

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **201991119** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки
2019.11.29

(22) Дата подачи заявки
2017.11.08

(51) Int. Cl. *A61K 31/7048* (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)

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

(31) 62/420,062; 62/514,249

(32) 2016.11.10; 2017.06.02

(33) US

(86) PCT/EP2017/078577

(87) WO 2018/087132 2018.05.17

(71) Заявитель:

**БЁРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ
ИНТЕРНАЦИОНАЛЬ ГМБХ (DE)**

(72) Изобретатель:

**Фон Айнагтен Максимилиан, Брёдль
Ули Кристиан, Вёрле Ханс-Йюрген
(DE)**

(74) Представитель:

**Веселицкая И.А., 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 способам лечения или предотвращения хронического заболевания почек и сердечно-сосудистого заболевания у пациентов с хроническим заболеванием почек, включающим введение пациенту эмпаглифлозина.

A1

201991119

201991119

A1

**ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ, СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ И ЕЕ
ПРИМЕНЕНИЯ**

5

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к способам лечения или предотвращения хронического заболевания почек и сердечно-сосудистого заболевания у пациентов с хроническим заболеванием почек.

10

Предшествующий уровень техники

Хроническое заболевание почек (СКД), также известное как хроническая болезнь почек, является прогрессивной потерей функции почек на протяжении месяцев или лет. Симптомы ухудшения функции почек являются

15

неспецифическими, и хроническая почечная недостаточность чаще всего диагностируется во время обследования людей, подверженных риску, связанному с проблемами почек. СКД является чрезвычайно распространенным заболеванием, поражая более чем одного из десяти индивидуумов во всем мире. Хроническое заболевание почек может быть идентифицировано по анализу крови, например, на креатинин. Повышенные уровни креатинина указывают на более низкую скорость клубочковой фильтрации и, как следствие, сниженную способность почек выводить конечные продукты обмена.

20

СКД было классифицировано на 5 стадий, где стадия 1 представляет собой повреждение почки с нормальной GFR (мл/мин/1,73 м²) ≥ 90 ; стадия 2

25

представляет собой повреждение почки с незначительным снижением GFR (GFR 60–89); стадия 3 характеризуется умеренным уменьшением GFR (GFR 30–59); стадия 4 представляет собой значительное снижение GFR (GFR 15–29); и стадия 5 представляет собой почечную недостаточность (GFR <15 или диализ). Стадия

30

5 СКД часто называется терминальной стадией заболевания почек (ESRD) и является синонимом с устаревшими в настоящее время терминами хроническая почечная недостаточность (СКФ) или хроническая ренальная недостаточность (CRF).

Альбинурия также может быть признаком заболевания почек. Альбинурия была классифицирована на 3 категории, где категория A1 отображает отсутствие

альбуминурии с нормальным или незначительно повышенным уровнем альбумина; категория А2, которая отображает микроальбуминурию с умеренно повышенным альбумином; категория А3, которая отображает макроальбуминурию со значительно повышенным уровнем альбумина.

- 5 Не было продемонстрировано специфического способа лечения, который бы явным образом замедлял ухудшение хронического заболевания почек и тяжелая форма СКД требует почечно-заместительной терапии, что может включать проведение диализа, но в идеале представляет собой трансплантацию почки. Поскольку многие пациенты с СКД пациенту умрут вследствие сердечно-
- 10 сосудистого события (CV) перед достижением ESRD, то уменьшение риска CV является другой потребностью в лечении.
- Таким образом, существует неудовлетворенная медицинская потребность в способах, лекарственных средствах и фармацевтических композициях, способных замедлять ухудшение или прогрессирование хронического
- 15 заболевания почек и уменьшать риск CV событий у пациентов, в особенности пациентов с хроническим заболеванием почек.

Сущность изобретения

- Настоящее изобретение обеспечивает способ лечения или замедления
- 20 прогрессирования хронического заболевания почек у пациента с хроническим заболеванием почек, который включает введение пациенту эмпаглифлозина. В одном аспекте, способ дополнительно уменьшает риск смерти по причине сердечно-сосудистой патологии у пациента. В одном аспекте, способ дополнительно уменьшает риск смерти по любой причине у пациента. В одном
- 25 аспекте, способ дополнительно уменьшает риск госпитализации по любой причине у пациента. В дальнейшем аспекте, пациент имеет умеренное или тяжелое снижение функции почек или повышенные уровни альбуминурии, например, ≥ 200 мг/г.
- 30 В одном аспекте, настоящее изобретение также обеспечивает способ уменьшения риска хронического заболевания почек, который включает введение пациенту эмпаглифлозина. В одном аспекте, способ дополнительно уменьшает риск смерти по причине сердечно-сосудистой патологии у пациента. В одном аспекте, способ дополнительно уменьшает риск смерти по любой причине у

пациента. В одном аспекте, способ дополнительно уменьшает риск госпитализации по любой причине у пациента. В дальнейшем аспекте, пациент имеет умеренное или тяжелое снижение функции почек или повышенные уровни альбуминурии, например, ≥ 200 мг/г.

5

В одном аспекте, пациент имеет $eGFR \geq 20$ до <45 мл/мин/1,73 м². В одном аспекте, пациент имеет $eGFR \geq 20$ мл/мин/1,73 м² и соотношение альбумин/креатинин в моче (UACR) ≥ 200 мг/г. В одном аспекте, пациент имеет $eGFR \geq 45$ и <90 мл/мин/1,73 м² и соотношение альбумин/креатинин в моче (UACR) ≥ 200 мг/г.

10

В одном аспекте, пациента лечат с помощью ингибитора RAAS (Ренин-ангиотензин-альдостероновая система). В одном аспекте, пациента лечат с помощью ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (ACE) и/или блокатора рецепторов ангиотензина-II (ARB).

15

В одном аспекте, пациент получает стандартное лечение в соответствии с местным/международным руководством для лечения факторов риска СКД.

В одном аспекте, пациент представляет собой пациента без диабета. В одном аспекте, пациент представляет собой пациента с преддиабетом или пациента с сахарным диабетом 2 типа или 1 типа.

20

В одном аспекте, пациент представляет собой пациента без диабета и без преддиабета. В одном аспекте, пациент не имеет риска или имеет даже высокий риск сердечно-сосудистых событий. В одном аспекте, пациент не представляет собой пациента с хронической сердечной недостаточностью, в особенности не представляет собой пациента с HFrEF (сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса) и/или HFpEF (сердечная недостаточность с сохранённой фракцией выброса).

25

30

В одном аспекте, эмпаглифлозин вводят в дозе в диапазоне от 0,5 мг до 25 мг, например, от 1 мг до 25 мг, например, в дозе 10 мг или 25 мг. В одном аспекте, эмпаглифлозин вводят пациенту один раз в сутки.

Настоящее изобретение дополнительно обеспечивает эмпаглифлозин или фармацевтическую композицию, содержащую эмпаглифлозин, необязательно в комбинации с одним или несколькими другими терапевтическими средствами для применения в качестве лекарственного средства в любом из способов, описанных в настоящей заявке.

Настоящее изобретение дополнительно обеспечивает эмпаглифлозин или фармацевтическую композицию, содержащую эмпаглифлозин, необязательно в комбинации с одним или несколькими другими терапевтическими средствами для применения в способе лечения, предотвращения, замедления прогрессирования или уменьшения риска любого из заболеваний или состояний, описанных в настоящей заявке.

Настоящее изобретение дополнительно обеспечивает эмпаглифлозин или фармацевтическую композицию, содержащую эмпаглифлозин, необязательно в комбинации с одним или несколькими другими терапевтическими средствами для применения для приготовления лекарственного средства для применения в любом из способов, описанных в настоящей заявке.

В способах в соответствии с настоящим изобретением эмпаглифлозин необязательно вводят в комбинации с одним или несколькими другими терапевтическими средствами пациенту.

Дальнейшие аспекты настоящего изобретения становятся понятными для квалифицированного специалиста в данной области техники на основании описания, представленного выше и далее в настоящей заявке, и последующих примеров.

Определения

Термин "**активный компонент**" фармацевтической композиции в соответствии с настоящим изобретением обозначает SGLT2 ингибитор эмпаглифлозин в соответствии с настоящим изобретением. "Активный компонент также иногда в настоящей заявке обозначается как "активное вещество".

Термин "**индекс массы тела**" или "**ВМІ**" пациента-человека определяется как вес в килограммах, разделенный на квадрат роста в метрах, таким образом, что ВМІ имеет единицы кг/м².

- 5 Термин "**избыточный вес**" определяется как состояние, при котором индивидуум имеет ВМІ больше, чем или 25 кг/м², и меньше, чем 30 кг/м². Термины "избыточный вес" и "предожирение" используются взаимозаменяемо.

- 10 Термины "**ожирение**" или "**быть полным**" и подобные определяются как состояние, при котором индивидуум имеет ВМІ, равное или больше, чем 30 кг/м². В соответствии с определением ВОЗ, термин ожирение может быть классифицирован следующим образом: термин "ожирение I класса" представляет собой состояние, при котором ВМІ равно или больше, чем 30 кг/м², но ниже 35 кг/м²; термин "ожирение II класса" представляет собой состояние, при котором ВМІ равно или больше, чем 35 кг/м², но ниже 40 кг/м²; термин "ожирение III класса" представляет собой состояние, при котором ВМІ равно или больше, чем 40 кг/м².

- 20 Показатели ожирения включают, в частности экзогенное ожирение, гиперинсулинемическое ожирение, гиперплазматическое ожирение, гиперфизеальную тучность, гипоплазматическое ожирение, гипотиреоидное ожирение, гипоталамическое ожирение, симптоматическое ожирение, младенческое ожирение, ожирение верхней части туловища, алиментарное ожирение, гипогонадное ожирение, центральное ожирение, висцеральное ожирение, абдоминальное ожирение.

- 30 Термин "**висцеральное ожирение**" определяется как состояние, при котором соотношение окружностей талии и бёдер больше или равно 1,0 у мужчин и 0,8 у женщин. Оно определяет риск резистентности к инсулину и развития преддиабета.

Термин "**абдоминальное ожирение**" обычно определяется как состояние, при котором окружность талии равна > 40 дюймов или 102 см у мужчин, и равна > 35 дюймов или 94 см у женщин. По отношению к японской этнической

принадлежности или пациентам из Японии абдоминальное ожирение может быть определено как окружность талии ≥ 85 см у мужчин и ≥ 90 см у женщин (см., например, Исследовательский комитет для диагностики метаболического синдрома в Японии).

5

Термин **“эугликемия”** определяется как состояние, при котором субъект имеет концентрацию глюкозы натощак в крови в пределах нормы, больше, чем 70 мг/дл (3,89 ммоль/л) и меньше, чем 100 мг/дл (5,6 ммоль/л). Слово **“натощак”** имеет общепринятое значение в качестве медицинского термина.

10

Термин **“гипергликемия”** определяется как состояние, при котором субъект имеет концентрацию глюкозы натощак в крови выше нормального интервала, больше, чем 100 мг/дл (5,6 ммоль/л). Слово **“натощак”** имеет общепринятое значение в качестве медицинского термина.

15

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

20 Термин **“гипергликемия после приема пищи”** определяется как состояние, при котором у субъекта через 2 часа после приема пищи концентрация глюкозы в крови или концентрация в сыворотке больше, чем 200 мг/дл (11,11 ммоль/л).

25 Термин **“нарушение уровня глюкозы натощак”** или **“IFG”** определяется как состояние, при котором субъект имеет концентрацию глюкозы натощак в крови или концентрацию глюкозы в сыворотке натощак в диапазоне от 100 до 125 мг/дл (то есть от 5,6 до 6,9 ммоль/л), в особенности, больше, чем 110 мг/дл и меньше, чем 126 мг/дл (7,00 ммоль/л). Субъект с «нормальным уровнем глюкозы» имеет концентрацию глюкозы натощак меньше, чем 100 мг/дл, то есть
30 меньше, чем 5,6 ммоль/л.

Термин **“нарушение толерантности к глюкозе”** или **“IGT”** определяется как состояние, при котором у субъекта через 2 часа после приема пищи концентрация глюкозы в крови или концентрация в сыворотке больше, чем 140

мг/дл (7,78 ммоль/л) и меньше, чем 200 мг/дл (11,11 ммоль/л). Аномальную толерантность к глюкозе, то есть через 2 часа после приема пищи концентрацию глюкозы в крови или концентрацию глюкозы в сыворотке, можно измерять в виде уровня сахара в крови в мг глюкозы на дл плазмы через 2 часа после приема 75 г глюкозы после еды. Субъект с «нормальной толерантностью к глюкозе» имеет через 2 часа после приема пищи концентрацию глюкозы в крови или концентрацию глюкозы в сыворотке меньше, чем 140 мг/дл (7,78 ммоль/л).

Термин **“гиперинсулинемия”** определяется как состояние, при котором субъект с резистентностью к инсулину, с или без эугликемии, имеет концентрацию инсулина в сыворотке или плазме натощак или после приема пищи повышенную выше такого уровня нормальных, тощих индивидуумов без резистентности к инсулину, имеющих соотношение окружностей талии и бёдер $< 1,0$ (для мужчин) или $< 0,8$ (для женщин).

Термины "инсулин-сенсбилизация", "улучшение резистентности к инсулину" или "снижение резистентности к инсулину" являются синонимами и используются взаимозаменяемо.

Термин **“резистентность к инсулину”** определяется как состояние, при котором требуются уровни циркулирующего инсулина в избытке по отношению к нормальному ответу на нагрузку глюкозой для поддержания эугликемического состояния (Ford ES, *et al. JAMA. (2002) 287:356-9*). Способ определения резистентности к инсулину представляет собой эугликемический-

гиперинсулинемический фиксирующий тест. Соотношение инсулина к глюкозе определяют в объеме комбинированной техники инфузии инсулин-глюкоза. Резистентность к инсулину устанавливают, если абсорбция глюкозы находится ниже 25го перцентиля фоновой исследуемой популяции (определение ВОЗ).

Значительно менее трудоемкими, чем фиксирующий тест, являются так называемые минимальные модели, в которых, при осуществлении внутривенного теста на толерантность к глюкозе, концентрацию инсулина и глюкозы в крови измеряют в фиксированные временные интервалы и на основании этих значений рассчитывают резистентность к инсулину. При использовании этого способа, не

представляется возможным различить гепатическую и периферическую резистентность к инсулину.

5 Кроме того, резистентность к инсулину, ответ пациента с резистентностью к инсулину на лечение, чувствительность к инсулину и гиперинсулинемия может
быть количественно измерена путем оценивания “гомеостатической модели
оценки резистентности к инсулину (НОМА-IR)” шкалы, достоверного
индикатора резистентности к инсулину (Katsuki A, *et al.* Diabetes Care 2001; 24:
10 362-5). Дальнейшая ссылка приводится на способы определения НОМА-индекса
чувствительности к инсулину (Matthews *u др.*, *Diabetologia* 1985, 28: 412-19),
соотношение интактного проинсулина к инсулину (Forst *u др.*, *Diabetes* 2003,
52(Suppl,1): A459) и эугликемического клэмп-метода. Дополнительно, за
уровнями адипонектина в плазме можно мониторить в качестве потенциального
суррогата чувствительности к инсулину. Оценку резистентности к инсулину
15 согласно гомеостатической модели оценки (НОМА)-IR шкалы осуществляют
согласно формуле (Galvin P, *et al.* Diabet Med 1992;9:921-8):

НОМА-IR = [инсулин в сыворотке натощак (мкЕд/мл)] x [концентрация глюкозы
в плазме натощак (ммоль/л)/22,5]

20 Резистентность к инсулину может быть подтверждена у этих индивидуумов
путем расчета НОМА-IR шкалы. Для целей настоящего изобретения,
резистентность к инсулину определяется как клиническое состояние, при
котором индивидуум имеет НОМА-IR шкалу > 4,0 или НОМА-IR шкалу выше
25 верхнего предела нормы, как определяется в осуществляемых в лабораторных
условиях анализах глюкозы и инсулина.

30 Как правило, в обычной клинической практике используют другие параметры
для оценки резистентности к инсулину. Предпочтительно, используют
концентрацию триглицеридов у пациента, например, поскольку повышенные
уровни триглицеридов существенно коррелируют с наличием резистентности к
инсулину.

Особь, которые, вероятно, имеют резистентность к инсулину, представляют собой те особь, которые имеют два или больше следующих признаков: 1) избыточный вес или ожирение, 2) высокое кровяное давление, 3) гиперлипидемию, 4) один или несколько родственников первой степени родства с диагнозом IGT или IFG или диабет 2 типа.

Пациенты с предрасположенностью развития IGT или IFG или диабета 2 типа представляют собой тех пациентов, которые имеют зугликемию с гиперинсулинемией и являются, по определению, резистентными к инсулину. Типичный пациент с резистентностью к инсулину обычно имеет избыточный вес или ожирение. Если можно обнаружить резистентность к инсулину, то это является особенно существенным показанием наличия преддиабета. Следовательно, может возникнуть такая ситуация, что для поддержания гомеостаза глюкозы особь нуждается в 2-3 раза большем уровне инсулина по сравнению со здоровой особью, и это не приводит к каким-либо клиническим симптомам.

“Преддиабет” представляет собой общий термин, который относится к промежуточной стадии в интервале нормальная толерантность к глюкозе (NGT) и явный сахарный диабет 2 типа (T2DM), также обозначается как промежуточная гипергликемия. Следовательно, в одном аспекте настоящего изобретения, “преддиабет” диагностируется у индивидуума, если HbA1c составляет больше или равно 5,7% и меньше, чем 6,5%. В соответствии с другим аспектом настоящего изобретения, “преддиабет” представляет 3 группы индивидуумов, тех, у которых только нарушение толерантности к глюкозе (IGT), тех, у которых только нарушение глюкозы натощак (IFG) или тех, у которых оба IGT и IFG. IGT и IFG обычно имеют отличающиеся патофизиологические этиологии, тем не менее, также может существовать смешанное состояние с характерными признаками обеих патологий у пациентов. Следовательно, в другом аспекте настоящего изобретения пациент, у которого диагностировано наличие “преддиабета” представляет собой индивидуума с диагностированным IGT или диагностированным IFG или диагностированным обоими IGT и IFG. Согласно определению Американской диабетической ассоциации (ADA) и в

контексте аспекта настоящего изобретения пациент, у которого диагностировано наличие “преддиабета” представляет собой индивидуума с:

а) концентрацией глюкозы в плазме натощак (FPG) <100 мг/дл [1 мг/дл = $0,05555$ ммоль/л] и 2-х часовой концентрацией глюкозы в плазме (PG), измеренной с помощью 75-г орального теста толерантности к глюкозе (OGTT), находящейся в диапазоне ≥ 140 мг/дл и <200 мг/дл (то есть, IGT); или

б) концентрацией глюкозы в плазме натощак (FPG) в диапазоне ≥ 100 мг/дл и <126 мг/дл и 2-х часовой концентрацией глюкозы в плазме (PG), измеренной с помощью 75-г орального теста толерантности к глюкозе (OGTT) <140 мг/дл (то есть, IFG); или

в) концентрацией глюкозы в плазме натощак (FPG) в диапазоне ≥ 100 мг/дл и <126 мг/дл и 2-х часовой концентрацией глюкозы в плазме (PG), измеренной с помощью 75-г орального теста толерантности к глюкозе (OGTT), находящейся в диапазоне ≥ 140 мг/дл и <200 мг/дл (то есть, оба IGT и IFG).

Пациенты с “преддиабетом” являются индивидуумами, которые предрасположены к развитию диабета 2 типа. Преддиабет расширяет определение IGT для включения индивидуумов с уровнем глюкозы натощак в пределах выше диапазона нормы ≥ 100 мг/дл (J. W. Meigs, *et al.* Diabetes 2003; 52:1475-1484). Научные и медицинские основания для идентификации преддиабета в качестве серьезного нарушения здоровья изложены в официальном заключении под заглавием "The Prevention or Delay of Type 2 Diabetes" изданном совместно Американской диабетической ассоциацией и Национальным институтом диабета, заболеваний пищеварительной системы и почек (Diabetes Care 2002; 25:742-749).

Способы исследования **функционирования бета-клеток поджелудочной железы** являются сходными со способами, описанными выше для чувствительности к инсулину, гиперинсулинемии или резистентности к инсулину: Улучшение функции бета-клеток можно измерить, например, путем определения НОМА-индекса (оценка гомеостатической модели) для функции бета-клеток, НОМА-В, (Matthews *u др.*, Diabetologia 1985, 28: 412-19), соотношения интактного проинсулина к инсулину (Forst *u др.*, Diabetes 2003, 52(Suppl,1): A459), первой и второй фазы секреции инсулина после перорального

теста толерантности к глюкозе или теста толерантности к пище (Stumvoll и др., *Diabetes care* 2000, 23: 295-301), секреции инсулин/С-пептида после перорального теста толерантности к глюкозе или теста толерантности к пище, или путем использования гипогликемического клэмп-исследования и/или минимального моделирования после часто отбираемого внутривенного теста толерантности к глюкозе (*Stumvoll u др., Eur J Clin Invest* 2001, 31: 380-81).

Термин “**диабет 1 типа**” определяется как состояние, при котором субъект имеет, в присутствии аутоиммунитета на бета-клетки поджелудочной железы или инсулин, уровни глюкозы натощак или концентрацию глюкозы в сыворотке больше, чем 125 мг/дл (6,94 ммоль/л). Если осуществляют тест толерантности к глюкозе, то уровень сахара в крови диабетика буде превышать 200 мг глюкозы на дл (11,1 ммоль/л) плазмы через 2 часа после приема 75 г глюкозы на голодный желудок, в присутствии аутоиммунитета на бета-клетки поджелудочной железы или инсулин. В тесте толерантности к глюкозе, 75 г глюкозы перорально вводят тестируемому пациенту через 10-12 часов натощак и записывают уровень сахара в крови сразу после приема глюкозы и через 1 и 2 часа после ее приема. Присутствие аутоиммунитета на бета-клетки поджелудочной железы можно наблюдать путем обнаружения циркулирующих аутоантител к островковым клеткам [“сахарный диабет типа 1А ”], то есть, по меньшей мере один из: GAD65 [декарбоксилаза-65 глутаминовой кислоты], ICA [цитоплазма островковых клеток], IA-2 [интрацитоплазматический домен тирозин-фосфатаза-подобного белка IA-2], ZnT8 [цинк-транспортер-8] или анти-инсулин; или других признаков аутоиммунитета без присутствия типичных циркулирующих аутоантител [диабет типа 1В], то есть как обнаруживается путем биопсии или визуализации поджелудочной железы). Типично присутствует генетическая предрасположенность (например, HLA, *INS VNTR* и *PTPN22*), но это не всегда так.

Термин “**сахарный диабет 2 типа**” или “**T2DM**” определяется как состояние, при котором субъект имеет уровни глюкозы натощак или концентрацию глюкозы в сыворотке больше, чем 125 мг/дл (6,94 ммоль/л). Измерение значений глюкозы в крови является стандартной процедурой в общепринятом медицинском анализе. Если осуществляют тест толерантности к глюкозе, то

уровень сахара в крови диабетика будет превышать 200 мг глюкозы на дл (11,1 ммоль/л) плазмы через 2 часа после приема 75 г глюкозы на голодный желудок. В тесте толерантности к глюкозе, вводят 75 г глюкозы перорально тестируемому пациенту через 10-12 натощак и записывают уровень сахара в крови сразу после приема глюкозы и через 1 и 2 часа после ее приема. У здорового субъекта, уровень сахара в крови после приема глюкозы будет находиться в диапазоне от 60 до 110 мг на дл плазмы, меньше, чем 200 мг на дл через 1 час после приема глюкозы и меньше, чем 140 мг на дл через 2 часа. Если через 2 часа значение находится в диапазоне 140 и 200 мг, то это обозначается как аномальная толерантность к глюкозе.

Термин "**поздняя стадия сахарного диабета 2 типа**" включает пациентов с вторичной неэффективностью лекарственных средств, показаниями для инсулинотерапии и прогрессирования микро- и макрососудистых осложнений, например, диабетическая нефропатия, или ишемическая болезнь сердца (CHD).

Термин "**LADA**" ("латентный аутоиммунный диабет взрослых") относится к пациентам, которые имеют клинический диагноз диабет 2 типа, но у которых был обнаружен аутоиммунитет по отношению к бета-клеткам поджелудочной железы. Латентный аутоиммунный диабет взрослых (LADA) также известен как медленно прогрессирующий сахарный диабет 1 типа (T1DM), "мягкий" T1DM, инсулин-независимый 1 типа DM, 1 типа ½ DM, двойной диабет или антитело-положительный 2 типа DM (T2DM). LADA часто явно не определяют и, в отличие от T1DM, изредка или никогда не присутствует с существенной потерей веса и кетоацидоза вследствие быстрого прогрессирования поражения β-клеток.

Термин "**HbA1c**" относится к продукту неферментативной гликации В цепи гемоглобина. Это определение известно специалисту в данной области техники. При мониторинге лечения сахарного диабета, HbA1c значение является чрезвычайно важным. Так его продукция существенным образом зависит от уровня сахара в крови и жизни эритроцитов, HbA1c в значении "память сахара, содержащегося в крови" относится к среднему уровню сахара в крови за предшествующие 4-6 недель. Пациенты с диабетом, HbA1c значение у которых в обязательном порядке корректируется с помощью интенсивного лечения диабета

(то есть < 6,5 % общего гемоглобина в образце), значительно лучше защищены от диабетической микроангиопатии. Например, метформин самостоятельно обеспечивает среднее улучшение для HbA1c значения у диабетиков порядка 1,0 – 1,5 %. Это уменьшение HbA1C значения не является достаточным для всех диабетиков для достижения желательного целевого диапазона < 7 % или < 6,5 % и предпочтительно < 6 % HbA1c.

Термин "**недостаточный гликемический контроль**" или "неадекватный гликемический контроль" в объеме настоящего изобретения обозначает состояние, при котором у пациентов выявляются HbA1c значения выше 6,5 %, в особенности, выше 7,0 %, еще более предпочтительно выше 7,5 %, в особенности, выше 8 %.

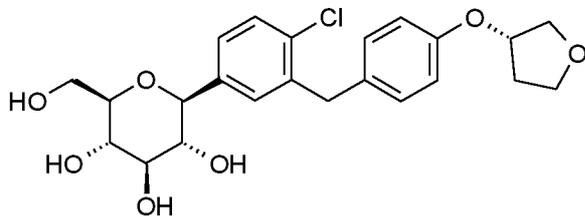
"**Метаболический синдром**", также называемый "синдром X" (при использовании в контексте метаболического нарушения), также называемый "дисметаболический синдром" представляет собой комплекс синдромов с основной характерной особенностью резистентности к инсулину (Laaksonen DE, *et al. Am J Epidemiol* 2002;**156**:1070-7). В соответствии с нормативами АТР III/NCEP (Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) *JAMA: Journal of the American Medical Association* (2001) **285**:2486-2497), диагностику метаболического синдрома проводят, если присутствуют три или больше следующих факторов:

1. Абдоминальное ожирение, определяемое как окружность талии > 40 дюймов или 102 см у мужчин, и > 35 дюймов или 94 см у женщин; или по отношению к японской этнической принадлежности или пациентам из Японии, определяемое как окружность талии \geq 85 см у мужчин и \geq 90 см у женщин;
2. Триглицериды: \geq 150 мг/дл
3. холестерин-ЛПВП < 40 мг/дл у мужчин
4. Кровяное давление \geq 130/85 мм рт. ст. (СКД \geq 130 или ДКД \geq 85)
5. Уровни глюкозы натощак \geq 100 мг/дл

NCER определения были утверждены (Laaksonen DE, *et al. Am J Epidemiol.* (2002) **156**:1070-7). Триглицериды и холестерин ЛПВП в крови также можно определить с помощью стандартных методов медицинского анализа и как описано, например, в Thomas L (Editor): "Labor und Diagnose", TH-Books Verlagsgesellschaft mbH, Frankfurt/Main, 2000.

В соответствии с обычно используемым определением, **гипертония** диагностируется, если систолическое кровяное давление (СКД) превышает значение 140 мм рт. ст. и диастолическое кровяное давление (ДКД) превышает значение 90 мм рт. ст.. Если пациент страдает от проявлений диабета, то ему в настоящее время рекомендуют, чтобы систолическое кровяное давление было снижено до уровня ниже 130 мм рт. ст. и диастолическое кровяное давление было снижено ниже 80 мм рт. ст.

Термин "**эмпглифлозин**" относится к SGLT2 ингибитору 1-хлор-4-(β-D-гликопираноз-1-ил)-2-[4-(*S*)-тетрагидрофуран-3-илокси)-бензол]-бензолу формулы



как описано, например, в WO 2005/092877. Способы синтеза описаны в литературе, например, WO 06/120208 и WO 2011/039108. В соответствии с настоящим изобретением, подразумевается, что определение эмпглифлозина также охватывает его гидраты, сольваты и его полиморфные формы, и его пролекарства. Благоприятная кристаллическая форма эмпглифлозина описана в WO 2006/117359 и WO 2011/039107, которые таким образом полностью включены в настоящую заявку в качестве ссылки. Эта кристаллическая форма обладает хорошими свойствами растворимости, которые предоставляют возможность хорошей биодоступности SGLT2 ингибитора. Кроме того, кристаллическая форма является физико-химически стабильной, и, следовательно, обеспечивает хорошую стабильность при хранении фармацевтической композиции. Предпочтительные фармацевтические

композиции, такие как твердые препараты для перорального введения, например, таблетки, описаны в WO 2010/092126, которая таким образом полностью включена в настоящую заявку в качестве ссылки.

5 Термины "**лечить**" и "лечение" включает терапевтическое лечение пациентов, которые имеют уже сформировавшееся указанное состояние, в особенности, в явной форме. Терапевтическое лечение может представлять собой симптоматическое лечение для облегчения симптомов специфического показателя или этиотропное лечение для реверсии или частичной реверсии состояний показателя или для остановки или замедления прогрессирования заболевания. Таким образом, композиции и способы согласно настоящему изобретению можно использовать, например, в качестве терапевтического лечения в течение периода времени, а также в качестве хронической терапии.

15 Термины "**профилактическое лечение**", "превентивное лечение" и "предотвращение" используются взаимозаменяемо и охватывают лечение пациентов с риском развития состояния, указанного в настоящей заявке ранее, таким образом уменьшая указанный риск.

20 Термин "**таблетка**" включает таблетки без оболочки и таблетки с одной или несколькими оболочками. Кроме того, "термин" таблетка включает таблетки, имеющие один, два, три или даже более слоев и таблетки с оболочкой, нанесенной под давлением, где каждый из вышеуказанных типов таблеток может быть без или с одной или несколькими оболочками. Термин "таблетка" также включает мини, растворяемые, жевательные, шипучие и перорально диспергируемые таблетки.

30 Термины "**фармакопея**" и "**фармакопей**" относятся к стандартным фармакопеям, таким как "USP 31–NF 26 through Second Supplement" (Фармакопейная конвенция Соединённых Штатов Америки, United States Pharmacopoeial Convention) или "European Pharmacopoeia 6.3" (European Directorate for the Quality of Medicines and Health Care, 2000-2009).

Термин **“хроническое заболевание почек (СКД)”** определяется как патология структуры и функции почек, которая присутствует более трех месяцев, с осложнениями для здоровья. СКД классифицируется на основании причины, категории GFR и категории альбуминурии (CGA).

5 СКД было классифицировано на 5 стадий, где стадия 1 представляет собой повреждение почки с нормальной GFR (мл/мин/1,73 м²) 90 или выше; стадия 2 представляет собой повреждение почки с незначительным снижением GFR (GFR 60–89); стадия 3 характеризуется умеренным уменьшением GFR (GFR 30–59); стадия 4 представляет собой значительное снижение GFR (GFR 15–29); и стадия 10 5 представляет собой почечную недостаточность (GFR <15 или диализ). Стадия 3 подразделяется на стадию 3А, которая характеризуется от слабого до умеренного снижения GFR (GFR 45-59), и стадию 3В, которая характеризуется от умеренного до тяжелого снижения (GFR 30-44).

15 Термин **“альбуминурия”** определяется как состояние, при котором в моче количество альбумина выше нормы. Альбуминурия может быть определена с помощью скорости экскреции альбумина (АЕР) и/или соотношения альбумину к креатину (АСР) в моче (также обозначается как UACR). Категории альбуминурии в СКД определяются следующим образом:

Категория	АЕР (мг/24 часов)	АСР (приблизительный эквивалент)		Величины
		(мг/ммоль)	(мг/г)	
A1	< 30	< 3	< 30	Нормальное до незначительно повышенного
A2	30-300	3-30	30-300	Умеренно повышенное
A3	>300	>30	>300	Значительно повышенное

20 Категория А1 отображает отсутствие альбуминурии, категория А2 отображает микроальбуминурию, категория А3 отображает макроальбуминурию.

Прогрессирование категории А1 обычно приводит к микроальбуминурии (А2), но также может непосредственно приводить к макроальбуминурии (А3).

25 Прогрессирование микроальбуминурии (А2) приводит к макроальбуминурии (А3).

Термин "eGFR" относится к расчётной скорости клубочковой фильтрации (GFR). GFR описывает скорость потока отфильтрованной жидкости через почки. Расчётная GFR может быть рассчитана на основании значений креатинина в сыворотке крови, например, используя уравнение Сотрудничества в области 5 эпидемиологии хронических заболеваний почек (СКД-ЕПИ), (также сокращается как(СКД-ЕПИ)сг), формулу Кокрофта-Голта или формулу при модификации диеты при заболеваниях почек (MDRD), все из них известны в данной области техники.

10 В соответствии с одним аспектом настоящего изобретения, расчётная скорость клубочковой фильтрации (eGFR) получают с помощью уравнения СКД-ЕПИ на основании значений креатинина в сыворотке крови, возраста, пола и расы:

$$GFR = 141 \times \min(S_{cr} / \kappa, 1)^{\alpha} \times \max(S_{cr} / \kappa, 1)^{-1,209} \times 0,993^{Age} \times 1,018$$
 [если особь женского пола] $\times 1,159$ [если темнокожий]

где:

S_{cr} представляет собой креатинин в сыворотке в мг/дл,

κ представляет собой 0,7 для особей женского пола и 0,9 для особей мужского пола,

20 α представляет собой -0,329 для особей женского пола и -0,411 для особей мужского пола,

\min указывает минимальное значение S_{cr} / κ или 1, и

\max указывает максимальное значение S_{cr} / κ или 1.

25 Для целей настоящего изобретения, степень почечной недостаточности у пациента определяется с помощью следующей расчётной скорости клубочковой фильтрации (eGFR):

Нормальная функция почек (СКД стадия 1): $eGFR \geq 90$ мл/мин/1,73 м²

30 Слабо выраженная почечная недостаточность (СКД стадия 2): $eGFR \geq 60$ до <90 мл/мин/1,73 м²

Умеренная почечная недостаточность (СКД стадия 3): $eGFR \geq 30$ до <60 мл/мин/1,73 м²

Тяжелая почечная недостаточность (СКД стадия 4): $eGFR \geq 15$ до <30 мл/мин/1,73 м²

Декомпенсированная почечная недостаточность (СКД стадия 5): eGFR <15 мл/мин/1,73 м²

5 В соответствии с настоящим изобретением умеренная почечная недостаточность может быть дополнительно разделена на две под-стадии:

Умеренная почечная недостаточность А (СКД 3А): eGFR ≥45 до <60 мл/мин/1,73 м²

Умеренная почечная недостаточность В (СКД 3В): eGFR ≥30 до <45 мл/мин/1,73 м²

10

Подробное описание изобретения

Кроме улучшения гликемического контроля и потери веса вследствие экскреции глюкозы с мочой, эмпаглифлозин проявляет диуретический эффект, уменьшает артериальную ригидность и прямо воздействует на сосуды (Cherney и др., 15 *Cardiovasc Diabetol.* 2014;13:28; Cherney и др., *Circulation.* 2014;129:587-597). В исследовании EMPA-REG OUTCOME™, было показано, что эмпаглифлозин уменьшает риск смерти по причине сердечно-сосудистой патологии, госпитализации в связи с сердечной недостаточностью и общую смертность у 20 пациентов с сахарным диабетом 2 типа и высоким сердечно-сосудистым риском (Zinman и др., *N Engl J Med.* 2015;373:2117-2128). Было обнаружено, что лечение с помощью эмпаглифлозина приводит к уменьшению артериального давления без клинически значимых изменений частоты сердечных сокращений, улучшая, таким образом, произведение частоты сердечных сокращений ЧСС на давление (RPP), суррогатный маркер потребности сердца в кислороде. Кроме того, было 25 обнаружено, что эмпаглифлозин не связан с клинически релевантной опосредованной рефlekсами активацией симпатической нервной системы, в отличие от повышения, наблюдаемого для диуретиков. Это может быть обусловлено тем, что измененные градиенты глюкозы и натрия в почках могут генерировать ингибирующий симпатическую нервную систему афферентный 30 почечный нервный сигнал. Отсутствие активации симпатической нервной системы может способствовать благоприятному сердечно-сосудистому и почечному профилю эмпаглифлозина (взаимосвязь сердце-почки). На основании клинических и неклинических исследований, включая механистические обсуждения, такие как влияние эмпаглифлозина на автономную сердечно-

сосудистую регуляцию человека, в настоящей заявке выше и в дальнейшем описывается применение эмпаглифлозина для лечения, предотвращения или замедления прогрессирования определенных заболеваний и состояний или уменьшения их риска, в особенности хронического заболевания почек и смерти по причине сердечно-сосудистой патологии у определенных пациентов.

В соответствии с одним вариантом осуществления, настоящее изобретение обеспечивает способ лечения, уменьшения риска или замедления прогрессирования хронического заболевания почек у пациента с хроническим заболеванием почек, который включает введение пациенту эмпаглифлозина.

В соответствии с одним вариантом осуществления, настоящее изобретение обеспечивает способ лечения, предотвращения, защиты от, уменьшения риска, замедления появления и/или замедления прогрессирования хронического заболевания почек у пациента с недиагностированной хронической сердечной недостаточностью, включающий введение пациенту эмпаглифлозина, где пациент представляет собой пациента без диабета. В особенности, этот вариант осуществления относится к способу лечения и/или замедления прогрессирования хронического заболевания почек у пациента. В соответствии с аспектом этого варианта осуществления, пациент представляет собой пациента со стадией 3, включая стадию 3a и/или 3b, хронического заболевания почек. В соответствии с другим аспектом этого варианта осуществления, пациент представляет собой пациента со стадией 4 хронического заболевания почек.

Хроническое заболевание почек (СКД), известное также как хроническая почечная недостаточность, представляет собой прогрессирующую утрату функции почек в течение нескольких месяцев или лет. Пациенты с болезнью почек, дисфункцией почек или повреждением почек могут включать пациентов с хронической почечной недостаточностью или нарушениями, которые могут быть классифицированы (если не указано иное) в соответствии со скоростью клубочковой фильтрации (GFR, мл/мин/1,73 м²) на стадии 5 заболевания: стадия 1 характеризуется нормальной GFR ≥ 90 плюс либо персистентная альбуминурия (например, UACR ≥ 30 мг/г) или известное структурное или наследственное заболевание почек; стадия 2 характеризуется слабым снижением GFR (GFR 60-

89), которое описывает слабое повреждение почек; стадия 3 характеризуется умеренным снижением GFR (GFR 30-59), которое описывает умеренное повреждение почек; стадия 4 характеризуется тяжелым снижением GFR (GFR 15-29), которое описывает тяжелое повреждение почек; и конечная стадия 5 характеризуется потребностью диализа или значением GFR < 15, которая описывает установившуюся декомпенсированную почечную недостаточность (терминальная стадия заболевания почек, ESRD).

Хроническое заболевание почек и его стадии (CKD 1-5) могут обычно характеризоваться или классифицироваться в соответствии с этим, например, таким образом, на основе наличия либо повреждения почек (альбинурии) или нарушенной расчетной скорости клубочковой фильтрации (GFR <60 [мл/мин/1,73 м²], с повреждением почек или без повреждения почек).

В общем случае, слабое повреждение почек в соответствии с настоящим изобретением соответствует стадии 2 хронического заболевания почек, умеренное повреждение почек в соответствии с настоящим изобретением в общем случае соответствует стадии 3 хронического заболевания почек, и тяжелое повреждение почек в соответствии с настоящим изобретением в общем случае соответствует стадии 4 хронического заболевания почек. Аналогичным образом, умеренное А повреждение почек в соответствии с настоящим изобретением в общем случае соответствует стадии 3А хронического заболевания почек и умеренное В повреждение почек в соответствии с настоящим изобретением в общем случае соответствует стадии 3В хронического заболевания почек.

В соответствии с вариантом осуществления, настоящее изобретение обеспечивает способ уменьшения риска смерти по причине сердечно-сосудистой патологии у пациента с хроническим заболеванием почек.

В соответствии с вариантом осуществления, настоящее изобретение обеспечивает способ уменьшения риска смерти по любой причине у пациента с хроническим заболеванием почек.

В соответствии с вариантом осуществления, настоящее изобретение обеспечивает способ уменьшения риска госпитализации у пациента с хроническим заболеванием почек.

- 5 В соответствии с вариантом осуществления, настоящее изобретение обеспечивает способ уменьшения риска госпитализации в связи с сердечной недостаточностью у пациента с хроническим заболеванием почек.

- 10 В соответствии с вариантом осуществления, настоящее изобретение обеспечивает способ уменьшения риска госпитализации по любой причине у пациента с хроническим заболеванием почек.

- 15 В соответствии с вариантом осуществления, настоящее изобретение обеспечивает способ уменьшения риска любой смерти по причине сердечно-сосудистой патологии (включая летальный удар, летальный инфаркт миокарда и внезапную смерть), не-летальный инфаркт миокарда (исключая бессимптомный инфаркт миокарда), не-летальный удар (так называемое 3-точечное MACE) у пациента с хроническим заболеванием почек.

- 20 В другом варианте осуществления, настоящее изобретение обеспечивает способ предотвращения, уменьшения риска или замедления появления сердечно-сосудистого события, который включает введение эмпаглифлозина, необязательно в комбинации с одним или несколькими другими терапевтическими средствами, пациенту с СКД. В одном варианте
- 25 осуществления, сердечно-сосудистое событие выбирают из смерти по причине сердечно-сосудистой патологии, не-летального инфаркта миокарда, не-летального удара, госпитализации в связи с нестабильной стенокардией и сердечной недостаточности, требующей госпитализации. В одном варианте
- 30 осуществления, смерть по причине сердечно-сосудистой патологии обусловлена летальным инфарктом миокарда или летальным ударом. В одном варианте осуществления, смерть по причине сердечно-сосудистой патологии обусловлена внезапной смертью или смертью вследствие сердечной недостаточности.

В одном варианте осуществления, настоящее изобретение обеспечивает способ лечения, уменьшения риска или замедления прогрессирования хронического заболевания почек и уменьшения риска смерти по причине сердечно-сосудистой патологии у пациента с хроническим заболеванием почек, который включает

5 введение пациенту эмпаглифлозина. В одном аспекте пациент имеет умеренное или тяжелое снижение функции почек или повышенные уровни альбуминурии, например, ≥ 200 мг/г.

В одном аспекте, пациент имеет $eGFR \geq 20$ до <45 мл/мин/1,73 м². В одном

10 аспекте, пациент имеет $eGFR \geq 20$ мл/мин/1,73 м² и соотношение альбумин/креатинин в моче (UACR) ≥ 200 мг/г. В одном аспекте, пациент имеет $eGFR \geq 45$ и <90 мл/мин/1,73 м² и соотношение альбумин/креатинин в моче (UACR) ≥ 200 мг/г.

15 В одном аспекте, пациента лечат с помощью ингибитора RAAS (Ренин-ангиотензин-альдостероновая система). В одном аспекте, пациента лечат с помощью ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (ACE) и/или блокатора рецепторов ангиотензина-II (ARB). В одном аспекте, пациент

20 получает стандартное лечение в соответствии с местным/международным руководством для лечения факторов риска СКД.

В одном аспекте, пациент представляет собой пациента без диабета. В одном аспекте, пациент представляет собой пациента с преддиабетом или пациента с сахарным диабетом 2 типа или 1 типа.

25 В одном аспекте, пациент представляет собой пациента без диабета и без преддиабета. В одном аспекте, пациент не имеет риска или имеет даже высокий риск сердечно-сосудистых событий. В одном аспекте, пациент не представляет собой пациента с хронической сердечной недостаточностью, в особенности не

30 представляет собой пациента с HFrEF (сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса) и/или HFpEF (сердечная недостаточность с сохранённой фракцией выброса).

В одном аспекте, эмпаглифлозин вводят в дозе в диапазоне от 1 мг до 25 мг, например, в дозе 10 мг или 25 мг. В другом аспекте, эмпаглифлозин вводят пациенту один раз в сутки.

- 5 В одном аспекте, эмпаглифлозин замедляет или задерживает время до первого проявления любого из следующих компонентов:
- CV смерть
 - продолжающееся снижение на 40% или больше для eGFR, например, посредством (CKD-EPI)cr
- 10 • возникновение ESRD, определенное либо путем
- непрерывной заместительной почечной терапии (диализ или пересадка почки) или
 - продолжительного eGFR <15 мл/мин/1,73 м² для пациентов с исходным значением eGFR ≥30 мл/мин/1,73 м² или eGFR <10 мл/мин/1,73 м² для
- 15 пациентов с исходным значением eGFR <30 мл/мин/1,73 м²

В другом аспекте, эмпаглифлозин замедляет или задерживает время до первого проявления прогрессирования заболевания почек, как определяется по одному или нескольким следующим параметрам:

- 20
- продолжающееся снижение на 40% или больше для eGFR, например, посредством (CKD-EPI)cr
 - продолжительное eGFR <10 мл/мин/1,73 м²
 - возникновение ESRD, определенное путем непрерывной заместительной почечной терапии (либо путем диализа или пересадки
- 25 почки) или
- почечная смерть

В другом аспекте, эмпаглифлозин замедляет или задерживает время до первого проявления любого из следующих компонентов: Появление

- 30
- Смерти по любой причине или госпитализации по любой причине
 - Госпитализации по любой причине
 - Смерти по любой причине

- eGFR (например, посредством (СКД-EPI)cr) уклон изменения относительно исходных значений
- Смерти по причине сердечно-сосудистой патологии или госпитализации в связи с сердечной недостаточностью

5

В одном аспекте, эмпаглифлозин замедляет или задерживает время до любого из следующих компонентов:

- Время до CV смерти, подтвержденное экспертизой
- Время до первого проявления продолжающегося снижения на 40% или больше для eGFR, подтвержденное экспертизой
- Время до первого возникновения ESRD, подтвержденное экспертизой
- Время до первой госпитализации в связи с застойной сердечной недостаточностью, подтвержденное экспертизой
- Время до первой госпитализации по любой причине
- Время до смерти по любой причине
- Время до первого 3-MACE (то есть, CV смерть, не-летальный MI, не-летальный удар), подтвержденное экспертизой
- Время до первого случая смерти по любой причине, продолжающегося снижения на 40% или больше для eGFR или возникновения ESRD, подтвержденное экспертизой
- Время до первого случая смерти по любой причине, продолжающегося снижения на 50% или больше для eGFR или возникновения ESRD, подтвержденное экспертизой
- Время до первого случая смерти по любой причине, продолжающегося снижения на 57% или больше для eGFR или возникновения ESRD, подтвержденное экспертизой
- Время до первого случая составной почечной конечной точки (продолжающееся снижение на 40% или больше для eGFR, возникновения ESRD), подтвержденное экспертизой
- Время до первого случая составной почечной конечной точки 2 (продолжающееся снижение на 50% или больше для eGFR, возникновения ESRD), подтвержденное экспертизой

- Время до первого случая составной почечной конечной точки 3 (продолжающееся снижение на 57% или больше для eGFR, возникновения ESRD), подтвержденное экспертизой
- 5 • Время до первого продолжающегося снижения на 57% или больше для eGFR, подтвержденное экспертизой
- Время до первого продолжающегося снижения на 50% или больше для eGFR, подтвержденное экспертизой
- Время до первого продолжающегося снижения на 30% или больше для eGFR, подтвержденное экспертизой
- 10 • Время до первого возникновения острой почечной недостаточности (вкл. AKI), подтвержденное экспертизой
- Время до первого возникновения AKI, подтвержденное экспертизой
- Время до начала DM, определенное как HbA1c $\geq 6,5\%$ или как диагностировано с помощью исследователя) у пациентов без DM, 15 определено как отсутствие в анамнезе DM и HbA1c $< 6,5\%$ на момент включения в исследование

20 В способах в соответствии с настоящим изобретением эмпаглифлозин необязательно вводят в комбинации с одним или несколькими другими терапевтическими средствами пациенту.

25 В соответствии с вариантом осуществления способов, как описано в настоящей заявке ранее и в дальнейшем, пациент представляет собой пациента без диабета, пациента с преддиабетом, пациента с сахарным диабетом 2 типа или пациента с сахарным диабетом 1 типа.

30 В соответствии с другим вариантом осуществления способов, как описано в настоящей заявке ранее и в дальнейшем, пациент представляет собой пациента с преддиабетом. В соответствии с аспектом этого варианта осуществления, пациент имеет HbA1c больше или равное 5,7% и меньше, чем 6,5%.

В соответствии с другим вариантом осуществления способов, как описано в настоящей заявке ранее и в дальнейшем, пациент представляет собой пациента с

преддиабетом или пациента без диабета. В соответствии с аспектом этого варианта осуществления, пациент имеет HbA1c меньше, чем 6,5%.

5 В соответствии с другим вариантом осуществления способов, как описано в настоящей заявке ранее и в дальнейшем, пациент представляет собой пациента без диабета, в особенности пациента без диабета и без преддиабета. В соответствии с аспектом этого варианта осуществления, пациент имеет HbA1c меньше, чем 5,7%.

10 В соответствии с другим аспектом, пациент без диабета не проявляет нарушенной толерантности к глюкозе (IGT), то есть пациент проявляет нормальную толерантность к глюкозе. Например, уровень глюкозы через 2 часа после приема пищи или концентрация глюкозы в плазме (PG) составляет меньше, чем 140 мг/дл (7,78 ммоль/л).

15 В соответствии с другим аспектом, пациент без диабета не проявляет нарушенной гликемии натощак в крови (IFG), то есть пациент проявляет нормальное содержание глюкозы в крови натощак. Например, содержание глюкозы в плазме крови натощак (FPG) составляет меньше, чем 100 мг/дл, то
20 есть меньше, чем 5,6 ммоль/л.

В особенности пациент без диабета не проявляет нарушенной гликемии натощак в крови (IFG) и не проявляет нарушенной толерантности к глюкозе (IGT), то есть пациент проявляет нормальную толерантность к глюкозе и нормальную
25 толерантность к глюкозе. Например, содержание глюкозы в плазме крови натощак (FPG) составляет меньше, чем 100 мг/дл, то есть меньше, чем 5,6 ммоль/л, и уровень глюкозы через 2 часа после приема пищи или концентрация глюкозы в плазме (PG) составляет меньше, чем 140 мг/дл (7,78 ммоль/л).

30 В соответствии с вариантом осуществления способов, как описано в настоящей заявке ранее и в дальнейшем, эмпаглифлозин вводят в дозе в интервале от 0,5 до 25 мг в сутки, например, от 1 до 25 мг в сутки, например, в дозе 1 мг, 2,5 мг, 5 мг, 7,5 мг, 10 мг или 25 мг в сутки пациенту. Введение эмпаглифлозина может осуществляться один или два раза в сутки, наиболее предпочтительно один раз в

сутки. Например, доза для введения один раз в сутки составляет 10 мг или 25 мг. Предпочтительным путем введения является пероральное введение.

5 В соответствии с предпочтительным аспектом настоящего изобретения, эмпаглифлозин вводят в дозе 10 мг в сутки пациенту.

В соответствии с другим предпочтительным аспектом настоящего изобретения, эмпаглифлозин вводят в дозе 25 мг в сутки пациенту.

10 Предпочтительно эмпаглифлозин вводят перорально пациенту один раз в сутки.

В одном варианте осуществления, пациенты в контексте настоящего изобретения могут включать пациентов с хронической сердечной недостаточностью, которые ранее не подвергались лечению с применением лекарственного средства для
15 лечения хронической сердечной недостаточности (пациенты, которые не принимали ранее лекарственного средства от сердечной недостаточности). Таким образом, в варианте осуществления, терапии, описанные в настоящей заявке, могут использоваться для пациентов, которые не принимали ранее
20 лекарственного средства от сердечной недостаточности.

20 В другом варианте осуществления, пациенты в контексте настоящего изобретения могут включать пациентов с хронической сердечной недостаточностью и с преддиабетом или с сахарным диабетом 2 типа (T2DM), которые ранее не получали лечения с применением противодиабетического
25 средства (пациенты, которые не принимали ранее T2DM лекарственного средства). Таким образом, в варианте осуществления, терапии, описанные в настоящей заявке, могут использоваться для пациентов, которые не принимали ранее T2DM лекарственного средства.

30 Кроме того, способы в соответствии с настоящим изобретением особенно пригодны для лечения пациентов с хронической сердечной недостаточностью и с инсулиновой зависимостью, то есть пациентов, которых лечат или в других случаях будут лечить или нуждаются в лечении инсулином или производным инсулина или заместителем инсулина или препаратом, содержащим инсулин или

его производное или заместитель. Эти пациенты включают пациентов с диабетом 2 типа и пациентов с диабетом 1 типа.

5 Кроме того, может быть обнаружено, что введение фармацевтической композиции в соответствии с настоящим изобретением приводит к отсутствию риска или к низкому риску гипогликемии. Следовательно, лечение или профилактика в соответствии с настоящим изобретением также благоприятно может быть возможно у тех пациентов, которые проявляют или имеют повышенный риск гипогликемии.

10 Путем введения эмпаглифлозина избыточная глюкоза в крови экскретируется через мочу пациента на основании SGLT2 ингибирующей активности, таким образом, что можно не получить прибавки в весе или даже уменьшить вес тела пациента. Следовательно, способы в соответствии с настоящим изобретением
15 благоприятно пригодны у тех пациентов с хронической сердечной недостаточностью, у которых было диагностировано одно или несколько состояний, выбранных из группы, включающей избыточный вес и ожирение, в особенности, ожирение I класса, ожирение II класса, ожирение III класса, висцеральное ожирение и абдоминальное ожирение. Дополнительно, способ в
20 соответствии с настоящим изобретением благоприятно пригоден для тех пациентов, которым противопоказано увеличение веса.

Если настоящее изобретение относится к пациентам, нуждающимся в лечении или предотвращении, то оно относится главным образом к лечению и
25 предотвращению у людей, но фармацевтическая композиция также может использоваться, соответственно, в ветеринарной медицине на млекопитающих. В объеме настоящего изобретения взрослые пациенты предпочтительно представляют собой людей в возрасте 18 лет или старше. Также в объеме настоящего изобретения, пациенты представляют собой подростков, то есть
30 людей в возрасте от 6 до 17 лет, например, от 10 до 17 лет, предпочтительно в возрасте от 13 до 17 лет.

В соответствии с вариантом осуществления настоящего изобретения, эмпаглифлозин вводят в комбинации с одним или несколькими другими

терапевтическими веществами пациенту. Комбинированное введение может быть одновременным, разделным или последовательным.

5 В одном варианте осуществления, активные вещества, которые показаны для лечения хронической сердечной недостаточности, выбирают из блокаторов рецепторов ангиотензина (ARB), ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ACE), ингибиторов рецепторов ангиотензина-неприлизина (ARNi), бета-блокаторов, антагонистов альдостерона (MRA), дигоксина, ивабрадина и диуретиков.

10 В одном варианте осуществления, противодиабетические вещества выбирают из метформина, сульфонилмочевин, натеглинида, репаглинида, PPAR-гамма агонистов, ингибиторов альфа-глюкозидазы, инсулина и аналогов инсулина, GLP-1 и GLP-1 аналогов и DPP-4 ингибиторов.

15 В одном варианте осуществления пациент получает стандартное лекарственное средство, предназначенное для пациентов с хронической сердечной недостаточностью. В одном аспекте этого варианта осуществления эмпаглифлозин вводят пациенту в комбинации с одним или несколькими активными веществами, которые показаны для лечения хронической сердечной
20 недостаточности. Например, эмпаглифлозин вводят в комбинации с одним или несколькими активными веществами, выбранными из группы, включающей блокаторы рецепторов ангиотензина (ARB), ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ACE), бета-блокаторы, антагонисты альдостерона, диуретики, ингибитор рецепторов ангиотензина-неприлизина (ARNi),
25 антагонисты минералокортикоидных рецепторов и ивабрадин. В соответствии с этим аспектом варианта осуществления, пациент представляет собой, например, пациента без диабета или пациента с преддиабетом.

30 Примерами блокаторов рецепторов ангиотензина II (ARB) являются телмисартан, кандесартан, валсартан, лосартан, ирбесартан, олмесартан, азилсартан и эпросартан; дозировка (и) некоторых из этих лекарственных средств являются такими, например, как указано ниже:

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

Примерами ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (АСЕ) являются беназеприл, каптоприл, рамиприл, лизиноприл, Моэксиприл, цилазаприл, хинаприл, каптоприл, эналаприл, беназеприл, периндоприл, фозиноприл и трандолаприл; дозировка (и) некоторых из этих лекарственных средств являются такими, например, как указано ниже:

- Беназеприл (Лотензин), 5 мг, 10 мг, 20 мг и 40 мг для перорального введения
- 20 • Каптоприл (Капотен), 12,5 мг, 25 мг, 50 мг и 100 мг в виде таблеток с насечкой для перорального введения
- Эналаприл (Вазотек), 2,5 мг, 5 мг, 10 мг и 20 мг таблетки для перорального введения
- Фозиноприл (Моноприл), для перорального введения в виде 10 мг, 20 мг и 25 40 мг таблеток
- Лизиноприл (Принивил, Зестрил), 5 мг, 10 мг и 20 мг таблетки для перорального введения
- Моэксиприл (Униваск), 7,5 мг и 15 мг для перорального введения
- Периндоприл (Ацеон), 2 мг, 4 мг и 8 мг дозировки для перорального введения
- 30 • Хинаприл (Аккуприл), 5 мг, 10 мг, 20 мг, или 40 мг хинаприла для перорального введения
- Рамиприл (Алтаце), 1,25 мг, 2,5 мг, 5, мг, 10 мг

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

Примерами бета-блокаторов являются ацебутолол, атенолол, бетаксолол, бисопролол, целипролол, метопролол, небиволол, пропранолол, тимолол и карведилол; дозировка (и) некоторых из этих лекарственных средств являются такими, например, как указано ниже:

- Ацебутолол (Сектрал), 200 или 400 мг ацебутолола в виде гидрохлоридной соли
- Атенолол (Тенормин), 25, 50 и 100 мг таблетки для перорального введения
- Бетаксолол (Керлон), 10-мг и 20-мг таблетки для перорального введения
- Бисопролол/гидрохлоротиазид (Зиак), 2,5/6 мг, 5/6,25 мг, 10/6,25 мг
- Бисопролол (Зебета), 5 и 10 мг таблетки для перорального введения
- Метопролол (Лопрессол, Топрол XL), 50- и 100-мг таблетки для перорального введения и в ампулах объемом 5 мл для внутривенного введения
- Пропранолол (Индерал), 10 мг, 20 мг, 40 мг, 60 мг и 80 мг таблетки для перорального введения
- Тимолол (Блокадрен), 5 мг, 10 мг или 20 мг тимолол малеата для перорального введения.

Примерами антагонистов альдостерона являются спиронолактон, эплеренон, канренон и финерон; дозировка (и) некоторых из этих лекарственных средств являются такими, например, как указано ниже:

- спиронолактон (например, Альдактон), 25 или 50 мг один раз в сутки или через день,
- эплеренон (например, Инспра), 25 или 50 мг один раз в сутки.

Примерами диуретиков являются буметанид, гидрохлоротиазид, хлорталидон, хлортиазид, гидрохлоротиазид, ксипамид, индапамид, фуросемид, пиретанид, торасемид, спиронолактон, эплеренон, амилорид и триамтерен; например, эти лекарственные средства представляют собой тиазидные диуретики, например, хлорталидон, НСТ, петлевые диуретики, например, фуросемид, торасемид или

калийсберегающие диуретики, например, эплеренон, или их комбинацию; дозировка (и) некоторых из этих лекарственных средств являются такими, например, как указано ниже:

- Амилорид (Мидамор), 5 мг безводного амилорид HCl
- 5
- Буметанид (Бумекс), доступный в виде таблеток с насечкой, 0,5 мг (светло-зеленые), 1 мг (желтые) и 2 мг (персиковые) для перорального введения
 - Хлортиазид (Диурил),
 - Хлорталидон (Гигротон)
- 10
- Фуросемид (Лазикс)
 - Гидро-хлортиазид (Эзидрикс, Гилродиурил)
 - Индапамид (Лозол) и Спиринолактон (Альдактон)
 - Эплеренон (Инспра)
- 15
- Примером ингибитора рецепторов ангиотензина-неприлизина (ARNi) является комбинация валсартана и сакубитрила (Энтресто).
- Примером ингибирования I_f тока кардиостимулятора является ивабрадин (Прокоралан, Корланол).
- 20
- Примерами блокаторов кальциевых каналов являются амлодипин, нифедипин, нитрендипин, низолдипин, никардипин, фелодипин, лацидипин, ленкапипидин, манидипин, израдипин, нилвадипин, верапамил, галлопамил и дилтиазем.
- 25
- Примеры лекарственных средств, которые снижают кровяное давление, включают блокаторы рецепторов ангиотензина II (ARB), ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ACE), бета-блокаторы, диуретики и блокаторы кальциевых каналов.
- 30
- В другом аспекте этого варианта осуществления пациент представляет собой пациента с сахарным диабетом 2 типа и эмпаглифлозин вводят пациенту в комбинации с одним или несколькими активными веществами, которые показаны для лечения хронической сердечной недостаточности и в комбинации с одним или несколькими противодиабетическими веществами.

- Противодиабетические вещества включают метформин, сульфонилмочевины, натеглинид, репаглинид, PPAR-гамма агонисты, ингибиторы альфа-глюкозидазы, инсулин и аналоги инсулина, GLP-1 и GLP-1 аналоги и DPP-4 ингибиторы. Их примерами являются метформин и DPP-4 ингибиторы, такие как ситаглиптин, саксаглиптин и линаглиптин. Активные вещества, которые показаны для лечения хронической сердечной недостаточности, включают блокаторы рецепторов ангиотензина (ARB), ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ACE), бета-блокаторы, антагонисты альдостерона и диуретики.
- 5
- 10 Следовательно, в соответствии с одним аспектом способов в соответствии с настоящим изобретением эмпаглифлозин вводят в комбинации с линаглиптином пациенту. Пациент в соответствии с этим аспектом представляет собой, в особенности, пациента с сахарным диабетом 2 типа. Предпочтительными дозами являются, например, 10 мг эмпаглифлозина один раз в сутки и 5 мг
- 15 линаглиптина один раз в сутки.
- Следовательно, в соответствии с другим аспектом способов в соответствии с настоящим изобретением эмпаглифлозин вводят в комбинации с гидрохлоридом метформина пациенту. Пациент в соответствии с этим аспектом представляет собой, в особенности, пациента с сахарным диабетом 2 типа.
- 20 Предпочтительными дозами являются, например, 10 мг эмпаглифлозина один раз в сутки или 5 мг эмпаглифлозина два раза в сутки и 500 мг, 850 мг или 1000 мг гидрохлорида метформина два раза в сутки.
- 25 В одном аспекте этого варианта осуществления, количество, дозировка и/или режим указанных лекарственных средств для лечения хронической сердечной недостаточности уменьшают в указанного пациента, и в то же время продолжают введение эмпаглифлозина. В другом аспекте этого варианта осуществления, количество, дозировка и/или режим указанных лекарственных средств для лечения сахарного диабета 2 типа уменьшают в указанного
- 30 пациента, и в то же время продолжают введение эмпаглифлозина. В еще другом аспекте этого варианта осуществления, количества, дозировки и/или режимы указанных лекарственных средств для лечения сахарного диабета 2 типа и указанных лекарственных средств для лечения хронической сердечной

недостаточности уменьшают в указанного пациента, и в то же время продолжают введение эмпаглифлозина.

5 В соответствии с примером этого аспекта, эмпаглифлозин вводят в комбинации с одним или несколькими активными веществами, выбранными из группы, включающей блокаторы рецепторов ангиотензина (ARB), ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ACE), бета-блокаторы, антагонисты альдостерона, диуретики, ингибитор рецепторов ангиотензина-неприлизина (ARNi), антагонисты минералокортикоидных рецепторов и ивабрадин в
10 комбинации с метформином или в комбинации с линаглиптином или в комбинации с метформином и линаглиптином.

Примеры активных веществ в вышеописанных группах известны квалифицированному специалисту в данной области техники, включая их
15 дозировки, схемы введения и составы препаратов.

В контексте настоящего изобретения термин метформин содержит гидрохлорид метформина в форме препарата для немедленного высвобождения, пролонгированного или замедленного высвобождения. Дозы гидрохлорида
20 метформина, которые вводят пациенту, в особенности составляют 500 мг до 2000 мг в сутки, например, 750 мг, 1000 мг, 1500 и 2000 мг в сутки.

Эмпаглифлозин и метформин могут вводить отдельно в двух различных дозированных формах или комбинироваться в одной дозированной форме.
25 Комбинированные дозированные формы эмпаглифлозина и метформина в виде препаратов с быстрым высвобождением описаны в WO 2011/039337 и известны, например, в виде SYNJARDI®. Комбинированные дозированные формы эмпаглифлозина и метформина, где эмпаглифлозин является частью препарата с быстрым высвобождением и метформин является частью препарата с
30 пролонгированным высвобождением, описаны в WO 2012/120040 и WO 2013/131967.

Предпочтительная доза линаглиптина для введения пациенту составляет 5 мг в сутки.

Эмпаглифлозин и линаглиптин могут вводиться отдельно в двух различных дозированных формах или комбинироваться в одной дозированной форме. Комбинированные дозированные формы эмпаглифлозина и линаглиптина описаны в WO 2010/092124 и известны, например, в виде GLYXAMBI®.

В настоящем изобретении подразумевается, что комбинации, композиции или введения в комбинации в соответствии с настоящим изобретением могут охватывать одновременное, последовательное или отдельное введение активных компонентов или ингредиентов.

В настоящем контексте, “комбинация” или “комбинированный” в объеме настоящего изобретения может включать, но не ограничиваясь только ими, фиксированные и нефиксированные (например, свободные) формы (включая наборы) и применения, такие как, например, одновременное, последовательное или отдельное применение компонентов или ингредиентов.

Комбинированное введение согласно настоящему изобретению можно осуществлять путем введения активных компонентов или ингредиентов совместно, таких как, например, путем их одновременного введения в одной единственной или в двух отдельных препаратах или дозированных формах. Альтернативно, введение можно осуществлять путем введения активных компонентов или ингредиентов последовательно, таких как, например, последовательно в двух отдельных препаратах или дозированных формах.

Для комбинированной терапии согласно настоящему изобретению, активные компоненты или ингредиенты можно вводить отдельно (что предполагает, что они приготовлены отдельно) или приготовленных вместе (что предполагает, что они приготовлены в одном и том же препарате или в одной и той же дозированной форме). Следовательно, введение одного элемента комбинации согласно настоящему изобретению можно осуществлять перед, одновременно с, или после введения другого элемента комбинации.

Если специально не указано иначе, комбинированная терапия может относиться к терапии первой линии, второй линии или третьей линии, или исходной или дополнительной комбинированной терапии или заместительной терапии.

- 5 Способы в соответствии с настоящим изобретением особенно пригодны для длительного лечения или профилактики заболеваний и/или состояний, как описано в настоящей заявке ранее и в дальнейшем. Термин "длительный", как используется в настоящей заявке ранее и в дальнейшем, указывает на лечение или введение пациенту в течение периода времени больше, чем 12
10 недель, предпочтительно больше, чем 25 недель, еще более предпочтительно больше, чем 1 год.

Фармацевтическая композиция, содержащая эмпаглифлозин, в соответствии с изобретением, может быть приготовлена в виде препарата для перорального или
15 парентерального (включая внутримышечное, подкожное и внутривенное) введение в жидкой или твердой форме или в форме, подходящей для введения путем ингаляции или вдувания. Предпочтительным является пероральное введение. Фармацевтическая композиция может быть приготовлена в форме
20 таблеток, гранул, мелких гранул, порошков, капсул, каплет, мягких капсул, пилюль, пероральных растворов, сиропов, сухих сиропов, жевательных таблеток, пастилок, шипучих таблеток, капель, суспензий, быстрорастворимых таблетки, пероральных быстро диспергирующихся таблеток, и др.

Фармацевтическая композиция и дозированные формы предпочтительно содержат один или несколько фармацевтически приемлемых носителей, который
25 должны быть "приемлемы" в значении совместимости с другими ингредиентами препарата и не вредными для его реципиента. Примеры фармацевтически приемлемых носителей известны специалисту в данной области техники.

Фармацевтические композиции и способы в соответствии с настоящим
30 изобретением проявляют благоприятные эффекты для лечения и предотвращения тех заболеваний и состояний, которые описаны в настоящей заявке ранее. Благоприятные эффекты могут наблюдаться, например, по отношению к эффективности, эффективной дозе, частоте дозирования,

фармакодинамическим свойствам, фармакокинетическим свойствам, меньшим побочным действиям, удобствам, комфортности и т.д.

5 Способы приготовления эмпаглифлозина известны специалисту в данной области техники. Благоприятно, соединения в соответствии с настоящим изобретением могут быть приготовлены, используя способы синтеза, как описано в литературе, включая патентные заявки, процитированные в данной заявке ранее. Предпочтительные способы приготовления описаны в WO 10 2006/120208 и WO 2007/031548. По отношению к эмпаглифлозину благоприятная кристаллическая форма описана в международной патентной заявке WO 2006/117359, которая таким образом полностью включена в настоящую заявку в качестве ссылки.

15 Дальнейшие варианты осуществления, характерные особенности и преимущества настоящего изобретения могут становиться очевидными из последующих примеров. Последующие примеры могут служить для иллюстрации, в качестве примера, принципов изобретения, не ограничивая его.

20 **Примеры**

Пример 1А: Лечение пациентов с хроническим заболеванием почек

25 Эмпаглифлозин вводили пациентам в рандомизированном, двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании с параллельными группами для сравнения лечения с применением эмпаглифлозина 10 мг один раз в сутки с плацебо в качестве дополнительной терапии к стандартному лечению у 30 пациентов с хроническим заболеванием почек. Продолжительность лечения пациентов предпочтительно охватывает долгосрочное лечение, например, в интервале от 30 до 48 месяцев.

30 Пациенты включают особей с наличием хронического заболевания почек с высоким риском кардиоренальных событий, определенных по меньшей мере по одному из следующих параметров:

А) Чрезвычайно высокие уровни альбуминурии (то есть, макроальбуминурия), определенные как $UACR \geq 200$ мг/г креатинина и/или

Б) Нарушение функции почек с расчетной $GFR < 45$ мл/мин/1,73 м².

5

Кроме того, пациенты включают тех пациентов, которые получали стабильную фоновую терапию с применением единственной RAS блокады (то есть, либо ACE-ингибитор или ARB с неизменной суточной дозой.

10 Комбинированная первичная конечная точка исследования представляет собой время до первого появления любого из следующих компонентов:

- CV смерть

- продолжающееся снижение на 40% или больше для eGFR (СКД-EPI)сг
- возникновение ESRD, определенное либо путем

15

- непрерывная заместительная почечная терапия (диализ или пересадка почки) или
- продолжительное $eGFR < 15$ мл/мин/1,73 м² для пациентов с исходным значением $eGFR \geq 30$ мл/мин/1,73 м² или $eGFR < 10$ мл/мин/1,73 м² для пациентов с исходным значением $eGFR < 30$ мл/мин/1,73 м²

20

Вторичная конечная точка определяется как время до первого появления любого из следующих компонентов: Появление

Смерти по любой причине или госпитализация по любой причине

Госпитализации по любой причине

25

Смерти по любой причине

eGFR (СКД-EPI)сг уклона изменения относительно исходных значений

Другими вторичными конечными точками были любые из следующих компонентов:

30

Время до CV смерти, подтвержденное экспертизой

Время до первого проявления продолжающегося снижения на 40% или больше для eGFR, подтвержденное экспертизой

Время до первого возникновения ESRD, подтвержденное экспертизой

- Время до первой госпитализации в связи с застойной сердечной недостаточностью, подтвержденное экспертизой
- Время до первой госпитализации по любой причине
- Время до смерти по любой причине
- 5 Время до первого 3-MACE (то есть, CV смерть, не-летальный MI, не-летальный удар), подтвержденное экспертизой
- Время до первого случая смерти по любой причине, продолжающегося снижения на 40% или больше для eGFR или возникновения ESRD, подтвержденное экспертизой
- 10 Время до первого случая смерти по любой причине, продолжающегося снижения на 50% или больше для eGFR или возникновения ESRD, подтвержденное экспертизой
- Время до первого случая смерти по любой причине, продолжающегося снижения на 57% или больше для eGFR или возникновения ESRD, подтвержденное экспертизой
- 15 Время до первого случая составной почечной конечной точки (продолжающееся снижение на 40% или больше для eGFR, возникновения ESRD), подтвержденное экспертизой
- Время до первого случая составной почечной конечной точки 2
- 20 (продолжающееся снижение на 50% или больше для eGFR, возникновения ESRD), подтвержденное экспертизой
- Время до первого случая составной почечной конечной точки 3
- (продолжающееся снижение на 57% или больше для eGFR, возникновения ESRD), подтвержденное экспертизой
- 25 Время до первого продолжающегося снижения на 57% или больше для eGFR, подтвержденное экспертизой
- Время до первого продолжающегося снижения на 50% или больше для eGFR, подтвержденное экспертизой
- Время до первого продолжающегося снижения на 30% или больше для eGFR, подтвержденное экспертизой
- 30 Время до первого возникновения острой почечной недостаточности (вкл. AKI), подтвержденное экспертизой
- Время до первого возникновения AKI, подтвержденное экспертизой

Время до начала DM определенное как HbA1c $\geq 6,5\%$ или как диагностировано с помощью исследователя) у пациентов без DM, определено как отсутствие в анамнезе DM и HbA1c $< 6,5\%$ на момент включения в исследование

5 **Пример 1В: Лечение пациентов с хроническим заболеванием почек**

Эмпаглифлозин вводили пациентам в рандомизированном, двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании с параллельными группами для сравнения лечения с применением эмпаглифлозина 10 мг один раз в сутки с плацебо в качестве дополнительной терапии к стандартному лечению у 10 пациентов с хроническим заболеванием почек. Продолжительность лечения пациентов предпочтительно охватывает долгосрочное лечение, например, в интервале от 30 до 48 месяцев.

Пациенты включают особей с наличием хронического заболевания почек с 15 высоким риском кардиоренальных событий, определенных по меньшей мере по одному из следующих параметров:

- А) Нарушение функции почек с расчетной GFR ≥ 20 и < 45 мл/мин/1,73 м² или
- 20 Б) Расчетная GFR ≥ 45 и < 90 мл/мин/1,73 м² и чрезвычайно высокие уровни альбуминурии (то есть, макроальбуминурия), определенные как UACR ≥ 200 мг/г креатинина

Кроме того, пациенты включают пациентов с фоновой терапией с клинически 25 подходящей дозой отдельно применяемой RAS блокады (то есть, либо ACE-ингибитор или ARB). Те участники исследования, для которых RAS блокада не рассматривается как показание (например, в связи с совместно применяемым лекарственным средством или сопутствующим заболеванием), или которые не могут переносить RAS блокаду, все еще могут быть подходящими для 30 включения в клиническое исследование, но причина, по которой не применяется блокада RAS, должна быть задокументирована.

Комбинированная первичная конечная точка исследования представляет собой время до первого появления любого из следующих компонентов:

- CV смерть
 - Прогрессирование почечного заболевания
 - продолжающееся снижение на 40% или больше для eGFR (CKD-EPI)cr
 - продолжительное eGFR <10 мл/мин/1,73 м²
- 5
- Возникновение ESRD, определенное путем непрерывной заместительной почечной терапии (либо путем диализа или пересадки почки) или
 - почечная смерть

10 Ключевая вторичная конечная точка определяется как время до первого появления любого из следующих компонентов: Появление

- Смерть по причине сердечно-сосудистой патологии или госпитализация в связи с сердечной недостаточностью;
- Госпитализация по любой причине; и

15 • Смерть по любой причине.

Другие вторичные исходы, которые будут включать индивидуальные компоненты первичного составного исхода:

- Прогрессирование почечного заболевания (как определено выше);
- 20
- Смерть по причине сердечно-сосудистой патологии.

Третичные оценки будут включать анализ всех рандомизированных пациентов согласно назначенному лечению для определения эффектов, обусловленных эмпаглифлозином, относительно плацебо во время назначенного периода лечения на:

- 25
- Прогрессирование почечного заболевания, суммарное и с ESRD и продолжительное $\geq 40\%$ снижение eGFR рассматриваются отдельно;
 - Годовой показатель изменения eGFR, суммарный и отдельно для 2 месяцев, для всех участников и отдельно в различных подразделениях (как указано ниже);
- 30
- Смертность от конкретных категорий причин, включая сердечно-сосудистую (например, коронарную смерть, внезапную кардиальную смерть [не известно, что она являлась коронарной], сердечную недостаточность, другие сердечные,

удар, и другие сосудистые) и не-сердечно-сосудистые (например, почечные, инфекции, злокачественное новообразование, другие медицинские и немедицинские) причины;

- 5 • Первичный основной результат составной и отдельно, годовой показатель изменения для GFR, для различных подразделений на основании оценок, осуществленных при визите рандомизации:
 - (а) Анамнез предшествующего заболевания (наличие отн. отсутствия): сахарный диабет*; сердечно-сосудистое заболевание; сердечную недостаточность; заболевание периферических артерий;
 - 10 (б) Характеристики участников исследования: возраст, пол, регион, артериальное давление, индекс массы тела;
 - (в) Лабораторные значения: HbA1c; eGFR; соотношение в моче альбумин:креатинин; гематокрит;
 - (г) Лекарственные средства: RAS блокада; бета-блокатор; диуретики;
- 15 • Основные сердечно-сосудистые события, определенные как составное из смерти по причине сердечно-сосудистой патологии, инфаркт миокарда, удар или госпитализация в связи с сердечной недостаточностью);
- Впервые выявленный сахарный диабет, определенные как клинический диагноз, инициирующие лечение для снижению глюкозы, или центральный HbA1c ≥ 48 ммоль/мл в по меньшей мере одном случае) среди участников исследования без диабета на момент включения в исследование*, суммарное и отдельное среды все тех, у которых была нормогликемия или “преддиабет”, 20 определенный как HbA1c < 39 [нормогликемия] или ≥ 39 до < 48 ммоль/мл [преддиабет], соответственно). *Диабет на момент включения в исследование определяется как пациент с описанным в анамнезе диабетом, применение 25 лекарственных средств для снижения глюкозы или исходный уровень HbA1c ≥ 48 ммоль/мл при визите рандомизации.

Пример 2: Фармацевтическая композиция и Дозированная форма

- 30 Последующий пример твердых фармацевтических композиций и дозированных форм для перорального введения служит в качестве более полной иллюстрации настоящего изобретения, не ограничивая его объема конкретным примером. Дальнейшие примеры композиций и дозированных форм для перорального введения, описаны в WO 2010/092126. Термин "активное вещество" обозначает

эмпаглифлозин в соответствии с настоящим изобретением, в особенности его кристаллическую форму, как описано в WO 2006/117359 и WO 2011/039107.

- 5 Таблетки, содержащие 2,5 мг, 5 мг, 10 мг или 25 мг активного вещества эмпаглифлозина. Количество ингредиентов представлено в мг на таблетку, покрытую плёночной оболочкой.

Активное вещество	2,5 мг/ на таблетку	5 мг/ на таблетку	10 мг/ на таблетку	25 мг/ на таблетку
Влажная грануляция				
Эмпаглифлозин	2,5000	5,000	10,00	25,00
Моногидрат лактозы	40,6250	81,250	162,50	113,00
Микрокристаллическая целлюлоза	12,5000	25,000	50,00	40,00
Гидроксипропилцеллюлоза	1,8750	3,750	7,50	6,00
Кроскармеллоза натрия	1,2500	2,500	5,00	4,00
Очищенная вода	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
Сухие добавки				
Микрокристаллическая целлюлоза	3,1250	6,250	12,50	10,00
Коллоидный диоксид кремния	0,3125	0,625	1,25	1,00
Стеарат магния	0,3125	0,625	1,25	1,00
Общее ядро	62,5000	125,000	250,00	200,00
Пленочное покрытие				
Система пленочного покрытия	2,5000	4,000	7,00	6,00
Очищенная вода	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
Всего	65,000	129,000	257,00	206,00

- 10 Подробности относительно приготовления таблеток, активного фармацевтического компонента, наполнителей и системы пленочного покрытия описаны в WO 2010/092126, в особенности, в Примерах 5 и 6, которая таким образом полностью включена в настоящую заявку в качестве ссылки.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения, уменьшения риска или замедления прогрессирования хронического заболевания почек у пациента с хроническим заболеванием почек, который включает введение пациенту эмпаглифлозина.
5
2. Способ по пункту 1, где способ дополнительно уменьшает риск смерти по причине сердечно-сосудистой патологии у пациента.
- 10 3. Способ по пункту 1, где способ дополнительно уменьшает риск смерти по любой причине у пациента.
4. Способ по пункту 1, где способ дополнительно уменьшает риск госпитализации по любой причине у пациента.
- 15 5. Способ по любому из пунктов 1 - 4, где пациент имеет от умеренного до тяжелого снижение функции почек.
6. Способ по любому из пунктов 1 - 5, где пациент имеет повышенные
20 уровни альбуминурии ≥ 200 мг/г.
7. Способ по любому из пунктов 1 - 6, где пациент имеет $eGFR \geq 20$ до < 45 мл/мин/1,73 м².
- 25 8. Способ по любому из пунктов 1 - 7, где пациент имеет $eGFR \geq 20$ мл/мин/1,73 м² и соотношение альбумин/креатинин в моче (UACR) ≥ 200 мг/г.
9. Способ по любому из пунктов 1 - 5, где пациент имеет $eGFR \geq 45$ и < 90 мл/мин/1,73 м² и соотношение альбумин/креатинин в моче (UACR) ≥ 200 мг/г.
30
10. Способ по любому из пунктов 1 - 9, где пациента лечат с помощью ингибитора RAAS.

11. Способ по любому из пунктов 1 - 10, где пациента лечат с помощью ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (АСЕ) и/или блокатора рецепторов ангиотензина-II (АРВ).
- 5 12. Способ по любому из пунктов 1 - 11, где пациент представляет собой пациента без диабета.
13. Способ по любому из пунктов 1 - 12, где пациент представляет собой пациента без диабета и без преддиабета.
- 10 14. Способ по любому из пунктов 1 - 13, где пациент представляет собой пациента с преддиабетом или пациента с сахарным диабетом 2 типа или 1 типа.
- 15 15. Способ по любому из пунктов 1 - 14, где эмпаглифлозин вводят в дозе в диапазоне от 1 мг до 25 мг.
16. Способ по любому из пунктов 1 - 15, где эмпаглифлозин вводят в дозе 10 мг или 25 мг.
- 20 17. Способ по любому из пунктов 1 - 16, где эмпаглифлозин вводят пациенту один раз в сутки.