

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202393472 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.02.02(51) Int. Cl. A61K 31/4155 (2006.01)
A61P 19/06 (2006.01)(22) Дата подачи заявки
2022.06.15

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

(31) 10-2021-0077709

(72) Изобретатель:

(32) 2021.06.15

Ли Дзиеун, Гвак Химин, Шин Сеонг

(33) KR

Хие, Мин Дзи Янг, Ким Мин Хи, Ким

(86) PCT/KR2022/008444

Дзуню, Сео Дзунг Йоун, Муне Дзуне

(87) WO 2022/265378 2022.12.22

Сик (KR)

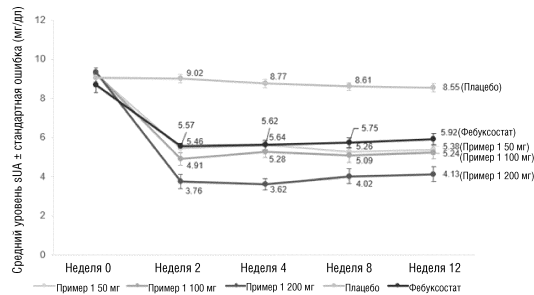
(71) Заявитель:

(74) Представитель:

ЭлДжи КЕМ, ЛТД. (KR)

Медведев В.Н. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, включающей 1-(3-циано-1-изопропилиндол-5-ил)пиразол-4-карбоную кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль, и к способу лечения или предупреждения заболевания, связанного с гиперурикемией, с ее использованием, и фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может эффективно снижать концентрацию мочевой кислоты в крови у пациента с заболеванием, связанным с гиперурикемией.



A1

202393472

202393472

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-579989EA/10

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

Область техники

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

Уровень техники

Мочевая кислота вырабатывается ксантиноксидазой или ксантиндегидрогеназой в ходе метаболизма пуринов. Около 70% мочевой кислоты в крови вырабатывается в результате эндогенного метаболизма пуринов в соответствии с клеточным обменом в течение клеточного цикла, а 30% мочевой кислоты образуется из пуринов, поступающих с пищей, и большая часть мочевой кислоты выводится почками (от 250 до 750 мг/день).

Соответственно, концентрация мочевой кислоты в крови поддерживается на постоянном уровне за счет гомеостаза между образованием мочевой кислоты и экскрецией мочевой кислоты, и в этом случае, когда образование мочевой кислоты увеличивается или экскреция мочевой кислоты снижается, концентрация мочевой кислоты в крови увеличивается. Гиперурикемию обычно определяют как концентрацию мочевой кислоты в крови 7,0 мг/дл или более у мужчин и 6,5 мг/дл или более у женщин. В последнее время число пациентов с гиперурикемией увеличивается из-за диеты с высоким содержанием белка и тому подобного.

При повышении концентрации мочевой кислоты в крови первым явлением, которое возникает, является отложение микрокристаллов урата (мононатрийурата; MSU) в организме. Когда концентрация мочевой кислоты в крови поддерживается высокой в течение длительного периода времени и, таким образом, сохраняется состояние перенасыщения, образуются микрокристаллы уратов, которые откладываются в тканях (отложения уратов), а отложения уратов образуют подагрические тофусы в тканях или органах, таких как суставы, синовиальные оболочки, сухожилия, почки и соединительные ткани (кроме центральной нервной системы). Образовавшийся подагрический тофус вызывает острое и хроническое воспаление и повреждение тканей, что приводит к множественным системным поражениям, таким как артрит, мочевой конкремент, хроническая болезнь почек (СКД), гипертензия, сердечно-сосудистое заболевание и метаболический синдром.

Заболевания, связанные с гиперурикемией, включают подагру, рецидивирующее обострение подагры, подагрический артрит, гипертензию, сердечно-сосудистое заболевание, коронарное заболевание сердца, сердечную недостаточность, Синдром Леша-Найхана, болезнь почек, хроническую болезнь почек, камни в почках, почечную недостаточность, диабетическую болезнь почек, артрит, мочевой конкремент, острую и хроническую мочекислую нефропатию, камни из мочевой кислоты, и тому подобное.

Типичным заболеванием, вызванным гиперурикемией, является подагра. Подагра

представляет собой форму воспалительного артрита, характеризующуюся нерегулируемой гиперурикемией и острым обострением подагры. Постоянная перенасыщенная концентрация мочевой кислоты в крови приводит к образованию кристаллов уратов и отложению их в суставах и окружающих тканях, что приводит к подагре. Кристаллы уратов, откладывающиеся в суставах, вызывают обострения подагры в острых случаях и приводят к появлению подагрических тофусов у пациентов с хронической подагрой с повторными обострениями подагры.

Ряд исследований подтвердили, что постоянное снижение концентрации мочевой кислоты в крови может уменьшить количество приступов подагры и подагрических тофусов, а также уменьшить количество подагрических тофусов. Таким образом, при лечении больных хронической подагрой основной целью лечения является поддержание концентрации мочевой кислоты в крови в пределах нормы для предотвращения отложения микрокристаллов уратов в тканях и уменьшение количества и размеров уже сформировавшихся подагрических тофусов. Соответственно, некоторые данные указывают на то, что концентрация мочевой кислоты в крови должна быть снижена до уровня менее 6,0 мг/дл у пациентов с хронической подагрой и менее 5,0 мг/дл у пациентов с кристаллической подагрой, чтобы предотвратить дальнейшие приступы подагры и способствовать разрушению отложений из уратов.

С целью снижения концентрации мочевой кислоты в крови вводят ингибитор ксантинооксидазы для подавления вышеуказанной выработки мочевой кислоты или вводят урикозурическое лекарственное средство (ингибитор реабсорбции мочевой кислоты или индуктора урикозурии) для увеличения выведения вырабатываемой мочевой кислоты. В качестве альтернативы у пациента, который не отвечает на вышеупомянутое средство для лечения подагры, используется уриколитическое лекарственное средство (ПЭГ-уриказа), которое вызывает снижение уровня мочевой кислоты путем превращения мочевой кислоты в аллантаин и выведения его с мочой.

В качестве типичных ингибиторов ксантинооксидазы известны аллопуринол и фебуксостат. Хотя аллопуринол и фебуксостат используются в качестве терапевтических средств для снижения концентрации мочевой кислоты в крови у пациентов с подагрой из-за их низкой цены и удобства дозирования (пероральный прием), только около 40% пациентов в группе пациентов, получающих аллопуринол, и только 30-60% пациентов в группе пациентов, получавших фебуксостат, имели концентрацию мочевой кислоты в крови менее 6 мг/дл, а остальные группы пациентов так и не смогли достичь клинически приемлемых уровней концентрации мочевой кислоты в крови в пределах нормального диапазона.

Таким образом, для пациентов, которые не могут достичь рекомендуемого уровня (менее 6 мг/дл) концентрации мочевой кислоты в крови, несмотря на лечение традиционными ингибиторами ксантинооксидазы, American College of Rheumatology рекомендует комбинированную терапию с урикозурическим индуктором.

Однако гиперурикемия обычно сопровождается нарушением функции почек. В

частности, в литературе сообщалось о многочисленных результатах, объясняющих прямую причинную связь между хронической болезнью почек, такой как СКД, и гиперурикемией. У пациентов с нарушением функции почек может быть снижено выведение мочевой кислоты в кровь и повышена концентрация мочевой кислоты в организме, что может привести к гиперурикемии. Кроме того, повышенное содержание растворимых уратов в организме вследствие гиперурикемии может вызвать воспаление (провоспалительное), тем самым снижая функцию почек. Поэтому существует необходимость в лечении и профилактике болезни почек путем подавления избыточной выработки мочевой кислоты в организме. В настоящее время проводятся исследования эффективности препаратов, снижающих уровень мочевой кислоты, для защиты функции почек или замедления прогрессирования нарушения функции почек, однако трудно подобрать дозу, которая продемонстрировала бы достаточную эффективность. Существуют ограничения, связанные с тем, что аллопуринол выводится в основном через почки в виде его основного метаболита, оксипуринола, но при нарушении функции почек экспозиция оксипуринола в организме может значительно увеличиваться, вызывая побочные эффекты, и дозу фебуксостата следует довести до 40 мг у пациентов с тяжелой дисфункцией почек.

Таким образом, существует необходимость в разработке способа лечения и фармацевтической композиции, которые могли бы обеспечить надежные результаты по эффекту регулирования концентрации мочевой кислоты в крови без серьезных побочных эффектов у пациентов с гиперурикемией.

Документы предшествующего уровня техники

Патентные документы

Патент Кореи No. 1751325 (21 июня, 2017 г.) под названием “novel compounds effective as xanthine oxidase inhibitors, method for preparing the same, and pharmaceutical composition containing the same”(«Новые соединения, эффективные в качестве ингибиторов ксантиноксидазы, способ их получения и фармацевтическая композиция, содержащая их»).

Патент Кореи No. 1424013 (22 июля, 2014 г.) под названием “1-(3-cyano-1-isopropyl-indol-5-yl)pyrazol-4-Carboxylic acid crystalline form and the producing method thereof” («Кристаллическая форма 1-(3-циано-1-изопропилиндол-5-ил)пиразол-4-карбоновой кислоты и способ ее получения»).

Описание

Техническая задача

Целью настоящего изобретения является создание фармацевтической композиции для лечения или профилактики заболевания, связанного с гиперурикемией, включающей 1-(3-циано-1-изопропилиндол-5-ил)пиразол-4-карбоновую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль в дозировке 50-200 мг/день.

Другой целью настоящего изобретения является создание способа лечения или профилактики заболевания, связанного с гиперурикемией, у субъекта, нуждающегося в

этом, включающего пероральное введение субъекту фармацевтической композиции, включающей 1-(3-циано-1-изопропилиндол-5-ил)пиразол-4-карбоновую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль в дозировке 50-200 мг/день.

Техническое решение

Для достижения вышеуказанных целей настоящее изобретение предлагает фармацевтическую композицию для лечения или профилактики заболевания, связанного с гиперурикемией, включающую 1-(3-циано-1-изопропилиндол-5-ил)пиразол-4-карбоновую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль в дозировке 50-200 мг/день.

Настоящее изобретение обеспечивает способ лечения или профилактики заболевания, связанного с гиперурикемией, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий пероральное введение фармацевтической композиции по настоящему изобретению субъекту, где субъект имеет расчетную скорость клубочковой фильтрации (eGFR) менее 90 мл/мин/1,73 м².

Согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения субъект имеет расчетную скорость клубочковой фильтрации (eGFR) менее 60 мл/мин/1,73 м².

Согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения доза 1-(3-циано-1-изопропилиндол-5-ил)пиразол-4-карбоновой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли составляет 50 мг/день.

Согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения доза 1-(3-циано-1-изопропилиндол-5-ил)пиразол-4-карбоновой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли составляет 100 мг/день.

Согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения доза 1-(3-циано-1-изопропилиндол-5-ил)пиразол-4-карбоновой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли составляет 200 мг/день.

Согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения фармацевтическая композиция может снизить концентрацию мочевой кислоты в крови у пациента, получающего фармацевтическую композицию, до менее чем 6,0 мг/дл.

Согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения фармацевтическая композиция может снизить концентрацию мочевой кислоты в крови у пациента, получающего фармацевтическую композицию, до менее чем 5,0 мг/дл.

Согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения фармацевтическая композиция может снизить концентрацию мочевой кислоты в крови у пациента, получающего фармацевтическую композицию, до менее чем 4,0 мг/дл.

Согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения заболевание, связанное с гиперурикемией, представляет собой подагру, рецидивирующее обострение подагры, подагрический артрит, гипертензию, сердечно-сосудистое заболевание, коронарное заболевание сердца, сердечную недостаточность, синдром Леша-Найхана, болезнь почек, хроническую болезнь почек, камни в почках, почечную недостаточность, диабетическую болезнь почек, артрит, мочевой конкремент или их комбинацию.

Согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения заболевание,

связанное с гиперурикемией, представляет собой подагру.

Согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения заболевание, связанное с гиперурикемией, представляет собой хроническую болезнь почек.

Согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения заболевание, связанное с гиперурикемией, представляет собой сердечную недостаточность.

Согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может дополнительно включать терапевтическое средство для подавления обострения подагры.

Согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения терапевтическое средство для подавления обострения подагры включает ибупрофен, пробенецид, сульфинпиразон, колхицин, напроксен или их комбинацию.

Полезные эффекты

Фармацевтическая композиция, включающая 1-(3-циано-1-изопропилиндол-5-ил)пиразол-4-карбоновую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль, по настоящему изобретению может эффективно применяться для лечения или профилактики пациентов с гиперурикемией, поскольку она может не только эффективно снижать концентрацию мочевой кислоты в крови у пациентов с гиперурикемией, но также поддерживать снижение концентрации мочевой кислоты в крови в течение длительного времени. Кроме того, фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может эффективно регулировать концентрацию мочевой кислоты в крови у пациентов с гиперурикемией с легким или умеренным нарушением функции почек, а также у пациентов с гиперурикемией с нормальным уровнем функции почек.

Описание чертежей

На фиг. 1 показано распределение групп пациентов настоящего клинического исследования фазы 2.

На фиг. 2 показана средняя концентрация мочевой кислоты в крови в зависимости от периода введения препарата пациентам, участвующим в настоящем клиническом исследовании фазы 2.

На фиг. 3 показана степень снижения средней концентрации мочевой кислоты в крови для каждой группы введения препарата.

На фиг. 4 представлены результаты классификации пациентов с концентрацией мочевой кислоты в крови менее 5 мг/дл в соответствии с исходной функцией почек до приема препарата после окончания 12-недельного периода введения препарата.

На фиг. 5 показаны результаты классификации пациентов с концентрацией мочевой кислоты в крови менее 6 мг/дл в соответствии с исходной функцией почек до приема препарата после окончания 12-недельного периода введения препарата.

Лучший вариант осуществления

Далее настоящее изобретение будет описано более подробно.

Если не указано иное, все технические термины, используемые в настоящем изобретении, имеют то же значение, которое обычно понимают специалисты в

соответствующей области настоящего изобретения. Кроме того, в настоящем описании описаны предпочтительные способы или образцы, но аналогичные или эквивалентные способы также включены в объем настоящего изобретения. Содержание всех публикаций, описанных в качестве справочных документов в настоящем описании, включено в настоящее описание посредством ссылки во всей своей полноте.

Следует понимать, что хотя некоторые аспекты в настоящем документе описаны с использованием термина «содержащий», также предусмотрены другие аналогичные аспекты, описанные в терминах «состоящий из» и/или «состоящий по существу из».

Термины «пациент», «субъект» и «индивидуум» используются взаимозаменяемо. Как используется в настоящем описании, они относятся к индивидууму, страдающему от расстройства или тому подобное. Ни одно из условий не требует, чтобы «пациент», «субъект» или «индивидуум» находился под присмотром и/или наблюдением медицинского работника.

В настоящем описании, “sUA (мочевая кислота сыворотки)” используется без различия между «мочевой кислотой в крови» и «мочевой кислотой в сыворотке»

При использовании в настоящем изобретении термины «лечить», «лечение» и «терапия» и другие грамматические эквиваленты относятся к облегчению, ослаблению или улучшению заболевания или состояния или одного или нескольких их симптомов, к уменьшению основной метаболической причины симптома или ингибированию заболевания или состояния, например, купированию развития заболевания или состояния, облегчению заболевания или состояния, вызывающего ингибирование заболевания или состояния, облегчению состояния, вызванного заболеванием или состоянием, или задержке симптомов заболевания или состояния.

Используемые в настоящем описании термины «вводить», «введение», «применение», «доза», «дозирование» и т.п. относятся к способам, которые можно использовать для облегчения доставки соединения или композиции к желаемому месту биологического действия. Эти способы включают, но не ограничиваются ими, пероральный путь, интрадуоденальный путь, парентеральную инъекцию (включая внутривенную инъекцию, подкожную инъекцию, внутрибрюшинную инъекцию, внутримышечную инъекцию, внутрисосудистую инъекцию или инфузию), а также местное и ректальное введение. Человек, обладающий обычными знаниями в области, к которой относится настоящее изобретение, знаком с методами введения, которые можно использовать с соединениями, композициями, способами и т.п., описанными в настоящем описании. Кроме того, фармацевтическую композицию настоящего изобретения вводят субъекту один раз в день примерно в одно и то же время.

В настоящем описании термины «эффективное количество», «терапевтически эффективное количество» и «фармацевтически эффективное количество» относятся к достаточному количеству вводимого по меньшей мере одного средства или соединения, которое в некоторой степени облегчает одно или несколько симптомов заболевания или состояния, подлежащего лечению. «Эффективное количество» для терапевтического

применения представляет собой количество композиции, включающей соединение, раскрытое в настоящем описании, необходимое для обеспечения клинически значимого снижения заболеваемости. Соответствующее «эффективное» количество может варьироваться у разных индивидуумов. Подходящее «эффективное» количество для любого человека может быть определено с использованием таких методов, как исследования с повышением дозы.

В некоторых вариантах осуществления настоящего описания 1-(3-циано-1-изопропилиндол-5-ил)пиразол-4-карбоновая кислота или ее фармацевтически приемлемая соль, которая является активным ингредиентом для ингибирования ксантинооксидазы, может быть использована в «дозировке» 50 мг/день, 100 мг/день или 200 мг/день.

Используемый в настоящем описании термин «фармацевтическая композиция» относится к композиции, включающей по меньшей мере один фармацевтически приемлемый химический ингредиент, например, по меньшей мере один ингредиент из эксципиентов, таких как, но не ограничиваясь ими, носители, стабилизаторы, разбавители, диспергаторы, суспендирующие агенты и загустители.

Используемый в настоящем описании термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к соли, которая сохраняет биологическую эффективность свободных кислот и свободных оснований указанного соединения и которая не является биологически или иным образом нежелательной. Соединения, описанные в настоящем описании, могут иметь кислотные или основные группы и, таким образом, могут взаимодействовать с рядом неорганических или органических оснований, и неорганических и органических кислот с образованием фармацевтически приемлемых солей.

Термин «фармацевтически приемлемый» означает вещество, которое приемлемо для пациента с фармакологической/токсикологической точки зрения в отношении композиции, лекарственной формы, безопасности и тому подобное, и «фармацевтически приемлемый носитель» относится к среде, которая не препятствует эффекту биологической активности активного ингредиента(ингредиентов) и нетоксична для субъекта при введении.

Используемые в настоящем описании термины «совместное введение» и «введение в сочетании» и их эквиваленты подразумевают введение двух или более активных ингредиентов одному индивидууму. Каждый активный ингредиент может быть независимо включен в один препарат (или лекарственную форму) и в этом случае может вводиться одним и тем же или разными путями введения в одно и то же или разное время. Конкретные вещества, которые можно вводить одновременно или в комбинации, будут описаны позже.

Гиперурикемия представляет собой заболевание, характеризующееся 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 протекать бессимптомно у некоторых пациентов с гиперурикемией, но во многих случаях связано по меньшей мере с одним другим заболеванием или состоянием.

При гиперурикемии микрокристаллы уратов откладываются в тканях при сохранении высокой концентрации мочевой кислоты в крови, а отложившиеся микрокристаллы уратов образуют тофусы. Образовавшийся тофус вызывает острое и хроническое воспаление и повреждение тканей, что приводит к множественным системным повреждениям, таким как артрит, мочевой конкремент, хроническая болезнь почек (СКД), гипертензия, сердечно-сосудистое заболевание и метаболический синдром.

В качестве специфических заболеваний, связанных с гиперурикемией, известны подагра, рецидивирующее обострение подагры, подагрический артрит, гипертензия, сердечно-сосудистое заболевание, коронарное заболевание сердца, сердечная недостаточность, синдром Леша-Найхана, синдром Келли-Сигмиллера, болезнь почек, хроническую болезнь почек, камни в почках, почечная недостаточность, диабетическая болезнь почек, воспаление суставов, артрит, мочевой конкремент, отравление свинцом, гиперпаратиреоз, псориаз, саркоидоз, дефицит гипоксантингуанинфосфорибозилтрансферазы (HPRT) и тому подобное. В частности, известно, что микрокристаллы уратов, образующиеся в организме, являются непосредственной причиной хронического артрита, мочевого конкремента, болезни почек, рецидивирующего острого артрита, бурсита, обострения подагры и тому подобное. Подагра сопровождается ожирением, сахарным диабетом, гипертензией, сердечно-сосудистым заболеванием, и тому подобное. Кроме того, по мере повышения концентрации мочевой кислоты в крови в связи с увеличением в последнее время количества белково-ориентированных диет, число пациентов с подагрой также увеличивается, и, поэтому регулирование концентрации мочевой кислоты в крови имеет огромное значение для предотвращения образования микрокристаллов урата.

Группа введения препарата согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения может представлять собой пациента с гиперурикемией/подагрой, у которого концентрация мочевой кислоты в крови составляет от 8 до 12 мг/дл, но не обязательно ограничивается этим.

Группа введения препарата согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения имеет eGFR менее 90 мл/мин/1,73 м² или менее 60 мл/мин/1,73 м², но не обязательно ограничивается этим. В частности, группа введения препарата включает группу пациентов с нормальным уровнем функции почек (eGFR \geq 90 мл/мин/1,73 м²) по результатам повторного исследования после скрининга группы пациентов с последующим периодом отмывания, группу пациентов с легким нарушением функции почек (eGFR: 60-менее 90 мл/мин/1,73 м²), и группу пациентов с умеренным нарушением функции почек (eGFR: 30-менее 60 мл/мин/1,73 м²).

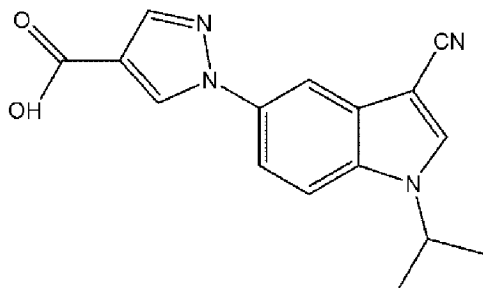
Известно, что у большинства пациентов подагрой концентрация мочевой кислоты в крови превышает нормальный диапазон, а снижение концентрации мочевой кислоты в крови облегчает симптомы подагры, поэтому наиболее важно регулировать концентрацию мочевой кислоты в крови у пациентов подагрой. Таким образом, при лечении пациентов с хронической подагрой основной целью лечения является поддержание концентрации

мочевой кислоты в крови в пределах нормы.

Для снижения концентрации мочевой кислоты в крови, как уже упоминалось выше, используется способ подавления выработки мочевой кислоты ингибитором ксантиноксидазы или способ введения урикозурического лекарственного средства (ингибитора реабсорбции мочевой кислоты или индуктора урикозурии) для увеличения выведения вырабатываемой мочевой кислоты.

В настоящем изобретении для регулирования концентрации мочевой кислоты в крови пациентам с гиперурикемией вводили ингибитор ксантиноксидазы для подавления выработки мочевой кислоты. Ингибитор ксантиноксидазы представляет собой 1-(3-циано-1-изопропилиндол-5-ил)пиразол-4-карбоновую кислоту, представленная следующей формулой 1, или ее фармацевтически приемлемую ее соль. Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению включает 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]



Дозировка 1-(3-циано-1-изопропилиндол-5-ил)пиразол-4-карбоновой кислоты, входящей в фармацевтическую композицию по настоящему изобретению, составляет 50-200 мг в день.

В частности, он может быть введен в дозе 50 мг/день, 100 мг/день, 150 мг/день или 200 мг/день.

Дозировка может снизить концентрацию мочевой кислоты в крови у пациентов с гиперурикемией, в частности, при введении в дозировке 50 мг/день, 100 мг/день или 200 мг/день у большинства пациентов (59%, 63% и 78% пациентов в каждой группе введения) концентрация мочевой кислоты в крови была менее 6 мг/дл. В частности, при введении в дозе 200 мг/день концентрация мочевой кислоты в крови менее 5 мг/дл наблюдалась у 62% пациентов в группе, а концентрация мочевой кислоты в крови менее 4 мг/дл наблюдалась у 54% пациентов в группе.

В группе, получавшей фебуксостат, у 54% пациентов наблюдалась концентрация мочевой кислоты в крови менее 6 мг/дл, у 23% пациентов наблюдалась концентрация мочевой кислоты в крови менее 5 мг/дл и 0% пациентов показали концентрацию мочевой кислоты в крови менее 4 мг/дл.

В частности, фармацевтическая композиция по настоящему изобретению не только снижала среднюю концентрацию мочевой кислоты в крови до 5,5 мг/дл, 4,9 мг/дл и 3,8

мг/дл в течение 2 недель после начала введения каждой из групп введения доз 50 мг/день, 100 мг/день и 200 мг/день, но также сохраняла сниженный уровень концентрации мочевой кислоты в крови в течение периода введения. Однако можно видеть, что, поскольку фебуксостат поддерживает уровень концентрации мочевой кислоты в крови на уровне от 5,6 до 5,9 мг/дл, фармацевтическая композиция по настоящему изобретению эффективно регулирует концентрацию мочевой кислоты в крови по сравнению с фебуксостатом.

Кроме того, можно видеть, что фармацевтическая композиция по настоящему изобретению эффективно регулирует концентрацию мочевой кислоты в крови у пациентов с подагрой с легким или умеренным нарушением функции почек по сравнению с фебуксостатом. То есть, эффект снижения уровня мочевой кислоты в крови фармацевтической композиции по настоящему изобретению существенно не зависел от функции почек на исходном уровне. Таким образом, видно, что фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может эффективно регулировать концентрацию мочевой кислоты в крови даже у пациентов с подагрой с легким или умеренным нарушением функции почек.

Фармацевтическую композицию настоящего изобретения можно вводить в сочетании с активным веществом, имеющим другие виды фармацевтической эффективности при введении пациенту с гиперурикемией.

В одном варианте осуществления активных веществ, которые можно вводить в сочетании, одно или несколько могут быть выбраны из противовоспалительного средства для подавления обострения подагры, урикозурического лекарственного средства, уриколитического лекарственного средства или терапевтических средств для лечения других основных заболеваний, таких как диабет и гипертензия.

В одном варианте осуществления противовоспалительное средство включает нестероидные противовоспалительные средства (NSAID), стероиды, колхицин и т.п., и NSAID могут быть выбраны из напроксена, индометацина, сулиндака, ацеклофенака, ибупрофена, набуметона, мелоксикама, целекоксиба и тому подобное.

Урикозурическое лекарственное средство представляет собой лекарственное средство с механизмом ингибирования реабсорбции уратов переносчиком уратов 1 (URAT1), и в одном варианте осуществления оно может быть выбрано из пробенецида, лезинурада, сульфинпиразона, бензбромарона, высоких доз салициловой кислоты и тому подобное, и поскольку лозартан, амлодипин, аторвастатин, фенофибрат и тому подобное также косвенно способствуют выведению мочевой кислоты, его также можно выбрать из этих лекарственных средств.

Согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения, пациентам перорально назначали таблетку, включающую определенную дозу 1-(3-циано-1-изопропилиндол-5-ил)пиразол-4-карбоновой кислоты в сочетании с 0,6 мг колхицина. Целью введения в сочетании с колхицином по настоящему изобретению является предотвращение обострения подагры, которое может быть вызвано разложением кристаллов уратов в подагрических тофусах при низкой концентрации мочевой кислоты в

крови.

Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению включает эффективное количество 1-(3-циано-1-изопропилиндол-5-ил)пиразол-4-карбоновой кислоты в качестве активного фармацевтического ингредиента (API) и необязательно включает фармацевтически приемлемые носители или эксципиенты. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция полезна для лечения или профилактики состояния, раскрытого в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция предназначена для лечения заболевания у человека.

Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может быть получена в форме, подходящей для перорального введения, например, в таких лекарственных формах, как таблетки, пастилки, водные или масляные суспензии, диспергируемые порошки или гранулы, эмульсии, твердые или мягкие капсулы, сиропы и эликсиры. Композиции, предназначенные для перорального применения, необязательно получают в соответствии с известными способами, и такие композиции могут содержать один или несколько агентов, выбранных из группы, состоящей из подсластителей, ароматизаторов, красителей и консервантов, чтобы удовлетворить предпочтения пользователей.

Таблетки содержат активный ингредиент в смеси с нетоксичными фармацевтически приемлемыми эксципиентами или носителями, подходящими для получения таблеток.

Неограничивающие примеры подходящих фармацевтически приемлемых носителей включают твердые вещества и/или жидкости, например, этанол, глицерин, воду и тому подобное. Количество носителя в фармацевтической композиции по настоящему изобретению может находиться в диапазоне от примерно 5 до примерно 99% масс. в расчете на общую массу композиции. Неограничивающие примеры подходящих фармацевтически приемлемых эксципиентов включают нетоксичные совместимые наполнители, разбавители, связующие вещества, разрыхлители, буферы, консерванты, смачивающие агенты, наполнители, антиоксиданты, скользящие вещества, ароматизаторы, загустители, красители, поверхностно-активные вещества, эмульгаторы, суспендирующие агенты и тому подобное.

В одном варианте осуществления связующее может быть выбрано из группы, состоящей из, но не ограничивается этим, гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, гипромеллозы, поливинилуксусной кислоты, повидона, поливинилпирролидона, коповидона, макрогола, лаурилсульфата натрия, легкой безводной кремниевой кислоты, синтетического алюмосиликата, производных силиката, таких как силикат кальция или метасиликат магния алюмината, фосфатов, таких как гидрофосфат кальция, карбонатов, таких как карбонат кальция, прежелатинизированных крахмалов, камедей, таких как аравийская камедь, желатина, производных целлюлозы, таких как этилцеллюлоза, и их смесей.

В одном варианте осуществления разрыхлитель может быть выбран из группы,

состоящей из, но не ограничивается этим, низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозы, кросповидона, кроскармеллозы натрия, натрий крахмал гликолята, F-расплава и их комбинаций.

В одном варианте осуществления регулятор сыпучести может быть выбран из группы, состоящей из, но не ограничивается этим, коллоидного диоксида кремния, гидратированного диоксида кремния и их комбинаций. Скользящее вещество может быть выбрано из группы, состоящей из, но не ограничивается этим, стеарата магния, диоксида кремния, талька, легкой безводной кремниевой кислоты, стеарилфумарата натрия и их комбинаций.

Настоящее изобретение также предоставляет наборы для применения в способах профилактики или лечения, описанных в настоящем описании. Эти наборы включают в контейнере соединение или композицию, описанную в настоящем описании, и, необязательно, инструкции, объясняющие применение набора в соответствии с различными способами и подходами, описанными в настоящем описании. Кроме того, такие наборы могут включать информацию, например, научные ссылки, листок-вкладыш в упаковке, результаты клинических испытаний и/или их краткое изложение, которые демонстрируют или устанавливают активность и/или преимущества композиции и/или описывают дозировку, введение, побочные эффекты, взаимодействие лекарственных средств или другую информацию, полезную для медицинского персонала.

Информация, описанная в настоящей инструкции, может быть основана на результатах различных исследований, например, исследований с использованием лабораторных животных, в том числе на моделях *in vivo*, и исследований, основанных на клинических испытаниях на людях.

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

Настоящее изобретение предоставляет применение 1-(3-циано-1-изопропилиндол-5-ил)пиразол-4-карбоновой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для профилактики или лечения гиперурикемии.

Кроме того, настоящее изобретение предоставляет способ лечения или профилактики гиперурикемии путем снижения (или регулирования) концентрации мочевой кислоты в крови до уровня менее 6 мг/дл или менее 5 мг/дл, включающий введение 1-(3-циано-1-изопропил-индол-5-ил)пиразол-4-карбоновой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли млекопитающему, включая человека, с симптомами гиперурикемии.

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

Заболевание, связанное с гиперурикемией, выбрано из подагры, рецидивирующего обострения подагры, подагрического артрита, гипертензии, сердечно-сосудистого

заболевания, коронарного заболевания сердца, сердечной недостаточности, синдрома Леша-Найхана, болезни почек, хронической болезни почек, камней в почках, почечной недостаточности, диабетической болезни почек, артрита, мочевого конкремента, или их комбинации.

Кроме того, в способе профилактики или лечения гиперурикемии его можно дополнительно проводить в сочетании с терапевтическим средством для подавления обострения подагры, и терапевтическое средство для подавления обострения подагры включает ибупрофен, пробенецид, сульфинпиразон, колхицин, напроксен или их комбинацию.

Вещества, упомянутые в фармацевтической композиции, применении и способе лечения по настоящему изобретению, применяются в равной степени до тех пор, пока они не противоречат друг другу.

Если не указано иное, все числа, используемые в спецификации и формуле изобретения, независимо от того, указаны они или нет, следует понимать как изменяемые с помощью термина «примерно» во всех случаях. Следует также понимать, что точные числа, используемые в описании и формуле изобретения, представляют собой дополнительные варианты осуществления настоящего раскрытия. Были предприняты усилия для обеспечения точности числовых значений, приведенных в примерах. Однако все измеренные значения могут по своей природе включать определенные значения погрешности, обусловленные стандартными отклонениями, измеренными в соответствующих методиках измерения.

Далее в данном документе, настоящее изобретение будет описано более подробно посредством примеров. Специалистам в данной области будет очевидно, что эти примеры предназначены только для более подробной иллюстрации настоящего изобретения, и объем настоящего изобретения не ограничивается этими примерами в соответствии с сущностью настоящего изобретения.

1. Клиническое исследование фазы 2 (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03934099)

Клиническое исследование фазы 2 проводили для анализа дозировки, ТЕАЕ и тому подобное, при введении соединения формулы 1 (1-(3-циано-1-изопропилиндол-5-ил)пиразол-4-карбоновая кислота; соединение Примера 1) группе пациентов с подагрой.

Выбор группы пациентов - критерии включения субъектов

1. Письменное информированное согласие (подписанное и датированное), предоставленное добровольно до начала исследования.

2. Мужчина или женщина от 18 до 75 лет.

3. Наличие в анамнезе гиперурикемии и подагры в соответствии с критериями American College of Rheumatology.

4. Собранный со слов пациента анамнез 2 или более вспышек подагры в течение 12 месяцев до скринингового визита (Визит 1).

5. Уровни мочевой кислоты в крови (sUA) на визите 1 составляли 6,0 мг/дл или более у субъектов, получавших терапию, снижающую уровень уратов (ULT),

аллопуринолом, фебуксостатом, пробенецидом или лезинурадом; и уровни sUA на визите 1 8,0 мг/дл или более и 12,0 мг/дл или менее у субъектов, не получавших в анамнезе ULT или не получавших ULT на визит 1.

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

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

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

9. Субъекты с детородным потенциалом с отрицательным результатом теста на беременность при скрининговом визите (Визит 1). Субъекты (женщины детородного возраста и мужчины с партнерами детородного возраста) согласились использовать адекватные методы контрацепции, чтобы избежать беременности в течение периода исследования.

10. Способен понимать процедуру исследования и соответствующий риск и готов соблюдать график посещений/протокола.

Выбор группы пациентов - критерии исключения субъектов

1. Наличие вторичной гиперурикемии, вызванной миелопролиферативным заболеванием, трансплантацией органов и тому подобное.

2. Наличие любого активного обострения острой подагры в течение 3 недель до скринингового визита (Визит 1).

3. Уровень аспартатаминотрансферазы или аланинаминотрансферазы превышает верхнюю границу нормы (ULN) в 2 раза при скрининговом визите (Визит 1).

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

5. Наличие предшествующей гиперчувствительности к колхицину.

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

7. Если стабильная доза лекарственных средств (лозартан, фибрат, тиазидные диуретики, петлевые диуретики и ацетилсалициловая кислота), о которых известно, что они влияют на уровень sUA, не вводилась в течение последних 6 недель до скринингового визита (Визит 1), не разрешается применять ацетилсалициловую кислоту в дозе 325 мг/день и более.

8. Пациенты, которые когда-либо получали системные кортикостероиды в течение 10 или более дней подряд за период 1 месяц до скринингового визита (Визит 1).

9. Наличие необходимости или потенциальной доступности системных иммунодепрессантов или иммуномодулирующей терапии (например, азатиоприна, 6-меркаптопурин и циклоспорина)

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

11. В анамнезе ксантинурия.

12. В анамнезе ревматоидный артрит.

13. Наличие язвенной болезни желудка в стадии обострения, требующей лечения.

14. Наличие нестабильной стенокардии, сердечной недостаточности III или IV класса по New York Heart Association, инфаркта миокарда, инсульта, тромбоза глубоких вен, чрескожного коронарного вмешательства (со стентом или без него) или аортокоронарного шунтирования в течение последних 12 месяцев до скринингового визита (Визит 1); текущий прием антикоагулянтов; или наличие клинически значимых отклонений на электрокардиограмме, по мнению исследователя при скрининговом визите (Визит 1).

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

16. В анамнезе миозит/миопатия, рабдомиолиз, синдром Стивенса-Джонсона или токсический эпидермальный некролиз.

17. Злокачественные новообразования в анамнезе в течение последних 5 лет, за исключением пролеченного немеланомного рака кожи, пролеченной дисплазии шейки матки или рака шейки матки 1 степени *in situ* без признаков рецидива.

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

19. Употребление 14 или более стаканов алкоголя в течение недели (например, 1 стакан=150 мл вина, 360 мл пива или 45 мл крепких напитков).

20. История или подозрение на злоупотребление наркотиками (определяемое как любое незаконное употребление наркотиков) в течение последних 5 лет.

21. Беременные или кормящие женщины.

22. Если пациенты имели когда-либо положительный результат теста на вирус иммунодефицита человека, активный гепатит В или инфекцию HCV, при этом активная инфекция HCV определяется как положительные антитела к гепатиту С и обнаруживаемое количество РНК вируса гепатита С.

23. Предыдущее участие в интервенционном клиническом исследовании в течение 3 месяцев или 5 периодов полувыведения (в зависимости от того, что дольше) исследуемой терапии до скринингового визита (Визит 1).

24. Пациенты, страдающие от других медицинских или психологических состояний, которые могут вызвать чрезмерный риск для субъекта или помешать субъекту соблюдать или выполнять требования протокола.

Отобранные пациенты дали письменное информированное согласие в соответствии с институциональными процедурами и процедурами исследования.

Отобранные пациенты давали письменное информированное согласие в соответствии с институциональными процедурами и процедурами исследования. После процессов скрининга и отмывания (дни с 26 по 33 перед введением дозы) в общей сложности было включено 156 пациентов, и каждый пациент был случайным образом

распределен в 5 групп по введению 50 мг, 100 мг и 200 мг соединения Примера 1, группу плацебо и группу фебуксостата. Пациенты в каждой группе самостоятельно принимали по 1 таблетке комбинированного препарата (колхицин, 0,6 мг/день) для профилактики обострения подагры вместе с назначенным исследуемым препаратом (дозы групп 50 мг, 100 мг и 200 мг соединения примера 1, плацебо и 40 мг фебуксостата) перорально, один раз каждое утро, примерно в одно и то же время каждый день, запивая водой, независимо от еды.

При проведении ULT с использованием соединения-ингибитора ксантинооксидазы, поскольку существует высокая вероятность обострения подагры по мере растворения тофусов на конце кости в течение начального периода лечения, оно было разработано для использования в комбинации с колхицином с целью его предотвращения.

Препарат принимали в течение 84 дней, установив первый день приема препарата как день 1, а основные анализы, концентрацию мочевой кислоты в крови и т.п. измеряли при посещении клиники на 14 день (неделя 2), 28 день (неделя 4), 56 день (неделя 8) и 84 день (неделя 12) в течение периода приема препарата для определения возникли ли ТЕАЕ. После окончания приема препарата проводили последующее наблюдение для оценки безопасности в течение еще 2 недель (98 дней, неделя 14).

На фиг. 1 схематически показано распределение групп пациентов в настоящем клиническом исследовании фазы 2.

1-1. Анализ ТЕАЕ

Среди всех групп пациентов, участвовавших в клиническом исследовании, хотя прием препарата был прекращен для 3 пациентов из-за головной боли, обострения подагры в левой лодыжке и нарушения функции печени в группе, принимавшей дозу 100 мг примера 1, и для 1 пациента из-за повышения уровня печеночного фермента в группе, принимавшей дозу 200 мг, в остальных группах пациентов не было выявлено значимых нежелательных явлений (ТЕАЕ), требующих неотложной терапии. Кроме того, соединение примера 1 не показало существенной разницы в частоте возникновения ТЕАЕ во всех группах пациентов, получавших 50 мг, 100 мг и 200 мг, и не показало отличий от группы плацебо и группы фебуксостата по общему количеству ТЕАЕ.

Кроме того, не было сообщений о сердечно-сосудистых ТЕАЕ, имеющих причинно-следственную связь с примерами.

Таким образом, видно, что соединение примера 1 при лечении подагры в суточных дозах 50 мг, 100 мг и 200 мг демонстрирует уровень безопасности, сходный с таковым в группе плацебо.

1-2. Анализ изменения средней концентрации мочевой кислоты в крови в течение периода дозирования

Согласно вышеупомянутому графику посещения клиники, концентрация мочевой кислоты в крови пациентов каждой группы дозирования измерялась на 2, 4, 8 и 12 неделях после приема препарата. Базовая концентрация мочевой кислоты в крови до приема дозы препарата представляет собой концентрацию мочевой кислоты в крови, измеренную до

приема препарата в день первого приема дозы. Результаты показаны на фиг. 2.

Согласно фиг. 2, в группе пациентов, получавших соединение примера 1, концентрация мочевой кислоты в крови снижалась до нормального уровня уже через 2 недели в дозах 50 мг, 100 мг и 200 мг и оставалась постоянной в пределах нормы (<6,0 мг/дл) в течение периода дозирования. Кроме того, соединение примера 1 поддерживало концентрацию мочевой кислоты в крови на уровне или ниже, чем фебуксостат, и, в частности, в группе пациентов с дозировкой 200 мг средняя концентрация мочевой кислоты в крови поддерживалась от 3,6 мг/дл до 4,1 мг/дл в течение периода дозирования. Таким образом, можно видеть, что соединение примера 1 обладает эквивалентным или более высоким эффектом снижения уровня мочевой кислоты в крови по сравнению с фебуксостатом, который является традиционным средством для лечения подагры.

Руководство European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR) по лечению подагры 2016 года рекомендует контролировать уровень концентрации мочевой кислоты в крови и поддерживать концентрацию мочевой кислоты в крови ниже 6 мг/дл при проведении ULT у пациентов с подагрой. Кроме того, пациентам с тяжелой формой подагры рекомендуется поддерживать концентрацию мочевой кислоты в крови на более низком уровне.

Как и в EULAR 2016г., American College of Rheumatology (ACR) также рекомендует поддерживать уровень мочевой кислоты в крови на уровне 6 мг/дл у обычных пациентов с подагрой (руководство по лечению подагры 2020 года).

Таким образом, количество пациентов, у которых концентрация мочевой кислоты в крови была скорректирована до менее 6 мг/дл или менее 5 мг/дл в каждой группе дозирования, было рассчитано на основании концентрации мочевой кислоты в крови через 12 недель после приема препарата.

В результате только у 54% пациентов, получавших фебуксостат, концентрация мочевой кислоты в крови составляла менее 6 мг/дл, и этот результат согласуется с предыдущим результатом, согласно которому только у 30-60% пациентов, получавших фебуксостат, наблюдалась концентрация мочевой кислоты в крови менее 6 мг/дл (см. таблицу 1).

Однако неожиданно в группах пациентов (50 мг, 100 мг и 200 мг), получавших соединение примера 1, у 59%, 63% и 78% пациентов наблюдалась концентрация мочевой кислоты в крови менее 6 мг/дл, а у 47%, 45% и 62% пациентов наблюдалась концентрация мочевой кислоты в крови менее 5 мг/дл (см. таблицу 1).

Эти результаты демонстрируют, что соединение примера 1 демонстрирует более высокий уровень эффекта снижения уровня мочевой кислоты в крови по сравнению с фебуксостатом.

Таблица 1

| Группа дозирования | Концентрация мочевой кислоты в крови (12 недель) |
|--------------------|--|
|--------------------|--|

| | | <6 мг/дл | <5 мг/дл | <4 мг/дл |
|--------------------------|---------------------|----------------------|----------------------|---------------------|
| Пример 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 снижения концентрации мочевой кислоты в крови у пациента (средняя максимальная скорость снижения)

Далее рассчитывали максимальную степень снижения концентрации мочевой кислоты в крови для каждой группы дозирования, и результаты представлены на фиг. 3. Согласно фиг. 3, фебуксостат показал степень снижения мочевой кислоты в крови 41,4%, тогда как соединение примера 1 показало среднюю максимальную степень снижения мочевой кислоты в крови 46,7%, 50,6% и 66,8% при 50 мг, 100 мг и 200 мг, соответственно, и, таким образом, было подтверждено, что соединение примера 1 не только обладает эффектом снижения уровня мочевой кислоты в крови в более высокой степени по сравнению с фебуксостатом, но также имеет дозозависимый эффект.

1-4. Анализ степени снижения уровня мочевой кислоты в зависимости от функции почек

После измерения показателя eGFR каждого субъекта в дни с 4 по 9 до приема дозы и следующей классификации, количество пациентов, у которых концентрация мочевой кислоты в крови была доведена до менее 6 мг/дл или менее 5 мг/дл в каждой группе дозирования, было подсчитано на основе концентрации мочевой кислоты в крови на 12 недели после приема препарата, и результаты представлены на фиг. 4 и 5.

- Нормальный: eGFR ≥ 90 мл/мин/1,73 м²
- Легкий (легкое нарушение функции почек): eGFR 60-менее 90 мл/мин/1,73 м²
- Умеренный (умеренное нарушение функции почек): eGFR 30-менее 60 мл/мин/1,73 м²

Согласно фиг. 4 и 5, в группе здоровых пациентов, получавших соединение примера 1, было подтверждено, что концентрация мочевой кислоты в крови была доведена до менее чем 5,0 мг/дл у 53%, 43% и 71% пациентов для каждой дозы (50 мг, 100 мг и 200 мг), и концентрация мочевой кислоты в крови была доведена до менее чем 6,0 мг/дл у 59%, 57% и 79% пациентов для каждой дозы (50 мг, 100 мг и 200 мг). Кроме того, в группах с легким нарушением функции почек было подтверждено, что концентрация

мочевой кислоты в крови была доведена до уровня менее 5,0 мг/дл у 33%, 44% и 55% пациентов, соответственно, а концентрация мочевой кислоты в крови была доведена до уровня менее 6,0 мг/дл у 53%, 67% и 77% пациентов. Даже в группах с умеренным нарушением функции почек концентрация мочевой кислоты в крови была доведена до уровня менее 5,0 мг/дл и менее 6,0 мг/дл у 50% или более пациентов при каждой дозе.

Однако, в отличие от соединения примера 1, в группах, получавших фебуксостат, концентрация мочевой кислоты в крови была доведена до уровня менее 5,0 мг/дл у 20% пациентов в группе здоровых пациентов и у 33% пациентов в группе с легким нарушением функции почек, а концентрация мочевой кислоты в крови не была доведена до уровня менее 5,0 мг/дл у одного пациента из группы с умеренным нарушением функции почек. Однако концентрация мочевой кислоты в крови была доведена до уровня менее 6,0 мг/дл у 60% пациентов в группе здоровых пациентов и у 67% пациентов в группе с легким нарушением функции почек, но концентрация мочевой кислоты в крови не была доведена до уровня менее 6,0 мг/дл у одного пациента в группе с умеренным нарушением функции почек.

Таким образом, соединение примера 1 продемонстрировало эффективность снижения уровня мочевой кислоты, что позволило эффективно достичь целевого уровня мочевой кислоты в крови даже у пациентов с подагрой с легким и умеренным нарушением функции почек.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция для лечения или предупреждения заболевания, связанного с гиперурикемией, у субъекта, включающая 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 вводят субъекту перорально в дозе 50-200 мг/день,

субъект имеет расчетную скорость клубочковой фильтрации (eGFR) менее чем 90 мл/мин/1,73 м².

2. Фармацевтическая композиция по п. 1, где субъект имеет расчетную скорость клубочковой фильтрации (eGFR) менее чем 60 мл/мин/1,73 м².

3. Фармацевтическая композиция по п. 1, где доза составляет 50 мг/день.

4. Фармацевтическая композиция по п. 1, где доза составляет 100 мг/день.

5. Фармацевтическая композиция по п. 1, где доза составляет 200 мг/день.

6. Фармацевтическая композиция по п. 1, где фармацевтическая композиция снижает концентрацию мочевой кислоты в крови у субъекта, получающего фармацевтическую композицию, до менее чем 6,0 мг/дл.

7. Фармацевтическая композиция по п. 1, где фармацевтическая композиция снижает концентрацию мочевой кислоты в крови у субъекта, получающего фармацевтическую композицию, до менее чем 5,0 мг/дл.

8. Фармацевтическая композиция по п. 1, где фармацевтическая композиция снижает концентрацию мочевой кислоты в крови у субъекта, получающего фармацевтическую композицию, до менее чем 4,0 мг/дл.

9. Фармацевтическая композиция по п. 1, где заболевание, связанное с гиперурикемией, представляет собой подагру, рецидивирующее обострение подагры, подагрический артрит, гипертензию, сердечно-сосудистое заболевание, коронарное заболевание сердца, сердечную недостаточность, синдром Леша-Найхана, болезнь почек, хроническую болезнь почек, камни в почках, почечную недостаточность, диабетическую болезнь почек, артрит, мочевой конкремент или их комбинацию.

10. Фармацевтическая композиция по п. 9, где заболевание, связанное с гиперурикемией, представляет собой подагру.

11. Фармацевтическая композиция по п. 9, где заболевание, связанное с гиперурикемией, представляет собой хроническую болезнь почек.

12. Фармацевтическая композиция по п. 9, где заболевание, связанное с гиперурикемией, представляет собой сердечную недостаточность.

13. Фармацевтическая композиция по п. 1, где фармацевтическая композиция дополнительно включает терапевтическое средство для подавления обострения подагры.

14. Фармацевтическая композиция по п. 13, где терапевтическое средство для подавления обострения подагры включает ибупрофен, пробенецид, сульфинпиразон, колхицин, напроксен или их комбинацию.

15. Способ лечения или предупреждения заболевания, связанного с гиперурикемией, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий пероральное введение субъекту фармацевтической композиции, включающей 1-(3-циано-1-изопропилиндол-5-ил)пиразол-4-карбоновую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль в дозе 50-200 мг/день,

где субъект имеет расчетную скорость клубочковой фильтрации (eGFR) менее чем 90 мл/мин/1,73 м².

16. Способ по п. 15, где субъект имеет расчетную скорость клубочковой фильтрации (eGFR) менее чем 60 мл/мин/1,73 м².

17. Способ по п. 15, где доза составляет 50 мг/день.

18. Способ по п. 15, где доза составляет 100 мг/день.

19. Способ по п. 15, где доза составляет 200 мг/день.

20. Способ по п. 15, где концентрация мочевой кислоты в крови у субъекта, получающего фармацевтическую композицию, составляет менее чем 6,0 мг/дл.

21. Способ по п. 15, где концентрация мочевой кислоты в крови у субъекта, получающего фармацевтическую композицию, составляет менее чем 5,0 мг/дл.

22. Способ по п. 15, где концентрация мочевой кислоты в крови у субъекта, получающего фармацевтическую композицию, составляет менее чем 4,0 мг/дл.

23. Способ по п. 15, где заболевание, связанное с гиперурикемией, представляет собой подагру, рецидивирующее обострение подагры, подагрический артрит, гипертензию, сердечно-сосудистое заболевание, коронарное заболевание сердца, сердечную недостаточность, синдром Леша-Найхана, болезнь почек, хроническую болезнь почек, камни в почках, почечную недостаточность, диабетическую болезнь почек, артрит, мочевой конкремент или их комбинацию.

24. Способ по п. 23, где заболевание, связанное с гиперурикемией, представляет собой подагру.

25. Способ по п. 23, где заболевание, связанное с гиперурикемией, представляет собой хроническую болезнь почек.

26. Способ по п. 23, где заболевание, связанное с гиперурикемией, представляет собой сердечную недостаточность.

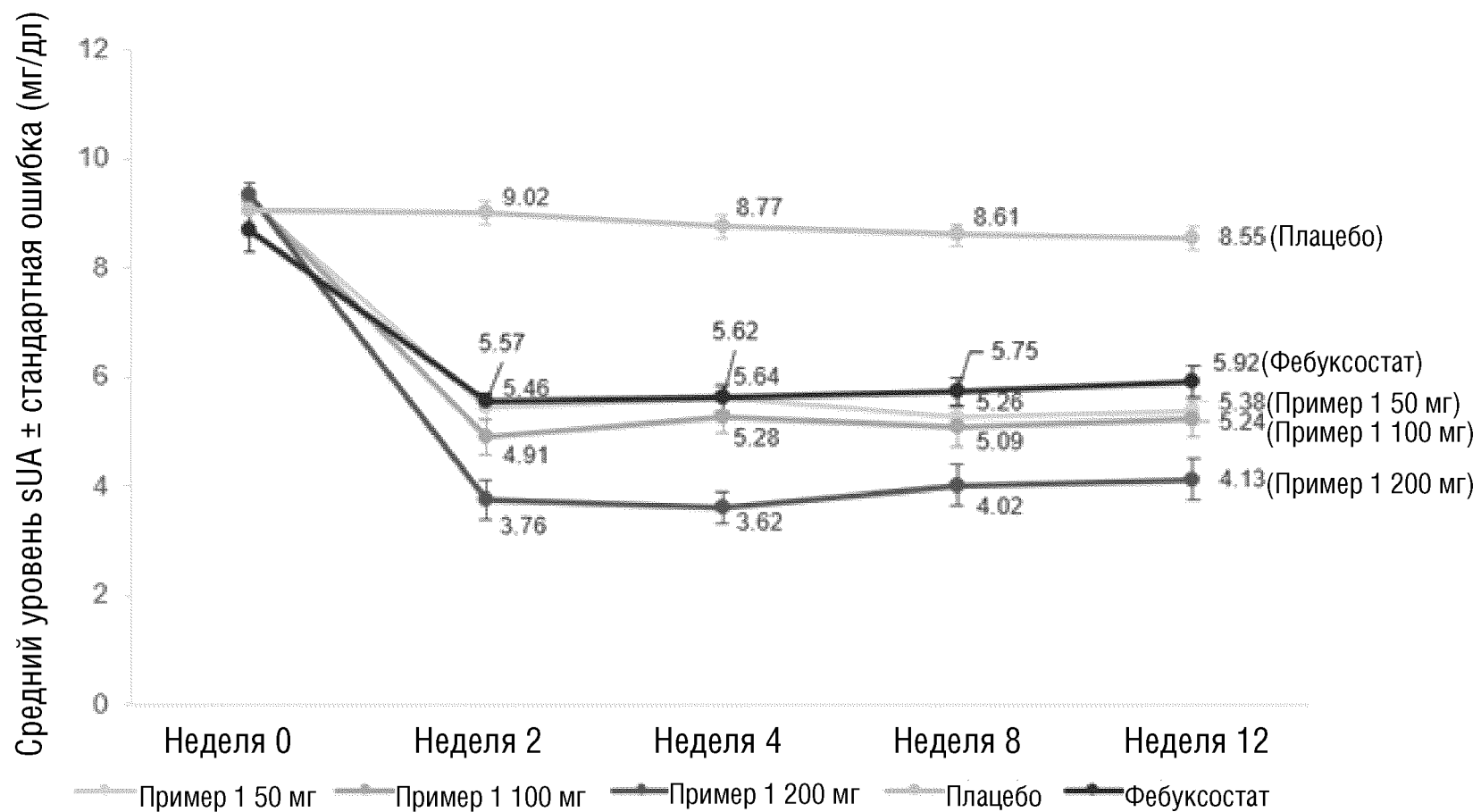
27. Способ по п. 15, где фармацевтическая композиция дополнительно включает терапевтическое средство для подавления обострения подагры.

28. Способ по п. 27, где терапевтическое средство для подавления обострения подагры включает ибупрофен, пробенецид, сульфинпиразон, колхицин, напроксен или их комбинацию.

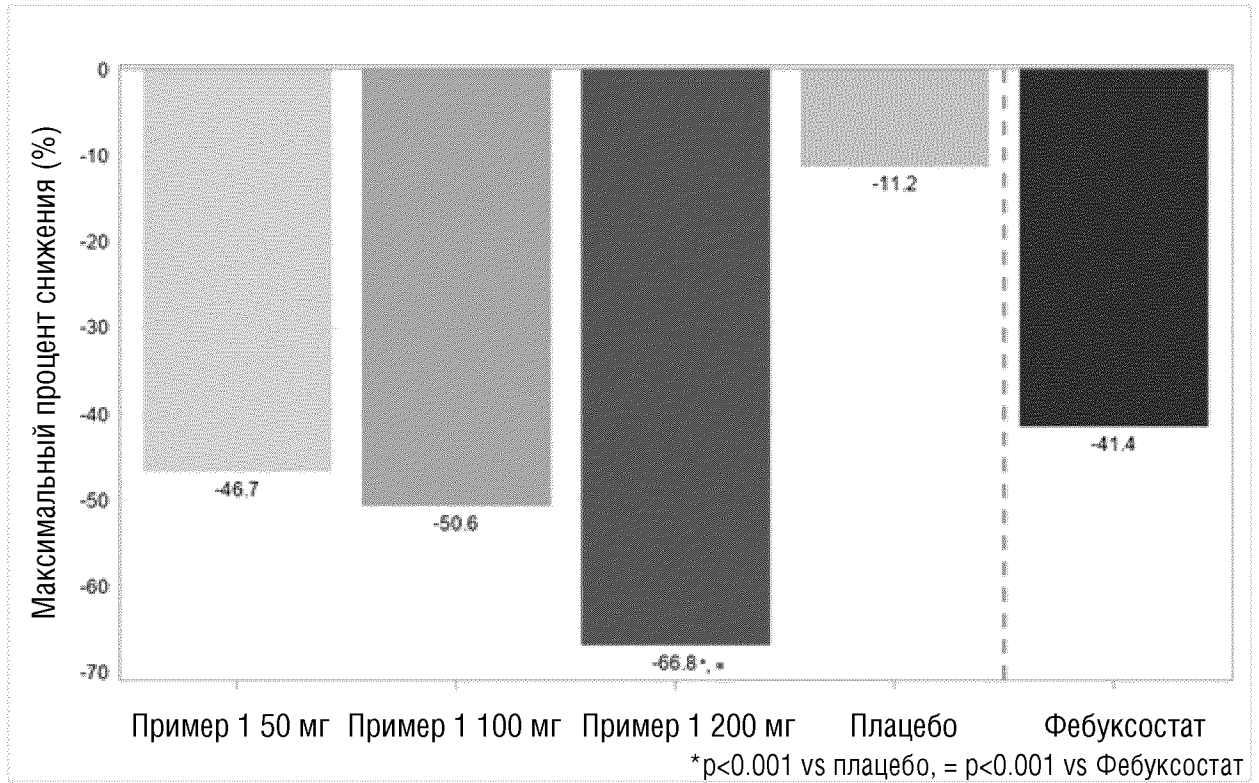
ФИГ.1



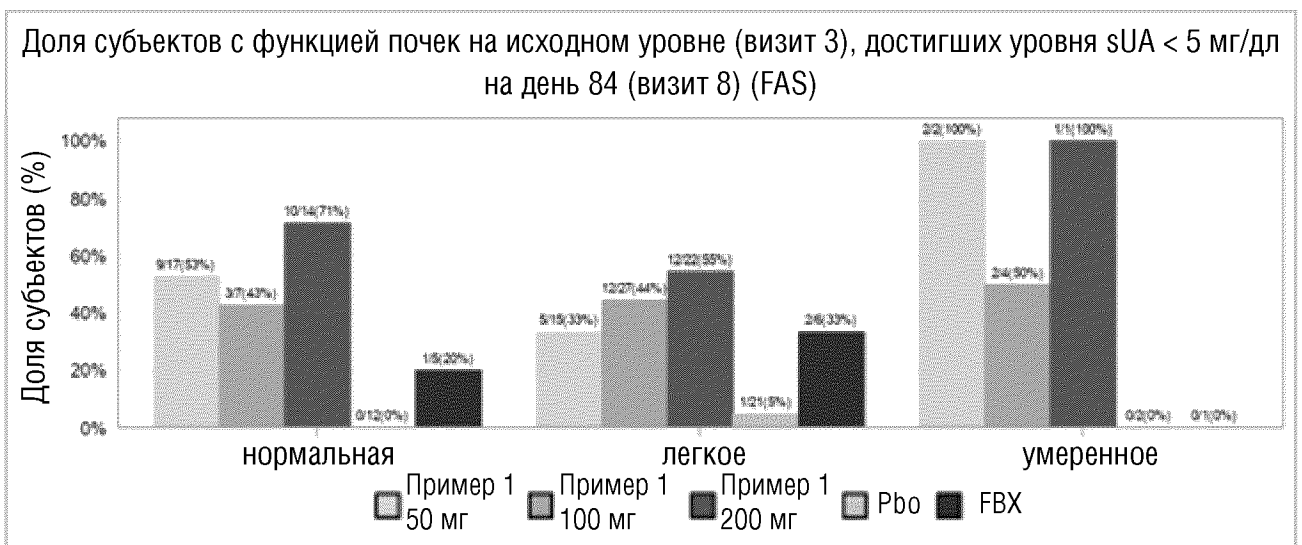
ФИГ.2



ФИГ.3



ФИГ.4



ФИГ.5

Доля субъектов с функцией почек на исходном уровне (визит 3), достигших уровня sUA < 6.0 мг/дл на день 84 (визит 8) (FAS)

