



(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.05.12

(21) Номер заявки
201500996

(22) Дата подачи заявки
2014.04.03

(51) Int. Cl. **A61K 31/155** (2006.01)
A61K 31/522 (2006.01)
A61K 31/7048 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)

(54) СПОСОБЫ СНИЖЕНИЯ РИСКА СМЕРТИ ПО ПРИЧИНЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СМЕРТНОСТИ У ПАЦИЕНТА С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА ПУТЕМ ПРИМЕНЕНИЯ ЭМПАГЛИФЛОЗИНА

(31) 61/808,807; 2812016; 61/823,041;
61/835,809; 61/835,811; 61/942,301
(32) 2013.04.05; 2013.04.10; 2013.05.14;
2013.06.17; 2013.06.17; 2014.02.20

(33) US; CA; US; US; US; US

(43) 2016.04.29

(86) PCT/EP2014/056655

(87) WO 2014/161918 2014.10.09

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**БЁРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ
ИНТЕРНАЦИОНАЛЬ ГМБХ (DE)**

(72) Изобретатель:
**Брёдль Ули Кристиан (DE), Черни
Дейвид (CA), Дайбер Андреас, Фон-
Айнатген Максимилиан, Йоханзен
Одд-Эрик, Ким Габриэль Учжай,
Майоукс Эрик Вилльямс, Мюнцель
Томас (DE), Перкинс Брюс А. (CA),
Сальсали Афшин (US), Соулименлоу
Нима (CA), Вёрле Ханс-Юрген (DE)**

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

(56) WO-A1-2011039337
WO-A1-2012062698
WO-A1-2012107476
S. CERNEA ET AL.: "-Cell Protection and
Therapy for Latent Autoimmune Diabetes in Adults",

DIABETES CARE, vol. 32, no. suppl 2, 29 October
2009 (2009-10-29), pages S246-S252, XP055128102, ISSN:
0149-5992, DOI: 10.2337/dc09-S317, page S246, left-hand
column, paragraph 1 - page S247, middle column, paragraph
2, page S250, middle column, paragraph 2

DATABASE EMBASE [Online] ELSEVIER
SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL; October
2012 (2012-10), JELSING, J. (CORRESPONDENCE)
MAYOUX, E. ET AL.: "Empagliflozin, a novel
sodium glucose cotransporter-2 inhibitor, improves glucose
homeostasis and preserves pancreatic beta cell mass in db/
db mice", XP002726979, retrieved from STN, Database
accession no. 0050872772, abstract

& JELSING, J. (CORRESPONDENCE)
MAYOUX, E. ET AL.: "Empagliflozin, a novel
sodium glucose cotransporter-2 inhibitor, improves glucose
homeostasis and preserves pancreatic beta cell mass
in db/db mice", DIABETOLOGIA, (OCTOBER 2012),
VOL. 55, SUPP. SUPPL. 1, P. S317. MEETING INFO:
48TH ANNUAL MEETING OF THE EUROPEAN
ASSOCIATION FOR THE STUDY OF DIABETES, EASD
2012. BERLIN, GERMANY. 01 OCT 2012-05 OCT 2012,
ISSN: 0012-186X, October 2012 (2012-10)

DATABASE EMBASE [Online], ELSEVIER
SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL; June 2012
(2012-06), JELSING, JACOB (CORRESPONDENCE)
ET AL.: "The sodium glucose cotransporter-2 (SGLT-2)
inhibitor empagliflozin has a durable effect on the restoration
of glucose homeostasis by preserving beta-cell mass
in zucker diabetic fatty rats", XP002726980, retrieved
from STN, Database accession no. 0050781595, abstract
& JELSING, JACOB (CORRESPONDENCE) ET AL.:
"The sodium glucose cotransporter-2 (SGLT-2) inhibitor
empagliflozin has a durable effect on the restoration of
glucose homeostasis by preserving beta-cell mass in zucker
diabetic fatty rats", DIABETES, (JUNE 2012), VOL.
61, SUPP. SUPPL. 1, P. A261. ABSTRACT NUMBER:
1018-P. MEETING INFO: 72ND SCIENTIFIC SESSIONS
OF THE AMERICAN DIABETES ASSOCIATION.
PHILADELPHIA, PA, UNITED STATES. 08 JUN 2012-12
JUN 2012, ISSN: 0012-1797, September 2012 (2012-09)

(57) Изобретение относится к способу снижения риска смерти по причине сердечно-сосудистой патологии или сердечной недостаточности, требующей госпитализации, у пациента с сахарным диабетом 2 типа, в котором указанный пациент имеет сердечно-сосудистое заболевание или подвергается риску сердечно-сосудистого заболевания, отличающемуся тем, что эмпаглифлозин вводят пациенту орально в суточной дозировке 10 или 25 мг. Изобретение дополнительно относится к способу уменьшения риска смертности по всем летальным случаям за счет снижения риска

смерти по причине сердечно-сосудистой смертности у пациента с сахарным диабетом 2 типа и в котором указанный пациент имеет сердечно-сосудистое заболевание или подвергается риску сердечно-сосудистого заболевания, отличающемуся тем, что эмпаглифлозин вводят орально в суточной дозировке 10 или 25 мг.

035181 B1

035181 B1

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к способу снижения риска смерти по причине сердечно-сосудистой патологии или сердечной недостаточности, требующей госпитализации, у пациента с сахарным диабетом 2 типа, в котором указанный пациент имеет сердечно-сосудистое заболевание или подвергается риску сердечно-сосудистого заболевания, причем эмпаглифлозин вводят пациенту орально в суточной дозировке 10 или 25 мг. Настоящее изобретение дополнительно относится к способу уменьшения риска смертности по всем летальным случаям за счет снижения риска смерти по причине сердечно-сосудистой смертности у пациента с сахарным диабетом 2 типа, в котором указанный пациент имеет сердечно-сосудистое заболевание или подвергается риску сердечно-сосудистого заболевания, причем эмпаглифлозин вводят орально в суточной дозировке 10 или 25 мг.

Предшествующий уровень техники

Увеличивающееся распространение сахарного диабета 2 типа (T2DM) является большой проблемой глобального здравоохранения. Во всем мире существует более чем 220 млн пациентов с сахарным диабетом 2 типа, данные, которые по прогнозам повысятся до 2030 г. (Всемирная Организация Здравоохранения 2010; Международная диабетическая федерация 2010). В соответствии с данными Центров по контролю и профилактике заболеваний в США показатели сахарного диабета 2 типа утроились за последние 30 лет. В настоящее время диабетом болеют приблизительно 23,6 млн людей в США; другие 57 млн имеют предиабет. Предиабет повышает краткосрочный абсолютный риск сахарного диабета 2 типа в пять-шесть раз.

Сахарный диабет 2 типа представляет собой все в большей степени распространяющееся заболевание, которое вследствие высокой частоты осложнений приводит к существенному уменьшению средней продолжительности жизни. В связи со связанными с диабетом микрососудистыми осложнениями диабет 2 типа в настоящее время является наиболее частой причиной потери зрения во взрослом возрасте, почечной недостаточности и ампутаций в промышленно развитых странах. Дополнительно, наличие сахарного диабета 2 типа связано с двух-пятикратным увеличением риска сердечно-сосудистых заболеваний.

После продолжительного заболевания большинство пациентов с сахарным диабетом 2 типа будут в конечном итоге отказываться от пероральной терапии и становиться инсулинзависимыми с необходимостью ежедневных инъекций и многократных ежедневных измерений уровней глюкозы.

UKPDS (Британское проспективное исследование сахарного диабета) показало, что интенсивное лечение с помощью метформина, сульфонилмочевин или инсулина приводит только к ограниченному улучшению гликемического контроля (отличие по HbA1c ~0,9%). Дополнительно, даже у пациентов при интенсивном лечении ресурсы гликемического контроля существенно ухудшаются во времени и это обусловлено ухудшением функционирования β -клеток. Следовательно, многие пациенты с сахарным диабетом 2 типа остаются неадекватно лечеными, частично в связи с ограничениями в долговременной эффективности, переносимости и неудобного дозирования существующих антигипергликемических терапий.

Пероральные противодиабетические лекарственные средства, которые общепринято используются для терапии (таких как, например, первой- или второй-линии, и/или моно- или (изначальной или дополнительной) комбинированной терапии) включают, но не ограничиваясь только ими, метформин, сульфонилмочевины, тиазолидиндионы, глиниды, DPP-4 ингибиторы и ингибиторы α -глюкозидазы.

Высокая частота неблагоприятного исхода лечения является основным фактором высокого процента долгосрочных связанных с гипергликемией осложнений или хронических повреждений (включая микро- и макрососудистые осложнения, такие как, например, диабетическая нефропатия, ретинопатия или невропатия, или сердечно-сосудистые осложнения) у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

Следовательно, существует насущная медицинская потребность в способах с хорошей эффективностью по отношению к сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, в то же время проявляющие при этом улучшенный профиль безопасности.

Сущность изобретения

Настоящее изобретение относится к определенному SGLT-2 ингибитору, а именно к эмпаглифлозину для способа снижения риска смерти по причине сердечно-сосудистой патологии или сердечной недостаточности, требующей госпитализации, у пациента с сахарным диабетом 2 типа, в котором указанный пациент имеет сердечно-сосудистое заболевание или подвергается риску сердечно-сосудистого заболевания, причем эмпаглифлозин вводят пациенту орально в суточной дозировке 10 или 25 мг. Настоящее изобретение дополнительно относится к способу уменьшения риска смертности по всем летальным случаям за счет снижения риска смерти по причине сердечно-сосудистой смертности у пациента с сахарным диабетом 2 типа, в котором указанный пациент имеет сердечно-сосудистое заболевание или подвергается риску сердечно-сосудистого заболевания, причем эмпаглифлозин вводят орально в суточной дозировке 10 или 25 мг.

Настоящее изобретение также относится к способу, который предназначен для улучшения гликемического контроля и для уменьшения риска смерти по причине сердечно-сосудистой патологии или сердечной недостаточности, требующей госпитализации, у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает способ, в котором пациент представляет собой пациента с диабетом 2 типа и одним или более факторами сердечно-сосудистого риска, выбранными из А)-Г):

А) предшествующее или существующее сосудистое заболевание, выбранное из инфаркта миокарда, заболевания коронарной артерии, чрескожного коронарного вмешательства, шунтирования коронарной артерии, ишемического или геморрагического удара, застойной сердечной недостаточности и окклюзионной болезни периферических артерий,

Б) пожилой возраст ≥ 60 -70 лет и

В) один или несколько факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, выбранных из:

прогрессирующий сахарный диабет 2 типа длительностью > 10 лет,

гипертония,

ежедневное курение сигарет в настоящее время,

дислипидемия,

ожирение,

возраст ≥ 40 ,

метаболический синдром, гиперинсулинемия или резистентность к инсулину и

гиперурикемия, эректильная дисфункция, синдром поликистозных яичников, апноэ во время сна или сосудистое заболевание или кардиомиопатия в семейном анамнезе у ближайших родственников;

Г) один или несколько следующих:

подтвержденный анамнез инфаркта миокарда,

нестабильная стенокардия с задокументированным многососудистым коронарным заболеванием или положительным стресс-тестом,

многососудистое чрескожное коронарное вмешательство,

многососудистое шунтирование коронарной артерии (CABG),

ишемический или геморрагический удар в анамнезе,

окклюзионная болезнь периферических артерий.

В одном варианте осуществления пациент представляет собой пациента с сахарным диабетом 2 типа и с одним или несколькими факторами сердечно-сосудистого риска, выбранными из А)-Г):

А) предшествующее или существующее сосудистое заболевание, выбранное из инфаркта миокарда, заболевания коронарной артерии, чрескожного коронарного вмешательства, шунтирования коронарной артерии, ишемического или геморрагического удара, застойной сердечной недостаточности и окклюзионной болезни периферических артерий,

Б) пожилой возраст ≥ 60 -70 лет и

В) один или несколько факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, выбранных из:

прогрессирующий сахарный диабет 2 типа длительностью > 10 лет,

гипертония,

ежедневное курение сигарет в настоящее время,

дислипидемия,

ожирение,

возраст ≥ 40 ,

метаболический синдром, гиперинсулинемия или резистентность к инсулину и

гиперурикемия, эректильная дисфункция, синдром поликистозных яичников, апноэ во время сна или сосудистое заболевание или кардиомиопатия в семейном анамнезе у ближайших родственников;

Г) один или несколько следующих:

подтвержденный анамнез инфаркта миокарда,

нестабильная стенокардия с задокументированным многососудистым коронарным заболеванием или положительным стресс-тестом,

многососудистое чрескожное коронарное вмешательство,

многососудистое шунтирование коронарной артерии (CABG),

ишемический или геморрагический удар в анамнезе,

окклюзионная болезнь периферических артерий.

В одном варианте осуществления пациент имеет заболевание или риск развития сердечно-сосудистого заболевания, выбранного из инфаркта миокарда, удара, окклюзионной болезни периферических артерий.

В одном аспекте настоящего изобретения одно или несколько других, возможных дополнительных, терапевтических веществ выбирают из других противодиабетических веществ, активных веществ, которые снижают уровень сахара в крови, активных веществ, которые снижают уровень в крови общего холестерина, холестерина-ЛПНП, не-ЛПВП-холестерина и/или Lp(a), активных веществ, которые повышают уровень в крови холестерина-ЛПВП, активных веществ, которые снижают кровяное давление, активных веществ, которые показаны для лечения атеросклероза или ожирения, антитромбоцитарных средств, антикоагулянтов и агентов, которые защищают эндотелий сосудов. В одном варианте осуществления

другие 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. В одном варианте осуществления активные вещества, которые снижают кровяное давление, выбирают из блокаторов рецепторов ангиотензина (ARB), ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ACE), бета-блокаторов и диуретиков. В одном аспекте настоящее изобретение включает введение эмпаглифлозина в комбинации с одним или несколькими другими противодиабетическими веществами, выбранными из метформина, сульфонилмочевины, натеглинида, репаглинида, DPP-4 ингибитора, PPAR-гамма агониста, ингибитора альфа-глюкозидазы, инсулина или аналога инсулина, и GLP-1 или GLP-1 аналога. В одном аспекте настоящее изобретение включает введение эмпаглифлозина в комбинации с метформином. В одном аспекте настоящее изобретение включает введение эмпаглифлозина в комбинации с линаглиптином. В одном аспекте настоящее изобретение включает введение эмпаглифлозина в комбинации с метформином и линаглиптином. В одном аспекте эмпаглифлозин вводят перорально в общем суточном количестве 10 или 25 мг.

В одном варианте осуществления смертельное или несмертельное сердечно-сосудистое осложнение представляет собой удар, инфаркт миокарда или сердечную недостаточность. В одном варианте осуществления пациент имеет повышенный риск сердечно-сосудистого осложнения. В одном варианте осуществления пациент с повышенным риском сердечно-сосудистого осложнения имеет в анамнезе заболевание коронарной артерии, болезнь периферических артерий, удар, преходящее ишемическое нарушение или высокий риск диабета (инсулин-зависимый или инсулин-независимый) с признаками циркуляторно-ишемического поражения органов. В одном варианте осуществления по меньшей мере одно из указанных одного или нескольких других терапевтических веществ представляет собой лекарственное средство для лечения сердечно-сосудистого заболевания. В одном варианте осуществления одно или несколько других терапевтических веществ представляет собой лекарственное средство, которое снижает кровяное давление, выбранное из блокаторов рецепторов ангиотензина (ARB), ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ACE) и бета-блокаторов. В одном варианте осуществления одно или несколько других терапевтических веществ являются диуретиками. В одном варианте осуществления количества, дозировки и/или режимы указанных лекарственных средств для лечения сердечно-сосудистого заболевания уменьшаются в указанного пациента, в то же время продолжают введение эмпаглифлозина.

Эмпаглифлозин вводят перорально, в общем суточном количестве 10 или 25 мг. В одном варианте осуществления эмпаглифлозин вводят в виде фармацевтической композиции, содержащей 10 или 25 мг эмпаглифлозина, например, в виде таблетки.

Определения.

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

Термин "индекс массы тела" или "BMI" пациента-человека определяется как вес в килограммах, разделенный на квадрат роста в метрах, таким образом, что BMI имеет единицы $\text{кг}/\text{м}^2$.

Термин "избыточный вес" определяется как состояние, при котором индивидум имеет BMI больше чем или $25 \text{ кг}/\text{м}^2$ и меньше чем $30 \text{ кг}/\text{м}^2$. Термины "избыточный вес" и "предожирение" используются взаимозаменяемо.

Термины "ожирение" или "быть полным" и подобные определяются как состояние, при котором индивидум имеет BMI, равное или больше чем $30 \text{ кг}/\text{м}^2$. В соответствии с определением ВОЗ термин ожирение может быть классифицирован следующим образом: термин "ожирение I класса" представляет собой состояние, при котором BMI равно или больше чем $30 \text{ кг}/\text{м}^2$, но ниже $35 \text{ кг}/\text{м}^2$; термин "ожирение II класса" представляет собой состояние, при котором BMI равно или больше чем $35 \text{ кг}/\text{м}^2$, но ниже $40 \text{ кг}/\text{м}^2$; термин "ожирение III класса" представляет собой состояние, при котором BMI равно или больше чем $40 \text{ кг}/\text{м}^2$.

Показатели ожирения включают, в частности, экзогенное ожирение, гиперинсулинемическое ожирение, гиперплазматическое ожирение, гиперфизеальная 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.

Термин "висцеральное ожирение" определяется как состояние, при котором соотношение окружностей талии и бедер 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).

Термин "эуликемия" определяется как состояние, при котором субъект имеет концентрацию глюкозы натощак в крови в пределах нормы, больше чем 70 мг/дл (3,9 ммоль/л) и меньше чем 100 мг/дл

(5,6 ммоль/л). Слово "натошак" имеет общепринятое значение в качестве медицинского термина.

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

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).

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

Термин "нарушение уровня глюкозы натошак" или "IFG" определяется как состояние, при котором субъект имеет концентрацию глюкозы натошак в крови или концентрация глюкозы в сыворотке натошак 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 натошак меньше чем 100 мг/дл, то есть меньше чем 5,6 ммоль/л.

Термин "нарушение толерантности к глюкозе" или "IGT" определяется как состояние, при котором у субъекта через 2 ч 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). Аномальная толерантность к глюкозе, то есть через 2 ч после приема пищи концентрация глюкозы в крови или концентрация глюкозы в сыворотке можно измерять в виде уровня сахара в крови в мг глюкозы на 1 дл плазмы через 2 ч после приема 75 г глюкозы после еды. Субъект с "нормальной толерантностью к глюкозе" имеет через 2 ч 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 натошак или после приема пищи повышенную выше такого уровня нормальных, тощих индивидуумов без резистентности к инсулину, имеющих соотношение окружностей талии и бедер $< 1,0$ (для мужчин) или $< 0,8$ (для женщин).

Термины "инсулин-сенсibilизация", "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 E.S., 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 25-го перцентиля фонового для 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.

Кроме того, резистентность к инсулину, ответ пациента с резистентностью к инсулину на лечение, чувствительность к инсулину и гиперинсулинемия могут быть количественно измерены путем оценивания "гомеостатическая модель оценки резистентности к инсулину (HOMA-IR)" шкалы, достоверного индикатора резистентности к инсулину (Katsuki A., et al., Diabetes Care 2001; 24: 362-5). Дальнейшая ссылка приводится на способы определения HOMA-индекса чувствительности к инсулину (Matthews et al., Diabetologia 1985, 28: 412-19), соотношение интактного проинсулина к инсулину (Forst et al., 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 согласно гомеостатической модели оценки (HOMA)-IR шкалы осуществляют согласно формуле (Galvin P., et al., Diabet Med 1992;9:921-8):

$$\text{HOMA-IR} = [\text{инсулин в сыворотке натошак (мкЕд/мл)}] \times [\text{концентрация глюкозы в плазме натошак (ммоль/л)} / 22,5].$$

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

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 особы, 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 эугликемию 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. По существу, он 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 контексте настоящего изобретения пациент, у которого диагностировано наличие "преддиабета" представляет собой индивидуум с диагностированным IGT или диагностированным IFG или диагностированным обоими IGT и IFG. Согласно определению Американской диабетической ассоциации (ADA) и в контексте 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-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-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-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.B. 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 β -клеток поджелудочной железы являются сходными со способами, описанными выше для чувствительности к инсулину, гиперинсулинемии или резистентности к инсулину: Улучшение функции β -клеток можно измерить, например, путем определения HOMA-индекса (оценка гомеостатической модели) для функции β -клеток, HOMA-B (Matthews et al., Diabetologia, 1985, 28: 412-19), соотношения интактного проинсулина к инсулину (Forst et al., Diabetes 2003, 52(Suppl, 1): A459), первой и второй фазы секреции инсулина после перорального теста толерантности к глюкозе или теста толерантности к пище (Stumvoll et al., 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 et al., Eur J Clin Invest 2001, 31: 380-81).

Термин "диабет 1 типа" определяется как состояние, при котором субъект имеет, в присутствии аутоиммунитета на β -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 будет превышать 200 мг глюкозы на 1 дл ($11,1$ ммоль/л) плазмы через 2 ч после приема 75 г глюкозы на голодный желудок, в присутствии аутоиммунитета на β -клетки поджелудочной железы или инсулин. В тесте толерантности к глюкозе 75 г глюкозы перорально вводят тестируемому пациенту через 10-12 ч натощак и записывают уровень сахара в крови сразу после приема глюкозы и через 1 и 2 ч после ее приема. Присутствие аутоиммунитета на β -клетки поджелудочной железы можно наблюдать путем обнаружения циркулирующих аутоантител к островковым клеткам ["сахарный диабет типа 1A"], 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 1B], 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 1 дл (11,1 ммоль/л) плазмы через 2 ч 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 ч после ее приема. У здорового субъекта уровень сахара в крови после приема глюкозы будет находиться в диапазоне от 60 до 110 мг на 1 дл плазмы, меньше чем 200 мг на 1 дл через 1 ч после приема глюкозы и меньше чем 140 мг на 1 дл через 2 ч. Если через 2 ч 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 β -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 $1/2$ 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 D.E., et al., Am J Epidemiol, 2002;156:1070-7). В соответствии с нормативами ATP 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 ≥ 85 см у мужчин и ≥ 90 см у женщин.

2. Триглицериды: ≥ 150 мг/дл.

3. Холестерин-ЛПВП < 40 мг/дл у мужчин.

4. Кровяное давление $\geq 130/85$ мм рт. ст. (СКД ≥ 130 или ДКД ≥ 85).

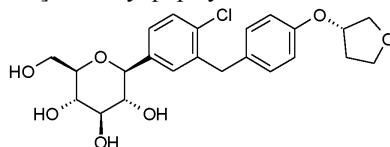
5. Уровни глюкозы натощак ≥ 100 мг/дл.

NCEP определения были утверждены (Laaksonen D.E., 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 настоя-

шее 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.

Термины "лечить" и "лечение" включают 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 показания или этиотропное лечение для реверсии или частичной реверсии состояний показания 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.

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.

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, растворимые, жевательные, шипучие и перорально диспергируемые таблетки.

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

Краткое описание фигур

Фиг. 1 - увеличение веса, глюкоза в крови (не-натошак и натошак, n=6-8) и HbA1c (n=5-6) у животных, леченных с помощью эмпглифлозина.

Фиг. 2A и 2B - расслабление (эндотелиальная функция), ухудшаемое у STZ леченного (диабетического) животного и после лечения с помощью эмпглифлозина. GTN кривая на фиг. 2B представляет собой положительный контроль, указывающий на то, что при снабжении оксидом азота все эквивалентные ткани проявляют целостность сосудистой стенки.

Фиг. 3 - окислительный взрыв (лейкоцитарные активные формы кислорода (ROS)) в крови при ZymA стимуляции через 30 мин.

Фиг. 4 - окислительный взрыв (лейкоцитарные ROS) в крови при ZymA стимуляции через 60 мин.

Фиг. 5 - период действия окислительного взрыва (лейкоцитарные ROS) в крови при ZymA стимуляции.

Фиг. 6 - окислительный взрыв (лейкоцитарные ROS) в крови при ZymA стимуляции (через 30 мин) с ингибиторами Nox2 активности (VAS2870) и внутриклеточным кальциевым хелатором.

Фиг. 7 - окислительный взрыв (лейкоцитарные ROS) в крови при ZymA стимуляции (через 60 мин) с ингибиторами Nox2 активности (VAS2870) и внутриклеточным кальциевым хелатором.

Фиг. 8 - окислительный взрыв (лейкоцитарные ROS) в крови при PDBu стимуляции через 15 мин.

Фиг. 9 - период действия окислительного взрыва (лейкоцитарные ROS) в крови при PDBu стимуляции.

Фиг. 10 - мембранная NADPH оксидазная активность.

Фиг. 11A и 11B - активность ALDH-2 печени.

Фиг. 12A и 12B - образование сосудистого супероксида с помощью флуоресцентной DHE микрофотографии.

Фиг. 13 A-D - уровни в сыворотке холестерина, триглицерида, инсулина и гамма-интерферона соот-

ветственно.

Фиг. 14 - среднечасовая величина систолического кровяного давления (СКД) на 12 неделе (мм рт. ст.).

Фиг. 15 - среднечасовая величина систолического кровяного давления (СКД) на 12 неделе (мм рт. ст.).

Фиг. 16А и 16В - микроскопное определение толщины стенки аорты и содержания коллагена с помощью окрашивания красным сириусом парафиновых срезов аорты.

Подробное описание изобретения

Настоящее изобретение относится к определенному SGLT-2 ингибитору, а именно к эмпаглифлозину, для способа снижения риска смерти по причине сердечно-сосудистой патологии или сердечной недостаточности, требующей госпитализации, у пациента с сахарным диабетом 2 типа, в котором указанный пациент имеет сердечно-сосудистое заболевание или подвергается риску сердечно-сосудистого заболевания, причем эмпаглифлозин вводят пациенту орально в суточной дозировке 10 или 25 мг. Настоящее изобретение дополнительно относится к способу уменьшения риска смертности по всем летальным случаям за счет снижения риска смерти по причине сердечно-сосудистой смертности у пациента с сахарным диабетом 2 типа, в котором указанный пациент имеет сердечно-сосудистое заболевание или подвергается риску сердечно-сосудистого заболевания, причем эмпаглифлозин вводят орально в суточной дозировке 10 или 25 мг.

Настоящее изобретение также относится к способу, который предназначен для улучшения гликемического контроля и для уменьшения риска смерти по причине сердечно-сосудистой патологии или сердечной недостаточности, требующей госпитализации, у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

Сахарный диабет 2 типа представляет собой распространенное хроническое и прогрессирующее заболевание, развивающееся вследствие патофизиологического комплекса, вовлекающего двойственные эндокринные эффекты резистентности к инсулину и неполноценной секреции инсулина с последствием несоответствия требуемым потребностями для поддержания уровней глюкозы в плазме в нормальном диапазоне. Это приводит к гипергликемии и ее ассоциированным микро- и макрососудистым осложнениям или хроническим повреждениям, таким как, например, диабетическая нефропатия, ретинопатия или невропатия, или макрососудистые (например, сердечно-сосудистые) осложнения. Компоненты сосудистого заболевания играют чрезвычайно важную роль, но является не единственным фактором в спектре ассоциированных с диабетом нарушений. Высокая частота осложнений приводит к существенному уменьшению средней продолжительности жизни. Диабет в настоящее время является наиболее частой причиной приобретенной во взрослом возрасте потери зрения, почечной недостаточности, и ампутации в промышленно развитых странах в связи с индуцированными диабетом осложнениями и он ассоциирован с двух-пятикратным повышением риска сердечно-сосудистого заболевания. Сахарный диабет 1 типа (диабет 1 типа), который также называется инсулин-зависимым сахарным диабетом или ювенильным диабетом, представляет собой форму сахарного диабета, которая развивается вследствие аутоиммунного разрушения продуцирующих инсулин β -клеток поджелудочной железы. Последующая недостаточность инсулина приводит к повышенной концентрации глюкозы в крови и повышенной экскреции глюкозы мочой. Классическими симптомами являются полиурия, полидипсия, полифагия и потеря веса. Диабет 1 типа может быть смертельным, если не осуществлять лечение инсулином. Осложнения диабета 1 типа являются такими же или сходны с осложнениями диабета 2 типа.

Были проведены большие рандомизированные исследования, в которых было показано, что глубокий и тщательный гликемический контроль при ранней (вновь диагностированном до 5 лет) стадии диабета имеет продолжительные благоприятные эффекты и уменьшает риск диабетических осложнений, как микро-, так и макрососудистых. Тем не менее, у многих пациентов с диабетом все еще развиваются диабетические осложнения, несмотря на получение интенсифицированного гликемического контроля.

Эпидемиологические и проспективные данные поддерживают продолжительное влияние раннего (вновь диагностированного до 5 лет) метаболического контроля на клинический исход. Было показано, что гипергликемия имеет продолжительные вредные воздействия как при диабете 1 типа, так и 2 типа, и что гликемического контроля, если не начинать на самой ранней стадии заболевания, или не интенсивно или не тщательно обеспечивать, может быть недостаточно для полного уменьшения осложнений.

Дополнительно было показано, что транзистентные эпизоды гипергликемии (например, гипергликемические события) могут индуцировать молекулярные изменения, и что эти изменения могут персистировать или являются необратимыми после возвращения до нормогликемии. Вместе эти данные свидетельствуют о том, что метаболическая память сохраняется рано в процессе диабета и что при определенных диабетических состояниях окислительные и/или сосудистые стрессы могут персистировать после нормализации глюкозы. Этот феномен, что раннее гликемическое окружение, и/или даже транзистентная гипергликемия, запоминается с клиническими последствиями на целевых органах-мишенях (например, кровеносные сосуды, сетчатка, почки, сердце, конечности) в последнее время обозначается термином "метаболическая память".

Потенциальными механизмами для распространения этой "памяти" являются определенные эпигенетические изменения, ферментативное гликирование клеточных белков и липидов (например, образо-

вание усложненных конечных продуктов гликирования), окислительно модифицированных атерогенных липопротеинов, и/или избыток клеточных реакционноспособных форм кислорода и азота (RONS), в особенности начинающих на уровне гликированных митохондриальных белков, возможно действуя по согласованию с друг другом для поддержания передачи стрессовых сигналов. Митохондрии являются одними из основных источников реакционноспособных форм кислорода (ROS) в клетках. Митохондриальная дисфункция повышает утечку электронов и генерацию ROS из митохондриальной дыхательной цепи (MRB). Высокие уровни глюкозы и липидов нарушают активности ферментов MRC комплекса. Например, MRC фермент NADPH оксидаза генерирует супероксид из NADPH в клетках. Повышенная NADPH оксидазная активность может быть обнаружена у диабетических пациентов.

Кроме того, существуют подтверждения, что сверхпродукция свободных радикалов, таких как, например, активные формы кислорода (ROS), способствует окислительному и сосудистому стрессу после нормализации глюкозы и развитию и/или поддержанию метаболической памяти, и, следовательно, является унифицирующим звеном между гипергликемией и клеточными эффектами памяти, такими как, например, при эндотелиальной дисфункции или других осложнений диабета.

Таким образом, преимущественно относясь к персистирующему (долгосрочному) окислительному стрессу, индуцированному или ассоциированному с (хронической, ранней или транзистентными эпизодами) гипергликемией, существуют определенные метаболические состояния, при которых, даже нормализуя гликемию, может все еще присутствовать долгосрочная персистирующая активация многих путей вовлеченных в патогенез диабетических осложнений. Одним из основных полученных данных при изучении протекания диабета была демонстрация того, что даже при нормогликемии и независимым фактическим гликемическим уровням, все еще может происходить сверхпродукция свободных радикалов. Например, эндотелиальная дисфункция (причинный маркер диабетических сосудистых осложнений) может упорно проявляться, даже после нормализации гликемии. Тем не менее, существуют данные, указывающие на то, что комбинированная антиоксидантная терапия с нормализацией гликемии может использоваться для практически полного прерывания эндотелиальной дисфункции.

Лечение диабета 2 типа обычно начинается с питания и нагрузок, с последующей пероральной противодиабетической монотерапией, и несмотря на то, что общепринятая монотерапия может изначально контролировать глюкозу в крови у некоторых пациентов, тем не менее, это связано с высоким вторичным показателем неэффективности. Ограничения однокомпонентной терапии для поддержания гликемического контроля можно преодолеть, по крайней мере, у некоторых пациентов, и в течение ограниченного периода времени путем комбинирования нескольких лекарственных средств для достижения уменьшения глюкозы в крови, но это не может продолжаться при длительной терапии с однокомпонентными лекарственными средствами. Доступные данные поддерживают вывод о том, что у большинства пациентов с диабетом 2 типа существующая в настоящее время монотерапия будет недостаточной и потребуются лечение несколькими лекарственными средствами. В связи с тем, что диабет 2 типа является прогрессирующим заболеванием, даже пациенты с хорошей первичной ответной реакцией на общепринятую комбинированную терапию будут в конечном итоге нуждаться в повышении дозировки или дальнейшем лечении с применением инсулина, поскольку уровень глюкозы в крови чрезвычайно тяжело поддерживать стабильным в течение длительного периода времени. Несмотря на то, что существующая комбинированная терапия имеет потенциал усиливать гликемический контроль, они имеют ограничения (в особенности при длительной эффективности). Кроме того, традиционные терапии могут проявлять повышенный риск побочных эффектов, таких как гипогликемия или увеличение веса, что может компрометировать их эффективность и приемлемость. Таким образом, для многих пациентов эти существующие терапии с применением лекарственных средств проводят к прогрессирующему ухудшению метаболического контроля, несмотря на лечение и не контролируют эффективно метаболический статус, в особенности в течение длительного времени и, следовательно, неспособны достичь и поддержать гликемический контроль в перспективе или на поздней стадии диабета 2 типа, включая диабет с неадекватным гликемическим контролем, несмотря на общепринятое пероральное или непероральное противодиабетическое медикаментозное лечение.

Следовательно, несмотря на то что при интенсивном лечении гипергликемии можно уменьшать частоту хронических повреждений, многие пациенты с диабетом 2 типа остаются неадекватно лечеными, частично в связи с ограничениями длительной эффективности, переносимости и недостатков дозирования общепринятых антигипергликемических терапий.

Эта высокая частота неблагоприятного исхода лечения является основным фактором высоких показателей длительных связанных с гипергликемией осложнений или хронических повреждений (включая микро- и макрососудистые осложнения, такие как, например, диабетическая нефропатия, ретинопатия или невропатия, или сердечно-сосудистые осложнения, такие как, например, инфаркт миокарда, удар или сосудистая смертность или заболеваемость) у пациентов с диабетом 2 типа.

Пероральные противодиабетические лекарственные средства, которые общепринято используются для терапии (такие как, например, первой- или второй-линии, и/или моно- или (изначальной или дополнительной) комбинированной терапии) включают, но не ограничиваясь только ими, метформин, сульфонилмочевины, тиазолидиндионы, DPP-4 ингибиторы, глиниды и ингибиторы α -глюкозидазы.

Непероральные (типично инъекционные) противодиабетические лекарственные средства, которые общепринято используются для терапии (такие как, например, первой- или второй-линии, и/или моно- или (изначальной или дополнительной) комбинированной терапии) включают, но не ограничиваясь только ими, GLP-1 или GLP-1 аналоги, и инсулин или аналог инсулина.

Тем не менее, применение этих общепринятых противодиабетических или антигипергликемических средств может быть связано с различными побочными эффектами. Например, метформин может быть связан с молочнокислым ацидозом или побочными эффектами со стороны желудочно-кишечного тракта; сульфонилмочевина, глиниды и инсулин или аналог инсулина могут быть связаны с гипогликемией и увеличением веса; тиазолидиндионы могут быть связаны с отеками, переломами костей, увеличением веса и сердечной недостаточностью/сердечными эффектами; и блокаторы альфа-глюкозидазы и GLP-1 или GLP-1 аналоги могут быть связаны с побочными эффектами со стороны желудочно-кишечного тракта (например, диспепсия, метеоризм или диарея, или тошнота или рвота) и, наиболее серьезно (но редко), панкреатитом.

Следовательно, в данной области остается потребность предоставить эффективные, безопасные и переносимые противодиабетические терапии.

Кроме того, для терапии диабета 2 типа существует потребность лечения состояния эффективно, избегая осложнений, свойственных состоянию, и задержки прогрессирования заболевания, например, для достижения длительного терапевтического преимущества.

Кроме того, сохраняется потребность, чтобы противодиабетические лечения не только предотвращали долгосрочные. Кроме того, сохраняется потребность в обеспечении предотвращения или уменьшения риска побочных эффектов, ассоциированных с общепринятыми противодиабетическими терапиями.

SGLT2 ингибиторы (натрий-глюкоза котранспортер 2) представляют новый класс средств, которые были разработаны для для лечения или улучшения гликемического контроля у пациентов с диабетом 2 типа. Гликопиранозил-замещенные бензольные производные описаны в качестве SGLT2 ингибиторов, например, в WO 01/27128, WO 03/099836, WO 2005/092877, WO 2006/034489, WO 2006/064033, WO 2006/117359, WO 2006/117360, WO 2007/025943, WO 2007/028814, WO 2007/031548, WO 2007/093610, WO 2007/128749, WO 2008/049923, WO 2008/055870, WO 2008/055940. Гликопиранозил-замещенные бензольные производные предложены в качестве индукторов экскреции сахара мочой и в качестве лекарственных средств для лечения диабета.

Почечная фильтрация и обратный захват глюкозы способствуют, среди других механизмов, поддержанию устойчивого состояния концентрации глюкозы в плазме и, следовательно, может являться противодиабетической мишенью. Обратный захват отфильтрованной глюкозы сквозь эпителиальные клетки почек осуществляется посредством натрий-зависимых котранспортеров глюкозы (SGLT), расположенных в мембранах щеточной каймы в канальцах по ходу натриевого градиента. Существуют по меньшей мере 3 SGLT изоформы, которые отличаются по их схеме экспрессии, а также по их физико-химическим свойствам. SGLT2 экспрессируется исключительно в почках, в то время как SGLT1 экспрессируется дополнительно в других тканях, таких как кишечник, ободочная кишка, скелетные и сердечные мышцы. Было обнаружено, что SGLT3 является сенсором глюкозы в интерстициальных клетках кишечника без какой-либо транспортной функции. Потенциально, другие родственные, но еще не охарактеризованные гены, могут дополнительно способствовать обратному захвату глюкозы почками. При нормогликемии, глюкоза полностью реабсорбируется SGLT в почках, в то время как способность к обратному захвату почками насыщается при концентрации глюкозы, больше 10 mM, что приводит к гликозурии ("сахарный диабет"). Эта пороговая концентрация может быть снижена путем SGLT2-ингибирования. Было показано в экспериментах с SGLT ингибитором флоризин, что SGLT-ингибирование частично ингибирует обратный захват глюкозы из клубочкового фильтрата в кровь, что приводит к снижению концентрации глюкозы в крови и к гликозурии.

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

Таким образом, SGLT-2 ингибитор в контексте настоящей заявки представляет собой эмпаглифлозин.

В одном варианте осуществления пациенты с диабетом в контексте настоящего могут включать пациентов, которых ранее не лечили с помощью противодиабетического лекарственного средства (пациенты, не принимавшие ранее данный препарат). Таким образом, в варианте осуществления терапии, описанные в настоящей заявке, могут использоваться у пациентов, не принимавших ранее данный препарат. В другом варианте осуществления пациенты с диабетом в контексте настоящего могут включать пациентов с прогрессирующей или поздней стадией сахарного диабета 2 типа (включая пациенты с неэффективной общепринятой терапией диабета), такие как, например, пациенты с неадекватным гликемическим контролем на один, два или больше общепринятых пероральных и/или непероральных противодиабетических лекарственных средств, как определено в настоящей заявке, таких как, например, пациенты с недостаточным гликемическим контролем несмотря на (моно-)терапию с помощью метформина, тиазоли-

диндиона (в особенности пиоглитазона), сульфонилмочевины, глинида, DPP-4 ингибитора, GLP-1 или GLP-1 аналога, инсулина или аналога инсулина, или ингибитора α -глюкозидазы, или несмотря на двухкомпонентную комбинированную терапию с применением метформина/сульфонилмочевины, метформина/тиазолидиндиона (в особенности пиоглитазона), метформина/DPP-4 ингибитора, сульфонилмочевины/ ингибитора α -глюкозидазы, пиоглитазона/сульфонилмочевины, метформина/инсулина, пиоглитазона/инсулина или сульфонилмочевины/инсулина. Таким образом, в варианте осуществления, терапии, описанные в настоящей заявке, можно использовать у пациентов, получавших терапию, например, с применением общепринятого перорального и/или неперорального противодиабетического моно- или двухкомпонентного или трехкомпонентного лекарственного средства, как описано в настоящей заявке.

Дальнейший вариант осуществления диабетических пациентов в контексте настоящего изобретения относится к пациентам с диабетом 2 типа с или с риском развития микро- или макрососудистых диабетических осложнений, таких как, например, описано в данной заявке (например, пациенты с риском, как описано далее).

Дальнейший вариант осуществления пациентов с диабетом, которые могут подвергаться терапиям согласно настоящему изобретению, могут включать, но не ограничиваясь только ими, тех пациентов с диабетом 2 типа с или с риском развития ретиальных осложнений, таких как диабетическая ретинопатия.

Дальнейший вариант осуществления пациентов с диабетом, которые могут подвергаться терапиям согласно настоящему изобретению, могут включать, но не ограничиваясь только ими, тех пациентов с диабетом 2 типа с или с риском развития макрососудистых осложнений, таких как инфаркт миокарда, заболевание коронарной артерии, ишемический или геморрагический удар, и/или окклюзионная болезнь периферических артерий.

Дальнейший вариант осуществления пациентов с диабетом, которые могут подвергаться терапиям согласно настоящему изобретению, могут включать, но не ограничиваясь только ими, тех пациентов с диабетом 2 типа с или с риском сердечно-сосудистых заболеваний или событие (таких как, например, те пациенты с сердечно-сосудистым риском, которые описаны в данной заявке).

Дальнейший вариант осуществления пациентов с диабетом, которые могут быть подвергнуты терапиям согласно настоящему изобретению, могут включать, но не ограничиваясь только ими, тех пациентов с диабетом (в особенности диабетом 2 типа), которые в пожилом возрасте и/или с прогрессирующими диабетическими заболеваниями, такие как, например, пациенты на лечении инсулином, пациенты, получающие тройную противодиабетическую пероральную терапию, пациенты с ранее существующими сердечно-сосудистыми осложнениями и/или пациенты с прогрессирующим развитием заболевания (например, ≥ 5 -10 лет).

В соответствии с одним аспектом настоящего изобретения пациент представляет собой пациента с диабетом 2 типа.

В одном варианте осуществления пациент представляет собой пациента с диабетом 2 типа с одним или несколькими факторами сердечно-сосудистого риска, выбранными из А)-Г):

А) предшествующее или существующее сосудистое заболевание, выбранное из инфаркта миокарда, заболевания коронарной артерии, чрескожного коронарного вмешательства, шунтирования коронарной артерии, ишемического или геморрагического удара, застойной сердечной недостаточности и окклюзионной болезни периферических артерий,

Б) пожилой возраст ≥ 60 -70 лет и

В) один или несколько факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, выбранных из:

прогрессирующий сахарный диабет 2 типа длительностью > 10 лет,

гипертония,

ежедневное курение сигарет в настоящее время,

дислипидемия,

ожирение,

возраст ≥ 40 ,

метаболический синдром, гиперинсулинемия или резистентность к инсулину и

гиперурикемия, эректильная дисфункция, синдром поликистозных яичников, апноэ во время сна, или сосудистое заболевание или кардиомиопатия в семейном анамнезе у ближайших родственников;

Г) один или несколько следующих:

подтвержденный анамнез инфаркта миокарда,

нестабильная стенокардия с задокументированным многососудистым коронарным заболеванием или положительным стресс-тестом,

многососудистое чрескожное коронарное вмешательство,

многососудистое шунтирование коронарной артерии (CABG),

ишемический или геморрагический удар в анамнезе,

окклюзионная болезнь периферических артерий.

В дальнейшем аспекте настоящего изобретения пациент, имеющий риск сердечно-сосудистого за-

болевания, определяется как имеющий по меньшей мере один из следующих признаков:

подтвержденный анамнез инфаркта миокарда; или
доказательство многососудистого заболевания коронарной артерии в 2 или более основных коронарных артериях, независимо от статуса реваскуляризации, то есть:

а) либо наличие существенного стеноза (данные визуализации по меньшей мере 50% сужения диаметра просвета сосуда, измеренного при коронарной ангиографии или многосрезовой компьютерной томографической ангиографии) в 2 или более основных коронарных артериях,

б) или предшествующей реваскуляризации (чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика с или без стента или шунтирование коронарной артерии) в 2 или более основных коронарных артериях,

в) или комбинация предшествующей реваскуляризации в одной основной коронарной артерии (чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика с или без стента, или шунтирование коронарной артерии) и наличие существенного стеноза в другой основной коронарной артерии (данные визуализации по меньшей мере 50% сужения диаметра просвета сосуда, измеренного при коронарной ангиографии или многосрезовой компьютерной томографической ангиографии);

примечание: заболевание, поражающее левую основную коронарную артерию, рассматривается как 2-сосудистое заболевание,

доказательство 1-сосудистого заболевания коронарной артерии с:

а) наличие существенного стеноза, то есть данные визуализации по меньшей мере 50% сужения диаметра просвета сосуда одной основной коронарной артерии у пациентов в дальнейшем успешно не реваскуляризованы (измеренной при коронарной ангиографии или многосрезовой компьютерной томографической ангиографии);

б) и по меньшей мере один из следующих (любой из (i) или (ii)).

i. Положительный неинвазивный стресс-тест, подтвержденный любой из:

1) Положительный тест переносимости физической нагрузки у пациентов без полной блокады левой ножки предсердно-желудочкового пучка, синдрома Вольфа-Паркинсона-Уайта, или шагового желудочкового ритма, или

2) положительная стресс эхокардиография, показывающая региональное систолическое нарушение движения стенок, или

3) положительный сцинтиграфический тест, указывающий на стресс-индцированную ишемию, то есть развитие транзиторных дефектов перфузии при визуализации перфузии миокарда;

ii. Или пациент, выписанный из больницы с подтвержденным диагнозом нестабильная стенокардия в течение 12 месяцев перед отбором.

Эпизод нестабильной стенокардии с подтвержденными данными коронарного многососудистого или 1-сосудистого заболевания, как определено выше.

В анамнезе ишемический или геморрагический удар.

Наличие заболевания периферических артерий (симптоматического или нет), задокументированных любой из: предшествующая ангиопластика конечностей, стентирование или коронарное шунтирование; или предшествующая ампутация конечности или стопы вследствие сосудистой недостаточности; или ангиографические данные достоверного (> 50%) стеноза периферических артерий по меньшей мере в одной конечности; или данные с неинвазивного измерения достоверного (>50% или как описано, как гемодинамически достоверного) стеноза периферических артерий по меньшей мере в одной конечности; или лодыжечно-плечевой индекс < 0,9 по меньшей мере в одной конечности.

В дальнейшем аспекте настоящего изобретения пациент, имеющий риск сердечно-сосудистого заболевания, определяется как имеющий по меньшей мере один из следующих признаков:

а) подтвержденный анамнез инфаркта миокарда,

б) нестабильная стенокардия с задокументированным многососудистым коронарным заболеванием (по меньшей мере две основные коронарные артерии на ангиограмме) или положительный стресс-тест (депрессия сегмента ST $\geq$ мм или положительная ядерная перфузионная сцинтиграмма),

в) многососудистое чрескожное коронарное вмешательство (PCI),

г) многососудистое шунтирование коронарной артерии (CABG), включая с рецидивирующей стенокардией после хирургии,

д) ишемический или геморрагический удар в анамнезе,

е) окклюзионная болезнь периферических артерий (предшествующее хирургическое шунтирование конечностей или чрескожная транслюминальная ангиопластика; предшествующая ампутация конечности или стопы вследствие сосудистой недостаточности, ангиографически или визуализирующе обнаруженный (например, ультразвук, магниторезонансная визуализация) существенный стеноз сосудов основных артерий конечности).

Кроме того, способ и/или применение в соответствии с настоящим изобретением благоприятно применимо у тех пациентов, которые имеют один, два или более следующих состояний:

(а) уровень глюкозы натощак или концентрацию глюкозы в сыворотке больше чем 100 мг/дл, в особенности больше чем 125 мг/дл;

(б) после приема пищи глюкоза в плазме равна или больше чем 140 мг/дл;

(в) HbA1c значение равно или больше чем 6,5%, в особенности равно или больше чем 7,0%, в особенности равно или больше чем 7,5%, еще более предпочтительно равно или больше чем 8,0%.

Эффект эмпаглифлозина на сердечно-сосудистые заболевания, в особенности на риск сердечно-сосудистого осложнения, например, такого как определено в настоящей заявке, определяется, например, как описано в примерах далее в настоящей заявке.

Эффект эмпаглифлозина на β -клетки и/или на функционирование β -клеток определяется, например, как описано в примерах далее в настоящей заявке.

Таким образом, настоящее изобретение относится к определенному SGLT-2 ингибитору, как определено в настоящей заявке, а именно к эмпаглифлозину, для применения в терапиях, описанных в настоящей заявке.

Следует принимать во внимание, что количество фармацевтической композиции в соответствии с настоящим изобретением для введения пациенту и необходимое для применения для лечения или профилактики в соответствии с настоящим изобретением будут изменяться в зависимости от пути ведения, природы и тяжести состояния, для которого требуется лечения или профилактика, возраста, веса и состояния пациента, сопутствующих медикаментов и в конечном итоге будет находиться в компетенции лечащего врача. Тем не менее, в целом, SGLT2 ингибитор в соответствии с настоящим изобретением включают в фармацевтическую композицию или дозированную форму в количестве, которого достаточно путем его введения для того, чтобы улучшить гликемический контроль у пациента, подвергаемого лечению.

В дальнейшем описаны предпочтительные диапазоны количества SGLT2 ингибитора для применения в фармацевтической композиции и способах и применениях в соответствии с настоящим изобретением. Эти диапазоны относятся к количествам для введения в сутки по отношению к взрослому пациенту, в особенности человеку, например приблизительно 70 кг веса тела, и могут быть адаптированы таким образом для введения 2, 3, 4 или больше раз в сутки и для других путей введения и для возраста пациента. В объеме настоящего изобретения фармацевтическую композицию предпочтительно вводят перорально. Возможны другие введения и они описаны в настоящей заявке далее. Предпочтительно одна или несколько дозированных форм, включающих SGLT2 ингибитор, являются пероральными или обычно хорошо известными.

В целом, количество SGLT2 ингибитора в фармацевтической композиции и способах в соответствии с настоящим изобретением предпочтительно представляет собой количество, которое рекомендуют для монотерапии, используя указанный SGLT2 ингибитор.

Фармацевтическая композиция содержит 10 или 25 мг эмпаглифлозина. Применение активного компонента может происходить вплоть до трех раз в сутки, предпочтительно один или два раз в сутки, наиболее предпочтительно один раз в сутки.

Фармацевтическая композиция, которая присутствует в виде отдельной или множественной дозированной формы, предпочтительно в виде набора, пригодная для комбинированной терапии для легкой приспособляемости к индивидуальным терапевтическим потребностям пациента.

В соответствии с первым вариантом осуществления предпочтительный набор содержит контейнер, содержащий дозированную форму, включающую SGLT2 ингибитор и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

Дальнейший аспект настоящего изобретения представляет собой приготовление, включающее представление фармацевтической композиции в виде отдельных дозированных форм в соответствии с настоящим изобретением и метку или упаковку внутри, включающую инструкции, что отдельные дозированные формы предназначены для введения в комбинации или чередования.

В соответствии с первым вариантом осуществления приготовление включает (а) фармацевтическую композицию, включающую SGLT2 ингибитор в соответствии с настоящим изобретением и (б) метку или упаковку внутри, которая содержит инструкции относительно введения лекарственного средства.

Желательная доза фармацевтической композиции в соответствии с настоящим изобретением подходяще может присутствовать в однократной дозе в сутки или в разделенных дозах, вводимых в подходящие временные интервалы, например в виде двух, трех или более доз в сутки.

Фармацевтическая композиция может быть приготовлена в форме таблеток, гранул, мелких гранул, порошков, капсул, каплет, мягких капсул, пилюль, пероральных растворов, сиропов, сухих сиропов, жевательных таблеток, пастилок, шипучих таблеток, капель, суспензий, быстрорастворимых таблеток, пероральных быстро диспергирующихся таблеток и др.

Фармацевтическая композиция и дозированные формы предпочтительно содержат один или несколько фармацевтически приемлемых носителей, которые 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, подходящие для перорального введения, могут подходяще быть представлены в виде дискретных единиц, таких как капсулы, включая мягкие желатиновые капсулы, сахарные или таблетки, каждая из которых содержит заранее определенное количество активного компонента;

в виде порошка или гранул; в виде раствора, суспензии или в виде эмульсии, например в виде сиропов, эликсиров или самоэмульгирующихся систем доставки (SEDDS). Активные компоненты также могут быть представлены в виде болуса, электуария или пасты. Таблетки и капсулы для перорального введения могут содержать общепринятые наполнители, такие как связующие агенты, наполнители, смазывающие вещества, дезинтегрирующие вещества или смачивающие вещества. Таблетки могут быть покрыты оболочкой в соответствии с методами, хорошо известными в данной области техники. Пероральные жидкие препараты могут быть представлены в форме, например, водных или масляных суспензий, растворов, эмульсий, сиропов или эликсиров, или могут быть представлены в виде безводного продукта для восстановления с водой или другим подходящим наполнителем перед использованием. Такие жидкие препараты могут содержать общепринятые вспомогательные вещества, такие как суспендирующие агенты, эмульгирующие агенты, неводные наполнители (которые могут включать пищевые масла) или консерванты.

Фармацевтические композиции и способы в соответствии с настоящим 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.

Способы приготовления SGLT2 ингибиторов в соответствии с настоящим изобретением и их лекарств 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 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.

Активные компоненты могут быть представлены в форме фармацевтически приемлемой соли. Фармацевтически приемлемые соли включают, но не ограничиваясь только ими, например, соли неорганических кислот, таких как соляная кислота, серная кислота и фосфорная кислота; соли органической карбоновой кислоты, такой как щавелевая кислота, уксусная кислота, лимонная кислота, яблочная кислота, бензойная кислота, малеиновая кислота, фумаровая кислота, винная кислота, янтарная кислота и глутаминовая кислота и соли органической сульфоновой кислоты, такой как метансульфоновая кислота и п-толуолсульфоновая кислота. Соли могут быть образованы путем объединения соединения и кислота в подходящем количестве и соотношении растворителя и деструктора. Они также могут быть получены путем обмена катиона или аниона из формы других солей.

Активные компоненты или их фармацевтически приемлемая соль могут быть представлены в форме сольвата, такого как гидрат или спиртовой аддукт.

Также охватываются фармацевтические композиции или комбинации для применения в этих терапиях, включающие SGLT-2 ингибитор, как определено в настоящей заявке, необязательно совместно с одним или несколькими другими активными веществами.

Кроме того, настоящее изобретение относится к SGLT-2 ингибитору, необязательно, в комбинации с одним, двумя или более дополнительными активными компонентами, каждый, как определено в настоящей заявке, для применения в терапиях, как описано в настоящей заявке.

Кроме того, настоящее изобретение относится к применению SGLT-2 ингибитора, необязательно, в комбинации с одним, двумя или более дополнительными активными компонентами, каждый, как определено в настоящей заявке, для приготовления фармацевтических композиций, которых пригодны для лечения и/или предотвращения согласно настоящему изобретению.

Настоящее изобретение дополнительно относится к фармацевтической композиции, включающей определенный SGLT-2 ингибитор, а именно эмпаглифлозин, и метформин для применения в терапиях, описанных в настоящей заявке.

Настоящее изобретение дополнительно относится к комбинации, содержащей определенный SGLT-2 ингибитор, а именно эмпаглифлозин и один или несколько других активных веществ, выбранных из тех, которые указаны в данной заявке, например выбраны из других противодиабетических веществ, активных веществ, которые снижают уровень сахара в крови, активных веществ, которые снижают уровень липидов в крови, активных веществ, которые повышают уровень ЛВП в крови, активных веществ, которые снижают кровяное давление, активных веществ, которые показаны для лечения атеросклероза или ожирения, антитромбоцитарных средств, антикоагулянтов, и агентов, которые защищают эндотелий сосудов, например, каждый, как описано в данной заявке; в особенности для одновременного, раздельного или последовательного применения в терапиях, описанных в данной заявке.

Настоящее изобретение дополнительно относится к комбинации, содержащей определенный SGLT-2 ингибитор, а именно эмпаглифлозин и одно или несколько других противодиабетических средств, выбранных из группы, включающей метформин, сульфонилмочевину, натеглинид, репаглинид, тиазолидиндион, PPAR-гамма-агонист, ингибитор альфа-глюкозидазы, инсулин или аналог инсулина, GLP-1 или GLP-1 аналог и DPP-4 ингибитор, в особенности для одновременного, раздельного или последовательно-

го применения в терапиях, описанных в данной заявке.

В настоящем изобретении подразумевается, что комбинации, композиции или комбинированные применения в соответствии с настоящим изобретением могут охватывать одновременное, последовательное или раздельное 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 раздельное 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 раздельных препаратах или дозированных формах. Альтернативно, введение можно осуществлять путем введения активных компонентов или ингредиентов последовательно, таких как, например, последовательно в двух раздельных препаратах или дозированных формах.

Для комбинированной терапии согласно настоящему изобретению активные компоненты или ингредиенты можно вводить раздельно (что предполагает, что они приготовлены раздельно) 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.

Настоящее изобретение дополнительно относится к определенному SGLT-2 ингибитору, как определено в настоящей заявке, а именно эмпаглифлозину, в комбинации с метформинном, для применения в терапиях, описанных в настоящей заявке.

Метформин обычно вводят в дозах, изменяющихся от приблизительно 500 до 2000 мг вплоть до 2500 мг в сутки, используя различные схемы дозирования от приблизительно 100 до 500 мг или 200 до 850 мг (1-3 раз в сутки), или приблизительно 300 до 1000 мг один или два раза в сутки, или метформин замедленного высвобождения в дозах от приблизительно 100 до 1000 мг или предпочтительно 500 до 1000 мг один или два раза в сутки или приблизительно 500 до 2000 мг один раз в сутки. Особенно эффективные дозировки могут составлять 250, 500, 625, 750, 850 и 1000 мг гидрохлорида метформина.

Для детей в возрасте от 10 до 16 лет рекомендованная начальная доза метформина составляет 500 мг, вводимая один раз в сутки. Если эта доза не способна продуцировать адекватные результаты, дозу можно повышать до 500 мг два раза в сутки. Дальнейшие повышения можно осуществлять с приростом 500 мг еженедельно до максимальной суточной дозы 2000 мг, вводимой в разделенных дозах (например, 2 или 3 разделенные дозы). Метформин можно вводить в пищу для снижения тошноты.

Примером DPP-4 ингибитора является линаглиптин, который обычно вводят в дозе 5 мг в сутки.

Дозировка пиоглитазона обычно составляет приблизительно 1-10, 15, 30 или 45 мг один раз в сутки.

Росиглитазон обычно вводят в дозах от 4 до 8 мг один раз (или разделенные двукратно) в сутки (типичные эффективные дозировки составляют 2, 4 и 8 мг).

Глибенкламид (глибурид) обычно вводят в дозах от 2,5-5 до 20 мг один раз (или разделенные двукратно) в сутки (типичные эффективные дозировки составляют 1,25, 2,5 и 5 мг) или микронизированный глибенкламид в дозах от 0,75-3 до 12 мг один раз (или разделенные двукратно) в сутки (типичные эффективные дозировки составляют 1,5, 3, 4,5 и 6 мг).

Глипизид обычно вводят в дозах от 2,5 до 10-20 мг один раз (или вплоть до 40 мг разделенные двукратно) в сутки (типичные эффективные дозировки составляют 5 и 10 мг) или глибенкламид с пролонгированным высвобождением в дозах от 5 до 10 мг (вплоть до 20 мг) один раз в сутки (типичные эффективные дозировки составляют 2,5, 5 и 10 мг).

Глимепирид обычно вводят в дозах от 1-2 до 4 мг (вплоть до 8 мг) один раз в сутки (типичные эффективные дозировки составляют 1, 2 и 4 мг).

Не-сульфонилмочевинный стимулятор секреции инсулина натеглинид обычно вводят в дозах от 60 до 120 мг с едой (вплоть до 360 мг/сутки, типичные эффективные дозировки составляют 60 и 120 мг); репаглинид обычно вводят в дозах от 0,5 до 4 мг с едой (вплоть до 16 мг/сутки, типичные эффективные дозировки составляют 0,5, 1 и 2 мг). Двойная комбинация репаглинида/метформина доступна в эффективных дозировках 1/500 и 2/850 мг.

В одном аспекте настоящего изобретения одно или несколько других терапевтических веществ представляют собой активные вещества, которые снижают уровень сахара в крови, активные вещества, которые снижают уровень липидов в крови, активные вещества, которые повышают уровень ЛВП в крови, активные вещества, которые снижают кровяное давление, активные вещества, которые показаны для лечения атеросклероза или ожирения, антитромбоцитарные средства, антикоагулянты и агенты, которые защищают эндотелий сосудов.

Примеры лекарственных средств для лечения сердечно-сосудистого заболевания включают лекарственные средства, которые снижают кровяное давление, такие как, например, бета-блокаторы, диуретики, блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ACE) и блокаторы рецепторов ангиотензина II (ARB).

Примерами лекарственных средств, которые снижают кровяное давление, являются бета-блокаторы, такие как ацебутолол, атенолол, бетаксолол, бисопролол, целипролол, метопролол, небиволол, пропранолол, тимолол и карведилол; дозировки 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, 5/6,25, 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 5-мл ампулах для внутривенного введения,
 пропранолол (Индерал), 10, 20, 40, 60 и 80 мг таблетки для перорального введения,
 тимолол (Блокадрен), 5, 10 или 20 мг тимолол малеата для перорального введения.

Примерами лекарственных средств, которые снижают кровяное давление, являются диуретики, такие как буметанид, гидрохлортиазид, хлорталидон, хлортиазид, гидрохлортиазид, 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 комбинации; дозировки некоторых из этих лекарственных средств являются такими, например, как указано ниже:

амилорид (Мидамор), 5 мг безводного амилорид HCl,
 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),
 фуросемид (Лазикс),
 гидрохлортиазид (Эзидрикс, Гидродиурил),
 индапамид (Лозол) и спиронолактон (Альдолактон),
 эплеренон (Инспра).

Примерами лекарственных средств, которые снижают кровяное давление, являются блокаторы кальциевых каналов, такие как амлодипин, нифедипин, нитрендипин, низолдипин, никардипин, фелодипин, лацидипин, ленкапипидин, манидипин, израдипин, нилвадипин, верапамил, галлопамил и дилтиазем.

Примерами лекарственных средств, которые снижают кровяное давление, являются ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ACE), такие как бенazeприл, каптоприл, рамиприл, лизиноприл, моэксиприл, цилазаприл, хинаприл, каптоприл, эналаприл, бенazeприл, периндоприл, фозиноприл и трандолаприл; дозировки некоторых из этих лекарственных средств являются такими, например, как указано ниже:

бенazeприл (Лотензин), 5, 10, 20 и 40 мг для перорального введения,
 каптоприл (Капотен), 12,5, 25, 50 и 100 мг в виде таблеток с насечкой для перорального введения,
 эналаприл (Вазотек), 2,5, 5, 10 и 20 мг таблетки для перорального введения,
 фозиноприл (Моноприл), для перорального введения в виде 10, 20 и 40 мг таблетки,
 лизиноприл (Принивил, Зестрил), 5, 10 и 20 мг таблетки для перорального введения,
 моэксиприл (Унивакс), 7,5 и 15 мг для перорального введения,
 периндоприл (Ацеон), 2, 4 и 8 мг дозировка для перорального введения,
 хинаприл (Аккуприл), 5, 10, 20 или 40 мг хинаприла для перорального введения,
 рамиприл (Алтаце), 1,25, 2,5, 5, 10 мг,
 трандолаприл (Мавик), 1, 2 или 4 мг трандолаприла для перорального введения.

Примерами лекарственных средств, которые снижают кровяное давление, являются блокаторы рецепторов ангиотензина II (ARB), такие как телмисартан, кандесартан, валсартан, лозартан, ирбесартан, олмесартан, азилсартан и эпросартан; дозировки некоторых из этих лекарственных средств являются такими, например, как указано ниже:

кандесартан (Атаканд), 4, 8, 16 или 32 мг кандесартан цилексетила,
 эпросартан (Теветен), 400 или 600 мг,
 ирбесартан (Авапро), 75, 150 или 300 мг ирбесартана,
 лозартан (Козаар), 25, 50 или 100 мг лозартана калия,
 телмисартан (Микардис), 40/12,5, 80/12,5 и 80/25 мг телмисартан и гидрохлортиазид,
 валсартан (Диован), 40, 80, 160 или 320 мг валсартана,

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

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.

Примеры

Пример 1. Влияние SGLT2 ингибирования на окислительный стресс, толщину стенки сосудов и содержание коллагена, эндотелиальную дисфункцию при STZ-индуцированном сахарном диабете (типа I) у крыс.

Диабет I типа у крыс Wistar (возраст 8 недель, 250-300 г) индуцировали однократной внутривенной инъекцией STZ (60 мг/кг). Уровень глюкозы в крови измеряли через 3 дня после инъекции STZ (для тестирования того, был ли индуцирован диабет) и в день умерщвления. Через одну неделю после инъекции вводили эмпаглифлозин (SGLT2-i) с питьевой водой в течение дополнительных 7 недель (10 и 30 мг/кг/сутки п/о). Лечение с помощью эмпаглифлозина показало явное уменьшение уровня глюкозы в крови у крыс с диабетом без влияния на увеличение веса. Записи изометрического напряжения показали эмпаглифлозин-зависимую нормализацию эндотелиальной функции у диабетических животных и уменьшение окислительного стресса в аортальных сосудах и крови, исследуя путем DHE окрашивания криосрезов аорты и PDBu/зимозанА-стимулированной хемилюминесценции соответственно. Дополнительно, наблюдали тенденцию повышения NADPH-оксидазная активность в сердце и существенное уменьшение ALDH-2 активности в печени у диабетических животных, отображая убавление окислительного стресса, запускаемого терапией эмпаглифлозина. Эти результаты представлены на фиг. 1-13.

Фиг. 1 - показано влияние эмпаглифлозина на увеличение веса, глюкозу в крови и гликозилированного гемоглобина (HbA1B) в низкой дозе (10 мг/кг) и высокой дозе (30 мг/кг), вводимой в питьевой воде.

Фиг. 2A - зависимое от эндотелия расслабление сосудов. На этом чертеже показано улучшение эндотелиальной функции, измеренной с выделенными кольцами аорты через 7 недель лечения.

Фиг. 2B - независимое от эндотелия расслабление сосудов получали с NO донором глицерил тринитратом (GTN). На этом чертеже показана способность всех стенок сосудов вазорелаксировать независимо от эндотелия, демонстрируя отсутствие вредного воздействия лечения на гладкомышечные клетки.

Фиг. 3-9 - количественное определение активных форм кислорода (ROS) из лейкоцитов при стимуляции зимозаном А (ZymA). После 7 недель лечения ROS продукция в крови уменьшается, либо с низкой или высокой дозой эмпаглифлозина до уровня, близкого к недиабетическому животному.

Фиг. 10 - показано, что NADPH оксидазная активность в сердечной ткани, важном источнике супероксида, уменьшается при лечении эмпаглифлозином.

Фиг. 11 - показано, что уменьшение ALDH-2 активности у диабетического STZ животного частично восстановлено при лечении эмпаглифлозином.

Фиг. 12A и 12B - показано, что образование супероксида в сосудах диабетических животных уменьшается. На фиг. 12A показаны результаты частного множества животных, на фиг. 12B показаны результаты для всех животных.

Фиг. 13A-D - показаны уровни в плазме холестерина, триглицеридов, инсулина и интерферона у STZ диабетических крыс, по сравнению в нормальными крысами и диабетическими крысами, лечеными с помощью эмпаглифлозина. В то время как эмпаглифлозин восстанавливает уровень инсулина, увеличение интерферона у (маркера воспаления) у диабетических крыс сильно уменьшено или подавлено лечением эмпаглифлозином.

Толщина стенки аорты и содержание коллагена также измеряли микроскопически после окрашивания красным сириусом. Аортальные сегменты фиксировали в параформальдегиде (4%) и заделывали в парафин. Осуществляли окрашивание красным сириусом для сосудистого фиброза с заделанным в парафин образцами ткани аорты при депарафинизации. После этого ядра предварительно окрашивали гематоксилином Майера. После этого образцы окрашивали в течение 1 ч в 0,1% растворе Сируса красного, содержащего насыщенную пикриновую кислоту (1,2%). В завершение, образцы ткани дегидрировали с 70, 96 и 100% изопропанолом и заклеивали покровными стеклышками с раствором полимеров в ксилоле. 60-70 измерений осуществляли на образец, n=6-7 животных/группу. Результаты представлены на фиг. 16A и 16B.

Фиг. 16A и 16B - микроскопическое определение толщины стенки аорты и содержание коллагена путем окрашивания красным сириусом парафинизированных срезов аорты. Количественное определение (фиг. 16A) и репрезентативные микроскопические изображения (фиг. 16B). Толщина стенки аорты и содержание коллагена была незначительно увеличена у диабетических крыс и нормализовалась с помощью лечения эмпаглифлозином.

Пример 2. Измерение ежечасного кровяного давления.

Эмпаглифлозин (10 мг и 25 мг) вводили перорально один раз в сутки в течение 12 недель гипертоническим пациентам с сахарным диабетом 2 типа. Изменение по сравнению с исходным значением в среднечасовой величине систолического кровяного давления (СКД) и диастолического кровяного давления (ДКД) измеряли в течение 24-часового периода после лечения в течение 12 недель по сравнению с плацебо группой и они представлены на фиг. 14 и 15.

Пример 3. Лечение пациентов с сахарным диабетом 2 типа с повышенным сердечно-сосудистым риском.

Длительное воздействие на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность и релевантные параметры эффективности (например, HbA_{1c}, глюкоза в плазме натощак, сбалансированность лечения) лечения эмпаглифлозином в популяции релевантных пациентов с сахарным диабетом 2 типа анализировали следующим образом.

Пациенты с диабетом 2 типа с повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений, например, как определено ниже, лечили в течение очень длительного периода (например, в диапазоне приблизительно от 6 до 8 лет) с помощью эмпаглифлозина (необязательно в комбинации с одним или несколькими другими активными веществами, например теми, которые описаны в настоящей заявке) и сравнивали с пациентами, которых лечили плацебо по стандартам проведения фонового лечения.

Эмпаглифлозин вводили перорально один раз в сутки (10 или 25 мг/в сутки). Пациентам диагностировали сахарный диабет 2 типа, они были на диете и получали нагрузки по схеме и не принимали ранее данный препарат или получали предварительное лечение с помощью любой базовой терапии. Пациенты имели HbA_{1c} $\geq 7,0$ и $\leq 0\%$ для пациентов на базовой терапии или HbA_{1c} $\geq 7,0$ и $\leq 9,0\%$ для пациентов, не принимавших ранее данный препарат. Пациенты с повышенным сердечно-сосудистым риском определяются как такие, которые имеют по меньшей мере один из следующих признаков:

подтвержденный анамнез инфаркта миокарда или

доказательство многососудистого заболевания коронарной артерии в 2 или более основных коронарных артериях независимо от статуса реваскуляризации, то есть:

а) либо наличие существенного стеноза (данные визуализации по меньшей мере 50% сужения диаметра просвета сосуда, измеренного при коронарной ангиографии или многосрезовой компьютерной томографической ангиографии) в 2 или более основных коронарных артериях,

б) или предшествующей реваскуляризации (чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика с или без стента, или шунтирование коронарной артерии) в 2 или более основных коронарных артериях,

в) или комбинация предшествующей реваскуляризации в одной основной коронарной артерии (чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика с или без стента, или шунтирование коронарной артерии) и наличие существенного стеноза в другой основной коронарной артерии (данные визуализации по меньшей мере 50% сужения диаметра просвета сосуда, измеренного при коронарной ангиографии или многосрезовой компьютерной томографической ангиографии);

примечание: заболевание, поражающее левую основную коронарную артерию, рассматривается как 2-сосудистое заболевание,

доказательство 1-сосудистого заболевания коронарной артерии с:

а) наличием существенного стеноза, то есть данные визуализации по меньшей мере 50% сужения диаметра просвета сосуда одной основной коронарной артерии у пациентов в дальнейшем успешно не реваскуляризованы (измеренной при коронарной ангиографии или многосрезовой компьютерной томографической ангиографии); и

б) по меньшей мере один из следующих (любой из (i) или (ii)):

i) положительный неинвазивный стресс-тест, подтвержденный любой из:

1) положительный тест переносимости физической нагрузки у пациентов без полной блокады левой ножки предсердно-желудочкового пучка, синдрома Вольфа-Паркинсона-Уайта, или шагового желудочкового ритма; или

2) положительная стресс эхокардиография, показывающая региональное систолическое нарушение движения стенок; или

3) положительный сцинтиграфический тест, указывающий на стресс-индцированную ишемию, то есть развитие транзиторных дефектов перфузии при визуализации перфузии миокарда; или

ii) пациент, выписанный из больницы с подтвержденным диагнозом нестабильная стенокардия в течение 12 месяцев перед отбором.

Эпизод нестабильной стенокардии с подтвержденными данными коронарного многососудистого или 1-сосудистого заболевания, как определено выше.

В анамнезе ишемический или геморрагический удар.

Наличие заболевания периферических артерий (симптоматического или нет), задокументированного любого из: предшествующая ангиопластика конечностей, стентирование или коронарное шунтирование; или предшествующая ампутация конечности или стопы вследствие сосудистой недостаточности; или ангиографические данные достоверного ($> 50\%$) стеноза периферических артерий по меньшей мере в одной конечности; или данные с неинвазивного измерения достоверного ($> 50\%$ или как описано, как гемодинамически достоверного) стеноза периферических артерий по меньшей мере в одной конечности; или лодыжечно-плечевой индекс $< 0,9$ по меньшей мере в одной конечности.

Критериями эффективности являлись, например, изменение по сравнению с исходным значением в HbA_{1c}. Натощак глюкоза в плазме (FPG), вес, окружность талии и кровяное давление через 12, 52 недели, один раз в год и после окончания исследования.

Время до первого проявления любых из подтвержденных компонентов, первоначально составляющих тяжёлых побочных сердечно-сосудистых осложнений (MACE) конечной точки (смерть по причине сердечно-сосудистой патологии (включая смертельный удар и смертельный инфаркт миокарда), несмертельный удар, несмертельный инфаркт миокарда (MI) определяется у пациентов, леченных с помощью эмпаглифлозина по сравнению с плацебо.

Время до первого проявления следующих из подтвержденных компонентов (леченных в виде комбинации): CV смерть (включая смертельный удар и смертельный MI), несмертельный MI (исключая молчащий MI), несмертельный удар и госпитализация при нестабильной стенокардии также определяется у пациентов, леченных с помощью эмпаглифлозина по сравнению с плацебо.

Также определяются проявления и время до каждого из следующих событий.

Молчащий MI.

Сердечная недостаточность, требующая госпитализации.

Новое начало альбуминурии, определяемое как $ACR \geq 0$ мг/г.

Новое начало макроальбуминурии ≥ 300 мг/г.

Составной микроваскулярный исход, определяемый как:

1) необходимость в приваривании отслоившейся сетчатки лазером,

2) кровоизлияние в стекловидное тело,

3) связанная с диабетом слепота,

4) новая или ухудшающаяся нефропатия, определяемая как:

4а) новое начало макроальбуминурии; или

4б) удвоение уровня креатинина в сыворотке, сопровождаемое eGFR (на основании модификации питания при заболевании почек (MDRD) формула) ≤ 45 мл/мин/1,73 м²; или

4в) потребность в непрерывной заместительной почечной терапии; или

4г) смерть в следствие заболевания почек.

Также определяются проявления и время до каждого из следующих подтвержденных событий:

CV смерть (включая смертельный удар и смертельный MI),

несмертельный MI,

несмертельный удар,

госпитализация при нестабильной стенокардии,

все летальные случаи,

TIA,

процедуры коронарной реваскуляризации.

Пример 4. Лечение сахарного диабета 2 типа.

Лечение пациентов с сахарным диабетом 2 типа с помощью эмпаглифлозина, дополнительно к получению острого улучшения метаболической ситуации с глюкозой, предотвращает истощение метаболической ситуации в течение длительного времени. Это можно наблюдать у пациентов, которых лечили в течение длительного времени, например от 3 месяцев до 1 года или даже от 1 до 6 лет, с помощью комбинации в соответствии с изобретением и сравнивали с пациентами, которых лечили с помощью других противодиабетических средств и/или средств для лечения ожирения. Существует подтверждение терапевтической эффективности по сравнению с другими лечениями, если не наблюдали или наблюдали только незначительное повышение уровня глюкозы натощак и/или HbA1c значения. Дальнейшее подтверждение терапевтической эффективности получали, если существенно меньший процент пациентов лечили с помощью комбинации в соответствии с изобретением, по сравнению с пациентами, которые получали другое лечение, подвергался истощению метаболического положения глюкозы (например, повышению HbA1c значения до $>6,5$ или $>7\%$) к точке, где показано лечение с помощью (дополнительно) перорального противодиабетического лекарственного средства или инсулина или аналога инсулина.

Пример 5. Лечение резистентности к инсулину.

В клинических исследованиях, продолжающихся различные периоды времени (например, 2 недели-12 месяцев) эффективность лечения проверяли, используя гиперинсулинемическое эугликемическое клэмп-исследование глюкозы. Существенное повышение скорость инфузии глюкозы при окончании исследования, по сравнению с исходным значением или по сравнению с плацебо группой, или группой, получавшей другую терапию, доказывает эффективность лечения в соответствии с изобретением для лечения резистентности к инсулину.

Пример 6. Лечение гипергликемии.

В клинических исследованиях, продолжающихся различные периоды времени (например, 1 день-24 месяца) эффективность лечения у пациентов с гипергликемией проверяли путем определения натощак глюкозы или не-натощак глюкозы (например, после приема пищи или нагрузочного теста с oGTT или определенной пищей). Существенное снижение этих значений глюкозы во время или после окончания исследования, по сравнению с исходным значением или по сравнению с плацебо группой, или группой, получавшей другую терапию, доказывает эффективность комбинированного лечения в соответствии с изобретением для лечения гипергликемии.

Пример 7. Влияние эмпаглифлозина относительно глимепирида на функции β -клеток.

В фазе III исследование эффекты эмпаглифлозина и SU глимепирида в качестве терапии второй линии сравнивали у пациентов с T2DM, неадекватно контролируемым с метформином прямого высвобождения (IR) и диеты/нагрузки. После введения плацебо в течение 2 недель пациенты рандомизировали для получения эмпаглифлозина 25 мг один раз в сутки (один раз в день) или глимепирида 1-4 мг один раз в день в двойном слепом исследовании в течение 104 недель, дополнительно к метформину IR. Пациенты, которые принимали участие в исходном 104-недельном периоде рандомизации, были подходящими для 104-недельной двойного слепого удлинения.

Первичная конечная точка представляла собой изменение по сравнению с исходным значением в HbA_{1c}. Вторичные конечные точки представляли собой изменение по сравнению с исходным значением веса тела, доли подверженной гипогликемии, и изменения систолического и диастолического кровяного давления. Эксплоративные конечные точки включают изменение по сравнению с исходным значением в FPG, пропорции пациентов, достигающих HbA_{1c} <7%, и эффекты на различные биомаркеры функции β -клеток, включая инсулин, С-пептид, HOMA-B и соотношение проинсулина к инсулину, первая и вторая фаза секреции инсулина после теста толерантности к пище.

Дополнительно, первичные, вторичные и эксплоративные конечные точки оценивали в подгруппе пациентов с поздним аутоиммунным диабетом взрослых (LADA), идентифицированных по присутствию в исходных данных аутоантител к инсулину, цитоплазме островковых клеток, декарбоксилазе глутаминовой кислоты 65 или интрацитоплазматическому домену тирозин-фосфатаза-подобного белка IA-2.

Пример 8. Влияние эмпаглифлозина на артериальную ригидность.

Кровяное давление, артериальная ригидность, вариабельность сердечного ритма (HRV) и циркулирующие адренергические медиаторы измеряли при клэмп-эугликемии и гипергликемии у 40 пациентов с нормальным артериальным давлением с T1D. Исследования повторяли через 8 недель эмпаглифлозина (25 мг в сутки).

Индекс прироста (AIx) для лучевой и сонной артерий, а также производный аортальный AIx и сонную, лучевую и бедренную скорость распространения пульсовой волны (PWV) измеряли для оценки артериальной ригидности, используя систему SphygmoCor® (AtCor Medical Inc., Itasca, IL). При клэмп-эугликемических условиях эмпаглифлозин уменьшал систолическое кровяное давление (111 ± 9 до 109 ± 9 мм рт. ст., $p=0,0187$) и индексы прироста в лучевом (-52 ± 16 до $-57 \pm 17\%$, $p<0,0001$), сонном ($+1,3 \pm 17,0$ до $-5,7 \pm 17,0\%$, $p<0,0001$) и аортальном положениях ($+0,1 \pm 13,4$ до $-6,2 \pm 14,3\%$, $p<0,0001$) снижались. Сходные эффекты на артериальную ригидность наблюдали при клэмп-гипергликемии; тем не менее, эффекты на кровяное давление не были существенными. Сонно-лучевая скорость распространения пульсовой волны снижалась существенно при обоих гликемических состояниях ($p \leq 0,0001$), в то время как сонно-бедренная скорость распространения пульсовой волны была достоверной только при клэмп-гипергликемии ($5,7 \pm 1,1$ до $5,2 \pm 0,9$ м/с, $p=0,0017$). HRV, норадреналин и адреналин в плазме оставались неизменными при обоих гликемических состояниях.

Таким образом, было показано, что эмпаглифлозин уменьшает артериальную ригидность у пациентов с несложненным T1D.

Пример фармацевтической композиции и дозированной формы.

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.

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

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

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 снижения риска смерти по причине сердечно-сосудистой патологии или сердечной недостаточности, требующей госпитализации, у пациента с сахарным диабетом 2 типа, в котором указанный пациент имеет сердечно-сосудистое заболевание или подвергается риску сердечно-сосудистого заболевания, отличающийся тем, что эмпаглифлозин вводят пациенту орально в суточной дозировке 10 или 25 мг.

2. Способ уменьшения риска смертности по всем летальным случаям за счет снижения риска смерти по причине сердечно-сосудистой смертности у пациента с сахарным диабетом 2 типа, в котором указанный пациент имеет сердечно-сосудистое заболевание или подвергается риску сердечно-сосудистого заболевания, отличающийся тем, что эмпаглифлозин вводят орально в суточной дозировке 10 или 25 мг.

3. Способ по п.1 или 2, где способ предназначен для улучшения гликемического контроля и для уменьшения риска смерти по причине сердечно-сосудистой патологии или сердечной недостаточности, требующей госпитализации, у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

4. Способ по пп.1, 2 или 3, в котором пациент представляет собой пациента с диабетом 2 типа и одним или более факторами сердечно-сосудистого риска, выбранными из А)-Г):

А) предшествующее или существующее сосудистое заболевание, выбранное из инфаркта миокарда, заболевания коронарной артерии, чрескожного коронарного вмешательства, шунтирования коронарной артерии, ишемического или геморрагического инсульта, застойной сердечной недостаточности и окклюзионной болезни периферических артерий,

Б) пожилой возраст более или равно 60-70 лет,

В) один или несколько факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, выбранных из прогрессирующего сахарного диабета 2 типа длительностью более 10 лет, гипертонии,

ежедневного курения сигарет в настоящее время,

дислипидемии,

ожирения,

возраста более или равно 40,

метаболического синдрома, гиперинсулинемии или резистентности к инсулину и гиперурикемии, эректильной дисфункции, синдрома поликистозных яичников, апноэ во время сна или сосудистого заболевания или кардиомиопатии в семейном анамнезе у ближайших родственников;

Г) один или несколько из следующих:

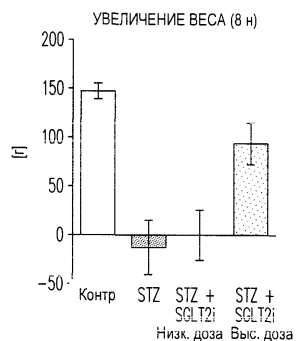
подтвержденный анамнез инфаркта миокарда,

нестабильная стенокардия с задокументированным многососудистым коронарным заболеванием или положительным стресс-тестом,

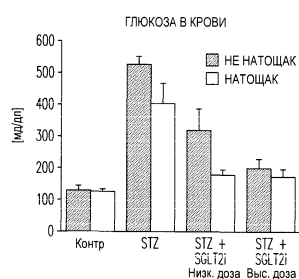
многососудистое чрескожное коронарное вмешательство,

многососудистое шунтирование коронарной артерии (CABG),
ишемический или геморрагический удар в анамнезе,
окклюзионная болезнь периферических артерий.

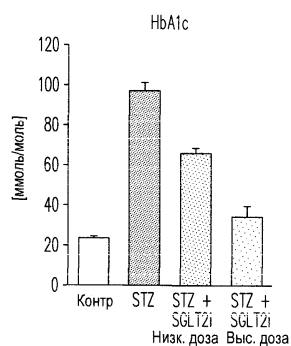
5. Способ по любому из пп.1-4, в котором эмпаглифлозин вводят в виде фармацевтической композиции, содержащей 10 или 25 мг эмпаглифлозина.



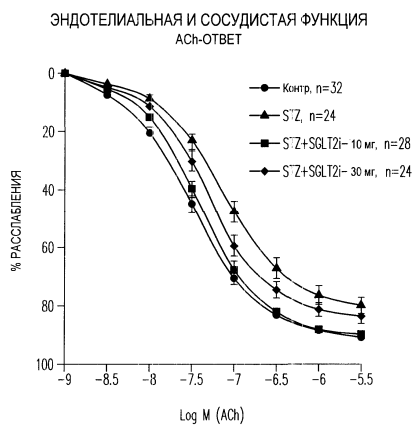
Фиг. 1А



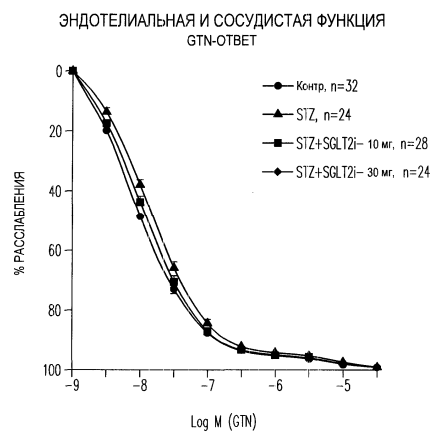
Фиг. 1В



Фиг. 1С

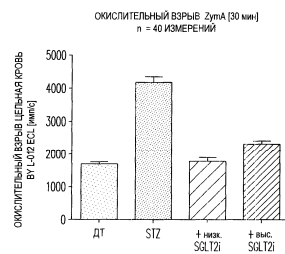


Фиг. 2А



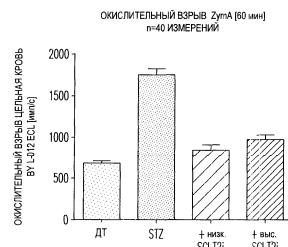
Фиг. 2В

ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ ВЗРЫВ (ЛЕЙКОЦИТАРНЫЕ АКТИВНЫЕ ФОРМЫ КИСЛОРОДА (ROS))
В КРОВИ ПРИ ZymA СТИМУЛЯЦИИ ЧЕРЕЗ 30 МИНУТ



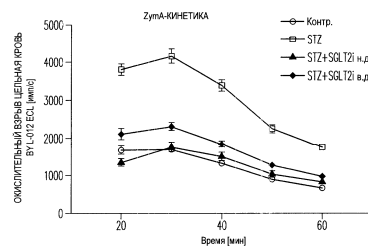
Фиг. 3

ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ ВЗРЫВ (ЛЕЙКОЦИТАРНЫЕ АКТИВНЫЕ ФОРМЫ КИСЛОРОДА (ROS))
В КРОВИ ПРИ ZymA СТИМУЛЯЦИИ ЧЕРЕЗ 60 МИНУТ



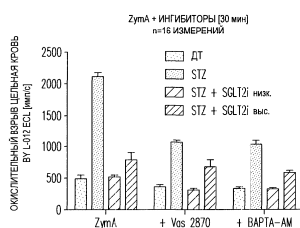
Фиг. 4

ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ ВЗРЫВ (ЛЕЙКОЦИТАРНЫЕ АКТИВНЫЕ ФОРМЫ КИСЛОРОДА (ROS))
В КРОВИ ПРИ ZymA СТИМУЛЯЦИИ (ДИНАМИКА)



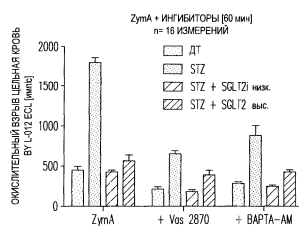
Фиг. 5

ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ ВЗРЫВ (ЛЕЙКОЦИТАРНЫЕ АКТИВНЫЕ ФОРМЫ КИСЛОРОДА (ROS))
В КРОВИ ПРИ ZymA СТИМУЛЯЦИИ (ЧЕРЕЗ 30 МИНУТ) С ИНГИБИТОРАМИ Nox2
АКТИВНОСТИ (VAS2870) И ВНУТРИКЛЕТОЧНЫМ КАЛЬЦИЕВЫМ ХЕЛАТОРОМ



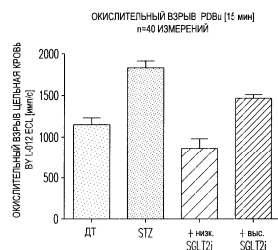
Фиг. 6

ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ ВЗРЫВ (ЛЕЙКОЦИТАРНЫЕ АКТИВНЫЕ ФОРМЫ КИСЛОРОДА (ROS))
В КРОВИ ПРИ ZymA СТИМУЛЯЦИИ (ЧЕРЕЗ 60 МИНУТ) С ИНГИБИТОРАМИ Nox2
АКТИВНОСТИ (VAS2870) И ВНУТРИКЛЕТОЧНЫМ КАЛЬЦИЕВЫМ ХЕЛАТОРОМ



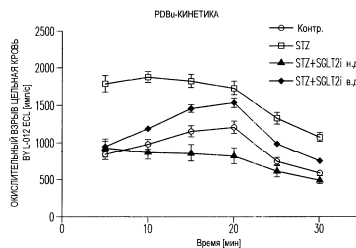
Фиг. 7

ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ ВЗРЫВ (ЛЕЙКОЦИТАРНЫЕ АКТИВНЫЕ ФОРМЫ КИСЛОРОДА (ROS))
В КРОВИ ПРИ RDVb СТИМУЛЯЦИИ ЧЕРЕЗ 15 МИНУТ



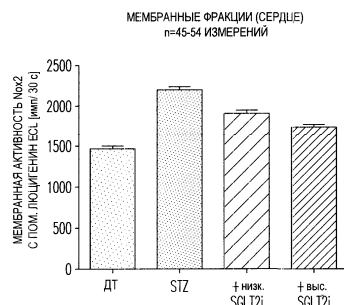
Фиг. 8

ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ ВЗРЫВ (ЛЕЙКОЦИТАРНЫЕ АКТИВНЫЕ ФОРМЫ КИСЛОРОДА (ROS))
В КРОВИ ПРИ RDVb СТИМУЛЯЦИИ (ДИНАМИКА)



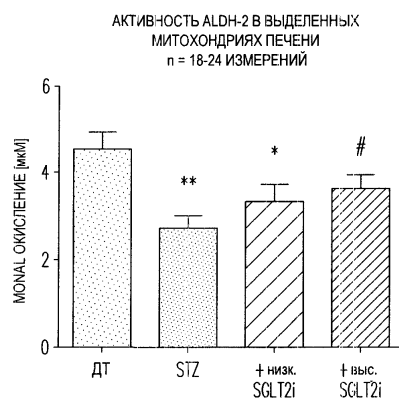
Фиг. 9

МЕМБРАННАЯ АКТИВНОСТЬ НАДРН ОКИДАЗЫ



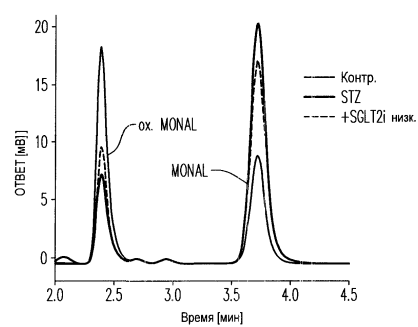
Фиг. 10

АКТИВНОСТЬ ALDH-2 В ПЕЧЕНИ

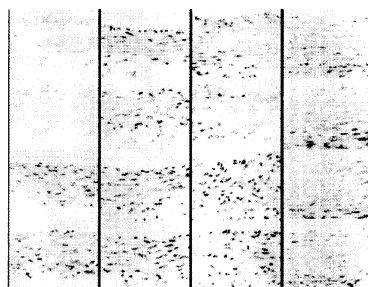
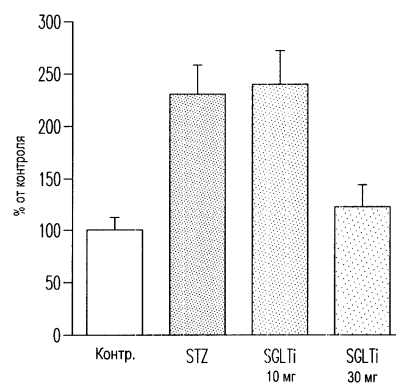


Фиг. 11А

АКТИВНОСТЬ ALDH-2 В ПЕЧЕНИ

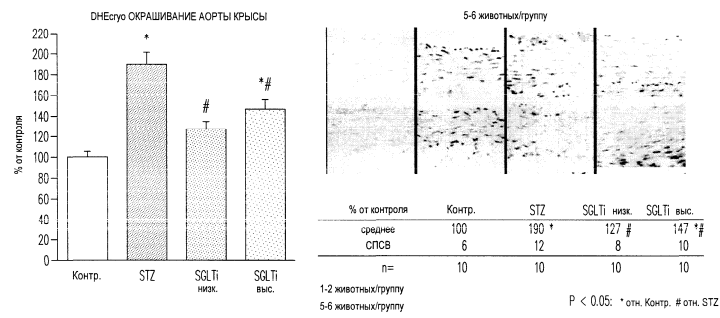


Фиг. 11В

ОБРАЗОВАНИЕ СОСУДИСТОГО СУПЕРОКСИДА
СОГЛАСНО ФЛУОРЕСЦЕНТНОЙ DHE МИКРОФОТОГРАФИИ

Фиг. 12А

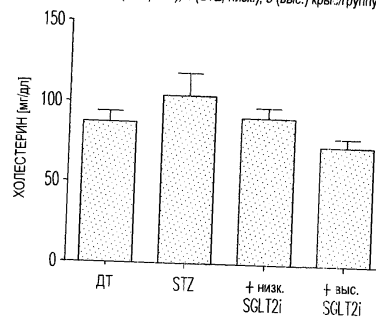
ОБРАЗОВАНИЕ СОСУДИСТОГО СУПЕРОКСИДА
СОГЛАСНО ФЛУОРЕСЦЕНТНОЙ ДНЕ МИКРОФОТОГРАФИИ



Фиг. 12В

УРОВНИ ХОЛЕСТЕРИНА В СЫВОРОТКЕ

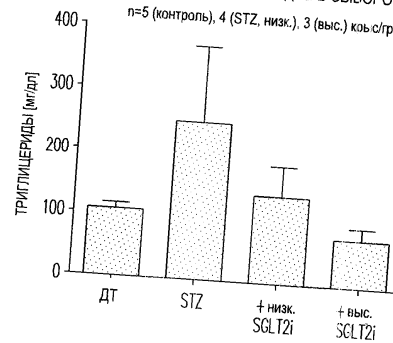
n=5 (контроль), 4 (STZ, низк.), 3 (выс.) крыс/группу



Фиг. 13А

УРОВНИ ТРИГЛИЦЕРИДОВ В СЫВОРОТКЕ

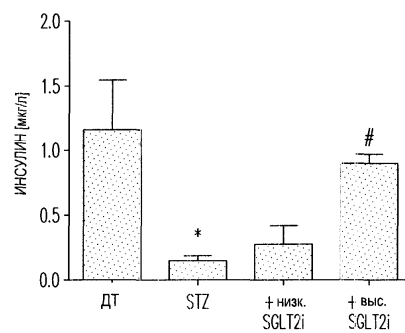
n=5 (контроль), 4 (STZ, низк.), 3 (выс.) крыс/группу



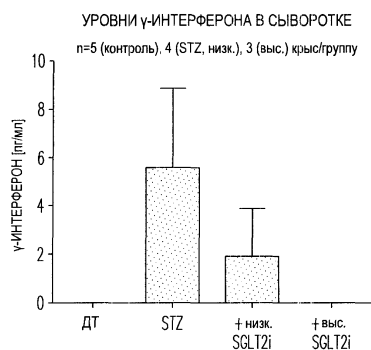
Фиг. 13В

УРОВНИ ИНСУЛИНА В СЫВОРОТКЕ

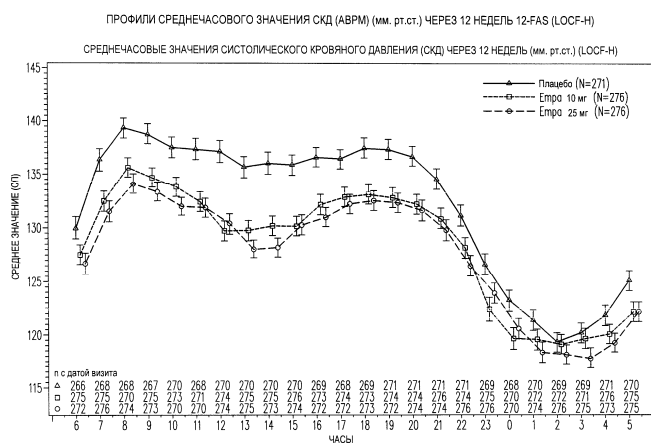
n=5 (контроль), 4 (STZ, низк.), 3 (выс.) крыс/группу



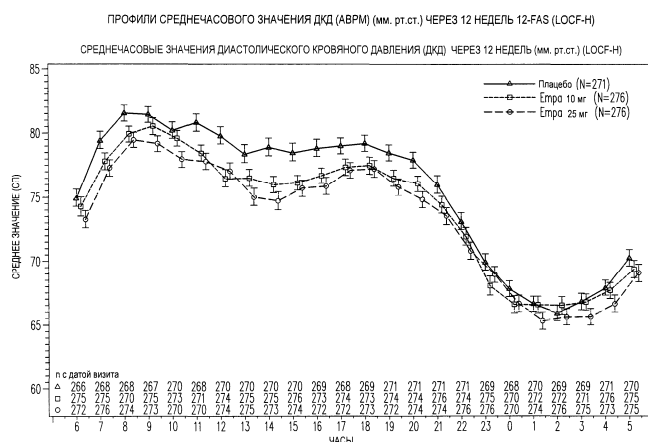
Фиг. 13С



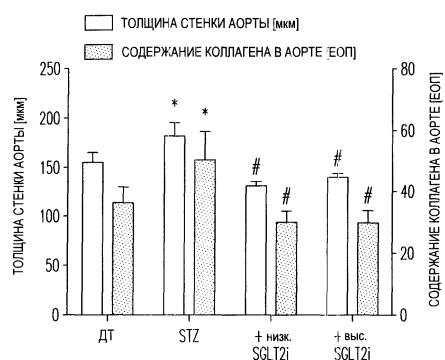
Фиг. 13D



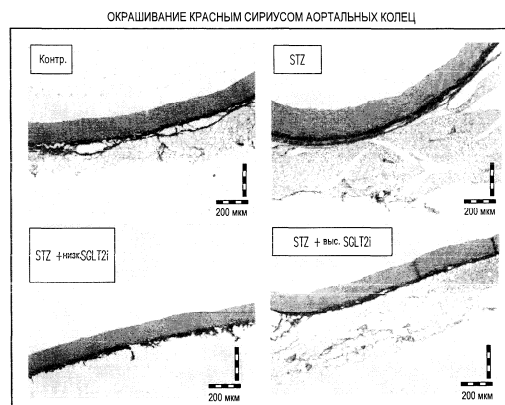
Фиг. 14



Фиг. 15



Фиг. 16A



Фиг. 16В

