

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202393439 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.01.30(51) Int. Cl. A61K 31/4155 (2006.01)
A61P 19/06 (2006.01)(22) Дата подачи заявки
2022.06.15

(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ 1-(3-ЦИАНО-1-ИЗОПРОПИЛИНДОЛ-5-ИЛ)ПИРАЗОЛ-4-КАРБОНОВУЮ КИСЛОТУ

(31) 10-2021-0077709

(72) Изобретатель:

(32) 2021.06.15

Ли Дзиесун, Гвак Химин, Шин Сеонг
Хие, Мин Дзи Янг, Ким Мин Хи, Ким
Дзуню, Сео Дзунг Йоун, Муне Дзуне
Сик (KR)

(33) KR

(86) PCT/KR2022/008450

(87) WO 2022/265382 2022.12.22

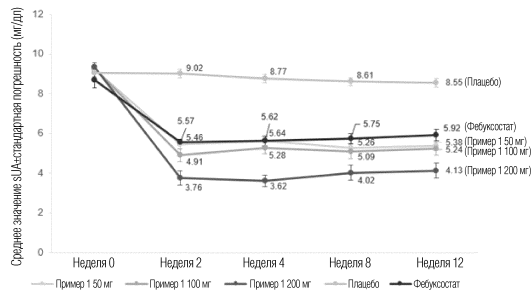
(71) Заявитель:

ЭлДжи КЕМ, ЛТД. (KR)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей 1-(3-циано-1-изопропилиндол-5-ил)пиразол-4-карбоную кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль и к способу лечения или предупреждения связанного с гиперурикемией заболевания с ее применением и фармацевтическая композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, может эффективно уменьшить концентрацию мочевой кислоты в крови пациента со связанным с гиперурикемией заболеванием.



A1

202393439

202393439

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-579824EA/030

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ 1-(3-ЦИАНО-1-ИЗОПРОПИЛИНДОЛ-5-ИЛ)ПИРАЗОЛ-4-КАРБОНОВУЮ КИСЛОТУ

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей 1-(3-циано-1-изопропилиндол-5-ил)пиразол-4-карбонovou кислоту.

Уровень техники

Мочевую кислоту вырабатывает ксантиноксидаза или ксантиндегидрогеназа во время метаболизма пуринов. Примерно 70% мочевой кислоты крови вырабатывается при эндогенном метаболизме пуринов по обороту клеток в клеточном цикле и 30% мочевой кислоты образуются из пуринов, потребленных с пищей, и большая часть мочевой кислоты выводится через почки (от 250 до 750 мг/сутки).

Соответственно, концентрация мочевой кислоты в крови поддерживается на постоянном уровне вследствие гомеостаза между образованием мочевой кислоты и выведением мочевой кислоты, и в этом случае при увеличении образования мочевой кислоты или уменьшении выведения мочевой кислоты концентрация мочевой кислоты в крови увеличивается. Гиперурикемия обычно определяется, как концентрация мочевой кислоты в крови, равная 7,0 мг/дл или более у мужчин и 6,5 мг/дл или более у женщин. В последнее время количество пациентов с гиперурикемией увеличивается вследствие высокобелковой диеты и т. п.

Когда концентрация мочевой кислоты в крови увеличивается, первым происходящим явлением является осаждение микрокристаллов урата (мононатрийурата; MSU) в организме. Когда концентрация мочевой кислоты в крови поддерживается высокой в течение длительного времени и таким образом продолжает сохраняться состояние перенасыщения, образуются и осаждаются в тканях микрокристаллы уратов (осадки уратов) и осадки уратов образуют подагрические тофусы в тканях или органах, таких как суставы, синовиальные оболочки, сухожилия, почки и соединительные ткани (за исключением центральной нервной системы). Образовавшиеся подагрические тофусы вызывают острое и хроническое воспаление и повреждение тканей, приводящее к множественному системному поражению, такому как артрит, уrolиты, хроническое заболевание почек (СКД), гипертензия, сердечно-сосудистое заболевание и метаболический синдром.

Связанные с гиперурикемией заболевания включают следующие: подагра, рецидивирующий приступ подагры, подагрический артрит, гипертензия, сердечно-сосудистое заболевание, ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность, синдром Леша-Найхана, заболевание почек, хроническое заболевание почек, почечные камни, почечная недостаточность, диабетическое заболевание почек, артрит, уrolиты, острая и хроническая мочекислая нефропатия, уратный литиаз и т. п.

Типичным заболеванием, вызванным гиперурикемией, является подагра. Подагра является типом воспалительного артрита, характеризующимся нерегулируемой гиперурикемией и острым приступом подагры. Постоянная превышающая насыщенную концентрация мочевой кислоты в крови приводит к образованию кристаллов уратов и их осаждению в суставах и окружающих тканях, что приводит к подагре. Кристаллы уратов, осадившиеся в суставах, вызывают приступы подагры в острых случаях и приводят к подагрическим тофусам у пациентов с хронической подагрой с повторяющимися приступами подагры.

В целом ряде исследований подтверждено, что постоянное уменьшение концентрации мочевой кислоты в крови может уменьшить количество приступов подагры и подагрических тофусов и может уменьшить подагрические тофусы. Таким образом, при лечении пациентов с хронической подагрой первичной задачей лечения является поддержание концентрации мочевой кислоты в крови в диапазоне, нормальном для предупреждения осаждения микрокристаллов уратов в ткани и для уменьшения количества и размера уже образовавшихся подагрических тофусов. Соответственно, в некоторых сообщениях предположено, что концентрацию мочевой кислоты в крови следует уменьшить до равной менее 6,0 мг/дл у пациентов с хронической подагрой и менее 5,0 мг/дл у пациентов с кристаллической подагрой для предупреждения дальнейших приступов подагры и стимулирования разрушения осадков уратов.

Для уменьшения концентрации мочевой кислоты в крови вводят ингибитор ксантиноксидазы для подавления указанной выше выработки мочевой кислоты или вводят лекарственное средство, способствующее выведению мочевой кислоты (ингибитор обратного всасывания мочевой кислоты или урикозурический индуктор), для выведения выработанной мочевой кислоты. Альтернативно, уриколитическое лекарственное средство (PEG-уриказу), которое вызывает уменьшение содержания мочевой кислоты путем превращения мочевой кислоты в аллантоин и его выведения с мочой, используют для пациентов, которые не реагируют на указанное выше средство лечения подагры.

В качестве типичных ингибиторов ксантиноксидазы известны аллопуринол и фебуксостат. Хотя аллопуринол и фебуксостат используют в качестве терапевтических средств для уменьшения концентрации мочевой кислоты в крови у пациентов с подагрой вследствие их низкой стоимости и удобства введения (пероральное введение), лишь примерно 40% пациентов в группе пациентов, получавших аллопуринол, и от 30 до 60% пациентов в группе пациентов, получавших фебуксостат, обладали концентрацией мочевой кислоты в крови, равной менее 6 мг/дл, и у остальных пациентов групп все еще не обеспечены уровни клинической концентрации мочевой кислоты в крови в нормальном диапазоне.

Таким образом, для пациентов, у которых не может быть обеспечен рекомендованный уровень (менее 6 мг/дл) концентрации мочевой кислоты в крови несмотря на лечение обычными ингибиторами ксантиноксидазы, Американский колледж

ревматологии рекомендует использовать комбинированную терапию урикозурическим индуктором.

Однако гиперурикемия обычно сопровождается почечной дисфункцией. В частности, приведены многочисленные литературные данные, объясняющие прямую причинную взаимосвязь между хроническим заболеванием почек, таким как СКД, и гиперурикемией. У пациентов с нарушенной функцией почек выведение мочевой кислоты в кровь может быть снижено и концентрация мочевой кислоты в организме может увеличиваться, что может привести к гиперурикемии. Кроме того, повышенное количество растворимого урата в организме вследствие гиперурикемии может вызвать воспаление (провоспалительное средство), тем самым снижая функцию почек. Поэтому необходимо лечение и предупреждение заболевания почек путем подавления чрезмерной выработки мочевой кислоты в организме. В настоящее время развиваются исследования эффективности снижающих содержание мочевой кислоты средств для защиты функции почек или замедления прогрессирования ухудшения функции почек, но затруднительно установить дозу, обеспечивающую достаточную эффективность. Имеются ограничения, поскольку аллопуринол выводится в основном через почки в виде его основного метаболита, оксипуринола, но, когда функция почек ухудшается, воздействие оксипуринола в организме может заметно усиливаться, приводя к побочным эффектам, и для пациентов с тяжелой почечной дисфункцией следует использовать дозу фебуксостата, равную 40 мг.

Поэтому необходимо разработать способ лечения и фармацевтическую композицию, которые могут обеспечить надежные результаты по регулированию концентрации мочевой кислоты в крови у пациентов с гиперурикемией без тяжелых побочных эффектов.

Документы предшествующего уровня техники

Патентные документы

Korean Patent No. 1751325 (June 21, 2017) под названием "novel compounds effective as xanthine oxidase inhibitors, method for preparing the same, and pharmaceutical composition containing the same"

Korean Patent No. 1424013 (July 22, 2014) под названием "1-(3-cyano-1-isopropyl-indol-5-yl)pyrazol-4-Carboxylic acid crystalline form and the producing method thereof"

Раскрытие

Техническая задача

Задачей настоящего изобретения является получение фармацевтической композиции для лечения или предупреждения связанного с гиперурикемией заболевания, содержащей 1-(3-циано-1-изопропилиндол-5-ил)пиразол-4-карбоновую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль в дозе, равной от 50 до 200 мг/сутки.

Другой задачей настоящего изобретения является разработка способа лечения или предупреждения связанного с гиперурикемией заболевания у нуждающегося в нем субъекта, включающего пероральное введение субъекту фармацевтической композиции,

содержащей 1-(3-циано-1-изопропилиндол-5-ил)пиразол-4-карбоновую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль в дозе, равной от 50 до 200 мг/сутки.

Решение технической задачи

Для решения указанных выше задач в настоящем изобретении предлагается фармацевтическая композиция для лечения или предупреждения связанного с гиперурикемией заболевания, содержащая 1-(3-циано-1-изопропилиндол-5-ил)пиразол-4-карбоновую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль в дозе, равной от 50 до 200 мг/сутки.

Настоящее изобретение относится к способу лечения или предупреждения связанного с гиперурикемией заболевания у нуждающегося в нем субъекта, включающему пероральное введение фармацевтической композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, субъекту.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения доза 1-(3-циано-1-изопропилиндол-5-ил)пиразол-4-карбоновой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли равна 50 мг/сутки.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения доза 1-(3-циано-1-изопропилиндол-5-ил)пиразол-4-карбоновой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли равна 100 мг/сутки.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения доза 1-(3-циано-1-изопропилиндол-5-ил)пиразол-4-карбоновой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли равна 200 мг/сутки.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения, когда фармацевтическую композицию, предлагаемую в настоящем изобретении, вводят ежедневно в течение 12 недель в группе пациентов с гиперурикемией, обладающих концентрацией мочевой кислоты в крови, равной от 8 до 12 мг/дл, можно уменьшить концентрацию мочевой кислоты в крови до равной менее 6,0 мг/дл у 55% или более пациентов группы.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения, когда фармацевтическую композицию, предлагаемую в настоящем изобретении, вводят ежедневно в течение 12 недель в группе пациентов с гиперурикемией, обладающих концентрацией мочевой кислоты в крови, равной от 8 до 12 мг/дл, можно уменьшить концентрацию мочевой кислоты в крови до равной менее 5,0 мг/дл у 40% или более пациентов группы.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения, когда фармацевтическую композицию, предлагаемую в настоящем изобретении, вводят ежедневно в течение 12 недель в группе пациентов с гиперурикемией, обладающих концентрацией мочевой кислоты в крови, равной от 8 до 12 мг/дл, можно уменьшить концентрацию мочевой кислоты в крови до равной менее 4,0 мг/дл у 15% или более пациентов группы.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения связанным с гиперурикемией заболеванием является подагра, рецидивирующий приступ подагры, подагрический артрит, гипертензия, сердечно-сосудистое заболевание, ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность, синдром Леша-Найхана, заболевание почек, хроническое заболевание почек, почечные камни, почечная недостаточность, диабетическое заболевание почек, артрит, уrolиты или их комбинация.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения связанным с гиперурикемией заболеванием является подагра.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения связанным с гиперурикемией заболеванием является хроническое заболевание почек.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения связанным с гиперурикемией заболеванием является сердечная недостаточность.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения фармацевтическая композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, может дополнительно содержать терапевтическое средство для подавления приступа подагры.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения терапевтическое средство для подавления приступа подагры включает ибупрофен, пробенецид, сульфинпиразон, колхицин, напроксен или их комбинацию.

Полезные эффекты

Фармацевтическую композицию, содержащую 1-(3-циано-1-изопропилиндол-5-ил)пиразол-4-карбоновую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль, предлагаемую в настоящем изобретении, можно эффективно использовать для лечения или предупреждения гиперурикемии у пациентов, поскольку она может не только эффективно снижать концентрацию мочевой кислоты в крови у пациентов с гиперурикемией, но и поддерживать сниженную концентрацию мочевой кислоты в крови в течение длительного времени.

Описание чертежей

На фиг. 1 приведено распределение пациентов по группам на представленной фазе 2 клинического исследования.

На фиг. 2 приведена средняя концентрация мочевой кислоты в крови в период введения для пациентов, участвующих в представленной фазе 2 клинического исследования.

На фиг. 3 приведена степень уменьшения средней концентрации мочевой кислоты в крови для каждой группы введения.

Наилучший режим

Ниже настоящее изобретение описано подробнее.

Если не приведены другие определения, все технические термины, используемые в настоящем изобретении, обладают такими же значениями, как обычно понимают специалисты в области техники, к которой относится настоящее изобретение. Кроме того, предпочтительные способы и образцы описаны в настоящем описании, но сходные или

эквивалентные также включены в объем настоящего изобретения. Содержания всех публикаций, описанных в качестве справочных документов в настоящем описании, во всей своей полноте включены в настоящее изобретение посредством ссылки.

Следует понимать, что, некоторые аспекты в настоящем изобретении описаны вместе с термином "включающий", также предложены аналогичные аспекты, описанные вместе с терминами "состоящий из" и/или "в основном состоящий из".

Термины "пациент", "субъект" и "индивидуум" используются взаимозаменяемым образом. При использовании в настоящем описании они означают индивидуума, страдающего от нарушения и т. п. Ни для одного из этих терминов не требуется, чтобы "пациент", "субъект" или "индивидуум" находился под наблюдением и/или руководством профессионального медика.

В настоящем описании "sUA (мочевая кислота в сыворотке)" используется без проведения различия между "мочевой кислотой в крови" и "мочевой кислотой в сыворотке".

При использовании в настоящем изобретении, термины "лечить", "леченый" и "лечение" и другие грамматические эквиваленты означают улучшение, ослабление или облегчение заболевания или патологического состояния или одного или большего количества его симптомов, ослабление лежащей в основе метаболической причины симптома или подавление заболевания или патологического состояния, например, остановку развития заболевания или патологического состояния, ослабление заболевания или патологического состояния, вызывающее подавление заболевания или патологического состояния, ослабление состояния, вызванного заболеванием или патологическим состоянием, или устранение симптомов заболевания или патологического состояния.

При использовании в настоящем описании термины "введение", "вводить", "доза", "дозирование" и т. п. означают методики, которые можно использовать для облегчения доставки соединения или композиции в желательную область биологического действия. Эти методики включают, но не ограничиваются только ими, пероральный путь, интрадуоденальный путь, парентеральную инъекцию (включая внутривенную инъекцию, подкожную инъекцию, внутривенную инъекцию, внутримышечную инъекцию, внутрисосудистую инъекцию или вливание) и местное и ректальное введение. Специалист с общей подготовкой в области техники, к которой относится настоящее изобретение, знаком с методиками введения, которые можно использовать с соединениями, композициями, способами и т. п., описанными в настоящем описании. Кроме того, фармацевтическую композицию, предлагаемую в настоящем изобретении, вводят субъекту один раз в сутки примерно в одно и то же время.

При использовании в настоящем описании термины "эффективное количество", "терапевтически эффективное количество" и "фармацевтически эффективное количество" означает достаточное количество по меньшей мере одного вводимого средства или соединения, которое до некоторой степени ослабляет один или большее количество

симптомов подвергающегося лечению заболевания или патологического состояния. "Эффективное количество" для терапевтического применения означает такое количество композиции, содержащей соединение, как раскрытое в настоящем описании, как необходимое для обеспечения клинически значимого ослабления заболевания. Подходящее "эффективное" количество может быть разным для разных индивидуумов. Подходящее "эффективное" количество для любого индивидуума можно определить с помощью таких методик, как исследования с повышением дозы.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения 1-(3-циано-1-изопропилиндол-5-ил)пиразол-4-карбоновую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль, которая является активным ингредиентом для ингибирования ксантиноксидазы, можно использовать в "дозе", равной 50 мг/сутки, 100 мг/сутки или 200 мг/сутки.

При использовании в настоящем описании термин "фармацевтическая композиция" означает композицию, содержащую по меньшей мере один фармацевтически приемлемый химический ингредиент, например, по меньшей мере один ингредиент - инертный наполнитель, такой как, но не ограничиваясь только ими, носители, стабилизаторы, разбавители, диспергирующие средства, суспендирующие агенты и загустители.

При использовании в настоящем описании термин "фармацевтически приемлемая соль" означает соль, которая сохраняет биологическую эффективность свободных кислот и свободных оснований заданного соединения и которая не является биологически или в ином отношении нежелательной. Соединения, описанные в настоящем описании, могут содержать кислотные или основные группы и поэтому могут взаимодействовать с рядом неорганических или органических оснований и неорганических и органических кислот с образованием фармацевтически приемлемых солей.

Термин "фармацевтически приемлемое" означает вещество, которое приемлемо для пациента с фармакологической/токсикологической точки зрения применительно к композиции, препарату, безопасности и т. п. и "фармацевтически приемлемый носитель" означает среду, которая не мешает проявлению биологической активности активного ингредиента (ингредиентов) и нетоксична для субъекта после введения.

При использовании в настоящем описании термины "совместное введение" и "введение в комбинации с" и их эквиваленты означают введение двух или большего количества активных ингредиентов одному индивидууму. Каждый активный ингредиент можно независимо включать в один препарат (или состав) и в этом случае его можно вводить одним или разными путями введения в один или в разные моменты времени. Конкретные вещества, которые можно вводить совместно или вводить в комбинации описаны ниже.

Гиперурикемия является заболеванием, характеризующимся аномально высокими уровнями мочевой кислоты в крови (7,0 мг/дл или более у мужчин и 6,5 мг/дл или более у женщин), и может быть бессимптомным у некоторых пациентов с гиперурикемией, но во

многих случаях связано по меньшей мере с одним другим заболеванием или патологическим состоянием.

При гиперурикемии микрокристаллы уратов осаждаются в тканях, когда концентрация мочевой кислоты в крови поддерживается высокой и осадившиеся микрокристаллы уратов образуют тофусы. Образовавшиеся тофусы вызывают острое и хроническое воспаление и повреждение тканей, приводящее к множественному системному поражению, такому как артрит, уrolиты, хроническое заболевание почек (СКД), гипертензия, сердечно-сосудистое заболевание и метаболический синдром.

В качестве специфических связанных с гиперурикемией заболеваний известны подагра, рецидивирующий приступ подагры, подагрический артрит, гипертензия, сердечно-сосудистое заболевание, ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность, синдром Леша-Найхана, синдром Келли-Сигмиллера, заболевание почек, хроническое заболевание почек, почечные камни, почечная недостаточность, диабетическое заболевание почек, воспаление сустава, артрит, уrolиты, отравление свинцом, гиперпаратиреоз, псориаз, саркоидоз, дефицит гипоксантингуанинфосфорибозилтрансферазы (HPRT) и т. п. В частности, известно, что микрокристаллы уратов, образующиеся в организме, являются непосредственной причиной хронического артрита, уrolитов, заболевания почек, рецидивирующего острого артрита, бурсита, приступа подагры и т. п. Подагра сопровождается ожирением, диабетом, гипертензией, сердечно-сосудистым заболеванием и т. п. Кроме того, при увеличении концентрации мочевой кислоты в крови вследствие недавнего увеличения объема содержащей белок диеты количество пациентов с подагрой также увеличивается и поэтому регулирование концентрации мочевой кислоты крови чрезвычайно важно для предупреждения образования микрокристаллов уратов.

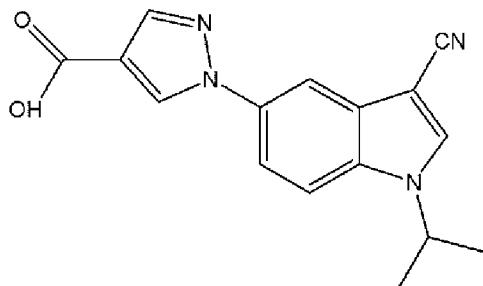
Группой с введением средства в одном варианте осуществления настоящего изобретения могут быть пациенты с гиперурикемией/подагрой, обладающие концентрацией мочевой кислоты в крови, равной от 8 до 12 мг/дл, но необязательно ограниченной только этим.

Известно, что большинство пациентов с подагрой обладает концентрацией мочевой кислоты в крови, превышающей нормальный диапазон, и уменьшение концентрации мочевой кислоты в крови облегчает симптомы подагры и поэтому наиболее важно регулировать концентрацию мочевой кислоты в крови у пациентов с подагрой. Таким образом, при лечении пациентов с хронической подагрой, первичной задачей лечения является поддержание концентрации мочевой кислоты в крови в нормальном диапазоне .

Для уменьшения концентрации мочевой кислоты в крови, как отмечено выше, используют методику подавления выработки мочевой кислоты ингибитором ксантиноксидазы или методику введения лекарственного средства, способствующего выведению мочевой кислоты (ингибитор обратного всасывания мочевой кислоты или урикозурический индуктор), для усиления выведения образовавшейся мочевой кислоты.

В настоящем изобретении для регулирования концентрации мочевой кислоты в крови у пациентов с гиперурикемией вводили ингибитор ксантинооксидазы для подавления выработки мочевой кислоты. Ингибитор ксантинооксидазы представляет собой 1-(3-циано-1-изопропилиндол-5-ил)пиразол-4-карбоновую кислоту, описываемую следующей формулой 1, или ее фармацевтически приемлемую соль. Фармацевтическая композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, содержит 1-(3-циано-1-изопропилиндол-5-ил)пиразол-4-карбоновую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль в качестве активного ингредиента, обладающего фармацевтической эффективностью.

Формула 1



Доза 1-(3-циано-1-изопропилиндол-5-ил)пиразол-4-карбоновой кислоты, включенной в фармацевтическую композицию, предлагаемую в настоящем изобретении, равна от 50 до 200 мг/сутки.

В частности, ее можно вводить в дозе, равной 50 мг/сутки, 100 мг/сутки, 150 мг/сутки или 200 мг/сутки.

Фармацевтическая композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, обладает следующими функциями в соответствии с приведенными ниже примерами.

Когда фармацевтическую композицию, предлагаемую в настоящем изобретении, вводят ежедневно в течение 12 недель в группе пациентов с гиперурикемией, обладающих концентрацией мочевой кислоты в крови, равной от 8 до 12 мг/дл, можно уменьшить концентрацию мочевой кислоты в крови до равной менее 6,0 мг/дл у 55% или более, 56% или более, 57% или более, 58% или более, 59% или более пациентов группы.

Когда фармацевтическую композицию, предлагаемую в настоящем изобретении, вводят ежедневно в течение 12 недель в группе пациентов с гиперурикемией, обладающих концентрацией мочевой кислоты в крови, равной от 8 до 12 мг/дл, можно уменьшить концентрацию мочевой кислоты в крови до равной менее 5,0 мг/дл у 40% или более, 41% или более, 42% или более, 43% или более, 44% или более, 45% или более пациентов группы.

Когда фармацевтическую композицию, предлагаемую в настоящем изобретении, вводят ежедневно в течение 12 недель в группе пациентов с гиперурикемией, обладающих концентрацией мочевой кислоты в крови, равной от 8 до 12 мг/дл, можно уменьшить концентрацию мочевой кислоты в крови до равной менее 4,0 мг/дл у 15% или более, 16% или более, 17% или более, 18% или более пациентов группы.

Введение может уменьшить концентрацию мочевой кислоты в крови у пациентов с гиперурикемией и в частности, при введении в дозе, равной 50 мг/сутки, 100 мг/сутки или

200 мг/сутки, у большинства пациентов (59%, 63% и 78% пациентов в каждой группе введения) наблюдается нормальная концентрация мочевой кислоты в крови, равная менее 6 мг/дл. В частности, при введении в дозе, равной 200 мг/сутки, концентрация мочевой кислоты в крови, равная менее 5 мг/дл, наблюдалась у 62% пациентов группы и концентрация мочевой кислоты в крови, равная менее 4 мг/дл, наблюдалась у 54% пациентов группы.

В группе с введением фебуксостата у 54% пациентов наблюдалась концентрация мочевой кислоты в крови, равная менее 6 мг/дл, у 23% пациентов наблюдалась концентрация мочевой кислоты в крови, равная менее 5 мг/дл, и у 0% пациентов наблюдалась концентрация мочевой кислоты в крови, равная менее 4 мг/дл.

В частности, фармацевтическая композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, не только снижала среднюю концентрацию мочевой кислоты в крови до 5,5 мг/дл, 4,9 мг/дл и 3,8 мг/дл в пределах 2 недель после начала введения в каждой из групп с введением 50 мг/сутки, 100 мг/сутки и 200 мг/сутки, но и поддерживала сниженный уровень концентрации мочевой кислоты в крови во время периода введения. Однако можно видеть, что, поскольку фебуксостат поддерживал уровень концентрации мочевой кислоты в крови равным от 5,6 до 5,9 мг/дл, фармацевтическая композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, эффективно регулирует концентрацию мочевой кислоты в крови по сравнению с фебуксостатом.

Фармацевтическая композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, может уменьшать концентрацию мочевой кислоты в крови на 42% или более, 43% или более, 44% или более, 45% или более, 46% или более при введении пациенту с гиперурикемией, обладающему концентрацией мочевой кислоты в крови, равной от 8 до 12 мг/дл.

Фармацевтическую композицию, предлагаемую в настоящем изобретении, можно вводить в комбинации с активным веществом, обладающим другими типами фармацевтической эффективности при введении пациенту с гиперурикемией.

В одном варианте осуществления активных веществ, которые можно вводить в комбинации, одно или большее их количество можно выбрать из группы, состоящей из следующих: противовоспалительное лекарственное средство для подавления приступа подагры, лекарственное средство, способствующее выведению мочевой кислоты, уриколитическое лекарственное средство или терапевтические средства для лечения других сопутствующих заболеваний, таких как диабет и гипертензия.

В одном варианте осуществления противовоспалительное лекарственное средство включает нестероидные противовоспалительные лекарственные средства (NSAIDs), стероиды, колхицин и т. п. и NSAIDs можно выбрать из группы, состоящей из следующих: напроксен, индометацин, сулиндак, ацеклофенак, ибупрофен, набуметон, мелоксикам, целекоксиб и т. п.

Лекарственное средство, способствующее выведению мочевой кислоты представляет собой лекарственное средство с механизмом подавления обратного всасывания уратов уратным переносчиком 1 (URAT1) и в одном варианте осуществления

его можно выбрать из группы, состоящей из следующих: пробенецид, лесинурад, сульфинпиразон, бензбромарон, большая доза салициловой кислоты и т. п. и, поскольку лозартан, амлодипин, аторвастатин, фенофибрат и т. п. также косвенно промотируют выведение мочевой кислоты, его также можно выбрать из числа этих лекарственных средств.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения пациентам перорально вводили таблетку, содержащую некоторую дозу 1-(3-циано-1-изопропилиндол-5-ил)пиразол-4-карбоновой кислоты в комбинации с 0,6 мг колхицина. Назначением введения в комбинации с колхицином в настоящем изобретении является предупреждение приступа подагры, который может быть вызван кристаллами уратов, разложившимися в подагрических тофусах, когда концентрация мочевой кислоты в крови является низкой.

Фармацевтическая композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, содержит эффективное количество 1-(3-циано-1-изопропилиндол-5-ил)пиразол-4-карбоновой кислоты в качестве активного фармацевтического ингредиента (API) и необязательно содержит фармацевтически приемлемые носители или инертные наполнители. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция применима для лечения или предупреждения патологического состояния, раскрытого в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция предназначена для лечения нарушения у человека.

Фармацевтическую композицию, предлагаемую в настоящем изобретении, можно приготовить в форме, пригодной для перорального введения, например, в виде препаратов, таких как таблетки, пастилки, водные или масляные суспензии, диспергирующиеся порошки или гранулы, эмульсии, мягкие или твердые капсулы, сиропы и эликсиры. Композиции, предназначенные для перорального применения, необязательно получают по известным методикам и такие композиции могут содержать один или большее количество агентов, выбранных из группы, состоящей из следующих: подсластители, вкусовые агенты, окрашивающие вещества и консерванты для удовлетворения предпочтениям пользователей.

Таблетки содержат активный ингредиент в смеси с нетоксичными фармацевтически приемлемыми инертными наполнителями или носителями, пригодными для изготовления таблеток.

Неограничивающие примеры подходящих фармацевтически приемлемых носителей включают твердые вещества и/или жидкости, например, этанол, глицерин, воду и т. п. Количество носителя в фармацевтической композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, может находиться в диапазоне от примерно 5 до примерно 99 мас.% в пересчете на полную массу композиции. Неограничивающие примеры подходящих фармацевтически приемлемых инертных наполнителей включают нетоксичные совместимые наполнители, разбавители, связующие, разрыхлители, буферы, консерванты, смачивающие агенты, средства, увеличивающие объем, антиоксиданты, смазывающие

вещества, вкусовые агенты, загустители, окрашивающие вещества, поверхностно-активные вещества, эмульгаторы, суспендирующие агенты и т. п.

В одном варианте осуществления связующее можно выбрать из группы, состоящей из следующих, но не ограничиваясь только ими, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, гипромеллоза, поливинилуксусная кислота, повидон, поливинилпирролидон, коповидон, макрогол, лаурилсульфат натрия, легкая безводная кремниевая кислота, синтетический силикат алюминия, производные силикаты, такие как силикат кальция или магния, метасиликат алюминия, фосфаты, такие как гидрофосфат кальция, карбонаты, такие как карбонат кальция, предварительно желатинизированный крахмалы, камеди, такие как камедь акации, желатин, производные целлюлозы, такие как этилцеллюлоза, и их смеси.

В одном варианте осуществления разрыхлитель можно выбрать из группы, состоящей из следующих, но не ограничиваясь только ими, гидроксипропилцеллюлоза низкой степени замещения, кросповидон, натриевая соль кроскармеллозы, натриевая соль гликолята крахмала, F-melt® и их комбинации.

В одном варианте осуществления агент, придающий скользкость можно выбрать из группы, состоящей из следующих, но не ограничиваясь только ими, коллоидный диоксид кремния, гидратированный диоксид кремния и их комбинации. Смазывающее вещество можно выбрать из группы, состоящей из следующих, но не ограничиваясь только ими, стеарат магния, диоксид кремния, тальк, легкая безводная кремниевая кислота, стеарилфумарат натрия и их комбинации.

Настоящее изобретение также относится к наборам для применения в способах предупреждения или лечения, описанных в настоящем описании. Эти наборы содержат в контейнере соединение или композицию, описанную в настоящем описании и необязательно инструкции, разъясняющие применение набора в соответствии с разными способами и подходами, описанными в настоящем описании. Кроме того, такие наборы могут содержать информацию, такую как ссылки на научную литературу, листки-вкладыши, результаты клинических исследований и/или их краткое содержание, в которых описана или обоснована активность и/или преимущества композиции и/или описаны дозировка, введение, побочные эффекты, лекарственные взаимодействия или приведена другая информация, полезная для медицинского персонала.

Информация, описанная в этих инструкциях, может быть основана на результатах разных исследований, например, исследований с использованием лабораторных животных, включая модели *in vivo*, и исследований, основанных на клинических исследованиях на людях.

Наборы, описанные в настоящем описании предоставляют или продают медицинскому персоналу, включая врачей, медсестер, фармацевтов и т. п. В некоторых вариантах осуществления набор продают непосредственно потребителю.

Настоящее изобретение относится к применению 1-(3-циано-1-изопропилиндол-5-ил)пиразол-4-карбоновой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли для приготовления лекарственного средства для предупреждения или лечения гиперурикемии.

Кроме того, настоящее изобретение относится к способу лечения или предупреждения гиперурикемии путем снижения (или регулирования) концентрации мочевой кислоты в крови до равной менее 6 мг/дл или менее 5 мг/дл, включающему введение 1-(3-циано-1-изопропилиндол-5-ил)пиразол-4-карбоновой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли млекопитающему, включая человека, обладающему симптомами гиперурикемии.

В этом случае доза 1-(3-циано-1-изопропилиндол-5-ил)пиразол-4-карбоновой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли может составлять от 50 до 200 мг/сутки и может составлять 50 мг/сутки, 100 мг/сутки, 150 мг/сутки или 200 мг/сутки.

Связанное с гиперурикемией заболевание выбрано из группы, состоящей из следующих: подагра, рецидивирующий приступ подагры, подагрический артрит, гипертензия, сердечно-сосудистое заболевание, ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность, синдром Леша-Найхана, заболевание почек, хроническое заболевание почек, почечные камни, почечная недостаточность, диабетическое заболевание почек, артрит, уrolиты или их комбинация.

Кроме того, в способе предупреждения или лечения гиперурикемии ее можно дополнительно вводить в комбинации с терапевтическим средством для подавления приступа подагры и терапевтическое средство для подавления приступа подагры может включать ибупрофен, пробенецид, сульфинпиразон, колхицин, напроксен или их комбинацию.

Материалы, приведенные для фармацевтической композиции, применения и способа лечения, предлагаемого в настоящем изобретении, применимы в одинаковой степени, если они не противоречат друг другу.

Если не указано иное, все числовые значения, используемые в описании и формуле изобретения, описанные или не описанные, во всех случаях следует понимать, как снабженные термином "примерно". Также следует понимать, что точные числовые значения, используемые в описании и формуле изобретения, образуют дополнительные варианты осуществления настоящего изобретения. Предприняты усилия для обеспечения точности числовых значений, раскрытых в примерах. Однако все измеренные значения по своей природе могут включать некоторые погрешности, обусловленные стандартными отклонениями в соответствующих методиках измерения.

Ниже настоящее изобретение подробно описано с использованием примеров. Для специалистов в данной области техники должно быть очевидно, что эти примеры приведены только для более подробной иллюстрации настоящего изобретения и объем настоящего изобретения не ограничивается этими примерами в соответствии с сущностью настоящего изобретения.

1. Фаза 2 клинического исследования (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03934099)

Фазу 2 клинического исследования проводили для анализа дозировки, TEAEs и т. п., когда соединение формулы 1 (1-(3-циано-1-изопропилиндол-5-ил)пиразол-4-карбоновую кислоту; соединение примера 1) вводят в группе пациентов с подагрой.

Выбор пациентов для группы - критерии включения субъекта

1. Письменное информированное согласие (с подписью и датой) представленное добровольно до начала исследования.

2. Мужчина или женщина в возрасте от 18 до 75.

3. Наличие в анамнезе или проявление гиперурикемии и подагры в соответствии с критериями Американского колледжа ревматологии.

4. Сообщение о наличии 2 или большего количества приступов подагры в течение 12 месяцев до скринингового визита (визита 1).

5. Уровни мочевой кислоты в крови (sUA) при визите 1 равны 6,0 мг/дл или более у субъектов, которым проводили уратоснижающую терапию (ULT) аллопуринолом, фебуксостатом, пробенецидом или лесинурадом; и уровни sUA при визите 1 равны 8,0 мг/дл или более и 12,0 мг/дл или менее у субъектов, которым ранее не проводили ULT или которым не проводили ULT при визите 1.

6. Уровни sUA равны 8,0 мг/дл или более и 12,0 мг/дл или менее при визите 3.

7. Индекс массы тела равен 42 кг/м^2 или менее при скрининговом визите (визите 1).

8. Оцененная скорость клубочковой фильтрации (eGFR) равна $60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ или более при скрининговом визите (визите 1).

9. Субъекты со способностью к деторождению с отрицательным результатом теста на беременность при скрининговом визите (визите 1). Субъекты (женщины со способностью к деторождению и мужчины с партнерами со способностью к деторождению), давшие согласие на использование достоверных методик контрацепции для исключения беременности во время периода исследования.

10. Способные понять процедуру исследования и соответствующий риск, и готовые согласиться с режимом визитов/протокола.

Выбор пациентов для группы - критерии исключения субъекта

1. Наличие вторичной гиперурикемии, вызванной миелопролиферативным нарушением, трансплантацией органа и т. п.

2. Проявление любого активного острого приступа подагры в течение 3 недель до скринингового визита (визита 1).

3. Уровень аспаратаминотрансферазы или аланинаминотрансферазы более, чем в 2 раза превышает верхнее предельное значение нормального (ULN) при скрининговом визите (визите 1).

4. Уровень креатинкиназы в 2,5 раза превышает ULN при скрининговом визите (визите 1).

5. Наличие наблюдавшейся ранее гиперчувствительности к колхицину.

6. Пациенты, которым когда-либо назначали пэглотиказу в течение 3 месяцев до скринингового визита (визита 1).

7. Если стабильную дозу лекарственных средств (лозартан, фибрат, тиазид диуретики, петлевые диуретики и ацетилсалициловая кислота), для которых известно, что они влияют на уровни sUA, не вводили в течение последних 6 недель до скринингового визита (визита 1), ацетилсалициловую кислоту не разрешали использовать в количестве, равном 325 мг/сутки или более.

8. Пациенты, которые когда-либо принимали системные кортикостероиды в течение 10 или более последовательных дней в течение 1 месяца до скринингового визита (визита 1).

9. Наличие необходимости или потенциальной доступности системных иммуносупрессорных лекарственных средств или иммуномодулирующих лекарственных средств (например, азатиоприна, 6-меркаптопурина и циклоспорина).

10. Пациенты, которые получали высокие или умеренные дозы ингибиторов цитохрома P450 3A4 или ингибиторов P-гликопротеина в течение 14 дней до скринингового визита (визита 1).

11. Ксантинурия в анамнезе.

12. Ревматоидный артрит в анамнезе.

13. Наличие активного заболевания пептической язвы, требующего лечения.

14. Наличие нестабильной стенокардии, сердечной недостаточности класса III или IV Нью-Йоркской кардиологической ассоциации, инфаркта миокарда, удара, тромбоза глубоких вен, чрескожного вмешательства на коронарных сосудах (со стентом или без него) или аортокоронарного шунтирования в течение последних 12 месяцев до скринингового визита (визита 1); проводимое в настоящее время введение антикоагулянтов; или наличие клинически значимых аномалий на электрокардиограмме по мнению исследователя при скрининговом визите (визите 1).

15. Наличие неконтролируемой гипертензии (систолическое артериальное давление >160 мм рт.ст. или диастолическое артериальное давление >95 мм рт.ст.) при скрининговом визите (визите 1).

16. Наличие в анамнезе миозита/миопатии, рабдомиолиза, синдрома Стивенса - Джонсона или токсического эпидермального некролиза.

17. Наличие в анамнезе злокачественной опухоли в последние 5 лет, за исключением леченого немеланомного рака кожи, леченой дисплазии шейки матки или стадии I рака шейки матки *in situ* при отсутствии признаков рецидива.

18. Лица с известной гиперчувствительностью или аллергией на любые из компонентов соединения примера 1.

19. Потребление 14 или большего количества рюмок алкоголя в течение недели (например, 1 рюмка=5 унций [150 мл] вина, 12 унций [360 мл] пива или 1,5 унций [45 мл] крепких спиртных напитков).

20. Наличие в анамнезе или подозрение на злоупотребление лекарственным средством или наркотиком (определяемое, как использование любого незаконного лекарственного средства) в последние 5 лет.

21. Беременная или кормящая женщина.

22. Пациенты, которые когда-либо получили положительный тест на вирус иммунодефицита человека, активную инфекцию гепатитом В или инфекцию HCV, где активная инфекция HCV определяется, как позитивный тест на антитела к гепатиту С и обнаруживаемое количество RNA вируса гепатита С.

23. Происходившее ранее участие в интервенционном клиническом исследовании в течение 3 месяцев или 5 периодов полувыведения (в зависимости от того, что дольше) с исследовательской терапией до скринингового визита (визита 1).

24. Пациенты, которые страдают от других медицинских или физиологических патологических состояний, которые по данным исследователей и/или медицинских мониторов могут привести к чрезмерному риску для субъекта или помешать возможности субъекта выполнять требования протокола или завершить его.

Некоторые пациенты давали письменное информированное согласие в соответствии с установленными и исследовательскими процедурами. После скрининга и периода вымывания (дни от 26 до 33 до введения) всего 156 пациентов в конечном счете были включены и каждого пациента случайным образом включали в 5 групп с введением 50 мг, 100 мг и 200 мг соединения примера 1, в группу с введением плацебо и в группу с введением фебуксостата. Пациенты каждой группы самостоятельно вводили 1 таблетку комбинированного лекарственного средства (колхицин, 0,6 мг/сутки) для предупреждения приступа подагры наряду с назначенным исследуемым лекарственным средством (равные 50 мг, 100 мг и 200 мг дозы соединения примера 1, плацебо и 40 мг в группе с введением фебуксостата) перорально, один раз каждое утро примерно в одно и то же время ежедневно с водой независимо от приема пищи.

Если ULT проводили с использованием ингибитора ксантинооксидазы, поскольку имеется весьма вероятная возможность приступа подагры вследствие растворения тофусов на конце кости в начальный период лечения, его предусмотрено проводить в комбинации с колхицином для предупреждения приступа.

Лекарственное средство вводили в течение 84 дней, принимая, что первым днем введения лекарственного средства является день 1, и основные исследования, определение концентрации мочевой кислоты в крови и т. п. проводили при визитах в клинику в дни 14 (неделя 2), дни 28 (неделя 4), дни 56 (неделя 8) и дни 84 (неделя 12) в период введения для определения того, происходят ли TEAEs. После окончания введения лекарственного средства оценку безопасности проводили в течение еще 2 недель (дни 98, неделя 14).

На фиг. 1 схематически приведено распределение пациентов по группам на представленной фазе 2 клинического исследования.

1-1. Анализ TEAEs

У пациентов всех групп, участвующих в клиническом исследовании, хотя введение прекращали для 3 пациентов вследствие головной боли, приступа подагры в левом голеностопном суставе и дисфункции печени в группе с введением 100 мг соединения примера 1 и для 1 пациента вследствие увеличения содержания печеночного фермента в

группе с введением 200 мг, значительное нежелательное явление, возникшее в ходе лечения (TEAE), не обнаружено для остальных групп пациентов. Кроме того, для соединения примера 1 не обнаружено значительное различие частоты TEAEs у пациентов всех групп с введением 50 мг, 100 мг и 200 мг и для всех TEAEs не обнаружено значительное отличие от группы с введением плацебо и от группы с введением фебуксостата.

Кроме того, не было сообщений о сердечно-сосудистом TEAE, обладающем причинной связью с примерами.

Таким образом, можно видеть, что при лечении подагры соединение примера 1 характеризуется уровнем безопасности, сходным с уровнем для группы с введением плацебо при суточных дозах, равных 50 мг, 100 мг и 200 мг.

1-2. Анализ изменений средней концентрации мочевой кислоты в крови в период введения

В соответствии с указанным выше режимом визитов в клинику концентрацию мочевой кислоты в крови пациентов для каждой группы введения измеряли в недели 2, 4, 8 и 12 после введения. Исходная концентрация мочевой кислоты в крови до введения представляет собой концентрацию мочевой кислоты в крови, измеренную перед введением в день первого введения. Результаты приведены на фиг. 2.

В соответствии с фиг. 2 в группе пациентов, получавших соединение примера 1, концентрация мочевой кислоты в крови уже уменьшилась до нормального диапазона в пределах 2 недель при дозах, равных 50 мг, 100 мг и 200 мг, и постоянно оставалась в нормальном диапазоне (<6,0 мг/дл) в течение периода введения. Кроме того, соединение примера 1 поддерживало концентрацию мочевой кислоты в крови, близкой к наблюдавшейся при введении фебуксостата или меньшее ее, и, в частности, в группе пациентов, получавших 200 мг, средняя концентрация мочевой кислоты в крови поддерживалась равной от 3,6 мг/дл до 4,1 мг/дл в течение периода введения. Таким образом, можно видеть, что соединение примера 1 характеризуется эквивалентным или более значительным эффектом уменьшения уровня мочевой кислоты в крови, чем фебуксостат, который является обычным средством лечения подагры.

В руководстве по лечению подагры Европейского альянса ассоциаций по ревматологии (EULAR) 2016 г. рекомендуется мониторинг концентрации мочевой кислоты в крови и поддержание концентрации мочевой кислоты в крови ниже 6 мг/дл при проведении ULT для пациентов с подагрой. Кроме того, для пациентов с тяжелой подагрой рекомендуется поддерживать концентрацию мочевой кислоты в крови на более низком уровне.

Как и в EULAR 2016, Американский колледж ревматологии (ACR) также рекомендует поддерживать уровни мочевой кислоты в крови равными 6 мг/дл у обычных пациентов с подагрой (руководство по лечению подагры 2020 г.).

Таким образом, количество пациентов, у которых концентрация мочевой кислоты в крови была установлена равной менее 6 мг/дл или менее 5 мг/дл в каждой группе введения

рассчитывали на основании концентрации мочевой кислоты в крови через 12 недель после введения.

В результате только у 54% пациентов, получавших фебуксостат, наблюдалась концентрация мочевой кислоты в крови, равная менее 6 мг/дл, и этот результат согласуется с предшествующим результатом, когда только от 30 до 60% пациентов, получавших фебуксостат, наблюдалась концентрация мочевой кислоты в крови, равная менее 6 мг/дл (см. таблицу 1).

Однако было неожиданно, что у пациентов групп (50 мг, 100 мг и 200 мг) получавших соединение примера 1, у 59%, 63% и 78% пациентов соответственно наблюдалась концентрация мочевой кислоты в крови, равная менее 6 мг/дл, и у 47%, 45% и 62% пациентов наблюдалась концентрация мочевой кислоты в крови, равная менее 5 мг/дл (см. таблицу 1). Эти результаты показывают, что соединение примера 1 приводит к более значительному эффекту снижения уровней мочевой кислоты в крови, чем фебуксостат.

Таблица 1

| Группа введения | | Концентрация мочевой кислоты в крови (12 недель) | | |
|--------------------------|---------------------|--|----------------------|---------------------|
| | | <6 мг/дл | <5 мг/дл | <4 мг/дл |
| Соединение примера 1 | 50 мг (34 человека) | 59% (20/34 человека) | 47% (16/34 человека) | 18% (6/34 человека) |
| | 100 мг (38 человек) | 63% (24/38 человек) | 45% (17/38 человек) | 29% (11/38 человек) |
| | 200 мг (37 человек) | 78% (29/37 человек) | 62% (23/37 человек) | 54% (20/37 человек) |
| Плацебо (34 человека) | | 3% (1/34 человека) | 3% (1/34 человека) | 0% (0/34 человека) |
| Фебуксостат (13 человек) | | 54% (7/13 человек) | 23% (3/13 человек) | 0% (0/13 человек) |

1-3. Анализ степени уменьшения концентрации мочевой кислоты в крови пациента (средняя максимальная степень уменьшения)

Затем максимальную степень уменьшения концентрации мочевой кислоты в крови рассчитывали для каждой группы введения и результаты приведены на фиг. 3. В соответствии с фиг. 3 фебуксостат приводил к степени уменьшения концентрации мочевой кислоты в крови, составляющей 41,4%, а соединение примера 1 приводило к степени уменьшения концентрации мочевой кислоты в крови, составляющей 46,7%, 50,6% и 66,8% при введении 50 мг, 100 мг и 200 мг соответственно и таким образом подтверждено, что соединение примера 1 не только характеризуется более значительным эффектом уменьшения концентрации мочевой кислоты в крови, чем фебуксостат, но и характеризуется зависимым от дозы эффектом.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция для лечения или предупреждения связанного с гиперурикемией заболевания у субъекта, содержащая 1-(3-циано-1-изопропилиндол-5-ил)пиразол-4-карбоновую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль,

где 1-(3-циано-1-изопропилиндол-5-ил)пиразол-4-карбоновую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль в фармацевтической композиции перорально вводят в дозе, равной от 50 до 200 мг/сутки,

когда фармацевтическую композицию вводят ежедневно в течение 12 недель в группе пациентов с гиперурикемией, обладающих концентрацией мочевой кислоты в крови, равной от 8 до 12 мг/дл, можно уменьшить концентрацию мочевой кислоты в крови до равной менее 6,0 мг/дл у 55% или более пациентов группы.

2. Фармацевтическая композиция по п. 1, где доза равна 50 мг/сутки.

3. Фармацевтическая композиция по п. 1, где доза равна 100 мг/сутки.

4. Фармацевтическая композиция по п. 1, где доза равна 200 мг/сутки.

5. Фармацевтическая композиция по п. 1, где когда фармацевтическую композицию вводят ежедневно в течение 12 недель в группе пациентов с гиперурикемией, обладающих концентрацией мочевой кислоты в крови, равной от 8 до 12 мг/дл, можно уменьшить концентрацию мочевой кислоты в крови до равной менее 5,0 мг/дл у 40% или более пациентов группы.

6. Фармацевтическая композиция по п. 1, где когда фармацевтическую композицию вводят ежедневно в течение 12 недель в группе пациентов с гиперурикемией, обладающих концентрацией мочевой кислоты в крови, равной от 8 до 12 мг/дл, можно уменьшить концентрацию мочевой кислоты в крови до равной менее 4,0 мг/дл у 15% или более пациентов группы.

7. Фармацевтическая композиция по п. 1, где связанным с гиперурикемией заболеванием является подагра, рецидивирующий приступ подагры, подагрический артрит, гипертензия, сердечно-сосудистое заболевание, ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность, синдром Леша-Найхана, заболевание почек, хроническое заболевание почек, почечные камни, почечная недостаточность, диабетическое заболевание почек, артрит, уrolиты или их комбинация.

8. Фармацевтическая композиция по п. 7, где связанным с гиперурикемией заболеванием является подагра.

9. Фармацевтическая композиция по п. 7, где связанным с гиперурикемией заболеванием является хроническое заболевание почек.

10. Фармацевтическая композиция по п. 7, где связанным с гиперурикемией заболеванием является сердечная недостаточность.

11. Фармацевтическая композиция по п. 1, где фармацевтическая композиция дополнительно содержит терапевтическое средство для подавления приступа подагры.

12. Фармацевтическая композиция по п. 11, где терапевтическое средство для подавления приступа подагры включает ибупрофен, пробенецид, сульфинпиразон, колхицин, напроксен или их комбинацию.

13. Способ лечения или предупреждения связанного с гиперурикемией заболевания у нуждающегося в нем субъекта, включающий пероральное введение субъекту фармацевтической композиции, содержащей 1-(3-циано-1-изопропилиндол-5-ил)пиразол-4-карбоновую кислоту или ее фармацевтически приемлемой соли в дозе, равной от 50 до 200 мг/сутки,

где когда фармацевтическую композицию вводят ежедневно в течение 12 недель в группе пациентов с гиперурикемией, обладающих концентрацией мочевой кислоты в крови, равной от 8 до 12 мг/дл, можно уменьшить концентрацию мочевой кислоты в крови до равной менее 6,0 мг/дл у 55% или более пациентов группы.

14. Способ по п. 13, где доза равна 50 мг/сутки.

15. Способ по п. 13, где доза равна 100 мг/сутки.

16. Способ по п. 13, где доза равна 200 мг/сутки.

17. Способ по п. 13, где когда фармацевтическую композицию вводят ежедневно в течение 12 недель в группе пациентов с гиперурикемией, обладающих концентрацией мочевой кислоты в крови, равной от 8 до 12 мг/дл, можно уменьшить концентрацию мочевой кислоты в крови до равной менее 5,0 мг/дл у 40% или более пациентов группы.

18. Способ по п. 13, где когда фармацевтическую композицию вводят ежедневно в течение 12 недель в группе пациентов с гиперурикемией, обладающих концентрацией мочевой кислоты в крови, равной от 8 до 12 мг/дл, можно уменьшить концентрацию мочевой кислоты в крови до равной менее 4,0 мг/дл у 15% или более пациентов группы.

19. Способ по п. 13, где связанным с гиперурикемией заболеванием является подагра, рецидивирующий приступ подагры, подагрический артрит, гипертензия, сердечно-сосудистое заболевание, ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность, синдром Леша-Найхана, заболевание почек, хроническое заболевание почек, почечные камни, почечная недостаточность, диабетическое заболевание почек, артрит, уrolиты или их комбинация.

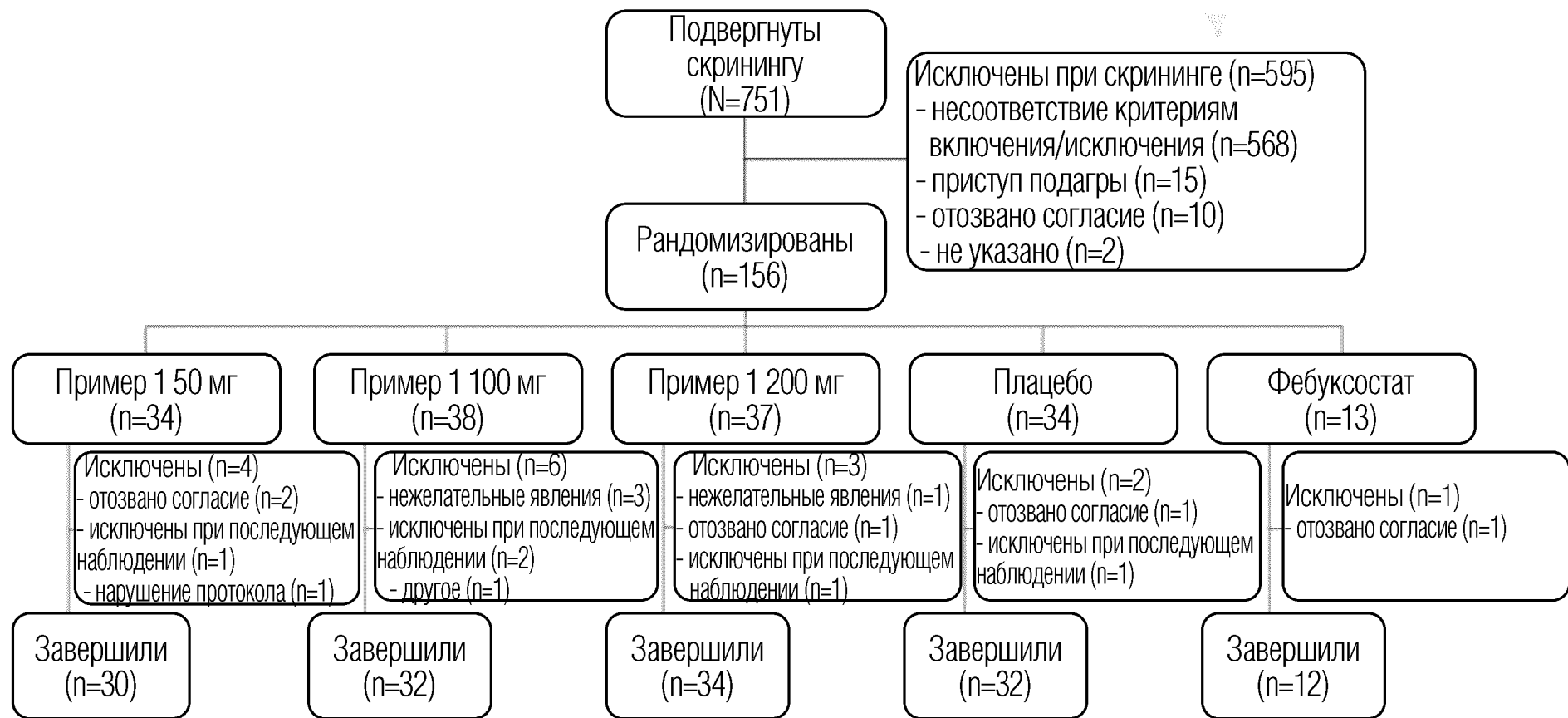
20. Способ по п. 19, где связанным с гиперурикемией заболеванием является подагра.

21. Способ по п. 19, где связанным с гиперурикемией заболеванием является хроническое заболевание почек.

22. Способ по п. 19, где связанным с гиперурикемией заболеванием является сердечная недостаточность.

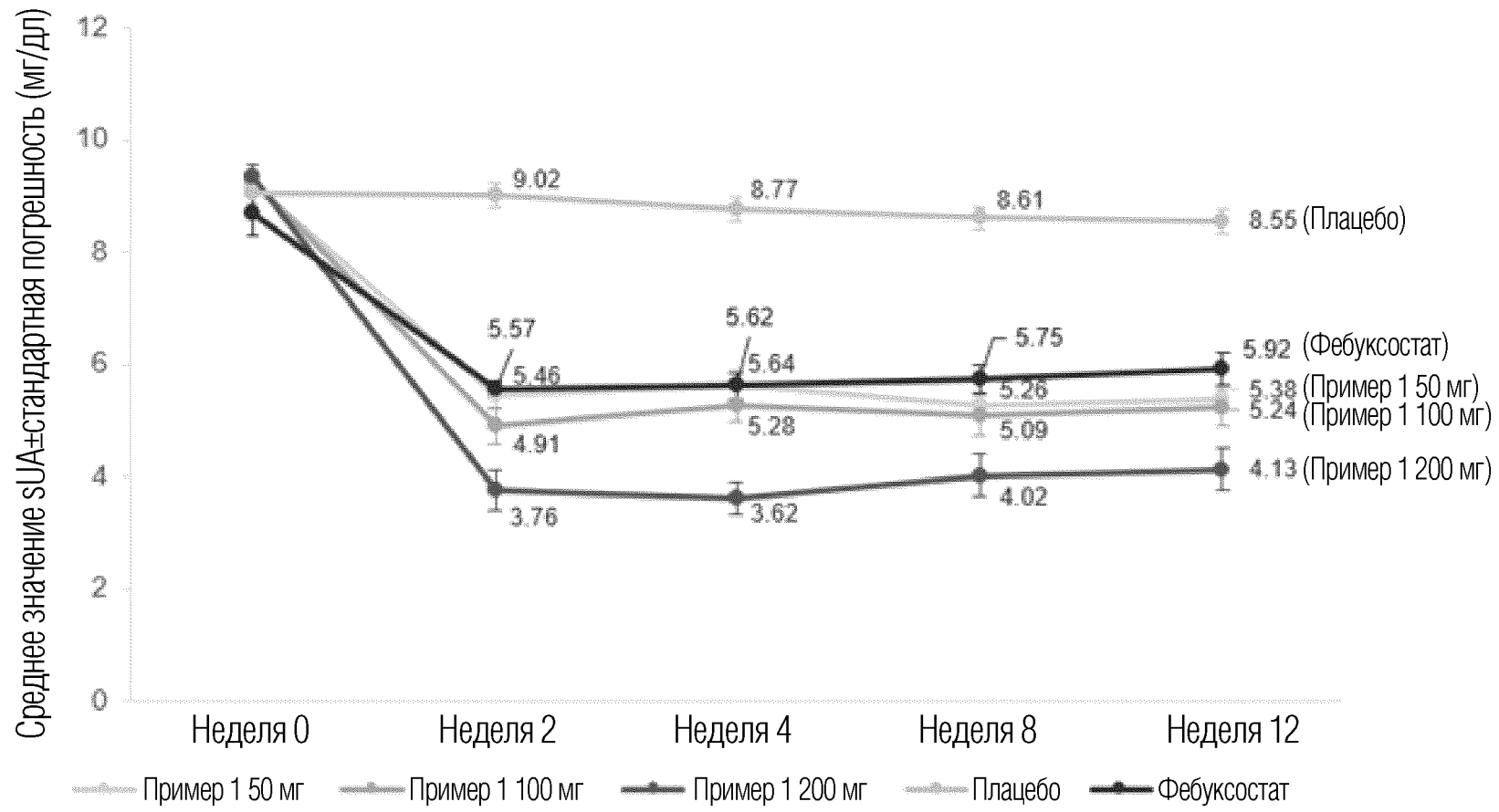
23. Способ по п. 13, где фармацевтическая композиция дополнительно содержит терапевтическое средство для подавления приступа подагры.

24. Способ по п. 23, где терапевтическое средство для подавления приступа подагры включает ибупрофен, пробенецид, сульфинпиразон, колхицин, напроксен или их комбинацию.

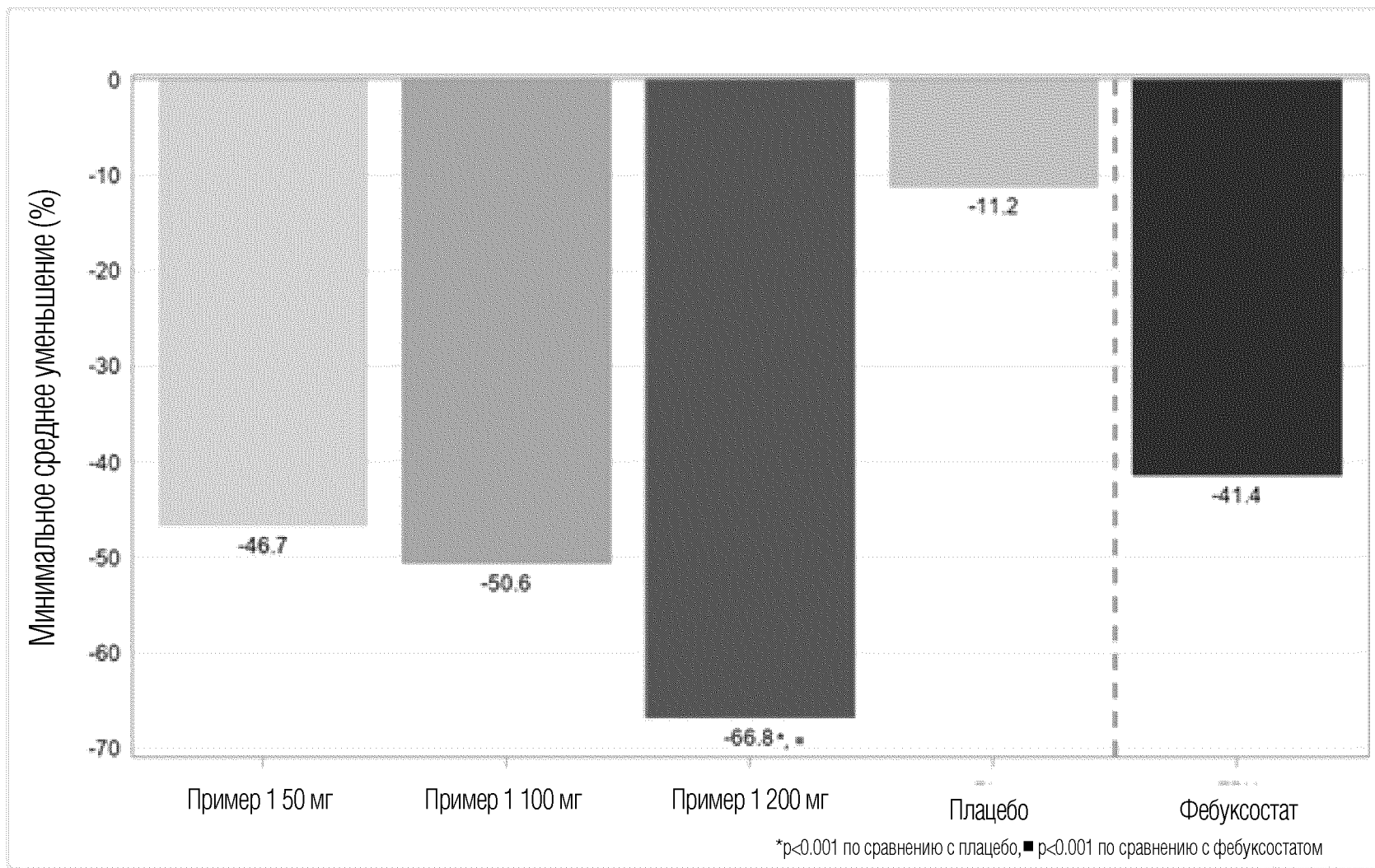


1/3

ФИГ. 1



ФИГ. 2



ФИГ. 3