исследование.

Таблица 1 - Лабораторные показатели и стадия IRIS во время исследовательских визитов - клинический случай 400-004

	АМК (мг/дл) [16-38 мг/дл]	Креатинин в сыворотке (мг/дл) [0,9-2,3 мг/дл]	Стадия IRIS (на основе уровня креатинина в сыворотке)	Калий (ммоль/л) [3,3-5,8 ммоль/л]	БКМ [< 0,33]	Фосфор (ммоль/л) [0,8-2,2 ммоль/л]	Гематокрит (%) [28,2- 52,7%]
Скрининго- вый визит	20,2	4,2	3	4,3	0,1	1,4	44,0 %
Визит 1 (День 30)	20,0	4,0	3	3,9	-	1,3	41,0%
Визит 2 (День 90)	19,3	3,2	3	3,8	0,1	1,3	45,0%
Визит 3 (День 119)	24,3	2,9	3	4,0	-	1,5	45,0%

Таблица 2 - Клинические параметры во время исследовательских визитов – клинический случай 400-004

5

	Систолическое артериальное давление (ммHg)	Оценка аппетита владельцем	Оценка питьевого поведения владельцем	Оценка качества жизни владельцем
Скрининговый визит	151,3	нормальный	чрезмерное	хорошее
Визит 1 (День 30)	142,7	нормальный	нормальное	хорошее
Визит 2 (День 90)	157,3	плохой	нормальное	хорошее
Визит 3 (День 119)	149,3	нормальный	нормальное	хорошее

Клинический случай 300-008 – стабильный:

Клинический случай 300-008: 12-летний кастрированный европейский кот весом 2,5 кг на стандартном рационе. По словам владельца, на момент обследования аппетит был нормальным, употребление алкоголя было чрезмерным, а общее качество жизни было хорошим. При осмотре кот не получал никаких лекарств. В ходе исследования не было зарегистрировано ни одного нежелательного явления. На протяжении всего исследования кот не получал сопутствующего лечения.

15 В результате лечения велаглифлозином в дозе 1 мг/кг массы тела перорально 1 раз в день клинические признаки, а также биохимические показатели свидетельствовали о стабилизации состояния. Концентрация креатинина в сыворотке оставалась стабильной, а уровни калия и фосфатов в сыворотке оставались в пределах референсного диапазона значений (Таблица 3).

Соответственно, общий белок мочи и соотношение БКМ оставались в пределах референсного диапазона значений. Питьевое поведение улучшилось с чрезмерного до нормального по оценке владельца (Таблица 4). Ожидаемый глюкозурический эффект велаглифлозина на фоне лечения подтвердился.

5 Животное клинического случая 300-008 завершило исследование.

Таблица 3 - Лабораторные показатели и стадия IRIS во время исследовательских визитов - клинический случай 300-008

	АМК (мг/дл) [16-38 мг/дл]	Креатинин в сыворотке (мг/дл) [0,9-2,3 мг/дл]	Стадия IRIS (на основе уровня креатинина)	Калий (ммоль/л) [3,3-5,8 ммоль/л]	БКМ [< 0,33]	Фосфор (ммоль/л) [0,8-2,2 ммоль/л]	Гематокрит (%) [28,2- 52,7%]
Скрининговый визит	36	2,4	2	4,9	0,2	1,3	26,7
Визит 1 (День 30)	65	1,9	2	4,9	-	1,4	28,8
Визит 2 (День 90)	64	2,4	2	4,4	0,2	1,5	32,4
Визит 3 (День 103)	54	2,6	2	4,4	0,3	1,6	28,2

Таблица 4 - Клинические параметры во время исследовательских визитов - клинический случай 300-008

10

	Систолическое артериальное давление (ммHg)	Оценка аппетита владельцем	Оценка питьевого поведения владельцем	Оценка качества жизни владельцем
Скрининговый визит	148,0	нормальный	чрезмерное	хорошее
Визит 1 (День 30)	150,0	плохой	нормальное	хорошее
Визит 2 (День 90)	150,0	нормальный	неизвестно	хорошее
Визит 3 (День 103)	148,7	нормальный	нормальное	хорошее

Клинический случай 200-004 – с положительной динамикой:

15

Клинический случай 200-004: 14-летний кастрированный персидский кот весом 3,9 кг, находящийся на диете, рекомендованной при заболеваниях почек, с диагнозом - хроническое заболевание почек, Стадия 3 IRIS. Во время скринингового визита, по словам владельца, аппетит был нормальный, питьеое поведение нормальное, общее качество жизни очень хорошее. Сообщалось, что у кота было три ранее существовавших заболевания, наблюдаемых за 3 месяца до скрининга: зубной камень, гематурия и эритроцитопения, все они продолжались

во время скрининга. В результате кот получал бутилскополамин и бета-глюкан-метонин в течение 4 дней (с Дня 0 по День 3) и в течение 20 дней (с Дня 1 по День 20) соответственно. В ходе исследования не было зарегистрировано ни одного нежелательного явления.

5 В результате лечения велаглифлозином в дозе 1 мг/кг массы тела перорально 1 раз в день клинические признаки оставались нормальными, а биохимические показатели указывали на улучшение состояния. Креатинин в сыворотке снизился на клинически значимое количество, что привело к улучшению стадии заболевания по IRIS (с 3 до 2 стадии (Таблица 5)).

10 По словам владельца, качество жизни осталось очень хорошим. Аппетит и питьевое поведение кота оставались нормальными на протяжении всего исследования. (Таблица 6).

Животное клинического случая 200-004 завершило исследование.

15 Таблица 5 - Лабораторные показатели и стадия IRIS во время исследовательских визитов - клинический случай 200-004

	АМК (мг/дл) [16-38 мг/дл]	Креатинин в сыворотке (мг/дл) [0,9-2,3 мг/дл]	Стадия IRIS (на основе уровня креатинина в сыворотке)	Калий (ммоль/л) [3,3-5,8 ммоль/л]	БКМ [< 0,33]	Фосфор (ммоль/л) [0,8-2,2 ммоль/л]	Гематокрит (%) [28,2-52,7 %]
Скрининговый визит	46	2,9	3	4,9	0,1	1,2	33,4
Визит 1 (День 30)	42	2,7	2	4,5	-	1,3	37,0
Визит 2 (День 90)	36	2,5	2	4,9	-	1,3	32,9
Визит 3 (День 143)	38	2,6	2	4,9	-	1,2	34,8

Таблица 6 - Клинические параметры во время исследовательских визитов - клинический случай 200-004

	Систолическое артериальное давление (ммHg)	Оценка аппетита владельцем	Оценка питьевого поведения владельцем	Оценка качества жизни владельцем
Скрининговый визит	130,7	нормальный	нормальное	очень хорошее
Визит 1 (День 30)	148,0	нормальный	нормальное	очень хорошее
Визит 2 (День 90)	129,3	нормальный	нормальное	очень хорошее

Визит 3 (День 143)	148,7	нормальный	нормальное	очень хорошее
-----------------------	-------	------------	------------	---------------

Клинический случай 200-005 – стабильный:

Клинический случай 200-005: 8-летний кастрированный кот породы Саванна весом 7,0 кг на стандартном рационе с диагнозом - хроническое заболевание почек, Стадия 2 IRIS. По время скринингового визита, по словам владельца, аппетит и питьевое поведение были в норме, общее качество жизни очень хорошее. При скрининге было зарегистрировано одно ранее существовавшее заболевание (в течение предыдущих 3 месяцев): шатающийся зуб. На протяжении всего исследования кот не получал сопутствующего лечения. После включения не было зарегистрировано ни одного неблагоприятного события.

В результате лечения велаглифлозином в дозе 1 мг/кг массы тела перорально 1 раз в день клинические признаки, а также биохимические показатели свидетельствовали о стабилизации состояния. Креатинин в сыворотке снизился, тогда как АМК оставался стабильным (Таблица 7). Уровень калия в сыворотке оставался стабильным. По словам владельца, качество жизни было оценено как хорошее. Аппетит и питьевое поведение кота оставались нормальными на протяжении всего исследования (Таблица 8). Ожидаемый глюкозурический эффект велаглифлозина на фоне лечения подтвердился. Соответственно, общий белок в моче снизился, а показатель БКМ остался на уровне 0,1.

Животное клинического случая 200-005 завершило исследование.

Таблица 7 - Лабораторные показатели и стадия IRIS во время исследовательских визитов - клинический случай 200-005

	АМК (мг/дл) [16-38 мг/дл]	Креатинин в сыворотке (мг/дл) [0,9-2,3 мг/дл]	Стадия IRIS (на основе уровня креатинина)	Калий (ммоль/л) [3,3-5,8 ммоль/л]	БКМ [< 0,33]	Фосфор (ммоль/л) [0,8-2,2 ммоль/л]	Гематокрит (%) [28,2-52,7 %]
Скрининговый визит	37	2,2	2	4,9	0,1	-	42,3
Визит 1 (День 30)	37	2,0	2	4,0	-	1,0	45,1
Визит 2 (День 90)	32	1,9	2	3,9	0,1	1,3	39,2
Визит 3 (День 128)	37	1,9	2	4,0	-	1,1	40,4

Таблица 8 - Клинические параметры во время исследовательских визитов - клинический случай 200-005

	Систолическое артериальное давление (ммHg)	Оценка аппетита владельцем	Оценка питьевого поведения владельцем	Оценка качества жизни владельцем
Скрининговый визит	139,3	нормальный	нормальное	очень хорошее
Визит 1 (День 30)	148,0	нормальный	нормальное	очень хорошее
Визит 2 (День 90)	130,0	нормальный	нормальное	хорошее
Визит 3 (День 128)	123,3	нормальный	нормальное	хорошее

5 Клинический случай 200-001 – стабильный:

Клинический случай 200-001: 14-летний кастрированный персидский кот весом 2,8 кг, находящийся на диете, рекомендованной при заболеваниях почек, с диагнозом - хроническое заболевание почек, Стадия 2 IRIS. Во время скринингового визита, по словам владельца, аппетит и питьевое поведение были нормальными, общее качество жизни очень хорошее. Сообщалось, что у кота было три ранее существовавших заболевания, наблюдаемых за 3 месяца до скрининга: катаракта, зубной камень, рвота. У этого пациента было зарегистрировано два нежелательных явления: пектин-зависимая диарея в течение одного дня и панкреатит, который лечили амоксициллином, преднизолоном и блокатором фосфатов. Пациента досрочно исключили из исследования из-за панкреатита, который является известным сопутствующим заболеванием у пожилых кошек.

В результате лечения велаглифлозином в дозе 1 мг/кг массы тела перорально 1 раз в день клинические признаки, а также биохимические показатели свидетельствуют о стабилизации состояния. Креатинин в сыворотке оставался стабильным, при этом одно единственное измерение на 90-й день было повышено, тогда как АМК оставался стабильным (Таблица 9). Уровни калия в сыворотке крови снизились в пределах референсного диапазона значений. Ожидаемый глюкозурический эффект велаглифлозина подтвердился. Соответственно, общий белок в моче снизился. Соотношение БКМ улучшилось с 0,4 до 0,2. По словам владельца, качество жизни осталось очень хорошим.

Аппетит и питьевое поведение кота оставались нормальными на протяжении всего исследования (Таблица 10).

Таблица 9 - Лабораторные показатели и стадия IRIS во время исследовательских визитов - клинический случай 200-001

	АМК (мг/дл) [16-38 мг/дл]	Креатинин в сыворотке (мг/дл) [0,9-2,3 мг/дл]	Стадия IRIS (на основе уровня креатинина)	Калий (ммоль/л) [3,3-5,8 ммоль/л]	БКМ [< 0,33]	Фосфор (ммоль/л) [0,8-2,2 ммоль/л]	Гематокрит (%) [28,2-52,7 %]
Скрининговый визит	39	2,6	2	5,2	0,4	1,4	37,4
Визит 1 (День 30)	38	2,6	2	4,6	-	1,3	38,5
Визит 2 (День 90)	47	3,2	3	4,3	0,2	2,4	34,6
Визит 3 (День 111)	41	2,6	2	4,3	-	1,6	32,6

5

Таблица 10 - Клинические параметры во время исследовательских визитов - клинический случай 200-001

	Систолическое артериальное давление (ммHg)	Оценка аппетита владельцем	Оценка питьевого поведения владельцем	Оценка качества жизни владельцем
Скрининговый визит	152,0	нормальный	нормальное	очень хорошее
Визит 1 (День 30)	126,7	нормальный	нормальное	очень хорошее
Визит 2 (День 90)	122,7	нормальный	нормальное	очень хорошее
Визит 3 (День 111)	131,3	нормальный	нормальное	очень хорошее

Клинический случай 200-006 – стабильный:

10 Клинический случай 200-006: 16-летний кастрированный европейский кот весом 3,7 кг на стандартном рационе, с диагнозом - хроническое заболевание почек, Стадия 2 IRIS. Во время скринингового визита, по словам владельца, аппетит был плохой, при этом питьевое поведение чрезмерное и общее качество жизни было хорошим. Что касается ранее существовавшего заболевания (в
15 предыдущие 3 месяца), при скрининге было отмечено следующее: потеря веса, отказ от пищи, катаракта, гингивит. Сообщалось о трех нежелательных явлениях: диарее, рвоте и цистите. Диарею лечили пектином, и она разрешилась в течение 24 часов. Рвоту лечили сульфатом бария, а также однократным введением глюкозы, физраствора, витаминного комплекса и маропитанта.

Незадолго до второго визита был диагностирован цистит, и его лечили амоксициллином и метамизолом. Диарея разрешилась через 3 дня, цистит - через 2 дня соответственно.

В результате лечения велаглифлозином в дозе 1 мг/кг массы тела перорально 1 раз в день клинические признаки, а также биохимические показатели свидетельствуют о стабильном состоянии. Креатинин в сыворотке и АМК оставались стабильными (Таблица 11). Уровень калия в сыворотке оставался в пределах референсного диапазона значений. Ожидаемый глюкозурический эффект велаглифлозина на фоне лечения подтвердился. Общий белок в моче и БКМ оставались в пределах референсного диапазона значений. Качество жизни, по словам владельца, осталось хорошим. Аппетит кошки улучшился до нормального, а питьевое поведение улучшилось до нормального, но снова ухудшилось до чрезмерного (вероятно, из-за цистита) (Таблица 12).

В целом состояние кота оставалось стабильным. Ухудшение показателей протеинурии и потребления воды на фоне лечения велаглифлозином на 2 и 3 визите возможно было связано с циститом.

Животное клинического случая 200-006 завершило исследование.

Таблица 11 - Лабораторные показатели и стадия IRIS во время исследовательских визитов - клинический случай 200-006

	АМК (мг/дл) [16-38 мг/дл]	Креатинин в сыворотке (мг/дл) [0,9-2,3 мг/дл]	Стадия IRIS (на основе уровня креатинина)	Калий (ммоль/л) [3,3-5,8 ммоль/л]	БКМ [$< 0,33$]	Фосфор (ммоль/л) [0,8-2,2 ммоль/л]	Гематокрит (%) [28,2-52,7 %]
Скрининговый визит	34	2,6	2	3,8	0,1	1,3	37,9
Визит 1 (День 30)	41	2,7	2	3,9	-	1,9	38,1
Визит 2 (День 90)	30	2,7	2	4,4	0,2	1,3	37,3
Визит 3 (День 121)	42	2,8	2	4,3	-	2,0	35,5

20

Таблица 12 - Клинические параметры во время исследовательских визитов - клинический случай 200-006

	Систолическое артериальное давление (ммHg)	Оценка аппетита владельцем	Оценка питьевого поведения владельцем	Оценка качества жизни владельцем
Скрининговый	141,3	плохой	чрезмерное	хорошее

	Систолическое артериальное давление (ммHg)	Оценка аппетита владельцем	Оценка питьевого поведения владельцем	Оценка качества жизни владельцем
визит				
Визит 1 (День 30)	139,3	нормальный	нормальное	хорошее
Визит 2 (День 90)	155,3	нормальный	чрезмерное	хорошее
Визит 3 (День 121)	140,0	нормальный	чрезмерное	хорошее

Клинический случай 200-007 – стабильный:

Клинический случай 200-007: 18-летний кастрированный европейский кот весом 4,1 кг на стандартном рационе, с диагнозом - хроническое заболевание почек, Стадия 3 IRIS. Во время скринингового визита, по словам владельца, аппетит был нормальный, питьевое поведение чрезмерное, общее качество жизни очень хорошее. При скрининге сообщалось о следующих ранее существовавших заболеваниях (в предыдущие 3 месяца): потеря веса, пигментированное увеличение размера кончика левого уха, катаракта, лимфоцитопения и лейкоцитопения. Побочные эффекты, зарегистрированные у этого пациента, включали три случая рвоты, два случая отсутствия аппетита и один случай легкой анемии и лейкоцитопения. Лечение рвоты и отсутствия аппетита включало однократное введение физиологического раствора, глюкозы, маропитанта, преднизолона, бутилскополамина, ципрогептадина гидрохлорида, омепразола и амоксициллина/клавулановой кислоты.

В результате лечения велаглифлозином в дозе 1 мг/кг массы тела перорально 1 раз в день питьевое поведение улучшилось до нормального, тогда как качество жизни изменилось с очень хорошего на хорошее (Таблица 14). Уровень креатинина в сыворотке повысился незначительно (Таблица 13). Уровни калия в сыворотке оставались стабильными в пределах референтного диапазона значений. Ожидаемый глюкозурический эффект велаглифлозина на фоне лечения подтвердился. Общий белок в моче и БКМ незначительно увеличены.

Учитывая более позднюю стадию ХЗП, состояние кота можно считать стабильным и в пределах ожидаемого диапазона для оцениваемого заболевания.

Животное клинического случая 200-007 завершило исследование.

Таблица 13 - Лабораторные показатели и стадия IRIS во время исследовательских визитов - клинический случай 200-007

	АМК (мг/дл) [16-38 мг/дл]	Креатинин в сыворотке (мг/дл) [0,9-2,3 мг/дл]	Стадия IRIS (на основе уровня креатинина)	Калий (ммоль/л) [3,3-5,8 ммоль/л]	БКМ [< 0,33]	Фосфор (ммоль/л) [0,8-2,2 ммоль/л]	Гематокрит (%) [28,2- 52,7 %]
Скрининговый визит	41	2,9	3	4,4	0,1	1,2	37,6
Визит 1 (День 30)	40	3,2	3	4,0	-	1,0	35,9
Визит 2 (День 90)	42	3,3	3	4,4	0,2	1,3	32,6
Визит 3 (День 114)	43	3,2	3	3,9	-	1,3	28,9

Таблица 14 - Клинические параметры во время исследовательских визитов - клинический случай 200-007

5

	Систолическое артериальное давление (ммHg)	Оценка аппетита владельцем	Оценка питьевого поведения владельцем	Оценка качества жизни владельцем
Скрининговый визит	139,3	нормальный	чрезмерное	очень хорошее
Визит 1 (День 30)	122,7	нормальный	нормальное	очень хорошее
Визит 2 (День 90)	130,7	нормальный	нормальное	хорошее
Визит 3 (День 114)	130,7	нормальный	нормальное	хорошее

Краткое описание:

Хроническое заболевание почек представляет собой прогрессирующее заболевание, характеризующееся снижением функции почек. У больных кошек наблюдается непредсказуемое течение заболевания с периодами стабильной функции почек до декомпенсации. Связанная с заболеванием азотемия и клинические признаки проявляются лишь поздно, когда поражено 75% и более ткани почки. Улучшения функции почек ожидать нельзя. Улучшения клинических признаков не ожидается из-за прогрессирования заболевания, если не проводить лечение почек.

10

15

К осложнениям, связанным с ХЗП, относятся системная гипертензия, вторичный почечный гиперпаратиреоз, гипокалиемия, анемия и метаболический ацидоз. Выявленные факторы риска снижения продолжительности жизни

больных с ХЗП включают повышение соотношения БКМ, креатинина в плазме, фосфата (измеряемого в пересчете на фосфор) или мочевины, высокое содержание лейкоцитов в крови, а также признаки анемии (низкий уровень гемоглобина и гематокрита). На сегодняшний день целями лечения больных с ХЗП являются:

- замедление прогрессирования заболевания (коррекция основной причины, стабилизация выявленных факторов риска, лечение сопутствующих осложнений)

- обеспечение качества жизни (минимизация клинических признаков)

В исследование были включены 9 кошек с легкой и умеренной азотемией (расширенная Стадия 2 IRIS и Стадия 3 IRIS). Для всех кошек, кроме кошки клинического случая 200-004 (данные по общему белку и БКМ после начала лечения не зарегистрированы), был подтвержден ожидаемый глюкозурический эффект велаглифлозина при лечении. Несмотря на диету, рекомендованную при заболеваниях почек, или фосфат-связывающие препараты (до скрининга пациент должен был оставаться стабильным на диете/фосфат-связывающих препаратах), никакой сопутствующей почечной терапии кошкам не назначалось.

Двух кошек досрочно исключили из исследования уже на 30-й день.

Поскольку этих кошек лечили лишь в течение короткого времени и у них было только одно из двух рекомендованных измерений соответствующих лабораторных параметров при лечении велаглифлозином, их дальнейшее обследование не проводилось.

- Клинический случай 200-003: 15-летний кастрированный европейский кот весом 3,9 кг на диете, рекомендованной при заболеваниях почек, на момент включения в исследование был диагностирован как имеющий хроническое заболевание почек на более поздней стадии ХЗП (Стадия 3 IRIS). К сожалению, кота отстранили досрочно из-за ухудшения однократного измерения лабораторных показателей (которое ожидается в Стадии 3 IRIS у кошек), несмотря на хорошее качество жизни, аппетит и питьевое поведение, улучшающееся до нормального уровня на фоне лечения велаглифлозином.

- Клинический случай 300-003: 13-летний кастрированный европейский кот весом 4,3 кг на диете, рекомендованной при заболеваниях почек, диагностирован как имеющий хроническое заболевание почек, Стадия 2 IRIS. По

5 словам владельца, на момент скринингового обследования аппетит и питьевое поведение были нормальными, а общее качество жизни было очень хорошим. У этой кошки были зарегистрированы зубная боль, анорексия и одонтокластические резорбтивные поражения (FORL) у животных из семейства кошачьих, которые лечились удалением/чисткой зубов под анестезией (анестезия, введение антибиотиков и обезболивающих препаратов) с последующим ранним (досрочным) отстранением пациента, несмотря на стабильные лабораторные показатели и отсутствие ухудшения оцениваемых клинических признаков.

10 У всех остальных кошек, получавших лечение в течение >90 дней, были доступны данные по крайней мере для двух временных точек лечения, и поэтому их оценивали. Прогрессирование заболевания, а также оценивание стадии IRIS в этом исследовании основывались на наиболее надежном биомаркере: креатинин в сыворотке.

15 Из оставшихся семи кошек у 3 кошек неожиданно наблюдалось снижение уровня креатинина в сыворотке на $\geq 10\%$ за период наблюдения. Улучшение уровня креатинина в сыворотке у этих кошек сопровождалось улучшением или стабильностью большинства соответствующих лабораторных показателей почек и/или клинических признаков. Стадия IRIS улучшилась на 20 одну категорию у одной из этих кошек, что крайне неожиданно на поздней стадии заболевания (стадия 3 -> стадия 2), поскольку ожидается прогрессирование заболевания. Это, в частности, подтверждает положительный эффект лечения велаглифлозином в дозе 1 мг/кг массы тела перорально один раз в день, поскольку кот не получал стандартного лечения почек.

25 У остальных кошек (4 кошки) наблюдалось стабильное состояние лабораторных показателей, связанных с ХЗП, (креатинин в сыворотке) и клинических признаков.

При пероральном применении велаглифлозина в дозе 1 мг/кг массы тела один раз в день осложнений ХЗП не наблюдалось.

30 Клинические признаки, связанные с ХЗП, либо оставались хорошими/стабильными, либо улучшались у большинства кошек. Особого улучшения клинических признаков у пациентов с ХЗП не ожидается, если не проводить лечение почек.

Следует предотвращать факторы риска прогрессирования ХЗП, к которым относятся уровни фосфатов в сыворотке, уровень калия в сыворотке, гематокрит, БКМ и артериальное давление. В этом исследовании были сделаны следующие наблюдения:

- 5 • Концентрация фосфора в сыворотке:

В литературе имеются убедительные доказательства того, что поддержание концентрации фосфора в плазме в пределах целевых показателей

Международного общества по изучению почек у пациентов с ХЗП улучшает продолжительность жизни. В этом исследовании 5 кошек получали диету с
10 низким содержанием фосфатов по сравнению с 4 кошками, получавшими стандартную диету. Во всех оцениваемых случаях в этом клиническом исследовании, независимо от применения диеты с низким содержанием фосфатов и/или фосфатсвязывающих средств, уровни фосфатов в сыворотке оставались в пределах лабораторного референсного диапазона значений на
15 протяжении всего исследования (за исключением одного измерения для клинического случая 200-001 в День 90), что указывает на благотворное влияние велаглифлозина на гомеостаз фосфора и, следовательно, на пользу у кошек с ХЗП.

• Уровни калия в сыворотке оставались в пределах референсного
20 диапазона значений у всех пролеченных кошек, что позволяет предположить предотвращение гипокалиемии, известного осложнения у кошек с ХЗП, путем перорального приема велаглифлозина в дозе 1 мг/кг массы тела один раз в день.

• Гематокрит контролировали для выявления анемии при заболеваниях
25 почек. Гематокрит оставался в пределах референсного диапазона значений у всех кошек, получавших пероральное лечение велаглифлозином в дозе 1 мг/кг массы тела, что указывает на эффект предотвращения анемии.

• Протеинурия оставалась в пределах референсного диапазона значений
30 < 0,33 у всех пациентов, что позволяет предположить предотвращение прогрессирования протеинурии пероральным приемом велаглифлозина в дозе 1 мг/кг массы тела один раз в день.

• Систолическое артериальное давление оставалось < 160 мм Нг в ходе исследования у всех кошек.

Заключение:

Велаглифлозин, вводимый перорально в дозе 1 мг/кг массы тела один раз в день кошачьим пациентам с ХЗП, стабилизировал или даже улучшал почечные параметры и клинические признаки у кошек со Стадией 2 и 3 IRIS ХЗП (например, улучшение БКМ у животного клинического случая 200-001, нормализация аппетита у животного клинического случая 200-006, питьевое поведение нормализовалось у животных клинических случаев 200-007, 400-004 и 300-008). Креатинин в сыворотке снизился у 3 кошек, что в одном случае даже привело к улучшению стадии IRIS: со стадии 3 до стадии 2 IRIS. У кошек с ХЗП улучшение клинических признаков, связанных с заболеванием, или улучшение лабораторных показателей почек даже до снижения стадии IRIS является весьма неожиданным. В частности, у нелеченых кошек и кошек на поздних стадиях заболевания ожидается ухудшение с течением времени из-за прогрессирующей патологии заболевания. Ни одна из кошек, оцениваемых в этом исследовании, не получала стандартного лечения почек (в случае диеты, рекомендованной при заболеваниях почек, или введения фосфатсвязывающих препаратов состояние пациента должно было быть стабильным уже при скрининговом обследовании), что подтверждает положительный эффект перорального приема велаглифлозина в дозе 1 мг/кг массы тела один раз в день у пациентов-животных из семейства кошачьих с ХЗП. Кроме того, факторы риска прогрессирования заболевания оставались стабильными и в пределах референтного диапазона (например, БКМ, артериальное давление, калий, фосфор и т. д.), что позволяет предположить профилактический эффект лечения велаглифлозином на прогрессирование заболевания и потенциальное поражение целевых органов.

ПРИМЕР 4 Поисковое клиническое полевое исследование на собаках с ХЗП, принадлежащих клиентам-владельцам

Принадлежащим клиентам-владельцам пациентам с диагнозом ХЗП, диагностированным посредством физикального осмотра и уровня биомаркеров, назначают перорально один раз в день велаглифлозин в дозе 0,05 мг/кг массы тела. В течение периода исследования масса тела, оценка состояния организма, уровни биомаркеров (креатинин и СДМА), протеинурия, наличие сопутствующих заболеваний и необходимость дальнейшего лечения регулярно проверяются во время визитов исследователя в исследовательский центр. Исследуемыми параметрами являются уровни креатинина и СДМА,

протеинурия, артериальное давление и состояние гидратации организма. Кроме того, наблюдаются такие переменные, как отсроченное начало почечной недостаточности, время выживания пациентов-собак, прогрессирование стадии IRIS и связанная с почками смертность и/или заболеваемость. Результаты исследования подтверждают благоприятное влияние на функцию почек и задержку прогрессирования заболевания.

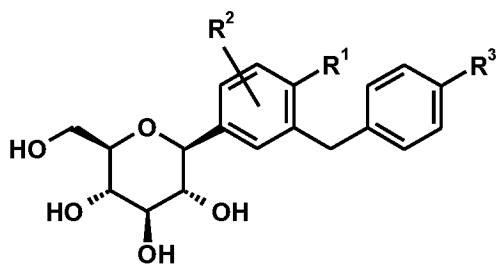
Ссылки

- (1) Dekkers and Gansevoort, *Nephrol Dial Transplant* (2020) 35: i33–i42
- (2) EP 3 508 222
- 10 (3) Wheeler et al., *Diabetes Ther* (2020) 11:2757–2774
- (4) WO 2014/016381
- (5) WO 2017/032799
- (6) WO 2021/092341

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Один или несколько ингибиторов SGLT-2 или их фармацевтически приемлемые формы для применения в способе профилактики и/или лечения
5 одного или нескольких заболеваний почек у млекопитающего, отличного от человека, предпочтительно хищного млекопитающего, более предпочтительно кошки или собаки.
2. Один или несколько ингибиторов SGLT-2 или их фармацевтически приемлемые формы для применения по п. 1, где одно или несколько заболеваний
10 почек выбраны из группы, состоящей из таких как: дисплазия почек, гломеруллопатия, поликистозная болезнь почек, амилоидоз, тубулонефрит / тубулоинтерстициальный нефрит (ТИН), острое заболевание почек, хроническое заболевание почек.
3. Один или несколько ингибиторов SGLT-2 или их фармацевтически приемлемые формы для применения по п. 2, где одно или несколько заболеваний
15 почек выбраны из группы, состоящей из таких как: острое заболевание почек, хроническое заболевание почек.
4. Один или несколько ингибиторов SGLT-2 или их фармацевтически приемлемые формы для применения по п. 3, где одно или несколько заболеваний
20 почек выбраны из группы, состоящей из таких как: хроническое заболевание почек.
5. Один или несколько ингибиторов SGLT-2 или их фармацевтически приемлемые формы для применения по любому из п.п. 1 - 4, где один или
25 несколько ингибиторов SGLT-2 представляют собой глюкопиранозил-замещенные производные бензола.
6. Один или несколько ингибиторов SGLT-2 или их фармацевтически приемлемые формы для применения по любому из п.п. 1 - 5, где один или
30 несколько ингибиторов SGLT-2 выбирают из группы, состоящей из таких как:

(1) глюкопиранозил-замещенное производное бензола формулы (1)



в которой R^1 обозначает циано, Cl или метил (наиболее предпочтительно циано);

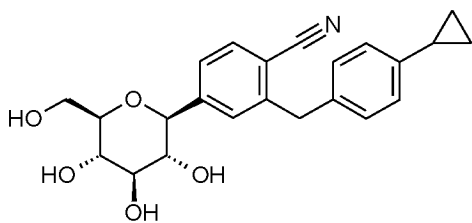
R^2 обозначает H, метил, метокси или гидроксид (наиболее предпочтительно H) и

R^3 обозначает циклопропил, водород, фтор, хлор, бром, йод, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, втор-бутил, изо-бутил, трет-бутил, 3-метил-бут-1-ил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, 1-гидрокси-циклопропил, 1-гидрокси-циклобутил, 1-гидрокси-циклопентил, 1-гидрокси-циклогексил, этинил, этокси, дифторметил, трифторметил, пентафторэтил, 2-гидроксид-этил, гидроксиметил, 3-гидрокси-пропил, 2-гидрокси-2-метил-проп-1-ил, 3-гидрокси-3-метил-бут-1-ил, 1-гидрокси-1-метил-этил, 2,2,2-трифтор-1-гидрокси-1-метил-этил, 2,2,2-трифтор-1-гидрокси-1-трифторметил-этил, 2-метокси-этил, 2-этокси-этил, гидроксид, дифторметилокси, трифторметилокси, 2-метилокси-этилокси, метилсульфонил, метилсульфинил, метилсульфонил, этилсульфинил, этилсульфонил, триметилсилил, (*R*)-тетрагидрофуран-3-илокси или (*S*)-тетрагидрофуран-3-илокси или циано;

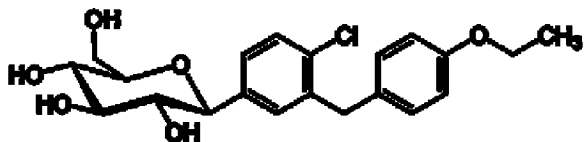
в которой R^3 предпочтительно выбирают из таких как: циклопропил, этил, этинил, этокси, (*R*)-тетрагидрофуран-3-илокси или (*S*)-тетрагидрофуран-3-илокси; и наиболее предпочтительно R^3 представляет собой циклопропил,

или его производное, в котором одна или несколько гидроксильных групп β -D-глюкопиранозильной группы ацилированы группами, выбранными из (C_{1-18} -алкил)карбонила, (C_{1-18} -алкил)оксикарбонила, фенолкарбонила и фенол-(C_{1-3} -алкил)-карбонила;

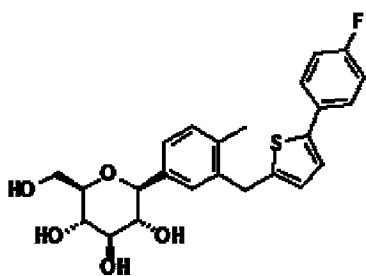
(2) Велаглифозин, представленный формулой (2):



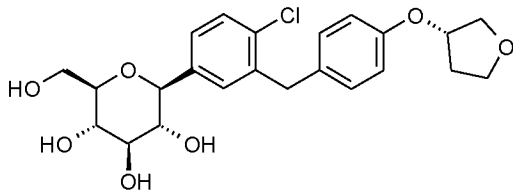
(3) Дапаглифлозин, представленный формулой (3):



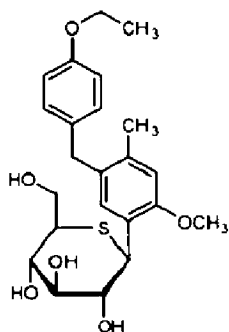
(4) Канаглифлозин, представленный формулой (4):



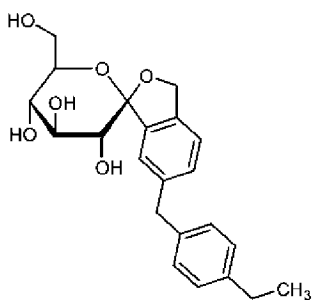
(5) Эмпаглифлозин, представленный формулой (5):



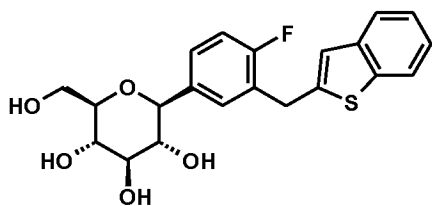
(6) Лузеоглифлозин, представленный формулой (6):



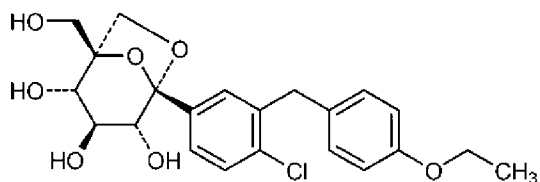
(7) Тофоглифлозин, представленный формулой (7):



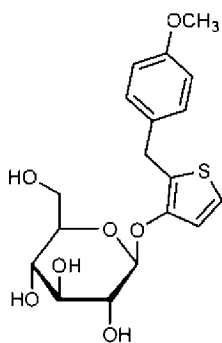
(8) Ипраглифлозин, представленный формулой (8):



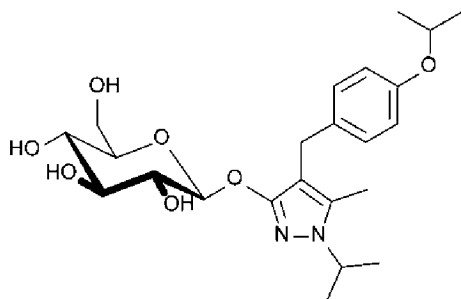
(9) Эртуглифлозин, представленный формулой (9):



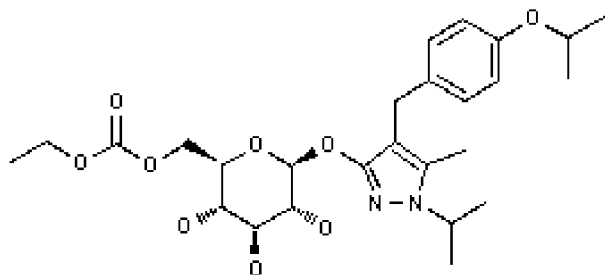
(10) Атиглифлозин, представленный формулой (10):



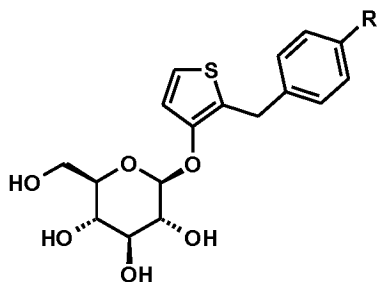
(11) Ремоглифлозин, представленный формулой (11):



(11A) Ремоглифлозина этабонат, представленный формулой (11A):

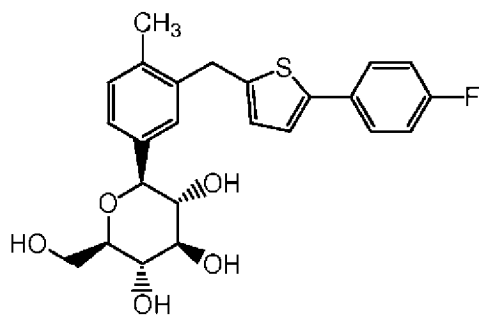


(12) производное тиофена формулы (12)

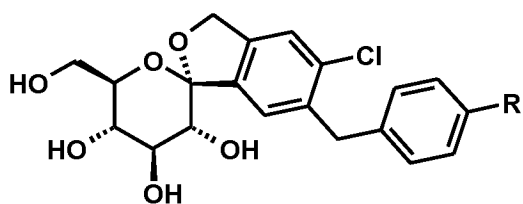


в которой R обозначает метокси или трифторметокси;

(13) 1-(β-D-глюкопиранозил)-4-метил-3-[5-(4-фторфенил)-2-тиенилметил]бензол, представленный формулой (13);

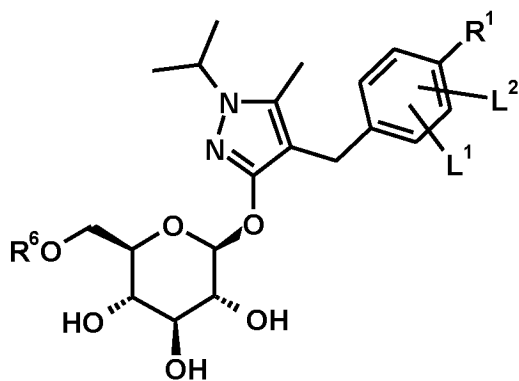


(14) спирокетальное производное формулы (14):



в которой R обозначает метокси, трифторметокси, этокси, этил, изопропил или трет-бутил;

(15) пиазол-О-глюкозидное производное формулы (15)



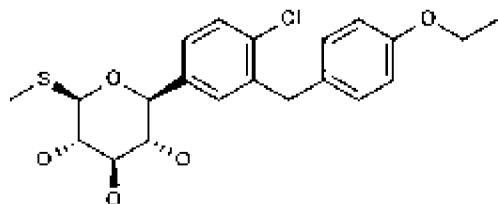
в которой

R¹ обозначает C₁₋₃-алкокси,

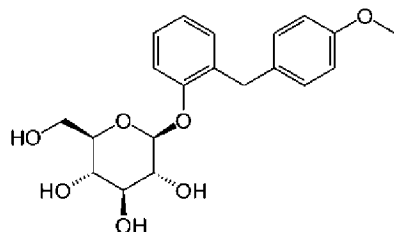
L¹, L² независимо один от другого обозначают H или F,

R⁶ обозначает H, (C₁₋₃-алкил)карбонил, (C₁₋₆-алкил)оксикарбонил, фенилоксикарбонил, бензилоксикарбонил или бензилкарбонил;

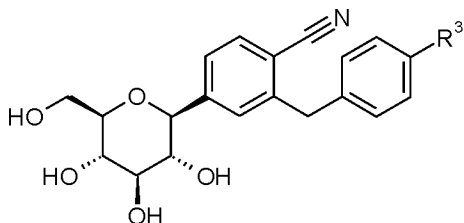
(16) Сотаглифлозин, представленный формулой (16):



(17) Серглифлозин, представленный формулой (17):



(18) соединение, представленное формулой (18):



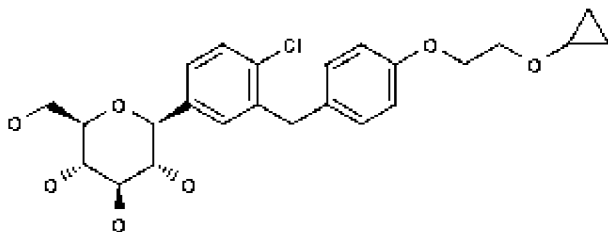
в которой

R³ обозначает циклопропил, водород, фтор, хлор, бром, йод, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, втор-бутил, изо-бутил, трет-бутил, 3-метил-бут-1-ил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, 1-гидрокси-

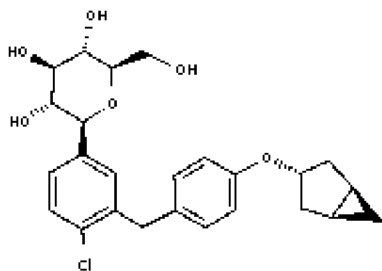
циклопропил, 1-гидрокси-циклобутил, 1-гидрокси-циклопентил, 1-гидрокси-циклогексил, этинил, этокси, дифторметил, трифторметил, пentaфторэтил, 2-гидроксил-этил, гидроксиметил, 3-гидрокси-пропил, 2-гидрокси-2-метил-проп-1-ил, 3-гидрокси-3-метил-бут-1-ил, 1-гидрокси-1-метил-этил, 2,2,2-трифтор-1-гидрокси-1-метил-этил, 2,2,2-трифтор-1-гидрокси-1-трифторметил-этил, 2-метокси-этил, 2-этокси-этил, гидроксид, дифторметилокси, трифторметилокси, 2-метилокси-этилокси, метилсульфанил, метилсульфинил, метилсульфонил, этилсульфинил, этилсульфонил, триметилсилил, (*R*)-тетрагидрофуран-3-илокси или (*S*)-тетрагидрофуран-3-илокси или циано, и в которой R³ предпочтительно выбирают из таких как: циклопропил, этил, этинил, этокси, (*R*)-тетрагидрофуран-3-илокси или (*S*)-тетрагидрофуран-3-илокси; и R³ наиболее предпочтительно представляет собой циклопропил,

или его производное, в котором одна или несколько гидроксильных групп β-D-глюкопиранозильной группы ацилированы группами, выбранными из (C₁₋₁₈-алкил)карбонила, (C₁₋₁₈-алкил)оксикарбонила, фенилкарбонила и фенил-(C₁₋₃-алкил)-карбонила;

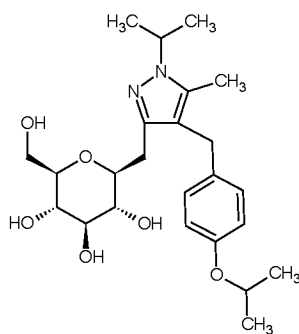
(19) Бексаглифлозин, представленный формулой (19):



(20) Янаглифлозин, представленный формулой (20):



(21) Ронглифлозин, представленный формулой (21):



(22) Ванпаглифлозин.

7. Один или несколько ингибиторов SGLT-2 или их фармацевтически приемлемые формы для применения по любому из п.п. 1 - 6, где их фармацевтически приемлемая форма представляет собой кристаллический комплекс между одним или несколькими ингибиторами SGLT2 и одной или несколькими аминокислотами, предпочтительно пролином, более предпочтительно L-пролином; и наиболее предпочтительно представляет собой сокристалл одного или нескольких ингибиторов SGLT2, L-пролина и кристаллизационной воды.

10

8. Один или несколько ингибиторов SGLT-2 или их фармацевтически приемлемые формы для применения по любому из п.п. 1 - 7, где млекопитающее, отличное от человека, предпочтительно хищное млекопитающее, более предпочтительно кошка или собака, представляет собой пациента-млекопитающее, отличное от человека, нуждающееся в такой профилактике и/или лечении; предпочтительно пациента-хищное млекопитающее, нуждающееся в такой профилактике и/или лечении, и более предпочтительно представляет собой пациента-кошку или пациента-собаку, нуждающуюся в такой профилактике и/или лечении, даже более предпочтительно пациента-кошку, не страдающую диабетом, или пациента-собаку, не страдающую диабетом, нуждающуюся в такой профилактике и/или лечении.

20

9. Один или несколько ингибиторов SGLT-2 или их фармацевтически приемлемые формы для применения по любому из п.п. 1 - 8, где один или

несколько ингибиторов SGLT-2 вводят перорально, парентерально, внутривенно, подкожно или внутримышечно, предпочтительно перорально.

5 10. Один или несколько ингибиторов SGLT-2 или их фармацевтически приемлемые формы для применения по любому из п.п. 1 - 9, где один или несколько ингибиторов SGLT-2 следует вводить в дозе от 0,01 мг/кг массы тела до 10 мг/кг массы тела, предпочтительно в дозе от 0,01 мг/кг массы тела до 5 мг/кг массы тела, более предпочтительно в дозе от 0,01 мг/кг массы тела до 4 мг/кг массы тела, даже более предпочтительно в дозе от 0,01 мг/кг массы тела до 10 3 мг/кг массы тела, даже более предпочтительно в дозе от 0,01 мг/кг массы тела до 2 мг/кг массы тела, даже более предпочтительно в дозе от 0,01 мг/кг массы тела до 1 мг/кг массы тела, даже более предпочтительно в дозе от 0,01 мг/кг массы тела до 0,5 мг/кг массы тела, даже более предпочтительно в дозе от 0,01 мг/кг массы тела до 0,3 мг/кг массы тела, наиболее предпочтительно в дозе 0,05 15 мг/кг массы тела или 1,0 мг/кг массы тела.

11. Один или несколько ингибиторов SGLT-2 или их фармацевтически приемлемые формы для применения по любому из п.п. 1 - 10, где такой один или несколько ингибиторов SGLT2 или их фармацевтически приемлемых форм 20 следует вводить один раз в день или два раза в день.

12. Один или несколько ингибиторов SGLT-2 или их фармацевтически приемлемые формы для применения по любому из п.п. 1 - 11, где один или несколько ингибиторов SGLT2 представляют собой велаглифлозин, который 25 следует вводить в виде единственного ингибитора SGLT-2, предпочтительно перорально, более предпочтительно один или два раза в день в дозе от 0,01 мг/кг массы тела до 1 мг/кг массы тела, даже более предпочтительно в дозе от 0,01 мг/кг массы тела до 0,5 мг/кг массы тела, даже более предпочтительно в дозе от 0,01 мг/кг массы тела до 0,3 мг/кг массы тела, наиболее предпочтительно один 30 раз в день в дозе 0,05 мг/кг массы тела или 1,0 мг/кг массы тела.

13. Один или несколько ингибиторов SGLT-2 или их фармацевтически приемлемые формы для применения по п. 12, где велаглифлозин как единственный ингибитор SGLT-2 следует вводить перорально один раз в день в

дозе от 0,01 мг/кг массы тела до 1,0 мг/кг массы тела, предпочтительно в дозе 0,05 мг/кг массы тела или 1,0 мг/кг массы тела.

14. Один или несколько ингибиторов SGLT-2 или их фармацевтически приемлемые формы для применения по любому из п.п. 1 - 13, где один или несколько ингибиторов SGLT-2 следует вводить до, после или одновременно с введением одного или нескольких других активных фармацевтических ингредиентов, предпочтительно выбранных из группы, состоящей из таких как: другой ингибитор SGLT-2 или его фармацевтически приемлемая форма; один или несколько ингибиторов АПФ, таких как беназеприл, рамиприл или эналаприл; один или несколько блокаторов кальциевых каналов, таких как дилтиазем или амлодипин; один или несколько блокаторов рецепторов ангиотензина, таких как телмисартан; один или несколько сенсibilизаторов кальциевых каналов и/или положительных инотропов, таких как пимобендан и/или алкалоиды наперстянки; и/или одно или несколько связывающих фосфаты веществ, таких как хитозан.

15. Один или несколько ингибиторов SGLT-2 или их фармацевтически приемлемые формы для применения по любому из п.п. 1 - 14, где профилактический и/или терапевтический эффект характеризуется одним или более из следующих клинических и/или биохимических параметров:

- улучшение эффективности почек, характеризующееся снижением протеинурии, а также снижением и/или стабилизацией уровня СДМА в сыворотке и/или креатинина в сыворотке;
- увеличение выработки кетоновых тел в печени, характеризующееся повышением в плазме уровня 3-гидроксимасляной кислоты и/или соответствующих ацилкарнитинов, т.е. гидроксибутирилкарнитина, и повышением уровня в плазме одной или нескольких аминокислот с разветвленной цепью (например, валина, лейцина и изолейцина);
- улучшение кровяного давления;
- улучшение состояния гидратации;
- отсроченное начало почечной недостаточности, предпочтительно по крайней мере на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 или более месяцев, или задержка и/или остановка прогрессирования одного или нескольких почечных

заболеваний, в частности хронического заболевания почек, и/или улучшение стадии классификации одного или нескольких заболеваний почек, в частности ХЗП (например, со стадии III на стадию II);

- 5 - более длительное время выживания пациента-млекопитающего, отличного от человека, предпочтительно, по меньшей мере, на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 или более месяцев и/или более низкая связанная с почками смертность и/или заболеваемость;
- улучшение клинических признаков, таких как уменьшение полидипсии, полиурии, рвоты и/или сильной вялости (апатии);
- 10 - более высокое качество жизни.

16. Фармацевтическая композиция, содержащая один или несколько ингибиторов SGLT2 или их фармацевтически приемлемые формы по любому из п.п. 1 - 15 для применения по любому из пп. 1-15.