



УКРАЇНА

(19) **UA**
(51) МПК(11) **102429**(13) **C2**

A61K 31/522 (2006.01)
A61K 31/7034 (2006.01)
A61K 31/341 (2006.01)
A61K 31/351 (2006.01)
A61K 31/403 (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01)
A61P 3/08 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

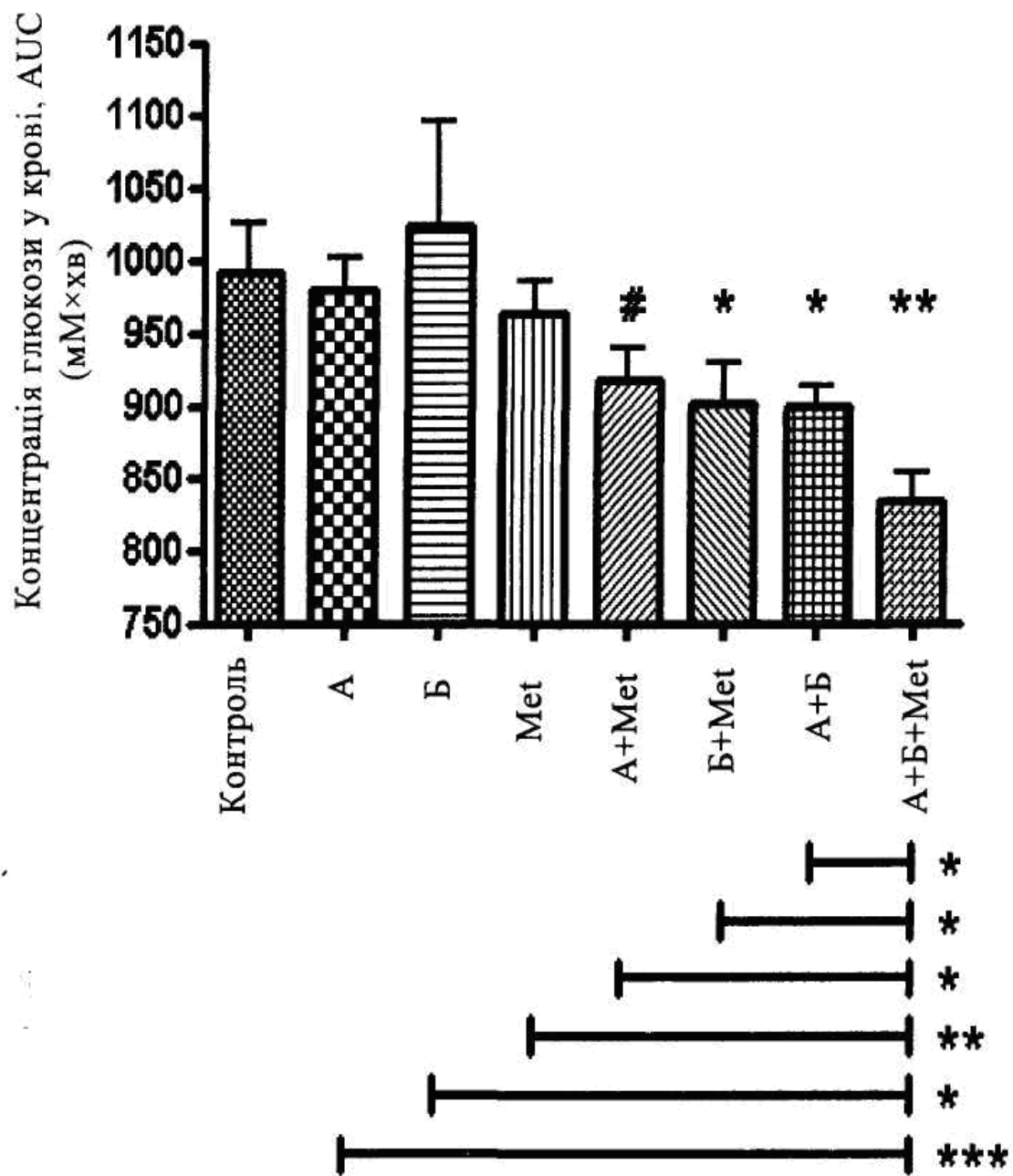
(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки: а 2011 10828	(72) Винахідник(и): Айккельманн Петер (DE), Марк Міхаель (DE), Семан Лео Джон (US), Томас Лео (DE), Брьодль Улі (DE), Гремплер Рольф (DE)
(22) Дата подання заявки: 11.02.2010	(73) Власник(и): БЬОРІНГЕР ІНГЕЛЬХАЙМ ІНТЕРНАЦІОНАЛЬ ГМБХ, Binger Strasse 173, D-55216 Ingelheim am Rhein, Germany (DE)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 10.07.2013	(74) Представник: Петров Андрій Володимирович, реєстр. №139
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 61/152,302	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2008/131149 A2 30.10.2008 WO 2007/093610 A1 23.08.2007 WO 2008/055870 A1 15.05.2008
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 13.02.2009	
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: US	
(41) Публікація відомостей про заявку: 12.12.2011, Бюл.№ 23	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.07.2013, Бюл.№ 13	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: PCT/EP2010/051736, 11.02.2010	

(54) ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ, ЩО ВКЛЮЧАЄ ІНГІБІТОР SGLT-2, ІНГІБІТОР ДПП-IV І ІНШИЙ АНТИДІАБЕТИЧНИЙ АГЕНТ, ТА ЇЇ ЗАСТОСУВАННЯ**(57) Реферат:**

У заявці описана фармацевтична композиція за п. 1, що включає інгібітор SGLT2, інгібітор ДПП-IV і третій антидіабетичний агент, яку можна використовувати для лікування або профілактики одного або більше станів, вибраних із цукрового діабету типу 1, цукрового діабету типу 2, порушеної толерантності до глюкози й гіперглікемії. Крім того, у заявці описані способи профілактики або лікування метаболічних порушень і станів, асоційованих із ними.

UA 102429 C2



Фіг.1

Галузь техніки, до якої відноситься винахід

У даному винаході пропонується фармацевтична композиція, що включає інгібітор SGLT2, інгібітор ДПП-IV і третій антидіабетичний агент, вибраний з групи G3, описаної нижче, яка призначена для лікування або профілактики одного або більше станів, вибраних із цукрового діабету типу 1, цукрового діабету типу 2, порушеної толерантності до глюкози, порушеного рівня глюкози у крові натще й гіперглікемії.

Крім того, у даному винаході пропонуються способи:

- профілактики, уповільнення прогресування, припинення або лікування метаболічного порушення,

- поліпшення глікемічного контролю й/або зниження рівня глюкози у плазмі натще, рівня глюкози у плазмі після прийому їжі й/або глікозилизованого гемоглобіну HbA1c,

- профілактики, уповільнення, припинення або обігу прогресування порушення, вибраного з порушеної толерантності до глюкози, порушеного рівня глюкози у крові натще, резистентності до інсуліну й/або метаболічного синдрому при цукровому діабеті типу 2,

- профілактики, уповільнення прогресування, припинення або лікування стану або порушення, вибраного з групи, що включає ускладнення при цукровому діабеті,

- зниження маси тіла й/або жиру в організмі або профілактики збільшення маси тіла й/або жиру в організмі або прискорення зниження маси тіла й/або жиру в організмі,

- профілактики або лікування дегенерації бета-клітин підшлункової залози й/або для поліпшення й/або відновлення функціональності бета-клітин підшлункової залози й/або відновлення функціональності секреції інсуліну з підшлункової залози,

- профілактики, уповільнення, припинення або лікування захворювань або станів, пов'язаних із аномальним накопиченням ектопічного жиру,

- підтримки або поліпшення чутливості до інсуліну й/або лікування або профілактики гіперінсулінемії й/або резистентності до інсуліну,

- профілактики, уповільнення прогресування, припинення або лікування діабету після трансплантації (ВВДПТ), що розвивається вперше, і/або метаболічного синдрому після трансплантації (ПТМС),

- профілактики, припинення або зниження інтенсивності ускладнень, асоційованих із ВВДПТ і/або ПТМС, включаючи мікро- і макросудинні захворювання і явища, відторгнення трансплантата, інфекцію й летальний результат,

- лікування гіперурикемії й станів, асоційованих із гіперурикемією,

- лікування або профілактики нирковокам'яної хвороби,

- лікування гіпонатріємії

у пацієнтів, що потребують такого лікування, і зазначений спосіб полягає у тому, що пацієнтові вводять інгібітор SGLT2, інгібітор ДПП-IV і необов'язково третій антидіабетичний агент, описаний у даному контексті, у комбінації або по чергово.

Крім того, у даному винаході пропонується застосування інгібітора SGLT2 для одержання лікарського засобу, призначеного для застосування у способі, як описано у даному контексті.

Крім того, у даному винаході пропонується застосування інгібітора ДПП-IV для одержання лікарського засобу, призначеного для застосування у способі, як описано у даному контексті.

Крім того, у даному винаході пропонується застосування третього антидіабетичного агента, як описано у даному контексті, для одержання лікарського засобу, призначеного для застосування у способі, як описано у даному контексті.

У даному винаході також пропонується застосування фармацевтичної композиції за даним винаходом для одержання лікарського засобу, призначеного для застосування у способі, як описано у даному контексті.

Передумови створення даного винаходу

Діабет типу 2 стає все більше розповсюдженим захворюванням, яке, через високу частоту ускладнень, приводить до значного скорочення середньої тривалості життя. У зв'язку з пов'язаними з діабетом мікросудинними ускладненнями діабет типу 2 є у цей час найпоширенішою причиною розвитку втрати зору у дорослих, ниркової недостатності й ампутацій кінцівок у промислово розвинених країнах. До того ж захворювання діабетом типу 2 підвищує у 2-5 разів ризик серцево-судинних захворювань.

Після тривалого періоду розвитку захворювання більшість пацієнтів із діабетом типу 2 стають несприйнятливими до пероральних курсів лікування, а також інсулінозалежними, з необхідністю щоденних ін'єкцій і вимірів рівня глюкози декілька разів на день.

У ході Британських перспективних досліджень по лікуванню цукрового діабету (UKPDS) було встановлено, що інтенсивне лікування метформіном, сульфонілсечовинами або інсуліном приводить тільки до обмеженого поліпшення глікемічного контролю (розходження рівнів HbA1c

становить ~0,9 %). Крім того, навіть у пацієнтів із групи інтенсивного лікування глікемічний контроль згодом значно погіршувався, що пояснюється погіршенням функції β-клітин. Важливо відзначити, що при інтенсивному лікуванні не спостерігається істотне зниження мікросудинних ускладнень, тобто серцево-судинних явищ. У зв'язку з цим безліч пацієнтів, що страждають від цукрового діабету типу 2, практично не піддаються лікуванню, частково у зв'язку з обмеженнями тривалої ефективності, з переносимістю й складністю при введенні доз, якими характеризуються сучасні антигіперглікемічні курси лікування.

Пероральні антидіабетичні лікарські засоби, які звичайно використовуються для лікування (наприклад, такі як засоби першої або другої лінії й/або засоби для моно- або комбінованої терапії (первинної або додаткової терапії)), включають, але не обмежуючись тільки ними, метформін, сульфонілсечовини, тіазолідиндіони, глініди й інгібітори α-глюкозидази.

Багато випадків неефективного лікування є основною причиною високого рівня розвитку довгострокових ускладнень, асоційованих із гіперглікемією, або хронічних захворювань (включаючи мікро- і макросудинні захворювання, наприклад, такі як діабетична нефропатія, ретинопатія або невропатія або серцево-судинні ускладнення) у пацієнтів, що страждають від діабету типу 2.

У зв'язку з цим у медицині існує нереалізована потреба у способах, лікарських засобах і фармацевтичних композиціях з досить високою ефективністю у відношенні глікемічного контролю, у відношенні властивостей, що модифікують захворювання, і зниження захворюваності й смертності у зв'язку з серцево-судинними захворюваннями, і у той же час характеризуються поліпшеним профілем безпеки.

Інгібітори SGLT2 являють собою новий клас агентів, які у цей час використовують при розробці способів лікування або поліпшення глікемічного контролю у пацієнтів із діабетом типу 2. Глюкопіранозилзаміщені похідні бензолу як інгібітори SGLT2 описані у публікаціях попереднього рівня техніки, наприклад, у заявках 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. Глюкопіранозилзаміщені похідні бензолу пропонуються як індуктори виведення цукру з сечовин і як лікарські засоби, призначені для лікування діабету.

Ниркова фільтрація й зворотне захоплення глюкози вносять вклад, поряд із іншими механізмами, у підтримку постійної концентрації глюкози у плазмі й, отже, можуть служити як антидіабетична мішень. Зворотне захоплення профільтрованої через епітеліальні клітини нирок глюкози відбувається за участю натрій залежних білків-переносників глюкози (SGLT2), локалізованих у мембрані щіткової облямівки каналців за градієнтом натрію. Існує принаймні 3 ізоформи SGLT, які відрізняються типом експресії, а також фізико-хімічними властивостями. SGLT2 експресується винятково у нирках, у той час як SGLT1 експресується й в інших тканинах, таких як кишечник, ободова кишка, кістякові й серцеві м'язи. Установлено, що SGLT3 є рецептором глюкози в інтерстиціальних клітинах кишечника й не проявляє транспортну функцію. Передбачається, що інші родинні, але ще не охарактеризовані гени можуть вносити додатковий вклад у зворотне захоплення глюкози. При нормоглікемії глюкоза повністю повторно абсорбується у нирках за участю SGLT2, причому ємність нирок за зворотним захопленням глюкози насичується при концентрації глюкози більше 10 мм, що приводить до глюкозурії ("цукровий діабет"). Таку граничну концентрацію можна зменшити за рахунок інгібування SGLT2. В експериментах по випробуванню інгібітора SGLT, флоризину, було встановлено, що при інгібуванні SGLT частково придушується зворотне захоплення глюкози з клубочкового фільтрату у кров, що приводить до зниження концентрації глюкози у крові й глюкозурії.

Інгібітори DPP-IV являють собою інший новий клас агентів, які у цей час використовують при розробці способів лікування або поліпшення глікемічного контролю у пацієнтів із діабетом типу 2.

Наприклад, інгібітори DPP-IV та їхнє застосування описані у заявках WO 2002/068420, WO 2004/018467, WO 2004/018468, WO 2004/018469, WO 2004/041820, WO 2004/046148, WO 2005/051950, WO 2005/082906, WO 2005/063750, WO 2005/085246, WO 2006/027204, WO 2006/029769, WO 2007/014886, WO 2004/050658, WO 2004/111051, WO 2005/058901, WO 2005/097798, WO 2006/068163, WO 2007/071738, WO 2008/017670, WO 2007/054201, WO 2007/128721 або WO 2007/128761.

Мета даного винаходу

Мета даного винаходу полягає у розробці фармацевтичної композиції й способу профілактики, уповільнення прогресування, припинення або лікування метаболічного порушення, насамперед цукрового діабету типу 2.

Інша мета даного винаходу полягає у розробці фармацевтичної композиції й способу поліпшення глікемічного контролю у пацієнтів, що потребують такого лікування, насамперед у пацієнтів, що страждають від цукрового діабету типу 2.

5 Ще одна мета даного винаходу полягає у розробці фармацевтичної композиції й способу поліпшення глікемічного контролю у пацієнтів, у яких спостерігається недостатній глікемічний контроль, незважаючи на лікування антидіабетичним лікарським засобом, наприклад, метформіном у режимі монотерапії, або незважаючи на комбіноване лікування з використанням двох антидіабетичних лікарських засобів.

10 Інша мета даного винаходу полягає у розробці фармацевтичної композиції й способу профілактики, уповільнення або припинення прогресування порушеної толерантності до глюкози (ПТГ), порушеного рівня глюкози у крові натще (ПГН), резистентності до інсуліну й/або метаболічного синдрому при цукровому діабеті типу 2.

15 Одна мета даного винаходу полягає у розробці фармацевтичної композиції й способу профілактики, уповільнення прогресування, припинення або лікування стану або порушення, вибраного з групи, що включає ускладнення при цукровому діабеті.

Інша мета даного винаходу полягає у розробці фармацевтичної композиції й способу зниження маси тіла або профілактики підвищення маси тіла у пацієнта, що потребує такого лікування.

20 Ще одна мета даного винаходу полягає у розробці нової високоефективної фармацевтичної композиції для лікування метаболічних порушень, насамперед цукрового діабету, ПТГ, ПГН і/або гіперглікемії, причому зазначена композиція має фармакологічні й/або фармакокінетичні параметри й/або фізико-хімічні властивості (від задовільних до високоефективних).

Інші мети даного винаходу представляються очевидними для фахівців у даній галузі медицини на підставі опису й прикладів даної заявки.

25 Короткий виклад сутності даного винаходу

У даному винаході знезацька було встановлено, що фармацевтичну композицію, яка включає інгібітор SGLT2, інгібітор ДПП-IV і третій антидіабетичний агент, вибраний з групи G3, описаної у даному контексті, можна ефективно використовувати для профілактики, уповільнення прогресування, припинення або лікування метаболічного порушення, насамперед для поліпшення глікемічного контролю у пацієнтів. Така фармацевтична композиція є перспективним агентом при розробці нових терапевтичних засобів, призначених для лікування й профілактики цукрового діабету типу 2, надлишкової маси тіла, ожиріння, ускладнень при цукровому діабеті й родинних патологічних станах.

35 Отже, у першому об'єкті даного винаходу пропонується фармацевтична композиція, що включає:

(а) інгібітор SGLT2, та

(б) інгібітор ДПП-IV, а також

40 (в) третій антидіабетичний агент, вибраний з групи G3, що включає бігуаніди, тіазолідиндіони, сульфонілсечовини, глініди, інгібітори α -глюкозидази, аналоги ГЛП-1 або їх фармацевтично прийнятні солі.

В іншому об'єкті даного винаходу пропонується спосіб профілактики, уповільнення прогресування, припинення або лікування метаболічного порушення, вибраного з групи, що включає цукровий діабет типу 1, цукровий діабет типу 2, ПТГ, ПГН, гіперглікемію, гіперглікемію після прийому їжі, надлишкову масу тіла, ожиріння, метаболічний синдром і гестаційний діабет, у пацієнтів, що потребують такого лікування, і зазначений спосіб полягає у тому, що пацієнтам вводять, наприклад, у комбінації або по чергову інгібітор SGLT2, інгібітор ДПП-IV і необов'язково третій антидіабетичний агент, описаний у даному контексті.

У ще одному об'єкті даного винаходу пропонується спосіб поліпшення глікемічного контролю й/або зменшення рівня глюкози у плазмі натще, рівня глюкози у плазмі після прийому їжі й/або глікозильованого гемоглобіну HbA1c у пацієнтів, що потребують такого лікування, і зазначений спосіб полягає у тому, що пацієнтам вводять, наприклад, у комбінації або по чергову інгібітор SGLT2, інгібітор ДПП-IV і необов'язково третій антидіабетичний агент, описаний у даному контексті.

55 Фармацевтична композиція за даним винаходом також має кошовні модифікуючі симптоми властивості відносно захворювань або станів, пов'язаних із ПТГ, ПГН, резистентністю до інсуліну й/або метаболічним синдромом.

В іншому об'єкті даного винаходу пропонується спосіб профілактики, уповільнення, припинення або обігу прогресування ПТГ, ПГН, резистентності до інсуліну й/або від метаболічного синдрому до цукрового діабету типу 2 у пацієнтів, що потребують такого лікування, і зазначений спосіб полягає у тому, що пацієнтам вводять, наприклад, у комбінації

або почергово інгібітор SGLT2, інгібітор ДПП-IV і необов'язково третій антидіабетичний агент, описаний у даному контексті.

Оскільки застосування фармацевтичної композиції за даним винаходом приводить до поліпшення глікемічного контролю у пацієнтів, що потребують такого лікування, то її також можна використовувати для лікування станів і/або порушень, пов'язаних зі збільшенням рівня глюкози у крові.

В іншому об'єкті даного винаходу пропонується спосіб профілактики, уповільнення прогресування, припинення або лікування станів і порушень, вибраних із групи, що включає ускладнення при цукровому діабеті, наприклад, катаракта й мікро- і макросудинні захворювання, такі як нефропатія, ретинопатія, невропатія, ішемія тканин, діабетична стопа, артеріосклероз, інфаркт міокарда, гострий коронарний синдром, нестабільна стенокардія, стабільна стенокардія, інсульт, окклюзійне захворювання периферичної артерії, кардіоміопатія, серцева недостатність, порушення серцевого ритму й васкулярний рестеноз, у пацієнтів, що потребують такого лікування, і зазначений спосіб полягає у тому, що пацієнтові вводять, наприклад, у комбінації або почергово інгібітор SGLT2, інгібітор ДПП-IV і необов'язково третій антидіабетичний агент, описаний у даному контексті. Насамперед можна лікувати, сповільнювати прогресування або запобігати розвиток одного або більше проявів діабетичної нефропатії, такого як гіперперфузія, протеїнурія й альбумінурія. Термін "ішемія тканин" насамперед означає діабетичну макроангіопатію, діабетичну мікроангіопатію, порушене ранозагоювання й діабетичну виразку. У даному описі терміни "мікро- і макросудинні захворювання" і "мікро- і макросудинні ускладнення" використовуються взаємозамінно.

У результаті введення фармацевтичної композиції за даним винаходом, яка інгібує активність SGLT2, надлишкова кількість глюкози не перетворюється у нерозчинну форму запасання, таку як жири, а виводиться з сечею пацієнта. В експериментах на моделях тварин встановлено, що при використанні інгібітора SGLT2 більшість випадків спостережуваного зниження маси тіла пов'язане зі зниженням кількості жиру в організмі, і при цьому не спостерігається значної зміни вмісту води й білків в організмі. Отже, у зв'язку з цим не спостерігається збільшення маси тіла або відбувається навіть зниження маси тіла.

У ще одному об'єкті даного винаходу пропонується спосіб зниження маси тіла й/або жиру в організмі або профілактики збільшення маси тіла й/або жиру в організмі або прискорення зниження маси тіла й/або жиру в організмі у пацієнтів, що потребують такого лікування, і зазначений спосіб полягає у тому, що пацієнтові, що потребує такого лікування, вводять, наприклад, у комбінації або почергово інгібітор SGLT2, інгібітор ДПП-IV і необов'язково третій антидіабетичний агент, описаний у даному контексті.

Фармакологічна дія інгібітора SGLT2 у складі фармацевтичної композиції за даним винаходом не залежить від інсуліну. Отже, можна поліпшити глікемічний контроль без додаткового навантаження на бета-клітини підшлункової залози. Після введення фармацевтичної композиції за даним винаходом спостерігається вповільнення або запобігання дегенерації бета-клітин і зниження функціональності бета-клітин, такий як, наприклад, апоптоз або некроз. Більше того, можна поліпшити або відновити функціональність бета-клітин підшлункової залози, а також збільшити їх розмір і число. Було встановлено, що при лікуванні фармакологічною композицією за даним винаходом можна нормалізувати порушені гіперглікемією статус диференціації й гіперплазію бета-клітин підшлункової залози.

В іншому об'єкті даного винаходу пропонується спосіб профілактики, уповільнення, припинення або лікування дегенерації бета-клітин підшлункової залози й/або зниження функціональності бета-клітин підшлункової залози й/або поліпшення й/або відновлення функціональності бета-клітин підшлункової залози й/або відновлення функціональності секреції інсуліну з підшлункової залози у пацієнтів, що потребують такого лікування, і зазначений спосіб полягає у тому, що пацієнтові вводять, наприклад, у комбінації або почергово інгібітор SGLT2, інгібітор ДПП-IV і необов'язково третій антидіабетичний агент, описаний у даному контексті.

У результаті введення комбінації або фармацевтичної композиції за даним винаходом можна знизити або придушити аномальне накопичення ектопічного жиру, насамперед у печінці. Отже, в іншому об'єкті даного винаходу пропонується спосіб профілактики, уповільнення, припинення або лікування захворювань або порушень, пов'язаних із аномальним накопиченням ектопічного жиру, насамперед у печінці, у пацієнтів, що потребують такого лікування, і зазначений спосіб полягає у тому, що пацієнтові вводять, наприклад, у комбінації або почергово інгібітор SGLT2, інгібітор ДПП-IV і необов'язково третій антидіабетичний агент, описаний у даному контексті. Захворювання або порушення, пов'язані з аномальним накопиченням жиру у печінці, насамперед вибирають з групи, що включає неспецифічний жировий гепатоз, неалкогольний гепатоз печінки, неалкогольний стеатогепатит, індукований гіпераліментациєю

жировий гепатоз, діабетичний жировий гепатоз, алкогольний жировий гепатоз або токсичний жировий гепатоз.

У зв'язку з цим у ще одному об'єкті даного винаходу пропонується спосіб підтримки й/або поліпшення чутливості до інсуліну й/або лікування або профілактики гіперінсулінемії й/або резистентності до інсуліну у пацієнтів, що потребують такого лікування, і зазначений спосіб полягає у тому, що пацієнтові вводять, наприклад, у комбінації або почергово інгібітор SGLT2, інгібітор ДПП-IV і необов'язково третій антидіабетичний агент, описаний у даному контексті.

В іншому об'єкті винаходу пропонується спосіб профілактики, уповільнення прогресування, припинення або лікування ВВДПТ і/або ПТМС, у пацієнтів, що потребують такого лікування, і зазначений спосіб полягає у тому, що пацієнтові вводять, наприклад, у комбінації або почергово інгібітор SGLT2, інгібітор ДПП-IV і необов'язково третій антидіабетичний агент, описаний у даному контексті.

У ще одному об'єкті винаходу пропонується спосіб профілактики, припинення або зниження ускладнень, асоційованих із ВВДПТ і/або ПТМС, включаючи мікро- і макросудинні захворювання і явища, відторгнення трансплантата, інфекцію й смертність у пацієнтів, що потребують такого лікування, який полягає у тому, що пацієнтові вводять, наприклад, у комбінації або почергово інгібітор SGLT2, інгібітор ДПП-IV і необов'язково третій антидіабетичний агент, описаний у даному контексті.

Фармацевтична композиція за винаходом сприяє зниженню загального рівня уратів у сироватці крові пацієнта. У зв'язку з цим в іншому об'єкті винаходу пропонується спосіб лікування гіперурикемії й станів, асоційованих із гіперурикемією, наприклад, таких як подагра, гіпертензія й ниркова недостатність, у пацієнта, що потребує такого лікування, і зазначений спосіб полягає у тому, що пацієнтові вводять, наприклад, у комбінації або почергово інгібітор SGLT2, інгібітор ДПП-IV і необов'язково третій антидіабетичний агент, описаний у даному контексті. При цьому можна лікувати пацієнтів, що страждають і не страждають від діабету.

При введенні фармацевтичної композиції спостерігається підвищення ступеня виведення глюкози зі сечовин. При цьому підвищується осмотичне виведення різних сполук і вивільнення води, а також знижується рівень уратів, що є сприятливим аспектом у плані лікування або профілактики утворення каменів у нирках. У зв'язку з цим у ще одному об'єкті винаходу пропонується спосіб лікування або профілактики нирковокам'яної хвороби у пацієнта, що потребує такого лікування, і зазначений спосіб полягає у тому, що пацієнтові вводять, наприклад, у комбінації або почергово інгібітор SGLT2, інгібітор ДПП-IV і необов'язково третій антидіабетичний агент, описаний у даному контексті.

В одному об'єкті винаходу пропонується спосіб лікування гіпонатріємії, утримання води в організмі й водної інтоксикації у пацієнта, що потребує такого лікування, і зазначений спосіб полягає у тому, що пацієнтові вводять, наприклад, у комбінації або почергово інгібітор SGLT2, інгібітор ДПП-IV і необов'язково третій антидіабетичний агент, описаний у даному контексті. При введенні фармацевтичної композиції за даним винаходом можна відвернути ефекти гіпонатріємії, утримання води в організмі й водної інтоксикації за рахунок впливу на нирки, у результаті якого усуваються втримання води в організмі й електролітний дисбаланс, асоційовані зі зазначеними захворюваннями й порушеннями.

В іншому об'єкті даного винаходу пропонується застосування інгібітора SGLT2 для одержання лікарського засобу, призначеного для

- профілактики, уповільнення прогресування, припинення або лікування метаболічного порушення, вибраного з групи, що включає цукровий діабет типу 1, цукровий діабет типу 2, ПТГ, ПГН, гіперглікемію, гіперглікемію після прийому їжі, надлишкову масу тіла, ожиріння, метаболічний синдром і гестаційний діабет, або

- поліпшення глікемічного контролю й/або для зниження рівня глюкози у плазмі натще, рівня глюкози у плазмі після прийому їжі й/або глікозилизованого гемоглобіну HbA1c, або

- профілактики, уповільнення, припинення або обігу прогресування ПТГ, ПГН, резистентності до інсуліну й/або від метаболічного синдрому до цукрового діабету типу 2, або

- профілактики, уповільнення прогресування, припинення або лікування стану або порушення, вибраного з групи, що включає ускладнення при цукровому діабеті, такі як, наприклад, катаракта й мікро- і макросудинні захворювання, такі як нефропатія, ретинопатія, невропатія, ішемія тканин, артеріосклероз, інфаркт міокарда, інсульт і окклюзійне захворювання периферичних артерій, або

- зниження маси тіла й/або жиру в організмі або профілактики підвищення маси тіла й/або жиру в організмі або прискорення зниження маси тіла й/або жиру в організмі, або

- профілактики, уповільнення, припинення або лікування дегенерації бета-клітин підшлункової залози й/або зниження функціональності бета-клітин підшлункової залози й/або

для поліпшення й/або відновлення функціональності бета-клітин підшлункової залози й/або відновлення функціональності секреції інсуліну з підшлункової залози, або

- профілактики, уповільнення, припинення або лікування захворювань або станів, пов'язаних із аномальним накопиченням ектопічного жиру, або

5 - підтримки й/або поліпшення чутливості до інсуліну й/або лікування або профілактики гіперінсулінемії й/або резистентності до інсуліну,

- профілактики, уповільнення прогресування, припинення або лікування ВВДПТ і/або ПТМС,

10 - профілактики, припинення або зниження ускладнень, асоційованих із ВВДПТ і/або ПТМС, включаючи мікро- і макросудинні захворювання і явища, відторгнення трансплантата, інфекцію й смертність,

- лікування гіперурикемії й станів, асоційованих із гіперурикемією,

- лікування або профілактики нирковокам'яної хвороби,

- лікування гіпонатріємії

15 у пацієнтів, що потребують такого лікування, і зазначений спосіб полягає у тому, що пацієнтові вводять інгібітор SGLT2, наприклад, у комбінації або по чергово з інгібітором ДПП-IV і необов'язково третім антидіабетичним агентом, як описано у даному контексті.

В іншому об'єкті даного винаходу пропонується застосування інгібітора ДПП-IV для одержання лікарського засобу, призначеного для:

20 - профілактики, уповільнення прогресування, припинення або лікування метаболічного порушення, вибраного з групи, що включає цукровий діабет типу 1, цукровий діабет типу 2, ПТГ, ПГН, гіперглікемію, гіперглікемію після прийому їжі, надлишкову масу тіла, ожиріння й метаболічний синдром, або

- поліпшення глікемічного контролю й/або для зниження рівня глюкози у плазмі натще, рівня глюкози у плазмі після прийому їжі й/або глікозилизованого гемоглобіну HbA1c, або

25 - профілактики, уповільнення, припинення або обігу прогресування ПТГ, ПГН, резистентності до інсуліну й/або від метаболічного синдрому до цукрового діабету типу 2, або

30 - профілактики, уповільнення прогресування, припинення або лікування стану або порушення, вибраного з групи, що включає ускладнення при цукровому діабеті, наприклад, катаракту й мікро- і макросудинні захворювання, такі як нефропатія, ретинопатія, невропатія, ішемія тканин, артеріосклероз, інфаркт міокарда, інсульт і окклюзійне захворювання периферичних артерій, або

- зниження маси тіла й/або жиру в організмі або профілактики підвищення маси тіла й/або жиру в організмі або прискорення зниження маси тіла й/або жиру в організмі, або

35 - профілактики, уповільнення, припинення або лікування дегенерації бета-клітин підшлункової залози й/або зниження функціональності бета-клітин підшлункової залози й/або для поліпшення й/або відновлення функціональності бета-клітин підшлункової залози й/або відновлення функціональності секреції інсуліну з підшлункової залози, або

- профілактики, уповільнення, припинення або лікування захворювань або станів, пов'язаних із аномальним накопиченням жиру у печінці, або

40 - підтримки й/або поліпшення чутливості до інсуліну й/або лікування або профілактики гіперінсулінемії й/або резистентності до інсуліну

у пацієнтів, що потребують такого лікування, і зазначений спосіб полягає у тому, що пацієнтові вводять інгібітор ДПП-IV, наприклад, у комбінації або по чергово з інгібітором SGLT2 і необов'язково третім антидіабетичним агентом, як описано у даному контексті.

45 В іншому об'єкті даного винаходу пропонується застосування третього антидіабетичного агента для одержання лікарського засобу, призначеного для

50 - профілактики, уповільнення прогресування, припинення або лікування метаболічного порушення, вибраного з групи, що включає цукровий діабет типу 1, цукровий діабет типу 2, ПТГ, ПГН, гіперглікемію, гіперглікемію після прийому їжі, надлишкову масу тіла, ожиріння й метаболічний синдром, або

- поліпшення глікемічного контролю й/або для зниження рівня глюкози у плазмі натще, рівня глюкози у плазмі після прийому їжі й/або глікозилизованого гемоглобіну HbA1c, або

- профілактики, уповільнення, припинення або обігу прогресування ПТГ, ПГН, резистентності до інсуліну й/або від метаболічного синдрому до цукрового діабету типу 2, або

55 - профілактики, уповільнення прогресування, припинення або лікування стану або порушення, вибраного з групи, що включає ускладнення при цукровому діабеті, наприклад, катаракту й мікро- і макросудинні захворювання, такі як нефропатія, ретинопатія, невропатія, ішемія тканин, артеріосклероз, інфаркт міокарда, інсульт і окклюзійне захворювання периферичних артерій, або

- зниження маси тіла й/або жиру в організмі або профілактики підвищення маси тіла й/або жиру в організмі або прискорення зниження маси тіла й/або жиру в організмі, або

- профілактики, уповільнення, припинення або лікування дегенерації бета-клітин підшлункової залози й/або зниження функціональності бета-клітин підшлункової залози й/або для поліпшення й/або відновлення функціональності бета-клітин підшлункової залози й/або відновлення функціональності секреції інсуліну з підшлункової залози, або

- профілактики, уповільнення, припинення або лікування захворювань або станів, пов'язаних із аномальним накопиченням жиру у печінці, або

- підтримки й/або поліпшення чутливості до інсуліну й/або лікування або профілактики гіперінсулінемії й/або резистентності до інсуліну

у пацієнтів, що потребують такого лікування, і зазначений спосіб полягає у тому, що пацієнтові вводять третій антидіабетичний агент, наприклад, у комбінації або по чергову з інгібітором SGLT2 та інгібітором ДПП-IV, як описано у даному контексті.

У ще одному об'єкті даного винаходу пропонується застосування фармацевтичної композиції за даним винаходом для одержання лікарського засобу, призначеного для лікування й профілактики, як описано у даному контексті.

Визначення

Термін "активний інгредієнт" фармацевтичної композиції за даним винаходом означає інгібітор SGLT2 і/або інгібітор ДПП-IV за даним винаходом.

Термін "індекс маси тіла" або "ІМТ" людини означає масу у кілограмах, ділену на ріст у метрах у квадраті, і в одиницях виміру ІМТ $\text{кг}/\text{м}^2$.

Термін "надлишкова маса тіла" означає стан, при якому ІМТ у пацієнта становить більше $25 \text{ кг}/\text{м}^2$, але менше $30 \text{ кг}/\text{м}^2$. Терміни "надлишкова маса" і "передожиріння" використовуються взаємозамінно.

Термін "ожиріння" означає стан, у якому ІМТ у пацієнта дорівнює $30 \text{ кг}/\text{м}^2$ або більше. Відповідно до визначення ВОЗ термін ожиріння класифікують у такий спосіб: термін "ожиріння першого класу" означає стан, у якому ІМТ дорівнює $30 \text{ кг}/\text{м}^2$ або більше, але менше $35 \text{ кг}/\text{м}^2$, термін "ожиріння другого класу" означає стан, у якому ІМТ дорівнює $35 \text{ кг}/\text{м}^2$ або більше, але менше $40 \text{ кг}/\text{м}^2$, термін "ожиріння третього класу" означає стан, у якому ІМТ дорівнює $40 \text{ кг}/\text{м}^2$ або більше.

Термін "вісцеральне ожиріння" означає стан, у якому співвідношення окружності талії й окружності стегон дорівнює 1,0 або більше у чоловіків і 0,8 або більше у жінок. Такий показник означає ризик розвитку резистентності до інсуліну й предіабету.

Термін "центральне ожиріння" звичайно означає стан, у якому окружність талії становить > 40 дюймів або 102 см у чоловіків і > 35 дюймів або 94 см у жінок. В японській етнічній групі або в японських пацієнтів центральне ожиріння означає окружність талії ≥ 85 см у чоловіків і ≥ 90 см у жінок (див., наприклад, дані комітету з дослідження метаболічного синдрому в Японії).

Термін "еуглікемія" означає стан, у якому у пацієнта концентрація глюкози у крові натще перебуває у межах нормального діапазону, більше 70 мг/дл (3,89 ммоль/л) і менше 100 мг/дл (5,6 ммоль/л). Термін "натще" має звичайне медичне значення.

Термін "гіперглікемія" означає стан, при якому у пацієнта концентрація глюкози у крові натще становить значення вище межі нормального діапазону, більше 100 мг/дл (5,6 ммоль/л). Термін "натще" має звичайне медичне значення.

Термін "гіпоглікемія" означає стан, при якому у пацієнта концентрація глюкози у крові натще становить значення нижче межі нормального діапазону, насамперед нижче 70 мг/дл (3,89 ммоль/л).

Термін "гіперглікемія після прийому їжі" означає стан, при якому у пацієнта концентрація глюкози у крові або сироватці через 2 години після прийому їжі становить більше 200 мг/дл (11,11 ммоль/л).

Термін "порушений рівень глюкози натще (ПГН)" означає стан, при якому у пацієнта концентрація глюкози у крові натще або концентрація глюкози у сироватці натще перебуває у діапазоні від 100 до 125 мг/дл (тобто від 5,6 до 6,9 ммоль/л), насамперед більше 110 мг/дл і менше 126 мг/дл (7,00 ммоль/л). "Нормальний рівень глюкози натще" у крові у пацієнта означає концентрацію глюкози натще менше 100 мг/дл, тобто менше 5,6 ммоль/л.

Термін "порушена толерантність до глюкози (ПТГ)" означає стан, при якому концентрація глюкози у крові або сироватці у пацієнта через 2 години після прийому їжі становить більше 140 мг/дл (7,78 ммоль/л) і менше 200 мг/дл (11,11 ммоль/л). Аномальну толерантність до глюкози, тобто концентрацію глюкози у крові або сироватці через 2 години після прийому їжі, вимірюють за рівнем цукру у крові у мг глюкози на дл плазми через 2 год. після прийому 75 г глюкози

натще. "Нормальна толерантність до глюкози" у пацієнта відповідає концентрації глюкози у крові або сироватці через 2 години після прийому їжі менше 140 мг/дл (7,78 ммоль/л).

Термін "гіперінсулінемія" означає стан, при якому у пацієнта з резистентністю до інсуліну, при наявності еуглікемії або при її відсутності, концентрація інсуліну натще або після прийому їжі у сироватці або плазмі становить більше високе значення у порівнянні з нормальними худими пацієнтами без резистентності до інсуліну, у яких співвідношення окружності талії й окружності стегон становить < 1,0 (для чоловіків) або < 0,8 (для жінок).

Терміни "сенсibiliзація до інсуліну", "поліпшення резистентності до інсуліну" або "зниження резистентності до інсуліну" є синонімами й використовуються взаємозамінно.

Термін "резистентність до інсуліну" означає стан, при якому потрібна надлишкова кількість інсуліну у кровотоці у порівнянні з нормальною відповідною реакцією на надходження глюкози, щоб підтримати еуглікемічний стан (Ford E.S. та ін., JAMA 287, 356-359 (2002)). Спосіб визначення резистентності до інсуліну включає еуглікемічний-гіперінсулінемічний клемп-метод. Співвідношення інсуліну й глюкози визначають методом спільної інфузії інсуліну й глюкози. Резистентність до інсуліну визначають за абсорбцією глюкози, що становить величину нижче 25-го процентиля в основній досліджуваній популяції (методика ВОЗ). Досить менше трудомісткими у порівнянні з клемп-методом є методи так званих мінімальних моделей, в яких у ході внутрішньовенного глюкозотолерантного тесту концентрацію глюкози й інсуліну у крові вимірюють через певні інтервали часу й отримані дані використовують для розрахунку індексу резистентності до інсуліну. Такий метод не дозволяє розрізнити резистентність до інсуліну клітин печінки або периферичних тканин.

Крім того, резистентність до інсуліну, відповідну реакцію пацієнта з резистентністю до інсуліну на лікування, чутливість до інсуліну й гіперінсулінемію можна оцінювати за показником "гомеостатичної моделі оцінки резистентності до інсуліну (ГМО-PI)", що є достовірним показником резистентності до інсуліну (Katsuki A. та ін., Diabetes Care 24: 362-365 (2001)). Методи визначення індексу ГМО-PI для оцінки чутливості до інсуліну описані у статті (Matthews та ін., Diabetologia 28, 412-419 (1985)), співвідношення інтактного проінсуліну й інсуліну й еуглікемічний клемп-метод описані у статті (Forst та ін., Diabetes 52(Suppl.1): A459 (2003)). Крім того, можна контролювати рівень адипонектину у плазмі, як непрямий показник чутливості до інсуліну. Значення резистентності до інсуліну методом ГМО-PI розраховують за формулою (Galvin P. та ін., Diabet Med., 9:921-928 (1992)):

$$\text{ГМО-PI} = [\text{концентрація інсуліну у сироватці натще (мкЕ/мл)}] \times [\text{концентрація глюкози у плазмі натще (ммоль/л)/22,5}]$$

Як правило, у щоденній клінічній практиці для оцінки резистентності до інсуліну використовують інші параметри. Переважно, наприклад, використовують концентрацію тригліцеридів у пацієнтів, оскільки підвищений рівень тригліцеридів строго корелює з наявністю резистентності до інсуліну.

У пацієнтів, схильних до розвитку ПГН або ПГТ або діабету типу 2, установлений діагноз еуглікемії з гіперінсулінемією і у них за визначенням розвивається резистентність до інсуліну. Типові пацієнти з резистентністю до інсуліну звичайно характеризуються надлишковою масою тіла й ожирінням. Якщо встановлено резистентність до інсуліну, то вона насамперед є серйозною ознакою наявності предіабету. Таким чином, для того щоб підтримати гомеостаз глюкози, пацієнтові необхідно у 2-3 рази більше інсуліну у порівнянні зі здоровою людиною, при цьому клінічні симптоми не спостерігаються.

Для дослідження функціональності бета-клітин підшлункової залози використовують методи, аналогічні описаним вище для визначення чутливості до інсуліну, гіперінсулінемії або резистентності до інсуліну: поліпшення функціональності бета-клітин можна, наприклад, оцінювати за індексом ГМО-PI для функціональності бета-клітин (Matthews та ін., Diabetologia 28, 412-419, (1985)), співвідношенню інтактного проінсуліну та інсуліну (Forst та ін., Diabetes 52(Suppl.1): A459 (2003)), секреції інсуліну/С-пептиду після перорального глюкозотолерантного тесту й тесту на толерантність до їжі або з використанням гіперглікемічного клемп-тесту й/або мінімального моделювання після багаторазового відбору крові у ході внутрішньовенного глюкозотолерантного тесту (Stumvoll та ін., Eur. J. Clin. Invest 31, 380-381 (2001)).

Термін "предіабет" означає стан, при якому пацієнт схильний до розвитку діабету типу 2. Предіабет припускає визначення порушеної толерантності до глюкози для включення пацієнтів з рівнем глюкози у крові натще вище нормального діапазону ≥ 100 мг/дл (J. B. Meigs та ін., Diabetes 52, 1475-1484 (2003)) і гіперінсулінемією натще (підвищена концентрація інсуліну у плазмі). Наукові й медичні основи для визначення предіабету, як серйозної погрози здоров'ю, викладені у спільному висновку Американської асоціації по діабету й Національного інституту

діабету, захворювань шлунково-кишкового тракту й нирок ("The Prevention or Delay of Type 2 Diabetes", Diabetes Care 25, 742-749 (2002)).

У пацієнтів із резистентністю до інсуліну спостерігаються два або більше наступних симптомів: 1) надлишкова маса тіла або ожиріння, 2) високий кров'яний тиск, 3) гіперліпідемія, 4) один або більше симптомів 1-ого ступеня залежно від діагнозу ПГН або ПГТ або діабету типу 2. Резистентність до інсуліну у таких пацієнтів можна підтвердити за індексом ГМО-PI. Згідно з даним винаходом резистентність до інсуліну визначають за клінічним станом, при якому у пацієнта індекс ГМО-PI становить $> 4,0$ або індекс ГМО-PI вище верхньої межі нормального діапазону, що визначають за даними лабораторного аналізу рівнів глюкози та інсуліну.

Термін "діабет типу 2" означає стан, при якому у пацієнта концентрація глюкози у крові натще або концентрація глюкози у плазмі натще становить більше 125 мг/дл (6,94 ммоль/л). Рівень глюкози у крові визначають стандартним методом лабораторного аналізу. Якщо проводять глюкозотолерантний тест, рівень цукру у крові хворого діабетом перевищує 200 мг глюкози на дл (11,1 ммоль/л) у плазмі через 2 год. після прийому 75 г глюкози на порожній шлунок. При проведенні глюкозотолерантного тесту 75 г глюкози пацієнт приймає перорально після голодування протягом 10-12 год., і рівень глюкози реєструють безпосередньо перед прийомом глюкози й через 1 і 2 год. після її прийому. У здорової людини рівень цукру у крові перед прийомом глюкози становить від 60 до 110 мг на дл плазми, менше 200 мг/дл через 1 год. після прийому глюкози й менше 140 мг/дл через 2 год. після прийому глюкози. Якщо через 2 год. значення становить від 140 до 200 мг, то у пацієнта спостерігається аномальна толерантність до глюкози.

Термін "пізня стадія цукрового діабету типу 2" включає пацієнтів, що не піддаються вторинному курсу лікування, яким показана інсулінотерапія й в яких спостерігається прогресування мікро- і макросудинних ускладнень, наприклад, діабетична нефропатія або ішемічна хвороба серця.

Термін "HbA1c" являє собою продукт неферментативного глікозилювання ланцюга гемоглобіну B, відомий фахівцям у даній галузі. При моніторингу у ході лікування цукрового діабету рівень HbA1c є надзвичайно важливим. Оскільки його продукування у значній мірі залежить від рівня цукру у крові й періоду життя еритроцитів, рівень HbA1c в якості "пам'яті рівня цукру у крові" відбиває середній рівень цукру у крові протягом 4-6 тижнів. Пацієнти з цукровим діабетом, у яких рівень HbA1c постійно підтримується у ході інтенсивного лікування діабету (тобто $< 6,5$ % від загального гемоглобіну у зразку), у значній мірі захищені від діабетичної мікроангіопатії. Наприклад, метформін сам по собі забезпечує середнє поліпшення рівня HbA1c у пацієнта з діабетом на 1,0-1,5 %. Таке зниження рівня HbA1c є недостатнім для всіх пацієнтів з діабетом, щоб досягти необхідного рівня HbA1c $< 6,5$ % і переважно < 6 %.

Термін "недостатній глікемічний контроль", який використаний у даному контексті, означає стан, при якому у пацієнта рівень HbA1c становить більше 6,5 %, переважно більше 7,0 %, більше переважно більше 7,5 %, насамперед більше 8 %.

"Метаболічний синдром", так званий "синдром X" (якщо використовується у контексті метаболічного порушення), і так званий "дисметаболічний синдром" являє собою комплекс синдромів із основним показником резистентності до інсуліну (Laaksonen D.E. та ін., Am. J. Epidemiol. 156, 1070-1077 (2002)). Відповідно до інструкцій ATP III/NCEP (Основні положення третього звіту Національної утворювальної програми по холестерину (NCEP), панель експертів по детекції, аналізу й лікуванню високого рівня холестерину у крові у дорослих (Панель лікування дорослих III), Journal of the American Medical Association 285, 2486-2497 (2001)) діагностика метаболічного синдрому заснована на трьох або більше наступних факторів ризику:

1. Центральне ожиріння, якщо окружність талії > 40 дюймів або 102 см у чоловіків і > 35 дюймів або 94 см у жінок, або в японській етнічній групі або в японських пацієнтів окружність талії ≥ 85 см у чоловіків і ≥ 90 см у жінок,

2. Тригліцериди ≥ 150 мг/дл,

3. Холестерин-ЛПВЩ < 40 мг/дл у чоловіків,

4. Кров'яний тиск $\geq 130/85$ мм рт. ст. (СКТ ≥ 130 або ДКТ ≥ 85),

5. Рівень глюкози у крові натще ≥ 100 мг/дл

Рекомендації NCEP були затверджені у 2002 р (Laaksonen D.E. та ін., Am. J. Epidemiol. 156, 1070-1077 (2002)). Рівні тригліцеридів і холестерину-ЛПВЩ у крові можна також визначити стандартними методами лабораторних аналізів і описані, наприклад, у довіднику Thomas L. (ред.) "Labor und Diagnose", TH-Books Verlagsgesellschaft mbH, Frankfurt/Main, 2000.

Широко відомий термін "гіпертензія" означає стан, при якому систолічний кров'яний тиск (СКТ) перевищує 140 мм рт. ст. і діастолічний кров'яний тиск (ДКТ) перевищує 90 мм рт. ст. Якщо у пацієнта встановлений діагноз діабет, останнім часом рекомендується, знижувати

систолический кров'яний тиск до менше 130 мм рт. ст. і діастолічний кров'яний тиск до менше 80 мм рт. ст.

Терміни ВВДПТ (цукровий діабет після трансплантації, що розвивається вперше) і ПТМС (метаболический синдром після трансплантації) мають значення, що строго відповідають діагностичним критеріям, установленим Американською асоціацією діабетологів, відносно діабету типу 2 і Міжнародною діабетичною федерацією (IDF), а також Американською асоціацією кардіологів/Національний інститут серця, легенів і крові у відношенні метаболического синдрому. ВВДПТ і/або ПТМС асоційовані з підвищеним ризиком розвитку мікро- і макросудинних захворювань і явищ, відторгнення трансплантата, інфекцією й смертністю. Безліч прогностичних факторів можна розглядати як фактори ризику відносно розвитку ВВДПТ і/або ПТМС, включаючи такі фактори, як старший вік пацієнта перед трансплантацією, чоловіки, високий індекс маси тіла, діабет перед трансплантацією й імунодепресантна терапія.

Термін "гестаційний діабет" означає форму діабету, що розвивається на фоні вагітності, і звичайно зникає відразу після пологів. Гестаційний діабет діагностують за даними аналізу, що проводять при вагітності строком в інтервалі від 24 до 28 тижнів. Аналіз полягає у тому, що через 1 год. після введення 50 г розчину глюкози визначають рівень цукру у крові. Якщо через 1 год. після введення рівень цукру у крові більше 140 мг/дл, то встановлюють попередній діагноз, гестаційний діабет. Остаточний діагноз можна встановити після проведення стандартного тесту на толерантність до глюкози, наприклад, при введенні 75 г глюкози.

Термін "гіперурикемія" означає стан, що характеризується високим загальним рівнем уратів у сироватці крові. За даними Американської медичної асоціації у нормі рівень сечової кислоти у крові людини становить від 3,6 мг/дл до 8,3 мг/дл (відповідно від приблизно 214 мкмоль/л до приблизно 494 мкмоль/л). Високий загальний рівень уратів у сироватці крові або гіперурикемія часто асоційовані з деякими захворюваннями. Наприклад, підвищення загального рівня уратів у сироватці крові може викликати розвиток подагри (тобто одного з видів артриту суглобів). Термін "подагра" означає стан, що розвивається у результаті відкладення урату натрію або сечової кислоти у вигляді кристалів на суглобних хрящах, сухожиллях і у прилягаючих тканинах, обумовленого підвищенням загального рівня уратів у крові. Відкладення уратів або сечової кислоти на зазначених тканинах викликає запальну реакцію у зазначених тканинах. Присутність сечової кислоти у сечі у концентрації на рівні насичення може викликати утворення ниркових каменів у результаті кристалізації сечової кислоти або уратів у нирках. Крім того, високий загальний рівень уратів у сироватці крові асоційований з так званим метаболическим синдромом, включаючи серцево-судинне захворювання й гіпертензію.

Термін "гіпонатріємія" означає стан, що характеризується позитивним водним балансом при наявності або відсутності дефіциту натрію, що діагностується за умови зниження рівня натрію у плазмі крові менше 135 ммоль/л. Гіпонатріємія являє собою стан, що може розвинути у суб'єктів, які споживають надмірну кількість води, однак звичайно гіпонатріємія є ускладненням, що розвивається у ході медикаментозного лікування, або є наслідком іншого захворювання, що приводить до зниження виведення води з організму. Гіпонатріємія може викликати водну інтоксикацію, що розвивається при зниженні (нормальної) тонічності позаклітинної рідини до величини нижче безпечного рівня, внаслідок утримання надлишку води в організмі. Водна інтоксикація потенційно може викликати фатальні порушення функцій мозку. Типові симптоми водної інтоксикації включають нудоту, блювоту, головний біль і загальне нездужання.

Термін "інгібітор SGLT2", який використаний у даному контексті, означає сполуки, насамперед глюкопіранозилпохідні, тобто сполуки, що містять глюкопіранозильний фрагмент, які інгібують натрій залежний білок-переносник глюкози 2 (SGLT2), насамперед SGLT2 людини (hSGLT2). Переважно сполуки, які інгібують hSGLT2, характеризуються значенням IC₅₀ менше 1000 нМ, більше переважно менше 100 нМ, найбільше переважно менше 50 нМ. Звичайно SGLT2 характеризуються значенням IC₅₀ більше 0,01 нМ або навіть 0,1 нМ або більше. Інгібуючу активність сполук у відношенні hSGLT2 можна оцінити методами, описаними у літературі, насамперед описаними у заявках WO 2005/092877 або WO 2007/093610 (стор. 23-24), які включені у повному обсязі у даний опис. Термін "інгібітор SGLT2" включає також будь-які їх фармацевтично прийнятні солі, гідрати й сольвати, включаючи відповідні кристалічні форми.

Термін "інгібітор ДПП-IV", який використаний у даному контексті, означає сполуку, що інгібує активність дипептидилпептидази IV. Інгібуючу активність зазначеної сполуки характеризують величиною IC₅₀. Переважно інгібітор ДПП-IV характеризуються значенням IC₅₀ менше 10000 нМ, насамперед менше 1000 нМ. Деякі інгібітори ДПП-IV характеризуються значенням IC₅₀ менше 100 нМ або навіть ≤ 50 нМ. Звичайно інгібітори ДПП-IV характеризуються значенням IC₅₀ більше 0,01 нМ або навіть більше 0,1 нМ. В якості інгібіторів ДПП-IV можна використовувати природні (біологічні) і синтетичні (небіологічні) сполуки, насамперед сполуки непептидної природи.

Інгібуючу активність сполук у відношенні ДПП-IV оцінюють стандартними способами, описаними у літературі, насамперед способами, описаними у заявці WO 02/068420 або WO 2004/018468 (стор. 34), які включені у даний опис як посилання. Термін "інгібітор ДПП-IV" включає також будь-які їх фармацевтично прийнятні солі, гідрати й сольвати, включаючи відповідні кристалічні форми.

Термін "лікування" включає медикаментозне лікування пацієнтів, у яких спостерігається зазначений вже прогресуючий стан, насамперед у явній формі. Медикаментозне лікування являє собою симптоматичне лікування для зниження інтенсивності симптомів специфічного стану або етіотропне лікування для обігу або часткового обігу симптомів стану або для припинення або вповільнення прогресування захворювання. Таким чином, композиції й способи за даним винаходом можна використовувати, наприклад, для медикаментозного лікування протягом певного періоду часу, а також для тривалого курсу лікування.

Терміни "профілактичне лікування", "профілактика" є взаємозамінними й включають лікування пацієнтів групи ризику розвитку вищезгаданих станів з метою зниження згаданого ризику.

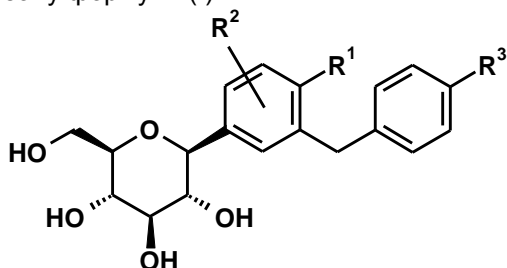
Короткий опис фігур

На фіг. 1 представлені дані про зміну рівня глюкози (площа під кривою активної глюкози AUC) у пацієнтів лінії Zucker, яким вводили інгібітор SGLT2 (A), інгібітор ДПП-IV (B), метформін (Met) та їх комбінації (A+Met, B+Met, A+B, A+B+Met).

Докладний опис варіантів здійснення винаходу

Об'єкти даного винаходу, насамперед фармацевтичні композиції, способи й застосування відносяться до інгібіторів SGLT2, інгібіторів ДПП-IV і третіх антидіабетичних агентів, як описано у даному контексті. У способах і застосуваннях за даним винаходом не обов'язково вводять третій антидіабетичний агент, тобто інгібітор SGLT2 та інгібітор ДПП-IV вводять у комбінації з третім антидіабетичним агентом або третій антидіабетичний агент не вводять. Переважно у способах і застосуваннях за даним винаходом інгібітор SGLT2 та інгібітор ДПП-IV вводять у комбінації з третім антидіабетичним агентом.

Переважно інгібітор SGLT2 вибирають з групи G1, що включає дапагліфлозин, канагліфлозин, атигліфлозин, ремогліфлозин, сергліфлозин і глюкопіранозилзаміщені похідні бензолу формули (I)



де R^1 означає Cl, метил або ціаногрупу, R^2 означає H, метил, метоксигрупу або гідроксигрупу, і R^3 означає етил, циклопропіл, етиніл, етоксигрупу, (R)-тетрагідрофуран-3-ілоксигрупу або (S)-тетрагідрофуран-3-ілоксигрупу, або проліки одного з інгібіторів SGLT2, зазначених вище.

Сполуки формули (I) і способи їх одержання описані, наприклад, у наступних заявках: WO 2005/092877, WO 2006/117360, WO 2006/117359, WO 2006/120208, WO 2006/064033, WO 2007/031548, WO 2007/093610, WO 2008/020011, WO 2008/055870.

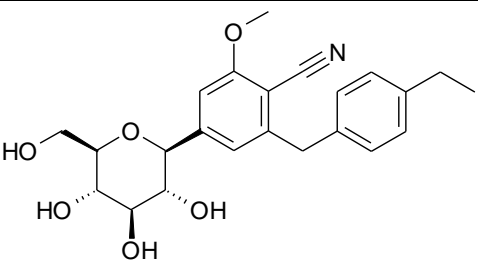
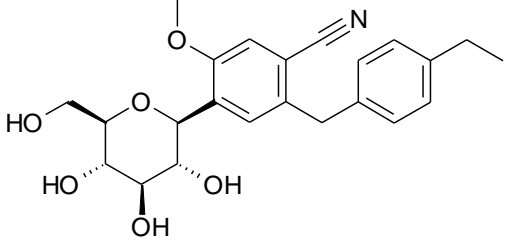
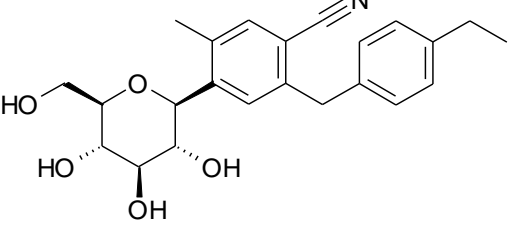
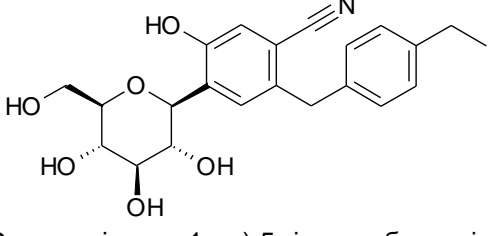
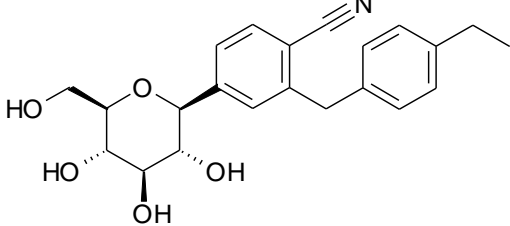
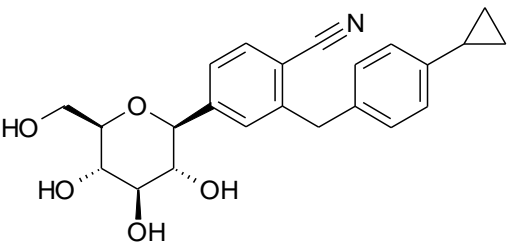
Нижче приводяться значення кращих замісників у складі глюкопіранозилзаміщених похідних бензолу, описаних вище.

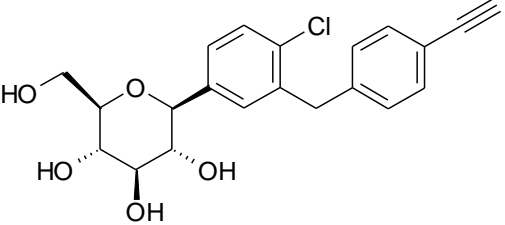
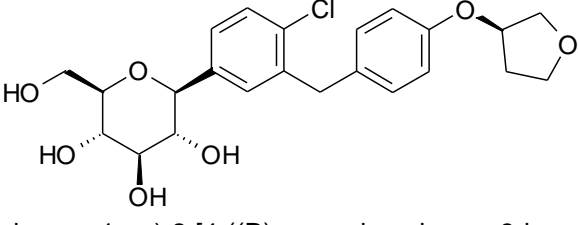
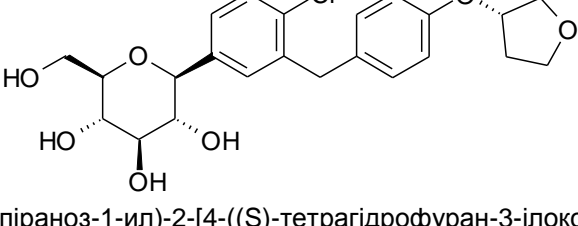
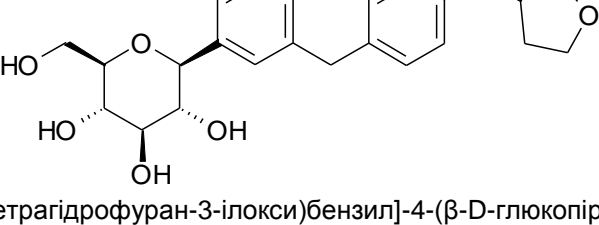
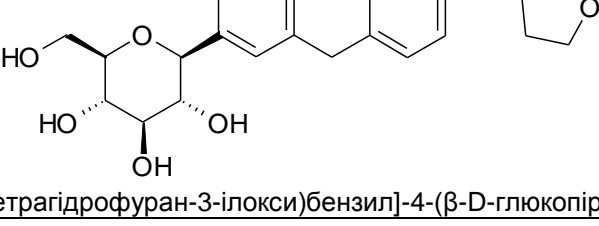
Переважно R^1 означає хлор або ціаногрупу, насамперед хлор.

Переважно R^2 означає H.

Переважно R^3 означає етил, циклопропіл, етиніл, (R)-тетрагідрофуран-3-ілоксигрупу або (S)-тетрагідрофуран-3-ілоксигрупу. Ще більше переважно R^3 означає циклопропіл, етиніл, (R)-тетрагідрофуран-3-ілоксигрупу або (S)-тетрагідрофуран-3-ілоксигрупу. Найбільше переважно R^3 означає етиніл, (R)-тетрагідрофуран-3-ілоксигрупу або (S)-тетрагідрофуран-3-ілоксигрупу.

Кращі глюкопіранозилзаміщені похідні формули (I) вибирають з групи сполук (I.1)-(I.11):

(I.1)	 <p>6-(4-етилбензил)-4-(β-D-глюкопіраноз-1-ил)-2-метоксибензонітрил,</p>
(I.2)	 <p>2-(4-етилбензил)-4-(β-D-глюкопіраноз-1-ил)-5-метоксибензонітрил,</p>
(I.3)	 <p>1-ціано-2-(4-етилбензил)-4-(β-D-глюкопіраноз-1-ил)-5-метилбензол,</p>
(I.4)	 <p>2-(4-етилбензил)-4-(β-D-глюкопіраноз-1-ил)-5-гідроксибензонітрил,</p>
(I.5)	 <p>2-(4-етилбензил)-4-(β-D-глюкопіраноз-1-ил)бензонітрил,</p>
(I.6)	 <p>2-(4-циклопропілбензил)-4-(β-D-глюкопіраноз-1-ил)бензонітрил,</p>

(I.7)	 <p>1-хлор-4-(β-D-глюкопіраноз-1-ил)-2-(4-етинілбензил)бензол,</p>
(I.8)	 <p>1-хлор-4-(β-D-глюкопіраноз-1-ил)-2-[4-((R)-тетрагідрофуран-3-ілокси) бензил]бензол,</p>
(I.9)	 <p>1-хлор-4-(β-D-глюкопіраноз-1-ил)-2-[4-((S)-тетрагідрофуран-3-ілокси) бензил]бензол,</p>
(I.10)	 <p>1-метил-2-[4-((R)-тетрагідрофуран-3-ілокси)бензил]-4-(β-D-глюкопіраноз-1-ил)бензол,</p>
(I.11)	 <p>1-метил-2-[4-((S)-тетрагідрофуран-3-ілокси)бензил]-4-(β-D-глюкопіраноз-1-ил)бензол.</p>

Більше кращі глюкопіранозилзаміщені похідні бензолу формули (I) вибирають зі сполук (I.6), (I.7), (I.8), (I.9) і (I.11).

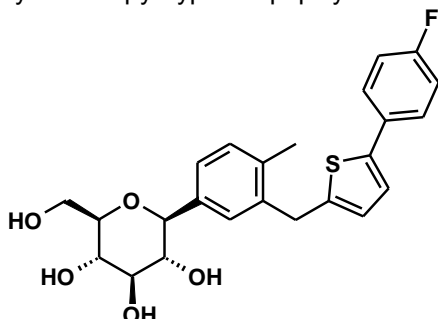
Таким чином, група G1 переважно включає дапагліфлозин, ремогліфлозин, сполуку (I.6), сполуку (I.7), сполуку (I.8), сполуку (I.9) і сполуку (I.11).

Ще більше переважно група G1 включає дапагліфлозин і сполуку (I.9).

Згідно з даним винаходом визначення перерахованих вище глюкопіранозил-заміщених похідних бензолу формули (I) також включають їхні гідрати, сольвати й поліморфні форми, а також проліки. Кристалічна форма кращої сполуки (I.7) описана у заявці WO 2007/028814, що включена у повному обсязі у даний опис. Кристалічна форма кращої сполуки (I.8) описана у заявці WO 2006/117360, що включена у повному обсязі у даний опис. Кристалічна форма кращої сполуки (I.9) описана у заявці WO 2006/117359, що включена у повному обсязі у даний опис. Кристалічна форма кращої сполуки (I.11), описана у заявці WO 2008/049923, що включена у повному обсязі у даний опис. Зазначені кристалічні форми характеризуються досить високою розчинністю, що забезпечує високу біодоступність інгібітора SGLT2. Крім того, кристалічні форми характеризуються фізико-хімічною стабільністю, що забезпечує досить високу стабільність фармацевтичної композиції при зберіганні.

Термін "дапагліфлозин", який використаний у даному контексті, означає дапагліфлозин, включаючи його гідрати й сольвати, а також його кристалічні форми. Зазначена сполука й способи її одержання описані, наприклад, у заявці WO 03/099836. Кращі гідрати, сольвати й кристалічні форми описані, наприклад, у заявках WO 2008/116179 і WO 2008/002824.

5 Термін "канагліфлозин", який використаний у даному контексті, означає канагліфлозин, включаючи його гідрати й сольвати, а також його кристалічні форми, що характеризується наступною структурною формулою:



10 Сполука й способи її одержання описані, наприклад, у заявках WO 2005/012326 і WO 2009/035969. Кращі гідрати, сольвати й кристалічні форми описані, наприклад, у заявці WO 2008/069327.

Термін "атигліфлозин", який використаний у даному контексті, означає атигліфлозин, включаючи його гідрати й сольвати, а також його кристалічні форми. Сполука й способи її одержання описані, наприклад, у заявці WO 2004/007517.

15 Термін "ремогліфлозин", який використаний у даному контексті, означає ремогліфлозин і проліки ремогліфлозину, насамперед етабонат ремогліфлозину, включаючи його гідрати й сольвати, а також його кристалічні форми. Способи одержання описані, наприклад, у патентах EP 1213296 і EP 1354888.

20 Термін "сергліфлозин", який використаний у даному контексті, означає сергліфлозин і проліки сергліфлозину, насамперед етабонат сергліфлозину, включаючи його гідрати й сольвати, а також його кристалічні форми. Способи одержання описані, наприклад, у патентах EP 1344780 і EP 1489089.

Для виключення будь-яких невизначеностей цитовані документи, в яких описані зазначені вище інгібітори SGLT2, у повному обсязі включені у даний опис як посилання.

25 В об'єктах даного винаходу пропонуються насамперед фармацевтичні композиції, способи й застосування інгібітора ДПП-IV, описаного у даному контексті, або його проліків, або його фармацевтично прийнятних солей.

Переважно інгібітор ДПП-IV вибраний з групи G2, що включає лінагліптин, ситагліптин, відагліптин, алогліптин, саксагліптин, денагліптин, кармегліптин, мелогліптин і дутогліптин або фармацевтично прийнятну сіль одного зі зазначених вище інгібіторів ДПП-IV, або його проліки.

30 Термін "лінагліптин", який використаний у даному контексті, означає лінагліптин та його фармацевтично прийнятні солі, включаючи їхні гідрати й сольвати, а також його кристалічні форми. Кристалічні форми описані у заявці WO 2007/128721. Способи одержання лінагліптину описані, наприклад, у заявках WO 2004/018468 і WO 2006/048427. Лінагліптин відрізняється від структурно аналогічних інгібіторів ДПП-IV, тому що зазначена сполука характеризується надзвичайно високою ефективністю й тривалим ефектом, а також сприятливими фармацевтичними властивостями, селективністю відносно рецептора й сприятливим профілем побічних ефектів або робить несподівані терапевтичні ефекти або проявляє несподівані переваги при використанні у комбінації з інгібітором SGLT2 і третім антидіабетичним агентом за даним винаходом.

40 Термін "ситагліптин", який використаний у даному контексті, означає ситагліптин (або МК-0431) та його фармацевтично прийнятні солі, включаючи їхні гідрати й сольвати, а також його кристалічні форми. В одному варіанті ситагліптин перебуває у формі дигідрофосфату, тобто фосфату ситагліптину. В іншому варіанті, фосфат ситагліптину перебуває у безводній кристалічній формі або у формі моногідрату. В одному варіанті пропонується моногідрат фосфату ситагліптину. Ситагліптин у формі вільної основи та його фармацевтично прийнятні солі описані у патенті US № 6699871 і у заявці WO 03/004498, приклад 7. Кристалічний моногідрат фосфату ситагліптину описаний у заявках WO 2005/003135 і WO 2007/050485. Додаткові відомості, наприклад, докладний опис способу одержання або переробки зазначеної сполуки або її солі описані у зазначених документах. Таблетований склад ситагліптину є комерційним продуктом з торговельною назвою Januvia®.

Термін "вілдагліптин", який використаний у даному контексті, означає вілдагліптин (або LAF-237) та його фармацевтично прийнятні солі, включаючи їхні гідрати й сольвати, а також його кристалічні форми. Деякі солі вілдагліптину описані у заявці WO 2007/019255. Кристалічна форма вілдагліптину, а також вілдагліптин у таблетованій формі, описані у заявці WO 2006/078593. Способи переробки вілдагліптину описані у заявках WO 00/34241 або WO 2005/067976. Склад вілдагліптину з модифікованим вивільненням описаний у заявці WO 2006/135723. Додаткові відомості, наприклад, докладний опис способу одержання, переробки й застосування зазначеної сполуки або її солі описані у зазначених документах і патенті US 6166063. Таблетований склад вілдагліптину є комерційним продуктом з торговельною назвою Galvus®.

Термін "саксагліптин", який використаний у даному контексті, означає саксагліптин (або BMS-477118) та його фармацевтично прийнятні солі, включаючи їхні гідрати й сольвати, а також його кристалічні форми. В одному варіанті саксагліптин у формі вільної основи або гідрохлориду (наприклад, у формі моно- або дигідрохлориду, включаючи їхні гідрати) або монобензоату описаний у заявках WO 2004/052850 і WO 2008/131149. В іншому варіанті саксагліптин перебуває у формі вільної основи. У ще одному варіанті саксагліптин у формі моногідрату вільної основи описаний у заявці WO 2004/052850. Спосіб одержання саксагліптину також описаний у заявках WO 2005/106011 і WO 2005/115982. Одержання таблетованого саксагліптину описане у заявці WO 2005/117841. Додаткові відомості, наприклад, докладний опис способу одержання, переробки або застосування зазначеної сполуки або її солі описані у зазначених документах, а також патенті US 6395767 і заявці WO 01/68603.

Термін "денагліптин", який використаний у даному контексті, означає денагліптин (або GSK-823093) та його фармацевтично прийнятні солі, включаючи їхні гідрати й сольвати, а також його кристалічні форми. В одному варіанті денагліптин у формі гідрохлориду описаний у заявці WO 03/002531, приклад 2 або у формі тозилату описаний у заявці WO 2005/009956. В одному варіанті пропонується тозилат денагліптину. Безводний кристалічний тозилат денагліптину описаний у заявці WO 2005/009956. Докладний опис способу одержання зазначеної сполуки або її солі описаний у зазначених документах і патенті US 7132443.

Термін "алогліптин", який використаний у даному контексті, означає алогліптин (або SYR-322) та його фармацевтично прийнятні солі, включаючи їхні гідрати й сольвати, а також його кристалічні форми. В одному варіанті алогліптин у формі бензоату, гідрохлориду або тозилату описаний у заявці WO 2007/035629. В одному варіанті даного винаходу пропонується бензоат алогліптину. Поліморфні форми бензоату алогліптину описані у заявці WO 2007/035372. Спосіб одержання алогліптину описаний у заявці WO 2007/112368 і більше докладно у заявці WO 2007/035629. Таблетовану форму алогліптину (а саме у формі бензоату) одержують і вводять, як описано у заявці WO 2007/033266. Додаткові відомості, наприклад докладний опис способу одержання, переробки або застосування зазначеної сполуки або її солі описані у зазначених документах, а також патентах US 2005/261271, EP 1586571 і заявці WO 2005/095381.

Термін "кармегліптин", який використаний у даному контексті, означає кармегліптин та його фармацевтично прийнятні солі, включаючи їхні гідрати й сольвати, а також його кристалічні форми. Спосіб одержання зазначеної сполуки (конкретно у формі дигідрохлориду) описаний також у заявках WO 2008/031749, WO 2008/031750 і WO 2008/055814. Зазначені сполуки можна переробляти у фармацевтичну композицію, як описано у заявці WO 2007/017423. Додаткові відомості, наприклад докладний опис способу одержання, переробки або застосування зазначеної сполуки або її солі описані у зазначених документах і заявці WO 2005/000848.

Термін "мелогліптин", який використаний у даному контексті, означає мелогліптин та його фармацевтично прийнятні солі, включаючи їхні гідрати й сольвати, а також його кристалічні форми. Способи одержання зазначених сполук описані у заявках WO 2006/040625 і WO 2008/001195. Насамперед описані солі включають метансульфонат і пара-толуолсульфонат. Додаткові відомості, наприклад докладний опис способу одержання, переробки або застосування зазначеної сполуки або її солі описані у зазначених документах.

Термін "дутогліптин", який використаний у даному контексті, означає дутогліптин (або PHX-1149, PHX-1149T) та його фармацевтично прийнятні солі, включаючи їхні гідрати й сольвати, а також його кристалічні форми. Способи одержання зазначених сполук описані у заявці WO 2005/047297. Фармацевтично прийнятні солі включають тартрат зазначеної сполуки. Додаткові відомості, наприклад докладний опис способу одержання, переробки або застосування зазначеної сполуки або її солі описані у зазначених документах.

Для виключення будь-яких невизначеностей цитовані документи, в яких описані зазначені вище інгібітори ДПП-IV, у повному обсязі включені у даний опис як посилання.

Третій антидіабетичний агент вибраний з групи G3, що включає бігуанідини, тіазолідиндіони, сульфонілсечовини, глініди, інгібітори альфа-глюкозидази, аналоги ГПП-1 або їх фармацевтично прийнятну сіль. У наступних кращих варіантах описаний третій антидіабетичний агент.

5 Група G3 включає бігуаніди. Приклади бігуанідів включають метформін, фенформін і буформін. Кращим бігуанідом є метформін. Інгібітор SGLT2 та інгібітор ДПП-IV у комбінації з бігуанідом, насамперед з метформіном, можуть більш ефективно забезпечувати глікемічний контроль і можуть робити синергетичний ефект у комбінації з бігуанідом, наприклад, відносно

10 зниження маси тіла, роблячи загальний сприятливий вплив у відношенні метаболічного синдрому, що звичайно асоційований з цукровим діабетом типу 2.

Термін "метформін", який використаний у даному контексті, означає метформін або його фармацевтично прийнятну сіль, таку як гідрохлорид, фумарат метформіну (2:1) і сукцинат метформіну (2:1), гідробромід, пара-хлорфеноксіацетат або ембонат, а також інші відомі солі метформіну й моно- і двухосновних карбонових кислот. У даному винаході метформін

15 переважно використовують у формі гідрохлориду метформіну.

Група G3 включає тіазолідиндіони. Приклади тіазолідиндіонів (ТЗД) включають піоглітазон і розиглітазон. Лікування з використанням ТЗД асоційоване зі значним збільшенням маси тіла й перерозподілом жиру у тканинах. Крім того, ТЗД викликають утримання рідини в організмі, а також протипоказані для пацієнтів, що страждають від застійної серцевої недостатності. Крім

20 того, тривале лікування ТЗД асоційоване з підвищеним ризиком переломів костей. Перевага застосування інгібітора SGLT2 та інгібітора ДПП-IV полягає у зниженні маси тіла, і у можливості звести до мінімуму побічні ефекти при лікуванні з використанням ТЗД.

Термін "піоглітазон", який використаний у даному контексті, означає піоглітазон, включаючи його енантіомери, їхні суміші й рацемати, або його фармацевтично прийнятну сіль, таку як

25 гідрохлорид піоглітазону.

Термін "розиглітазон", який використаний у даному контексті, означає розиглітазон, включаючи його енантіомери, їхні суміші й рацемати, або фармацевтично прийнятну сіль, таку як малеат розиглітазону.

Група G3 включає сульфонілсечовини. Приклади сульфонілсечовин включають глібенкламід, толбутамід, глімепірид, гліпізид, гліквідон, гліборнурид, глібурид, глізоксепід і гліклазид. Кращими сульфонілсечовинами є толбутамід, гліквідон, глібенкламід і глімепірид, насамперед глібенкламід і глімепірид. Оскільки ефективність сульфонілсечовин знижується у

30 ході лікування, комбінація інгібітора SGLT2 та інгібітора ДПП-IV з сульфонілсечовиною може робити додатковий сприятливий вплив на пацієнта відносно поліпшення глікемічного контролю.

35 Крім того, лікування з використанням сульфонілсечовин звичайно асоційоване з поступовим підвищенням маси тіла у ході лікування, і здатність інгібітора SGLT2 та інгібітора ДПП-IV знижувати масу тіла дозволить звести до мінімуму зазначений побічний ефект при лікуванні сульфонілсечовинами, а також поліпшити метаболічний синдром. Застосування зазначеної комбінації також дозволяє знизити дозу сульфонілсечовини, що у свою чергу може знизити

40 важкість гіпоглікемії, що є небажаним побічним ефектом при лікуванні сульфонілсечовинами.

Кожний термін із групи "глібенкламід", "глімепірид", "гліквідон", "гліборнурид", "гліклазид", "глізоксепід", "толбутамід" і "гліпізид", який використаний у даному контексті, відноситься до відповідного активного лікарського засобу або фармацевтично прийнятної солі зазначених сполук.

45 Група G3 включає глініди. Приклади глінідів включають натеглілід, репаглілід і мітиглілід. Оскільки ефективність зазначених сполук у ході лікування знижується, комбінації інгібітора SGLT2 і меглітиніду може робити додатковий сприятливий вплив на пацієнта відносно поліпшення глікемічного контролю. Крім того, лікування з використанням меглітиніду звичайно асоційоване з поступовим підвищенням маси тіла у ході лікування, і здатність інгібітора SGLT2

50 знижувати масу тіла дозволяє звести до мінімуму зазначений побічний ефект при лікуванні меглітинідом, а також поліпшити метаболічний синдром. Застосування зазначеної комбінації також дозволяє знизити дозу меглітинідів, що у свою чергу може знизити важкість гіпоглікемії, що є небажаним побічним ефектом при лікуванні меглітинідами.

Термін "натеглілід", який використаний у даному контексті, означає натеглілід, включаючи його енантіомери, їхні суміші й рацемат, або його фармацевтично прийнятні солі й складні

55 ефіри.

Термін "репаглілід", який використаний у даному контексті, означає репаглілід, включаючи його енантіомери, їхні суміші й рацемат, або його фармацевтично прийнятні солі й складні ефіри.

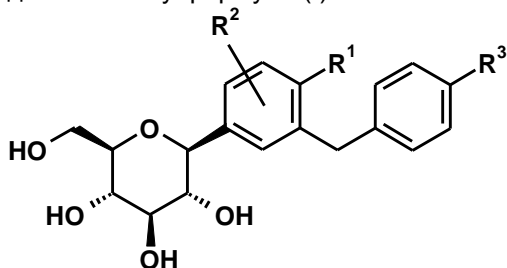
Група G3 включає інгібітори альфа-глюкозидази. Приклади інгібіторів альфа-глюкозидази включають акарбозу, воглібозу й міглітол. Додаткова перевага комбінації інгібітора SGLT2, інгібітора ДПП-IV та інгібітора альфа-глюкозидази полягає у тому, що зазначена комбінація може більш ефективно забезпечувати глікемічний контроль при використанні більше низьких доз індивідуальних лікарських засобів, що насамперед приводить до зниження небажаних побічних ефектів у шлунково-кишковому тракті при лікуванні інгібіторами альфа-глюкозидаз. Крім того, перевага застосування комбінації полягає у досягненні більше високих системних рівнів системного ГЛП-1 у порівнянні з відповідним лікуванням у режимі монотерапії, при цьому очікується тривалий сприятливий вплив на альфа- і бета-клітини підшлункової залози. Крім того, комбінування інгібування захоплення глюкози у кишечнику й посилення виведення глюкози крові з сечею можуть привести до більш ефективного зниження рівня глюкози у крові, насамперед до зниження зростання рівня глюкози після прийому їжі у порівнянні з відповідними курсами лікування у режимі монотерапії. Інгібітори альфа-глюкозидази не абсорбуються або характеризуються надзвичайно низьким рівнем системної абсорбції й у такий спосіб варто очікувати, що вони не роблять впливу на кліренс інгібітора ДПП-IV і SGLT2.

Кожний термін із групи "акарбоза", "воглібоза" і "міглітол", який використаний у даному контексті, відноситься до відповідного активного лікарського засобу або фармацевтично прийнятної солі зазначених сполук.

Група G3 включає інгібітори аналогів ГЛП-1. Приклади аналогів ГЛП-1 включають ексенатид і ліраглутид. Комбінація інгібітора SGLT2, інгібітора ДПП-IV і аналога ГЛП-1 можуть більш ефективно забезпечувати глікемічний контроль при використанні більше низьких доз індивідуальних лікарських засобів. Крім того передбачається, що здатність аналога ГЛП-1 знижувати масу тіла буде додатково підвищуватися за рахунок контролю маси тіла інгібітором ДПП-IV та інгібітором SGLT2. З іншої сторони застосування аналога ГЛП-1 у комбінації у низькій дозі з інгібітором ДПП-IV і SGLT2 дозволяє знизити побічні ефекти (наприклад, приступи нудоти, блювоти).

Кожний термін із групи "ексенатид" і "ліраглутид", який використаний у даному контексті, відноситься до відповідного активного лікарського засобу або фармацевтично прийнятної солі зазначених сполук.

У першому варіанті E1 фармацевтичні композиції, способи й застосування за даним винаходом відносяться до комбінацій, де інгібітор SGLT2 вибирають з глюкопіранозилзаміщених похідних бензолу формули (I)



де R^1 , R^2 і R^3 мають значення, описані вище. Ще більше кращий інгібітор SGLT2 вибирають з групи сполук (I.1)-(I.11), описаних у даному контексті. Відповідно до першого варіанта здійснення даного винаходу найбільше кращим інгібітором SGLT2 є сполука (I.9).

Відповідно до першого варіанта інгібітор ДПП-IV і третій антидіабетичний агент переважно вибирають, як описано у таблиці 1.

Таблиця 1

Варіант	Інгібітор ДПП-IV	Третій антидіабетичний агент
E1.1	вибраний з групи G2	вибраний з групи G3
E1.2	вибраний з групи G2	Метформін
E1.3	вибраний з групи G2	Піоглітазон
E1.4	вибраний з групи G2	Розиглітазон
E1.5	вибраний з групи G2	Глібенкламід
E1.6	вибраний з групи G2	Глімепірид
E1.7	вибраний з групи G2	Гліквідон
E1.8	вибраний з групи G2	Натеглінід
E1.9	вибраний з групи G2	Репаглінід
E1.10	Лінагліптин	вибраний з групи G3

Таблиця 1

Варіант	Інгібітор ДПП-IV	Третій антидіабетичний агент
E1.11	Лінагліптин	Метформін
E1.12	Лінагліптин	Піоглітазон
E1.13	Лінагліптин	Розиглітазон
E1.14	Лінагліптин	Глібенкламід
E1.15	Лінагліптин	Глімеірид
E1.16	Лінагліптин	Гліквідон
E1.17	Лінагліптин	Натеглінід
E1.18	Лінагліптин	Репаглінід
E1.19	Ситагліптин	вибраний з групи G3
E1.20	Ситагліптин	Метформін
E1.21	Ситагліптин	Піоглітазон
E1.22	Ситагліптин	Розиглітазон
E1.23	Ситагліптин	Глібенкламід
E1.24	Ситагліптин	Глімеірид
E1.25	Ситагліптин	Гліквідон
E1.26	Ситагліптин	Натеглінід
E1.27	Ситагліптин	Репаглінід
E1.28	Відагліптин	вибраний з групи G3
E1.29	Відагліптин	Метформін
E1.30	Відагліптин	Піоглітазон
E1.31	Відагліптин	Розиглітазон
E1.32	Відагліптин	Глібенкламід
E1.33	Відагліптин	Глімеірид
E1.34	Відагліптин	Гліквідон
E1.35	Відагліптин	Натеглінід
E1.36	Відагліптин	Репаглінід
E1.37	Алогліптин	вибраний з групи G3
E1.38	Алогліптин	Метформін
E1.39	Алогліптин	Піоглітазон
E1.40	Алогліптин	Розиглітазон
E1.41	Алогліптин	Глібенкламід
E1.42	Алогліптин	Глімеірид
E1.43	Алогліптин	Гліквідон
E1.44	Алогліптин	Натеглінід
E1.45	Алогліптин	Репаглінід
E1.46	Саксагліптин	вибраний з групи G3
E1.47	Саксагліптин	Метформін
E1.48	Саксагліптин	Піоглітазон
E1.49	Саксагліптин	Розиглітазон
E1.50	Саксагліптин	Глібенкламід
E1.51	Саксагліптин	Глімеірид
E1.52	Саксагліптин	Гліквідон
E1.53	Саксагліптин	Натеглінід
E1.54	Саксагліптин	Репаглінід
E1.55	Кармегліптин	вибраний з групи G3
E1.56	Кармегліптин	Метформін
E1.57	Кармегліптин	Піоглітазон
E1.57	Кармегліптин	Розиглітазон
E1.59	Кармегліптин	Глібенкламід
E1.60	Кармегліптин	Глімеірид
E1.61	Кармегліптин	Гліквідон
E1.62	Кармегліптин	Натеглінід
E1.63	Кармегліптин	Репаглінід
E1.64	Мелогліптин	вибраний з групи G3
E1.65	Мелогліптин	Метформін

Таблиця 1

Варіант	Інгібітор ДПП-IV	Третій антидіабетичний агент
E1.66	Мелогліптин	Піоглітазон
E1.67	Мелогліптин	Розиглітазон
E1.68	Мелогліптин	Глібенкламід
E1.69	Мелогліптин	Глімепірид
E1.70	Мелогліптин	Гліквідон
E1.71	Мелогліптин	Натеглінід
E1.72	Мелогліптин	Репаглінід
E1.73	Дутогліптин	вибраний з групи G3
E1.74	Дутогліптин	Метформін
E1.75	Дутогліптин	Піоглітазон
E1.76	Дутогліптин	Розиглітазон
E1.77	Дутогліптин	Глібенкламід
E1.78	Дутогліптин	Глімепірид
E1.79	Дутогліптин	Гліквідон
E1.80	Дутогліптин	Натеглінід
E1.81	Дутогліптин	Репаглінід

У другому варіанті E2 фармацевтичні композиції, способи й застосування за даним винаходом переважно відносяться до комбінацій, в яких інгібітором ДПП-IV є лінагліптин. Відповідно до другого варіанта інгібітор SGLT2 і третій антидіабетичний агент переважно вибирають, як описано у таблиці 2.

5

Таблиця 2

Варіант	Інгібітор SGLT2	Третій антидіабетичний агент
E2.1	вибраний з групи G1	вибраний з групи G3
E2.2	вибраний з групи G1	Метформін
E2.3	вибраний з групи G1	Піоглітазон
E2.4	вибраний з групи G1	Розиглітазон
E2.5	вибраний з групи G1	Глібенкламід
E2.6	вибраний з групи G1	Глімепірид
E2.7	вибраний з групи G1	Гліквідон
E2.8	вибраний з групи G1	Натеглінід
E2.9	вибраний з групи G1	Репаглінід
E2.10	Сполука (I.9)	вибраний з групи G3
E2.11	Сполука (I.9)	Метформін
E2.12	Сполука (I.9)	Піоглітазон
E2.13	Сполука (I.9)	Розиглітазон
E2.14	Сполука (I.9)	Глібенкламід
E2.15	Сполука (I.9)	Глімепірид
E2.16	Сполука (I.9)	Гліквідон
E2.17	Сполука (I.9)	Натеглінід
E2.18	Сполука (I.9)	Репаглінід
E2.19	Дапагліфлозин	вибраний з групи G3
E2.20	Дапагліфлозин	Метформін
E2.21	Дапагліфлозин	Піоглітазон
E2.22	Дапагліфлозин	Розиглітазон
E2.23	Дапагліфлозин	Глібенкламід
E2.24	Дапагліфлозин	Глімепірид
E2.25	Дапагліфлозин	Гліквідон
E2.26	Дапагліфлозин	Натеглінід
E2.27	Дапагліфлозин	Репаглінід
E2.28	Канагліфлозин	вибраний з групи G3
E2.29	Канагліфлозин	Метформін
E2.30	Канагліфлозин	Піоглітазон

Таблиця 2

Варіант	Інгібітор SGLT2	Третій антидіабетичний агент
E2.31	Канагліфлозин	Розиглітазон
E2.32	Канагліфлозин	Глібенкламід
E2.33	Канагліфлозин	Глімеірид
E2.34	Канагліфлозин	Гліквідон
E2.35	Канагліфлозин	Натеглінід
E2.36	Канагліфлозин	Репаглінід
E2.37	Атигліфлозин	вибраний з групи G3
E2.38	Атигліфлозин	Метформін
E2.39	Атигліфлозин	Піоглітазон
E2.40	Атигліфлозин	Розиглітазон
E2.41	Атигліфлозин	Глібенкламід
E2.42	Атигліфлозин	Глімеірид
E2.43	Атигліфлозин	Гліквідон
E2.44	Атигліфлозин	Натеглінід
E2.45	Атигліфлозин	Репаглінід
E2.46	Ремогліфлозин	вибраний з групи G3
E2.47	Ремогліфлозин	Метформін
E2.48	Ремогліфлозин	Піоглітазон
E2.49	Ремогліфлозин	Розиглітазон
E2.50	Ремогліфлозин	Глібенкламід
E2.51	Ремогліфлозин	Глімеірид
E2.52	Ремогліфлозин	Гліквідон
E2.53	Ремогліфлозин	Натеглінід
E2.54	Ремогліфлозин	Репаглінід
E2.55	Сергліфлозин	вибраний з групи G3
E2.56	Сергліфлозин	Метформін
E2.57	Сергліфлозин	Піоглітазон
E2.57	Сергліфлозин	Розиглітазон
E2.59	Сергліфлозин	Глібенкламід
E2.60	Сергліфлозин	Глімеірид
E2.61	Сергліфлозин	Гліквідон
E2.62	Сергліфлозин	Натеглінід
E2.63	Сергліфлозин	Репаглінід

Серед комбінацій за даним винаходом, які представлені у таблиці 1 і таблиці 2, кращими є комбінації E1.1-E1.18 і E2.1-E2.18, більше кращими E1.10-E1.18 і E2.10-E2.18, найбільше кращі E1.11 і E2.11.

- 5 Комбінація, що включає інгібітор SGLT2, інгібітор ДПП-IV і третій антидіабетичний агент за даним винаходом, істотно поліпшує глікемічний контроль, насамперед у пацієнтів, описаних нижче, у порівнянні з курсом лікування у режимі монотерапії з використанням тільки інгібітора SGLT2 або інгібітора ДПП-IV, або третього антидіабетичного агента, наприклад, у порівнянні з лікуванням метформіном у режимі монотерапії. Крім того комбінація, що включає інгібітор
- 10 SGLT2, інгібітор ДПП-IV і третій антидіабетичний агент за даним винаходом, істотно поліпшує глікемічний контроль, насамперед у пацієнтів, описаних нижче, у порівнянні з курсом лікування у режимі комбінованої терапії, з використанням інгібітора SGLT2 та інгібітора ДПП-IV або з використанням інгібітора SGLT2 і третього антидіабетичного агента, або з використанням інгібітора ДПП-IV і третього антидіабетичного агента. Поліпшення глікемічного контролю
- 15 оцінювали за збільшенням ступеня зниження рівня глюкози у крові й ступеня зниження рівня HbA1c. Лікування пацієнтів, насамперед пацієнтів, описаних у даному контексті, у режимі монотерапії звичайно не дозволяє істотно поліпшити глікемічний контроль при введенні лікарського засобу у дозі вище певної найвищої дози. Крім того, не слід проводити довгострокове лікування у найвищій дозі у зв'язку з небажаними побічними ефектами. Отже, при
- 20 лікуванні у режимі монотерапії з використанням тільки інгібітора SGLT2 або інгібітора ДПП-IV, або третього антидіабетичного агента не можливо забезпечити задовільний рівень глікемічного контролю у всіх пацієнтів. Навіть при лікуванні у режимі комбінованої терапії з використанням тільки двох агентів, вибраних із інгібіторів SGLT2, інгібіторів ДПП-IV і третіх антидіабетичних

агентів, не забезпечується повний глікемічний контроль у всіх пацієнтів і/або протягом тривалого часу. У зазначених пацієнтів може тривати прогресування цукрового діабету й можуть розвиватися ускладнення, асоційовані з цукровим діабетом, такі як макросудинні ускладнення. Фармацевтична композиція, а також способи за даним винаходом дозволяють

5

знижити рівень HbA1c до необхідного рівня, наприклад, < 7 % і переважно < 6,5 % у більшості пацієнтів і у більше тривалий період часу медикаментозного лікування у порівнянні з відповідним лікуванням у режимі монотерапії або з використанням тільки двох компонентів комбінації.

10

Крім того, застосування комбінації, що включає інгібітор SGLT2, інгібітор ДПП-IV і третій

15

терапевтичний агент за даним винаходом, дозволяє знизити дозу інгібітора SGLT2, інгібітора ДПП-IV або третього антидіабетичного агента, або навіть двох або трьох активних інгредієнтів. Зниження дози бажане для пацієнтів, у яких в іншому випадку існує ймовірність розвитку побічних ефектів при лікуванні з використанням високих доз одного або більше активних інгредієнтів, насамперед побічних ефектів при лікуванні третім антидіабетичним агентом. У зв'язку з цим фармацевтична композиція, а також способи за даним винаходом у меншому ступені викликають побічні ефекти, і у такий спосіб підвищують переносимість лікування, а також підвищують згоду пацієнтів з курсом лікування.

20

Ефективність лікування у режимі монотерапії з використанням інгібітора ДПП-IV або у режимі комбінованої терапії з використанням інгібітора ДПП-IV і третього антидіабетичного агента за даним винаходом до деякої міри залежить від секреції інсуліну або чутливості пацієнта до інсуліну. З іншої сторони ефективність лікування при введенні інгібітора SGLT2 за даним винаходом не залежить від секреції інсуліну або чутливості пацієнта до інсуліну. У такий спосіб будь-якого пацієнта, незалежно від переважного рівня інсуліну у крові або резистентності до інсуліну й/або гіперінсулінемії, можна ефективно лікувати комбінацією, що включає інгібітор SGLT2, інгібітор ДПП-IV і третій антидіабетичний агент за даним винаходом. Пацієнтів, незалежно від переважних рівнів інсуліну у крові або резистентності до інсуліну, або гіперінсулінемії можна лікувати комбінацією, що включає інгібітор ДПП-IV і третій антидіабетичний агент, при спільному або по черговому введенні інгібітора SGLT2.

25

30

Інгібітор ДПП-IV за даним винаходом, за рахунок підвищення рівня активного ГЛП-1, знижує секрецію глюкагону в організмі пацієнта, що приводить до зниження продукування глюкози у печінці. Більше того, підвищення рівня активного ГЛП-1, викликане інгібітором ДПП-IV, також робить сприятливу дію відносно регенерації й відновлення бета-клітин. Всі зазначені особливості інгібіторів ДПП-IV свідчать про ефективність комбінації з інгібітором SGLT2.

35

Термін "пацієнти, які мають потребу у лікуванні або профілактиці", який використаний у даному контексті, насамперед означає лікування або профілактику людини, але фармацевтичну композицію можна також використовувати відповідним чином у ветеринарії для лікування ссавців. Термін "дорослі пацієнти", який використаний у даному контексті, переважно означає людину у віці 18 років або старше. Крім того, згідно з даним винаходом термін "пацієнт" означає підлітків, тобто людину у віці від 10 років до 17 років, переважно у віці від 13 років до 17 років. Передбачається, що введення фармацевтичної композиції за даним винаходом підліткам може характеризуватися досить високою ефективністю відносно зниження рівня HbA1c, а також високою ефективністю відносно зниження рівня глюкози у плазмі крові натще. Крім того, передбачається, що можна чекати ефективного зниження маси тіла у підлітків, насамперед пацієнтів, що страждають від надлишкової маси тіла й/або ожиріння.

40

45

Як описано у даному контексті, при введенні фармацевтичної композиції за даним винаходом й насамперед з урахуванням високої інгібуючої активності у відношенні SGLT2 зазначених вище інгібіторів SGLT2, надлишкова кількість глюкози у крові виводиться з сечею пацієнта й, таким чином, не збільшується або навіть може знижуватися маса тіла. Таким чином, лікування й профілактику за даним винаходом можна ефективно використовувати, насамперед, для пацієнтів, які мають потребу у такому лікуванні або профілактиці, і в яких установлені один або більше діагнозів, вибраних із групи, що включає надлишкову масу тіла й ожиріння, насамперед ожиріння класу I, ожиріння класу II, ожиріння класу III, вісцеральне ожиріння й центральне ожиріння, крім того, лікування й профілактику за даним винаходом можна використовувати переважно для пацієнтів, яким протипоказане збільшення маси тіла. У такий спосіб можна знизити або навіть виключити будь-який ефект підвищення маси тіла при лікуванні, наприклад, при введенні третього антидіабетичного агента.

50

55

Фармацевтична композиція за даним винаходом й насамперед інгібітор SGLT2 характеризуються досить високою ефективністю у відношенні глікемічного контролю, насамперед, за рахунок зменшення рівня глюкози у плазмі натще, глюкози у плазмі після прийому їжі й/або глікозилизованого гемоглобіну (HbA1c). При введенні фармацевтичної

60

композиції за даним винаходом можна знизити рівень HbA1c переважно на 1,0 % або більше, більше переважно на 2,0 % або більше, ще більше переважно на 3 % або більше, і насамперед у діапазоні від 1,0 % до 3,0 %.

Крім того, спосіб і/або застосування за даним винаходом можна насамперед ефективно використовувати для пацієнтів, у яких спостерігаються один, два або більше наступних станів:

(а) концентрація глюкози у крові або у плазмі натще становить більше 100 мг/дл або 110 мг/дл, насамперед більше 125 мг/дл,

(б) рівень глюкози у плазмі після прийому їжі становить 140 мг/дл або більше,

(в) рівень HbA1c становить 6,5 % або більше, переважно 7,0 % або більше, насамперед 7,5 % або більше, ще більше переважно 8,0 % або більше.

У даному винаході також пропонується застосування фармацевтичної композиції для поліпшення глікемічного контролю у пацієнтів із діабетом типу 2 або першими симптомами предіабету. Таким чином, в обсяг винаходу включена також профілактика діабету. Отже, якщо фармацевтична композиція за даним винаходом застосовується для поліпшення глікемічного контролю як тільки спостерігається один із вищезгаданих симптомів предіабету, то розвиток явного цукрового діабету типу 2 можна сповільнити або запобігти.

Крім того, фармацевтичну композицію за даним винаходом насамперед можна використовувати для лікування пацієнтів із залежністю від інсуліну, тобто пацієнтів, які пройшли курс лікування або, в іншому випадку, яких варто лікувати або які мають потребу у лікуванні інсуліном або похідним інсуліну або замінником інсуліну або композицією, що містить інсулін або його похідне або його замінник. Зазначені пацієнти включають пацієнтів, що страждають від діабету типу 2 і діабету типу 1.

У зв'язку з цим у кращому варіанті даного винаходу пропонується спосіб поліпшення глікемічного контролю й/або зменшення рівня глюкози у плазмі натще, рівня глюкози після прийому їжі й/або глікозилизованого гемоглобіну HbA1c у пацієнтів, що потребують такого лікування, у яких установлений діагноз ПГН, ПТГ з резистентністю до інсуліну, метаболічним синдромом і/або цукровим діабетом типу 2 або типу 1, і зазначений спосіб полягає у тому, що пацієнтові, вводять, наприклад, у комбінації або по чергову інгібітор SGLT2, інгібітор ДПП-IV і третій антидіабетичний агент, як описано у даному контексті.

В іншому варіанті пропонується спосіб поліпшення глікемічного контролю у пацієнтів, що насамперед страждають від цукрового діабету типу 2, як додаткове лікування поряд із дієтою й комплексом фізичних вправ.

Було встановлено, що застосування фармацевтичної композиції за даним винаходом може забезпечити поліпшення глікемічного контролю навіть у пацієнтів, у яких спостерігається недостатній глікемічний контроль, насамперед незважаючи на лікування протидіабетичним лікарським засобом, наприклад, незважаючи на застосування максимально рекомендованої або максимально стерпної дози у режимі пероральної монотерапії метформіном, інгібітором SGLT2 або інгібітором ДПП-IV, або комбінацією метформіну з інгібітором SGLT2, або комбінацією метформіну з інгібітором ДПП-IV, насамперед з інгібітором SGLT2 за даним винаходом або з інгібітором ДПП-IV за даним винаходом. Максимальна рекомендована або стерпна доза метформіну становить, наприклад, 2000 мг на добу, 1500 мг на добу (наприклад, в азіатських країнах) або 850 мг три рази на добу або будь-який її еквівалент. Максимальна рекомендована або стерпна доза інгібітора SGLT2 за даним винаходом, насамперед сполуки (I.9), становить, наприклад, 100 мг або 50 мг або 25 мг або 10 мг один раз на добу або будь-який її еквівалент. Максимальна рекомендована або стерпна доза лінагліптину становить, наприклад, 10 мг, переважно 5 мг один раз на добу або будь-який її еквівалент. Максимальна рекомендована або стерпна доза ситагліптину становить, наприклад, 100 мг один раз на добу або будь-який її еквівалент.

Отже, спосіб і/або застосування за даним винаходом можна насамперед ефективно використовувати для лікування пацієнтів, у яких спостерігаються один, два або більше наступних станів:

(а) недостатній глікемічний контроль при лікуванні тільки дієтою й комплексом фізичних вправ,

(б) недостатній глікемічний контроль незважаючи на лікування у режимі пероральної монотерапії метформіном, насамперед незважаючи на лікування у режимі пероральної монотерапії зі застосуванням максимально рекомендованої або максимально стерпної дози метформіну,

(в) недостатній глікемічний контроль незважаючи на лікування у режимі пероральної монотерапії третім антидіабетичним агентом, насамперед незважаючи на лікування у режимі

пероральної монотерапії зі застосуванням максимально рекомендованої або максимально стерпної дози третього антидіабетичного агента,

(г) недостатній глікемічний контроль незважаючи на лікування у режимі пероральної монотерапії інгібітором SGLT2, насамперед незважаючи на лікування у режимі пероральної монотерапії зі застосуванням максимально рекомендованої або максимально стерпної дози інгібітора SGLT2,

(д) недостатній глікемічний контроль незважаючи на лікування у режимі пероральної монотерапії інгібітором ДПП-IV, насамперед незважаючи на лікування у режимі пероральної монотерапії зі застосуванням максимально рекомендованої або максимально стерпної дози інгібітора ДПП-IV,

(е) недостатній глікемічний контроль незважаючи на лікування у режимі комбінованої терапії з використанням двох агентів, вибраних із групи, що включає інгібітор SGLT2, інгібітор ДПП-IV і третій антидіабетичний агент,

(ж) недостатній глікемічний контроль незважаючи на лікування у режимі пероральної комбінованої терапії з використанням інгібітора SGLT2 і третього антидіабетичного агента (наприклад, метформіну), насамперед незважаючи на лікування у режимі пероральної монотерапії зі застосуванням максимально рекомендованої або максимально стерпної дози принаймні одного з компонентів комбінації,

(з) недостатній глікемічний контроль незважаючи на лікування у режимі пероральної комбінованої терапії з використанням інгібітора ДПП-IV і третього антидіабетичного агента (наприклад, метформіну), насамперед незважаючи на лікування у режимі пероральної монотерапії зі застосуванням максимально рекомендованої або максимально стерпної дози принаймні одного з компонентів комбінації.

Зниження рівня глюкози у крові при введенні інгібітора SGLT2 за даним винаходом не залежить від інсуліну. Отже, фармацевтичну композицію за даним винаходом насамперед можна використовувати для лікування пацієнтів, у яких установлений діагноз одного або більше наступних станів:

- резистентність до інсуліну,
- гіперінсулінемія,
- предіабет,
- цукровий діабет типу 2, насамперед пізня стадія цукрового діабету типу 2,
- цукровий діабет типу 1.

Крім того, фармацевтичну композицію за даним винаходом насамперед можна використовувати для лікування пацієнтів, у яких установлений діагноз одного або більше наступних станів:

(а) ожиріння (включаючи ожиріння класу I, II і/або III), вісцеральне ожиріння й/або центральне ожиріння,

(б) рівень тригліцеридів у крові ≥ 150 мг/дл,

(в) рівень холестерину-ЛПВЩ у крові < 40 мг/дл у жінок і < 50 мг/дл у чоловіків,

(г) систолічний кров'яний тиск ≥ 130 мм рт. ст. і діастолічний кров'яний тиск ≥ 85 мм рт. ст.,

(д) рівень глюкози у крові натще ≥ 100 мг/дл.

Установлено, що пацієнти з діагнозом ПТГ, ПГН, резистентності до інсуліну й/або метаболічного синдрому включені у групу підвищеного ризику розвитку серцево-судинних захворювань, таких як, наприклад, інфаркт міокарда, коронарна хвороба серця, серцева недостатність, тромбоемболічні явища. Глікемічний контроль за даним винаходом приводить до зменшення ризику серцево-судинних захворювань.

Крім того, фармацевтичну композицію й способи за даним винаходом насамперед можна використовувати для лікування пацієнтів, які перенесли трансплантацію органа, насамперед пацієнтів, у яких установлений діагноз одного або більше наступних станів:

(а) старша вікова група, насамперед старше 50 років,

(б) чоловічий рід,

(в) надлишкова маса тіла, ожиріння (включаючи ожиріння класу I, II і/або III), вісцеральне ожиріння й/або центральне ожиріння,

(г) діабет перед трансплантацією,

(д) імунодепресантна терапія.

Крім того, фармацевтичну композицію й способи за даним винаходом насамперед можна використовувати для лікування пацієнтів, у яких установлений діагноз одного або більше наступних станів:

(а) гіпонатріємія, насамперед хронічна гіпонатріємія,

(б) водна інтоксикація,

(в) утримання води в організмі,

(г) концентрація натрію у плазмі крові менше 135 ммоль/л.

При цьому пацієнтом є ссавець, що страждає й не страждає від діабету, насамперед людина.

5 Крім того, фармацевтичну композицію й способи за даним винаходом насамперед можна використовувати для лікування пацієнтів, у яких установлений діагноз одного або більше наступних станів:

(а) високий рівень сечової кислоти у сироватці крові, насамперед більше 6,0 мг/дл (357 ммоль/л),

10 (б) подагричний артрит в анамнезі, насамперед рецидивуючий подагричний артрит,

(в) утворення ниркових каменів, насамперед рецидивуюче утворення ниркових каменів,

(г) висока схильність до утворення ниркових каменів.

Фармацевтична композиція за даним винаходом, насамперед у зв'язку з присутністю інгібітора SGLT2 та інгібітора ДПП-IV, характеризується досить високим профілем безпеки.

15 Отже, лікування або профілактику за даним винаходом можна ефективно використовувати насамперед для пацієнтів, яким протипоказана монотерапія іншим протидіабетичним лікарським засобом, наприклад, метформіном, і/або в яких спостерігається нестерпність таких лікарських засобів у терапевтичних дозах. Насамперед лікування або профілактику за даним винаходом можна ефективно використовувати для лікування пацієнтів, які включені у групу підвищеного ризику одного або більше наступних порушень: ниркова недостатність або 20 захворювання нирок, захворювання серця, порок серця, захворювання печінки, захворювання легенів, катаболічні стани й/або небезпека молочнокислого ацидозу у вагітних жінок або під час лактації.

25 Крім того було встановлено, що введення фармацевтичної композиції за даним винаходом приведе до відсутності або до зниження ризику гіпоглікемії. Отже, лікування або профілактику за даним винаходом також можна ефективно використовувати для лікування пацієнтів із групи підвищеного ризику гіпоглікемії.

30 Фармацевтичну композицію за даним винаходом насамперед можна використовувати для тривалого лікування або профілактики захворювань і/або станів, описаних у даному контексті, насамперед для тривалого глікемічного контролю у пацієнтів із цукровим діабетом типу 2.

Термін "тривалий", який використовується у даному контексті, означає лікування пацієнта або введення лікарського засобу пацієнтові протягом періоду більше 12 тижнів, переважно більше 25 тижнів, навіть більше переважно більше 1 року.

35 Отже, насамперед у кращому варіанті даного винаходу пропонується спосіб лікування, переважно перорального лікування для поліпшення, насамперед тривалого поліпшення глікемічного контролю у пацієнтів із цукровим діабетом типу 2, насамперед пацієнтів на пізній стадії цукрового діабету типу 2, насамперед пацієнтів із додатковим діагнозом надлишкової маси тіла, ожиріння (включаючи ожиріння класу I, II і/або III), вісцерального ожиріння й/або центрального ожиріння.

40 Обидва ефекти, які описані вище, спостерігаються при введенні комбінації, що включає інгібітор SGLT2, інгібітор ДПП-IV і третій антидіабетичний агент, наприклад, при одночасному введенні у вигляді однієї лікарської форми або у вигляді двох або трьох окремих лікарських форм, а також при почерговому введенні, наприклад, при послідовному введенні двох або трьох окремих лікарських форм.

45 Варто розуміти, що кількість фармацевтичної композиції за даним винаходом, що вводиться пацієнтові для лікування або профілактики за даним винаходом, може змінюватися залежно від способу введення, природи й важкості стану, який необхідно лікувати або запобігти, від віку, маси тіла й стану пацієнта, супутнього курсу лікування й в основному від думки лікаря. Однак в основному інгібітор SGLT2, інгібітор ДПП-IV і третій антидіабетичний агент за даним винаходом 50 включають у фармацевтичну композицію або лікарську форму у кількості, що є достатньою, щоб після введення пацієнтові зазначених сполук у комбінації й/або почергово досягалося поліпшення глікемічного контролю.

Для лікування гіперурикемії або станів, асоційованих із гіперурикемією, інгібітор SGLT2 за даним винаходом включають у фармацевтичну композицію або лікарську форму у кількості, що є достатньою для лікування гіперурикемії, але не приводить до порушення гомеостазу глюкози у плазмі крові пацієнта, насамперед у кількості, що не приводить до розвитку гіпоглікемії.

Для лікування або профілактики нирковокам'яної хвороби інгібітор SGLT2 за даним винаходом включають у фармацевтичну композицію або лікарську форму за даним винаходом у кількості, що є достатньою для лікування або профілактики нирковокам'яної хвороби, але не

приводить до порушення гомеостазу глюкози у плазмі крові пацієнта, насамперед у кількості, що не приводить до розвитку гіпоглікемії.

Для лікування гіпонатріємії й асоційованих станів інгібітор SGLT2 за даним винаходом включають у фармацевтичну композицію або стандартну лікарську форму за даним винаходом у кількості, що є достатньою для лікування гіпонатріємії або асоційованих станів, але не приводить до порушення гомеостазу глюкози у плазмі крові пацієнта, насамперед у кількості, що не приводить до розвитку гіпоглікемії.

Нижче описані кращі діапазони кількості інгібітора SGLT2, інгібітора ДПП-IV і третього антидіабетичного агента у фармацевтичній композиції, способах і застосуваннях за даним винаходом. Такі діапазони означають кількості, які вводять один раз на добу дорослому пацієнтові, насамперед людині, маса тіла якого становить, наприклад, приблизно 70 кг, і які відповідно розділяють на дози для введення 2, 3, 4 або більше раз на добу з урахуванням іншого способу введення й віку пацієнта. Діапазони доз і кількості розраховують для кожного індивідуального активного інгредієнта. Перевага комбінованої терапії за даним винаходом полягає у застосуванні більше низьких доз інгібітора SGLT2, інгібітора ДПП-IV і/або третього антидіабетичного агента у порівнянні з лікуванням у режимі монотерапії або зі стандартними курсами лікування з використанням зазначених сполук, що дозволяє виключити можливу токсичність і негативні побічні ефекти, які розвиваються при лікуванні у режимі монотерапії з використанням зазначених агентів.

В обсяг даного винаходу переважно включене пероральне введення фармацевтичної композиції. Інші можливі форми введення описані у даному контексті. Переважно одна або більше лікарських форм, що включають інгібітор SGLT2, інгібітор ДПП-IV і/або третій антидіабетичний агент, є відомими пероральними лікарськими формами.

В основному кількість інгібітора SGLT2 у фармацевтичній композиції й способах за даним винаходом переважно перебуває у діапазоні від 1/5 до 1/1 кількості, що рекомендується звичайно для лікування у режимі монотерапії з використанням вищезгаданого інгібітора SGLT2.

Кращий діапазон доз інгібітора SGLT2 включає діапазон від 0,5 мг до 200 мг, більше переважно від 1 мг до 100 мг, ще більше переважно від 1 мг до 50 мг на добу. Кращим способом введення є пероральне введення. Таким чином, фармацевтична композиція може містити інгібітор SGLT2 у зазначеній вище кількості, насамперед від 1 мг до 50 мг або від 1 до 25 мг. Конкретні лікарські форми (наприклад, таблетка або капсула) містять, наприклад, 1, 2,5, 5, 7,5, 10, 12,5, 15, 20, 25 або 50 мг сполуки формули (I), насамперед сполуки (I.9) або дапагліфлозину. Активний інгредієнт можна вводити до трьох разів на добу, переважно один або два рази на добу, більше переважно один раз на добу.

Звичайна кількість інгібітора ДПП-IV у фармацевтичній композиції й способах за даним винаходом переважно перебуває у діапазоні від 1/5 до 1/1 кількості, що звичайно рекомендується при лікуванні у режимі монотерапії з використанням зазначеного інгібітора ДПП-IV.

Кращий діапазон доз лінагліптину для перорального введення включає діапазон від 0,5 мг до 10 мг на добу, переважно від 2,5 мг до 10 мг, більше переважно від 1 мг до 5 мг на добу. Фармацевтична композиція переважно містить зазначену сполуку у діапазоні від 0,5 мг до 10 мг, насамперед від 1 мг до 5 мг. Приклади найбільше кращих доз включають 1, 2,5, 5 або 10 мг. Введення активного інгредієнта можна проводити до 3 разів на добу, переважно один або два рази на добу. Придатними сполуками лінагліптину є сполуки, описані у заявці WO 2007/128724, що включена у даний винахід у повному обсязі.

Кращий діапазон доз ситагліптину для перорального введення включає діапазон від 10 мг до 200 мг, насамперед від 25 мг до 150 мг на добу. Рекомендована доза ситагліптину становить 100 мг у розрахунку на активний агент (вільна безводна основа) один раз на добу або 50 мг два рази на добу. Фармацевтична композиція переважно містить зазначену сполуку у діапазоні від 10 мг до 150 мг, насамперед від 25 мг до 100 мг. Приклади включають 25, 50, 75 або 100 мг. Введення активного інгредієнта можна проводити до 3 разів на добу, переважно один або два рази на добу. Еквівалентні кількості солей ситагліптину, насамперед моногідрату фосфату ситагліптину, можна розрахувати стандартним способом. Оптимізовані дози ситагліптину для пацієнтів із нирковою недостатністю становлять 25 і 50 мг.

Кращий діапазон доз вілдагліптину для перорального введення включає діапазон від 10 мг до 150 мг на добу, насамперед від 25 мг до 150 мг, від 25 мг до 100 мг або від 25 мг до 50 мг, або від 50 мг до 100 мг на добу. Наприклад, добова доза вілдагліптину може становити 50 мг або 100 мг. Фармацевтична композиція переважно містить зазначену сполуку у діапазоні від 10 мг до 150 мг, насамперед від 25 мг до 100 мг. Приклади включають 25, 50, 75 або 100 мг.

Введення активного інгредієнта можна проводити до 3 разів на добу, переважно один або два рази на добу.

Кращий діапазон доз алогліптину для перорального введення включає діапазон від 5 мг до 250 мг на добу, насамперед від 10 мг до 150 мг на добу. Фармацевтична композиція переважно містить зазначену сполуку у діапазоні від 5 мг до 150 мг, насамперед від 10 мг до 100 мг. Приклади включають 10, 12,5, 20, 25, 50, 75 і 100 мг. Введення активного інгредієнта можна проводити до 3 разів на добу, переважно один або два рази на добу.

Кращий діапазон доз саксагліптину для перорального введення включає діапазон від 2,5 мг до 100 мг на добу, насамперед від 2,5 мг до 50 мг на добу. Фармацевтична композиція переважно містить зазначену сполуку у діапазоні від 2,5 мг до 100 мг, насамперед від 2,5 мг до 50 мг. Приклади включають 2,5, 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50 і 100 мг. Введення активного інгредієнта можна проводити до 3 разів на добу, переважно один або два рази на добу.

Кращий діапазон доз дутогліптину для перорального введення включає діапазон від 50 мг до 400 мг на добу, насамперед від 100 мг до 400 мг на добу. Фармацевтична композиція переважно містить зазначену сполуку у діапазоні від 50 мг до 400 мг. Приклади включають 50, 100, 200, 300 і 400 мг. Введення активного інгредієнта можна проводити до 3 разів на добу, переважно один або два рази на добу.

Звичайна кількість третього антидіабетичного агента у фармацевтичній композиції й способах за даним винаходом переважно перебуває у діапазоні від 1/5 до 1/1 кількості, що звичайно рекомендується при лікуванні у режимі монотерапії з використанням зазначеного антидіабетичного агента. Застосування більшої низької дози індивідуального третього антидіабетичного агента у порівнянні з лікуванням у режимі монотерапії дозволяє виключити або звести до мінімуму можливу токсичність і негативні побічні ефекти, які розвиваються при лікуванні у режимі монотерапії з використанням зазначених агентів.

Кращий діапазон доз метформіну для перорального введення включає діапазон від 250 мг до 3000 мг, насамперед від 500 мг до 2000 мг на добу. Фармацевтична композиція переважно містить зазначену сполуку у діапазоні від 250 мг до 1000 мг, насамперед від 500 мг до 1000 мг або від 250 мг до 850 мг відповідно. Приклади включають 500, 750, 850 або 1000 мг. Переважно зазначену кількість вводять один, два або три рази на добу. Наприклад, кількості 500, 750 і 850 мг переважно вводять один раз на добу, два рази на добу або три рази на добу, а кількість 1000 мг переважно вводять один раз на добу або два рази на добу. Сполуки з контрольованим або вповільненим вивільненням активних агентів можна вводити один раз на добу. Метформін можна вводити, наприклад, у вигляді комерційних продуктів під торговельними назвами GLUCOPHAGE™, GLUCOPHAGE-D™ або GLUCOPHAGE-XR™.

Кращий діапазон доз піоглітазону для перорального введення включає діапазон від 5 мг до 50 мг на добу. Фармацевтична композиція переважно містить зазначену сполуку у діапазоні від 5 мг до 50 мг, від 10 мг до 45 мг і від 15 мг до 45 мг, відповідно. Приклади включають 15, 30 або 45 мг. Зазначені кількості переважно вводять один або два рази на добу, насамперед один раз на добу. Піоглітазон можна вводити у вигляді комерційного продукту, наприклад, під торговельною назвою ACTOS™.

Кращий діапазон доз розиглітазону для перорального введення становить від 1 мг до 10 мг на добу. Фармацевтична композиція переважно містить зазначену сполуку у діапазоні від 1 мг до 10 мг, від 2 мг до 8 мг, від 4 мг до 8 мг і від 1 мг до 4 мг. Приклади включають 1, 2, 4 або 8 мг. Зазначені кількості переважно вводять один або два рази на добу. Переважно доза не повинна перевищувати 8 мг на добу. Розиглітазон можна вводити у вигляді комерційного продукту, наприклад, під торговельною назвою AVANDIA™.

Кращий діапазон доз тіазолідиндіону (на відміну від піоглітазону або розиглітазону, як описано вище) для перорального введення включає діапазон від 2 мг до 100 мг на добу. Фармацевтична композиція для введення один, два або три рази на добу переважно містить зазначену сполуку у діапазоні від 2 мг до 100 мг, 1 мг до 50 мг і 1 мг до 33 мг, відповідно.

Кращий діапазон доз глібенкламіду для перорального введення включає діапазон від 0,5 мг до 15 мг, насамперед від 1 мг до 10 мг на добу. Фармацевтична композиція переважно містить зазначену сполуку у діапазоні від 0,5 мг до 5 мг, насамперед від 1 мг до 4 мг. Приклади включають 1,0, 1,75 і 3,5 мг. Зазначені кількості переважно вводять один, два або три рази на добу. Глібенкламід можна вводити у вигляді комерційного продукту, наприклад, під торговельною назвою EUGLUCON™.

Кращий діапазон доз глімепіриду для перорального введення включає діапазон від 0,5 мг до 10 мг, насамперед від 1 мг до 6 мг на добу. Фармацевтична композиція переважно містить зазначену сполуку у діапазоні від 0,5 мг до 10 мг, насамперед від 1 мг до 6 мг. Приклади включають 1, 2, 3, 4 і 6 мг. Зазначені кількості переважно вводять один, два або три рази на

добу, насамперед один раз на добу. Глімепірид можна вводити у вигляді комерційного продукту, наприклад, під торговельною назвою AMARYL™.

5 Кращий діапазон доз гліквідону для перорального введення включає діапазон від 5 мг до 150 мг, насамперед від 15 мг до 120 мг на добу. Фармацевтична композиція переважно містить зазначену сполуку у діапазоні від 5 мг до 120 мг, насамперед від 5 мг до 30 мг. Приклади включають 10, 20, 30 мг. Зазначені кількості переважно вводять один, два, три або чотири рази на добу. Гліквідон можна вводити у вигляді комерційного продукту, наприклад, під торговельною назвою GLURENORM™.

10 Кращий діапазон доз гліборнириду для перорального введення включає діапазон від 5 мг до 75 мг на добу. Фармацевтична композиція переважно містить зазначену сполуку у діапазоні від 5 мг до 75 мг, насамперед від 10 мг до 50 мг. Зазначені кількості переважно вводять один, два або три рази на добу.

15 Кращий діапазон доз гліклазиду для перорального введення включає діапазон від 20 мг до 300 мг, насамперед від 40 мг до 240 мг на добу. Фармацевтична композиція переважно містить зазначену сполуку у діапазоні від 20 мг до 240 мг, насамперед від 20 мг до 80 мг. Приклади включають 20, 30, 40 і 50 мг. Зазначені кількості переважно вводять один, два або три рази на добу.

20 Кращий діапазон доз глізоксепіду для перорального введення включає діапазон від 1 мг до 20 мг, насамперед від 1 мг до 16 мг на добу. Фармацевтична композиція переважно містить зазначену сполуку у діапазоні від 1 мг до 8 мг, насамперед від 1 мг до 4 мг. Зазначені кількості переважно вводять один, два, три або чотири рази на добу.

25 Кращий діапазон доз толбутаміду для перорального введення включає діапазон від 100 мг до 3000 мг, переважно від 500 мг до 2000 мг на добу. Фармацевтична композиція переважно містить зазначену сполуку у діапазоні від 100 мг до 1000 мг. Зазначені кількості переважно вводять один або два рази на добу.

30 Кращий діапазон доз гліпізиду для перорального введення включає діапазон від 1 мг до 50 мг, насамперед від 2,5 мг до 40 мг на добу. Фармацевтична композиція для введення один, два або три рази на добу переважно містить зазначену сполуку у діапазоні від 1 мг до 50 мг, від 0,5 мг до 25 мг і від 0,3 мг до 17 мг, відповідно.

35 Кращий діапазон доз натеглініду для перорального введення включає діапазон від 30 мг до 500 мг, насамперед від 60 мг до 360 мг на добу. Фармацевтична композиція переважно містить зазначену сполуку у діапазоні від 30 мг до 120 мг. Приклади включають 30, 60 і 120 мг. Зазначені кількості переважно вводять один, два або три рази на добу. Натеглінід можна вводити у вигляді комерційного продукту, наприклад, під торговельною назвою STARLIX™.

40 Кращий діапазон доз репаглініду для перорального введення включає діапазон від 0,1 мг до 16 мг, насамперед від 0,5 мг до 6 мг на добу. Фармацевтична композиція переважно містить зазначену сполуку у діапазоні від 0,5 мг до 4 мг. Приклади включають 0,5, 1, 2 або 4 мг. Зазначені кількості переважно вводять один, два, три або чотири рази на добу. Репаглінід можна вводити у вигляді комерційного продукту, наприклад, під торговельною назвою NOVONORM™.

45 Кращий діапазон доз акарбози для перорального введення включає діапазон від 50 мг до 1000 мг, насамперед від 50 мг до 600 мг на добу. Фармацевтична композиція переважно містить зазначену сполуку у діапазоні від 50 мг до 150 мг. Приклади включають 50 і 100 мг. Зазначені кількості переважно вводять один, два, три або чотири рази на добу. Акарбозу можна вводити у вигляді комерційного продукту, наприклад, під торговельною назвою Glucobay™.

50 Кращий діапазон доз воглібози для перорального введення включає діапазон від 100 мг до 1000 мг, насамперед від 200 мг до 600 мг на добу. Фармацевтична композиція переважно містить зазначену сполуку у діапазоні від 50 мг до 300 мг. Приклади включають 50, 100, 150, 200 і 300 мг. Зазначені кількості переважно вводять один, два, три або чотири рази на добу. Воглібозу можна вводити у вигляді комерційного продукту, наприклад, під торговельною назвою Basen™ або Voglisan™.

55 Кращий діапазон доз міглітолу для перорального введення включає діапазон від 25 мг до 500 мг, насамперед від 25 мг до 300 мг на добу. Фармацевтична композиція переважно містить зазначену сполуку у діапазоні від 25 мг до 100 мг. Приклади включають 25, 50 і 100 мг. Зазначені кількості переважно вводять один, два, три або чотири рази на добу. Міглітол можна вводити у вигляді комерційного продукту, наприклад, під торговельною назвою Glyset™.

60 Кращий діапазон доз аналогів ГПП-1, насамперед ексенатиду включає діапазон від 5 мкг до 30 мкг, насамперед від 5 мкг до 20 мкг на добу. Фармацевтична композиція переважно містить зазначену сполуку у діапазоні від 5 мкг до 10 мкг. Приклади включають 5 мкг і 10 мкг. Зазначені кількості переважно призначені для підшкірного введення один, два, три або чотири рази на

добу. Ексенатид можна вводити у вигляді комерційного продукту, наприклад, під торговельною назвою Byetta™. Склади пролонгованої дії, призначені переважно для підшкірного введення один раз на тиждень, включають ексенатид у кількості від 0,1 до 3,0 мг, переважно від 0,5 до 2,0 мг. Приклади включають 0,8 мг і 2,0 мг. Прикладом складу пролонгованої дії, що містить ексенатид, є продукт під торговельною назвою Byetta LAR™.

Кращий діапазон доз ліраглутиду включає діапазон від 0,5 мг до 3 мг, насамперед від 0,5 мг до 2 мг на добу. Фармацевтична композиція переважно містить зазначену сполуку у діапазоні від 0,5 мг до 2 мг. Приклади включають 0,6, 1,2 і 1,8 мг. Зазначені кількості переважно призначені для підшкірного введення один або два рази на добу.

Кількість інгібітора SGLT2, інгібітора ДПП-IV і третього терапевтичного агента у фармацевтичній композиції, а також у способах і застосуваннях за даним винаходом відповідає діапазонам доз, описаним вище. Наприклад, кращий діапазон доз у фармацевтичній композиції, а також у способах і застосуваннях за даним винаходом для інгібітора SGLT2 формули (I), насамперед сполуки (I.9) включає діапазон від 1 мг до 50 мг (насамперед від 1 мг до 25 мг), для лінагліптину від 0,5 мг до 10 мг (насамперед від 1 мг до 5 мг) і для метформіну від 250 мг до 1000 мг (насамперед від 250 мг до 850 мг). Кращим є пероральне введення один або два рази на добу.

Інший приклад кращого діапазону доз у фармацевтичній композиції або способах або застосуваннях за даним винаходом включає від 1 мг до 50 мг (насамперед від 1 мг до 25 мг) інгібітора SGLT2 формули (I), насамперед сполуки (I.9), від 0,5 мг до 10 мг (насамперед від 1 мг до 5 мг) лінагліптину, і від 5 мг до 50 мг (насамперед від 10 мг до 45 мг) піоглітазону. Переважно пероральне введення один раз на добу.

У ще одному прикладі кращий діапазон доз у фармацевтичній композиції, а також у способах і застосуваннях за даним винаходом для дапагліфлозину включає діапазон від 1 мг до 50 мг (насамперед від 1 мг до 25 мг), для лінагліптину від 0,5 мг до 10 мг (насамперед від 1 мг до 5 мг) і для метформіну від 250 мг до 1000 мг (насамперед від 250 мг до 850 мг). Кращим є пероральне введення один або два рази на добу.

В одному прикладі кращий діапазон доз у фармацевтичній композиції, а також у способах і застосуваннях за даним винаходом для інгібітора SGLT2 формули (I), насамперед сполуки (I.9) включає діапазон від 1 мг до 50 мг (насамперед від 1 мг до 25 мг), для вілдагліптину від 10 мг до 150 мг (насамперед від 25 мг до 100 мг) і для метформіну від 250 мг до 1000 мг (насамперед від 250 мг до 850 мг). Кращим є пероральне введення один або два рази на добу.

В іншому прикладі кращий діапазон доз у фармацевтичній композиції, а також у способах і застосуваннях за даним винаходом для інгібітора SGLT2 формули (I), насамперед сполуки (I.9) включає діапазон від 1 мг до 50 мг (насамперед від 1 мг до 25 мг), для алогліптину від 5 мг до 150 мг (насамперед від 10 мг до 100 мг) і для метформіну від 250 мг до 1000 мг (насамперед від 250 мг до 850 мг). Кращим є пероральне введення один або два рази на добу.

В іншому прикладі кращий діапазон доз у фармацевтичній композиції, а також у способах і застосуваннях за даним винаходом для інгібітора SGLT2 формули (I), насамперед сполуки (I.9) включає діапазон від 1 мг до 50 мг (насамперед від 1 мг до 25 мг), для саксагліптину від 2,5 мг до 100 мг (насамперед від 2,5 мг до 50 мг) і для метформіну від 250 мг до 1000 мг (насамперед від 250 мг до 850 мг). Кращим є пероральне введення один або два рази на добу.

У способах і застосуваннях за даним винаходом інгібітор SGLT2, а також інгібітор ДПП-IV і третій терапевтичний агент вводять у комбінації або по черзі. Термін "введення у комбінації" означає, що активні інгредієнти вводять в один й той же час, тобто одночасно або практично в один й той же час. Термін "почергове введення" означає, що спочатку вводять один або два активних інгредієнти, а через певний період часу вводять інші два або один із інгредієнтів, тобто принаймні два з трьох активних інгредієнтів вводять послідовно (один за іншим). Період часу між введеннями перебуває у діапазоні від 30 хв до 12 год. Комбіноване або почергове введення можна проводити один, два, три або чотири рази на добу, переважно один або два рази на добу.

Всі три активних інгредієнти, тобто інгібітор SGLT2, інгібітор ДПП-IV і третій антидіабетичний агент, можуть бути присутніми у складі єдиної лікарської форми, наприклад, в одній таблетці або капсулі, або один або два активних інгредієнти можуть входити до складу окремої лікарської форми, наприклад, у вигляді двох різних або однакових лікарських форм.

При почерговому введенні один або два активних інгредієнти присутні в окремій лікарській формі, наприклад, у двох різних або однакових лікарських формах.

У зв'язку з цим фармацевтична композиція за даним винаходом може бути присутньою в одній лікарській формі, що включає інгібітор SGLT2, інгібітор ДПП-IV і третій антидіабетичний агент. В іншому варіанті фармацевтична композиція за даним винаходом може бути присутньою

у двох окремих лікарських формах, причому одна лікарська форма містить інгібітор SGLT2, а інша лікарська форма містить інгібітор ДПП-IV і третій антидіабетичний агент, або одна лікарська форма містить інгібітор SGLT2 і третій антидіабетичний агент, а інша лікарська форма містить інгібітор ДПП-IV. В іншому варіанті фармацевтична композиція за даним винаходом може бути присутньою у трьох різних лікарських формах, причому одна лікарська форма містить інгібітор SGLT2, друга лікарська форма містить інгібітор ДПП-IV, а третя лікарська форма містить третій антидіабетичний агент.

У такий спосіб в одному варіанті фармацевтична композиція за даним винаходом характеризується тим, що інгібітор SGLT2 та інгібітор ДПП-IV входять до складу однієї лікарської форми, а третій антидіабетичний агент входить до складу іншої лікарської форми.

В іншому варіанті фармацевтична композиція за даним винаходом характеризується тим, що інгібітор SGLT2 і третій антидіабетичний агент входять до складу однієї лікарської форми, а інгібітор ДПП-IV входить до складу іншої лікарської форми.

У ще одному варіанті фармацевтична композиція за даним винаходом характеризується тим, що інгібітор ДПП-IV і третій антидіабетичний агент входять до складу однієї лікарської форми, а інгібітор SGLT2 входить до складу іншої лікарської форми.

В одному варіанті фармацевтична композиція за даним винаходом характеризується тим, що інгібітор SGLT2, інгібітор ДПП-IV і третій антидіабетичний агент входять до складу однієї лікарської форми.

В іншому варіанті фармацевтична композиція за даним винаходом характеризується тим, що інгібітор SGLT2, інгібітор ДПП-IV і третій антидіабетичний агент кожний входить до складу окремої лікарської форми.

У деяких випадках один із активних інгредієнтів необхідно вводити більше часто, наприклад, два рази на добу, у порівнянні з іншими активними інгредієнтами, які, наприклад, необхідно вводити один раз на добу. Отже, термін "введення у комбінації або по черзі" включає також схему введення, яка полягає у тому, що спочатку всі активні інгредієнти вводять у комбінації або по черзі, а через певний період часу знову вводять тільки один активний інгредієнт або навпаки.

Таким чином, у даному винаході пропонуються також фармацевтичні композиції, які представлені у вигляді окремих лікарських форм, причому одна лікарська форма включає інгібітор SGLT2, інгібітор ДПП-IV і третій терапевтичний агент, а інша лікарська форма включає тільки третій терапевтичний агент.

Фармацевтична композиція, що представлена у вигляді окремих лікарських форм або у вигляді багатокомпонентної лікарської форми, переважно у вигляді набору компонентів, являє собою універсальну лікарську форму, придатну для комбінованої терапії кожного індивідуального пацієнта.

У першому варіанті здійснення даного винаходу кращий набір компонентів включає:

(а) перший осередок, що містить лікарську форму, яка включає інгібітор SGLT2 і, принаймні, один фармацевтично прийнятний носій, і

(б) другий осередок, що містить лікарську форму, яка включає інгібітор ДПП-IV і, принаймні, один фармацевтично прийнятний носій, і

(б) третій осередок, що містить лікарську форму, яка включає третій антидіабетичний агент і принаймні один фармацевтично прийнятний носій.

У другому варіанті кращий набір компонентів включає:

(а) перший осередок, що містить лікарську форму, яка включає інгібітор SGLT2 і третій антидіабетичний агент, і принаймні один фармацевтично прийнятний носій, і

(б) другий осередок, що містить лікарську форму, яка включає інгібітор ДПП-IV і принаймні один фармацевтично прийнятний носій.

У третьому варіанті кращий набір компонентів включає:

(а) перший осередок, що містить лікарську форму, яка включає інгібітор SGLT2 і принаймні один фармацевтично прийнятний носій, і

(б) другий осередок, що містить лікарську форму, яка включає інгібітор ДПП-IV і третій антидіабетичний агент, і принаймні один фармацевтично прийнятний носій.

У четвертому варіанті кращий набір компонентів включає:

(а) перший осередок, що містить лікарську форму, яка включає інгібітор SGLT2 та інгібітор ДПП-IV, і принаймні один фармацевтично прийнятний носій, і

(б) другий осередок, що містить лікарську форму, яка включає третій антидіабетичний агент і принаймні один фармацевтично прийнятний носій.

В іншому об'єкті даного винаходу пропонується виріб, що містить фармацевтичну композицію у вигляді окремих лікарських форм за даним винаходом й етикетку або листок-

вкладиш, на яких зазначені інструкції з введення окремих лікарських форм у комбінації або по чергово.

У першому варіанті виріб включає (а) фармацевтичну композицію, що містить інгібітор SGLT2 за даним винаходом, і (б) етикетку або листок-вкладиш, на яких зазначені інструкції з введення лікарської форми, або інструкції з введення, наприклад, у комбінації або по чергово з лікарським засобом, що містить інгібітор ДПП-IV за даним винаходом, а також лікарським засобом, що містить третій антидіабетичний агент за даним винаходом, або інструкції з введення з лікарським засобом, що містить обидва агента - інгібітор ДПП-IV і третій антидіабетичний агент за даним винаходом.

У другому варіанті виріб включає (а) фармацевтичну композицію, що містить інгібітор ДПП-IV за даним винаходом, і (б) етикетку або листок-вкладиш, на яких зазначені інструкції з введення лікарської форми, або по введенню, наприклад, у комбінації або по чергово з лікарським засобом, що містить інгібітор SGLT2 за даним винаходом, а також лікарським засобом, що містить третій антидіабетичний агент за даним винаходом, або інструкції з введення з лікарським засобом, що містить обидва агента - інгібітор SGLT2 і третій антидіабетичний агент за даним винаходом.

У третьому варіанті виріб включає (а) фармацевтичну композицію, що містить інгібітор ДПП-IV і третій антидіабетичний агент за даним винаходом, і (б) етикетку або листок-вкладиш, на яких зазначені інструкції з введення лікарської форми, або по введенню, наприклад, у комбінації або по чергово з лікарським засобом, що містить інгібітор SGLT2 за даним винаходом.

У четвертому варіанті виріб включає (а) фармацевтичну композицію, що містить інгібітор SGLT2 і третій антидіабетичний агент за даним винаходом, і (б) етикетку або листок-вкладиш, на яких зазначені інструкції з введення лікарської форми, або по введенню, наприклад, у комбінації або по чергово з лікарським засобом, що містить інгібітор ДПП-IV за даним винаходом.

Необхідну дозу фармацевтичної композиції за даним винаходом звичайно можна вводити один раз на добу або у вигляді розділених доз, які вводять через певні періоди часу, наприклад, два, три або більше разів на добу.

Фармацевтичну композицію можна переробляти у лікарську форму для перорального, ректального, назального, місцевого (включаючи внутрішньобукальне й під'язичне), черезшкірного, вагінального або парентерального (включаючи внутрішньом'язове, підшкірне й внутрішньовенне) введення у рідкій або твердій формі або у формі, придатній для введення інгаляцією або вдмухуванням. Пероральне введення є кращим. Сполуки при необхідності звичайно являють собою дискретні лікарські форми та їх можна одержати будь-яким відомим у фармацевтиці методом. Всі методи включають стадію змішування активного інгредієнта з одним або більше фармацевтично прийнятними носіями, такими як рідкі носії або дрібнодисперсні тверді носії або використовують обидва типи носіїв, а потім, при необхідності, одержують продукт необхідної форми.

Фармацевтичну композицію можна переробляти у таблетки, гранули, дрібні гранули, порошки, капсули, мікротаблетки, м'які капсули, пігулки, пероральні розчини, сиропи, сухі сиропи, жувальні таблетки, пастилки, шипучі таблетки, краплі, суспензії, швидкорозчинні таблетки, пероральні швидкорозпадаючі таблетки тощо.

Фармацевтична композиція й лікарські форми переважно містять один або більше фармацевтично прийнятних носіїв, які є "прийнятними", тобто сумісними з іншими інгредієнтами композиції й не роблять негативного впливу на реципієнта. Приклади фармацевтично прийнятних носіїв відомі фахівцям у даній галузі техніки.

Фармацевтичну композицію, придатну для перорального введення, звичайно одержують у вигляді дискретних форм, таких як, наприклад, капсули, включаючи м'які желатинові капсули, пакетики або таблетки, кожні з яких містять попередню певну кількість активного інгредієнта, порошок або гранули, розчин, суспензію або емульсію, наприклад, сиропи, еліксири або самоемульгуючі системи доставки лікарського засобу. Активні інгредієнти можуть являти собою також болюси, кашки або пасти. Таблетки й капсули для перорального введення містять стандартні ексципієнти, наприклад, сполучні агенти, наповнювачі, змазуючі речовини, дезінтегруючі або зволожуючі агенти. На таблетки можна наносити покриття відомим методом. Пероральні рідкі склади можуть являти собою, наприклад, водні або масляні суспензії, розчини, емульсії, сиропи або еліксири, або можуть являти собою сухий склад, призначений для розчинення у воді або іншому придатному носії перед використанням. Такі рідкі склади містять стандартні добавки, такі як, наприклад, суспендуючі агенти, емульгуючі агенти, неводні носії (які включають харчові масла) або консерванти.

Фармацевтичну композицію за даним винаходом також можна переробляти у форму для парентерального введення (наприклад, для ін'єкції, наприклад, струминного або безперервного уливання) і стандартну лікарську форму у вигляді ампул, попередньо заповнених шприців, контейнерів для уливання невеликого об'єму або контейнерів з багаторазовими дозами з додаванням консерванту. Композиції можуть являти собою форми, такі як суспензії, розчини або емульсії у масляних або водних носіях, і можуть містити технологічні добавки, такі як, наприклад, суспендувачі, стабілізатори і/або диспергуючі агенти. В іншому варіанті активні інгредієнти можуть являти собою порошок, отриманий виділенням у стерильних умовах твердої речовини або ліофілізацією розчину, призначений для розчинення у придатному носії, наприклад, у стерильній, апірогенній воді, перед використанням.

Фармацевтичну композицію можна використовувати для ректального введення, якщо в її склад входить твердий носій, тобто у самому кращому варіанті композиція являє собою стандартну лікарську форму - супозиторій. Придатні носії включають масло какао й інші відомі матеріали, які використовують у даній галузі, і зазначені супозиторії звичайно одержують при перемішуванні активної(их) сполуки(к) з розм'якшеним(ми) або розплавленим(ми) носієм(ми), а потім охолоджують і надають форму методом формування.

Фармацевтичні композиції й способи за даним винаходом роблять сприятливий ефект при лікуванні й профілактиці захворювань і станів, описаних у даному контексті, у порівнянні з фармацевтичними композиціями й способами, в яких використовують тільки один або два з трьох активних інгредієнтів. Ефективність лікування залежить від ряду факторів, наприклад, таких як ефективність дії й вміст активних інгредієнтів у лікарській формі, частота введення, фармакодинамічні й фармакокінетичні властивості, знижена негативна дія, простота введення, підвищена згода пацієнтів з курсом лікування тощо.

Способи одержання інгібіторів SGLT2 за даним винаходом або їх проліків відомі у даній галузі фармацевтики. Переважно сполуки за даним винаходом одержують з використанням методів синтезу, описаних у літературі, включаючи патентні заявки, цитовані вище. Кращі способи одержання описані у заявках WO 2006/120208 і WO 2007/031548. Придатна кристалічна форма кращої сполуки (I.9) описана у заявці WO 2006/117359, що у повному обсязі включена в опис винаходу як посилання.

Способи одержання лінагліптину відомі фахівцям у даній галузі техніки, і описані у літературі, насамперед у заявках WO 2002/068420, WO 2004/018468 або WO 2006/048427, які у повному обсязі включені у даний опис винаходу як посилання. Поліморфні кристалічні модифікації й композиції деяких інгібіторів ДПП-4 описані у заявках 2007/128721 і WO 2007/128724, відповідно, які у повному обсязі включені у даний опис винаходу як посилання.

Способи одержання інгібіторів ДПП-4 описані у науковій літературі й/або опублікованих патентних документах, насамперед у цитованих у даному контексті.

Активні інгредієнти, насамперед інгібітор ДПП-IV і/або третій антидіабетичний агент можуть являти собою фармацевтично прийнятну сіль. Фармацевтично прийнятні солі включають, але не обмежуючись тільки ними, солі неорганічних кислот, таких як хлористоводнева кислота, сірчана кислота й фосфорна кислота, солі органічних карбонових кислот, таких як щавлева кислота, оцтова кислота, лимонна кислота, яблучна кислота, бензойна кислота, малеїнова кислота, фумарова кислота, винна кислота, бурштинова кислота й глутамінова кислота, і солі органічних сульфокислот, таких як метансульфонова кислота й пара-толуолсульфонова кислота. Солі одержують при змішуванні сполуки й кислоти у відповідних кількостях і співвідношеннях із розчинником і розкладаючим агентом. Їх також одержують методом катіонного або аніонного обміну з інших солей.

Активні інгредієнти або їх фармацевтично прийнятні солі можуть являти собою сольват, такий як, гідрат або аддукт зі спиртом.

Будь-які з вищезгаданих комбінацій і способів за даним винаходом можна випробовувати на моделях тварин, відомих у даній галузі техніки. Нижче описані експерименти *in vivo*, які можна використовувати для оцінки фармакологічних властивостей фармацевтичних композицій і способів за даним винаходом.

Фармацевтичні композиції й способи за даним винаходом випробовували з використанням тварин з генетичною гіперінсулінемією або діабетом, таких як миші лінії db/db, миші лінії ob/ob, пацюки з ожирінням лінії Zucker (fa/fa) або діабетичні пацюки з ожирінням лінії Zucker (ZDF). Крім того, зазначені композиції випробовували з використанням тварин з експериментально індукованим діабетом, таких як пацюки ліній HanWistar або Sprague Dawley, яким попередньо вводили стрептозотоцин.

Вплив на глікемічний контроль комбінацій за даним винаходом оцінювали після однократного введення інгібітора SGLT2, інгібітора ДПП-IV і третього антидіабетичного агента

кожного окремо або у комбінації при проведенні перорального тесту на толерантність до глюкози (ПТТГ) на моделях тварин, описаних вище. Зміну рівня глюкози у крові контролювали після введення пероральної провокуючої дози глюкози тваринам після голодування протягом ночі. Комбінації за даним винаходом істотно поліпшують зміну рівня глюкози у порівнянні з іншим курсом лікування у режимі монотерапії або подвійної комбінованої терапії, з використанням комбінації тільки двох із трьох активних інгредієнтів, як визначено за даними зменшення висоти піка глюкози або зменшення площі під кривою залежності концентрації глюкози від дози (AUC). Крім того, після багаторазового введення інгібітора SGLT2, інгібітора ДПП-IV і третього терапевтичного агента окремо або у комбінації зазначеним вище моделям тварин, вплив на глікемічний контроль оцінювали за рівнем HbA1c у крові. Комбінації за даним винаходом істотно знижують рівень HbA1c, наприклад, у порівнянні з кожним курсом лікування у режимі монотерапії або подвійної комбінованої терапії, тобто застосуванням комбінації, що включає тільки два з трьох активних інгредієнтів, наприклад, застосуванням суміші інгібітора SGLT2 і третього антидіабетичного агента або застосуванням суміші інгібітора ДПП-IV і третього антидіабетичного агента.

Можливість зниження доз одного або більше активних інгредієнтів, тобто інгібітора SGLT2, інгібітора ДПП-IV і третього антидіабетичного агента можна оцінити за впливом на глікемічний контроль на моделях тварин, описаних вище, при введенні більше низьких доз комбінацій, а також при лікуванні у режимах монотерапії або подвійної комбінованої терапії. Комбінації за даним винаходом у більше низьких дозах істотно поліпшують глікемічний контроль у порівнянні з групою плацебо, причому при лікуванні у режимі монотерапії або подвійної комбінованої терапії з використанням низьких доз такий ефект не спостерігається.

Поліпшену незалежність від інсуліну у ході лікування за даним винаходом можна оцінювати після однократного введення при проведенні ПТТГ вищезгаданим моделям тварин. Зміну рівня інсуліну у плазмі оцінювали після введення провокуючої дози глюкози вищезгаданим моделям тварин після голодування протягом ночі. Інгібітор SGLT2 у комбінації з інгібітором ДПП-IV і третім антидіабетичним агентом у значній мірі поліпшують зміну рівня глюкози у крові у порівнянні з курсом лікування інгібітором ДПП-IV у режимі монотерапії за даними зменшення висоти піка інсуліну або площі під кривою залежності концентрації інсуліну від дози (AUC).

Збільшення рівнів активного ГЛП-1 у ході лікування за даним винаходом після однократного або багаторазового введення можна оцінювати за зміною цих рівнів у плазмі вищезгаданих моделей тварин після голодування або після прийому корму. У такий же спосіб оцінювали зниження рівнів глюкагону у плазмі у зазначених умовах. Інгібітор SGLT2 у комбінації з інгібітором ДПП-IV і третім антидіабетичним агентом у значній мірі підвищує концентрацію активного ГЛП-1 і знижує концентрацію глюкагону у порівнянні з курсом лікування тільки одним інгібітором SGLT2 у режимі монотерапії.

Високу ефективність комбінації інгібітора SGLT2, інгібітора ДПП-IV і третього антидіабетичного агента за даним винаходом відносно регенерації й відновлення бета-клітин можна оцінювати після багаторазового введення зазначених інгредієнтів вищезгаданим моделям тварин, тобто можна оцінювати за збільшенням вмісту інсуліну у підшлунковій залозі або за збільшенням маси бета-клітин за даними морфометричного аналізу після імуногістохімічного фарбування зрізів підшлункової залози або за рівнем стимульованої глюкозою секреції інсуліну в ізольованих острівцевих клітинах підшлункової залози.

Приклади визначення фармакологічної ефективності

У наступних прикладах оцінювали сприятливий ефект на глікемічний контроль композицій за даним винаходом.

Приклад 1

У першому прикладі пероральний тест на толерантність до глюкози проводили з використанням самців лінії Zucker (Crl:ZUC(Orl)Lepr^{fa}) або діабетичних пацюків із ожирінням лінії Zucker (ZDF) (ZDF/Crl-Lepr^{fa}) після голодування протягом ночі. Зразок крові до введення дози відбирали з хвостової вени. Рівень глюкози у крові визначали на глюкометрі, і тварин рандомізували за рівнем глюкози у крові (n=5/група). Потім групам тварин вводили однократну пероральну дозу тільки носія (0,5 % водний розчин гідроксietилцелюлози, 0,015 % полісорбат 80), або носій, що містить інгібітор SGLT2 або інгібітор ДПП-IV, або третій антидіабетичний агент, або комбінацію інгібітора SGLT2, інгібітора ДПП-IV і третього антидіабетичного агента. В іншому варіанті випробування проводили після багаторазових введень відповідних лікарських засобів для оцінки антидіабетичного ефекту, що проявляється через більше тривалий період часу, як при лікуванні тiazолідиндіонами. Тваринам вводили провокуючу дозу глюкози перорально (2 г/кг) через 30 хв після введення сполуки. Через 30 хв, 60 хв, 90 хв і 120 хв після введення провокуючої дози глюкози з хвостової вени відбирали зразки крові, і визначали рівень

глюкози у крові. Зміну рівня глюкози розраховували за площею під кривою глюкози AUC. Дані представляли у вигляді середнього значення \pm СВ. Статистичний аналіз для порівняння контрольної групи й активних груп проводили двофакторним непарним методом з використанням критерію Стьюдента. Статистичне порівняння даних проводили з використанням t-критерію Стьюдента.

У наступному специфічному прикладі оцінювали надзвичайно ефективний ефект на глікемічний контроль комбінації інгібітора SGLT2 (сполука (I.9)), інгібітора ДПП-IV (лінагліптин) і третього антидіабетичного агента (метформін) у порівнянні з відповідними курсами лікування у режимі монотерапії або подвійної комбінованої терапії. Всі протоколи випробувань з використанням лабораторних тварин затверджені федеральним комітетом з етики й схвалені місцевими органами державної влади. Пероральний тест на толерантність до глюкози (ПТТГ) проводили після однократного перорального введення лікарської форми з використанням самців лінії Zucker, описаних вище, після голодування протягом ночі. Контрольним тваринам вводили тільки носій. Термін "сполука А" означає глюкпіранозилзаміщену похідну бензолу (I.9), яку вводили у дозі 0,5 мг/кг. Термін "сполука Б" означає лінагліптин, що вводили у дозі 0,5 мг/кг. Термін "Met" означає метформін, що вводили у дозі 50 мг/кг. При використанні комбінації сполуки вводили спільно у тих же дозах, які використовували при лікуванні у режимі монотерапії з використанням відповідної сполуки. Результати випробувань представлені на фіг. 1.

Значення коефіцієнта p у порівнянні з контролем зазначені символами над стовпцями. Значення коефіцієнта p для потрібної комбінації, що включає глюкпіранозилзаміщену похідну бензолу, лінагліптин і метформін у порівнянні з подвійними комбінаціями й з введенням кожного агента у режимі монотерапії, зазначені у нижній частині фігури (#, $p < 0,1$, *, $p < 0,05$, **, $p < 0,01$, ***, $p < 0,001$). Значення коефіцієнта менше 0,05 вважали статистично значимим, а значення коефіцієнта p від 0,1 до 0,05 розглядали як тренд. Повний набір значень коефіцієнта p для порівняння всіх груп представлений нижче у таблиці 3.

Таблиця 3

	А	Б	Met	A+Met	Б+Met	А+Б	А+Б+Met
Контроль	незначимий	незначимий	незначимий	#	*	*	**
А		незначимий	незначимий	*	*	**	***
Б			незначимий	#	#	#	*
Met				#	#	*	**
A+Met					незначимий	незначимий	*
Б+Met						незначимий	*
А+Б							*

Жодна зі сполук, яку вводили у режимі монотерапії у низькій дозі, не проявляла ефективність відносно толерантності до глюкози. Зненацька було встановлено, що потрібна комбінація глюкпіранозилзаміщеної похідної бензолу, лінагліптину й метформіну істотно знижує ступінь зміни рівня глюкози, тобто на 16 % у порівнянні з контролем, і таке зниження площі під кривою глюкози AUC є статистично значимим не тільки у порівнянні з введенням кожного агента у режимі монотерапії, але й у порівнянні з введенням кожної подвійної комбінації.

Приклад 2

У другому прикладі описаний пероральний тест на толерантність до глюкози з використанням самців пацюків лінії Sprague Dawley (CrI:CD(SD)) після голодування протягом ночі з масою тіла приблизно 200 г. Зразок крові до введення дози відбирали з хвостової вени. Рівень глюкози у крові визначали на глюкометрі, і тварин рандомізували за рівнем глюкози у крові ($n=5$ /група). Потім групам тварин вводили однократну пероральну дозу тільки носія (0,5 % водний розчин гідроксіетилцелюлози, 0,015 % полісорбат 80), або носій, що містить інгібітор SGLT2 або інгібітор ДПП-IV, або третій антидіабетичний агент, або комбінацію інгібітора SGLT2, інгібітора ДПП-IV і третього антидіабетичного агента. В іншому варіанті групам тварин вводили однократну пероральну дозу тільки носія або носій, що містить інгібітор SGLT2 або комбінацію інгібітора ДПП-IV і третього антидіабетичного агента, або третій антидіабетичний агент або комбінацію інгібітора SGLT2, інгібітора ДПП-IV і третього антидіабетичного агента. В іншому варіанті випробування можна також проводити після багаторазового введення відповідних лікарських засобів для оцінки антидіабетичного ефекту, що проявляється через більше тривалий період часу, як при лікуванні тіазолідиндіонами. Тваринам вводили провокуючу дозу глюкози перорально (2 г/кг) через 30 хв після введення сполуки. Через 30 хв, 60 хв, 90 хв і 120

хв після введення провокуючої дози глюкози з хвостової вени відбирали зразки крові, і визначали рівень глюкози у крові. Зміну рівня глюкози розраховували за площею під кривою глюкози AUC. Дані представляли у вигляді середнього значення \pm СВ. Статистичне порівняння даних проводили з використанням t-критерію Стюдента.

5 Приклад 3

Лікування предіабету

Ефективність фармацевтичної композиції за даним винаходом при лікуванні предіабету, що діагностували за патологічним рівнем глюкози натще й/або порушеної толерантності до глюкози, визначали у ході клінічних випробувань. Ефективність лікування оцінювали у ході короточасних клінічних випробувань (наприклад, протягом 2-4 тижнів), визначаючи рівень глюкози натще й/або рівень глюкози після прийому їжі або після провокуючого тесту (тест на толерантність до глюкози або тест на харчову переносимість після прийому їжі) після закінчення курсу лікування й отриманих результатів порівнювали зі значеннями, отриманими до початку випробувань і/або значеннями групи плацебо. Крім того, визначали рівень фруктозаміну до й після лікування, і результати випробувань порівнювали зі значеннями, отриманими до початку випробувань і/або значеннями групи плацебо. Значне зниження рівня глюкози натще й/або рівня глюкози після прийому їжі свідчить про ефективність лікування. У довгострокових клінічних випробуваннях (протягом 12 тижнів або більше) ефективність лікування оцінювали, визначаючи рівень HbA1c, і порівнювали зі значеннями, отриманими до початку випробувань і/або значеннями групи плацебо. Значна зміна рівня HbA1c у порівнянні з вихідними значеннями й/або значеннями групи плацебо свідчить про ефективність композиції за даним винаходом при лікуванні предіабету.

Приклад 4

Профілактика розвитку діабету типу 2

Лікування пацієнтів із патологічним рівнем глюкози натще й/або порушеною толерантністю до глюкози (предіабет) є також одним зі способів профілактики переходу розвитку захворювання на стадію діабету типу 2. Ефективність лікування оцінювали за результатами порівняльних клінічних випробувань, в яких пацієнтів із предіабетом лікували протягом тривалого періоду часу (наприклад, протягом 1-5 років) зі застосуванням фармацевтичної композиції за даним винаходом або плацебо, або пацієнти проходили курс немедикаментозного лікування або курс лікування іншими лікарськими препаратами. У ході лікування й після завершення курсу лікування визначали рівень глюкози натще й/або після провокуючого тесту (наприклад, пероральний тест на толерантність до глюкози, ПТТГ), з метою визначення числа пацієнтів із симптомами діабету типу 2, тобто пацієнтів, у яких рівень глюкози натще становив >125 мг/дл, і/або рівень глюкози через 2 год. становив >199 мг /дл (за даними ПТТГ). Значне зниження числа пацієнтів із симптомами діабету типу 2 після лікування композицією за даним винаходом у порівнянні з іншим курсом лікування свідчить про ефективність профілактичних заходів щодо запобігання переходу розвитку предіабету на стадію діабету.

Приклад 5

Лікування діабету типу 2

Лікування пацієнтів, що страждають від діабету типу 2, фармацевтичною композицією за даним винаходом, крім короточасного поліпшення метаболізму глюкози, дозволяє запобігти переходу метаболічного стану у хронічне захворювання. Таку дію можна спостерігати при лікуванні пацієнтів протягом тривалого періоду часу, наприклад, протягом від 3 місяців до 1 року або навіть від 1 до 6 років, зі застосуванням фармацевтичної композиції за даним винаходом, і результати випробувань порівнювали з результатами випробувань, в яких пацієнтів лікували іншими антидіабетичними препаратами. У ході зазначених випробувань була встановлена терапевтична ефективність фармацевтичної композиції за даним винаходом у порівнянні з пацієнтами, яких лікували іншими антидіабетичними препаратами, якщо спостерігалася відсутність змін або незначне збільшення рівня глюкози натще й/або рівня HbA1c. Крім того, ефективність лікування була встановлена, якщо при лікуванні фармацевтичною композицією за даним винаходом спостерігалася значне зниження відсотка пацієнтів із погіршенням метаболізму глюкози (наприклад, збільшення рівня HbA1c до $>6,5$ % або >7 %) у порівнянні з пацієнтами, яких лікували іншими лікарськими засобами, коли рекомендується лікування додатковим пероральним антидіабетичним лікарським засобом у комбінації з інсуліном або з його аналогом.

Приклад 6

Лікування резистентності до інсуліну

У клінічних випробуваннях із різною тривалістю (наприклад, від 2 тижнів до 12 місяців) ефективність лікування оцінювали по даним еуглікемічного гіперінсулінемічного глюкозного

клемп-тесту. Значне підвищення швидкості інфузії глюкози при завершенні випробувань у порівнянні з даними, отриманими до початку випробувань або у порівнянні з результатами групи плацебо або групи пацієнтів, яких лікували іншими лікарськими засобами, свідчить про ефективність фармацевтичної композиції за даним винаходом при лікуванні резистентності до інсуліну.

Приклад 7

Лікування гіперглікемії

У клінічних випробуваннях із різною тривалістю (наприклад, від 1 доби до 24 місяців) ефективність лікування пацієнтів, що страждають від гіперглікемії, оцінювали, визначаючи рівень глюкози натще або рівень глюкози незалежно від прийому їжі (наприклад, після прийому їжі або за даними провокуючого тесту ПТТГ або під час прийому їжі). Значне зниження рівня глюкози у ході або при завершенні випробувань у порівнянні з даними, отриманими до початку випробувань, або у порівнянні з результатами групи плацебо або групи пацієнтів, яких лікували іншими лікарськими засобами, свідчить про ефективність фармацевтичної композиції за даним винаходом при лікуванні гіперглікемії.

Приклад 8

Профілактика мікро- або макросудинних ускладнень

Лікування пацієнтів, що страждають від діабету типу 2 або від предіабету, фармацевтичною композицією за даним винаходом може запобігти або сповільнити, або знизити ризик розвитку мікросудинних ускладнень (наприклад, таких як діабетична невропатія, діабетична ретинопатія, діабетична нефропатія, діабетична стопа, діабетична виразка) або макросудинних ускладнень (наприклад, інфаркт міокарда, гострий коронарний синдром, нестабільна стенокардія, стабільна стенокардія, інсульт, оклюзійне захворювання периферичної артерії, кардіоміопатія, серцева недостатність, порушення ритму серця, судинний рестеноз). Результати тривалого лікування, наприклад, протягом 1-6 років, пацієнтів, що страждають від діабету типу 2, або пацієнтів, що страждають від предіабету, фармацевтичною композицією за даним винаходом або комбінацією активних інгредієнтів за даним винаходом порівнювали з результатами лікування груп пацієнтів, яких лікували іншими антидіабетичними засобами або плацебо. У ході зазначених випробувань встановлена терапевтична ефективність фармацевтичної композиції за даним винаходом, тому що у пацієнтів при цьому спостерігається зниження числа симптомів одного або більше ускладнень у порівнянні з іншими антидіабетичними засобами або плацебо.

Число симптомів макросудинних явищ, діабетичної стопи й/або діабетичної виразки визначали за анамнезом й за допомогою різних методів випробувань. У випадку діабетичної ретинопатії ефективність лікування визначали методами комп'ютерної діагностики, дослідженням очного дна або іншими офтальмологічними методами діагностики.

У випадку діабетичної невропатії, крім анамнезу й клінічних методів випробувань, визначали швидкість провідності нервового сигналу, наприклад, за допомогою каліброваного камертона. У випадку діабетичної нефропатії перед початком випробувань, у ході й при завершенні випробувань визначали наступні параметри: секрецію альбуміну, кліренс креатиніну, рівень креатиніну у сироватці крові, час, за який рівень сироваткового креатиніну підвищується у два рази, час до необхідності діалізоної терапії.

Приклад 9

Лікування метаболічного синдрому

Ефективність фармацевтичної композиції за даним винаходом оцінювали у ході клінічних випробувань з різною тривалістю (наприклад, від 12 тижнів до 6 років), при цьому визначали рівень глюкози натще або незалежно від прийому їжі (наприклад, після прийому їжі або за результатами провокуючого тесту ПТТГ або під час прийому їжі) або оцінювали рівень HbA1c. Значне зниження рівня глюкози або рівня HbA1c у ході або при завершенні випробувань, у порівнянні зі значеннями, отриманими перед початком випробувань або у порівнянні з групою плацебо або групою пацієнтів, яких лікували іншими лікарськими засобами, свідчить про ефективність активного інгредієнта або комбінації активних інгредієнтів при лікуванні метаболічного синдрому, що підтверджується зниженням систолічного й/або діастолічного артеріального тиску, зниженням рівня тригліцеридів у плазмі крові, зниженням рівня загального холестерину або ЛПНЩ, збільшенням ЛПВЩ або зниженням маси тіла у порівнянні зі значеннями, отриманими перед початком випробувань або у порівнянні з результатами групи плацебо або групи пацієнтів, яких лікували іншими лікарськими засобами.

Приклад 10a

Профілактика ВВДПТ і/або ПТМС і ускладнень, асоційованих із ВВДПТ/ПТМС

Лікування пацієнтів після трансплантації органів із використанням фармацевтичної композиції за даним винаходом запобігає розвитку ВВДПТ і/або ПТМС, а також ускладнень,

асоційованих із ними. Ефективність лікування оцінювали за результатами порівняльних клінічних випробувань, у ході яких пацієнтів до або безпосередньо після трансплантації лікували протягом тривалого періоду часу (наприклад, протягом 1-5 років) фармацевтичною композицією за даним винаходом або плацебо, або пацієнти проходили курс неamedaментозного лікування або яких лікували іншими лікарськими засобами. У ході й після завершення курсу лікування оцінювали частоту ВВДПТ, ПТМС, мікро- і макросудинних ускладнень, фіксували випадки відторгнення трансплантата, інфекції й оцінювали рівень смертності. Значне зниження числа пацієнтів, у яких у ході випробувань розвивалися зазначені ускладнення, свідчить про те, що композиція за даним винаходом ефективно запобігає розвитку ВВДПТ, ПТМС і ускладнень, асоційованих із ними.

Приклад 10b

Лікування ВВДПТ і/або ПТМС, профілактика, припинення або зниження інтенсивності ускладнень, асоційованих із ними

Лікування пацієнтів, що страждають від ВВДПТ і/або ПТМС, з використанням фармацевтичної композиції за даним винаходом запобігає, припиняє або знижує інтенсивність ускладнень, асоційованих із ВВДПТ/ПТМС. Ефективність лікування оцінювали за результатами порівняльних клінічних випробувань, у ході яких пацієнтів, що страждають від ВВДПТ і/або ПТМС, лікували протягом тривалого періоду часу (наприклад, протягом 1-5 років) зі застосуванням фармацевтичної композиції за даним винаходом або плацебо, або пацієнти проходили курс неamedaментозного лікування або пацієнтів лікували іншими лікарськими засобами. У ході й після завершення курсу лікування оцінювали частоту мікро- і макросудинних ускладнень, фіксували випадки відторгнення трансплантата, інфекції й оцінювали рівень смертності. Значне зниження числа пацієнтів, у яких спостерігаються зазначені ускладнення, свідчить про те, що композиція за даним винаходом ефективно запобігає розвитку, припиняє або знижує інтенсивність ускладнень, асоційованих із ВВДПТ і/або ПТМС.

Приклад 11a

Лікування гестаційного діабету

Ефективність лікування оцінювали у ході короткочасних клінічних випробувань (наприклад, з тривалістю 2-4 тижнів), визначаючи рівень глюкози натще й/або рівень глюкози після прийому їжі або після провокуючого тесту (тест на толерантність до глюкози або тест на харчову переносимість після прийому їжі) після завершення курсу лікування й отриманих результатів порівнювали зі значеннями, отриманими до початку випробувань і/або значеннями групи плацебо. Крім того, визначали рівень фруктозаміну до й після лікування, і результати випробувань порівнювали зі значеннями, отриманими до початку випробувань і/або значеннями групи плацебо. Значне зниження рівня глюкози натще або після прийому їжі свідчить про ефективність фармацевтичної композиції за даним винаходом.

У довгострокових клінічних випробуваннях (тривалість 12 тижнів або більше) ефективність лікування оцінювали, визначаючи рівень HbA1c, і порівнювали зі значеннями, отриманими до початку випробувань і значеннями групи плацебо. Значна зміна рівня HbA1c у порівнянні з початковими значеннями й/або значеннями групи плацебо свідчить про ефективність фармацевтичної композиції за даним винаходом при лікуванні гестаційного діабету.

Приклад 11b

Лікування жінок, що страждають від гестаційного діабету

Пацієнти, що страждають від гестаційного діабету, входять у групу підвищеного ризику розвитку цукрового діабету типу 2 після вагітності. Лікування зазначених пацієнтів призначене для запобігання переходу стану таких пацієнтів на стадію діабету типу 2. З цією метою жінок, що страждають від гестаційного діабету, лікували протягом тривалого періоду часу (наприклад, протягом 1-4 років) зі застосуванням фармацевтичної композиції за даним винаходом або плацебо, або пацієнти проходили курс неamedaментозного лікування або пацієнтів лікували іншими лікарськими засобами. У ході або після завершення курсу лікування визначали рівень глюкози натще й/або значення провокуючого тесту (наприклад, ПТТГ), з метою визначення числа пацієнтів із симптомами діабету типу 2 (тобто пацієнтів, у яких рівень глюкози натще становив >125 мг/дл, і/або за даними ПТТГ рівень глюкози через 2 год. становив >199 мг/дл). Значне зниження числа пацієнтів із симптомами діабету типу 2 після лікування фармацевтичною композицією за даним винаходом у порівнянні з іншими лікарськими засобами свідчить про ефективність фармацевтичної композиції при профілактиці діабету у жінок, що страждають від гестаційного діабету.

Приклад 12

Лікування гіперурикемії

Пацієнти, у яких рівень сечової кислоти вище нормального діапазону значень (більше 8,3 мг/дл або 494 мкмоль/л), або пацієнти, у яких в анамнезі встановлений діагноз подагри або подагричного артриту, у яких рівень сечової кислоти більше 6,0 мг/дл або 357 мкмоль/л, входять у групу підвищеного ризику повторних епізодів подагри або подагричного артриту, а також у групу підвищеного ризику розвитку серцево-судинного захворювання. Лікування, спрямоване на зниження рівня сечової кислоти, є способом профілактики рецидиву симптомів або епізодів подагри або подагричного артриту. Крім того, зниження рівня сечової кислоти знижує ризик розвитку серцево-судинного захворювання. З цією метою пацієнтів із підвищеним рівнем сечової кислоти або пацієнтів, з діагнозом подагри або подагричного артриту в анамнезі, лікували протягом тривалого періоду часу (наприклад, протягом від 6 місяців до 4 років) зі застосуванням фармацевтичної композиції за даним винаходом або плацебо, або пацієнти проходили курс немедикаментозного лікування або пацієнтів лікували іншими лікарськими засобами. У ході й після завершення курсу лікування визначали рівень сечової кислоти у сироватці крові й число пацієнтів із симптомами подагри або подагричного артриту. Зниження концентрації сечової кислоти менше 6,0 мг/дл і/або числа епізодів подагри або подагричного артриту після лікування фармацевтичною композицією за даним винаходом у порівнянні з іншими типами лікування свідчить про ефективність фармацевтичної композиції при профілактиці епізодів подагри або подагричного артриту або при лікуванні гіперурикемії.

Приклад 13

Лікування гіпонатріємії

Пацієнти, що страждають від гіпонатріємії й водної інтоксикації, внаслідок посилення усмоктування води або підвищеного споживання води входять у групу ризику розвитку порушень функції центральної нервової системи, а також летального результату. Лікування зазначених пацієнтів спрямоване на підвищення кількості вільної води, що виводиться з організму з нирковим фільтратом, не порушуючи балансу натрію, і на підвищення загальної концентрації натрію в інтерстиціальній рідині. З цією метою пацієнтів, у яких в анамнезі був встановлений діагноз гіпонатріємії, лікували протягом нетривалого періоду часу (наприклад, протягом від 3 до 6 місяців) зі застосуванням фармацевтичної композиції за даним винаходом або плацебо, або пацієнти проходили курс немедикаментозного лікування або пацієнтам вводили інші лікарські засоби, при цьому періодично визначали рівень натрію у сироватці крові. Підвищення рівня натрію у зазначений період часу до нормального діапазону значень при лікуванні фармацевтичною композицією за даним винаходом у порівнянні з іншими типами лікування свідчить про ефективність фармацевтичної композиції при лікуванні гіпонатріємії.

Приклад 14

Лікування/профілактика нирковокам'яної хвороби

Пацієнтам, у яких в анамнезі був встановлений діагноз нирковокам'яної хвороби, що насамперед характеризується утворенням ниркових каменів із солей кальцію, зі змішаних солей кальцію, а також сечової кислоти, часто в анамнезі був встановлений діагноз гіперурикемії. Зазначені ниркові камені утворюються з невеликих кристалів уратів, які утворюють вогнища у нирковому фільтраті, на яких згодом продовжується кристалізація уратів або інших сполук, що кристалізуються, у складі розчиненої речовини, що може привести до формування ниркових каменів. Зазначені камені не відносяться до ниркових каменів, які формуються при деяких інфекційних захворюваннях нирок (наприклад, коралоподібний тип каменів). Лікування зазначених пацієнтів спрямоване на підвищення вмісту нейтральних розчинених речовин (наприклад, глюкози) і вільної води у нирковому фільтраті, що перешкоджає утворенню вогнищ кристалів уратів, незважаючи на можливе підвищення абсолютної кількості уратів у нирковому фільтраті. Зазначені нейтральні розчинені речовини й вільна вода також знижують рівень утворення ниркових каменів, за винятком каменів із сечової кислоти. З цією метою пацієнтів, у яких в анамнезі встановлений діагноз нирковокам'яної хвороби, що насамперед характеризується утворенням ниркових каменів із солей кальцію, зі змішаних солей кальцію, а також із сечової кислоти, лікували протягом тривалого періоду часу (наприклад, протягом від 6 місяців до 4 років) зі застосуванням фармацевтичної композиції за даним винаходом або плацебо, або пацієнти проходили курс немедикаментозного лікування або пацієнтів лікували іншими лікарськими засобами. Зниження числа ниркових каменів, насамперед каменів із солей кальцію, каменів зі змішаних солей кальцію, а також солей сечової кислоти у зазначений період часу при лікуванні фармацевтичною композицією за даним винаходом у порівнянні з іншими типами лікування свідчить про ефективність фармацевтичної композиції при профілактиці утворення ниркових каменів, насамперед каменів із солей кальцію, каменів зі змішаних солей кальцію, а також із сечової кислоти.

Приклади композицій

Наступні приклади композицій, які одержували аналогічно тому, як описано у даній галузі техніки, представлені для ілюстрації даного винаходу, але не обмежують його обсяг. Термін "активний інгредієнт" означає одну або більше сполук за даним винаходом, тобто означає інгібітор SGLT2, інгібітор ДПП-IV або третю антидіабетичну сполуку за даним винаходом або комбінацію двох або трьох зазначених вище активних інгредієнтів, наприклад, вибрану з комбінацій, представлених у таблиці 1 або 2. Додаткові придатні склади інгібітора ДПП-IV, лінагліптину описані у заявці WO 2007/128724, що включена у даний винахід у повному обсязі як посилання. Іншими придатними складами інших інгібіторів ДПП-IV є комерційні препарати або препарати, описані у патентах, цитованих у розділі "Передумови створення даного винаходу", або описані у літературі, наприклад, описані у поточному випуску довідника "Rote Liste®" (Німеччина) або довідника фірми "Physician's Desk Reference".

Приклад 1

Суха ампула, що містить 75 мг активного інгредієнта у 10 мл

Композиція:

Активний інгредієнт	75,0 мг
Маніт	50,0 мг
Вода для ін'єкцій	до 10,0 мл

Одержання

Активний інгредієнт і маніт розчиняли у воді. Після розфасування розчин висушували ліофільно. Перед використанням вміст ампули варто розчинити у воді для ін'єкцій.

Приклад 2

Суха ампула, що містить 35 мг активного інгредієнта у 2 мл

Композиція:

Активний інгредієнт	35,0 мг
Маніт	100,0 мг
Вода для ін'єкцій	до 2,0 мл

Одержання

Активний інгредієнт і маніт розчиняли у воді. Після розфасування розчин висушували ліофільно. Перед використанням вміст ампули варто розчинити у воді для ін'єкцій.

Приклад 3

Таблетка, що містить 50 мг активного інгредієнта

Композиція:

(1) Активний інгредієнт	50,0 мг
(2) Маніт	98,0 мг
(3) Кукурудзяний крохмаль	50,0 мг
(4) Полівінілпіролідон	15,0 мг
(5) Стеарат магнію	2,0 мг
	215,0 мг

Одержання

Компоненти (1), (2) і (3) змішували й гранулювали у водному розчині компонента (4). Компонент (5) додавали до висушеного гранульованого матеріалу. З отриманої суміші пресували таблетки (біпланарні з полірованою поверхнею й насічкою).

Діаметр таблеток 9 мм.

Приклад 4

Таблетка, що містить 350 мг активного інгредієнта

Композиція:

(1) Активний інгредієнт	350,0 мг
(2) Маніт	136,0 мг
(3) Кукурудзяний крохмаль	80,0 мг
(4) Полівінілпіролідон	30,0 мг
(5) Стеарат магнію	4,0 мг
	600,0 мг

Одержання

- Компоненти (1), (2) і (3) змішували й гранулювали у водному розчині компонента (4). Компонент (5) додавали до висушеного гранульованого матеріалу. З отриманої суміші пресували таблетки (біпланарні з полірованою поверхнею й насічкою).
Діаметр таблеток 12 мм.

Приклад 5

Таблетка, що містить 850 мг активного інгредієнта

Композиція:

(1) Активний інгредієнт	850,0 мг
(2) Маніт	300,0 мг
(3) Кукурудзяний крохмаль	200,0 мг
(4) Полівінілпіролідон	70,0 мг
(5) Стеарат магнію	10,0 мг
	1430,0 мг

Одержання

- Компоненти (1), (2) і (3) змішували й гранулювали у водному розчині компонента (4). Компонент (5) додавали до висушеного гранульованого матеріалу. З отриманої суміші пресували таблетки (біпланарні з полірованою поверхнею й насічкою).
Діаметр таблеток 12 мм.

Приклад 6

Капсули, що містять 50 мг активного інгредієнта

Композиція:

(1) Активний інгредієнт	50,0 мг
(2) Висушений кукурудзяний крохмаль	58,0 мг
(3) Маніт	50,0 мг
(4) Стеарат магнію	2,0 мг
	160,0 мг

Одержання

- Компонент (1) розтирали з компонентом (3). Отриману суміш додавали у суміш компонента (2) з компонентом (4) при інтенсивному перемішуванні. Отриману порошкоподібну суміш розфасовували у тверді желатинові капсули розміру 3 у машині для заповнення капсул.

Приклад 7

Капсули, що містять 350 мг активного інгредієнта

Композиція:

(1) Активний інгредієнт	350,0 мг
(2) Висушений кукурудзяний крохмаль	46,0 мг
(3) Маніт	30,0 мг
(4) Стеарат магнію	4,0 мг
	430,0 мг

Одержання

- Компонент (1) розтирали з компонентом (3). Отриману суміш додавали у суміш компонента (2) з компонентом (4) при інтенсивному перемішуванні. Отриману порошкоподібну суміш розфасовували у тверді желатинові капсули розміру 0 у машині для заповнення капсул.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Фармацевтична композиція, що включає:

- (а) інгібітор SGLT2 1-хлор-4-(β-D-глюкопіраноз-1-ил)-2-[4-((S)-тетрагідрофуран-3-ілокси)бензил]бензол, та
(б) інгібітор ДПП-IV лінагліптин або його фармацевтично прийнятну сіль, і

(в) третій антидіабетичний агент, який вибраний з групи G3, що включає бігуаніди, тiazолідиндіони, сульфонілсечовини, глініди, інгібітори альфа-глюкозидази, аналоги ГЛП-1 або їх фармацевтично прийнятну сіль.

2. Фармацевтична композиція за п. 1, в якій третій антидіабетичний агент вибраний з групи, що включає метформін, піоглітазон, розиглітазон, троглітазон, циглітазон, глібенкламід, толбутамід, глімепірид, гліпізид, гліквідон, гліборнурид, глібурид, глізоепід, гліклазид, натеглінід, репаглінід, мітиглінід, акарбозу, воглібозу, міглітол, ексенатид і ліраглутид або фармацевтично прийнятну сіль одного зі зазначених вище терапевтичних агентів.

3. Фармацевтична композиція за п. п. 1 або 2, в якій третій антидіабетичний агент являє собою метформін або його фармацевтично прийнятну сіль.

4. Фармацевтична композиція за п. 1 або 2, в якій третій антидіабетичний агент являє собою піоглітазон або його фармацевтично прийнятну сіль.

5. Фармацевтична композиція за одним із попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що композицію використовують для комбінованого або одночасного або послідовного застосування інгібітора SGLT2, інгібітора ДПП-IV і третього антидіабетичного агента.

6. Застосування фармацевтичної композиції за одним із пп. 1-5 для одержання лікарського засобу, призначеного для

- профілактики, уповільнення прогресування, припинення або лікування метаболічного порушення, вибраного з групи, що включає цукровий діабет типу 1, цукровий діабет типу 2, порушену толерантність до глюкози, порушений рівень глюкози у крові натще, гіперглікемію, гіперглікемію після прийому їжі, надлишкову масу тіла, ожиріння, метаболічний синдром і гестаційний діабет, або

- поліпшення глікемічного контролю й/або для зниження рівня глюкози у плазмі натще, рівня глюкози у плазмі після прийому їжі й/або глікозилизованого гемоглобіну HbA1c, або

- профілактики, уповільнення, припинення або обігу прогресування порушеної толерантності до глюкози, резистентності до інсуліну й/або від метаболічного синдрому до цукрового діабету типу 2, або

- профілактики, уповільнення прогресування, припинення або лікування стану або порушення, вибраного з групи, що включає ускладнення при цукровому діабеті, наприклад, катаракту й мікро- і макросудинні захворювання, такі як нефропатія, ретинопатія, невропатія, ішемія тканин, діабетична стопа, артеріосклероз, інфаркт міокарда, гострий коронарний синдром, нестабільна стенокардія, стабільна стенокардія, інсульт, оклюзійне захворювання периферичних артерій, кардіоміопатія, серцева недостатність, порушення серцевого ритму й судинний рестеноз, або

- зниження маси тіла й/або жиру в організмі або профілактики підвищення маси тіла й/або жиру в організмі, або

- профілактики, уповільнення, припинення або лікування дегенерації бета-клітин підшлункової залози й/або зниження функціональності бета-клітин підшлункової залози, й/або для поліпшення, й/або відновлення функціональності бета-клітин підшлункової залози, й/або відновлення функціональності секреції інсуліну з підшлункової залози, або

- профілактики, уповільнення, припинення або лікування захворювань або станів, пов'язаних із аномальним накопиченням ектопічного жиру, або

- підтримки й/або поліпшення чутливості до інсуліну, й/або лікування або профілактики гіперінсулінемії й/або резистентності до інсуліну,

- профілактики, уповільнення прогресування, припинення або лікування ВВДПТ і/або ПТМС,

- профілактики, припинення або зниження інтенсивності ускладнень, асоційованих із ВВДПТ і/або ПТМС, включаючи мікро- і макросудинні захворювання і явища, відторгнення трансплантата, інфекцію й летальний результат,

- лікування гіперурикемії й станів, асоційованих із гіперурикемією,

- лікування або профілактики нирковокам'яної хвороби,

- лікування гіпонатріємії, у пацієнтів, що потребують такого лікування.

7. Застосування за п. 6, де пацієнтом є суб'єкт, у якого діагностований один або більше станів, вибраних із групи, що включає надлишкову масу тіла, ожиріння, вісцеральне ожиріння й центральне ожиріння.

8. Застосування за п. 6, де пацієнтом є суб'єкт, у якого спостерігається один, два або більше наступних станів:

(а) концентрація глюкози у крові натще або концентрація глюкози у плазмі натще становить більше 110 мг/дл, насамперед більше 125 мг/дл,

(б) рівень глюкози у плазмі після прийому їжі становить 140 мг/дл або більше,

(в) рівень HbA1c становить 6,5 % або більше, насамперед 7,0 % або більше.

9. Застосування за п. 6, де пацієнтом є суб'єкт, у якого спостерігається один, два, три або більше наступних станів:

(а) ожиріння, вісцеральне ожиріння й/або центральне ожиріння,

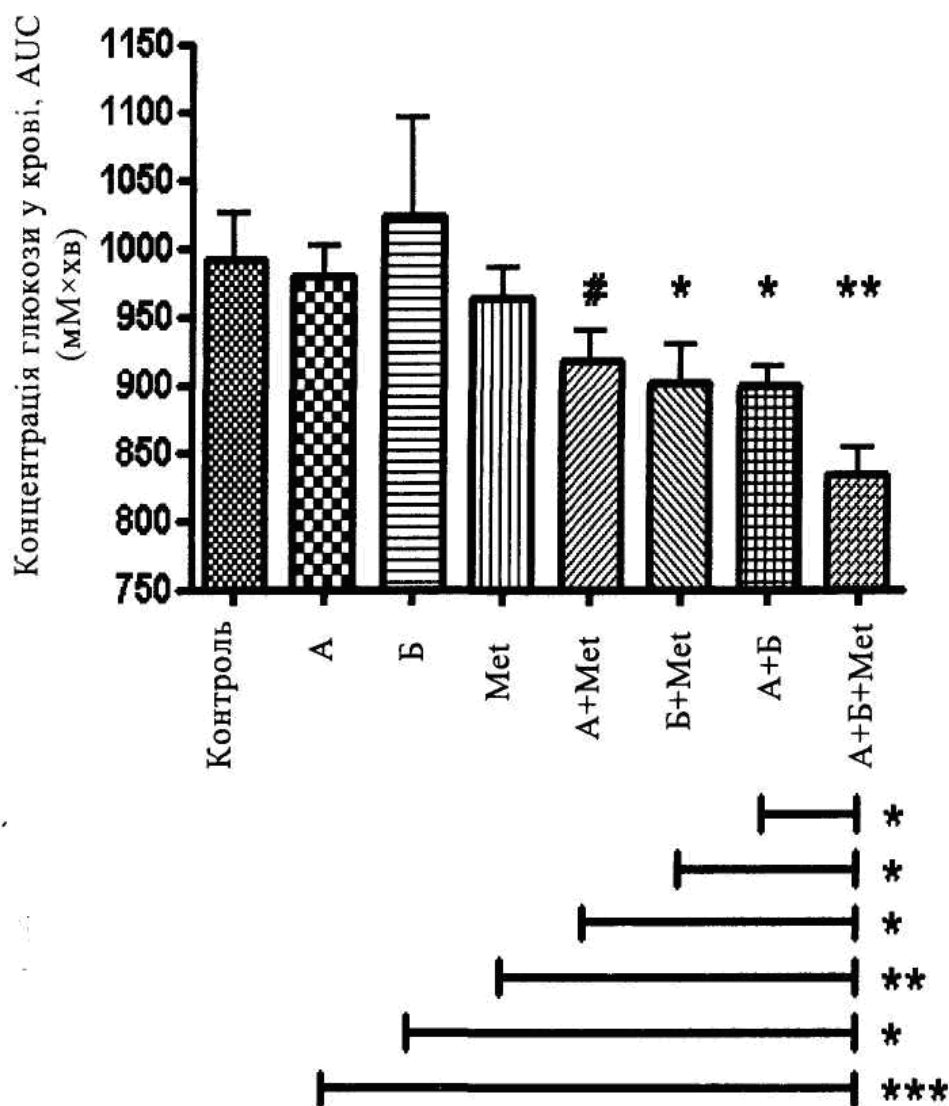
(б) рівень тригліцеридів у крові ≥ 150 мг/дл,

5 (в) рівень холестерину - ЛПВЩ у крові < 40 мг/дл у жінок і < 50 мг/дл у чоловіків,

(г) систолічний кров'яний тиск ≥ 130 мм рт. ст. і діастолічний кров'яний тиск ≥ 85 мм рт. ст.,

(д) рівень глюкози у крові натще ≥ 100 мг/дл.

10. Застосування за п. 6, де пацієнтом є пацієнт, у якого спостерігається недостатній глікемічний контроль, незважаючи на лікування дієтою або комплексом фізичних вправ або незважаючи на лікування у режимі монотерапії з використанням інгібітора SGLT2, інгібітора ДПП-IV або третього антидіабетичного агента, або незважаючи на лікування у режимі комбінованої терапії з використанням двох агентів, вибраних із групи, що включає інгібітор SGLT2, інгібітор ДПП-IV і третій антидіабетичний агент.



Фіг.1

Комп'ютерна верстка Л. Литвиненко

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601