



УКРАЇНА

(19) **UA**(11) **122974**(13) **C2**

(51) МПК

A61K 31/137 (2006.01)**A61K 31/7042** (2006.01)**A61P 3/04** (2006.01)

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО
"УКРАЇНСЬКИЙ ІНСТИТУТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**(21) Номер заявки:** а 2018 04021**(22) Дата подання
заявки:** 13.09.2016**(24) Дата, з якої є
чинними права
інтелектуальної
власності:** 28.01.2021**(31) Номер
попередньої
заявки
відповідно до
Парижської
конвенції:** 62/218,842,
62/306,110,
15/262,038**(32) Дата подання
попередньої
заявки
відповідно до
Парижської
конвенції:** 15.09.2015,
10.03.2016,
12.09.2016**(33) Код держави-
учасниці
Парижської
конвенції, до
якої подано
попередню
заявку:** US,
US,
US**(41) Публікація
відомостей про
заявку:** 25.06.2018, Бюл.№
12**(46) Публікація
відомостей про
державну
реєстрацію:** 27.01.2021, Бюл.№
4**(86) Номер та дата
подання
міжнародної
заявки, поданої
відповідно до
Договору РСТ** PCT/US2016/051435,
13.09.2016**(72) Винахідник(и):**
Розенталь Норман Р. (US),
Ротенберг Пол (US),
Полідорі Девід К. (US),
Вейс Дуглас К. (US),
Стейн Пітер П. (US)**(73) Володілець (володільці):**
ЯНССЕН ФАРМАЦЕВТИКА НВ,
Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse, Belgium (BE)**(74) Представник:**
Бочаров Максим Анатолійович, реєстр. №367**(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:**
"Effects of Co-administration of Canagliflozin 300 mg and
Phentermine 15 mg With Placebo in the Treatment of Non-
Diabetic Overweight and Obese Participants", (20150810),
clinicaltrials.gov, URL:
https://clinicaltrials.gov/archive/NCT02243202/2015_08_10,
XP002764436
LOTFI KATAYOUN ET AL, "Case Study: Weight loss in a
patient with type 2 diabetes: Challenges of diabetes
management.", OBESITY (SILVER SPRING, MD.) APR
2015, (201504), vol. 23 Suppl 1, ISSN 1930-739X, pages
S11 - S12, XP002764434
ROSENTHAL NORM ET AL, "Canagliflozin: a sodium
glucose co-transporter 2 inhibitor for the treatment of type 2
diabetes mellitus.", ANNALS OF THE NEW YORK
ACADEMY OF SCIENCES, (20150825), vol. 1358, ISSN
1749-6632, pages 28 - 43, XP002764435**(54) КОМБІНОВАНИЙ ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ, ЯКИЙ МІСТИТЬ КАНАГЛІФЛОЗИН І ФЕНТЕРМІН, ДЛЯ
ЛІКУВАННЯ ОЖИРІННЯ Й ПОВ'ЯЗАНИХ З ОЖИРІННЯМ ПОРУШЕНЬ****(57) Реферат:**

Винахід стосується способу лікування ожиріння шляхом систематичного контролю ваги, який включає введення суб'єктові, який потребує цього, терапевтично ефективної кількості комбінованого лікарського засобу, що містить:

UA 122974 C2

- (a) канагліфлозин; причому канагліфлозин вводять у кількості в діапазоні від приблизно 50 мг до приблизно 500 мг на день; і
- (b) фентермін; причому фентермін вводять у кількості в діапазоні від приблизно 3,75 мг до приблизно 50 мг на день.

ПЕРЕХРЕСНЕ ПОСИЛАННЯ НА СПОРІДНЕНІ ЗАЯВКИ

У цій заявці заявляється про встановлення пріоритету щодо попередньої заявки на патент США № 62/218,842, поданої 15 вересня 2015 р., і попередньої заявки на патент США № 62/306,110, поданої 10 березня 2016 р., повний опис яких включено в цей документ шляхом посилання.

Галузь техніки, до якої належить винахід

Цей винахід стосується застосування комбінованого лікарського засобу, яке включає введення канагліфлозину й фентерміну для лікування ожиріння й пов'язаних з ожирінням порушень. Зокрема, цей винахід стосується комбінованого лікарського засобу для лікування ожиріння, сприяння зниженню маси тіла й/або пригнічення апетиту; для лікування, затримки, уповільнення прогресування й/або профілактики метаболічних порушень (наприклад, включно з цукровим діабетом 2 типу); для лікування, затримки, уповільнення прогресування й/або профілактики порушень з боку нирок або жирової дистрофії печінки (наприклад, включно з неалкогольним стеатогепатитом (НАСГ), неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП) тощо); для лікування, затримки, уповільнення прогресування й/або профілактики порушення сну (наприклад, включно з апное уві сні); для забезпечення захисту серцево-судинної системи; для лікування, затримки, уповільнення прогресування й/або профілактики серцево-судинних подій (включно з серйозними побічними серцевими подіями (МАСЕ), такими як інфаркт міокарда, нестабільна стенокардія, смерть від серцево-судинної патології, реваскуляризація, летальне або нелетальне гостре порушення мозкового кровообігу, периферична артеріопатія, аортальні події, госпіталізація з приводу застійної серцевої недостатності тощо); і/або для збільшення або подовження тривалості життя.

Рівень техніки

Ожиріння - це стан надлишкової маси жирової тканини. Хоча його часто розглядають як еквівалент збільшення маси тіла, це не обов'язково так, бо відповідно до довільних стандартів худі, але дуже мускулісті індивідууми можуть мати надмірну масу тіла без збільшення жирової тканини. Розподілення маси тіла в популяціях є безперервним, тому значуща відмінність між худою людиною й людиною з ожирінням з медичної точки зору є якоюсь мірою довільною. Тому ожиріння більш ефективно визначається шляхом оцінки його зв'язку з захворюваністю або смертністю.

Хоча це не є прямим вимірюванням ожиріння, найбільш поширеним методом визначення ожиріння є розрахунок індексу маси тіла (ІМТ), який розраховується як маса тіла/зріст² (у кг/м²). Інші підходи до кількісного визначення ожиріння включають проведення антропометрії (визначення товщини шкірної складки), денситометрії (підводне зважування), комп'ютерної томографії (КТ) або магнітно-резонансної томографії (МРТ) і визначення складу тіла за допомогою електричного імпедансу. Використовуючи дані з таблиць співвідношення зросту й маси тіла, розроблених страховою компанією Metropolitan Life, ІМТ для середньої точки всіх показників росту й типів будови скелета у чоловіків і жінок перебувають у діапазоні 19-26 кг/м²; причому в разі ідентичних показників ІМТ у жінок спостерігається більше жирової тканини, ніж у чоловіків. Ґрунтуючись на однозначних даних щодо значної захворюваності, як показник граничної межі ожиріння в чоловіків і жінок найчастіше використовується ІМТ 30. Великомасштабні епідеміологічні дослідження дають можливість припустити, що коли ІМТ становить ≥ 25 , загальний відсоток виникнення метаболічних і серцево-судинних захворювань починає зростати (хоча й повільно), що означає необхідність зниження граничних показників ожиріння. У деяких авторитетних джерелах для опису осіб з ІМТ від 25 або 27 до 30 використовують термін "надмірна маса тіла" (а не ожиріння). Показник ІМТ від 25 до 30 слід розглядати як значущий з медичної точки зору й такий, що заслуговує терапевтичного втручання, особливо за наявності факторів ризику, на які впливає ожиріння, таких як гіпертензія й порушення толерантності до глюкози.

Нещодавні дані, отримані в Національному обстеженні стану здоров'я й харчування в США (NHANES), показують, що відсоток дорослого населення з ожирінням (ІМТ > 30) у Америці збільшився з 14,5 % (у період з 1976 р. до 1980 р.) до 22,5 % (у період з 1998 р. до 1994 р.). До 50 % дорослих американців у віці ≥ 20 років мали надмірну масу тіла (визначається ІМТ > 25) у період між 1998 р. і 1991 р. Оскільки для багатьох людей з ІМТ від 25 до 30 існує значна небезпека для здоров'я, зростаюча поширеність значущого з медичної точки зору ожиріння викликає велику стурбованість. Ожиріння частіше зустрічається в жінок і в незаможних людей; поширеність серед дітей також зростає з тривожною швидкістю.

Ожиріння має великий негативний вплив на здоров'я. У людей із хворобливим ожирінням (> 200 % ідеальної маси тіла) смертність підвищена у дванадцять разів. Показники смертності підвищуються зі збільшенням ступеня ожиріння, особливо коли ожиріння пов'язане зі

збільшенням кількості внутрішньочеревного жиру. Також очевидно, що ступінь впливу ожиріння на окремі системи органів залежить від сприйнятливості генів, які розрізняються серед населення. У людей з ожирінням на 50-100 % підвищено ризик передчасної смерті від усіх причин порівняно з людьми з нормальною масою тіла. Більш ніж 300 000 смертей на рік у Сполучених Штатах можуть бути пов'язані з ожирінням.

Пацієнти з ожирінням також мають більш високу ймовірність розвитку резистентності до інсуліну або порушення толерантності до глюкози, що може привести до розвитку цукрового діабету 2 типу. Існує також більш висока ймовірність розвитку високого артеріального тиску, сексуальної дисфункції, головних болів, депресії й апное уві сні.

"Цукровий діабет" є медичним терміном для визначення присутності підвищеної концентрації глюкози в крові. Люди з цукровим діабетом або не виробляють інсулін, або виробляють інсулін у занадто малих кількостях, або не реагують на інсулін, що призводить до накопичення глюкози в крові. Найбільш поширеною формою цукрового діабету є цукровий діабет 2 типу, який згадується як діабет з початком у дорослому віці або інсулінонезалежний цукровий діабет (ІНЦД), який може становити > 90 % діабету в дорослих. Однак, оскільки спостерігається підвищення рівня надмірної маси тіла або ожиріння в категорії людей молодшого віку, цукровий діабет 2 типу стає більш поширеним серед підлітків і дітей. Термін "діабет" також може відноситися до гестаційного діабету, діабету 1 типу або аутоімунного діабету, який згадується також як діабет із початком у дитячому віці, і діабету 1 1/2 типу, який згадується також як латентний аутоімунний діабет у дорослих або LADA. Діабет може виникати через шкідливі звички харчування або відсутність фізичної активності (наприклад, сидячий спосіб життя), генетичні мутації, травми підшлункової залози, вживання лікарського засобу (наприклад, для лікування СНІД), вплив хімічних речовин (наприклад, стероїдів) або захворювання (наприклад, муковісцидоз, синдром Дауна, синдром Кушинга). Два рідкісні типи генетичних дефектів, що призводять до цукрового діабету, називаються "діабет дорослого типу в молодих" (MODY) і атиповий цукровий діабет (ADM).

Цукровий діабет II типу (інсулінонезалежний цукровий діабет або ІНЦД) являє собою метаболічне порушення, яке включає порушення регуляції метаболізму глюкози й резистентності до інсуліну, а також довготривалі ускладнення з залученням у процес очей, нирок, нервів і кровоносних судин. Цукровий діабет II типу зазвичай розвивається в дорослому віці (середній вік або пізніше) і описується або як нездатність організму виробляти інсулін в достатній кількості (патологічна секреція інсуліну), або його нездатність ефективно використовувати інсулін (резистентність до дії інсуліну в органах і тканинах-мішенях). Зокрема пацієнти, які страждають на цукровий діабет II типу, мають відносний дефіцит інсуліну. Тобто у цих пацієнтів абсолютні рівні інсуліну в плазмі є нормальними або високими, хоча й нижчими, ніж прогнозовані на основі рівнів присутньої в плазмі глюкози.

Цукровий діабет II типу характеризується наступними клінічними ознаками або симптомами: постійно підвищена концентрація глюкози в плазмі або гіперглікемія; поліурія; полідипсія й/або поліфагія; хронічні мікросудинні ускладнення, такі як ретинопатія, нефропатія й нейропатія; і макросудинні ускладнення, такі як гіперліпідемія й гіпертензія, які можуть привести до сліпоты, термінальної стадії ниркової недостатності, ампутації кінцівок і інфаркту міокарда.

Синдромом X, який також називають синдромом резистентності до інсуліну (IRS), метаболічним синдромом або метаболічним синдромом X, являє собою порушення, яке становить фактори ризику розвитку цукрового діабету II типу й серцево-судинних захворювань, і включає порушення толерантності до глюкози, гіперінсулінемію й резистентність до інсуліну, гіпертригліцеридемію, гіпертензію й ожиріння.

Встановлення діагнозу цукрового діабету II типу включає проведення оцінки симптомів і вимірювання рівня глюкози в сечі й у крові. Визначення рівня глюкози в крові необхідно для точного діагнозу. Більш конкретно, використовуваним стандартним підходом є визначення рівня глюкози в крові натщесерце. Однак вважається, що пероральний тест на толерантність до глюкози (ПТТГ) є більш чутливим, ніж рівень глюкози в крові натщесерце. Цукровий діабет II типу пов'язаний із порушенням толерантності до перорально введеної глюкози (ТПГ). Таким чином, ПТТГ може допомогти у встановленні діагнозу цукрового діабету II типу, хоча зазвичай не є необхідним для діагностики діабету (Emancipator K, Am J Clin Pathol 1999 Nov; 112(5):665-74; Type 2 Diabetes Mellitus, Decision Resources Inc., March 2000). ПТТГ дозволяє оцінювати секреторну функцію бета-клітин підшлункової залози й чутливість до інсуліну, що допомагає в діагностиці цукрового діабету II типу й оцінці тяжкості або прогресування захворювання (e.g., Caumo A, Bergman RN, Cobelli C, J Clin Endocrinol Metab 2000, 85(11):4396-402). Зокрема, ПТТГ є надзвичайно корисним для визначення ступеня гіперглікемії в пацієнтів із множиною прикордонних рівнів глюкози крові натщесерце, яким не було встановлено діагноз цукрового

діабету. Крім того, ПТТГ є корисним для проведення аналізу пацієнтам із симптомами цукрового діабету II типу, у яких необхідно чітко встановити або спростувати можливий діагноз патологічного метаболізму вуглеводів.

Таким чином, порушення толерантності до глюкози діагностується в суб'єктів, у яких рівні глюкози в крові натщесерце є нижчими, ніж потрібні для встановлення діагнозу цукрового діабету II типу, але відповідь глюкози в плазмі під час ПТТГ перебуває між нормальним рівнем та рівнем, що відповідає цукровому діабету. Порушення толерантності до глюкози вважають переддіабетичним станом, причому порушення толерантності до глюкози (визначене за результатами ПТТГ) є потужним прогностичним фактором розвитку цукрового діабету II типу (Haffner SM, Diabet Med 1997 Aug;14 Suppl 3:S12-8).

Цукровий діабет II типу є прогресуючим захворюванням, пов'язаним зі зниженням функції підшлункової залози й/або іншими процесами, пов'язаними з показниками інсуліну, погіршеними через підвищені рівні глюкози в плазмі. Таким чином, цукровий діабет II типу зазвичай має тривалу переддіабетичну фазу, і до патологічної гіперглікемії й порушення толерантності до глюкози можуть призводити різні патофізіологічні механізми, наприклад порушення використання та ефективності глюкози, дія інсуліну й/або виробництво інсуліну в переддіабетичному стані (Goldberg RB, Med Clin North Am 1998 Jul;82(4):805-21).

Переддіабетичний стан, пов'язаний із порушенням толерантності до глюкози, може також бути пов'язаним зі схильністю до абдомінального ожиріння, резистентністю до інсуліну, гіперліпідемією й підвищеним артеріальним тиском, тобто з синдромом X (Groop L, Forsblom C, Lehtovirta M, Am J Hypertens 1997 Sep;10(9 Pt 2):172S-180S; Haffner SM, J Diabetes Complications 1997 Mar-Apr;11(2):69-76; Beck-Nielsen H, Henriksen JE, Alford F, Hother-Nielsen O, Diabet Med 1996 Sep;13(9 Suppl 6):S78-84).

Таким чином, порушений метаболізм вуглеводів відіграє ключову роль у патогенезі цукрового діабету II типу й порушенні толерантності до глюкози (Dinneen SF, Diabet Med 1997 Aug;14 Suppl 3:S19-24). Фактично, існує сукупність тісно пов'язаних між собою явищ: від порушення толерантності до глюкози й порушеного рівня глюкози натщесерце до остаточної наявності цукрового діабету II типу (Ramlo-Halsted BA, Edelman SV, Prim Care 1999 Dec;26(4):771-89).

Раннє втручання в суб'єктів із ризиком розвитку цукрового діабету II типу з зосередженням уваги на зниженні патологічної гіперглікемії або порушення толерантності до глюкози може запобігти або затримати прогресування розвитку цукрового діабету II типу й пов'язаних із ним ускладнень і/або синдрому X. Таким чином, шляхом ефективного лікування порушеної толерантності до перорально введеної глюкози й/або підвищеного рівня глюкози в крові можна запобігти або зупинити прогресування порушення до розвитку цукрового діабету II типу або синдрому X.

Нирки являють собою бобоподібні органи, розташовані поблизу середини спини. Усередині кожної нирки знаходиться приблизно мільйон крихітних структур, які фільтрують кров і називаються нефронами. Вони видаляють відходи й надлишок води, які перетворюються на сечу. Пошкодження нефронів є серйозною формою захворювання нирок. Таке пошкодження може зробити нирки неспроможними видаляти відходи. Деякі пошкодження, наприклад пошкодження, пов'язані з гіперфільтрацією, можуть відбуватися повільно протягом багатьох років, часто спочатку без явних симптомів.

У "гіперфільтраційній гіпотезі" припускають, що надлишкове навантаження з обмеженим резервом нирок спричиняє адаптивні, а в остаточному підсумку патологічні зміни в нирках, які врешті-решт призводять до "виснаження нефронів". Припускають, що на рівні одного нефрона гіперфільтрація є ранньою ланкою ланцюга подій, які проходять від внутрішньоклубочкової гіпертензії до альбумінурії, а згодом до зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ). Таким чином, виходячи з цього, гіперфільтрація становить ризик подальшого ураження нирок, і її можна віднести до раннього прояву патології нирок, який часто називають гіперфільтраційною стадією. Така ниркова гіперфільтрація може призвести до ранніх уражень клубочків і мікроальбумінурії, що саме по собі може призвести до макроальбумінурії й термінальної стадії ниркової недостатності.

Вплив гіперфільтрації на зниження функції нирок найповніше оцінювали в реципієнтів і донорів трансплантата нирок, а також у пацієнтів із видаленою однією ниркою внаслідок набутого захворювання нирок, а також у пацієнтів із цукровим діабетом (Magee et al. Diabetologia 2009; 52: 691-697). Теоретично, будь-яке зменшення функціональної кількості нефронів призводить до адаптивної клубочкової гіперфільтрації незалежно від того, чи воно зумовлене генетично, викликане хірургічним втручанням або впливом набутого захворювання нирок. Крім того, було продемонстровано, що в певних патофізіологічних умовах

гіперфільтрація відбувається навіть за збереження ниркової маси, наприклад при діабеті. Таким чином, існує медична необхідність у високоефективних втручаннях з приводу гіперфільтраційного пошкодження нирок.

Креатинін є продуктом розпаду креатинфосфату в м'язовій тканині, і зазвичай виробляється в організмі з постійною швидкістю. Рівень креатиніну в сироватці є важливим показником здоров'я нирок, оскільки він є легко вимірюваним побічним продуктом м'язового метаболізму, який виводиться з організму нирками в незміненому вигляді. Креатинін видаляється з крові переважно нирками, у першу чергу шляхом клубочкової фільтрації, але також шляхом секреції в проксимальних канальцях. Канальцева реабсорбція креатиніну є незначною або не відбувається взагалі. Якщо фільтрація в нирках є недостатньою, рівень креатиніну в крові підвищується. Таким чином, рівні креатиніну в крові й сечі можна використовувати для розрахунку кліренсу креатиніну (CrCl), який корелює зі швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ). Рівні креатиніну в крові також можна використовувати окремо, щоб оцінити ШКФ (оцШКФ). Рівень ШКФ є клінічно важливим, оскільки він є показником функції нирок. Альтернативну оцінку функції нирок можна виконати шляхом оцінювання концентрації креатиніну в крові (плазмі) разом із концентрацією сечовини. Співвідношення азоту сечовини крові (АСК) до креатиніну (співвідношення сечовини крові до креатиніну) може вказувати на інші проблеми, крім проблем, характерних для нирок; наприклад, непропорційно збільшений відносно креатиніну рівень сечовини може вказувати на преренальні проблеми, такі як зменшення об'єму міжклітинної рідини.

Підвищення рівня креатиніну в крові спостерігається тільки при значному пошкодженні функціонуючих нефронів. Оцінку функції нирок проводять шляхом розрахунку оцінної швидкості клубочкової фільтрації (оцШКФ). оцШКФ можна точно розрахувати з використанням концентрації креатиніну в сироватці. Типові еталонні діапазони креатиніну в сироватці для людей становлять: для жінок від 0,5 до 1,0 мг/дл (приблизно 45-90 мкмоль/л), а для чоловіків від 0,7 до 1,2 мг/дл (60-110 мкмоль/л). Зазвичай тенденція рівнів креатиніну в сироватці з плином часу важливіша, ніж абсолютний рівень креатиніну.

Рівні креатиніну можуть помірно підвищуватися під час прийому інгібітора АПФ (іАПФ) або антагоніста рецепторів ангіотензину II (або блокатора рецепторів ангіотензину, БРА). Одночасне застосування обох препаратів, інгібітора АПФ і БРА, збільшуватиме рівні креатиніну в більшому ступені, ніж будь-який із цих двох лікарських засобів окремо. Під час застосування інгібітора АПФ або БРА очікується підвищення < 30 %.

Альбумінурія є станом, під час якого в сечі присутній альбумін. У здорових індивідуумів альбумін фільтрується нирками. Коли нирки не можуть належним чином фільтрувати з сечі великі молекули (такі як альбумін), тоді альбумін виводиться з сечею, що зазвичай є ознакою пошкодження нирок або надмірного споживання солі. Альбумінурія також може зустрічатися в пацієнтів із тривалим цукровим діабетом I (1) типу або II (2) типу. Альбумін у сечі можна вимірювати за допомогою тест-смужок або шляхом прямого вимірювання кількості виділеного білка в загальному об'ємі сечі, зібраної протягом періоду 24 години.

Мікроальбумінурія спостерігається тоді, коли нирки пропускають невеликі кількості альбуміну в сечу внаслідок патологічно високої проникності ниркових клубочків для альбуміну. На мікроальбумінурію як на стан діабетичної нефропатії вказують рівні альбуміну в сечі в діапазоні від 30 мг до 300 мг за період 24 години.

Альтернативним показником мікроальбумінурії є рівні креатиніну й співвідношення альбуміну й креатиніну в сироватці. Співвідношення альбумін/креатинін (САК) і мікроальбумінурія визначаються як САК $\geq 3,5$ мг/ммоль (у жінок) або $\geq 2,5$ мг/ммоль (у чоловіків) або, якщо обидві речовини виміряні за масою, як САК від 30 мкг альбуміну/мг креатиніну до 300 мкг альбуміну/мг креатиніну.

Мікроальбумінурія може бути важливим прогностичним маркером розвитку й прогресування захворювання нирок, особливо в пацієнтів із цукровим діабетом або гіпертензією. Мікроальбумінурія також є показником ранньої стадії серцево-судинного захворювання до появи клінічних проявів, маркером дисфункції ендотелію судин і фактором ризику розвитку тромбозу вен.

Діабетична нефропатія є одним із мікросудинних ускладнень цукрового діабету, що характеризується стійкою альбумінурією й прогресуючим погіршенням функції нирок. Гіперглікемія є важливим фактором виникнення й прогресування діабетичної нефропатії.

Клінічне прогресування діабетичної нефропатії у пацієнтів із ЦД1Т (цукровим діабетом 1 типу) добре охарактеризоване. Спочатку гіперфільтрація супроводжується збільшенням швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), і спостерігається підвищення ниркового плазматому. Метааналіз показав, що наявність гіперфільтрації у пацієнтів із ЦД1Т більш ніж удвічі збільшує

ризик розвитку мікро- й макроальбумінурії. За цією фазою настає зниження ШКФ і розвивається мікроальбумінурія, яка визначається як екскреція альбуміну з сечею від ≥ 30 мг/доба (або 20 мкг/хв.) до < 300 мг/24 год. (або < 200 мкг/хв.), що може супроводжуватися підвищенням артеріального тиску. Пізніше, протягом прогресування захворювання, ШКФ продовжує знижуватися, і виникає явна протеїнурія (тобто макроальбумінурія), яка визначається як екскреція альбуміну з сечею > 300 мг/доба і пов'язана з погіршенням гіпертензії. З часом прогресує ESKD (термінальна стадія ниркової недостатності), що призводить до необхідності замісної ниркової терапії.

У пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу (ЦД2Т) клінічне прогресування є мінливим, у першу чергу через множинні ураження нирок, і включає не тільки гіперглікемію, а й судинну патологію, що призводить до ішемічного пошкодження нирок. Однак інші загальні характеристики, які ймовірно сприяють пошкодженню нирок у пацієнтів із ЦД2Т, включають гіперфільтрацію на рівні одного нефрона, глюкозотоксичність проксимальних канальців і стимулювання росту клітин канальців як результат підвищеного переносу натрію, зв'язаного з глюкозою, у клітини канальців.

Дослідження продемонстрували, що альбумінурія є біомаркером для прогнозу прогресування діабетичної нефропатії і являє собою серцево-судинний (СС) фактор ризику. У порівнянні з пацієнтами з нормоальбумінурією й оцінкою швидкості клубочкової фільтрації (оцШКФ) ≥ 90 мл/хв./1,73 м², пацієнти з наявністю як макроальбумінурії, так і оцШКФ < 60 мл/хв./1,73 м², мали в 5,9 разу вищий ризик (95 % ДІ 3,5-10,2) смерті від серцево-судинної патології й у 22,2 разу вищий ризик (95 % ДІ 7,6-64,7) розвитку ESKD, а для суб'єктів з макроальбумінурією й зниженою оцШКФ (тобто < 60 мл/хв./1,73 м²) існувала майже в 6 разів більша ймовірність складної події з боку нирок (тобто смерть у результаті захворювання нирок, необхідність діалізу або трансплантації або подвоєння креатиніну в сироватці). Див., наприклад, J Am Soc Nephrol 20(8):1813-1821, 2009. Тісний зв'язок між ступенем альбумінурії і СС захворюванням також був продемонстрований у дослідженні RENAAL, яке показало, що пацієнти з високим вихідним співвідношенням альбумін/креатинін (САК) у сечі (≥ 3 г/г) мали в 1,2 разу (95 % ДІ, 1,54–2,38) вищий ризик поєднання інфаркту міокарда (ІМ), інсульту, першої госпіталізації з приводу серцевої недостатності або нестабільної стенокардії, коронарної або периферичної ревазуляризації або смерті від СС патології й у 2,7 разу (95 % ДІ, 1,94-3,75) вищий ризик серцевої недостатності порівняно з пацієнтами з САК $< 1,5$ г/г. Збільшення екскреції альбуміну з сечею й зниження оцШКФ у пацієнтів із ЦД2Т також незалежно пов'язані з ризиком наслідків як для серцево-судинної системи, так і для нирок, без доказів взаємодії між цими факторами ризику. Помірна альбумінурія також пов'язана зі збільшенням прогресування захворювання нирок.

Таким чином, величина альбумінурії позитивно корелює з розвитком ESKD і несприятливих наслідків з боку СС. Пов'язане з лікуванням зниження альбумінурії у пацієнтів із ЦД2Т і зниження альбумінурії з використанням агентів, які діють шляхом гемодинамічного механізму (тобто іАПФ і БРА), корелюють зі зменшенням прогресування діабетичної нефропатії й зниження частоти несприятливих наслідків із боку СС. Таким чином, агенти, що діють шляхом унікального гемодинамічного механізму для зниження альбумінурії більше, ніж спостерігається під час використання інших антигіпертензивних або цукрознижувальних агентів, і які є адитивними до агентів, що руйнують ренін-ангіотензинову систему, можуть здійснювати захисний вплив на нирки й, можливо, зменшувати несприятливі наслідки діабетичної нефропатії для СС системи.

Жирова дистрофія печінки, також відома як жирова хвороба печінки (ЖХП), є оборотним станом, під час якого великі вакуолі жиру тригліцеридів накопичуються в клітинах печінки шляхом процесу стеатозу (тобто патологічного утримання ліпідів усередині клітини). Накопичення жиру може також супроводжуватися прогресуючим запаленням печінки (гепатитом), який називають стеатогепатитом. Беручи до уваги вплив вживання алкоголю, жирову дистрофію печінки можна називати алкогольним стеатозом або неалкогольною жирною хворобою печінки (НАЖХП), а більш тяжкі форми - алкогольним стеатогепатитом (частина алкогольної хвороби печінки) і неалкогольним стеатогепатитом (НАСГ).

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) є однією з причин жирової дистрофії печінки, яка має місце, коли в печінці відбувається відкладення жиру (стеатоз). Вважається, що НАЖХП охоплює спектр активності захворювання. Цей спектр починається з накопичення жиру в печінці (стеатозу печінки). Печінка з жирною дистрофією може зберігати нормальну функцію шляхом зміни механізмів, а можливі ураження печінки можуть також прогресувати й перетворюватися на НАСГ - стан, у якому стеатоз поєднується з запаленням і фіброзом. Неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) являє собою прогресуючу тяжку форму НАЖХП. За 10-

річний період у до 20 % пацієнтів із НАСГ розвивається цироз печінки, а у 10 % настає смерть, пов'язана з захворюванням печінки. Точна причина НАЖХП досі невідома, однак, як вважають, важливу роль у перебігу захворювання відіграють ожиріння й резистентність до інсуліну. Точні причини й механізми прогресування захворювання від одного етапу до іншого не відомі.

НАЖХП пов'язали з резистентністю до інсуліну (PI) і метаболічним синдромом (МС). Оскільки ренін-ангіотензинова система (РАС) відіграє ключову роль у резистентності до інсуліну, а згодом у НАЖХП і НАСГ, ціллю лікування було запропоновано зробити спробу блокування шкідливих ефектів надлишкової експресії РАС. Хоча багато потенційних лікарських засобів, випробуваних у лікуванні НАСГ, націлені тільки на наслідки цього стану або намагаються "позбутися" надмірного жиру, блокатори рецепторів ангіотензину (БРА) можуть діяти як інструмент корекції різних порушень рівноваги, які узгоджено впливають при НАСГ/НАЖХП. Дійсно, пригніченням РАС можна покращити внутрішньоклітинний сигнальний шлях інсуліну, що приведе до кращого контролю проліферації жирової тканини й до вироблення адипокінів, а також до більш збалансованих локальних і системних рівнів різних цитокінів. Водночас шляхом контролю локальної РАС можна попередити фіброз печінки й уповільнити цикл, що пов'язує стеатоз із некротичним запаленням. (GEORGESCU, E.F., у *Advances in Therapy*, 2008, pp 1141-1174, Vol. 25, Issue 11).

Апноє уві сні являє собою порушення сну, яке характеризується паузами в диханні або випадками поверхневого або нечастого дихання під час сну. Кожна пауза в диханні, яка називається апноє, може тривати від декількох секунд до декількох хвилин і може відбуватися, за визначенням, принаймні 5 разів на годину. Аналогічним чином, кожна подія патологічно поверхневого дихання називається гіпноє. Апноє уві сні класифікується як дисомнія, що означає, що під час сну відбуваються події ненормальної поведінки або психологічні події. Коли дихання припиняється, у кровотоці накопичується вуглекислий газ. Хеморецептори в кровотоці фіксують високі рівні вуглекислого газу. Мозок отримує сигнал про необхідність розбудити людину, що спить, і вдихнути повітря. Дихання зазвичай відновлює рівень кисню, і людина знову засинає. Апноє уві сні часто діагностують за допомогою аналізу нічного сну або "дослідження сну".

Існує три форми апноє уві сні: центральне (CSA), обструктивне (OSA) й комплексне або змішане апноє уві сні (тобто комбінація центрального й обструктивного типів), що становлять 0,4 %, 84 % і 15 % випадків відповідно. Під час CSA дихання переривається внаслідок недостатності дихальних зусиль; під час OSA дихання переривається фізичним блокуванням потоку повітря, незважаючи на дихальні зусилля; характерним для цього типу апноє є хрипіння. Відповідно до даних Національного інституту здоров'я США (NIH) 12 мільйонів американців мають OSA. Існує ще більше випадків апноє уві сні, оскільки люди або не повідомляють про стан, або не знають, що у них відбувається апноє уві сні.

Незалежно від типу, людина з апноє уві сні рідко усвідомлює, що відчуває труднощі з диханням, навіть після пробудження. Апноє уві сні визнається як проблема іншими свідками, які спостерігають епізоди в суб'єкта, або підозрюється через впливи на організм. Симптоми можуть існувати невиявленими впродовж років (або навіть десятиліть), протягом яких у людини може виникнути денна сонливість і втома, пов'язані з порушенням сну. Апноє уві сні вражає не тільки дорослих, а й деяких дітей.

Симптоми апноє уві сні включають надмірну денну сонливість (EDS) і порушення концентрації уваги. Іншими словами, звичайний вплив апноє уві сні включає денну втому, уповільнений час реакції й розлади зору. OSA може збільшувати ризик дорожньо-транспортних пригод і нещасних випадків на робочому місці. У разі відсутності лікування OSA пацієнт має підвищений ризик виникнення інших проблем зі здоров'ям, таких як цукровий діабет. Відсутність лікування OSA може спричинити навіть смерть через нестачу кисню в організмі. Крім того, щоб додатково визначити ділянки головного мозку, які можуть піддаватися несприятливому впливу апноє уві сні, пацієнти з апноє уві сні проходять "стандартні набори випробувань", що включають тести, у яких визначають: "виконавче функціонування", тобто спосіб, у який пацієнт планує й починає виконання завдань; уважність, ефективне виконання роботи й обробку інформації в стані пробудження; використання пам'яті й навчання. Через порушення когнітивного стану в денний час також присутні впливи на поведінку. Вони включають різку зміну настрою, агресивність, а також зниження уважності й енергійності. Іншим симптомом апноє уві сні є пробудження в стані сонного паралічу. У тяжких випадках страх засинати через наявність сонного паралічу може призводити до безсоння. З цими наслідками стає досить важко впоратися, таким чином, може спостерігатися розвиток депресії.

Існують свідчення того, що ризик виникнення цукрового діабету серед суб'єктів, що страждають на апное уві сні середнього або тяжкого ступеня, є вищим. Також з'являється все більше доказів того, що апное уві сні може призводити до порушень функціонування печінки, зокрема жирових хвороб печінки.

Апное уві сні може вражати людей незалежно від статі, раси або віку. Фактори ризику включають: чоловічу стать, надмірну масу тіла, ожиріння або вік понад 40 років; або великий розмір шиї (більш ніж 41-43 сантиметри (16-17 дюймів), збільшені мигдалеподібні залози, збільшений язик, невелику щелепну кістку, гастроезофагеальний рефлюкс, алергії, проблеми з носовими пазухами, сімейний анамнез апное уві сні або викривлення перегородки носа, що викликає носову обструкцію. Вживання алкоголю, седативних засобів і транквілізаторів також сприяє виникненню апное уві сні через розслаблення гортані. У людей, які палять, апное уві сні зустрічається втричі частіше, ніж у людей, які ніколи не палили. Усі перераховані вище фактори можуть сприяти обструктивному апное уві сні. На виникнення центрального апное уві сні більше впливають такі фактори, як чоловіча стать, вік понад 65 років, наявність серцевих розладів, таких як фібриляція передсердь, і інсульт або пухлина головного мозку. Пухлини головного мозку можуть перешкоджати здатності мозку регулювати нормальне дихання. У людей з апное уві сні також дуже часто зустрічається високий артеріальний тиск.

У дорослих найбільш поширеною причиною OSA є надмірна маса тіла й ожиріння, пов'язані з м'якими тканинами рота й гортані. Під час сну, коли м'язи гортані і язика більш розслаблені, ці м'які тканини можуть спричинити блокування дихальних шляхів. У дітей причини OSA часто включають збільшені мигдалеподібні залози або аденоїди й наявність патологічних стоматологічних станів, таких як неправильний (глибокий) прикус. Менш поширені причини включають пухлину або новоутворення в дихальних шляхах, а також вроджені дефекти, такі як синдром Дауна й синдром П'єра Робена. Хоча ожиріння в дитячому віці може спричиняти OSA, воно набагато рідше пов'язане з цим станом, ніж ожиріння в дорослих.

Для багатьох пацієнтів з порушеннями сну, включаючи апное уві сні, першим і найкращим лікуванням є зниження маси тіла. Хоча не в усіх пацієнтів з апное уві сні є надмірна маса тіла, але в більшості вона є, і передбачається, що зниження маси тіла допомагає позбутися жиру, який блокує трахею, призводячи до апное уві сні.

Обмеження калорійності (CR) збільшує тривалість життя й уповільнює вікові дегенеративні зміни в багатьох видів тварин, у тому числі дріжджів, хробаків, мух, гризунів, мавп і, можливо, людей. Обмеження калорійності впливає на певні сигнальні шляхи, які регулюють ключові функції клітин, включно зі шляхами інсуліну/інсуліноподібного фактору росту-1, чутливого до впливу поживних речовин шляху "мішені рапаміцину (TOR)", а також на активність ферментів білкової деацетилази. Деякі білкові деацетилази регулюють ДНК-зв'язувальну активність гістонових білків, яка, у свою чергу, регулює транскрипцію й експресію певних генів, що впливає на функції клітин і органів.

Обмеження калорійності на зразок голодування викликає використання запасів накопичених жирів як джерела енергії. Окиснення жиру призводить до підвищення циркулюючих рівнів кетонів тіл - малих метаболітів, таких як ацетоацетат і бета-гідроксибутират (BOHB), які в разі низьких рівнів глюкози використовуються деякими тканинами, наприклад головним мозком, як альтернативне джерело енергії (NEWMAN, J.C., et al., Ketone bodies as signaling metabolites, Trends Endocrinology and Metabolism, 2014, pp42 Vol 25, Issue 1).

Нещодавно опубліковані дані показують, що BOHB являє собою не просто альтернативне метаболічне "паливо", але несподівано також характеризується діями на специфічні сигнальні й регуляторні функції клітин; діями, які можуть опосередковувати певні ефекти, що сприяють довголіттю, пов'язані з обмеженням калорійності. Зокрема, було показано, що BOHB безпосередньо інгібує певні ферменти гістондеацетилази (HDAC), а обробка культивованих клітин BOHB збільшує ацетилювання гістонів, аналогічне тому, що спостерігається під час голодування у тварин (SHIMAZU, T. et al. Suppression of Oxidative Stress by Beta-Hydroxybutyrate, an Endogenous Histone Deacetylase Inhibitor, Science, 2013, pp211 Vol. 339). Введення BOHB мишам підвищує ацетилювання гістонів і, таким чином, змінює експресію деяких генів, пов'язаних із резистентністю до окисного стресу, зокрема гена FOXO3, версії транскрипційного фактора DAF16 ссавців, який є ключовим регулятором тривалості життя у хробаків. Інгібування HDAC з використанням BOHB також може регулювати стан ацетилювання й активність негістонових білків, які також впливають на захист клітин.

Нещодавно повідомлялося, що BOHB інгібує інфламасому NLRP3, датчик вродженої імунної системи, який зазвичай запускає запальні реакції на безліч шкідливих агентів, таких як надлишок глюкози, урату й амілоїдів, які пов'язані з деякими хронічними захворюваннями. Відомі протизапальні ефекти голодування або кетогенних дієт пояснювали цим ефектом BOHB

(YOUIM, Y.H., et al., The ketone metabolite beta-hydroxybutyrate blocks NLRP3 inflammasome-mediated inflammatory disease, *Nature Medicine*, 2015, pp263, Vol. 21, Issue 3).

Опубліковані дані також показують, що BOHB зв'язується з двома специфічними рецепторами клітинної поверхні (GPR109 і GPR41; TAGGART, A.K., et al., D-Beta-Hydroxybutyrate inhibits adipocyte lipolysis via the nicotinic acid receptor PUMB-G, *J. Biol. Chem.*, 2005, pp26649, Vol. 280; і KIMURA, I., et al. Short-chain fatty acids and ketones directly regulate sympathetic nervous system via GPR41, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2011, pp8030, Vol. 108). Зв'язування BOHB із GPR41, рецептором, спорідненим із G-білком, який експресується в симпатичних нейронах, пригнічує симпатичну активність, зменшує окиснення жирів і знижує загальну швидкість метаболізму в мишей. Повідомляється, що введення BOHB хробаку (*C. Elegans*) збільшує тривалість життя на ~ 20 % (EDWARDS, C., et al., D-Beta-Hydroxybutyrate extends lifespan in *C. elegans*, *Aging*, 2014, pp621, Vol. 6, Issue 8).

Голодування не єдиний засіб підвищення рівнів кетонових тіл. Кетогенні дієти, у яких зменшують споживання вуглеводів, також збільшують рівні циркулюючого BOHB. Кетогенні дієти у тварин викликають багато біохімічних змін, пов'язаних із захистом клітин від окисного стресу й зі збільшенням тривалості життя.

Лікування канагліфлозином пацієнтів із цукровим діабетом завдяки інгібуванню активності SGLT2 у нирках індукує глікозурію, що веде до підвищення використання збережених запасів жиру (що веде до зменшення ожиріння й зниження маси тіла). Подібно до голодування й кетогенних дієт лікування канагліфлозином пацієнтів із цукровим діабетом також стимулює збільшення рівнів циркулюючих кетонових тіл, включаючи BOHB.

Залишається необхідність у забезпеченні ефективного лікування ожиріння й пов'язаних з ожирінням порушень (включаючи порушення, захворювання й стани, які є наслідком, які посилюються й/або прискорюються через ожиріння).

Суть винаходу

Цей винахід стосується способів лікування, затримки, уповільнення прогресування й/або профілактики ожиріння й пов'язаних з ожирінням порушень, які включають введення суб'єктові, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості комбінованого лікарського засобу, що містить:

(а) канагліфлозин; причому канагліфлозин вводять у кількості в діапазоні від приблизно 50 мг до приблизно 500 мг на добу (переважно в кількості в діапазоні від приблизно 100 мг до приблизно 300 мг, більш переважно в кількості приблизно 100 мг або в кількості приблизно 300 мг); і

(б) фентермін; причому фентермін вводять у кількості в діапазоні від приблизно 3,75 мг до приблизно 50 мг на добу (переважно в кількості в діапазоні від приблизно 3,75 до приблизно 37,5 мг, більш переважно в кількості приблизно 3,75 мг, приблизно 7,5 мг, приблизно 15 мг, приблизно 30 мг або приблизно 37,5 мг).

Цей винахід стосується способу лікування ожиріння, сприяння зниженню маси тіла й/або пригнічення апетиту, який включає введення суб'єктові, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості комбінованого лікарського засобу, що містить:

(а) канагліфлозин; причому канагліфлозин вводять у кількості в діапазоні від приблизно 50 мг до приблизно 500 мг на добу (переважно в кількості в діапазоні від приблизно 100 мг до приблизно 300 мг, більш переважно в кількості приблизно 100 мг або в кількості приблизно 300 мг); і

(б) фентермін; причому фентермін вводять у кількості в діапазоні від приблизно 3,75 мг до приблизно 50 мг на добу (переважно в кількості в діапазоні від приблизно 3,75 до приблизно 37,5 мг, більш переважно в кількості приблизно 3,75 мг, приблизно 7,5 мг, приблизно 15 мг, приблизно 30 мг або приблизно 37,5 мг).

Цей винахід стосується способу зменшення споживання їжі, стимулювання відчуття ситості або контролювання набору маси тіла, який включає введення суб'єктові, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості комбінованого лікарського засобу, що містить:

(а) канагліфлозин; причому канагліфлозин вводять у кількості в діапазоні від приблизно 50 мг до приблизно 500 мг на добу (переважно в кількості в діапазоні від приблизно 100 мг до приблизно 300 мг, більш переважно в кількості приблизно 100 мг або в кількості приблизно 300 мг); і

(б) фентермін; причому фентермін вводять у кількості в діапазоні від приблизно 3,75 мг до приблизно 50 мг на добу (переважно в кількості в діапазоні від приблизно 3,75 до приблизно 37,5 мг, більш переважно в кількості приблизно 3,75 мг, приблизно 7,5 мг, приблизно 15 мг, приблизно 30 мг або приблизно 37,5 мг).

У певних варіантах втілення цей винахід стосується способу довготривалого підтримання маси тіла, який включає введення суб'єктові, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості комбінованого лікарського засобу, що містить:

5 (а) канагліфлозин; причому канагліфлозин вводять у кількості в діапазоні від приблизно 50 мг до приблизно 500 мг на добу (переважно в кількості в діапазоні від приблизно 100 мг до приблизно 300 мг, більш переважно в кількості приблизно 100 мг або в кількості приблизно 300 мг); і

10 (b) фентермін; причому фентермін вводять у кількості в діапазоні від приблизно 3,75 мг до приблизно 50 мг на добу (переважно в кількості в діапазоні від приблизно 3,75 до приблизно 37,5 мг, більш переважно в кількості приблизно 3,75 мг, приблизно 7,5 мг, приблизно 15 мг, приблизно 30 мг або приблизно 37,5 мг).

15 У певних варіантах втілення цей винахід стосується способів лікування ожиріння, сприяння зниженню маси тіла, пригнічення апетиту, зменшення споживання їжі, стимулювання відчуття ситості й/або контролювання набору маси тіла, які включають виявлення суб'єкта, який цього потребує, шляхом визначення індексу маси тіла (ІМТ) вказаного суб'єкта; і причому індекс маси тіла вказаного суб'єкта перевищує або дорівнює приблизно 25 кг/м² (переважно перевищує або дорівнює приблизно 30 кг/м²), введення терапевтично ефективної кількості комбінованого лікарського засобу, що містить:

20 (а) канагліфлозин; причому канагліфлозин вводять у кількості в діапазоні від приблизно 50 мг до приблизно 500 мг на добу (переважно в кількості в діапазоні від приблизно 100 мг до приблизно 300 мг, більш переважно в кількості приблизно 100 мг або в кількості приблизно 300 мг); і

25 (b) фентермін; причому фентермін вводять у кількості в діапазоні від приблизно 3,75 мг до приблизно 50 мг на добу (переважно в кількості в діапазоні від приблизно 3,75 до приблизно 37,5 мг, більш переважно в кількості приблизно 3,75 мг, приблизно 7,5 мг, приблизно 15 мг, приблизно 30 мг або приблизно 37,5 мг).

30 Цей винахід додатково стосується способу зниження маси тіла, способу лікування ожиріння або способу лікування пов'язаного з ожирінням порушення, який включає введення суб'єктові, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості комбінованого лікарського засобу, що містить:

(а) канагліфлозин; причому канагліфлозин вводять у кількості в діапазоні від приблизно 50 мг до приблизно 500 мг на добу (переважно в кількості в діапазоні від приблизно 100 мг до приблизно 300 мг, більш переважно в кількості приблизно 100 мг або в кількості приблизно 300 мг); і

35 (b) фентермін; причому фентермін вводять у кількості в діапазоні від приблизно 3,75 мг до приблизно 50 мг на добу (переважно в кількості в діапазоні від приблизно 3,75 до приблизно 37,5 мг, більш переважно в кількості приблизно 3,75 мг, приблизно 7,5 мг, приблизно 15 мг, приблизно 30 мг або приблизно 37,5 мг).

40 і при цьому ступінь зниження маси тіла, яка досягається через 26 тижнів, становить приблизно 5 %, переважно приблизно 7,5 %, більш переважно.

45 В одному варіанті втілення цей винахід стосується способу зниження маси тіла, способу лікування ожиріння або способу лікування пов'язаного з ожирінням порушення, які включають введення суб'єктові, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості комбінованого лікарського засобу, що містить канагліфлозин і фентермін, як описано в цьому документі, причому суб'єкт досягає або відчуває зниження маси тіла в діапазоні від приблизно 5 % до приблизно 10 %, або будь-яку кількість або діапазон у цих межах, переважно зниження маси тіла принаймні приблизно на 5 %, більш переважно зниження маси тіла принаймні приблизно на 7,5 % протягом періоду приблизно 26 тижнів.

50 В іншому варіанті втілення цей винахід стосується способу зниження маси тіла, способу лікування ожиріння або способу лікування пов'язаного з ожирінням порушення, які включають введення суб'єктові, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості комбінованого лікарського засобу, що містить канагліфлозин і фентермін, як описано в цьому документі, причому суб'єкт досягає або відчуває зниження маси тіла в діапазоні від приблизно 5 % до приблизно 10 %, або будь-яку кількість або діапазон у цих межах, переважно зниження маси тіла принаймні приблизно на 5 %, більш переважно зниження маси тіла принаймні приблизно на 7,5 % протягом періоду часу від приблизно 26 тижнів до приблизно 104 тижнів, переважно протягом періоду часу від приблизно 26 тижнів до приблизно 52 тижнів.

60 В іншому варіанті втілення цей винахід стосується способу зниження маси тіла, способу лікування ожиріння або способу лікування пов'язаного з ожирінням порушення, який включає введення суб'єктові, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості комбінованого

лікарського засобу, що містить канагліфлозин і фентермін, як описано в цьому документі, причому комбінований лікарський засіб вводять у поєднанні з консультуванням щодо раціону й режиму харчування та виконання комплексу фізичних вправ. В іншому варіанті втілення цей винахід стосується способу зниження маси тіла, способу лікування ожиріння або способу лікування пов'язаного з ожирінням порушення, який включає введення суб'єктові, який цього потребує, комбінованого лікарського засобу, що містить канагліфлозин і фентермін, як описано в цьому документі, причому комбінований лікарський засіб вводять у поєднанні з програмою дотримання раціону й режиму харчування та виконання комплексу фізичних вправ. У певних варіантах втілення цього винаходу консультування щодо раціону й режиму харчування та виконання комплексу фізичних вправ або програма дотримання раціону й режиму харчування та виконання комплексу фізичних вправ включає: (а) консультування суб'єкта щодо збільшення фізичної активності, (b) консультування суб'єкта щодо зменшення в раціоні харчування вмісту жирів і/або (с) консультування суб'єкта щодо споживання меншої кількості калорій. У певних варіантах втілення цей винахід стосується способу довготривалого підтримання маси тіла, який включає введення суб'єктові, який цього потребує, комбінованого лікарського засобу, що містить канагліфлозин і фентермін, як описано в цьому документі, причому переважно комбінований лікарський засіб є доповненням до раціону харчування зі зниженою калорійністю й підвищеною фізичною активністю.

У певних варіантах втілення цього винаходу суб'єкт, який цього потребує, є суб'єктом (дорослим або дитиною), у якого визначений (тобто виміряний) індекс маси тіла (ІМТ) перевищує або дорівнює приблизно 23 кг/м². У певних додаткових варіантах втілення цього винаходу суб'єкт, який цього потребує, є суб'єктом (дорослим або дитиною), у якого визначений (тобто виміряний) індекс маси тіла перевищує або дорівнює приблизно 25 кг/м². У певних додаткових варіантах втілення цього винаходу суб'єкт, який цього потребує, є суб'єктом (дорослим або дитиною), у якого визначений (тобто виміряний) індекс маси тіла перевищує або дорівнює приблизно 30 кг/м². У певних додаткових варіантах втілення цього винаходу суб'єкт, який цього потребує, є суб'єктом (дорослим або дитиною), у якого визначений (тобто виміряний) індекс маси тіла перевищує або дорівнює приблизно 35 кг/м². У певних додаткових варіантах втілення цього винаходу суб'єкт, який цього потребує, є суб'єктом (дорослим або дитиною), у якого визначений (тобто виміряний) індекс маси тіла перебуває в діапазоні від приблизно 23 кг/м² до приблизно 29,9 кг/м².

У певних варіантах втілення цього винаходу суб'єкт, який цього потребує, є суб'єктом (дорослим або дитиною), у якого визначений (тобто виміряний) індекс маси тіла перевищує або дорівнює приблизно 23 кг/м², переважно перевищує або дорівнює приблизно 25 кг/м², більш переважно перевищує або дорівнює приблизно 30 кг/м², більш переважно перевищує або дорівнює приблизно 40 кг/м², причому в цього суб'єкта встановлено діагноз або спостерігається принаймні один симптом супутнього стану, який вибирають із групи, що складається з переддіабету, порушеної толерантності до перорально введеної глюкози, цукрового діабету II типу, метаболічного синдрому (також відомого як синдром X), серцево-судинних факторів ризику, порушення з боку нирок або жирової дистрофії печінки (включаючи, серед іншого, НАСГ, НАЖХП тощо), апное уві сні тощо. В іншому варіанті втілення супутній стан вибирають із групи, що складається з переддіабету, порушеної толерантності до перорально введеної глюкози, цукрового діабету II типу й метаболічного синдрому (також відомого як синдром X). В іншому варіанті втілення супутній стан вибирають із групи, що складається з серцево-судинних факторів ризику й порушення з боку нирок або жирової дистрофії печінки (включаючи, серед іншого, НАСГ, НАЖХП тощо).

У певних варіантах втілення цього винаходу суб'єкт, який цього потребує, є суб'єктом, у якого вихідний індекс маси тіла перевищує або дорівнює приблизно 30 кг/м²; або перевищує або дорівнює приблизно 27 кг/м², і якому встановлено діагноз, або в якого спостерігається принаймні один пов'язаний із підвищеною масою тіла супутній стан (такий як, наприклад, гіпертензія, дисліпідемія, переддіабет або цукровий діабет II типу).

У певних варіантах втілення цього винаходу суб'єкт, який цього потребує, є суб'єктом, у якого співвідношення окружності талії до окружності стегон перевищує або дорівнює 1,0 (у суб'єктів чоловічої статі) або перевищує або дорівнює приблизно 0,8 (у суб'єктів жіночої статі). У певних додаткових варіантах втілення цього винаходу суб'єкт, який цього потребує, є суб'єктом, у якого окружність талії становить > 102 см або 40 дюймів (у суб'єктів чоловічої статі) або > 94 см або 35 дюймів (у суб'єктів жіночої статі).

У певних варіантах втілення цього винаходу суб'єкт, який цього потребує, є суб'єктом, у якого вміст жиру в організмі перевищує приблизно 25 %, переважно перевищує приблизно 30 %. У певних додаткових варіантах втілення суб'єкт, який цього потребує, є суб'єктом, у якого

вміст жиру в організмі перевищує приблизно 25 % (у суб'єктів чоловічої статі) або перевищує приблизно 30 % (у суб'єктів жіночої статі).

У певних варіантах втілення цей винахід стосується способів лікування ожиріння, сприяння зниженню маси тіла, пригнічення апетиту, зменшення споживання їжі, стимулювання відчуття ситості й/або контролювання набору маси тіла в суб'єкта, який цього потребує, причому суб'єкт, який цього потребує, є кандидатом на проведення або пройшов бариатричне хірургічне втручання (включно з хірургічним шунтуванням шлунка, хірургічним накладенням шлункового бандажа тощо).

У певних варіантах втілення цей винахід стосується способів лікування ожиріння, сприяння зниженню маси тіла, пригнічення апетиту, зменшення споживання їжі, стимулювання відчуття ситості й/або контролювання набору маси тіла в суб'єкта, який цього потребує, причому суб'єкт, який цього потребує, є кандидатом на проведення або пройшов імплантацію медичного пристрою, що стимулює зниження маси тіла (такого як, наприклад, ендолюмінальний рукав, внутрішньошлунковий балон, пристрій, який зменшує або перерозподіляє об'єм порожнини шлунково-кишкового тракту суб'єкта, пристрій, який подає електричний струм для стимуляції шлункового або інших нервів травного тракту, пристрій, який подає електричні заряди для інгібування блукаючого нерва, що йде до шлунка, пристрій для глибокої стимуляції головного мозку, пристрій, який подає електричний заряд у частини нервової системи, що активуються за допомогою фізичних вправ, тощо).

В одному варіанті втілення цей винахід стосується способу лікування ожиріння, який включає введення суб'єктові, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості будь-якого комбінованого лікарського засобу, як описано в цьому документі. В іншому варіанті втілення цей винахід стосується способу сприяння зниженню маси тіла, який включає введення суб'єктові, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості комбінованого лікарського засобу, як описано в цьому документі. В іншому варіанті втілення цей винахід стосується способу пригнічення апетиту, який включає введення суб'єктові, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості комбінованого лікарського засобу, як описано в цьому документі. В іншому варіанті втілення цей винахід стосується способу зменшення споживання їжі, який включає введення суб'єктові, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості комбінованого лікарського засобу, як описано в цьому документі. В іншому варіанті втілення цей винахід стосується способу стимулювання відчуття ситості, який включає введення суб'єктові, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості комбінованого лікарського засобу, як описано в цьому документі. В іншому варіанті втілення цей винахід стосується способу контролювання набору маси тіла, який включає введення суб'єктові, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості комбінованого лікарського засобу, як описано в цьому документі.

В одному варіанті втілення цей винахід стосується способів лікування ожиріння, сприяння зниженню маси тіла, пригнічення апетиту, зменшення споживання їжі, стимулювання відчуття ситості й/або контролювання набору маси тіла, у яких суб'єкт, який цього потребує, має показник ІМТ більше ніж приблизно 25 кг/м^2 і має один або більше супутніх (або співіснуючих) станів, які вибирають із групи, що складається з переддіабету, порушеної толерантності до перорально введеної глюкози, цукрового діабету II типу, метаболічного синдрому (також відомого як синдром X), серцево-судинних факторів ризику, порушення з боку нирок або жирової дистрофії печінки (включаючи, серед іншого, НАСГ, НАЖХП тощо) і апное уві сні.

В іншому варіанті втілення цей винахід стосується способів лікування ожиріння, сприяння зниженню маси тіла, пригнічення апетиту, зменшення споживання їжі, стимулювання відчуття ситості й/або контролювання зниження маси тіла, у яких суб'єкт, який цього потребує, має показник ІМТ більше ніж приблизно 25 кг/м^2 і має один або більше супутніх (або співіснуючих) станів, які вибирають із групи, що складається з переддіабету, порушеної толерантності до перорально введеної глюкози, цукрового діабету II типу й метаболічного синдрому (також відомого як синдром X). В іншому варіанті втілення цей винахід стосується способів лікування ожиріння, сприяння зниженню маси тіла, пригнічення апетиту, зменшення споживання їжі, стимулювання відчуття ситості й/або контролювання зниження маси тіла, у яких суб'єкт, який цього потребує, має показник ІМТ більше ніж приблизно 25 кг/м^2 і має один або більше супутніх (або співіснуючих) станів, які вибирають із групи, що складається з серцево-судинних факторів ризику й порушення з боку нирок або жирової дистрофії печінки (включаючи, серед іншого, НАСГ, НАЖХП тощо).

Цей винахід додатково стосується способів лікування, затримки, уповільнення прогресування й/або профілактики метаболічного порушення (включаючи, серед іншого, гіперглікемію, переддіабет, порушену толерантність до перорально введеної глюкози,

порушений рівень глюкози в крові натщесерце, гіперглікемію після прийому їжі, гіперінсулінемію, резистентність до інсуліну, цукровий діабет 2 типу (включаючи, серед іншого, пізню стадію цукрового діабету 2 типу), діабету 1 типу, MODY, LADA, NODAT (цукрового діабету, що розвинувся після трансплантації органа), гестаційного діабету, недостатнього глікемічного контролю (або неповноцінного глікемічного контролю) і метаболічного синдрому (також відомого як синдром X)), які включають введення суб'єктові, який цього потребує, терапевтично ефективною кількістю комбінованого лікарського засобу, що містить:

(а) канагліфлозин; причому канагліфлозин вводять у кількості в діапазоні від приблизно 50 мг до приблизно 500 мг на добу (переважно в кількості в діапазоні від приблизно 100 мг до приблизно 300 мг, більш переважно в кількості приблизно 100 мг або в кількості приблизно 300 мг); і

(б) фентермін; причому фентермін вводять у кількості в діапазоні від приблизно 3,75 мг до приблизно 50 мг на добу (переважно в кількості в діапазоні від приблизно 3,75 до приблизно 37,5 мг, більш переважно в кількості приблизно 3,75 мг, приблизно 7,5 мг, приблизно 15 мг, приблизно 30 мг або приблизно 37,5 мг).

В одному варіанті втілення цього винаходу метаболічне порушення вибирають із групи, що складається з переддіабету, порушеної толерантності до перорально введеної глюкози, порушеного рівня глюкози в крові натщесерце, резистентності до інсуліну, цукрового діабету 2 типу й синдрому X. В іншому варіанті втілення цього винаходу метаболічне порушення вибирають із групи, що складається з цукрового діабету 1 типу, цукрового діабету 2 типу, діабету дорослого типу в молодих (MODY), латентного аутоімунного діабету в дорослих (LADA) і переддіабету.

В одному варіанті втілення цього винаходу суб'єктові, який цього потребує, встановлено діагноз або у нього спостерігаються симптоми одного або більше з наступних станів: цукровий діабет 1 типу, цукровий діабет 2 типу, діабет дорослого типу в молодих (MODY), латентний аутоімунний діабет у дорослих (LADA) або переддіабет. В іншому варіанті втілення цього винаходу суб'єктові, який цього потребує, встановлений діагноз, або в нього спостерігаються симптоми цукрового діабету 2 типу і/або діабетична нефропатія. В іншому варіанті втілення цього винаходу суб'єктові, який цього потребує, встановлений діагноз, або в нього спостерігаються симптоми цукрового діабету 2 типу і/або недостатній глікемічний контроль.

В іншому варіанті втілення цього винаходу суб'єкт, який цього потребує, є:

(1) індивідуумом, якому встановлений діагноз одного або більше станів, які вибирають із групи, що складається з надмірної маси тіла, ожиріння, вісцерального ожиріння й абдомінального ожиріння; або

(2) індивідуумом, у якого спостерігаються одна, дві або більше з наступних ознак:

(а) рівень глюкози в крові або концентрація глюкози в сироватці натщесерце перевищує приблизно 100 мг/дл, зокрема перевищує приблизно 125 мг/дл;

(б) концентрація глюкози в плазмі після прийому їжі дорівнює або перевищує приблизно 140 мг/дл;

(с) значення HbA1c дорівнює або перевищує приблизно 7,0 %;

(3) індивідуумом, у якого присутні один, два, три або більше з наступних станів:

(а) ожиріння, вісцеральне ожиріння й/або абдомінальне ожиріння;

(б) рівень тригліцеридів у крові дорівнює або перевищує приблизно 150 мг/дл;

(с) рівень холестерину ліпопротеїнів високої щільності (холестерин ЛПВЩ) у крові становить менш ніж приблизно 40 мг/дл у пацієнтів жіночої статі й менш ніж приблизно 50 мг/дл у пацієнтів чоловічої статі;

(д) систолічний артеріальний тиск дорівнює або перевищує приблизно 17 кПа (130 мм рт. ст.), а діастолічний артеріальний тиск дорівнює або перевищує приблизно 11 кПа (85 мм рт. ст.);

(е) рівень глюкози в крові натщесерце дорівнює або перевищує приблизно 100 мг/дл; або

(4) індивідуумом з ожирінням.

В одному варіанті втілення цей винахід стосується способів профілактики, уповільнення розвитку або уповільнення прогресування цукрового діабету 2 типу, які включають введення суб'єктові, який цього потребує, терапевтично ефективною кількістю комбінованого лікарського засобу, що містить:

(а) канагліфлозин; причому канагліфлозин вводять у кількості в діапазоні від приблизно 50 мг до приблизно 500 мг на добу (переважно в кількості в діапазоні від приблизно 100 мг до приблизно 300 мг, більш переважно в кількості приблизно 100 мг або в кількості приблизно 300 мг); і

(б) фентермін; причому фентермін вводять у кількості в діапазоні від приблизно 3,75 мг до приблизно 50 мг на добу (переважно в кількості в діапазоні від приблизно 3,75 до приблизно

37,5 мг, більш переважно в кількості приблизно 3,75 мг, приблизно 7,5 мг, приблизно 15 мг, приблизно 30 мг або приблизно 37,5 мг).

Цей винахід додатково стосується способів забезпечення захисту серцево-судинної системи, які включають введення суб'єктові, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості комбінованого лікарського засобу, що містить:

(а) канагліфлозин; причому канагліфлозин вводять у кількості в діапазоні від приблизно 50 мг до приблизно 500 мг на добу (переважно в кількості в діапазоні від приблизно 100 мг до приблизно 300 мг, більш переважно в кількості приблизно 100 мг або в кількості приблизно 300 мг); і

(b) фентермін; причому фентермін вводять у кількості в діапазоні від приблизно 3,75 мг до приблизно 50 мг на добу (переважно в кількості в діапазоні від приблизно 3,75 до приблизно 37,5 мг, більш переважно в кількості приблизно 3,75 мг, приблизно 7,5 мг, приблизно 15 мг, приблизно 30 мг або приблизно 37,5 мг).

Цей винахід додатково стосується способів профілактики серйозної побічної серцевої події (MACE) (наприклад, інфаркту міокарда, нестабільної стенокардії, смерті від серцево-судинної патології, реваскуляризації, летального або нелетального гострого порушення мозкового кровообігу, периферичної артеріопатії, аортальних подій, госпіталізації з приводу застійної серцевої недостатності), які включають введення суб'єктові, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості комбінованого лікарського засобу, що містить:

(а) канагліфлозин; причому канагліфлозин вводять у кількості в діапазоні від приблизно 50 мг до приблизно 500 мг на добу (переважно в кількості в діапазоні від приблизно 100 мг до приблизно 300 мг, більш переважно в кількості приблизно 100 мг або в кількості приблизно 300 мг); і

(b) фентермін; причому фентермін вводять у кількості в діапазоні від приблизно 3,75 мг до приблизно 50 мг на добу (переважно в кількості в діапазоні від приблизно 3,75 до приблизно 37,5 мг, більш переважно в кількості приблизно 3,75 мг, приблизно 7,5 мг, приблизно 15 мг, приблизно 30 мг або приблизно 37,5 мг).

Цей винахід додатково стосується способів лікування, затримки, уповільнення прогресування й/або профілактики серцево-судинної події (включно з серйозними побічними серцевими подіями (MACE), такими як інфаркт міокарда, нестабільна стенокардія, смерть від серцево-судинної патології, реваскуляризація, летальне або нелетальне гостре порушення мозкового кровообігу, периферична артеріопатія, аортальні події, госпіталізація з приводу застійної серцевої недостатності тощо); які включають введення суб'єктові, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості комбінованого лікарського засобу, що містить:

(а) канагліфлозин; причому канагліфлозин вводять у кількості в діапазоні від приблизно 50 мг до приблизно 500 мг на добу (переважно в кількості в діапазоні від приблизно 100 мг до приблизно 300 мг, більш переважно в кількості 100 мг або приблизно 300 мг); і

(b) фентермін; причому фентермін вводять у кількості в діапазоні від приблизно 3,75 мг до приблизно 50 мг на добу (переважно в кількості в діапазоні від приблизно 3,75 до приблизно 37,5 мг, більш переважно в кількості приблизно 3,75 мг, приблизно 7,5 мг, приблизно 15 мг, приблизно 30 мг або приблизно 37,5 мг).

В одному варіанті втілення цього винаходу MACE або серцево-судинну подію вибирають із групи, що складається з інфаркту міокарда, нестабільної стенокардії, смерті від серцево-судинної патології, реваскуляризації, летального або нелетального гострого порушення мозкового кровообігу (наприклад, інсульту), периферичної артеріопатії, аортальної події й госпіталізації з приводу застійної серцевої недостатності. В іншому варіанті втілення цього винаходу серцево-судинну подію вибирають із групи, що складається з інфаркту міокарда, летального або нелетального гострого порушення мозкового кровообігу (наприклад, інсульту) або госпіталізації з приводу застійної серцевої недостатності. В іншому варіанті втілення цього винаходу MACE або серцево-судинна подія являє собою інфаркт міокарда або летальну або нелетальну серцево-судинну подію (наприклад, інсульт). В іншому варіанті втілення цього винаходу MACE або серцево-судинна подія являє собою летальну або нелетальну серцево-судинну подію (наприклад, інсульт). В іншому варіанті втілення цього винаходу MACE або серцево-судинна подія являє собою інфаркт міокарда.

В одному варіанті втілення цей винахід стосується способів зниження артеріального тиску, переважно зниження систолічного артеріального тиску, які включають введення суб'єктові, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості комбінованого лікарського засобу, що містить:

(а) канагліфлозин; причому канагліфлозин вводять у кількості в діапазоні від приблизно 50 мг до приблизно 500 мг на добу (переважно в кількості в діапазоні від приблизно 100 мг до

приблизно 300 мг, більш переважно в кількості приблизно 100 мг або в кількості приблизно 300 мг); і

(b) фентермін; причому фентермін вводять у кількості в діапазоні від приблизно 3,75 мг до приблизно 50 мг на добу (переважно в кількості в діапазоні від приблизно 3,75 до приблизно 37,5 мг, більш переважно в кількості приблизно 3,75 мг, приблизно 7,5 мг, приблизно 15 мг, приблизно 30 мг або приблизно 37,5 мг).

Цей винахід додатково стосується способів лікування, затримки, уповільнення прогресування й/або профілактики порушення з боку нирок або жирової дистрофії печінки (включаючи, серед іншого, НАСГ, НАЖХП тощо), які включають введення суб'єктові, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості комбінованого лікарського засобу, що містить:

(а) канагліфлозин; причому канагліфлозин вводять у кількості в діапазоні від приблизно 50 мг до приблизно 500 мг на добу (переважно в кількості в діапазоні від приблизно 100 мг до приблизно 300 мг, більш переважно в кількості приблизно 100 мг або в кількості приблизно 300 мг); і

(b) фентермін; причому фентермін вводять у кількості в діапазоні від приблизно 3,75 мг до приблизно 50 мг на добу (переважно в кількості в діапазоні від приблизно 3,75 до приблизно 37,5 мг, більш переважно в кількості приблизно 3,75 мг, приблизно 7,5 мг, приблизно 15 мг, приблизно 30 мг або приблизно 37,5 мг).

В одному варіанті втілення цього винаходу порушення з боку нирок або жирову дистрофію печінки вибирають із групи, що складається з алкогольної простої жирової дистрофії печінки, алкогольного стеатогепатиту (АСГ), алкогольного фіброзу печінки, алкогольного цирозу печінки, неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП), неалкогольної простої жирової дистрофії печінки, неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ), неалкогольного фіброзу печінки й неалкогольного цирозу печінки. В іншому варіанті втілення цього винаходу порушення з боку нирок або жирову дистрофію печінки вибирають із групи, що складається з неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП), неалкогольної простої жирової дистрофії печінки, неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ), неалкогольного фіброзу печінки й неалкогольного цирозу печінки. В іншому варіанті втілення цього винаходу порушення з боку нирок або жирову дистрофію печінки вибирають із групи, що складається з НАЖХП і НАСГ. В іншому варіанті втілення цього винаходу порушення з боку нирок являє собою діабетичну нефропатію.

В іншому варіанті втілення цього винаходу порушення з боку нирок або жирову дистрофію печінки вибирають із групи, що складається з гіперфільтраційної діабетичної нефропатії, ниркової гіперфільтрації, клубочкової гіперфільтрації, гіперфільтрації алотрансплантата нирок, компенсаторної гіперфільтрації, гіперфільтраційного хронічного захворювання нирок і гіперфільтраційної гострої ниркової недостатності. В іншому варіанті втілення цього винаходу порушення з боку нирок вибирають із групи, що складається з мікроальбумінурії, макроальбумінурії, підвищених рівнів альбуміну в сечі й підвищеного співвідношення альбумін/креатинін (САК).

Цей винахід додатково стосується способів (а) лікування, затримки, уповільнення прогресування, стимулювання ремісії або профілактики мікроальбумінурії (підвищених рівнів альбуміну в сечі); (b) лікування, затримки, уповільнення прогресування або профілактики макроальбумінурії; (c) зниження рівнів альбуміну в сечі; і/або (d) зниження співвідношення альбумін/креатинін (САК); які включають введення суб'єктові, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості комбінованого лікарського засобу, що містить:

(а) канагліфлозин; причому канагліфлозин вводять у кількості в діапазоні від приблизно 50 мг до приблизно 500 мг на добу (переважно в кількості в діапазоні від приблизно 100 мг до приблизно 300 мг, більш переважно в кількості приблизно 100 мг або в кількості приблизно 300 мг); і

(b) фентермін; причому фентермін вводять у кількості в діапазоні від приблизно 3,75 мг до приблизно 50 мг на добу (переважно в кількості в діапазоні від приблизно 3,75 до приблизно 37,5 мг, більш переважно в кількості приблизно 3,75 мг, приблизно 7,5 мг, приблизно 15 мг, приблизно 30 мг або приблизно 37,5 мг).

Цей винахід додатково стосується способів профілактики, уповільнення прогресування, затримки й/або лікування гіперфільтраційного пошкодження нирок, які включають введення суб'єктові, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості комбінованого лікарського засобу, що містить:

(а) канагліфлозин; причому канагліфлозин вводять у кількості в діапазоні від приблизно 50 мг до приблизно 500 мг на добу (переважно в кількості в діапазоні від приблизно 100 мг до приблизно 300 мг, більш переважно в кількості приблизно 100 мг або в кількості приблизно 300 мг); і

(b) фентермін; причому фентермін вводять у кількості в діапазоні від приблизно 3,75 мг до приблизно 50 мг на добу (переважно в кількості в діапазоні від приблизно 3,75 до приблизно 37,5 мг, більш переважно в кількості приблизно 3,75 мг, приблизно 7,5 мг, приблизно 15 мг, приблизно 30 мг або приблизно 37,5 мг).

5 Цей винахід додатково стосується способів профілактики, уповільнення прогресування, затримки або лікування стану або порушення, яке вибирають із групи, що складається з гіперфільтраційної діабетичної нефропатії, ниркової гіперфільтрації, клубочкової гіперфільтрації, гіперфільтрації алотрансплантата нирок, компенсаторної гіперфільтрації (наприклад, після зниження маси нирок внаслідок хірургічного втручання), гіперфільтраційного
10 хронічного захворювання нирок, гіперфільтраційної гострої ниркової недостатності й ожиріння, які включають введення суб'єктові, який цього потребує, комбінованого лікарського засобу, що містить:

(a) канагліфлозин; причому канагліфлозин вводять у кількості в діапазоні від приблизно 50 мг до приблизно 500 мг на добу (переважно в кількості в діапазоні від приблизно 100 мг до
15 приблизно 300 мг, більш переважно в кількості приблизно 100 мг або в кількості приблизно 300 мг); і

(b) фентермін; причому фентермін вводять у кількості в діапазоні від приблизно 3,75 мг до приблизно 50 мг на добу (переважно в кількості в діапазоні від приблизно 3,75 до приблизно 37,5 мг, більш переважно в кількості приблизно 3,75 мг, приблизно 7,5 мг, приблизно 15 мг,
20 приблизно 30 мг або приблизно 37,5 мг).

Цей винахід додатково стосується способів лікування, затримки, уповільнення прогресування й/або профілактики діабетичної нефропатії, які включають введення суб'єктові, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості комбінованого лікарського засобу, що містить:

25 (a) канагліфлозин; причому канагліфлозин вводять у кількості в діапазоні від приблизно 50 мг до приблизно 500 мг на добу (переважно в кількості в діапазоні від приблизно 100 мг до приблизно 300 мг, більш переважно в кількості приблизно 100 мг або в кількості приблизно 300 мг); і

(b) фентермін; причому фентермін вводять у кількості в діапазоні від приблизно 3,75 мг до
30 приблизно 50 мг на добу (переважно в кількості в діапазоні від приблизно 3,75 до приблизно 37,5 мг, більш переважно в кількості приблизно 3,75 мг, приблизно 7,5 мг, приблизно 15 мг, приблизно 30 мг або приблизно 37,5 мг).

В одному варіанті втілення цього винаходу суб'єктові, який цього потребує, встановлено діагноз, або у нього спостерігаються симптоми одного або більше з наступних станів:

35 (a) цукровий діабет незалежно від типу;

(b) хронічне захворювання нирок (ХЗН);

(c) гостра ниркова недостатність (ГНН);

(d) реципієнти трансплантата нирки;

(e) донори трансплантата нирки; або

40 (f) пацієнти з односторонньою повною або частковою нефректомією; або

(g) нефротичний синдром.

Цей винахід додатково стосується способів лікування або профілактики порушення сну (включаючи, серед іншого, апное уві сні тощо), які включають введення суб'єктові, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості комбінованого лікарського засобу, що містить:

45 (a) канагліфлозин; причому канагліфлозин вводять у кількості в діапазоні від приблизно 50 мг до приблизно 500 мг на добу (переважно в кількості в діапазоні від приблизно 100 мг до приблизно 300 мг, більш переважно в кількості приблизно 100 мг або в кількості приблизно 300 мг); і

(b) фентермін; причому фентермін вводять у кількості в діапазоні від приблизно 3,75 мг до
50 приблизно 50 мг на добу (переважно в кількості в діапазоні від приблизно 3,75 до приблизно 37,5 мг, більш переважно в кількості приблизно 3,75 мг, приблизно 7,5 мг, приблизно 15 мг, приблизно 30 мг або приблизно 37,5 мг).

Цей винахід додатково стосується способів подовження життя або тривалості життя суб'єкта, які включають введення суб'єктові комбінованого лікарського засобу, що містить:

55 (a) канагліфлозин; причому канагліфлозин вводять у кількості в діапазоні від приблизно 50 мг до приблизно 500 мг на добу (переважно в кількості в діапазоні від приблизно 100 мг до приблизно 300 мг, більш переважно в кількості приблизно 100 мг або в кількості приблизно 300 мг); і

(b) фентермін; причому фентермін вводять у кількості в діапазоні від приблизно 3,75 мг до
60 приблизно 50 мг на добу (переважно в кількості в діапазоні від приблизно 3,75 до приблизно

37,5 мг, більш переважно в кількості приблизно 3,75 мг, приблизно 7,5 мг, приблизно 15 мг, приблизно 30 мг або приблизно 37,5 мг).

Цей винахід додатково стосується способів лікування ожиріння, сприяння зниженню маси тіла, пригнічення апетиту, зменшення споживання їжі, стимулювання відчуття ситості й/або контролювання набору маси тіла, які включають введення суб'єктові, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості комбінованого лікарського засобу, що містить:

(а) канагліфлозин; причому канагліфлозин вводять у кількості в діапазоні від приблизно 50 мг до приблизно 500 мг на добу (переважно в кількості в діапазоні від приблизно 100 мг до приблизно 300 мг, більш переважно в кількості приблизно 100 мг або в кількості приблизно 300 мг); і

(b) фентермін; причому фентермін вводять у кількості в діапазоні від приблизно 3,75 мг до приблизно 50 мг на добу (переважно в кількості в діапазоні від приблизно 3,75 до приблизно 37,5 мг, більш переважно в кількості приблизно 3,75 мг, приблизно 7,5 мг, приблизно 15 мг, приблизно 30 мг або приблизно 37,5 мг).

причому суб'єкт, який цього потребує, є суб'єктом, який приймає один або більше фармацевтичних агентів (лікарських засобів), потенційний (-і) побічний (-і) ефект (-и) яких включає (-ють) збільшення маси тіла.

Цей винахід додатково стосується способів лікування, затримки, уповільнення прогресування й/або профілактики порушення, яке вибирають із групи, що складається з задишки, захворювання жовчного міхура, раку (наприклад раку ендометрію, молочної залози, передміхурової залози, товстого кишечника), остеоартриту, ортопедичних проблем, рефлюкс-езофагіту (печії), хропіння, синдрому полікістозних яєчників, стресового нетримання сечі, порушень менструального циклу, безпліддя, захворювань серця, депресії, тривоги, подагри, дисфункції бета-клітин, гіпопное, які включають введення суб'єктові, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості комбінованого лікарського засобу, що містить:

(а) канагліфлозин; причому канагліфлозин вводять у кількості в діапазоні від приблизно 50 мг до приблизно 500 мг на добу (переважно в кількості в діапазоні від приблизно 100 мг до приблизно 300 мг, більш переважно в кількості приблизно 100 мг або в кількості приблизно 300 мг); і

(b) фентермін; причому фентермін вводять у кількості в діапазоні від приблизно 3,75 мг до приблизно 50 мг на добу (переважно в кількості в діапазоні від приблизно 3,75 до приблизно 37,5 мг, більш переважно в кількості приблизно 3,75 мг, приблизно 7,5 мг, приблизно 15 мг, приблизно 30 мг або приблизно 37,5 мг).

В одному варіанті втілення цей винахід стосується способів лікування, затримки, уповільнення прогресування або профілактики ожиріння й пов'язаних з ожирінням порушень, які включають введення суб'єктові, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості комбінованого лікарського засобу, що містить: (а) канагліфлозин; причому канагліфлозин вводять у кількості приблизно 100 мг на добу; і (b) фентермін; при цьому фентермін вводять у кількості приблизно 3,75 мг на добу.

В одному варіанті втілення цей винахід стосується способів лікування, затримки, уповільнення прогресування або профілактики ожиріння й пов'язаних з ожирінням порушень, які включають введення суб'єктові, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості комбінованого лікарського засобу, що містить: (а) канагліфлозин; причому канагліфлозин вводять у кількості приблизно 100 мг на добу; і (b) фентермін; при цьому фентермін вводять у кількості приблизно 7,5 мг на добу.

В одному варіанті втілення цей винахід стосується способів лікування, затримки, уповільнення прогресування або профілактики ожиріння й пов'язаних з ожирінням порушень, які включають введення суб'єктові, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості комбінованого лікарського засобу, що містить: (а) канагліфлозин; причому канагліфлозин вводять у кількості приблизно 100 мг на добу; і (b) фентермін; при цьому фентермін вводять у кількості приблизно 15 мг на добу.

В одному варіанті втілення цей винахід стосується способів лікування, затримки, уповільнення прогресування або профілактики ожиріння й пов'язаних з ожирінням порушень, які включають введення суб'єктові, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості комбінованого лікарського засобу, що містить: (а) канагліфлозин; причому канагліфлозин вводять у кількості приблизно 100 мг на добу; і (b) фентермін; при цьому фентермін вводять у кількості приблизно 30 мг на добу.

В одному варіанті втілення цей винахід стосується способів лікування, затримки, уповільнення прогресування або профілактики ожиріння й пов'язаних з ожирінням порушень, які включають введення суб'єктові, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості

фентермін вводять у кількості приблизно 15 мг. В іншому варіанті втілення цього винаходу фентермін вводять у кількості приблизно 30 мг. В іншому варіанті втілення цього винаходу фентермін вводять у кількості приблизно 37,5 мг.

В іншому варіанті втілення цього винаходу фентермін вводять у кількості приблизно 3,75 мг, приблизно 7,5 мг, приблизно 15 мг, приблизно 30 мг або приблизно 37,5 мг. В іншому варіанті втілення цього винаходу фентермін вводять у кількості приблизно 3,75 мг, приблизно 7,5 мг або приблизно 15 мг. В іншому варіанті втілення цього винаходу фентермін вводять у кількості приблизно 7,5 мг або приблизно 15 мг.

В одному варіанті втілення комбінований лікарський засіб містить канагліфлозин у кількості приблизно 100 мг і фентермін у кількості приблизно 3,75 мг, і його вводять принаймні один раз на добу (переважно один раз на добу). В іншому варіанті втілення комбінований лікарський засіб містить канагліфлозин у кількості приблизно 100 мг і фентермін у кількості приблизно 7,5 мг, і його вводять принаймні один раз на добу (переважно один раз на добу). В одному варіанті втілення комбінований лікарський засіб містить канагліфлозин у кількості приблизно 100 мг і фентермін у кількості приблизно 15 мг, і його вводять принаймні один раз на добу (переважно один раз на добу). В одному варіанті втілення комбінований лікарський засіб містить канагліфлозин у кількості приблизно 100 мг і фентермін у кількості приблизно 30 мг, і його вводять принаймні один раз на добу (переважно один раз на добу). В одному варіанті втілення комбінований лікарський засіб містить канагліфлозин у кількості приблизно 100 мг і фентермін у кількості приблизно 37,5 мг, і його вводять принаймні один раз на добу (переважно один раз на добу).

В одному варіанті втілення комбінований лікарський засіб містить канагліфлозин у кількості приблизно 300 мг і фентермін у кількості приблизно 3,75 мг, і його вводять принаймні один раз на добу (переважно один раз на добу). В іншому варіанті втілення комбінований лікарський засіб містить канагліфлозин у кількості приблизно 300 мг і фентермін у кількості приблизно 7,5 мг, і його вводять принаймні один раз на добу (переважно один раз на добу). В одному варіанті втілення комбінований лікарський засіб містить канагліфлозин у кількості приблизно 300 мг і фентермін у кількості приблизно 15 мг, і його вводять принаймні один раз на добу (переважно один раз на добу). В одному варіанті втілення комбінований лікарський засіб містить канагліфлозин у кількості приблизно 300 мг і фентермін у кількості приблизно 30 мг, і його вводять принаймні один раз на добу (переважно один раз на добу). В одному варіанті втілення комбінований лікарський засіб містить канагліфлозин у кількості приблизно 300 мг і фентермін у кількості приблизно 37,5 мг, і його вводять принаймні один раз на добу (переважно один раз на добу).

Ілюстрацією винаходу є фармацевтична композиція, яка містить: (а) канагліфлозин; причому канагліфлозин вводять у кількості в діапазоні від приблизно 50 мг до приблизно 500 мг на добу (переважно в кількості в діапазоні від приблизно 50 мг до приблизно 300 мг, більш переважно в кількості приблизно 50 мг, приблизно 100 мг або приблизно 300 мг); (b) фентермін; причому фентермін вводять у кількості в діапазоні від приблизно 3,75 мг до приблизно 50 мг на добу (переважно в кількості в діапазоні від приблизно 3,75 мг до приблизно 37,5 мг, більш переважно в кількості приблизно 3,75 мг, приблизно 7,5 мг, приблизно 15 мг, приблизно 30 мг або приблизно 37,5 мг); і (c) фармацевтично прийнятний носій.

Ілюстрацією винаходу є фармацевтична композиція, отримана шляхом змішування таких сполук, як: (а) канагліфлозин; причому канагліфлозин вводять у кількості в діапазоні від приблизно 50 мг до приблизно 500 мг на добу (переважно в кількості в діапазоні від приблизно 50 мг до приблизно 300 мг, більш переважно в кількості приблизно 50 мг, приблизно 100 мг або приблизно 300 мг); (b) фентермін; причому фентермін вводять у кількості в діапазоні від приблизно 3,75 мг до приблизно 50 мг на добу (переважно в кількості в діапазоні від приблизно 3,75 мг до приблизно 37,5 мг, більш переважно в кількості приблизно 37,5 мг, приблизно 7,5 мг, приблизно 15 мг, приблизно 30 мг або приблизно 37,5 мг); і (c) фармацевтично прийнятний носій. Ілюстрацією винаходу є спосіб отримання фармацевтичної композиції, який включає змішування продукту, отриманого відповідно до описаного в даному документі способу, і фармацевтично прийнятного носія.

Прикладом винаходу є способи лікування, затримки, уповільнення прогресування й/або профілактики ожиріння й пов'язаних з ожирінням порушень, які включають введення суб'єктові, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості будь-якої з фармацевтичних композицій, описаних у цьому документі.

В іншому варіанті втілення цей винахід стосується композиції, що містить: (а) канагліфлозин; причому канагліфлозин вводять у кількості в діапазоні від приблизно 50 мг до приблизно 500 мг на добу (переважно в кількості в діапазоні від 50 мг до приблизно 300 мг, більш переважно в

кількості приблизно 50 мг, приблизно 100 мг або приблизно 300 мг); (b) фентермін; причому фентермін вводять у кількості в діапазоні від приблизно 37,5 мг до приблизно 50 мг на добу (переважно в кількості в діапазоні від приблизно 3,75 мг до приблизно 37,5 мг, більш переважно в кількості приблизно 3,75 мг, приблизно 7,5 мг, приблизно 15 мг, приблизно 30 мг або

5

приблизно 37,5 мг); і (c) фармацевтично прийнятний носій; для лікування, затримки, уповільнення прогресування й/або профілактики ожиріння й пов'язаних з ожирінням порушень.

Детальний опис винаходу

Цей винахід стосується способів лікування, затримки, уповільнення прогресування й/або профілактики ожиріння й пов'язаних з ожирінням порушень (включно з метаболічними порушеннями, такими як переддіабет, цукровий діабет 2 типу, синдром X тощо, порушення з боку нирок або жирової дистрофії печінки, наприклад НАСГ, НАЖХП тощо, серцево-судинні події (або MACE), апное уві сні тощо), які включають введення суб'єктові, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості комбінованого лікарського засобу, що містить:

10

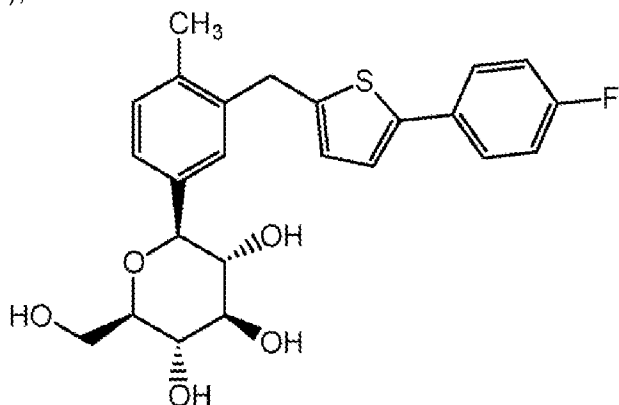
(a) канагліфлозин (переважно кристалічну форму напівгідрату канагліфлозину); причому канагліфлозин вводять у кількості в діапазоні від приблизно 50 мг до приблизно 500 мг на добу (переважно в кількості в діапазоні від приблизно 50 мг до приблизно 300 мг, більш переважно в кількості приблизно 50 мг, приблизно 100 мг або приблизно 300 мг); і

15

(b) фентермін (переважно гідрохлорид фентерміну); причому фентермін вводять у кількості в діапазоні від приблизно 3,75 мг до приблизно 50 мг на добу (переважно в кількості в діапазоні від приблизно 3,75 до приблизно 37,5 мг, більш переважно в кількості приблизно 3,75 мг, приблизно 7,5 мг, приблизно 15 мг, приблизно 30 мг або приблизно 37,5 мг).

20

Якщо не вказано інше, у цьому документі термін "канагліфлозин" означає сполуку формули (I-X);



(I-X),

25

також відому як (1S)-1,5-ангідро-1-[3-[[5-(4-фторфеніл)-2-тієніл]метил]-4-метилфеніл]-D-глюцитол, або кристалічну форму напівгідрату сполуки формули (I-X). Сполука формули (I-X) проявляє інгібуючу активність щодо натрій-залежного переносника глюкози, такого як, наприклад, SGLT2; і може бути отримана згідно зі способом, описаним у публікації патенту США № US 2005/0233988 A1 авторів Nomura, S. et al., опублікованій 20 жовтня 2005 р., включеній у

30

цей документ шляхом посилання. У цьому документі термін "канагліфлозин" додатково включає суміш стереоізомерів або будь-який чистий або по суті чистий ізомер. Крім того, термін "канагліфлозин" включає його внутрішньомолекулярну сіль, гідрат, сольват або поліморф. У деяких варіантах втілення термін "канагліфлозин" означає кристалічну форму напівгідрату сполуки формули (I-X), як описано в

35

WO 2008/069327, опис якого в повному обсязі включений у цей документ шляхом посилання. Термін "фентермін" у цьому документі означає 2-метил-1-фенілпропан-2-амін і його фармацевтично прийнятні солі, переважно гідрохлорид фентерміну. Фентермін являє собою симпатоміметичний амін для пригнічення апетиту, який рекомендовано для короткотривалого застосування як доповнення в режимі зниження маси тіла (включно з фізичними вправами, модифікацією поведінки й обмеженням калорійності) під час лікування ожиріння. Фентермін схвалено до застосування як засіб для пригнічення апетиту й призначається як таблетка для схуднення; його призначають пацієнтам з ожирінням і пацієнтам, які вважаються такими, що мають медичний ризик через надмірну масу тіла. Існують різні торгові марки фентерміну, і

40

добавки з ним доступні в продажу у вигляді таблеток, капсул і напоїв, зокрема VITES, ADIPED, ADIPEX-P, SUPRENZA, IONAMIN і QSYMIA (комбінований лікарський засіб із топіраматом), які випускаються в різних дозах, включаючи дози 15 мг, 30 мг і 37,5 мг.

45

У певних переважних варіантах втілення доза фентерміну (у мг) означає кількість вільної основи фентерміну або еквівалента вільної основи фентерміну (якщо фентермін присутній у

формі його фармацевтично прийнятної солі, такої як, наприклад, гідрохлорид фентерміну), яку вводять або яка присутня у фармацевтичній композиції.

Термін "індекс маси тіла" або "ІМТ" пацієнта-людини означає масу тіла в кілограмах, розділену на зріст у метрах у квадраті, і одиницями виміру ІМТ є $\text{кг}/\text{м}^2$. Термін "надмірна маса тіла" означає стан, у якому дорослий індивідум європейського походження має ІМТ, який дорівнює або перевищує $25 \text{ кг}/\text{м}^2$ і є меншим ніж $30 \text{ кг}/\text{м}^2$. У суб'єктів азіатського походження термін "надмірна маса тіла" означає стан, у якому дорослий індивідум має ІМТ, який дорівнює або перевищує $23 \text{ кг}/\text{м}^2$ і є меншим ніж $25 \text{ кг}/\text{м}^2$. Терміни "надмірна маса тіла" й "передожиріння" використовуються взаємозамінно.

Термін "ожиріння" означає стан, у якому дорослий індивідум європейського походження має ІМТ, який дорівнює або перевищує $30 \text{ кг}/\text{м}^2$. Відповідно до визначення ВООЗ термін "ожиріння" класифікують у такий спосіб: термін "ожиріння I класу" означає стан, у якому ІМТ дорівнює або перевищує $30 \text{ кг}/\text{м}^2$, але є меншим ніж $35 \text{ кг}/\text{м}^2$; термін "ожиріння II класу" означає стан, у якому ІМТ дорівнює або перевищує $35 \text{ кг}/\text{м}^2$, але є меншим ніж $40 \text{ кг}/\text{м}^2$; термін "ожиріння III класу" означає стан, у якому ІМТ дорівнює або перевищує $40 \text{ кг}/\text{м}^2$. У суб'єктів азіатського походження термін "ожиріння" означає стан, у якому дорослий індивідум має ІМТ, який дорівнює або перевищує $25 \text{ кг}/\text{м}^2$. Ожиріння у людей азіатського походження додатково класифікують у такий спосіб: термін "ожиріння I класу" означає стан, у якому ІМТ дорівнює або перевищує $25 \text{ кг}/\text{м}^2$, але є меншим ніж $30 \text{ кг}/\text{м}^2$; термін "ожиріння II класу" означає стан, у якому ІМТ дорівнює або перевищує $30 \text{ кг}/\text{м}^2$.

Термін "вісцеральне ожиріння" означає стан, у якому співвідношення окружності талії до окружності стегон дорівнює або перевищує 1,0 у чоловіків і 0,8 у жінок. Такий показник означає ризик розвитку резистентності до інсуліну й переддіабету. Термін "абдомінальне ожиріння" зазвичай означає стан, у якому окружність талії становить $> 102 \text{ см}$ або 40 дюймів у чоловіків і $> 94 \text{ см}$ або 35 дюймів у жінок (для нормальних діапазонів популяцій, див., наприклад, "Joint scientific statement (IDF, NHLBI, AHA, WHO, IAS, IASO). Circulation 2009; 120:1640-1645").

Термін "морбідне ожиріння" у цьому документі означає стан, у якому індивідум європейського походження має ІМТ > 40 або має ІМТ > 35 і супутнє захворювання, таке як цукровий діабет або гіпертензія (див. World Health Organization. Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic: Report on a WHO Consultation. World Health Organ Tech Rep Ser. 2000; 894: i-xii, 1-253).

Термін "еуглікемія" означає стан, у якому концентрація глюкози в крові суб'єкта натщесерце перебуває в межах нормального діапазону, більш ніж $70 \text{ мг}/\text{дл}$ ($3,89 \text{ ммоль}/\text{л}$) і менш ніж $100 \text{ мг}/\text{дл}$ ($5,6 \text{ ммоль}/\text{л}$), а концентрація глюкози через 2 год. після прийому їжі становить менш ніж $140 \text{ мг}/\text{дл}$.

Термін "гіперглікемія" означає стан, у якому концентрація глюкози в крові суб'єкта натщесерце перевищує межу нормального діапазону, становить більш ніж $100 \text{ мг}/\text{дл}$ ($5,6 \text{ ммоль}/\text{л}$).

Термін "гіпоглікемія" означає стан, у якому концентрація глюкози в крові суб'єкта є нижчою, ніж межа нормального діапазону, зокрема нижчою ніж $70 \text{ мг}/\text{дл}$ ($3,89 \text{ ммоль}/\text{л}$).

Термін "гіперглікемія після прийому їжі" означає стан, у якому концентрація глюкози в крові або концентрація глюкози в сироватці суб'єкта через 2 години після прийому їжі перевищує $200 \text{ мг}/\text{дл}$ ($11,11 \text{ ммоль}/\text{л}$).

Термін "порушений рівень глюкози в крові натщесерце" або "ПГН" означає стан, у якому концентрація глюкози в крові суб'єкта натщесерце або концентрація глюкози в сироватці суб'єкта натщесерце перебуває в діапазоні від 100 до $125 \text{ мг}/\text{дл}$ (тобто від $5,6$ до $6,9 \text{ ммоль}/\text{л}$). У суб'єкта з "нормальним рівнем глюкози натщесерце" концентрація глюкози натщесерце становить менш ніж $100 \text{ мг}/\text{дл}$, тобто менш ніж $5,6 \text{ ммоль}/\text{л}$.

Термін "порушення толерантності до глюкози" або "ПТГ" означає стан, у якому концентрація глюкози в крові або концентрація глюкози в сироватці суб'єкта через 2 години після прийому їжі перевищує $140 \text{ мг}/\text{дл}$ ($7,78 \text{ ммоль}/\text{л}$) і становить менш ніж $200 \text{ мг}/\text{дл}$ ($11,11 \text{ ммоль}/\text{л}$). Аномальну толерантність до глюкози, тобто концентрацію глюкози в крові або сироватці через 2 години після прийому їжі, можна вимірювати за рівнем цукру в крові в мг глюкози на дл плазми через 2 години після прийому натщесерце 75 г глюкози. У суб'єкта з "нормальною толерантністю до глюкози" концентрація глюкози в крові або концентрація глюкози в сироватці через 2 години після прийому їжі становить менш ніж $140 \text{ мг}/\text{дл}$ ($7,78 \text{ ммоль}/\text{л}$).

Термін "гіперінсулінемія" означає стан, у якому в суб'єкта з резистентністю до інсуліну, з еуглікемією або за її відсутності, концентрація інсуліну натщесерце або після прийому їжі в сироватці або плазмі піднімається вище рівня, який спостерігається у нормальних худорлявих

індивідуумів без резистентності до інсуліну, у яких співвідношення окружності талії до окружності стегон становить $< 1,0$ (у чоловіків) або $< 0,8$ (у жінок.).

Термін "резистентність до інсуліну" означає стан, у якому для збереження еуглікемічного стану необхідна надлишкова кількість циркулюючого в кровотоці інсуліну порівняно з нормальною відповіддю на надходження глюкози (Ford E S, et al. JAMA. (2002) 287:356-9). Спосіб визначення резистентності до інсуліну є еуглікемічний гіперінсулінемічний клемп-тест. Співвідношення інсуліну й глюкози визначають за допомогою методики спільної інфузії інсуліну й глюкози. Було визначено, що резистентність до інсуліну спостерігається, якщо абсорбція глюкози є нижчою ніж 25-й процентилю у основній досліджуваній популяції (визначення ВООЗ). Менш трудомісткими у порівнянні з клемп-тестом є способи так званих мінімальних моделей, у яких під час проведення внутрішньовенного тесту толерантності до глюкози концентрацію глюкози й інсуліну в крові вимірюють через постійні інтервали часу й отримані дані використовують для розрахунку показника резистентності до інсуліну. Такий спосіб не дозволяє розрізнити печінкову й периферійну резистентність до інсуліну.

Як правило, у щоденній клінічній практиці для оцінки резистентності до інсуліну використовують інші параметри. Переважно, наприклад, використовують визначення у пацієнтів концентрації тригліцеридів, оскільки підвищені рівні тригліцеридів значуще корелюють із наявністю резистентності до інсуліну.

Пацієнти, схильні до розвитку ПТГ, або ПГН, або цукрового діабету 2 типу, є пацієнтами, які мають еуглікемію з гіперінсулінемією, і вони за визначенням мають резистентність до інсуліну. Типовий пацієнт із резистентністю до інсуліну зазвичай має надмірну масу тіла або ожиріння. Якщо можна виявити резистентність до інсуліну, то вона є серйозною ознакою наявності переддіабету. Таким чином, для того щоб підтримати гомеостаз глюкози, пацієнтові необхідно у 2-3 рази більше інсуліну, ніж здоровій людині, при цьому не спостерігаються жодні клінічні симптоми.

Термін "переддіабет" означає стан, у якому індивідуум має схильність до розвитку цукрового діабету 2 типу. Переддіабет розширює визначення порушення толерантності до глюкози включенням індивідуумів з рівнем глюкози в крові натщесерце в діапазоні верхньої нормальної межі 100 мг/дл (J. B. Meigs, et al. Diabetes 2003; 52:1475-1484) і гіперінсулінемією (підвищеною концентрацією інсуліну в плазмі) натщесерце. Наукова й медична основи для визначення переддіабету як серйозної загрози здоров'ю викладені в спільному висновку Американської асоціації діабету й Національного інституту діабету, захворювань травного тракту й нирок під назвою The Prevention or Delay of Type 2 Diabetes (Diabetes Care 2002; 25:742-749). Резистентність до інсуліну ймовірніше спостерігається в індивідуумів, які мають два або більше з наступних симптомів: 1) надмірна маса тіла або ожиріння, 2) високий артеріальний тиск, 3) гіперліпідемія, 4) один або більше симптомів 1-го ступеня, пов'язаних із діагнозом ПТГ, або ПГН, або цукрового діабету 2 типу.

Термін "цукровий діабет 2 типу" означає стан, у якому концентрація глюкози в крові суб'єкта або концентрація глюкози в сироватці суб'єкта натщесерце (тобто за відсутності споживання калорій протягом 8 годин) становить більш ніж 125 мг/дл (6,94 ммоль/л) за результатами вимірювання мінімум у двох незалежних випадках. Вимірювання рівнів глюкози в крові є стандартним способом звичайного лабораторного аналізу. Цукровий діабет 2 типу також означає стан, у якому під час проведення перорального тесту на толерантність до глюкози (ПТТГ) у суб'єкта рівень HbA1c дорівнює або перевищує 6,5 %, рівень глюкози в плазмі через дві години дорівнює або перевищує 200 мг/дл (11,1 ммоль/л), або випадкова концентрація глюкози дорівнює або перевищує 200 мг/дл (11,1 ммоль/л) у поєднанні з класичними симптомами гіперглікемії або гіперглікемічного кризу. За відсутності однозначної гіперглікемії, що характерно для більшості діагностичних тестів, необхідно повторити проведення діагностичного тесту на цукровий діабет, щоб виключити лабораторну помилку. Оцінку HbA1c необхідно виконувати з використанням способу, сертифікованого Національною програмою стандартизації досліджень глікованого гемоглобіну (NGSP) і стандартизованого або такого, що простежується відповідно до еталонного, аналізу дослідження Контролю перебігу цукрового діабету і його ускладнень (DCCT). Якщо виконують ПТТГ, рівень цукру в крові через 2 години після прийому 75 г глюкози натщесерце при цукровому діабеті перевищуватиме 200 мг глюкози на дл (11,1 ммоль/л) плазми. Під час проведення тесту на толерантність до глюкози пацієнт, якому виконують тест, після утримання від їжі протягом мінімум 8 годин, зазвичай після 10-12 годин, приймає перорально 75 г глюкози, і рівень цукру в крові реєструють безпосередньо перед прийомом глюкози й через 1 і 2 години після її прийому. У здорового суб'єкта рівень цукру в крові перед прийомом глюкози становить від 60 до 110 мг на дл плазми, через 1 годину після прийому глюкози - менш ніж 200 мг на дл, і через 2 години - менш ніж 140 мг на дл. Якщо через

2 години показник перебуває в діапазоні від 140 до 200 мг, вважають, що у пацієнта спостерігається аномальна толерантність до глюкози.

Термін "пізня стадія цукрового діабету 2 типу" включає пацієнтів з довготривалим цукровим діабетом, що не піддаються вторинному курсу лікування, яким показана інсулінотерапія й у яких існує потенційна можливість прогресування мікро- і макросудинних ускладнень, наприклад діабетичної нефропатії або ішемічної хвороби серця (ІХС).

Термін "цукровий діабет 1 типу" означає стан, у якому в суб'єкта за наявності аутоімунітету до бета-клітин підшлункової залози (тобто виявлення циркулюючих аутоантитіл до острівцевих клітин ["цукровий діабет 1А типу"], тобто принаймні одного з: антитіла до GAD65 [декарбоксилаза-65 глутамінової кислоти], ІСА [цитоплазма острівцевих клітин], ІА-2 [внутрішньоцитоплазматичний домен білка, подібного до тирозинфосфатази ІА-2], ZnТ8 [переносник цинку 8] або антитіла до інсуліну; або інших ознак аутоімунітету без наявності типових циркулюючих аутоантитіл [цукровий діабет 1В типу], тобто виявлених за допомогою біопсії або візуалізації підшлункової залози), концентрація глюкози в крові або концентрація глюкози в сироватці натщесерце (тобто за відсутності споживання калорій протягом 8 годин) становить більш ніж 125 мг/дл (6,94 ммоль/л). Цукровий діабет 1 типу також означає стан, у якому в суб'єкта за наявності аутоімунітету до бета-клітин підшлункової залози рівень HbA1c дорівнює або перевищує 6,5 %, рівень глюкози в плазмі через дві години дорівнює або перевищує 200 мг/дл (11,1 ммоль/л) під час проведення перорального тесту на толерантність до глюкози (ПТТГ), або випадковий рівень глюкози дорівнює або перевищує 200 мг/дл (11,1 ммоль/л) у поєднанні з класичними симптомами гіперглікемії або гіперглікемічного кризу. За відсутності однозначної гіперглікемії, що характерно для більшості діагностичних тестів, необхідно повторити проведення діагностичного тесту на цукровий діабет, щоб виключити лабораторну помилку. Вимірювання рівнів глюкози в крові є стандартним способом звичайного лабораторного аналізу. Оцінку HbA1c необхідно виконувати з використанням способу, сертифікованого Національною програмою стандартизації досліджень глікованого гемоглобіну (NGSP) і стандартизованого або такого, що простежується відповідно до еталонного, аналізу дослідження Контролю перебігу цукрового діабету і його ускладнень (DCCT). Якщо виконують ПТТГ, рівень цукру в крові через 2 години після прийому 75 г глюкози натщесерце при цукровому діабеті перевищуватиме 200 мг глюкози на дл (11,1 ммоль/л) плазми за наявності аутоімунітету до бета-клітин підшлункової залози. Під час проведення тесту на толерантність до глюкози пацієнт, якому виконують тест, після утримання від їжі протягом мінімум 8 годин, зазвичай 10-12 годин, приймає перорально 75 г глюкози, і рівень цукру в крові реєструють безпосередньо перед прийомом глюкози й через 1 і 2 години після її прийому. Зазвичай присутня генетична схильність (наприклад, HLA, INS VNTR і PTPN22), але не завжди.

Термін "MODY" (діабет дорослого типу в молодих) описує моногенну форму діабету, яка впливає відповідно до генів і розділяється на варіанти MODY, наприклад MODY 1,2,3,4 тощо.

Термін "LADA" (латентний аутоімунний діабет у дорослих) відноситься до пацієнтів, яким встановлений клінічний діагноз цукрового діабету 2 типу, але в яких виявили аутоімунітет до бета-клітин підшлункової залози.

Термін "HbA1c" відноситься до продукту неферментативної глікації ланцюга В гемоглобіну. Його визначення добре відоме фахівцям у цій галузі. Для спостереження за лікуванням цукрового діабету показник HbA1c має виключно важливе значення. Оскільки його вироблення залежить по суті від рівня цукру в крові й періоду життя еритроцитів, рівень HbA1c як "пам'ять рівня цукру в крові" відображає середні рівні цукру в крові протягом попередніх 4-6 тижнів. Пацієнти з цукровим діабетом, у яких рівень HbA1c є добре відрегульованим за допомогою інтенсивного лікування діабету (тобто становить < 6,5 % від загального гемоглобіну в зразку), значно краще захищені від діабетичної мікроангіопатії. Наприклад, монотерапія метформіном забезпечує середнє покращення показника HbA1c у пацієнта з цукровим діабетом на 1,0-1,5 %. Таке зниження показника HbA1c є недостатнім для всіх пацієнтів з цукровим діабетом для досягнення необхідного цільового діапазону HbA1c < 6,5 % і переважно < 6 %.

Термін "недостатній глікемічний контроль" або "неповноцінний глікемічний контроль" у межах цього винаходу означає стан, у якому в пацієнтів значення HbA1c перевищують 6,5 %, зокрема перевищують 7,0 %, навіть ще більш переважно перевищують 7,5 %, особливо перевищують 8 %.

Термін "метаболічний синдром", який також називають "синдромом Х" (якщо використовують у контексті метаболічного порушення) і який також називають "дисметаболічним синдромом", являє собою комплекс синдромів, основною характеристикою якого є резистентність до інсуліну (Laaksonen D E, et al. Am J Epidemiol 2002; 156:1070-7). Відповідно до рекомендацій АТІ ІІІ/НСЕР (Виконавче резюме третього звіту Національної

освітньої програми з холестерину (NCEP) групи експертів з виявлення, оцінки й лікування високого рівня холестерину в крові у дорослих (Група III лікування дорослих) JAMA: Journal of the American Medical Association (2001) 285:2486-2497), діагноз метаболічного синдрому встановлюють за наявності трьох або більше з наступних факторів ризику:

1. абдомінального ожиріння, визначеного як окружність талії більш ніж приблизно 102 см або 40 дюймів у чоловіків і більш ніж приблизно 94 см або 35 дюймів у жінок;
2. рівня тригліцеридів, який дорівнює або перевищує приблизно 150 мг/дл;
3. рівня холестерину ЛПВЩ, який нижчий ніж приблизно 40 мг/дл у чоловіків, і нижчий ніж приблизно 50 мг/дл у жінок;
4. артеріального тиску, який дорівнює або перевищує приблизно 17/11 кПа (130/85 мм рт. ст.) (САТ дорівнює або перевищує приблизно 130 або ДАТ дорівнює або перевищує приблизно 85);
5. рівня глюкози в крові натщесерце, який дорівнює або перевищує приблизно 100 мг/дл.

Відповідно до звичайно використовуваного визначення гіпертензії діагностують, якщо систолічний артеріальний тиск (САТ) перевищує значення 19 кПа (140 мм рт. ст.), а діастолічний артеріальний тиск (ДАТ) перевищує значення 12 кПа (90 мм рт. ст.). Якщо пацієнт страждає від проявів цукрового діабету, останнім часом рекомендується знижувати систолічний артеріальний тиск до рівня нижче 17 кПа (130 мм рт. ст.), а діастолічний артеріальний тиск рекомендується знижувати до рівня нижче 11 кПа (80 мм рт. ст.).

Визначення NODAT (цукрового діабету, що розвинувся після трансплантації органа) і ПТМС (посттрансплантаційного метаболічного синдрому) точно відповідають діагностичним критеріям цукрового діабету 2 типу, установленим Американською асоціацією діабету й Міжнародною федерацією діабету (IDF), а також Американською асоціацією кардіологів/Національним інститутом серця, легенів і крові щодо метаболічного синдрому. NODAT і/або ПТМС пов'язані з підвищеним ризиком мікро- і макросудинних захворювань і подій, відторгнення трансплантата, інфекції й смерті. Низку прогностичних факторів можна розглядати як потенційні фактори ризику, пов'язані з NODAT і/або ПТМС, включаючи такі фактори, як старший вік пацієнта перед трансплантацією, чоловіча стать, високий індекс маси тіла перед трансплантацією, цукровий діабет перед трансплантацією й терапія імунодепресантами.

Термін "гестаційний діабет" (діабет вагітних) означає форму діабету, що розвивається протягом вагітності й зазвичай зникає відразу після пологів. Гестаційний діабет діагностують за даними скринінгового тесту, який виконують у період з 24-го до 28-го тижнів вагітності, але який можна робити в будь-який час протягом вагітності, особливо якщо раніше вже встановлювали діагноз гестаційного діабету. Зазвичай це простий аналіз вимірювання рівня цукру в крові, наприклад, через одну годину після введення 50 г розчину глюкози. Якщо через 1 год. після введення рівень цукру перевищує 140 мг/дл, підозрюють гестаційний діабет. Остаточне підтвердження можна отримати після проведення стандартного тесту на толерантність до глюкози, наприклад з прийомом 75 г глюкози; що також слугує як діагностичний тест за відсутності проби з навантаженням 50 г.

Якщо не вказано інше, у цьому документі термін "пов'язане з ожирінням порушення" означає будь-яке захворювання, порушення або стан, які характеризуються надмірною масою тіла, або будь-яке захворювання, порушення або стан, які через надмірну масу тіла загострюються, посилюються, або прогресування яких прискорюється. Термін також включає будь-яке захворювання, порушення або стан, де внаслідок надмірної маси тіла спостерігається загострення, посилення або прискорене прогресування принаймні одного симптому або прояву вказаного захворювання, порушення або стану. Відповідні приклади пов'язаних з ожирінням порушень включають, серед іншого:

(а) надмірну масу тіла або ожиріння;

(б) метаболічні порушення, такі як переддіабет, порушена толерантність до перорально введеної глюкози, порушений рівень глюкози в крові натщесерце, резистентність до інсуліну, цукровий діабет 1 типу, цукровий діабет 2 типу, діабет дорослого типу в молодих (MODY), латентний аутоімунний діабет у дорослих (LADA), NODAT, гестаційний діабет, гіперглікемія, гіперглікемія після прийому їжі, гіперінсулінемія, недостатній глікемічний контроль (або неповноцінний глікемічний контроль) і синдром X (також відомий як метаболічний синдром) тощо;

(с) порушення з боку нирок або жирову дистрофію печінки (такі як, наприклад, алкогольна проста жирова дистрофія печінки, алкогольний стеатогепатит (АСГ), алкогольний фіброз печінки, алкогольний цироз печінки, неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП), неалкогольна проста жирова дистрофія печінки, неалкогольний стеатогепатит (НАСГ), неалкогольний фіброз печінки й неалкогольний цироз печінки, гіперфільтраційна діабетична

нефропатія, ниркова гіперфільтрація, клубочкова гіперфільтрація, гіперфільтрація алотрансплантата нирок, компенсаторна гіперфільтрація, гіперфільтраційне хронічне захворювання нирок, гіперфільтраційна гостра ниркова недостатність, мікроальбумінурія (підвищені рівні альбуміну в сечі), макроальбумінурія, підвищені рівні альбуміну в сечі, підвищене співвідношення альбумін/креатинін (САК), хронічне захворювання нирок (ХЗН), гостра ниркова недостатність (ГНН) тощо;

(d) MACE або серцево-судинні події (такі як інфаркт міокарда, нестабільна стенокардія, смерть від серцево-судинної патології, реваскуляризація, летальне/нелетальне гостре порушення мозкового кровообігу, периферична артеріопатія, аортальна подія, госпіталізація з приводу застійної серцевої недостатності тощо);

і (e) порушення сну (наприклад, апное уві сні тощо).

Термін "суб'єкт" у цьому документі стосується тварини, переважно ссавця, найпереважніше людини, яка є об'єктом лікування, спостереження або дослідження.

У певних варіантах втілення цього винаходу суб'єкт має надмірну масу тіла або ожиріння. У додаткових варіантах втілення цього винаходу суб'єкт має надмірну масу тіла або ожиріння, і йому було встановлено діагноз, або спостерігається принаймні один симптом пов'язаного з ожирінням порушення. У додаткових варіантах втілення цього винаходу суб'єкт має вимірний або визначений ІМТ, що перевищує або дорівнює приблизно 25 кг/м², переважно перевищує або дорівнює приблизно 30 кг/м².

У певних варіантах втілення цього винаходу у суб'єкта є цукровий діабет. У певних варіантах втілення цього винаходу у суб'єкта є переддіабет. У певних варіантах втілення цього винаходу у суб'єкта немає цукрового діабету.

Якщо не вказано інше, у цьому документі терміни "лікування", "лікувати" тощо включають лікування й догляд за суб'єктом або пацієнтом (переважно ссавцем, більш переважно людиною) з метою боротьби із захворюванням, станом або порушенням. Терміни "лікування" й "лікувати" включають введення сполуки (сполук) або фармацевтичної (-их) композиції (-ій), як описано в цьому документі, для (a) полегшення одного або більше симптомів або ускладнень захворювання, стану або порушення; (b) запобігання початку одного або більше симптомів або ускладнень захворювання, стану або порушення; і/або (c) ліквідацію одного або більше симптомів або ускладнень захворювання, стану або порушення.

Якщо не вказано інше, у цьому документі терміни "затримка прогресування" й "уповільнення прогресування" включають (a) затримку або уповільнення розвитку одного або більше симптомів або ускладнень захворювання, стану або порушення; (b) затримку або уповільнення розвитку одного або більше нових/додаткових симптомів або ускладнень захворювання, стану або порушення; і/або (c) затримку або уповільнення прогресування захворювання, стану або порушення до пізнішої стадії або серйознішої форми зазначеного захворювання, стану або порушення.

Якщо не вказано інше, у цьому документі терміни "профілактика" й "запобігання" включають (a) зменшення частоти одного або більше симптомів; (b) зменшення тяжкості одного або більше симптомів; (c) затримку, уповільнення або уникнення розвитку одного або більше додаткових симптомів; і/або (d) затримку, уповільнення або уникнення розвитку захворювання, стану або порушення до пізнішої стадії або серйознішої форми.

Фахівцям у цій галузі буде зрозуміло, що там, де цей винахід відноситься до способів профілактики, суб'єкт, який цього потребує (тобто суб'єкт, який потребує профілактики), включає будь-якого суб'єкта або будь-якого пацієнта (переважно ссавця, більш переважно людину), який переніс або у якого спостерігався принаймні один симптом порушення, захворювання або стану, що потребує профілактики. Суб'єкт, який цього потребує, може, крім того, бути суб'єктом (переважно ссавцем, більш переважно людиною), який не переніс будь-які симптоми порушення, захворювання або стану, що потребує профілактики, але які були визнані лікарем, клініцистом або іншим медичним працівником такими, що мають ризик розвитку вказаного порушення, захворювання або стану. Наприклад, може вважатися, що у суб'єкта є ризик розвитку порушення, захворювання або стану (і, отже, він потребує профілактики або профілактичного лікування), що витікає з історії хвороби суб'єкта, включаючи, серед іншого, сімейний анамнез, схильність, існуючі (супутні) порушення або стани, генетичне тестування тощо.

Термін "терапевтично ефективна кількість" у цьому документі означає таку кількість активної сполуки або фармацевтичного агента, яка викликає біологічну або медичну відповідь у тканинній системі тварини або людини, очікувану дослідником, ветеринаром, лікарем або іншим клініцистом, яка включає полегшення симптомів захворювання або порушення, що лікується.

У випадках, коли цей винахід стосується комбінованого лікарського засобу або комбінованої терапії, який включає введення (а) канагліфлозину й (b) фентерміну, "терапевтично ефективна кількість" означає, що кількість агентів для комбінації беруть разом так, що комбінований ефект викликає необхідну біологічну або лікувальну відповідь. Наприклад, терапевтично ефективна кількість комбінованого лікарського засобу, що включає введення (а) канагліфлозину й (b) фентерміну, буде кількістю (а) канагліфлозину й кількістю (b) фентерміну, які під час введення разом або послідовно мають комбінований вплив, який є терапевтично ефективним. Крім того, фахівцям у цій галузі зрозуміло, що у випадку комбінованого лікарського засобу або комбінованої терапії з терапевтично ефективною кількістю, як у прикладі, наведеному вище, кількість (а) канагліфлозину) й/або кількість (b) фентерміну окремо може бути або може не бути терапевтично ефективною.

У цьому документі терміни "комбінований лікарський засіб" і "комбінована терапія" означають лікування суб'єкта, який цього потребує, шляхом введення (а) канагліфлозину й (b) фентерміну, причому (а) канагліфлозин і (b) фентермін вводять будь-якими відповідними способами одночасно, послідовно, окремо або в одній фармацевтичній композиції (так, що канагліфлозин і фентермін певною мірою одночасно присутні в організмі суб'єкта). Коли (а) канагліфлозин і (b) фентермін вводять у окремих лікарських формах, кількість введених за добу доз кожної сполуки може бути однаковою або різною. Можна вводити (а) канагліфлозин і (b) фентермін одним або різними шляхами введення. Приклади відповідних способів введення включають, серед іншого, пероральний, внутрішньовенний (в/в), внутрішньом'язовий (в/м), підшкірний (п/ш), трансдермальний і ректальний. Можна також вводити (а) канагліфлозин і (b) фентермін безпосередньо в нервову систему, включаючи, серед іншого, інтрацеребральний, інтравентрикулярний, інтрацеребровентрикулярний, інтратекальний, інтрацистернальний, інтраспінальний і/або периспінальний шляхи введення з використанням для доставки внутрішньочерепних або внутрішньохребетних голок і/або катетерів з насосними пристроями або без них. Можна вводити (а) канагліфлозин і (b) фентермін відповідно до схеми одночасного або переміжного введення, в один і той самий або в різний час протягом курсу терапії, одночасно в розділених або єдиних формах.

Цей винахід стосується комбінованої терапії або комбінованого лікарського засобу, які описані в цьому документі. Комбінована терапія або комбінований лікарський засіб є переважними, оскільки в деяких випадках спільне введення активних інгредієнтів дозволяє досягти терапевтичного ефекту, який перевищує терапевтичний ефект, що досягається після введення тільки одного терапевтичного агента.

У певних варіантах втілення спільне введення (комбінована терапія або комбінований лікарський засіб) двох або більше терапевтичних агентів дозволяє досягти терапевтичного ефекту, який перевищує терапевтичний ефект, що досягається після введення тільки одного терапевтичного агента. У такому випадку терапевтичний ефект одного терапевтичного агента збільшується за рахунок спільного введення іншого терапевтичного агента. У певних варіантах втілення спільне введення двох або більше терапевтичних агентів дозволяє досягти терапевтичного ефекту, який приблизно дорівнює сумі терапевтичних ефектів, досягнутих за допомогою введення кожного терапевтичного агента окремо. У цих варіантах втілення терапевтичні засоби в комбінації називають "адитивними". У певних варіантах втілення спільне введення двох або більше терапевтичних агентів дозволяє досягти синергетичного ефекту, тобто терапевтичного ефекту, який перевищує суму терапевтичних ефектів окремих компонентів комбінації.

У певних варіантах втілення терапевтичні агенти вводять в одній лікарській формі, де кожен окремий терапевтичний агент ізольований від іншого (-их) терапевтичного (-их) агента (-ів). Складання рецептури лікарських форм таким чином допомагає підтримувати структурну цілісність потенційно реакційноздатних терапевтичних агентів до їхнього введення. Композиція такого типу може бути корисна під час виробництва й для тривалого зберігання лікарської форми. У певних варіантах втілення терапевтичні агенти можуть містити сегреговані області або окремі каплетти тощо, розташовані всередині капсули. У певних варіантах втілення терапевтичні агенти надаються в ізольованих шарах, що містяться в таблетці.

Альтернативно, терапевтичні агенти можна вводити як окремі композиції, тобто як окремі таблетки або розчини. Один або більше активних агентів можна вводити одночасно з іншим (-и) активним (-и) агентом (-ами), або активні агенти можна вводити з перервами. Тривалість часу між введенням терапевтичних агентів можна коригувати для досягнення бажаного терапевтичного ефекту. У деяких випадках один або більше терапевтичних агентів можна вводити лише через декілька хвилин (наприклад, приблизно через 1, 2, 5, 10, 30 або 60 хв.) після введення іншого (інших) терапевтичного (-их) агента (-ів). Альтернативно, один або

більше терапевтичних агентів можна вводити через декілька годин (наприклад, приблизно 2, 4, 6, 10, 12, 24 або 36 год.) після введення іншого (інших) терапевтичного (-их) агента (-ів). У певних варіантах втілення перевагою може бути введення більш ніж однієї дози одного або більше терапевтичних агентів між введеннями решти терапевтичного (-их) агента (-ів).
 5 Наприклад, один терапевтичний агент можна вводити через 2 години, а потім знову через 10 годин після введення іншого (інших) терапевтичного (-их) агента (-ів). Важливо відзначити, що терапевтичний ефект кожного активного інгредієнта перекриває принаймні частину тривалості дії кожного терапевтичного агента так, що загальний терапевтичний ефект комбінованої терапії частково пояснюється комбінованим або синергетичним ефектами комбінованої терапії.

10 Оскільки в комбінованій терапії використовуються разом два або більше різних активних агентів, необхідно враховувати ефективність кожного агента й ефекти взаємного впливу, які досягаються під час їх спільного використання. Важливо відзначити, що фахівець середнього рівня в цій галузі, який володіє перевагою цього винаходу, також здатний визначити діапазони доз і оптимальні дози для конкретного ссавця.

15 Термін "синергетичний" стосується комбінації, яка є більш ефективною, ніж адитивні ефекти будь-яких двох або більше окремих агентів. Синергетичний ефект дозволяє ефективно лікувати захворювання, порушення або стан, використовуючи менші кількості (دوزи) окремих терапевтичних засобів. Більш низькі дози ведуть до зниження токсичності без зниження ефективності. Крім того, синергетичний ефект може привести до підвищення ефективності.
 20 Нарешті, синергізм може привести до покращеного запобігання або зменшення захворювання порівняно з будь-яким окремим терапевтичним засобом.

Комбінована терапія може дозволити використовувати продукт із більш низькими дозами першого терапевтичного агента або другого терапевтичного агента (що називається в цьому документі "очевидний односторонній синергізм") або з більш низькими дозами обох
 25 терапевтичних агентів (що називається в цьому документі "двосторонній синергізм") порівняно з дозами, які зазвичай потрібні, коли кожен із лікарських засобів використовується в монотерапії. У певних варіантах втілення синергізм, що спостерігається між одним або більше терапевтичними агентами й рештою терапевтичного (-их) агента (-ів), є таким, що доза одного з терапевтичних агентів (за умови введення без дози інших терапевтичних агентів) буде субтерапевтичною.
 30

Терміни "збільшення" або "збільшує" стосуються комбінацій, у яких одна зі сполук підвищує або посилює терапевтичні ефекти іншої сполуки або сполук, які вводять пацієнтові. У деяких випадках збільшення може приводити до покращення ефективності, переносимості або безпеки, або будь-якої комбінації зазначених параметрів конкретного терапевтичного засобу.

35 У певних варіантах втілення цей винахід стосується фармацевтичної композиції, яка містить терапевтично ефективну дозу одного або більше терапевтичних агентів разом із дозою іншого терапевтичного агента, ефективною для збільшення терапевтичного ефекту одного або більше терапевтичних агентів. В інших варіантах втілення цей винахід стосується способів збільшення в пацієнта терапевтичного ефекту одного або більше терапевтичних агентів завдяки введенню
 40 пацієнтові іншого терапевтичного агента.

У певних варіантах втілення винахід частково стосується синергетичних комбінацій одного або більше терапевтичних агентів у кількості, достатній для надання терапевтичного ефекту разом з рештою терапевтичного (их) агента (-ів). Наприклад, у деяких варіантах втілення досягається терапевтичний ефект, який принаймні приблизно у 2 (або принаймні в приблизно 4,
 45 6, 8 або 10) рази перевищує ефект, отриманий за використання дози одного або більше терапевтичних агентів під час монотерапії. У певних варіантах втілення синергетична комбінація забезпечує терапевтичний ефект, який приблизно в 20, 30 або 40 разів перевищує ефект, отриманий за використання дози одного або більше терапевтичних агентів під час монотерапії. У таких варіантах втілення синергетичні комбінації демонструють ефект, який називається в цьому документі "очевидний односторонній синергізм", що означає, що доза решти терапевтичного (-их) агента (-ів) синергетично посилює ефект одного або більше терапевтичних агентів, але доза одного або більше терапевтичних агентів не демонструє істотного посилення ефекту решти терапевтичного (-их) агента (-ів).
 50

У певних варіантах втілення комбінація активних агентів демонструє двосторонній
 55 синергізм, що означає, що другий терапевтичний агент посилює ефект першого терапевтичного агента, а перший терапевтичний агент посилює ефект другого терапевтичного агента. Таким чином, інші варіанти втілення цього винаходу стосуються комбінації другого терапевтичного агента й першого терапевтичного агента, у якій дозу кожного лікарського засобу знижено завдяки синергізму між лікарськими засобами, і при цьому покращується терапевтичний ефект,
 60 отриманий внаслідок застосування комбінації лікарських засобів у менших дозах. Двосторонній

синергізм не завжди легко виявляється у фактичних дозах через співвідношення ефективності першого терапевтичного агента й другого терапевтичного агента. Наприклад, двосторонній синергізм може бути важко визначити у тих випадках, коли один терапевтичний агент демонструє набагато більшу терапевтичну ефективність порівняно з іншим терапевтичним агентом.

Синергетичні ефекти комбінованої терапії можуть бути оцінені за допомогою аналізів біологічної активності. Наприклад, терапевтичні агенти змішують у молярних співвідношеннях, призначених для отримання приблизно еквіпотентних терапевтичних ефектів на основі значень EC_{90} або EC_{50} . Потім для кожної комбінації використовують три різні молярні співвідношення, які допускають мінливість оцінок відносної ефективності. Ці молярні співвідношення підтримуються протягом усієї серії розведень. За допомогою стандартного формату первинного аналізу паралельно з комбінованим лікуванням також оцінюють відповідні види монотерапії. Показник синергетичного ефекту отримують у результаті порівняння терапевтичного ефекту комбінованого лікування з терапевтичним ефектом монотерапії. Детальну інформацію щодо дизайну комбінованих аналізів можна знайти в роботі В. Е. Корба (1996) *Antiviral Res.* 29:49. Аналіз синергізму, адитивності або антагонізму можна виконати шляхом аналізу вищенаведених даних з використанням програмного забезпечення CalcuSyn™ (Biosoft, Inc.). Ця програма оцінює взаємодію лікарських засобів із використанням широко визнаного методу Чжоу й Талалає в поєднанні зі статистичною оцінкою з використанням статистичного пакета Монте-Карло. Дані відображаються в декількох різних форматах, включаючи графіки медіанного ефекту й залежності ефекту від дози, ізоболограм і графіків індексу комбінації [CI] зі стандартними відхиленнями. Для останнього аналізу CI, що перевищує 1,0, вказує на антагонізм, а CI менш ніж 1,0 вказує на синергізм.

Композиції винаходу надають можливість отримати полегшення помірних і важких випадків захворювання. Завдяки синергетичному або адитивному або збільшеному ефекту, що забезпечується комбінацією першого й другого терапевтичних агентів за цим винаходом, стає можливим застосування зменшених доз кожного терапевтичного агента. Завдяки застосуванню менших кількостей лікарських засобів побічні ефекти, пов'язані з кожним засобом, можуть бути зменшені за кількістю й за ступенем. Крім того, комбінації за винаходом дозволяють уникнути побічних ефектів, до яких деякі пацієнти особливо чутливі. У цьому винаході запропоновані фармацевтично прийнятні композиції, які містять терапевтично ефективну кількість двох або більше описаних у цьому документі сполук, введених до складу композиції разом з одним або більше фармацевтично прийнятними носіями (добавками) і/або розріджувачами. Як детально описано в цьому документі, рецептура фармацевтичних композицій цього винаходу може бути спеціально складена для введення у твердій або рідкій формі, включно з тими, які призначені для: (1) прийому всередину, наприклад засоби для пиття (водні або неводні розчини або суспензії), таблетки, наприклад призначені для буккальної, сублінгвальної й системної абсорбції, болюси, порошки, гранули, пасти для нанесення на язик; (2) парентерального введення, наприклад шляхом підшкірної, внутрішньом'язової, внутрішньовенної або епідуральної ін'єкції, наприклад у вигляді стерильного розчину або суспензії, або композиції з уповільненим вивільненням; (3) місцевого застосування, наприклад у вигляді крему, мазі або пластиру з контрольованим вивільненням, або спрею для нанесення на шкіру; (4) внутрішньовагінального або внутрішньоректального введення, наприклад у вигляді песарію, крему або піни; (5) сублінгвального введення; (6) введення в очі; (7) трансдермального введення; або (8) назального введення.

Для застосування в медицині солі сполук цього винаходу належать до нетоксичних "фармацевтично прийнятних солей". Однак для отримання сполук за цим винаходом або їхніх фармацевтично прийнятних солей можливе використання інших солей. Відповідні фармацевтично прийнятні солі сполук включають кислотно-адитивні солі, які можуть бути отримані, наприклад, змішуванням розчину сполуки з розчином фармацевтично прийнятної кислоти, такої як хлористоводнева кислота, сірчана кислота, фумарова кислота, малеїнова кислота, бурштинова кислота, оцтова кислота, бензойна кислота, лимонна кислота, винна кислота, карбонова кислота або фосфорна кислота. Крім того, коли сполуки винаходу містять кислотний залишок, їхні відповідні фармацевтично прийнятні солі можуть включати солі лужних металів, наприклад солі натрію або калію; солі лужноземельних металів, наприклад солі кальцію або магнію; а також солі, утворені з відповідними органічними лігандами, наприклад солі четвертинного амонію. Таким чином, ілюстративні фармацевтично прийнятні солі включають наступні: ацетат, бензолсульфонат, бензоат, бікарбонат, бісульфат, бітарtrat, борат, бромід, едетат кальцію, камзилат, карбонат, хлорид, клавуланат, цитрат, дигідрохлорид, едетат, едизилат, естолат, езилат, фумарат, глюцептат, глюконат, глутамат, гліколіларсанілат,

гексилрезорцинат, гідрабамін, гідробромід, гідрохлорид, гідроксинафтоат, йодид, ізотіонат, лактат, лактобіонат, лаурат, малат, малеат, манделат, мезилат, метилбромід, метилнітрат, метилсульфат, мукат, напсилат, нітрат, амонійна сіль N-метилглюкаміну, олеат, памоат (ембонат), пальмітат, пантотенат, фосфат/дифосфат, полігалактуронат, саліцилат, стеарат, сульфат, субацетат, сукцинат, танат, тартрат, теоклат, тозилат, триетйодид і валерат.

Ілюстративні кислоти й основи, які можна використовувати для отримання фармацевтично прийнятних солей, включають наступні: кислоти, що включають оцтову кислоту, 2,2-дихлороцтову кислоту, ациловані амінокислоти, адипінову кислоту, альгінову кислоту, аскорбінову кислоту, L-аспарагінову кислоту, бензолсульфонову кислоту, бензойну кислоту, 4-ацетамідобензойну кислоту, (+)-камфорну кислоту, камфорсульфонову кислоту, (+)-(1S)-камфор-10-сульфонову кислоту, капринову кислоту, капронову кислоту, каприлову кислоту, коричну кислоту, лимонну кислоту, цикламову кислоту, додецилсірчану кислоту, етан-1,2-дисульфонову кислоту, етансульфонову кислоту, 2-гідроксіетансульфонову кислоту, мурашину кислоту, фумарову кислоту, галактарову кислоту, гентизінову кислоту, глюкогептонову кислоту, D-глюконову кислоту, D-глюкуронову кислоту, L-глутамінову кислоту, α -оксоглутарову кислоту, гліколеву кислоту, гіпурову кислоту, бромистоводневу кислоту, хлористоводневу кислоту, (+)-L-молочну кислоту, ($\pm$)-DL-молочну кислоту, лактобіонову кислоту, малеїнову кислоту, (-)-L-яблучну кислоту, малонову кислоту, ($\pm$)-DL-мигдальну кислоту, метансульфонову кислоту, нафталін-2-сульфонову кислоту, нафталін-1,5-дисульфонову кислоту, 1-гідрокси-2-нафтойну кислоту, ніотинову кислоту, азотну кислоту, олеїнову кислоту, оротову кислоту, щавлеву кислоту, пальмітинову кислоту, памову кислоту, фосфорну кислоту, L-піроглутамінову кислоту, саліцилову кислоту, 4-аміносаліцилову кислоту, себацінову кислоту, стеаринову кислоту, янтарну кислоту, сірчану кислоту, дубильну кислоту, (+)-L-винну кислоту, тіоціанову кислоту, пара-толуолсульфонову кислоту й ундециленову кислоту; а також основи, що включають аміак, L-аргінін, бенетамін, бензатин, гідроксид кальцію, холін, деанол, діетаноламін, діетиламін, 2-(діетиламіно)-етанол, етаноламін, етилендіамін, N-метилглюкамін, гідрабамін, 1H-імідазол, L-лізин, гідроксид магнію, 4-(2-гідроксіетил)-морфолін, піперазин, гідроксид калію, 1-(2-гідроксіетил)-піролідін, вторинний амін, гідроксид натрію, триетаноламін, трометамін і гідроксид цинку.

Для більш короткого опису деякі з кількісних виразів, представлених у цьому документі, не визначені в поєднанні з терміном "приблизно". Необхідно розуміти, що незалежно від того, чи використовується термін "приблизно" однозначно чи ні, кожна кількість, наведена в цьому описі, означає посилання на фактично наведене значення, і вона також означає наближення до такого наведеного значення, про яке можна зробити висновок на основі звичайної кваліфікації в цій галузі, включаючи наближення, отримані з використанням експериментальних умов і/або кількісних визначень такого наведеного значення. Додатково, для скорочення опису деякі з кількісних виразів, представлених у цьому документі, наводяться в діапазоні від приблизно кількості X до приблизно кількості Y. Необхідно розуміти, що при наведенні діапазону діапазон не обмежується наведеними верхньою й нижньою межами, а включає в себе повний діапазон від приблизно кількості X до приблизно кількості Y або будь-яку кількість або діапазон у цих межах.

Фармацевтичні композиції

Термін "композиція" у цьому документі означає продукт, що містить визначені інгредієнти у визначених кількостях, а також будь-який продукт, який можна безпосередньо або опосередковано отримати з комбінацій визначених інгредієнтів у визначених кількостях.

Цей винахід додатково включає фармацевтичні композиції, що містять (a) канагліфлозин і (b) фентермін, а також фармацевтично прийнятний носій. Фармацевтичні композиції, які містять як активні інгредієнти (a) канагліфлозин і (b) фентермін, можуть бути отримані шляхом ретельного перемішування сполуки або сполук із фармацевтичним носієм відповідно до звичайних методик отримання фармацевтичних препаратів. Носій може перебувати в різноманітних формах залежно від бажаного шляху введення (наприклад, перорального, парентерального). Таким чином, для рідких препаратів для перорального введення, таких як суспензії, еліксири й розчини, відповідні носії й допоміжні речовини включають воду, гліколі, масла, спирти, ароматизатори, консерванти, стабілізатори, барвники тощо; для твердих препаратів для перорального введення, таких як порошки, капсули й таблетки, відповідні носії й допоміжні речовини включають крохмалі, цукри, розріджувачі, агенти для гранулювання, ковзні речовини, зв'язувальні речовини, розпушувачі тощо. На тверді препарати для перорального введення також можуть бути нанесені покриття з таких речовин, як цукри, або ентросолубільні покриття, щоб таким чином модулювати основне місце поглинання. Для парентерального введення носій зазвичай містить стерильну воду, а для підвищення розчинності або зберігання

можуть бути додані інші інгредієнти. Суспензії або розчини для ін'єкцій також можна приготувати з використанням водних носіїв разом із відповідними допоміжними речовинами.

Для отримання фармацевтичних композицій за цим винаходом (а) канагліфлозин і (b) фентермін як активні інгредієнти ретельно змішують із фармацевтичним носієм відповідно до звичайних методик отримання фармацевтичних препаратів, причому носій може бути представлений у різних формах залежно від форми препарату, бажаної для введення, наприклад для перорального прийому або для парентерального введення, такого як внутрішньом'язове. Під час отримання композицій у пероральній лікарській формі можуть бути використані будь-які звичайні фармацевтичні середовища. Таким чином, для рідких препаратів для перорального введення, таких як, наприклад, суспензії, еліксири й розчини, відповідні носії й допоміжні речовини включають воду, гліколі, масла, спирти, ароматизатори, консерванти, барвники тощо; для твердих препаратів для перорального введення, таких як, наприклад, порошки, капсули, каплетти, желатинові капсули й таблетки, відповідні носії й допоміжні речовини включають крохмалі, цукри, розріджувачі, агенти для гранулювання, ковзні речовини, зв'язувальні речовини, розпушувачі тощо. Завдяки легкості введення таблетки й капсули являють собою найбільш зручну одиницю пероральної лікарської форми, у якій, очевидно, використовують тверді фармацевтичні носії. За необхідності таблетки можуть бути покриті цукром або ентérosолюбильною оболонкою за допомогою стандартних методик. Носій для парентеральних препаратів зазвичай містить стерильну воду, хоча можуть додаватись інші інгредієнти, наприклад, з метою сприяння розчиненню або для зберігання. Також можна приготувати суспензії для ін'єкцій, у цьому разі можуть бути використані відповідні рідкі носії, агенти для суспендування тощо. Фармацевтичні композиції, описані в цьому документі, на одну одиницю дози, наприклад таблетку, капсулу, порошок, ін'єкцію, чайну ложку тощо, будуть містити деяку кількість активного інгредієнта, необхідну для доставки ефективної дози, як описано вище. Фармацевтичні композиції цього винаходу будуть містити на одиницю дози, наприклад таблетку, капсулу, порошок, ін'єкцію, супозиторій, чайну ложку тощо, від приблизно 0,1 мг до приблизно 1000 мг, або будь-яку кількість або діапазон у цих межах, і можуть бути надані в дозі приблизно 0,01-200,0 мг/кг/доба, переважно від приблизно 0,05 до 100 мг/кг/доба, більш переважно від приблизно 0,05 до 50 мг/кг/доба, більш переважно від приблизно 0,05 до 25,0 мг/кг/доба, більш переважно від приблизно 0,05 до 10,0 мг/кг/доба, більш переважно від приблизно 0,5 до приблизно 7,5 мг/кг/доба, або в будь-якому діапазоні в цих межах. Однак ці дози можуть бути змінені залежно від потреб пацієнтів, тяжкості стану, який лікують, і сполуки, яку застосовують. Можна використовувати щоденне введення або пост-періодичне введення дози.

Переважно ці композиції перебувають у стандартних лікарських формах, таких як таблетки, пігулки, капсули, порошки, гранули, стерильні парентеральні розчини або суспензії, дозовані аерозолі або рідкі спреї, краплі, ампули, автоінжекторні пристрої або супозиторії; для введення пероральним, парентеральним, інтраназальним, сублінгвальним або ректальним шляхом або для введення за допомогою інгаляції або інсуфляції. Альтернативно композиція може бути представлена у формі, придатній для введення один раз на тиждень або один раз на місяць; наприклад, нерозчинна сіль активної сполуки, така як сіль-деканат, може бути придатна для забезпечення депо препарату для внутрішньом'язової ін'єкції. Для отримання твердих композицій, таких як таблетки, основний активний інгредієнт змішують із фармацевтичним носієм, наприклад звичайними інгредієнтами для виготовлення таблеток, такими як кукурудзяний крохмаль, лактоза, сахароза, сорбіт, тальк, стеаринова кислота, магнію стеарат, дикальцій фосфат або смоли, а також іншими фармацевтичними розріджувачами, наприклад з водою, з утворенням твердої попередньої композиції, що містить гомогенну суміш сполуки цього винаходу або її фармацевтично прийнятну сіль. Коли ці композиції попереднього складу препарату називають гомогенними, це означає, що активний інгредієнт диспергований рівномірно по всій композиції таким чином, що композиція може бути легко розділена на однаково ефективні лікарські форми, такі як таблетки, пігулки й капсули. Цю тверду композицію попереднього складу препарату потім розділяють на стандартні дозовані лікарські форми описаного вище типу, які містять активний інгредієнт за цим винаходом у кількості від 0,1 до приблизно 1000 мг або будь-яку кількість або діапазон у цих межах. Таблетки або пігулки нової композиції можуть бути покриті або змішані іншим чином для отримання лікарської форми, що забезпечує переваги пролонгованої дії. Наприклад, таблетка або пігулка може містити внутрішній дозований компонент і зовнішній дозований компонент, причому останній перебуває у формі оболонки для першого. Ці два компоненти можуть бути розділені ентérosолюбильним шаром, який перешкоджає розкладанню в шлунку та дозволяє внутрішньому компоненту проходити неушкодженим у дванадцятипалу кишку або вивільнятися уповільненим способом.

Для таких ентérosолюбильних шарів або покриттів можуть бути використані різні матеріали, які включають низку полімерних кислот з такими матеріалами, як шелак, цетиловий спирт і ацетат целюлози.

Рідкі форми, у які можна вводити нові композиції згідно з цим винаходом для перорального введення або для ін'єкції, включають водні розчини, сиропи з відповідним смаком і ароматом, водні або масляні суспензії й емульсії з покращеним смаком з харчовими оліями, такими як бавовняна олія, кунжутна олія, кокосове масло або арахісове масло, а також еліксири й аналогічні фармацевтичні носії. Відповідні агенти для диспергування або суспендування для водних суспензій включають синтетичні й природні камеді, такі як трагакант, аравійська камедь, альгінат, декстран, карбоксиметилцелюлоза натрію, метилцелюлоза, полівінілпіролідон або желатин.

Для отримання певних фармацевтичних композицій згідно з цим винаходом кожен із канагліфлозину як активного інгредієнта й фентерміну як активного інгредієнта можна ретельно змішувати з фармацевтичним носієм відповідно до звичайних методик отримання фармацевтичних препаратів, причому носій може бути представлений у різних формах залежно від форми препарату, бажаної для введення (наприклад, для перорального або парентерального введення), і потім окремі суміші об'єднувати разом. Для отримання додаткових фармацевтичних композицій згідно з цим винаходом канагліфлозин і фентермін як активні інгредієнти можна ретельно змішувати з фармацевтичним носієм відповідно до звичайних методик отримання фармацевтичних препаратів, причому носій може бути представлений у різних формах залежно від форми препарату, бажаної для введення (наприклад, для перорального або парентерального введення). Відповідні фармацевтично прийнятні носії добре відомі в цій галузі. Описи деяких із таких фармацевтично прийнятних носіїв можна знайти в публікації *The Handbook of Pharmaceutical Excipients*, опублікованій Американською фармацевтичною асоціацією й Фармацевтичним товариством Великобританії, опис якої включений у цей документ шляхом посилання.

Способи отримання фармацевтичних композицій були описані в численних публікаціях, таких як *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Second Edition, Revised and Expanded, Volumes 1-3*, edited by Lieberman et al.; *Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications, Volumes 1-2*, edited by Avis et al.; і *Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems, Volumes 1-2*, edited by Lieberman et al.; опублікованих Marcel Dekker, Inc., описи яких включені в цей документ шляхом посилання.

На додаток до фармацевтичних розчинів для лікування ожиріння були розроблені й упроваджуються в клінічну практику різні медичні пристрої для лікування ожиріння. Хоча багато з цих пристроїв наразі ще досліджуються в клінічних випробуваннях, дослідники зберігають оптимізм щодо перспектив їх використання як компонентів з низьким ступенем тяжкості й високою ефективністю лікування ожиріння. Крім того, важливість цих пристроїв посилюється тим, що багато пацієнтів із серйозним ожирінням не є ідеальними кандидатами для хірургічного втручання. Тому від таких пристроїв сподіваються отримати нові варіанти лікування для пацієнтів, які страждають на ожиріння й інші метаболічні стани, і в деяких випадках вони можуть запропонувати цінні альтернативи більш інвазивним хірургічним підходам.

Ендолюмінальні рукави - це один із прикладів пристрою, розробленого для лікування ожиріння. Рукав створює фізичний бар'єр між прийнятою їжею й стінкою кишечника, чим змінює метаболічний шлях завдяки управлінню проходженням їжі через травну систему. Цей механічний обхід тонкої кишки імітує впливи на метаболізм пацієнта хірургічного шунтування шлунка, часто приводячи до серйозного зниження маси тіла й ремісії цукрового діабету 2 типу. Пристрій можна імплантувати й видаляти ендоскопічно (через рот) без необхідності хірургічного втручання.

Другим прикладом є внутрішньошлункові балони. Внутрішньошлунковий балон призначено для того, щоб зайняти об'єм шлунку таким чином, щоб менший об'єм їжі давав відчуття ситості. Внутрішньошлункові балони, які наразі доступні в продажу, не фіксуються в шлунку, а, отже, можуть призводити до ускладнень, таких як обструкція й ерозія слизових оболонок. Щоб уникнути цих ускладнень, балони видаляють не пізніше, ніж через шість місяців. В одному з досліджень було встановлено, що середнє зниження надлишкової маси тіла через один рік становила приблизно 48,3 %. Однак пацієнти повідомляли про випадки нудоти й блювоти; а менша кількість пацієнтів скаржилася на епігастральний біль. Крім того, приблизно у 0,6 % пацієнтів сталося защемлення балона. Прикріплений до стінки шлунка балон може потенційно покращити загальну безпеку й ефективність цього підходу й забезпечити більш тривалу імплантацію.

Також були розроблені пристрої, які зменшують або перерозподіляють об'єм порожнини шлунково-кишкового тракту пацієнта. Прикладом такого пристрою є анкер, який після розгортання зменшує площу поперечного перерізу в ШКТ пацієнта. Зокрема, для зменшення або перерозподілу об'єму шлунка пацієнта використовують низку споріднених у цьому класі

5 пристроїв, таких як скоби, сліпі скоби, бандажі, кліпси, петлі, клеї та гвинти.

Інший підхід передбачає застосування електричного струму для стимуляції шлунка або деяких нервів травного тракту. Компанія Medtronic (Міннеаполіс) розробила невеликий стимулятор шлунка, який працює на батарейках (подібний до кардіостимулятора) і змушує шлунок скорочуватися, передаючи сигнали відчуття ситості в центр апетиту головного мозку.

10 Стимулятор шлунка імплантують під шкіру в області живота, а електричні проводи розміщують на стінці шлунка. Крім того, електричний вплив буде змінювати харчову поведінку, регулюючи сигнали апетиту. Більш того, стимулятор шлунка може також підвищувати метаболізм, що може привести до подальшого зниження маси тіла.

Також був розроблений імплантат, який подає електричні заряди для інгібування основного нерва (блукуючого нерва), що йде до шлунка. У цьому випадку електричний заряд може уповільнити засвоєння їжі; наприклад через те, що внаслідок стимуляції шлунок може не реєструвати присутність їжі, а, отже, не розпочинатиме процес травлення. Завдяки зниженню активності блукуючого нерва методика дозволяє одночасно контролювати декілька основних біологічних функцій, пов'язаних з ожирінням, включаючи споживання їжі, сприйняття голоду й засвоєння їжі. Крім того, ця модуляція є оборотною, і для задоволення індивідуальних потреб пацієнта терапію можна коригувати та програмувати.

20 Як можливий спосіб лікування ожиріння також розробляли методику глибокої стимуляції головного мозку, у якій використовують крихітні електроди, імплантовані в певні ділянки мозку, щоб впливати на поведінку, рух і інші функції. Методику стимуляції головного мозку схвалено в США для лікування рухових розладів, таких як хвороба Паркінсона, і наразі вона вивчається для застосування в лікуванні обсесивно-компульсивного розладу й тяжкої депресії.

Також досліджуються пристрої, які доставляють електричний заряд у ті ж частини нервової системи, які активуються за допомогою фізичних вправ, які, як відомо, пов'язані з підвищеним метаболізмом. Такі пристрої можуть допомогти людям у зниженні маси тіла шляхом підвищення

30 їхнього метаболізму.

Способи цього винаходу можна також реалізувати з використанням фармацевтичної композиції, що містить (а) канагліфлозин і (b) фентермін, як описано в цьому документі, і фармацевтично прийнятний носій. Фармацевтична композиція може містити від приблизно 0,1 мг до 1000 мг, або будь-яку кількість або діапазон у цих межах, переважно від приблизно 2,5 до 500 мг кожного з канагліфлозину й фентерміну, і може бути створена в будь-якій формі, придатній для вибраного способу введення. Носії включають необхідні й інертні фармацевтичні допоміжні речовини, включаючи, серед іншого, зв'язувальні речовини, агенти для суспендування, ковзні речовини, ароматизатори, підсолоджувачі, консерванти, барвники й покриття. Композиції, придатні для прийому всередину, включають тверді форми, такі як пігулки, таблетки, каплетки, капсули (зокрема негайного вивільнення, тривалого вивільнення й уповільненого вивільнення), гранули й порошки, і рідкі форми, такі як розчини, сиропи, еліксири, емульсії й суспензії. Форми, що використовуються для парентерального введення, включають стерильні розчини, емульсії й суспензії.

40 Переважно а) канагліфлозин і (b) фентермін у комбінованому лікарському засобі згідно з цим винаходом можна вводити як одну добову дозу, або загальну добову дозу можна вводити в розділених дозах двічі, тричі або чотири рази на добу. Крім того, а) канагліфлозин і (b) фентермін у комбінованому лікарському засобі згідно з цим винаходом можна вводити в інтраназальній лікарській формі за допомогою місцевого застосування придатних інтраназальних носіїв або за допомогою трансдермальних наскірних пластирів, добре відомих фахівцям середнього рівня в цій галузі. Для введення у вигляді трансдермальної системи доставки, введення дози буде, звичайно, постійним, а не періодичним, протягом усього

50 призначеного курсу введення лікарського засобу.

Наприклад, для прийому всередину у вигляді таблетки або капсули а) канагліфлозин і (b) фентермін можна комбінувати з пероральним, нетоксичним фармацевтично прийнятним інертним носієм, таким як етанол, гліцерин, вода тощо. Крім того, якщо бажано або необхідно, у суміш також можуть бути включені відповідні зв'язувальні речовини, ковзні речовини, розпушувачі й барвники. Відповідні зв'язувальні речовини включають, серед іншого, крохмаль, желатин, природні цукри, такі як глюкоза або бета-лактоза, кукурудзяні підсолоджувачі, природні й синтетичні камеді, такі як аравійська камедь, трагакант або олеат натрію, стеарат

натрію, магнію стеарат, бензоат натрію, ацетат натрію, хлорид натрію тощо. Розпушувачі включають, серед іншого, крохмаль, метилцелюлозу, агар, бентоніт, ксантанову камедь тощо.

Рідкі форми містять відповідні ароматизовані агенти для суспендування або диспергування, такі як синтетичні й природні камеді, наприклад трагакант, аравійська камедь, метилцелюлоза тощо. Для парентерального введення бажані стерильні суспензії та розчини. Ізотонічні препарати, які зазвичай містять відповідні консерванти, використовують, якщо бажане внутрішньовенне введення.

Комбінований лікарський засіб за цим винаходом і (а) канагліфлозин і (б) фентермін, які містить вказаний комбінований лікарський засіб, можна вводити у будь-якій із вищевказаних композицій і відповідно до схем лікування, встановлених у цій галузі, якщо потрібне лікування депресії.

Добова доза кожного з канагліфлозину, фентерміну й/або комбінованого лікарського засобу, що містить канагліфлозин і фентермін, може змінюватися в широкому діапазоні від 0,01 до 150 мг/кг маси дорослої людини на добу. Для перорального прийому кожен із канагліфлозину, фентерміну й/або комбінованого лікарського засобу, що містить канагліфлозин і фентермін, може бути переважно запропонований у формі таблеток, які містять 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1,0, 2,5, 3,75, 5,0, 7,5, 10,0, 15,0, 25,0, 30,0, 37,5, 50,0, 100, 150, 200, 250, 300, 500 і 1000 міліграмів активного (-их) інгредієнта (-ів) для симптоматичної корекції дози пацієнту, що отримує лікування. Ефективна кількість активного (-их) інгредієнта (-ів) зазвичай поставляється на рівні дози від приблизно 0,01 мг/кг до приблизно 1500 мг/кг маси тіла на добу. Переважно діапазон становить від приблизно 0,05 до приблизно 100,0 мг/кг маси тіла на добу, більш переважно від приблизно 0,05 мг/кг до приблизно 50 мг/кг, більш переважно від приблизно 0,05 до приблизно 25,0 мг/кг маси тіла на добу. Активний (-і) інгредієнт (-и) можна вводити за схемою від 1 до 4 разів на добу одночасно, послідовно, окремо або в одній лікарській формі.

Оптимальні дози для введення можуть бути легко визначені фахівцями у цій галузі, і вони будуть змінюватися залежно від конкретної використовуваної сполуки, способу введення, ефективності препарату, способу введення й ступеня прогресування захворювання. Крім того, чинники, пов'язані з конкретним пацієнтом, що підлягає лікуванню, які включають вік пацієнта, його масу, режим харчування й час введення, призведуть до необхідності коригування дози.

Наступні приклади наведено з метою полегшення розуміння винаходу, і вони не призначені й не повинні бути витлумачені як такі, що обмежують будь-яким чином винахід, викладений у формулі винаходу, яка наведена нижче.

Приклад 1. Клінічне дослідження

Комбінований лікарський засіб, який містить 300 мг канагліфлозину й 15 мг фентерміну. Безпечність і ефективність комбінованого лікарського засобу, що містить 300 мг канагліфлозину й 15 мг фентерміну, досліджували в 26-тижневому, рандомізованому, подвійному сліпому, плацебо-контрольованому, багатоцентровому дослідженні в паралельних групах. (Повний протокол дослідження подано, і він доступний як STUDY 28431754-OBE2002 на веб-сайті www.clinicaltrials.gov).

Дизайн дослідження.

Дослідження почалося з 4-тижневого одностороннього сліпого вступного періоду застосування плацебо. Після завершення вступного періоду 335 дорослих суб'єктів без цукрового діабету з надмірною масою тіла або ожирінням, які мали $IMT \geq 30 \text{ кг/м}^2$ і $< 50 \text{ кг/м}^2$ під час скринінгу; або $IMT \geq 27 \text{ кг/м}^2$ і $< 50 \text{ кг/м}^2$ під час скринінгу, які мали супутне/супутні захворювання гіпертензію й/або дисліпідемію, випадковим чином розподіляли у співвідношенні 1: 1: 1: 1 до груп лікування (А) канагліфлозином 300 мг і фентерміном 15 мг, (В) канагліфлозином 300 мг, (С) фентерміном 15 мг або до групи (D) застосування плацебо з коефіцієнтом стратифікації: зниження маси тіла під час вступного періоду $\leq 2 \text{ кг}$ або $> 2 \text{ кг}$. Усім суб'єктам надали консультування щодо раціону й режиму харчування й виконання комплексу фізичних вправ для зниження маси тіла (стандартизована немедикаментозна терапія) і проінструктували про дотримання програми раціону й режиму харчування й виконання комплексу фізичних вправ протягом дослідження.

Модифікований набір аналізів на вибірці всіх пацієнтів, які почали отримувати лікування (mITT), включав усіх рандомізованих суб'єктів, які отримували принаймні одну дозу досліджуваного препарату. Первинною кінцевою точкою ефективності була відсоткова зміна маси тіла на 26-му тижні порівняно з вихідним рівнем. Вторинні кінцеві точки ефективності включали: (1) частку суб'єктів зі зниженням маси тіла $\geq 5 \%$ на 26-му тижні, (2) абсолютну зміну САТ (статичний артеріальний тиск) порівняно з вихідним рівнем на 26-му тижні і (3) абсолютну зміну маси тіла порівняно з вихідним рівнем на 26-му тижні. Включення груп застосування канагліфлозину 300 мг і фентерміну 15 мг як окремих груп лікування дозволило описово оцінити

відносний вклад окремих компонентів у спостережуване зниження маси тіла в групі застосування комбінованого лікарського засобу канагліфлозину 300 мг/фентерміну 15 мг і отримати дані щодо ефективності й безпечності канагліфлозину 300 мг у популяції з надмірною масою тіла/ожирінням без цукрового діабету. Аналіз безпеки включав оцінку побічних явищ, що

5 виникли під час лікування (які в цьому документі називаються побічними явищами), лабораторні аналізи (включаючи біохімічні й гематологічні аналізи) і оцінку основних показників стану організму (артеріального тиску й частоти пульсу).

Було рандомізовано 335 суб'єктів, і 334 суб'єктам ввели дозу досліджуваного препарату; до набору аналізів mITT увійшли 334 суб'єкти, з яких 231 (69 %) завершили участь у дослідженні.

10 Один суб'єкт був випадково рандомізований, хоча не відповідав критеріям прийнятності, і йому не вводили досліджуваний препарат. Частка суб'єктів, які припинили лікування, була нижчою в групі спільного введення канагліфлозину 300 мг і фентерміну 15 мг порівняно з іншими групами лікування. Загалом найчастішими причинами припинення участі в дослідженні були втрата контакту для подальшого спостереження й виникнення побічного явища (12,9 % і 7,5 %

15 відповідно). Жоден із суб'єктів не припинив участь у дослідженні через виникнення серйозного побічного явища (SAE).

Більшість суб'єктів були жіночої статі (81,7 %), білошкірими (78,4 %), у середньому віці 45,7 року, мали на вихідному рівні середній показник HbA_{1c} 5,6 %, середній ІМТ 37,3 кг/м², середню вихідну масу тіла 102,9 кг і середню оцінку швидкості клубочкової фільтрації (оцШКФ) 95,8

20 мл/хв./1,73 м². Меншість суб'єктів (27,2 %) втратили більш ніж 2 кг під час 4-тижневого вступного періоду. У цілому характеристики на вихідному рівні були по суті однаковими в усіх групах лікування.

Результати.

У таблиці 1 нижче підсумовано вплив комбінованого лікарського засобу, що містить

25 канагліфлозин 300 мг/фентермін 15 мг, на масу тіла й систолічний артеріальний тиск (САТ) порівняно з плацебо.

Таблиця 1

Результати. Комбіноване лікування (канагліфлозин 300 мг/фентермін 15 мг) порівняно з плацебо (26-й тиждень)

Кінцева точка	Різниця ^b	(95 % ДІ) ^b	p-значення ^a
Маса тіла, % зміни порівняно з вихідним рівнем	-6,9	(-8,6;-5,2)	< 0,001
Частка суб'єктів зі зниженням маси тіла ≥ 5 %	49,1	(32,2;66,1)	< 0,001
Маса тіла на 26-му тижні Абсолютна зміна порівняно з вихідним рівнем	-6,7	(-8,5;-4,9)	< 0,001
САТ на 26-му тижні Абсолютна зміна порівняно з вихідним рівнем	-4,2	(-7,7;-0,8)	0,015

^a Номінальне p-значення

^b Різниця частки досягнення кінцевої точки зниження маси тіла ≥ 5 %; Різниця для середніх показників згідно з методом найменших квадратів (НК) для всіх інших кінцевих точок.

ПРИМІТКА. Для зміни маси у відсотках порівняно з вихідним рівнем, абсолютної зміни маси порівняно з вихідним рівнем і зміни САТ порівняно з вихідним рівнем ДІ і p-значення ґрунтуються на змішаній моделі для повторних вимірювань (MMRM) включно з фіксованими ефектами лікування, зниженням маси тіла під час вступного періоду, візитами, взаємозалежною взаємодією між візитами і лікуванням, вихідним значенням і взаємозалежною взаємодією між візитами і вихідним рівнем, а також суб'єктом як випадковим ефектом. Для досягнення

30 принаймні 5 % зниження маси тіла ДІ ґрунтується на нормальному наближенні до біноміального розподілу з поправкою на безперервність; p-значення ґрунтується на узагальненій лінійній

35 змішаній моделі для повторних вимірювань, включно з фіксованими ефектами лікування, зниженням маси тіла під час вступного періоду, візитами, взаємозалежною взаємодією між візитами і лікуванням, взаємозалежною взаємодією між підгрупою і лікуванням, вихідним

40 значенням і взаємозалежною взаємодією між візитами і вихідним рівнем, а також суб'єктом як випадковим ефектом.

Під час лікування комбінованим лікарським засобом, що містить канагліфлозин 300 мг/фентермін 15 мг, було досягнуто статистичної значущості порівняно з застосуванням плацебо щодо зміни у відсотках маси тіла на 26-му тижні порівняно з вихідним рівнем (-7,5 % проти 0,6 % відповідно, $p < 0,001$). Первинна кінцева точка зниження маси тіла на 26-му тижні за результатами вимірювання показана на графіку спостережуваного зниження маси тіла (як середній показник зниження маси тіла в кожній часовій точці після віднімання з загального результату показників для плацебо) на Фіг. 1 у вигляді контурних незафарбованих символів. Конкретніше, спільне введення 300 мг канагліфлозину й 15 мг фентерміну було пов'язане зі статистично значущим зниженням маси тіла -6,9 % (після віднімання з загального результату показників для плацебо). Крім того, у кінцевій точці на тижні 26-му не спостерігався ефект "плато" для зниження маси тіла, вказуючи на те, що після 26-го тижня очікується продовження зниження маси тіла. Частка суб'єктів, які досягли принаймні 5 % зниження маси тіла, становила 66,7 % у групі спільного введення порівняно з показником 17,5 % у групі введення плацебо. Частка суб'єктів зі зниженням маси тіла принаймні 10 % становила 34,9 % у групі спільного введення порівняно з показником 8,8 % у групі введення плацебо. (Таким чином, на 26-му тижні дослідження відповідало двом критеріям, які вважаються FDA ефективними для підтримання маси тіла: "після 1 року лікування відбувається одне з наступного: різниця середнього показника зниження маси тіла між групами лікування активним препаратом і групами, які отримували плацебо, становить принаймні 5 відсотків, і різниця є статистично значущою, або частка суб'єктів, які втрачають більше ніж або рівно 5 відсотків вихідної маси тіла, в групі лікування активним препаратом становить принаймні 35 відсотків, що приблизно вдвічі більше, ніж у групі, що отримувала плацебо, і різниця між групами є статистично значущою".) Виходячи з даних зниження маси тіла з плином часу до 26-го тижня, отриманих у дослідженні за результатами вимірювань, екстраполяція (експоненціальна підгонка) для оцінки зниження маси тіла через 1 рік показала можливість зниження маси тіла для групи, у якій спільно вводили препарати, на рівні -8,8 % (після віднімання з загального результату показників для плацебо), як показано суцільною лінією на Фіг. 1.

Очікується, що відповідно до зниження маси тіла, яке спостерігалось на 26-му тижні, внесок монотерапії фентерміном становить 50 %, внесок монотерапії канагліфлозином становить 18 %, а внесок взаємодії становить 32 %.

У таблиці 2 нижче наведено зміну маси тіла на 26-му тижні у відсотках порівняно з вихідним рівнем для кожної з груп застосування препаратів у дослідженні: (А) комбінована терапія канагліфлозином 300 мг і фентерміном 15 мг, (В) застосування канагліфлозину 300 мг, (С) застосування фентерміну 15 мг і (D) застосування плацебо.

Таблиця 2

% Зміни маси тіла на 26-му тижні порівняно з вихідним рівнем

	Плацебо (N=82)	Фент. 15 мг (N=85)	Канагл. 300 мг (N=84)	Канагл. 300 мг/ фент. 15 мг (N=83)
Показник маси тіла (кг) на вихідному рівні				
N	76	76	78	77
Середнє значення (СВ)	104,00 (18,344)	102,43 (18,606)	103,33 (19,626)	100,06 (18,125)
% Зміни на 26-му тижні порівняно з вихідним рівнем				
Середній показник за методом НК (СП)	-0,6 (0,6)	-4,1 (0,6)	-1,9 (0,6)	-7,5 (0,6)
З відніманням даних для плацебо ^a				
P-значення		< 0,001	0,142	< 0,001
Різниця середн. показників за методом НК (СП)		-3,5 (0,9)	-1,3 (0,9)	-6,9 (0,9)
95 % ДІ ^a		(-5,3;-1,8)	(-3,1;0,4)	(-8,6;-5,2)
З відніманням даних для фентерміну 15 мг ^a				
P-значення				< 0,001
Різниця середн. показників за методом НК (СП)				-3,4 (0,9)
95 % ДІ ^a				(-5,1;-1,6)
З відніманням даних для канагліфлосину 300 мг ^a				
P-значення				< 0,001
Різниця середн. показників за методом НК (СП)				-5,6 (0,9)
95 % ДІ ^a				(-7,3;-3,8)

^aПопарне порівняння: ДІ і P-значення ґрунтуються на змішаній моделі для повторних вимірювань, включно з фіксованими ефектами лікування, зниженням маси тіла під час вступного періоду, візитами, взаємозалежною взаємодією між візитами і лікуванням, вихідним значенням і взаємозалежною взаємодією між візитами і вихідним рівнем, а також суб'єктом як випадковим ефектом.

Примітка. У таблицю включено тільки тих суб'єктів, яким вимірювали масу тіла як на вихідному рівні, так і після вихідного рівня.

Зміну абсолютної маси тіла на 26-му тижні порівняно з вихідним рівнем аналізували з використанням моделі MMRM подібно до аналізу первинної кінцевої точки ефективності. Категоріальну вторинну кінцеву точку ефективності (частка суб'єктів зі зниженням маси тіла $\geq 5\%$ на 26-му тижні) аналізували з використанням узагальненої лінійної змішаної моделі, подібно до підходу MMRM, яка підходить для поздовжніх бінарних даних; результати наведено в таблиці 3 нижче.

10

Таблиця 3

Абсолютна зміна маси тіла на 26-му тижні порівняно з вихідним рівнем

	Плацебо (N=82)	Фент. 15 мг (N=85)	Канагл. 300 мг (N=84)	Канагл. 300 мг/ фент. 15 мг (N=83)
Показник маси тіла (кг) на вихідному рівні				
N	76	76	78	77
Середнє значення (СВ)	104,00 (18,344)	102,43 (18,606)	103,33 (19,626)	100,06 (18,125)
Зміна на 26-му тижні порівняно з вихідним рівнем				
Середній показник за методом НК (СП)	-0,6 (0,6)	-4,1 (0,6)	-1,9 (0,7)	-7,3 (0,6)
З відніманням даних для плацебо ^a				
P-значення		< 0,001	0,153	< 0,001
Різниця середн. показників за методом НК (СП)		-3,5 (0,9)	-1,3 (0,9)	-6,7 (0,9)
95 % ДІ (а)		(-5,3;-1,7)	(-3,1;0,5)	(-8,5;-4,9)
З відніманням даних для фент. 15 мг ^a				
P-значення				< 0,001
Різниця середн. показників за методом НК (СП)				-3,2 (0,9)
95 % ДІ (а)				(-4,9;-1,4)
З відніманням даних для канагл. 300 мг ^a				
P-значення				< 0,001
Різниця середн. показників за методом НК (СП)				-5,4 (0,9)
95 % ДІ (а)				(-7,1;-3,6)

^aПопарне порівняння: ДІ і Р-значення ґрунтуються на змішаній моделі для повторних вимірювань, включно з фіксованими ефектами лікування, зниження маси тіла під час вступного періоду, візитами, взаємозалежною взаємодією між візитами і лікуванням, вихідним значенням і взаємозалежною взаємодією між візитами і вихідним рівнем, а також суб'єктом як випадковим ефектом.

Примітка. У таблицю включено тільки тих суб'єктів, яким вимірювали масу тіла як на вихідному рівні, так і після вихідного рівня.

- Крім впливу на зниження маси тіла (після віднімання з загального результату показників для плацебо) спостерігалось значне зниження систолічного артеріального тиску зі значенням -0,56 кПа (вихідний показник 17 кПа (-4,2 мм рт. ст. (вихідний показник 125 мм рт. ст.)) у групі спільного введення препаратів (абсолютна зміна САТ на 26-му тижні становила -0,92 кПа порівняно з -0,36 кПа (-6,9 мм рт. ст. порівняно з -2,7 мм рт. ст.) для контрольної групи застосування плацебо, $p=0,015$). Зниження діастолічного артеріального тиску зі значенням -0,21 кПа (вихідний показник 11 кПа (-1,6 мм рт. ст. (вихідний показник 80 мм рт. ст.)) не було статистично значущим. Зміну систолічного артеріального тиску на 26-му тижні порівняно з вихідним рівнем аналізували з використанням моделі MMRM подібно до аналізу первинної кінцевої точки ефективності; результати наведено в таблиці 4 нижче.

Таблиця 4

Зміни систолічного артеріального тиску на 26-му тижні порівняно з вихідним рівнем

	Плацебо (N=82)	Фент. 15 мг (N=85)	Канагл. 300 мг (N=84)	Канагл. 300 мг/ фент. 15 мг (N=83)
Показник систолічного артеріального тиску (кПа (мм рт. ст.)) на вихідному рівні				
N	10,0 (75)	10,1 (76)	10,4 (78)	10,3 (77)
Середнє значення (СВ)	16,561 (124,22) (12,937)	16,539 (124,05) (11,491)	16,640 (124,81) (13,309)	16,700 (125,26) (13,068)
Зміни порівняно з вихідним рівнем				
Середній показник за методом НК (СП)	-2,7 (1,3)	-1,4 (1,2)	-3,1 (1,3)	-6,9 (1,2)
З відніманням даних для плацебо ^a				
P-значення		0,456	0,827	0,015
Різниця середн. показників за методом НК (СП)		1,3 (1,8)	-0,4 (1,8)	-4,2 (1,7)
95 % ДІ (а)		(-2,1;4,8)	(-3,9;3,1)	(-7,7;-0,8)
З відніманням даних для фент. 15 мг ^a				
P-значення				0,001
Різниця середн. показників за методом НК (СП)				-5,6 (1,7)
95 % ДІ (а)				(-8,9;-2,2)
З відніманням даних для канагл. 300 мг ^a				
P-значення				0,028
Різниця середн. показників за методом НК (СП)				-3,9 (1,7)
95 % ДІ (а)				(-7,3;-0,4)

^aПопарне порівняння: ДІ і P-значення ґрунтуються на змішаній моделі для повторних вимірювань, включно з фіксованими ефектами лікування, зниженням маси тіла під час вступного періоду, візитами, взаємозалежною взаємодією між візитами і лікуванням, вихідним значенням і взаємозалежною взаємодією між візитами і вихідним рівнем, а також суб'єктом як випадковим ефектом.

Примітка. У таблицю включено тільки тих суб'єктів, яким вимірювали систолічний артеріальний тиск як на вихідному рівні, так і після вихідного рівня.

- 5 У групах лікування, у яких застосовували фентермін 15 мг, спостерігалось збільшення пульсу на 26-му тижні, що узгоджується з відомими ефектами фентерміну (зміна середнього значення за методом НК порівняно з вихідним рівнем (СП) = 4,1 (1,0) уд./хв. і 3,5 (0,9) уд./хв. для групи застосування фентерміну 15 мг і канагліфлозину 300 мг/фентерміну 15 мг відповідно, порівняно з -0,7 (1,0) уд./хв. у групі застосування плацебо і 0,7 (1,0) у групі застосування канагліфлозину 300 мг). У таблиці 5 показано середнє значення й зміну середнього значення
- 10 для систолічного артеріального тиску, діастолічного артеріального тиску й частоти пульсу на 26-му тижні порівняно з вихідним рівнем.

Таблиця 5

Середнє значення й зміна середнього значення
для артеріального тиску, частоти пульсу на 26-му тижні

	Плацебо (N=82)	Фент. 15 мг (N=85)	Канагл. 300 мг (N=84)	Канагл. 300 мг/ фент. 15 мг (N=83)
Систолічний артеріальний тиск (кПа (мм рт. ст.))				
N	7,6 (57)	8,0 (60)	7,5 (56)	8,4 (63)
Середній показник на вихідному рівні	16,701 (125,27)	16,451 (123,39)	16,625 (124,70)	16,703 (125,28)
Зміна середнього значення (СВ)	-3,09 (10,967)	-1,13 (10,007)	-3,31 (11,349)	-7,08 (10,128)
(95 % ДІ)	(-6,003; -0,184)	(-3,718; 1,452)	(-6,349; -0,270)	(-9,635; -4,534)
Середня зміна	-2,00	-0,33	-1,67	-6,00
(95 % ДІ)	(-6,000; 0,333)	(-3,000; 2,000)	(-6,000; 0,000)	(-8,333; -3,667)
Діастолічний артеріальний тиск (кПа (мм рт. ст.))				
N	7,6 (57)	8,0 (60)	7,5 (56)	8,4 (63)
Середній показник на вихідному рівні	10,69 (80,15)	10,47 (78,54)	10,57 (79,26)	10,58 (79,35)
Зміна середнього значення (СВ)	-1,08 (7,692)	0,55 (6,864)	-1,32 (6,779)	-2,32 (6,705)
(95 % ДІ)	(-3,123; 0,959)	(-1,223; 2,323)	(-3,131; 0,500)	(-4,006; -0,629)
Середня зміна	-0,33	0,67	-1,17	-0,67
(95 % ДІ)	(-4,000; 1,667)	(-1,667; 2,667)	(-3,333; 0,333)	(-3,333; 0,333)
Частота пульсу (УД./ХВ.)				
N	7,6 (57)	8,0 (60)	7,5 (56)	8,4 (63)
Середній показник на вихідному рівні	9,727 (72,96)	9,347 (70,11)	9,249 (69,37)	9,789 (73,42)
Зміна середнього значення (СВ)	-0,89 (7,059)	5,02 (7,568)	1,64 (6,786)	3,23 (9,800)
(95 % ДІ)	(-2,762; 0,984)	(3,067; 6,977)	(-0,175; 3,460)	(0,760; 5,696)
Середня зміна	-1,00	4,67	0,83	3,67
(95 % ДІ)	(-4,000; 1,333)	(1,667; 6,667)	(-1,000; 2,667)	(0,667; 5,333)

Примітка. Для кожного показника включені тільки ті суб'єкти, яким виконували вимірювання як на вихідному рівні, так і після вихідного рівня.

Приклад складу 1 (приклад можливого застосування)

Як конкретний варіант втілення композиції для перорального введення 300 мг канагліфлозину й 15 мг фентерміну вводили до складу композиції з достатньою кількістю тонкозмеленої лактози для забезпечення загальної кількості 580-590 мг, щоб заповнити тверду желатинову капсулу розміру О.

Приклад складу 2 (приклад можливого застосування)

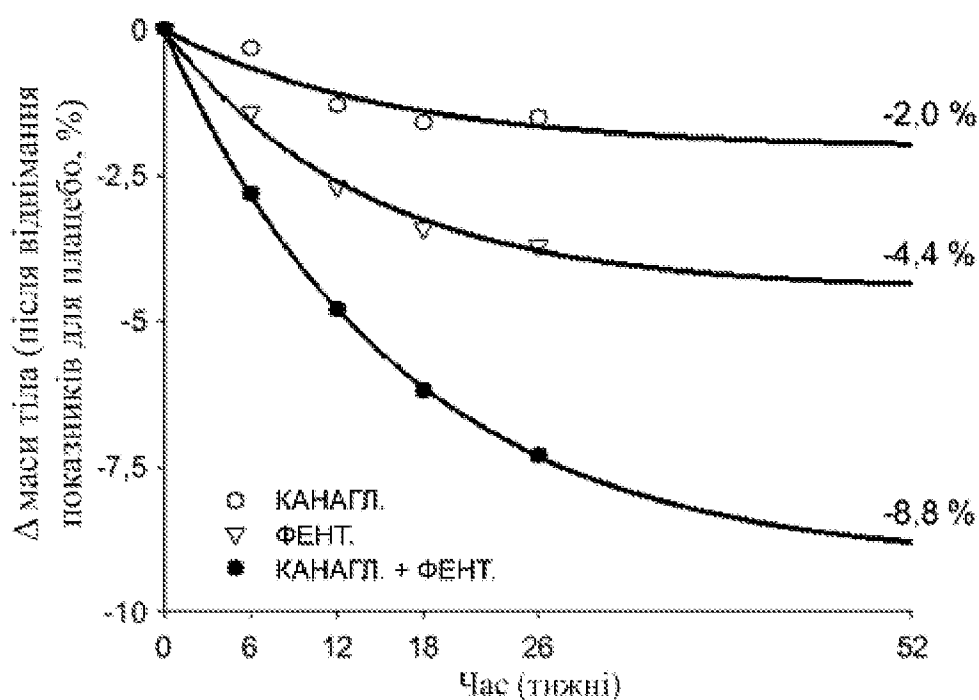
Як конкретний варіант втілення композиції для перорального введення 300 мг канагліфлозину й 15 мг фентерміну вводили до складу композиції з лактозою й мікрокристалічною целюлозою з отриманням таблетки з загальною масою від приблизно 600 мг до приблизно 620 мг.

Хоча наведений опис розкриває принципи цього винаходу на прикладах, призначених для ілюстрації, зрозуміло, що практичне застосування винаходу охоплює всі звичайні варіації, адаптації й/або модифікації як такі, що підпадають під наведені нижче пункти формули винаходу, і їхні еквіваленти.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Спосіб лікування ожиріння шляхом систематичного контролю ваги, який включає введення суб'єктові, який потребує цього, терапевтично ефективної кількості комбінованого лікарського засобу, що містить:
 - (a) канагліфлозин; причому канагліфлозин вводять у кількості в діапазоні від приблизно 50 до приблизно 500 мг на день; і
 - (b) фентермін; причому фентермін вводять у кількості в діапазоні від приблизно 3,75 до приблизно 50 мг на день.
2. Спосіб лікування ожиріння, сприяння зниженню маси тіла, пригнічення апетиту, зменшення споживання їжі, формування відчуття ситості або контролювання набирання маси тіла шляхом систематичного контролю ваги, який включає введення суб'єктові, який потребує цього, терапевтично ефективної кількості комбінованого лікарського засобу, що по суті містить:
 - (a) канагліфлозин; причому канагліфлозин вводять у кількості в діапазоні від приблизно 50 до приблизно 500 мг на добу; і
 - (b) фентермін; причому фентермін вводять у кількості в діапазоні від приблизно 3,75 до приблизно 50 мг на добу.
3. Спосіб за п. 1 або 2, в якому суб'єкт, який потребує лікування, має надмірну масу тіла або ожиріння.
4. Спосіб за п. 1 або 2, який додатково включає виявлення суб'єкта, який потребує лікування, шляхом визначення індексу маси тіла (ІМТ) суб'єкта.
5. Спосіб за п. 1 або 2, в якому суб'єкт, який потребує лікування, є суб'єктом, у якого індекс маси тіла перевищує або дорівнює приблизно 25 кг/м².
6. Спосіб за п. 1 або 2, в якому суб'єкт досягає зниження маси тіла через 26 тижнів в діапазоні від приблизно 5 до приблизно 10 %.
7. Спосіб за п. 1 або 2, в якому суб'єкт, який потребує лікування, є суб'єктом, який:
 - (a) має вимірний індекс маси тіла, що перевищує або дорівнює приблизно 25 кг/м²; (b) є кандидатом на проведення або пройшов баріатричне хірургічне втручання; або (c) є кандидатом на проведення або пройшов імплантацію медичного пристрою, що стимулює зниження маси тіла.
8. Спосіб за п. 2, в якому суб'єкт, який потребує лікування, має надмірну масу тіла або ожиріння; і при цьому суб'єктові, який потребує лікування, було встановлено діагноз, або спостерігається один або більше симптомів порушення, яке вибирають із групи, що складається з переддіабету, порушеної толерантності до перорально введеної глюкози, цукрового діабету II типу, метаболічного синдрому, серцево-судинних захворювань, захворювання нирок або жирової дистрофії печінки і апное уві сні.
9. Спосіб за п. 2, в якому суб'єктові, який потребує лікування, було встановлено діагноз або в нього спостерігається один або більше симптомів одного або більше з наступних станів:
 - (a) цукровий діабет незалежно від типу; (b) хронічне захворювання нирок (ХЗН); (c) гостра ниркова недостатність (ГНН); (d) реципієнти ниркових трансплантатів; (e) донори ниркових трансплантатів; (f) пацієнти з односторонньою повною або частковою нефректомією; або (g) нефротичний синдром.
10. Спосіб за п. 2, в якому суб'єкт, який потребує лікування, є:
 - (1) суб'єктом, якому встановлений діагноз одного або більше станів, які вибирають із групи, що складається з надмірної маси тіла, ожиріння, вісцерального ожиріння й абдомінального ожиріння; або
 - (2) суб'єктом, у якого спостерігаються одна, дві або більше з наступних ознак:
 - (a) концентрація глюкози в крові або в сироватці натще перевищує приблизно 100 мг/дл, зокрема перевищує приблизно 125 мг/дл;
 - (b) концентрація глюкози в плазмі після прийому їжі дорівнює або перевищує приблизно 140 мг/дл;
 - (c) рівень HbA1c дорівнює або перевищує приблизно 7,0 %; або
 - (3) суб'єктом, у якого присутні один, два, три або більше з наступних станів:
 - (a) ожиріння, вісцеральне ожиріння й/або абдомінальне ожиріння;
 - (b) рівень тригліцеридів у крові дорівнює або перевищує приблизно 150 мг/дл;
 - (c) рівень холестерину ліпопротеїнів високої щільності (холестерин ЛПВЩ) у крові становить менше ніж приблизно 40 мг/дл у пацієнтів жіночої статі і менше ніж приблизно 50 мг/дл у пацієнтів чоловічої статі;
 - (d) систолічний артеріальний тиск дорівнює або перевищує приблизно 17 кПа (130 мм рт. ст.), а діастолічний артеріальний тиск дорівнює або перевищує приблизно 11 кПа (85 мм рт. ст.);
 - (e) рівень глюкози в крові натще дорівнює або перевищує приблизно 100 мг/дл.

11. Спосіб за п. 2, в якому суб'єкт, який потребує лікування, має цукровий діабет або знаходиться в переддіабетному стані.
12. Спосіб за п. 2, в якому суб'єкт, який потребує лікування, не має цукрового діабету.
13. Спосіб за п. 1 або 2, в якому канагліфлозин вводять у формі кристалічного напівгідрату.
- 5 14. Спосіб за п. 1 або 2, в якому канагліфлозин вводять у кількості в діапазоні від приблизно 100 до приблизно 300 мг.
15. Спосіб за п. 1 або 2, в якому канагліфлозин вводять у кількості приблизно 100 мг або приблизно 300 мг.
16. Спосіб за п. 1 або 2, в якому фентермін являє собою гідрохлорид фентерміну.
- 10 17. Спосіб за п. 1 або 2, в якому фентермін вводять у кількості в діапазоні від приблизно 3,75 до приблизно 37,5 мг.
18. Спосіб за п. 1 або 2, в якому фентермін вводять у кількості приблизно 3,75 мг, приблизно 7,5 мг, приблизно 15 мг, приблизно 30 мг або приблизно 37,5 мг.
19. Спосіб за п. 1 або 2, в якому фентермін вводять у кількості приблизно 3,75 мг, приблизно 7,5 мг або приблизно 15 мг.
- 15



Фіг. 1: Середнє зниження маси тіла з відніманням даних для плацебо (виміряне в період 0–26 тижнів з екстраполяцією до 52 тижнів) для груп застосування канагліфлозину, фентерміну й комбінованої терапії.