

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **036920**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента  
**2021.01.15**

(21) Номер заявки  
**201792182**

(22) Дата подачи заявки  
**2016.03.31**

(51) Int. Cl. **A61K 31/16** (2006.01)  
**A61P 7/06** (2006.01)  
**C07D 213/16** (2006.01)

---

(54) **КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АНЕМИИ**

---

(31) **62/141,420; 62/270,168**

(32) **2015.04.01; 2015.12.21**

(33) **US**

(43) **2018.06.29**

(86) **PCT/US2016/025235**

(87) **WO 2016/161094 2016.10.06**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
**ЭКЕБИА ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК.**  
**(US)**

(72) Изобретатель:  
**Смит Александр, Чандоркар Гурудатт**  
**Аджай, Этте Эне Икпонт, Марони**  
**Брэдли Джон, Хартманн Шарлотт**  
**Сьюзанн, Фарзанех-Фар Рамин,**  
**Инриг Джула Керн (US)**

(74) Представитель:  
**Медведев В.Н. (RU)**

(56) **WO-A2-2014200773**  
**WO-A1-2014168986**

**QUNIBI, W.Y. et al. A randomized controlled trial comparing intravenous ferric carboxymaltose with oral iron for treatment of iron deficiency anaemia of non-dialysis-dependent chronic kidney disease patients. Nephrology Dialysis Transplantation, Vol. 26, No. 5, 2011, published online 7 October 2010, pp. 1599-1607; abstract; page 1, column 2, paragraph 1**

---

(57) В изобретении предоставляются конкретные дозы и режимы дозирования, применение ингибитора HIF-пролилгидроксилазы в лечении или профилактике анемии, такой как анемия, вызванная или связанная с хронической болезнью почек, анемия, вызванная или связанная с не требующей диализа хронической болезнью почек, анемия, связанная с или возникающая в результате химиотерапии, или анемия, связанная со СПИДом.

---

**B1**

**036920**

**036920**

**B1**

Настоящая заявка испрашивает приоритет и преимущество даты подачи предварительной заявки на патент США № 62/270168, поданной 21 декабря 2015 г., и предварительной заявки на патент США № 62/141420, поданной 1 апреля 2015 г., содержание которых полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки.

### **1. Область техники, к которой относится изобретение**

Настоящее раскрытие относится к применению ингибитора HIF-пролилгидроксилазы в лечении или профилактике анемии, такой как анемия, вызванная или связанная с хронической болезнью почек, не требующей диализа хронической болезнью почек, анемия, связанная с применением или возникающая в результате химиотерапии, или анемия, связанная со СПИДом. Кроме того, настоящее раскрытие относится к соединениям, являющимся ингибиторами HIF-пролилгидроксилазы, и их фармацевтически приемлемым солям, композициям, включающим соединения-ингибиторы HIF-пролилгидроксилазы, и к способам лечения или профилактики заболеваний, таких как заболевание периферических сосудов (ЗПС), ишемическая болезнь сердца (ИБС), сердечная недостаточность, ишемия, гипоксия и анемия. Помимо этого настоящее раскрытие относится к конкретным дозам и режимам дозирования, применениям ингибитора HIF-пролилгидроксилазы в лечении или профилактике анемии, такой как анемия, вызванная или связанная с хронической болезнью почек, анемия, связанная с или возникающая в результате химиотерапии, или анемия, связанная со СПИДом.

### **2. Предпосылки создания изобретения**

Индукцируемый гипоксией фактор (HIF) представляет собой транскрипционный фактор, который является ключевым регулятором ответов на гипоксию. В ответ на гипоксические состояния, т.е. снижение уровня кислорода в клеточной среде, HIF активирует транскрипцию нескольких генов-мишеней, включая те, которые кодируют эритропоэтин. HIF представляет собой гетеродуплекс, включающий  $\alpha$ - и  $\beta$ -субъединицу. В то время как  $\beta$ -субъединица обычно присутствует в избытке и не зависит от напряжения кислорода, HIF- $\alpha$  субъединицу можно обнаружить только в клетках при гипоксических состояниях. В связи с этим накопление HIF- $\alpha$  регулируется главным образом гидроксилированием на двух пролиновых остатках семейством пролилгидроксилаз, известных как HIF-пролилгидроксилазы, где гидроксилирование одного или обоих пролиновых остатков приводит к быстрой деградации HIF- $\alpha$ . Соответственно, ингибирование HIF-пролилгидроксилазы приводит к стабилизации и накоплению HIF- $\alpha$  (т.е. деградация HIF- $\alpha$  уменьшается), тем самым приводя к увеличению количества HIF- $\alpha$ , доступного для образования HIF-гетеродимера, и повышенной регуляции генов-мишеней, таких как ген эритропоэтина. И наоборот, активация HIF-пролилгидроксилазы приводит к дестабилизации HIF- $\alpha$  (т.е. деградация HIF- $\alpha$  возрастает), тем самым приводя к уменьшению количества HIF- $\alpha$ , доступного для образования HIF-гетеродимера, и пониженной регуляции генов-мишеней, таких как VEGF.

Семейство индуцируемых гипоксией факторов включает HIF-1- $\alpha$ , HIF-2- $\alpha$  и HIF-3- $\alpha$ .

Новый класс ингибиторов пролилгидроксилазы и их применение для лечения или профилактики заболеваний, улучшающихся путем модуляции индуцируемого гипоксией фактора (HIF) пролилгидроксилазы, описаны в патенте США № 7811595, который включен в настоящую заявку посредством ссылки во всей полноте. Синтез таких ингибиторов пролилгидроксилазы описан в публикации патента США № 2012/0309977, которая включена в настоящую заявку посредством ссылки во всей полноте. Такие соединения ингибируют HIF-пролилгидроксилазу, тем самым стабилизируя HIF- $\alpha$ . В результате стабилизации HIF- $\alpha$  увеличивается выработка эндогенного эритропоэтина (ЕРО). Как и для всех лекарственных средств, правильные дозы и схемы дозирования для лечения пациентов, страдающих такими заболеваниями, как анемия, необходимы для достижения желаемого или оптимального терапевтического эффекта без неблагоприятных эффектов или нежелательных побочных эффектов. Действительно, многие активные соединения терпят неудачу в клинических испытаниях, поскольку не может быть найден эффективный и безопасный режим дозирования.

Применение ингибиторов пролилгидроксилазы и их применение для лечения или профилактики заболеваний, улучшающихся путем модуляции индуцируемого гипоксией фактора (HIF) пролилгидроксилазы с применением определенных режимов дозирования, описаны в международной публикации WO 2014/200773, которая включена в настоящую заявку посредством ссылки во всей полноте. В данной публикации также описаны схемы лечения, которые модулируют ЕРО таким образом, чтобы повысить общую железосвязывающую способность (ОЖСС) по сравнению с исходной ОЖСС у пациента без существенного увеличения уровня железа в сыворотке по сравнению с исходным уровнем железа в сыворотке, и способы введения ингибиторов пролилгидроксилазы для повышения уровня гемоглобина в сыворотке крови относительно исходного уровня сывороточного гемоглобина у пациента, без значительного снижения экспрессии гепсидина по сравнению с исходным уровнем экспрессии гепсидина.

### **3. Сущность изобретения**

В настоящей заявке описан пероральный дозированный состав, содержащий внутригранулярные компоненты, внегранулярные компоненты и компоненты пленочного покрытия, где внутригранулярные компоненты включают соединение 1, нерастворимый разбавитель или носитель, разрыхлитель и разбавитель или наполнитель; где внегранулярные компоненты включают разрыхлитель, вещество, способст-

вующее скольжению, и/или смазывающее вещество; и где компоненты пленочного покрытия включают покрытие таблетки.

В настоящей заявке описан пероральный дозированный состав, содержащий внутригранулярные компоненты, внегранулярные компоненты и компоненты пленочного покрытия, где внутригранулярные компоненты включают соединение 1, микрокристаллическую целлюлозу, натрия крахмал гликолят и гидроксипропилметилцеллюлозу, где внегранулярные компоненты включают натрия крахмал гликолят, коллоидный диоксид кремния и стеарат магния, и где компоненты пленочного покрытия включают Ora-dry®.

В настоящей заявке описан способ лечения анемии, включающий введение пациенту состава, содержащего внутригранулярные компоненты, внегранулярные компоненты и компоненты пленочного покрытия, где внутригранулярные компоненты включают соединение 1, нерастворимый разбавитель или носитель, разрыхлитель и разбавитель или наполнитель; где внегранулярные компоненты включают разрыхлитель, вещество, способствующее скольжению, и/или смазывающее вещество, и где компоненты пленочного покрытия включают покрытие таблетки.

В настоящей заявке описан способ лечения анемии, включающий введение пациенту состава, содержащего внутригранулярные компоненты, внегранулярные компоненты и компоненты пленочного покрытия, где внутригранулярные компоненты включают соединение 1, микрокристаллическую целлюлозу, натрия крахмал гликолят и гидроксипропилметилцеллюлозу, где внегранулярные компоненты включают натрия крахмал гликолят, коллоидный диоксид кремния и стеарат магния, и где компоненты пленочного покрытия включают Ora-dry®.

В настоящей заявке описан способ лечения анемии, вызванной не требующей диализа хронической болезнью почек, включающий введение пациенту с анемией, являющейся следствием не требующей диализа хронической болезни почек, эффективного количества соединения, которое представляет собой {[5-(3-хлорфенил)-3-гидроксипиридин-2-карбонил]амино}уксусную кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль, сольват или гидрат, где суточная доза включает приблизительно 150 мг, приблизительно 300 мг, приблизительно 450 мг, приблизительно 600 мг или приблизительно 750 мг соединения.

В настоящей заявке описан способ лечения анемии, являющейся следствием не требующей диализа хронической болезни почек, включающий введение достаточного количества последовательных доз ингибитора HIF-пролилгидроксилазы или стабилизатора HIF- $\alpha$  пациенту с анемией, являющейся следствием не требующей диализа хронической болезни почек, где пациент имеет по меньшей мере 2, 3, 4, 5 или все из следующих:

- (i) оцененная скорость клубочковой фильтрации (eGFR) меньше чем 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, при этом субъект не находится на диализе, и не предполагается начинать диализ в течение 3 месяцев с начала лечения,
- (ii) уровень гемоглобина до начала лечения меньше чем 10,0 г/дл,
- (iii) уровень ферритина равен или выше 100 нг/мл в течение 4 недель после начала лечения,
- (iv) уровень насыщения трансферрина (TSAT) равен или выше 20% в течение 4 недель после начала лечения,
- (v) уровень фолатов равен или выше нижнего предела нормы в течение 4 недель после начала лечения,
- (vi) уровень витамина B12 равен или выше нижнего предела нормы в течение 4 недель после начала лечения, и
- (vii) возраст не менее 18 лет.

В настоящей заявке описан способ лечения анемии, являющейся следствием не требующей диализа хронической болезни почек, включающий введение достаточного количества последовательных доз ингибитора HIF-пролилгидроксилазы или стабилизатора HIF- $\alpha$  пациенту с анемией, являющейся следствием не требующей диализа хронической болезни почек, где пациент имеет по меньшей мере 2, 3, 4, 5 или все из следующих:

- (i) оцененная скорость клубочковой фильтрации (eGFR) меньше чем 65 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, при этом субъект не находится на диализе, и не предполагается начинать диализ в течение 3 месяцев с начала лечения,
- (ii) уровень гемоглобина до начала лечения меньше чем 10,0 г/дл,
- (iii) уровень ферритина равен или выше 50 нг/мл в течение 4 недель после начала лечения,
- (iv) уровень насыщения трансферрина (TSAT) равен или выше 15% в течение 4 недель после начала лечения,
- (v) уровень фолатов равен или выше нижнего предела нормы в течение 4 недель после начала лечения,
- (vi) уровень витамина B12 равен или выше нижнего предела нормы в течение 4 недель после начала лечения, и
- (vii) возраст не менее 18 лет.

В настоящей заявке описан способ лечения анемии у пациента с не требующей диализа хрониче-

ской болезнью почек, включающий:

- (i) введение пациенту начальной суточной дозы соединения 1;
- (ii) если Hgb не увеличился больше чем на 0,5 г/дл выше исходного значения после 4 недель ежедневного введения соединения 1 при начальной суточной дозе, увеличение суточной дозы на 150 мг/день соединения 1 и увеличение суточной дозы по 150 мг/день каждые 4 недели до тех пор, пока Hgb не превысит 10,0 г/дл;
- (iii) если Hgb быстро растет во время лечения, снижение суточной дозы на 150 мг/день;
- (iv) если Hgb падает ниже 10,0 г/дл, увеличение суточной дозы на 150 мг/день;
- (v) если уровень Hgb превышает 11,0 г/дл, прерывание лечения, пока уровень Hgb не снизится до 10,5 г/дл или менее, и затем возобновление введения с суточной дозой, уменьшенной на 150 мг/день; и
- (vi) если требуется корректировка дозы для поддержания Hgb на желаемом уровне, коррекцию суточной дозы на 150 мг/день.

В настоящей заявке описан способ лечения анемии у пациента с не требующей диализа хронической болезнью почек, включающий:

- (i) введение пациенту начальной суточной дозы соединения 1;
- (ii) если Hgb не увеличился больше чем на 0,5 г/дл выше исходного значения после 4 недель ежедневного введения соединения 1 при начальной суточной дозе, увеличение суточной дозы на 150 мг/день соединения 1 и увеличение суточной дозы по 150 мг/день каждые 4 недели до тех пор, пока Hgb не превысит 10,0 г/дл;
- (iii) если Hgb быстро растет во время лечения, снижение суточной дозы на 150 мг/день;
- (iv) если Hgb падает ниже 10,0 г/дл, увеличение суточной дозы на 150 мг/день;
- (v) если уровень Hgb превышает 12,0 г/дл, снижение суточной дозы на 150 мг/день, и, если уровень Hgb превышает 13,0 г/дл, прерывание лечения, пока уровень Hgb не снизится до 12,5 г/дл или менее, и затем возобновление введения с суточной дозой, уменьшенной на 150 мг/день; и
- (vi) если требуется корректировка дозы для поддержания Hgb на желаемом уровне, коррекцию суточной дозы на 150 мг/день.

В настоящей заявке описан способ лечения анемии у пациента с не требующей диализа хронической болезнью почек, включающий:

- (i) введение пациенту начальной суточной дозы соединения 1;
- (ii) если требуется корректировка дозы для поддержания Hgb на желаемом уровне, коррекцию суточной дозы на 150 мг/день;
- (iii) если Hgb быстро растет во время лечения, снижение суточной дозы на 150 мг/день;
- (iv) если Hgb падает ниже 10,0 г/дл, увеличение суточной дозы на 150 мг/день; и
- (v) если уровень Hgb превышает 11,0 г/дл, прерывание лечения, пока уровень Hgb не снизится до 10,5 г/дл или менее, и затем возобновление введения с суточной дозой, уменьшенной на 150 мг/день.

В настоящей заявке описан способ лечения анемии у пациента с не требующей диализа хронической болезнью почек, включающий:

- (i) введение пациенту начальной суточной дозы соединения 1;
- (ii) если требуется корректировка дозы для поддержания Hgb на желаемом уровне, коррекцию суточной дозы на 150 мг/день;
- (iii) если Hgb быстро растет во время лечения, снижение суточной дозы на 150 мг/день;
- (iv) если Hgb падает ниже 10,0 г/дл, увеличение суточной дозы на 150 мг/день; и
- (v) если уровень Hgb превышает 12,0 г/дл, снижение суточной дозы на 150 мг/день, и, если уровень Hgb превышает 13,0 г/дл, прерывание лечения, пока уровень Hgb не снизится до 12,5 г/дл или менее, и затем возобновление введения с суточной дозой, уменьшенной на 150 мг/день.

В некоторых вариантах осуществления исходное значение определяют непосредственно перед первым введением соединения 1.

В некоторых вариантах осуществления уровень Hgb быстро возрастает, если Hgb поднимается больше чем на 1,0 г/дл в течение любого 2-недельного периода.

В некоторых вариантах осуществления максимальная суточная доза составляет 600 мг/день.

В некоторых вариантах осуществления суточную дозу не увеличивают чаще, чем один раз в 4 недели за период лечения.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления снижение суточной дозы может происходить чаще, чем один раз в 4 недели за период лечения.

В некоторых вариантах осуществления начальная суточная доза составляет 300 мг/день.

В некоторых вариантах осуществления начальную суточную дозу вводят в виде двух таблеток, в каждой по 150 мг соединения 1.

В некоторых вариантах осуществления начальная суточная доза составляет 450 мг/день.

В некоторых вариантах осуществления начальную суточную дозу вводят в виде трех таблеток, в каждой по 150 мг соединения 1.

В некоторых вариантах осуществления начальную суточную дозу вводят утром.

В некоторых вариантах осуществления начальную суточную дозу вводят в период между 7 и 14 ч.

В некоторых вариантах осуществления соединение 1 вводят в виде состава 1.

В некоторых вариантах осуществления соединение 1 вводят в виде состава 2.

#### 4. Краткое описание чертежей

Фиг. 1А - результаты определения относительной биодоступности - концентрация в плазме соединения 1, вводимого в форме таблеток, имеющих состав 1 и состав 2, как описано в разделе 6.2, показанная в виде линейного графика.

Фиг. 1В - результаты определения относительной биодоступности - концентрация в плазме соединения 1, вводимого в форме таблеток, имеющих состав 1 и состав 2, как описано в разделе 6.2, показанная в виде полулогарифмического графика.

Фиг. 2А - результаты, показывающие влияние пищи - концентрация в плазме соединения 1, вводимого в форме таблеток, имеющих состав 2, как описано в разделе 6.2, после еды и натощак, показанная в виде линейного графика.

Фиг. 2В - результаты зависимости влияния пищи - концентрация в плазме соединения 1, вводимого в форме таблеток, имеющих состав 2, как описано в разделе 6.2, после еды и натощак, показанная в виде полулогарифмического графика.

#### 5. Подробное описание изобретения

В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения или профилактики анемии у пациента, включающий введение пациенту фармацевтически эффективного количества соединения, имеющего структуру формулы (I), формулы (II), формулы (III), формулы (IV) или формулы (V), или соединения, выбранного из соединения 1, соединения 2, соединения 3, соединения 4, соединения 5, соединения 6, соединения 7, соединения 8, соединения 9, соединения 10, соединения 11, соединения 12, соединения 13, метаболита 1 и метаболита 2, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет анемию, вызванную не требующей диализа хронической болезнью почек. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически эффективное количество является подходящим для повышения уровня гемоглобина по меньшей мере примерно на 0,2 г/дл, 0,3 г/дл, 0,4 г/дл, 0,5 г/дл, по меньшей мере примерно на 0,6 г/дл, по меньшей мере примерно на 0,7 г/дл, по меньшей мере на примерно 0,8 г/дл, по меньшей мере примерно на 0,9 г/дл, по меньшей мере примерно на 1,0 г/дл, по меньшей мере примерно на 1,2 г/дл или по меньшей мере примерно на 1,5 г/дл по сравнению с исходным уровнем гемоглобина у пациента, с одновременным: а) восстановлением или поддержанием суточной картины уровней ЕРО в сыворотке крови; и/или б) увеличением общей железосвязывающей способности; и/или с) увеличением общей железосвязывающей способности без значительного увеличения общего уровня железа; и/или d) без значительного снижения уровней гепсидина.

Общие способы лечения описаны в разделе 5.5. Заболевания, которые можно лечить соединениями и способами, описанными в настоящей заявке, описаны в разделе 5.6. Лечение и режимы дозирования с применением этих соединений описаны в разделе 5.7. Комбинированные терапии с применением композиций, описанных в настоящей заявке, описаны в разделе 5.8. Конкретные группы пациентов, подлежащие лечению соединениями и способами, описанными в настоящей заявке, описаны в разделе 5.4. Конкретные составы для применения в режимах дозирования для групп пациентов, описанных в настоящей заявке, описаны в разделе 5.3.

##### 5.1. Определения и аббревиатуры

В некоторых вариантах осуществления, как используется в описании и формуле изобретения, слово "включают" и другие формы слова, такие как "включающий" и "включает", означает включение, но не ограничивается этим, и не предназначено для исключения, например, других добавок, компонентов, целых чисел или стадий. В некоторых вариантах осуществления, как используется в описании и прилагаемой формуле изобретения, формы единственного числа включают существительные во множественном числе, если контекст явно не диктует иное. Таким образом, например, ссылка на "композицию" включает смеси двух или более таких композиций. В некоторых вариантах осуществления "необязательный" или "необязательно" означает, что описанное в дальнейшем событие или обстоятельство может или не может произойти, и что описание включает случаи, когда событие или обстоятельство происходит, и случаи, когда оно не происходит.

Как используется в настоящей заявке, "алкильная" группа представляет собой насыщенный нециклический углеводород с прямой или разветвленной цепью, содержащий, например, от 1 до 12 атомов углерода, от 1 до 9 атомов углерода, от 1 до 6 атомов углерода, от 1 до 4 атомов углерода или от 2 до 6 атомов углерода. Типичные алкильные группы включают -метил, -этил, -н-пропил, -н-бутил, -н-пентил и -н-гексил; в то время как разветвленные алкилы включают -изопропил, -втор-бутил, -изобутил, -трет-бутил, -изопентил, 2-метилпентил, 3-метилпентил, 4-метилпентил, 2,3-диметилбутил и подобные.

C<sub>1</sub>-алкильные группы включают следующие неограничивающие примеры: метил (C<sub>1</sub>), этил (C<sub>2</sub>), н-пропил (C<sub>3</sub>), изопропил (C<sub>3</sub>), н-бутил (C<sub>4</sub>), втор-бутил (C<sub>4</sub>), изобутил (C<sub>4</sub>), трет-бутил (C<sub>4</sub>), н-пентил (C<sub>5</sub>), трет-пентил (C<sub>5</sub>), неопентил (C<sub>5</sub>), изопентил (C<sub>5</sub>), втор-пентил (C<sub>5</sub>), 3-пентил (C<sub>5</sub>), н-гексил (C<sub>6</sub>), изогексил (C<sub>6</sub>), неогексил (C<sub>6</sub>), 3-метилпентил (C<sub>6</sub>), 4-метилпентил (C<sub>6</sub>), 3-метилпентан-2-ил (C<sub>6</sub>), 4-метилпентан-2-ил (C<sub>6</sub>), 2,3-диметилбутил (C<sub>6</sub>), 3,3-диметилпентан-2-ил (C<sub>6</sub>), 2,3-диметилбутан-2-ил (C<sub>6</sub>) и подобные.

Как используется в настоящей заявке, "алкенильная" группа представляет собой частично ненасыщенный нециклический углеводород с прямой или разветвленной цепью, содержащий по меньшей мере одну двойную связь углерод-углерод и содержащий, например, от 1 до 6 атомов углерода. Типичные алкенильные группы включают пропенил и подобные.

Как используется в настоящей заявке, "алкинильная" группа представляет собой частично ненасыщенный нециклический углеводород с прямой или разветвленной цепью, содержащий по меньшей мере одну тройную связь углерод-углерод и содержащий, например, от 2 до 6 атомов углерода. Типичные алкинильные группы включают пропинил, бутинил и подобные.

Как используется в настоящей заявке, "алкокси" группа представляет собой алкил-О-группу, в которой алкильная группа имеет значение, определенное выше. Типичные алкоксигруппы включают метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси и н-бутокси.

Как используется в настоящей заявке, "циклоалкильная" группа представляет собой насыщенную циклическую алкильную группу, включающую 3-6 атомов углерода, с одним циклическим кольцом. Типичные циклоалкильные группы включают циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил.

Как используется в настоящей заявке, "циклоалкенильная" группа представляет собой частично ненасыщенную циклическую алкильную группу, содержащую по меньшей мере одну двойную связь углерод-углерод и от 3 до 6 атомов углерода, имеющую одно циклическое кольцо. Типичные циклоалкенильные группы включают циклопропенил и циклобутенил.

Как используется в настоящей заявке, "циклоалкокси" группа представляет собой циклоалкил-О-группу, в которой циклоалкильная группа имеет значение, определенное выше. Типичные циклоалкоксигруппы включают циклопропилокси, циклобутилокси, циклопентилокси и циклогексилокси.

Как используется в настоящей заявке, "галогеналкильная" группа представляет собой алкильную группу, определенную выше, с одним или несколькими (например, 1-5) атомами водорода, замещенными атомами галогена. Типичные галогеналкильные группы включают  $\text{CF}_3$ ,  $\text{CHF}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{F}$ ,  $\text{CCl}_3$ ,  $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$  и  $\text{CF}_3\text{CF}_2$ .

Как используется в настоящей заявке, "галогенциклоалкильная" группа представляет собой циклоалкильную группу, определенную выше, с одним или несколькими (например, от 1 до 5) атомами водорода, замещенными атомами галогена. Типичные галогенциклоалкильные группы включают 2,2-дифторциклопропил, 2,2-дихлорциклопропил, 2,2-дибромциклопропил, тетрафторциклопропил, 3,3-дифторциклобутил и 2,2,3,3-тетрафторциклобутил.

Как используется в настоящей заявке, "гетероциклоалкильная" группа представляет собой насыщенное кольцо с 4-7 атомами, предпочтительно 5 или 6 кольцевыми атомами, где 1 или 2 члена кольца выбраны из группы, состоящей из O, S и NR", а остальные атомы представляют собой углерод. В кольцах отсутствуют смежные атомы кислорода и/или серы. Типичные гетероциклоалкильные группы представляют собой пиперидил, пирролидинил, пиперазинил, морфолинил, тиоморфолинил, тиазолидинил, 1,3-диоксоланил, 1,4-диоксанил, оксазолинил, тетрагидрофуранил, тетрагидротиофенил и тетрагидропиридинил.

Как используется в настоящей заявке, "арильная" группа представляет собой ароматическую моноциклическую или полициклическую кольцевую систему, содержащую от 6 до 10 атомов углерода. Типичные арильные группы включают фенил и нафтил.

Как используется в настоящей заявке, "гетероарил" представляет собой однокольцевую, бициклическую или бензоконденсированную гетероароматическую группу из 5-10 атомов, состоящую из 2-9 атомов углерода и от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из группы, состоящей из N, O и S, при условии, что кольца не включают смежные атомы кислорода и/или серы. N-оксиды кольцевых атомов азота также включены. Типичные однокольцевые гетероарильные группы включают пиридил, оксазолил, изоксазолил, оксадиазолил, фуранил, пирролил, тиенил, имидазолил, пиразолил, тетразолил, тиазолил, изотиазолил, тиадиазолил, пиразинил, пиримидил, пиридазинил и триазолил. Типичные бициклические гетероарильные группы представляют собой нафтиридил (например, 1,5 или 1,7), имидазопиридил, пиридопиримидинил и 7-азайндолил. Типичные бензоконденсированные гетероарильные группы включают индолил, хинолил, изохинолил, фталазинил, бензотиенил (т.е. тианафенил), бензимидазолил, бензофуранил, бензоксазолил, бензизоксазолил, бензотиазолил и бензофуразанил. Предусматриваются все позиционные изомеры, например 2-пиридил, 3-пиридил и 4-пиридил.

Для целей настоящего раскрытия термины "соединение", "аналог" и "композиция вещества" одинаково хорошо подходят для ингибиторов фермента HIF пролилгидроксилазы, описанных в настоящей заявке, включая все энантиомерные формы, диастереомерные формы, соли, таутомеры и т.п. Соединения, раскрытые в настоящей заявке, включают все формы солей, например соли основных групп, в том числе амины, а также соли кислотных групп, в том числе карбоновых кислот. Далее приведены неограничивающие примеры анионов, которые могут образовывать фармацевтически приемлемые соли с основными группами: хлорид, бромид, йодид, сульфат, бисульфат, карбонат, бикарбонат, фосфат, формиат, ацетат, пропионат, бутират, пируват, лактат, оксалат, малонат, малеат, сукцинат, тартрат, фумарат, цитрат и подобные. Далее приведены неограничивающие примеры катионов, которые могут образовывать фармацевтически приемлемые соли анионной формы кислотных групп заместителей на соединениях, описан-

ных в настоящей заявке: натрий, литий, калий, кальций, магний, цинк, висмут и подобные. Далее приведены неограничивающие примеры катионов, которые могут образовывать фармацевтически приемлемые соли анионной формы фенольных, арильных спиртовых или гетероарильных спиртовых групп заместителей на соединениях, описанных в настоящей заявке: натрий, литий и калий. В некоторых вариантах осуществления термины "соединение," "аналог" и "композиция вещества" используются взаимозаменяемо во всех разделах настоящего описания.

Следует отметить, что если существует несоответствие между изображенной структурой и названием, присвоенным этой структуре, преимущество имеет изображенная структура. Кроме того, если стереохимия структуры или части структуры не обозначена, например, жирными или пунктирными линиями, структуру или часть структуры следует интерпретировать как охватывающую все ее стереоизомеры.

Как используется в настоящей заявке, термин "анемия" является признанным в данной области и определяется пороговым значением гемоглобина следующим образом:

Возраст или гендерная группа	Пороговое значение гемоглобина (г/дл)
Дети (0,50-4,99 лет)	11,0
Дети (5,00-11,99 лет)	11,5
Дети (12,00-14,99 лет)	12,0
Небеременные женщины ( $\geq 15,00$ лет)	12,0
Беременные женщины	11,0
Мужчины ( $\geq 15,00$ лет)	13,0

Анемия может быть хронической (например, анемия, вызванная хронической болезнью почек, анемия, вызванная хронической сердечной недостаточностью, идиопатическая анемия, связанная с возрастными изменениями, анемия хронических заболеваний, таких как воспалительное заболевание кишечника или ревматоидный артрит, миелодиспластический синдром, фиброз костного мозга и другие апластические или диспластические анемии), подострой (например, анемия, индуцированная химиотерапией, такой как химиотерапия для лечения рака, гепатита С или другого хронического заболевания, которое снижает производительность костного мозга), острой (например, потеря крови от травмы или операции), связанной с питанием (например, железодефицитная или витамин В12-дефицитная анемия) или гемоглобинопатией (например, серповидноклеточная анемия, талассемия и т.д.) или анемией вследствие недоношенности или анемией вследствие переливания аутологичной крови.

Как используется в настоящей заявке, термин "нетяжелая анемия" относится к пациенту с анемией, при которой уровень гемоглобина составляет по меньшей мере 9,0 г/дл. В некоторых таких вариантах осуществления нетяжелая анемия относится к анемии у пациента, где пациенту не требуется переливания крови.

Используемый в настоящей заявке термин "доза(дозы)" означает количество соединения или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата для введения в одно время. Доза может включать единичную дозированную лекарственную форму или, альтернативно, может включать более чем одну единицу лекарственной формы (например, разовая доза может включать две таблетки) или даже меньше единицы лекарственной формы (например, разовая доза может включать половину таблетки). Соответственно, если соединение вводят при суточной дозе 450 мг один раз в сутки, тогда доза соединения может составлять три таблетки, каждая включает 150 мг соединения, которые вводят один раз в сутки.

Как используется в настоящей заявке, термин "суточная доза" означает количество соединения или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата, которое вводят в течение 24 ч. Соответственно, суточную дозу можно вводить всю целиком (т.е. дозирование один раз в сутки), или, альтернативно, суточную дозу можно разделить так, чтобы вводить соединение два раза в сутки, три раза в сутки или даже четыре раза в сутки. Когда суточную дозу вводят каждый день без перерыва, введение называют "непрерывным".

Используемый в настоящей заявке термин "стандартная дозированная форма(формы)" включает таблетки; каплеты; капсулы, такие как мягкие эластичные желатиновые капсулы; саше; облатки; пастилки; таблетки для рассасывания; дисперсии; порошки; растворы; гели; жидкие дозированные формы, подходящие для перорального или мукозального введения пациенту, включая суспензии (например, водные или неводные жидкие суспензии), эмульсии (например, эмульсии масло-в-воде или жидкая эмульсия вода-в-масле), растворы и эликсиры; и стерильные твердые вещества (например, кристаллические или аморфные твердые вещества), которые можно восстановить с получением жидких дозированных форм, подходящих для перорального или парентерального введения пациенту. Стандартную дозированную форму необязательно нужно вводить в виде разовой дозы, ни одна единичная стандартная дозированная форма необязательно должна составлять целую дозу.

Как используется в настоящей заявке, "эффективное количество" относится к такому количеству

соединения или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата, которое достаточно для обеспечения терапевтического эффекта при лечении заболевания или для замедления или сведения к минимуму симптомов, связанных с заболеванием. Некоторые предпочтительные эффективные количества описаны в настоящей заявке. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение, раскрытое в настоящей заявке.

Как используется в настоящей заявке, термины "предупреждать", "предупреждение" и "профилактика" являются принятыми в данной области, и при использовании в отношении состояния, такого как местный рецидив (например, боль), заболевания, такого как рак, комплексного синдрома, такого как сердечная недостаточность, или любого другого медицинского состояния являются хорошо понимаемыми в данной области и включают введение соединения, представленного в настоящей заявке, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата, которое уменьшает частоту возникновения или задерживает начало развития симптомов заболевания у субъекта относительно субъекта, который не принимает такую композицию. В некоторых вариантах осуществления соединения представляет собой соединение, которое не раскрыто в настоящей заявке. В некоторых вариантах осуществления состояние представляет собой заболевание или состояние, связанное со снижением эндогенной продукции эритропоэтина (ЕРО), или заболевание или состояние, связанное с недостаточной продукцией эндогенного гемоглобина, такое как анемия или анемия, вызванная хронической болезнью почек.

Как используется в настоящей заявке, термины "лечить", "лечащий" и "лечение" относятся к реверсии, уменьшению тяжести или подавлению симптомов, клинических признаков и базовой патологии состояния в целях улучшения или стабилизации состояния субъекта. Термины "лечить" и "лечение" также относятся к ликвидации или устранению заболевания или симптомов, связанных с заболеванием. В некоторых вариантах осуществления такие термины относятся к минимизации распространения или ухудшения заболевания в результате введения соединения, представленного в настоящей заявке, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата пациенту с таким заболеванием.

Как используется в настоящей заявке, термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к соли, полученной из фармацевтически приемлемых нетоксичных кислот или оснований, включая неорганические кислоты и основания и органические кислоты и основания. Подходящие фармацевтически приемлемые основно-аддитивные соли для соединения, имеющего структуру формулы (I), формулы (II), формулы (III), формулы (IV) или формулы (V), или соединения, выбранного из соединения 1, соединения 2, соединения 3, соединения 4, соединения 5, соединения 6, соединения 7, соединения 8, соединения 9, соединения 10, соединения 11, соединения 12, соединения 13, метаболита 1 и метаболита 2, включают, но не ограничиваются этим, соли натрия, лития, калия, кальция, магния, цинка, висмута, аммония (включая алкилзамещенный аммоний), аминокислот (например, лизина, орнитина, аргинина или глутамина), трометамин и меглумина. Подходящие нетоксичные кислоты включают, но не ограничиваются этим, неорганические и органические кислоты, такие как уксусная, альгиновая, антралиловая, бензолсульфоновая, бензойная, камфорсульфоновая, лимонная, этансульфоновая, муравьиная, фумаровая, фуровая, галактуронозная, глюконозная, глюкуронозная, глутаминовая, гликолевая, бромистоводородная, хлористоводородная, изэтиновая, молочная, малеиновая, яблочная, миндальная, метансульфоновая, муциновая, азотная, павовая, пантотеновая, фенилуксусная, фосфорная, пропионовая, салициловая, стеариновая, янтарная, сульфаниловая, серная, винная кислота и паратолуолсульфоновая кислота. Другие примеры солей хорошо известны в данной области, см., например, Remington's Pharmaceutical Sciences, 22nd ed., Pharmaceutical Press, (2012).

В некоторых вариантах осуществления "фармацевтически приемлемый" означает вещество, которое не является биологически или иным образом нежелательным, т.е. вещество можно вводить индивидууму вместе с соответствующим активным соединением, не вызывая клинически неприемлемых биологических эффектов или нежелательных взаимодействий с какими-либо другими компонентами фармацевтической композиции, в которой оно содержится.

Как используется в настоящей заявке, термин "гидрат" означает соединение, представленное в настоящей заявке, или его фармацевтически приемлемую соль, которое дополнительно включает стехиометрическое или нестехиометрическое количество воды, связанной нековалентными межмолекулярными силами.

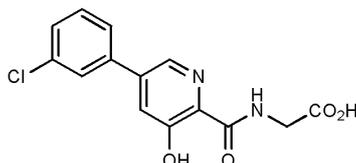
Как используется в настоящей заявке, термин "сольват" означает соединение, представленное в настоящей заявке, или его фармацевтически приемлемую соль, которое дополнительно включает стехиометрическое или нестехиометрическое количество растворителя, отличного от воды, связанного нековалентными межмолекулярными силами.

Как используется в настоящей заявке, и если не указано иное, термин "приблизительно" или "примерно" означает приемлемую ошибку для определенного значения, определенного специалистом в данной области техники, которая частично зависит от того, как измеряется или определяется значение. В некоторых вариантах осуществления термин "приблизительно" или "примерно" означает в пределах 1, 2, 3 или 4 стандартных отклонений. В некоторых вариантах осуществления термин "приблизительно" или "примерно" означает в пределах 50, 20, 15, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1, 0,5 или 0,05% от заданного значения или диапазона. В некоторых вариантах осуществления диапазоны могут быть выражены в настоящей

заявке как от "приблизительно" одного конкретного значения и/или до "приблизительно" другого конкретного значения. Когда такой диапазон выражен, другой аспект включает от одного конкретного значения и/или до другого конкретного значения. Подобным образом, когда значения выражены в виде приближений с применением предшествующего слова "приблизительно", следует понимать, что конкретное значение образует другой аспект. Также должно быть понятно, что конечные точки каждого из диапазонов являются важными как по отношению к другой конечной точке, так и независимо от другой конечной точки. Также понятно, что существует ряд значений, раскрытых в настоящей заявке, и что каждая величина также раскрыта в настоящей заявке как "приблизительно" этого конкретного значения помимо этой величины как таковой. Например, если раскрыта величина "10", тогда "приблизительно 10" также раскрыто. Также должно быть понятно, что, когда раскрывается какое-либо значение, также раскрываются значения "меньше чем или равное", "больше чем или равное этому значению" и также раскрываются возможные диапазоны между значениями, как соответственно должно быть понятно специалисту в данной области техники. Например, если раскрыто значение "10", тогда также раскрыто значение "меньше чем или равное 10", а также "больше чем или равное 10". Также должно быть понятно, что во всех разделах настоящей заявки данные представлены в нескольких разных форматах, и что эти данные представляют собой конечные точки и начальные точки и диапазоны для любой комбинации значений. Например, если раскрыты конкретное значение "10" и конкретное значение "15", следует понимать, что значения больше чем, больше чем или равное, меньше чем, меньше чем или равное и равное 10 и 15 считаются раскрытыми, а также значения между 10 и 15. Также следует понимать, что каждая единица между двумя определенными единицами также раскрыта. Например, если раскрыты 10 и 15, тогда 11, 12, 13 и 14 также раскрыты.

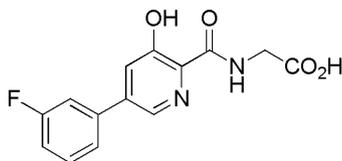
В некоторых вариантах осуществления термин субъект или пациент может относиться к млекопитающему, такому как человек, мышь, собака, осел, лошадь, крыса, морская свинка или обезьяна. В конкретных вариантах осуществления субъект или пациент представляет собой субъекта или пациента, которым является человек.

В некоторых вариантах осуществления соединение, представленное в настоящей заявке, представляет собой соединение 1, а именно {[5-(3-хлорфенил)-3-гидроксипиридин-2-карбонил]амино}уксусную кислоту, имеющую структуру



В некоторых вариантах осуществления соединение может представлять собой {[5-(3-хлорфенил)-3-гидроксипиридин-2-карбонил]амино}уксусную кислоту, в то время как в некоторых альтернативных вариантах осуществления соединение может представлять собой фармацевтически приемлемую соль {[5-(3-хлорфенил)-3-гидроксипиридин-2-карбонил]амино}уксусной кислоты. В некоторых альтернативных вариантах осуществления соединение может представлять собой сольват {[5-(3-хлорфенил)-3-гидроксипиридин-2-карбонил]амино}уксусной кислоты. В некоторых альтернативных вариантах осуществления соединение может представлять собой гидрат {[5-(3-хлорфенил)-3-гидроксипиридин-2-карбонил]амино}уксусной кислоты. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления изобретение относится к соединению в его исходной форме (т.е. не к соли, сольвату или гидрату). В некоторых альтернативных предпочтительных вариантах осуществления изобретение относится к соединению или его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах осуществления соединения, представленное в настоящей заявке, представляет собой соединение 7, а именно {[5-(3-фторфенил)-3-гидроксипиридин-2-карбонил]амино}уксусную кислоту, имеющую структуру



В некоторых вариантах осуществления соединения может представлять собой {[5-(3-фторфенил)-3-гидроксипиридин-2-карбонил]амино}уксусную кислоту, в то время как в некоторых альтернативных вариантах осуществления соединения может представлять собой фармацевтически приемлемую соль {[5-(3-фторфенил)-3-гидроксипиридин-2-карбонил]амино}уксусной кислоты. В некоторых альтернативных вариантах осуществления соединения может представлять собой сольват {[5-(3-фторфенил)-3-гидроксипиридин-2-карбонил]амино}уксусной кислоты. В некоторых альтернативных вариантах осуществления соединения может представлять собой гидрат {[5-(3-фторфенил)-3-гидроксипиридин-2-карбонил]амино}уксусной кислоты. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления изобретение относится к соединению в его исходной форме (т.е. не к соли, сольвату или гидрату). В некоторых

альтернативных предпочтительных вариантах осуществления изобретение относится к соединению или его фармацевтически приемлемой соли.

Как используется в настоящей заявке, термин "HIF-пролилгидроксилаза" является принятым в данной области и может быть сокращен как "PHD." HIF-пролилгидроксилаза также известна как "пролилгидроксилазный доменсодержащий белок", который может быть сокращен как "PHD." В связи с этим существует три различные изоформы PHD, такие как PHD1, PHD2 и PHD3, также называемые EGLN2, EGLN1 и EGLN3, или HPH3, HPH2 и HPH1 соответственно. В некоторых вариантах осуществления HIF-пролилгидроксилаза может относиться к конкретной мишени фермента (например, HIF-1 $\alpha$ -пролилгидроксилаза, HIF-2 $\alpha$ -пролилгидроксилаза и/или HIF-3 $\alpha$ -пролилгидроксилаза).

Как используется в настоящей заявке, "состав 1" и "состав 2" представляют собой фармацевтические составы соединения 1, как описано в разделе 6.2.

Дополнительные аббревиатуры и акронимы приведены в таблице ниже.

ACTH	адренокортикотропный гормон
AE	неблагоприятное событие
ALT	аланинаминотрансфераза (SGPT)
ANOVA	дисперсионный анализ
AST	аспартатаминотрансфераза (SGOT)
BUN	азот мочевины крови
C	градусы Цельсия
CBC	общий анализ крови
CHF	застойная сердечная недостаточность
ХБП	хроническая болезнь почек
CKD-EPI	Сотрудничество в области эпидемиологии хронических заболеваний почек
CMH	критерий Кохрана-Мантеля-Гензеля
СРК	креатинфосфокиназа
CRF	индивидуальная регистрационная карта
CRO	подрядная исследовательская организация
CS	клинически значимый
CV	сердечно-сосудистый
CVD	сердечно-сосудистое заболевание
дл	децилитр
DVT	тромбоз глубоких вен
EAC	комитет по подтверждению клинических исходов
ЭКГ	электрокардиограмма
EDC	электронная система регистрации данных исследования
eGFR	оцененная скорость клубочковой фильтрации
EOT	окончание лечения
EPO	эритропоэтин
ESA	средство, стимулирующее эритропоэз
ТХПН	терминальная стадия хронической почечной недостаточности
EU	Евросоюз
F	градусы Фаренгейта

FDA	Управление по контролю за продуктами и лекарствами
г	грамм
GCP	Надлежащая клиническая практика
GFR	скорость клубочковой фильтрации
GMP	надлежащая практика организации производства
HA	орган здравоохранения
HDL	липопротеин высокой плотности
Hgb	гемоглобин
HIF	индуцируемый гипоксией фактор
HIFPH	HIF-пролилгидроксилаза
HIF-PHI	ингибитор HIF-пролилгидроксилазы
IC <sub>50</sub>	50% ингибирующая концентрация
ICH	Международная конференция по гармонизации
IDMC	Независимый комитет по мониторингу данных
IDMS	масс-спектрометрия с изотопным разбавлением
IEC	Независимый комитет по вопросам этики
INR	международный коэффициент нормализации
IRB	институциональный наблюдательный совет
в/в	внутривенный (внутривенно)
IWR	интерактивная система веб-ответа
JSDT	Японское общество диализной терапии
JSN	Японское общество нефрологии
KDIGO	Болезни почек: улучшение мировых результатов лечения
кг	килограмм
LDH	лактатдегидрогеназа
LDL	липопротеин низкой плотности
LLN	нижняя граница нормы
MACE	значительное сердечно-сосудистое осложнение

MCH	средний корпускулярный (клеточный) гемоглобин
MCHC	средняя корпускулярная (клеточная) концентрация гемоглобина
MCV	средний эритроцитарный (клеточный) объем
MedDRA	Медицинский словарь терминологии регулятивной деятельности
мкМ	микромольный
мг	миллиграмм
мл	миллилитр
мРНК	матричная рибонуклеиновая кислота
MTD	максимально переносимая доза
НТД-ХБП	не требующая диализа хроническая болезнь почек
нг	нанограмм
PD	фармакодинамика
PE	эмболия легких
PHD	пролил 4-гидроксилазный домен
PK	фармакокинетика
PP	в соответствии с протоколом
PT	протромбиновое время
PTT	частичное тромбопластиновое время
QA	гарантия качества
QC	контроль качества
RBC	красное кровяное тельце (эритроцит)
RDW	распределение эритроцитов по объему
ROW	остальные страны
SAE	серьезное нежелательное явление
SAP	план статистического анализа
п/к	подкожный (подкожно)
SGOT	сывороточная глутамат-оксалоацетаттрансаминаза (AST)
SGPT	сывороточная глутамат-пируваттрансаминаза (ALT)

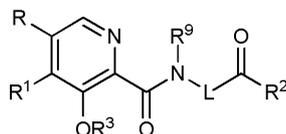
SmPC	краткая характеристика лекарственного средства
SV	скрининговый визит
TIBC	общая железосвязывающая способность
TREAT	Испытание уменьшения сердечно-сосудистых событий при применении Aranesp терапии
TSAT	насыщение трансферрина
uACR	соотношение альбумин/креатинин в моче
ULN	верхняя граница нормы
US	США
VEGF	фактор роста сосудистого эндотелия
WBC	белые кровяные тельца
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения

## 5.2. Соединения

В некоторых вариантах осуществления соединения для применения в способах и составах, представленных в настоящей заявке, представляет собой модулятор HIF-пролилгидроксилазы. В более конкретных вариантах осуществления соединения для применения в способах, представленных в настоящей заявке, представляет собой модулятор HIF-1- $\alpha$ -пролилгидроксилазы. В других более конкретных вариантах осуществления соединения для применения в способах, представленных в настоящей заявке, представляет собой модулятор HIF-2- $\alpha$ -пролилгидроксилазы. В некоторых еще более конкретных вариантах осуществления соединения для применения в способах, представленных в настоящей заявке, представляет собой модулятор HIF-2- $\alpha$ -пролилгидроксилазы, который более активен против HIF-2- $\alpha$ -пролилгидроксилазы, чем HIF-1- $\alpha$ -пролилгидроксилазы по меньшей мере на 10, 20, 25, 30, 40, 50, 60, 70, 75, 80, 90, 100, 125, 150, 175, 200, 250, 500, 750% или по меньшей мере на 1000%. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления соединения, представленное в настоящей заявке, для применения в способах, представленных в настоящей заявке, предпочтительно стабилизирует HIF-2- $\alpha$  по сравнению с HIF-1- $\alpha$ . Для определения предпочтительной стабилизации HIF-2- $\alpha$  по сравнению с HIF-1- $\alpha$  концентрации HIF-1- $\alpha$  и HIF-2- $\alpha$  у субъекта с и без испытываемого соединения можно определить с применением набора для ELISA HIF-1- $\alpha$  и HIF-2- $\alpha$ . Следует принять во внимание, что первичные антитела в соответствующих наборах не являются перекрестно-реагирующими с другими HIF (т.е. первичное антитело против HIF-1- $\alpha$  иммуноспецифически взаимодействует с HIF-1- $\alpha$  и перекрестно не взаимодействует с HIF-2- $\alpha$ ; первичное антитело против HIF-2- $\alpha$  иммуноспецифически взаимодействует с HIF-2- $\alpha$  и перекрестно не взаимодействует с HIF-1- $\alpha$ ).

В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению, которое является ингибитором HIF-пролилгидроксилазы или стабилизатором HIF- $\alpha$ , представляет собой гетероциклический карбоксамид. В некоторых таких вариантах осуществления гетероциклический карбоксамид выбран из пиридилкарбоксамида, хинолинкарбоксамида и изохинолинкарбоксамида.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор HIF-пролилгидроксилазы или стабилизатор HIF- $\alpha$  имеет структуру формулы (I)



Формула (I)

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат, где

R и R<sup>1</sup>, каждый независимо, представляют собой

- (i) водород;
  - (ii) замещенный или незамещенный фенил или
  - (iii) замещенный или незамещенный гетероарил;
- указанное замещение выбрано из

- (i) C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкила;
- (ii) C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-циклоалкила;
- (iii) C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкокси;

- (iv) C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-циклоалкокси;
- (v) C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-галогеналкила;
- (vi) C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-галогенциклоалкила;
- (vii) галогена;
- (viii) циано;
- (ix) NHC(O)R<sup>4</sup>;
- (x) C(O)NR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup> и
- (xi) гетероарила; или
- (xii) два заместителя, взяты вместе с образованием конденсированного кольца, содержащего от 5 до

7 атомов;

R<sup>4</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил или C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-циклоалкил;

R<sup>5a</sup> и R<sup>5b</sup>, каждый независимо, выбран из

(i) водорода;

(ii) C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкила;

(iii) C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-циклоалкила; или

(iv) R<sup>5a</sup> и R<sup>5b</sup> взяты вместе с образованием кольца, содержащего от 3 до 7 атомов;

R<sup>2</sup> выбран из

(i) OR<sup>6</sup>;

(ii) NR<sup>7a</sup>R<sup>7b</sup>; и

R<sup>6</sup> выбран из водорода и C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкила или C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-циклоалкила;

R<sup>7a</sup> и R<sup>7b</sup>, каждый независимо, выбран из

(i) водорода;

(ii) C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкила или C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-циклоалкила; или

(iii) R<sup>7a</sup> и R<sup>7b</sup> взяты вместе с образованием кольца, содержащего от 3 до 7 атомов;

R<sup>3</sup> выбран из водорода, метила и этила;

L представляет собой соединительное звено, имеющее структуру  $-[C(R^{8a}R^{8b})]_n-$ ;

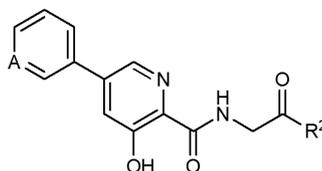
R<sup>8a</sup> и R<sup>8b</sup>, каждый независимо, выбраны из водорода, метила и этила;

n представляет собой целое число от 1 до 3; и

R<sup>9</sup> выбран из водорода и метила.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления в формуле (I) R и R<sup>1</sup> не являются оба водородом.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор NIF-пролилгидроксилазы или стабилизатор NIF- $\alpha$  имеет структуру формулы (II)



Формула (II)

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат, где

A выбран из группы, состоящей из CR', N, N<sup>+</sup>-O<sup>-</sup> и N<sup>+</sup>(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил);

R' выбран из группы, состоящей из H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкила, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенила, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкенила, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкинила, C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>-гетероциклоалкила, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-арила, C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>-гетероарила, NH<sub>2</sub>, NHR'', N(R'')<sub>2</sub>, NHC(O)R'', NR''C(O)R'', F, Cl, Br, I, OH, OR'', SH, SR'', S(O)R'', S(O)<sub>2</sub>R'', S(O)NHR'', S(O)<sub>2</sub>NHR'', S(O)NR''<sub>2</sub>, S(O)<sub>2</sub>NR''<sub>2</sub>, C(O)R'', CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>R'', C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NHR'', C(O)NR''<sub>2</sub>, CN, CH<sub>2</sub>CN, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>F, NH(CN), N(CN)<sub>2</sub>, CH(CN)<sub>2</sub>, C(CN)<sub>3</sub>; и

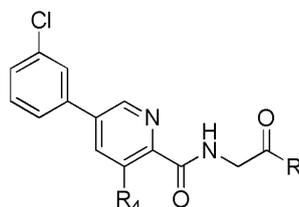
R'' независимо выбран из группы, состоящей из C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкила, C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>-гетероциклоалкила, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-арила и C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>-гетероарила; и где C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкил или C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>-гетероциклоалкил необязательно замещены группой оксо, NH<sub>2</sub>, NHR'', N(R'')<sub>2</sub>, F, Cl, Br, I, OH, OR'', SH, SR'', S(O)R'', S(O)<sub>2</sub>R'', S(O)NHR'', S(O)<sub>2</sub>NHR'', S(O)NR''<sub>2</sub>, S(O)<sub>2</sub>NR''<sub>2</sub>, C(O)R'', CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>R'', C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NHR'', C(O)NR''<sub>2</sub>, CN, CH<sub>2</sub>CN, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>F, NH(CN), N(CN)<sub>2</sub>, CH(CN)<sub>2</sub>, C(CN)<sub>3</sub>; и где C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-арил или C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>-гетероарил необязательно замещены C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкилом, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкилом, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенилом, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкенилом, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкинилом, C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>-гетероциклоалкилом, C<sub>6</sub> арилом, C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>-гетероариллом, NH<sub>2</sub>, NHR'', N(R'')<sub>2</sub>, NHC(O)R'', NR''C(O)R'', F, Cl, Br, I, OH, OR'', SH, SR'', S(O)R'', S(O)<sub>2</sub>R'', S(O)NHR'', S(O)<sub>2</sub>NHR'', S(O)NR''<sub>2</sub>, S(O)<sub>2</sub>NR''<sub>2</sub>, C(O)R'', CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>R'', C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NHR'', C(O)NR''<sub>2</sub>, CN, CH<sub>2</sub>CN, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>F, NH(CN), N(CN)<sub>2</sub>, CH(CN)<sub>2</sub> или C(CN)<sub>3</sub>; и где две R'' группы на атоме азота могут быть взяты вместе с образованием кольца, содержащего от 2 до 7 атомов углерода и от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы, включая атом азота, с которым две группы R'' связаны;

R<sup>2</sup> выбран из

- (i)  $OR^6$ ;  
(ii)  $NR^{7a}R^{7b}$ ; и  
 $R^6$  выбран из водорода и  $C_1$ - $C_4$ -алкила или  $C_3$ - $C_4$ -циклоалкила;  
 $R^{7a}$  и  $R^{7b}$ , каждый независимо, выбраны из

- (i) водорода;  
(ii)  $C_1$ - $C_4$ -алкила или  $C_3$ - $C_4$ -циклоалкила; или  
(iii)  $R^{7a}$  и  $R^{7b}$  взяты вместе с образованием кольца, содержащего от 3 до 7 атомов.

В некоторых вариантах осуществления стабилизатор HIF представляет собой соединение, имеющее структуру формулы (III)



Формула (III)

или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или гидрат, где  $R$  выбран из

- (i)  $-OR^1$ ; или  
(ii)  $-NR^2R^3$ ; или  
(iii)  $-OM^1$ ;

$R^1$  представляет собой

- (i) водород; или  
(ii)  $C_1$ - $C_6$ -алкил или  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкил;  
 $R^2$  и  $R^3$ , каждый независимо, выбраны из  
(i) водорода;  
(ii)  $C_1$ - $C_4$ -алкила или  $C_3$ - $C_4$ -циклоалкила; или

(iii)  $R^2$  и  $R^3$  могут быть взяты вместе с образованием кольца, содержащего от 2 до 7 атомов углерода и от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы, включая атом азота, с которым  $R^2$  и  $R^3$  связаны; и

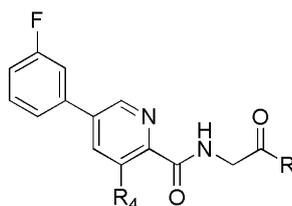
$M^1$  представляет собой катион;

$R^4$  представляет собой

- (i)  $-OH$ ; или  
(ii)  $-OM^2$ ; и

$M^2$  представляет собой катион.

В некоторых вариантах осуществления стабилизатор HIF представляет собой соединение, имеющее структуру формулы (IV)



Формула (IV)

или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или гидрат, где  $R$  выбран из

- (i)  $-OR^1$ ; или  
(ii)  $-NR^2R^3$ ; или  
(iii)  $-OM^1$ ;

$R^1$  представляет собой

- (i) водород; или  
(ii)  $C_1$ - $C_6$ -алкил или  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкил;  
 $R^2$  и  $R^3$ , каждый независимо, выбраны из  
(i) водорода;  
(ii)  $C_1$ - $C_4$ -алкила или  $C_3$ - $C_4$ -циклоалкила; или

(iii)  $R^2$  и  $R^3$  могут быть взяты вместе с образованием кольца, содержащего от 2 до 7 атомов углерода и от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы, включая атом азота, с которым  $R^2$  и  $R^3$  связаны; и

$M^1$  представляет собой катион;

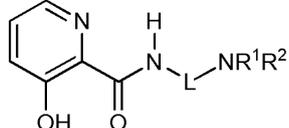
$R^4$  представляет собой

(i) -OH; или

(ii) -OM<sup>2</sup>; и

M<sup>2</sup> представляет собой катион.

Соединения, являющиеся ингибиторами HIF-пролилгидроксилазы, описанные в настоящей заявке, представляют собой незамещенные или замещенные 3-гидроксипиридин-2-карбоксамиды, имеющие структуру, показанную в формуле (V) ниже:



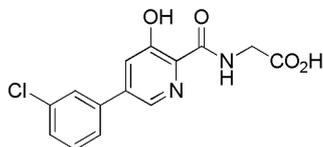
Формула (V)

и их фармацевтически приемлемые соли и таутомеры, где

L представляет собой C<sub>1-6</sub>алкил; и

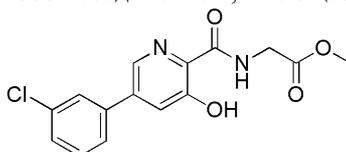
R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> независимо представляют собой H или C<sub>1-6</sub>алкил.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор HIF-пролилгидроксилазы или стабилизатор HIF- $\alpha$  представляет собой {[5-(3-хлорфенил)-3-гидроксипиридин-2-карбонил]амино}уксусную кислоту (соединение 1)



Соединение 1

или ее фармацевтически приемлемую соль, сольват или гидрат. В некоторых вариантах осуществления стабилизатор HIF представляет собой соединение 2, имеющее структуру



Соединение 2

или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или гидрат.

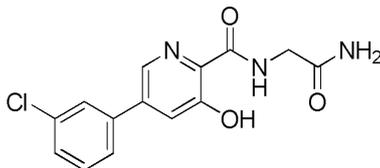
В некоторых вариантах осуществления стабилизатор HIF представляет собой соединение 3, имеющее структуру



Соединение 3

или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или гидрат.

В некоторых вариантах осуществления стабилизатор HIF представляет собой соединение 4, имеющее структуру

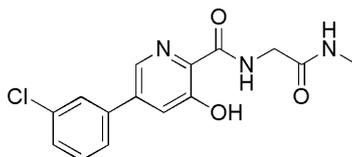


Соединение 4

или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или гидрат.

В некоторых вариантах осуществления стабилизатор HIF представляет собой соединение 5, имеющее структуру

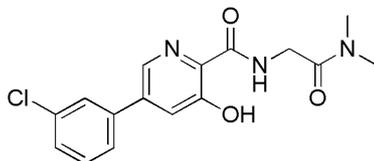
036920



Соединение 5

или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или гидрат.

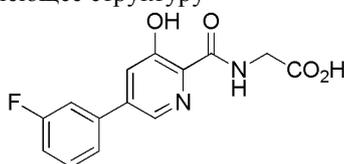
В некоторых вариантах осуществления стабилизатор HIF представляет собой соединение 6, имеющее структуру



Соединение 6

или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или гидрат.

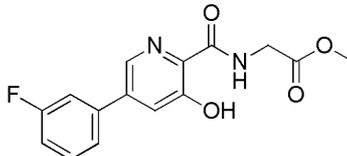
В некоторых вариантах осуществления ингибитор HIF-пролилгидроксилазы или стабилизатор HIF- $\alpha$  представляет собой соединение 7, имеющее структуру



Соединение 7

или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или гидрат.

В некоторых вариантах осуществления стабилизатор HIF представляет собой соединение 8, имеющее структуру



Соединение 8

или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или гидрат.

В некоторых вариантах осуществления стабилизатор HIF представляет собой соединение 9, имеющее структуру



Соединение 9

или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или гидрат.

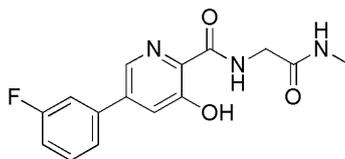
В некоторых вариантах осуществления стабилизатор HIF представляет собой соединение 10, имеющее структуру



Соединение 10

или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или гидрат.

В некоторых вариантах осуществления стабилизатор HIF представляет собой соединение 11, имеющее структуру



Соединение 11

или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или гидрат.

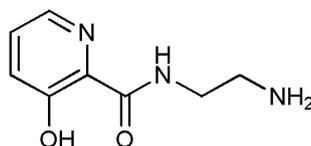
В некоторых вариантах осуществления стабилизатор HIF представляет собой соединение 12, имеющее структуру



Соединение 12

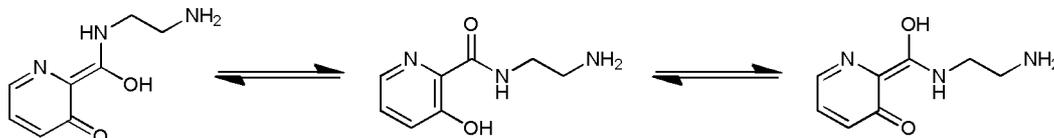
или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или гидрат.

В некоторых вариантах осуществления стабилизатор HIF представляет собой соединение 13, имеющее структуру

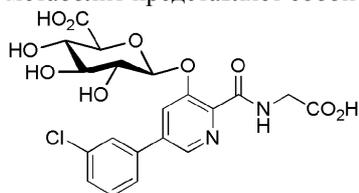


Соединение 13

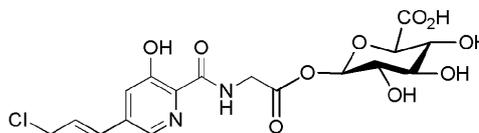
имеющее название N-(2-аминоэтил)-3-гидрокси-пиридин-2-карбоксамид, включая его фармацевтически приемлемые соли и таутомеры. Таутомеры соединения 13 включают следующие:



В некоторых вариантах осуществления метаболит соединения, имеющего структуру формулы (I), формулы (II), формулы (III), формулы (IV) или формулы (V), или соединения, выбранного из соединения 1, соединения 2, соединения 3, соединения 4, соединения 5, соединения 6, соединения 7, соединения 8, соединения 9, соединения 10, соединения 11, соединения 12 или соединения 13, можно применять способами, представленными в настоящей заявке. В некоторых более конкретных вариантах осуществления такой метаболит представляет собой фенольный глюкуронид или ацилглюкуронид.



Метаболит 1



Метаболит 2

Соединение 13 можно получить с применением реагентов и способов, известных в данной области, включая способы, представленные в публикации патентной заявки Китая № CN 85107182 A, опубликованной 8 апреля 1987 г., и публикации заявки на патент Германии DE 3530046 A1, опубликованной 13 марта 1986 г., полное содержание каждой из которых включено в настоящую заявку посредством ссылки.

### 5.3. Составы

#### 5.3.1. Составы соединения 1

В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлены составы, содержащие внутригранулярные компоненты, внегранулярные компоненты и компоненты пленочного покрытия, где внутригранулярные компоненты включают соединение 1, нерастворимый разбавитель или носитель, разрыхлитель и разбавитель или наполнитель; где внегранулярные компоненты включают разрыхлитель, вещество, способствующее скольжению, и/или смазывающее вещество; и где компоненты пленочного покрытия включают покрытие таблетки.

В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлены пероральные дозирован-





и приблизительно 0,75 мас.% стеарата магния; где компонент пленочного покрытия включает от приблизительно 2,0 до приблизительно 6,0 мас.% Opadry®; и где масса представляет собой общую массу всех внутригранулярных и внегранулярных компонентов.

В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлены составы, включающие внутригранулярные компоненты, внегранулярные компоненты и компоненты пленочного покрытия, где внутригранулярный компонент включает приблизительно 65 мас.% соединения 1, приблизительно 25 мас.% микрокристаллической целлюлозы, приблизительно 3 мас.% натрия крахмал гликолята и приблизительно 2,8 мас.% гидроксипропилметилцеллюлозы; где внегранулярный компонент включает приблизительно 3 мас.% натрия крахмал гликолята, приблизительно 0,25 мас.% коллоидного диоксида кремния и приблизительно 0,75 мас.% стеарата магния; где компонент пленочного покрытия включает от приблизительно 2,0 до приблизительно 6,0 мас.% Opadry®; и где масса представляет собой общую массу всех внутригранулярных и внегранулярных компонентов.

В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлены составы, включающие внутригранулярные компоненты, внегранулярные компоненты и компоненты пленочного покрытия, где внутригранулярный компонент включает приблизительно 70 мас.% соединения 1, приблизительно 20 мас.% микрокристаллической целлюлозы, приблизительно 3 мас.% натрия крахмал гликолята и приблизительно 2,8 мас.% гидроксипропилметилцеллюлозы; где внегранулярный компонент включает приблизительно 3 мас.% натрия крахмал гликолята, приблизительно 0,25 мас.% коллоидного диоксида кремния и приблизительно 0,75 мас.% стеарата магния; где компонент пленочного покрытия включает от приблизительно 2,0 до приблизительно 6,0 мас.% Opadry®; и где масса представляет собой общую массу всех внутригранулярных и внегранулярных компонентов.

В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлены составы, включающие внутригранулярные компоненты, внегранулярные компоненты и компоненты пленочного покрытия, где внутригранулярный компонент включает приблизительно 75 мас.% соединения 1, приблизительно 15 мас.% микрокристаллической целлюлозы, приблизительно 3 мас.% натрия крахмал гликолята и приблизительно 2,8 мас.% гидроксипропилметилцеллюлозы; где внегранулярный компонент включает приблизительно 3 мас.% натрия крахмал гликолята, приблизительно 0,25 мас.% коллоидного диоксида кремния и приблизительно 0,75 мас.% стеарата магния; где компонент пленочного покрытия включает от приблизительно 2,0 до приблизительно 6,0 мас.% Opadry®; и где масса представляет собой общую массу всех внутригранулярных и внегранулярных компонентов.

В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлены составы, включающие внутригранулярные компоненты, внегранулярные компоненты и компоненты пленочного покрытия, где внутригранулярный компонент включает приблизительно 80 мас.% соединения 1, приблизительно 10 мас.% микрокристаллической целлюлозы, приблизительно 3 мас.% натрия крахмал гликолята и приблизительно 2,8 мас.% гидроксипропилметилцеллюлозы; где внегранулярный компонент включает приблизительно 3 мас.% натрия крахмал гликолята, приблизительно 0,25 мас.% коллоидного диоксида кремния и приблизительно 0,75 мас.% стеарата магния; где компонент пленочного покрытия включает от приблизительно 2,0 до приблизительно 6,0 мас.% Opadry®; и где масса представляет собой общую массу всех внутригранулярных и внегранулярных компонентов.

В некоторых других вариантах осуществления в настоящей заявке представлены стандартные дозированные формы, которые включают от приблизительно 100 до приблизительно 1200 мг, от приблизительно 200 до приблизительно 1000 мг, от приблизительно 400 до приблизительно 800 мг или от приблизительно 450 до приблизительно 600 мг соединения, имеющего структуру формулы (I), формулы (II), формулы (III), формулы (IV) или формулы (V), или соединения, выбранного из соединения 1, соединения 2, соединения 3, соединения 4, соединения 5, соединения 6, соединения 7, соединения 8, соединения 9, соединения 10, соединения 11, соединения 12, соединения 13, метаболита 1 или метаболита 2 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата (в частности, {[5-(3-хлорфенил)-3-гидрокси-пиридин-2-карбонил]амино}уксусной кислоты или 2-(5-(3-фторфенил)-3-гидрокси-пиколинамидо)уксусной кислоты).

В некоторых других вариантах осуществления в настоящей заявке представлены стандартные дозированные формы, которые включают приблизительно 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1000, 1050, 1100, 1150 или даже приблизительно 1200 мг соединения, имеющего структуру формулы (I), формулы (II), формулы (III), формулы (IV) или формулы (V), или соединения, выбранного из соединения 1, соединения 2, соединения 3, соединения 4, соединения 5, соединения 6, соединения 7, соединения 8, соединения 9, соединения 10, соединения 11, соединения 12, соединения 13, метаболита 1 или метаболита 2 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата (в частности, {[5-(3-хлорфенил)-3-гидрокси-пиридин-2-карбонил]амино}уксусной кислоты или 2-(5-(3-фторфенил)-3-гидрокси-пиколинамидо)уксусной кислоты). В некоторых вариантах осуществления стандартная дозированная форма включает приблизительно 40, приблизительно 120, приблизительно 150, приблизительно 185, приблизительно 200, приблизительно 250, приблизительно 300 или даже приблизительно 315 мг соединения, имеющего структуру формулы (I), формулы (II), формулы (III), форму-

лы (IV) или формулы (V), или соединения, выбранного из соединения 1, соединения 2, соединения 3, соединения 4, соединения 5, соединения 6, соединения 7, соединения 8, соединения 9, соединения 10, соединения 11, соединения 12, соединения 13, метаболита 1 или метаболита 2 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата (в частности, {[5-(3-хлорфенил)-3-гидроксипиридин-2-карбонил]амино}уксусной кислоты или 2-(5-(3-фторфенил)-3-гидроксипиридинамидо)уксусной кислоты). В некоторых таких вариантах осуществления стандартная дозированная форма представляет собой капсулу, включающую приблизительно 40 мг, приблизительно 120 мг, приблизительно 185 мг, приблизительно 200 мг, приблизительно 200, приблизительно 250 мг или даже приблизительно 300 мг соединения. В некоторых таких вариантах осуществления стандартная дозированная форма представляет собой таблетку, включающую приблизительно 150 мг соединения. В некоторых таких вариантах осуществления стандартная дозированная форма представляет собой таблетку, включающую приблизительно 315 мг соединения.

### 5.3.2. Составы соединения 7

В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлены составы формы, включающие внутригранулярные компоненты, внегранулярные компоненты и компоненты пленочного покрытия, где внутригранулярные компоненты включают соединение 7, нерастворимый разбавитель или носитель, разрыхлитель и разбавитель или наполнитель; где внегранулярные компоненты включают разрыхлитель, вещество, способствующее скольжению, и/или смазывающее вещество; и где компоненты пленочного покрытия включают покрытие таблетки.

В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлены пероральные дозированные составы, которые включают приблизительно 10, приблизительно 15, приблизительно 20, приблизительно 25, приблизительно 30, приблизительно 35, приблизительно 40, приблизительно 45, приблизительно 50, приблизительно 55, приблизительно 60, приблизительно 65, приблизительно 70, приблизительно 75, приблизительно 80, приблизительно 85 или приблизительно 90 мас.% соединения 7, где масса представляет собой общую массу всех внутригранулярных и внегранулярных компонентов таблетки.

В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлены пероральные дозированные составы, которые включают приблизительно 5, приблизительно 10, приблизительно 15, приблизительно 20, приблизительно 25, приблизительно 30, приблизительно 35, приблизительно 40, приблизительно 45 или приблизительно 50 мас.% нерастворимого разбавителя или носителя, где масса представляет собой общую массу всех внутригранулярных и внегранулярных компонентов таблетки.

В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлены пероральные дозированные составы, которые включают приблизительно 1, приблизительно 1,5, приблизительно 2,0, приблизительно 2,5, приблизительно 3, приблизительно 3,5, приблизительно 4, приблизительно 4,5, приблизительно 5,0, приблизительно 5,5, приблизительно 6,0, приблизительно 6,5, приблизительно 7, приблизительно 7,5, приблизительно 8, приблизительно 8,5, приблизительно 9,0, приблизительно 9,5 или приблизительно 10 мас.% разрыхлителя, где масса представляет собой общую массу всех внутригранулярных и внегранулярных компонентов таблетки.

В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлены пероральные дозированные составы, которые включают приблизительно 0,05, приблизительно 0,1, приблизительно 0,15, приблизительно 0,2, приблизительно 0,25, приблизительно 0,3, приблизительно 0,35, приблизительно 0,4, приблизительно 0,45, приблизительно 0,5, приблизительно 0,55, приблизительно 0,6, приблизительно 0,65, приблизительно 0,7, приблизительно 0,75 или приблизительно 0,8 мас.% вещества, способствующего скольжению, где масса представляет собой общую массу всех внутригранулярных и внегранулярных компонентов таблетки.

В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлены пероральные дозированные составы, которые включают приблизительно 0,1, приблизительно 0,15, приблизительно 0,2, приблизительно 0,25, приблизительно 0,3, приблизительно 0,35, приблизительно 0,4, приблизительно 0,45, приблизительно 0,5, приблизительно 0,55, приблизительно 0,6, приблизительно 0,65, приблизительно 0,7, приблизительно 0,75 или приблизительно 0,8, приблизительно 0,85, приблизительно 0,9, приблизительно 0,95, приблизительно 1,0, приблизительно 1,05, приблизительно 1,1, приблизительно 1,15, приблизительно 1,2, приблизительно 1,25, приблизительно 1,3, приблизительно 1,35, приблизительно 1,4, приблизительно 1,45 или приблизительно 1,5 мас.% смазывающего вещества, где масса представляет собой общую массу всех внутригранулярных и внегранулярных компонентов таблетки.

В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлены составы, включающие внутригранулярные компоненты, внегранулярные компоненты и компоненты пленочного покрытия, где внутригранулярный компонент включает от приблизительно 50 до приблизительно 80 мас.% соединения 7, от приблизительно 10 до приблизительно 40 мас.% нерастворимого разбавителя или носителя, от приблизительно 1,5 до приблизительно 4,5 мас.% разрыхлителя и от приблизительно 1 до приблизительно 5 мас.% разбавителя или наполнителя; где внегранулярный компонент включает от приблизительно 1,5 до приблизительно 4,5 мас.% разрыхлителя, от приблизительно 0,1 до приблизительно 0,4 мас.% вещества, способствующего скольжению, и от приблизительно 0,15 до приблизительно 1,35 мас.% смазывающего вещества; и где компонент пленочного покрытия включает от приблизительно 1,0 до приблизительно 8





формулы (III), формулы (IV) или формулы (V), или соединения, выбранного из соединения 1, соединения 2, соединения 3, соединения 4, соединения 5, соединения 6, соединения 7, соединения 8, соединения 9, соединения 10, соединения 11, соединения 12, соединения 13, метаболита 1 или метаболита 2 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата (в частности, {[5-(3-фторфенил)-3-гидроксипиридин-2-карбонил]амино}уксусной кислоты).

В некоторых других вариантах осуществления в настоящей заявке представлены стандартные дозированные формы, которые включают приблизительно 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1000, 1050, 1100, 1150 или даже приблизительно 1200 мг соединения, имеющего структуру формулы (I), формулы (II), формулы (III), формулы (IV) или формулы (V), или соединения, выбранного из соединения 1, соединения 2, соединения 3, соединения 4, соединения 5, соединения 6, соединения 7, соединения 8, соединения 9, соединения 10, соединения 11, соединения 12, соединения 13, метаболита 1 или метаболита 2 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата (в частности, {[5-(3-фторфенил)-3-гидроксипиридин-2-карбонил]амино}уксусной кислоты). В некоторых вариантах осуществления единичная лекарственная форма включает приблизительно 25 мг, приблизительно 40 мг, приблизительно 120 мг, приблизительно 150 мг, приблизительно 185 мг, приблизительно 200 мг, приблизительно 250 мг, приблизительно 300 мг или даже приблизительно 315 мг соединения, имеющего структуру формулы (I), формулы (II), формулы (III), формулы (IV) или формулы (V), или соединения, выбранного из соединения 1, соединения 2, соединения 3, соединения 4, соединения 5, соединения 6, соединения 7, соединения 8, соединения 9, соединения 10, соединения 11, соединения 12, соединения 13, метаболита 1 или метаболита 2 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата (в частности, {[5-(3-фторфенил)-3-гидроксипиридин-2-карбонил]амино}уксусной кислоты). В некоторых таких вариантах осуществления стандартная дозированная форма представляет собой капсулу, включающую приблизительно 25 мг, приблизительно 40 мг, приблизительно 120 мг, приблизительно 185 мг, приблизительно 200 мг, приблизительно 250, приблизительно 250 мг или даже приблизительно 300 мг соединения. В некоторых таких вариантах осуществления стандартная дозированная форма представляет собой таблетку, включающую приблизительно 150 мг соединения. В некоторых таких вариантах осуществления стандартная дозированная форма представляет собой таблетку, включающую приблизительно 315 мг соединения. В некоторых таких вариантах осуществления стандартная дозированная форма представляет собой таблетку, включающую приблизительно 25 мг соединения. В некоторых таких вариантах осуществления стандартная дозированная форма представляет собой свободную кислоту в форме фармацевтически приемлемой эмульсии, микроэмульсии, раствора, суспензии, сиропа или эликсира, включающую приблизительно 25 мг, приблизительно 40 мг, приблизительно 120 мг, приблизительно 185 мг, приблизительно 200 мг, приблизительно 200, приблизительно 250 мг или даже приблизительно 300 мг соединения. В некоторых таких вариантах осуществления стандартная дозированная форма представляет собой свободную кислоту в форме фармацевтически приемлемой эмульсии, микроэмульсии, раствора, суспензии, сиропа или эликсира, включающую приблизительно 150 мг соединения. В некоторых таких вариантах осуществления стандартная дозированная форма представляет собой свободную кислоту в форме фармацевтически приемлемой эмульсии, микроэмульсии, раствора, суспензии, сиропа или эликсира, включающую приблизительно 315 мг соединения. В некоторых таких вариантах осуществления стандартная дозированная форма представляет собой свободную кислоту в форме фармацевтически приемлемой эмульсии, микроэмульсии, раствора, суспензии, сиропа или эликсира, включающую приблизительно 25 мг соединения.

### 5.3.3. Фармацевтические композиции

Фармацевтические композиции можно применять для получения индивидуальных, единичных стандартных дозированных форм. Фармацевтические композиции и дозированные формы, представленные в настоящей заявке, включают соединение, представленное в настоящей заявке, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или гидрат (например, исходное соединение). Фармацевтические композиции и дозированные формы могут дополнительно включать один или несколько эксципиентов.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции и дозированные формы включают один или несколько эксципиентов. Подходящие эксципиенты хорошо известны специалистам в области фармации, и в настоящей заявке представлены неограничивающие примеры подходящих эксципиентов. Подходит ли конкретный эксципиент для включения в фармацевтическую композицию или дозированную форму, зависит от множества факторов, хорошо известных в данной области, включая, но не ограничиваясь этим, способ введения дозированной формы пациенту. Например, пероральные дозированные формы, такие как таблетки, могут содержать эксципиенты, не подходящие для применения в парентеральных дозированных формах. Пригодность конкретного эксципиента также может зависеть от конкретных активных ингредиентов в дозированной форме. Например, разложение некоторых активных ингредиентов может ускоряться некоторыми эксципиентами, такими как лактоза, или при воздействии воды. Активные ингредиенты, которые включают первичные или вторичные амины, особенно восприимчивы к такому ускоренному разложению. Следовательно, предусматриваются фармацевтические композиции и дозированные формы, которые содержат небольшое количество, если таковое имеется, лактозы, других моно- или дисахаридов. Используемый в настоящей заявке термин "безлактозный" означает,

что количество присутствующей лактозы, если она имеется, недостаточно для существенного увеличения скорости разложения активного ингредиента.

Безлактозные композиции могут включать эксципиенты, которые хорошо известны в данной области и перечислены, например, в Фармакопее США (USP) 25 NF20 (2002). Как правило, безлактозные композиции включают активные ингредиенты, связующее вещество/наполнитель и смазывающее вещество в фармацевтически совместимых и фармацевтически приемлемых количествах. В одном варианте осуществления безлактозные дозированные формы включают активные ингредиенты, микрокристаллическую целлюлозу, предварительно желатинизированный крахмал и стеарат магния.

Также предоставляются безводные фармацевтические композиции и дозированные формы, поскольку вода может способствовать разрушению некоторых соединений. Например, добавление воды (например, 5%) широко используется в фармацевтике в качестве средства моделирования длительного хранения с целью определения характеристик, таких как срок годности или стабильность составов с течением времени. См., например, Jens T. Carstensen, *Drug Stability: Principles & Practice*, 2d. Ed., Marcel Dekker, NY, NY, 1995, pp. 379-80. По сути, вода и тепло ускоряют разложение некоторых соединений. Таким образом, влияние воды на состав может иметь большое значение, поскольку в процессе изготовления, обработки, упаковки, хранения, отгрузки и применения составов обычно встречаются влажность и/или сырость.

Получение и хранение безводной фармацевтической композиции следует осуществлять таким образом, чтобы ее безводные свойства сохранились. Соответственно, безводные композиции в одном варианте осуществления упаковывают с применением материалов, известных как предотвращающие воздействие воды, так, чтобы их можно было включить в подходящие наборы. Примеры подходящей упаковки включают, но не ограничиваются этим, герметичные пленки, пластики, контейнеры с единичной дозой (например, флаконы), блистерные упаковки и контурные безычейковые упаковки.

Также предоставляются фармацевтические композиции и дозированные формы, которые включают одно или несколько соединений, которые уменьшают скорость, с которой активный ингредиент будет распадаться. Такие соединения, которые указаны в настоящей заявке как "стабилизаторы", включают, но не ограничиваются этим, антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота, рН-буферы или солевые буферы.

Подобно количествам и типам эксципиентов количества и конкретные типы активных ингредиентов в дозированной форме могут различаться в зависимости от таких факторов, но не ограничиваясь этим, как путь, которым эту форму нужно вводить пациентам.

Фармацевтические композиции, которые подходят для перорального введения, могут быть представлены в виде дискретных дозированных форм, таких как, но не ограничиваясь этим, таблетки (например, жевательные таблетки), капли, капсулы и жидкости (например, ароматизированные сиропы). Такие дозированные формы содержат заданные количества активных ингредиентов и могут быть получены способами, хорошо известными специалистам в области фармацевтики. См., главным образом, Remington's *The Science and Practice of Pharmacy*, 21st Ed., Lippincott Williams & Wilkins (2005).

Пероральные дозированные формы, представленные в настоящей заявке, получают путем объединения активных ингредиентов в однородную смесь по меньшей мере с одним эксципиентом в соответствии с традиционными методами фармацевтического компаундирования. Эксципиенты могут принимать самые разнообразные формы в зависимости от формы препарата, требуемой для введения. Например, эксципиенты, подходящие для применения в пероральных жидких или аэрозольных дозированных формах включают, но не ограничиваются этим, воду, гликоли, масла, спирты, ароматизаторы, консерванты и красители. Примеры эксципиентов, подходящих для применения в твердых пероральных дозированных формах (например, порошки, таблетки, капсулы и капли), включают, но не ограничиваются этим, крахмалы, сахара, микрокристаллическую целлюлозу, разбавители, гранулирующие агенты, смазывающие вещества, связующие и разрыхлители.

В одном варианте осуществления пероральные дозированные формы представляют собой таблетки или капсулы, и в этом случае используют твердые эксципиенты. В другом варианте осуществления на таблетки можно нанести покрытие с применением стандартных водных или неводных способов. Такие дозированные формы можно получить любыми известными в фармацевтике способами. Как правило, фармацевтические композиции и дозированные формы получают путем равномерного и тщательного смешивания активных ингредиентов с жидкими носителями, тонкоизмельченными твердыми носителями или теми и другими и затем формования продукта в желаемую форму при необходимости.

Например, таблетку можно получить путем прессования или формования. Прессованные таблетки можно получить путем прессования в подходящей машине активных ингредиентов в свободно текучей форме, такой как порошок или гранулы, необязательно смешанных с эксципиентом. Формованные таблетки могут быть изготовлены путем формования в подходящей машине смеси порошкообразного соединения, смоченного инертным жидким разбавителем.

Примеры эксципиентов, которые можно использовать в пероральных дозированных формах, представленных в настоящей заявке, включают, но не ограничиваются этим, нерастворимые разбавители, связующие, наполнители, разрыхлители, вещества, способствующие скольжению, носители и смазы-

вающие вещества. Связующие, подходящие для применения в фармацевтических композициях и дозированных формах, включают, но не ограничиваются этим, кукурузный крахмал, картофельный крахмал или другие крахмалы, желатин, натуральные и синтетические смолы, такие как камедь, альгинат натрия, альгиновая кислота, другие альгинаты, порошкообразный трагакант, гуаровая камедь, целлюлозу и ее производные (например, этилцеллюлозу, ацетат целлюлозы, кальций карбоксиметилцеллюлозу, натрий карбоксиметилцеллюлозу), поливинилпирролидон, метилцеллюлозу, предварительно желатинизированный крахмал, гидроксипропилметилцеллюлозу, (например, №№ 2208, 2906, 2910), микрокристаллическую целлюлозу и их смеси.

Примеры нерастворимых разбавителей и носителей, подходящих для применения в фармацевтических композициях и дозированных формах, представленных в настоящей заявке, включают, но не ограничиваются этим, двухосновный фосфат кальция и микрокристаллическую целлюлозу. Подходящие формы микрокристаллической целлюлозы включают, но не ограничиваются этим, вещества, продаваемые как AVICEL-PH-101, AVICEL-PH-103 AVICEL RC-581, AVICEL-PH-105 (доступные от FMC Corporation, American Viscose Division, Avicel Sales, Marcus Hook, PA), и их смеси. Конкретное связующее представляет собой смесь микрокристаллической целлюлозы и натрий карбоксиметилцеллюлозы, продаваемое как AVICEL RC-581. Подходящие безводные или с низким содержанием влаги эксципиенты или добавки включают AVICEL-PH-103<sup>TM</sup> и крахмал 1500 LM. Другие подходящие формы микрокристаллической целлюлозы включают, но не ограничиваются этим, силикатизированную микрокристаллическую целлюлозу, такую как вещества, продаваемые как PROSOLV 50, PROSOLV 90, PROSOLV HD90, PROSOLV 90 LM, и их смеси.

Примеры разбавителей/наполнителей, подходящих для применения в фармацевтических композициях и дозированных формах, представленных в настоящей заявке, включают, но не ограничиваются этим, тальк, карбонат кальция (например, гранулы или порошок), микрокристаллическую целлюлозу, порошкообразную целлюлозу, декстраты, каолин, маннит, кремниевую кислоту, сорбит, крахмал, предварительно желатинизированный крахмал, гидроксипропилметилцеллюлозу (например, Methocel E5 Premium LV) и их смеси.

В некоторых вариантах осуществления наполнители могут включать, но не ограничиваются этим, блок-сополимеры этиленоксида и пропиленоксида. Такие блок-сополимеры могут продаваться под маркой POLOXAMER или PLURONIC и включают, но не ограничиваются этим, POLOXAMER 188 NF, POLOXAMER 237 NF, POLOXAMER 338 NF, POLOXAMER 437 NF и их смеси.

В некоторых вариантах осуществления наполнители могут включать, но не ограничиваются этим, изомальт, лактозу, лактит, маннит, сорбитол ксилит, эритрит и их смеси.

Разрыхлители можно использовать в композициях для получения таблеток, которые распадаются при воздействии водной среды. Таблетки, которые содержат слишком много разрыхлителя, могут распадаться при хранении, тогда как те, которые содержат его слишком мало, могут не распадаться с требуемой скоростью или в желаемых условиях. Таким образом, достаточное количество разрыхлителя, которое является не слишком большим, не слишком малым, чтобы негативно повлиять на высвобождение активных ингредиентов, можно использовать для получения твердых пероральных дозированных форм. Количество используемого разрыхлителя варьируется в зависимости от типа дозированной формы и является очевидным для специалистов в данной области техники.

Разрыхлители, которые можно использовать в фармацевтических композициях и дозированных формах, включают, но не ограничиваются этим, агар-агар, альгиновую кислоту, карбонат кальция, микрокристаллическую целлюлозу, натрий кроскармелозу, повидон, кросповидон, полакрилин калия, натрия крахмал гликолят (например, Explotab®), картофельный или тапиоковый крахмал, другие крахмалы, предварительно желатинизированный крахмал, другие крахмалы, глины, другие альгины, другие целлюлозы, смолы и их смеси.

Вещества, способствующие скольжению, которые можно использовать в фармацевтических композициях и дозированных формах, включают, но не ограничиваются этим, белую сажу, карбонат магния, стеарат магния, коллоидный диоксид кремния (например, Aerosil, Cab-O-Sil), крахмал и тальк.

Смазывающее вещества, которые можно использовать в фармацевтических композициях и дозированных формах, включают, но не ограничиваются этим, стеарат кальция, стеарат магния (например, Nuqual® 5712), минеральное масло, светлое минеральное масло, глицерин, сорбитол, маннит, полиэтиленгликоль, другие гликоли, стеариновую кислоту, стеарилфумарат натрия, лаурилсульфат натрия, тальк, гидрированное растительное масло (например, арахисовое масло, хлопковое масло, подсолнечное масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло), стеарат цинка, этилолеат, этилацетат, агар и их смеси. Дополнительные смазывающие вещества включают, например, силоидный силикагель (AEROSIL200, произведен W.R. Grace Co. of Baltimore, MD), коагулированный аэрозоль синтетического диоксида кремния (продаваемый Degussa Co. of Plano, TX), CAB-O-SIL (пирогенный коллоидный продукт диоксида кремния, продаваемый Cabot Co. of Boston, MA) и их смеси.

Жидкие дозированные формы для перорального введения включают фармацевтически приемлемые эмульсии, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. В дополнение к активному ингре-

диенту, жидкие дозированные формы могут содержать инертные разбавители, обычно применяемые в данной области, такие как, например, вода или другие растворители, солюбилизирующие агенты и эмульгаторы, такие как этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, масла (в частности, масло семян хлопчатника, арахисовое, кукурузное, зародышей пшеницы, оливковое, касторовое и кунжутное масла), глицерин, тетрагидрофуриловый спирт, полиэтиленгликоли и сложные эфиры жирных кислот сорбитана и их смеси.

Помимо инертных разбавителей пероральные композиции также могут включать адьюванты, такие как смачивающие агенты, эмульгирующие и суспендирующие агенты, подсластители, отдушки, красители, ароматизаторы и консерванты.

Суспензии в дополнение к активному ингибитору (ингибиторам) могут содержать суспендирующие агенты, например, этоксилированные изостеариловые спирты, полиоксиэтиленсорбит и эфиры сорбитана, микрокристаллическую целлюлозу, метагидроксид алюминия, бентонит, агар-агар и трагакант и их смеси.

#### 5.4. Популяции пациентов

В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлены способы для лечения и/или профилактики анемии, вызванной не требующей диализа хронической болезнью почек, включающие введение достаточного количества последовательных доз ингибитора HIF-пролилгидроксилазы или стабилизатора HIF- $\alpha$  пациенту с анемией, являющейся следствием не требующей диализа хронической болезни почек, где пациент имеет по меньшей мере 2, 3, 4, 5 или все из следующих:

(i) оцененная скорость клубочковой фильтрации (eGFR) меньше чем 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, при этом субъект не находится на диализе, и не предполагается начинать диализ в течение 3 месяцев с начала лечения,

(ii) уровень гемоглобина до начала лечения меньше чем 10,0 г/дл,

(iii) уровень ферритина равен или выше 100 нг/мл в течение 4 недель после начала лечения,

(iv) уровень насыщения трансферрина (TSAT) равен или выше 20% в течение 4 недель после начала лечения,

(v) уровень фолатов равен или выше нижнего предела нормы в течение 4 недель после начала лечения,

(vi) уровень витамина B12 равен или выше нижнего предела нормы в течение 4 недель после начала лечения, и

(vii) возраст не менее 18 лет.

В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлены способы для лечения и/или профилактики анемии, вызванной не требующей диализа хронической болезнью почек, включающие введение достаточного количества последовательных доз ингибитора HIF-пролилгидроксилазы или стабилизатора HIF- $\alpha$  пациенту с анемией, являющейся следствием не требующей диализа хронической болезни почек, где пациент имеет по меньшей мере 2, 3, 4, 5 или все из следующих:

(i) оцененная скорость клубочковой фильтрации (eGFR) меньше чем 65 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, при этом субъект не находится на диализе, и не предполагается начинать диализ в течение 3 месяцев с начала лечения,

(ii) уровень гемоглобина до начала лечения меньше чем 10,0 г/дл,

(iii) уровень ферритина равен или выше 50 нг/мл в течение 4 недель после начала лечения,

(iv) уровень насыщения трансферрина (TSAT) равен или выше 15% в течение 4 недель после начала лечения,

(v) уровень фолатов равен или выше нижнего предела нормы в течение 4 недель после начала лечения,

(vi) уровень витамина B12 равен или выше нижнего предела нормы в течение 4 недель после начала лечения, и

(vii) возраст не менее 18 лет.

В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлены способы для лечения и/или профилактики анемии, вызванной не требующей диализа хронической болезнью почек, включающие введение достаточного количества последовательных доз ингибитора HIF-пролилгидроксилазы или стабилизатора HIF- $\alpha$  пациенту с анемией, являющейся следствием не требующей диализа хронической болезни почек, где пациент не является/не соответствует ни одному из следующих:

(i) женщина, беременная или кормящая грудью или которая не может или не желает использовать приемлемый метод контрацепции,

(ii) невазэктомированный мужчина, который не может или не желает использовать приемлемый метод контрацепции,

(iii) анемия, вызванная причиной иной, чем ХБП; например серповидноклеточная анемия, миелодиспластический синдром, фиброз костного мозга, гемобластоз, миелома, гемолитическая анемия, таласемия, парциальная красноклеточная аплазия костного мозга, активное кровотечение или недавняя кро-

вопотеря,

- (iv) переливание эритроцитов в течение 4-8 недель до начала любого лечения,
- (v) внутривенное железо в течение 4-8 недель до начала лечения,
- (vi) любое эритропоз-стимулирующее средство (например, гHuEPO; Procrit®, Eprex®, Neorecormon®, Erogen®, Аранесп™ [дарбэпоэтин α]) в течение 8-12 недель до начала любого лечения,
- (vii) в настоящее время получает внутривенную антибиотикотерапию по причине острой инфекции,
- (viii) обширное оперативное вмешательство в течение 8-12 недель до начала любого лечения (за исключением хирургической операции с сосудистым доступом),
- (ix) наличие признаков нарушения функции печени (AST или ALT  $>3,0 \times$  ULN или общий билирубин  $>2,0 \times$  ULN) за 4 недели до начала любого лечения,
- (x) неконтролируемая гипертензия (диастолическое артериальное давление  $>110$  мм рт.ст. или систолическое артериальное давление  $>180$  мм рт.ст.) за 4 недели до начала любого лечения,
- (xi) застойная сердечная недостаточность класса IV в соответствии с классификацией Нью-Йоркской ассоциации кардиологов,
- (xii) инфаркт миокарда, острый коронарный синдром, госпитализация по причине застойной сердечной недостаточности или инсульта в течение 8-12 недель до начала любого лечения,
- (xiii) в анамнезе активное развитие злокачественности в предыдущие 2 года до скрининга, за исключением выздоровления после резекции базально-клеточной карциномы кожи, плоскоклеточной карциномы кожи, карциномы шейки матки in situ или резецированных доброкачественных полипов толстой кишки,
- (xiv) в анамнезе недавний тромбоз глубоких вен (DVT) или эмболия легких в течение предыдущих 12 недель до скрининга, требующая активного лечения,
- (xv) в анамнезе гемосидероз или гемохроматоз,
- (xvi) в анамнезе ранее имевшая место трансплантация органов или плановая трансплантация органов (субъекты в листе ожидания на пересадку почки не исключаются) или трансплантация стволовых клеток или костного мозга (трансплантация роговицы не исключается),
- (xvii) применение исследуемого лекарственного средства или участие в исследовании в течение 30 дней или 5 периодов полужизни исследуемого лекарственного средства (в зависимости от того, что больше) за 4 недели до начала любого лечения,
- (xviii) прием соединения в другом исследовании или участие ранее в исследовании с другим ингибитором HIF-пролилгидроксилазы (HIF-PHI), или
- (xix) любая другая причина, которая по мнению лечащего врача делает пациента непригодным для лечения.

В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлены способы для лечения и/или профилактики анемии, вызванной не требующей диализа хронической болезнью почек, включающие введение достаточного количества последовательных доз ингибитора HIF-пролилгидроксилазы или стабилизатора HIF-α пациенту с анемией, являющейся следствием не требующей диализа хронической болезни почек, где пациент не является/не соответствует ни одному из следующих:

- (i) женщина, беременная или кормящая грудью или женщина детородного возраста, которая не может или не желает использовать приемлемый метод контрацепции,
- (ii) невазэктомированный мужчина, который не может или не желает использовать приемлемый метод контрацепции,
- (iii) BMI  $>50,0$  кг/м<sup>2</sup>,
- (iv) анемия по причине иной, чем хроническая болезнь почек, такой как гемолиз (гемолитическая анемия), активное кровотечение или недавняя кровопотеря,
- (v) в анамнезе миелодиспластический синдром или фиброз костного мозга,
- (vi) переливание эритроцитов в течение 8 недель до начала лечения,
- (vii) внутривенное железо в течение 4 недель до начала лечения,
- (viii) любое эритропоз-стимулирующее средство (такое как гHuEPO; ProcritR, Eprex, Neorecormon, Erogen, Дарбэпоэтин (аранесп)), в течение 10 недель до начала лечения,
- (ix) признаки активной инфекции, пока лечащий врач не сочтет субъекта подходящим для лечения,
- (x) в анамнезе известное хроническое заболевание печени или наличие признаков нарушения функции печени (AST или ALT  $>3,0 \times$  ULN или общий билирубин  $>2,0 \times$  ULN) за 4 недели до начала лечения,
- (xi) неконтролируемая гипертензия (диастолическое артериальное давление  $>110$  мм рт.ст. или систолическое артериальное давление  $>180$  мм рт.ст.) за 4 недели до начала лечения,
- (xii) застойная сердечная недостаточность класса IV в соответствии с классификацией Нью-Йоркской ассоциации кардиологов за 4 недели до начала лечения,
- (xiii) инфаркт миокарда, острый коронарный синдром или инсульт в течение 12 недель до начала лечения,
- (xiv) в анамнезе любое активное развитие злокачественности или лечение злокачественности в предыдущие 2 года до начала лечения, за исключением выздоровления после резекции базально-клеточной

карциномы кожи, плоскоклеточной карциномы кожи, карциномы шейки матки *in situ* или резецированных доброкачественных полипов толстой кишки,

(xv) в анамнезе недавний тромбоз глубоких вен (DVT) или эмболия легких в течение предыдущих 12 недель до начала лечения, требующие активного лечения,

(xvi) в анамнезе гемосидероз,

(xvii) в анамнезе ранее имевшая место трансплантация органов или плановая трансплантация органов (субъекты в листе ожидания на пересадку почки не исключаются) или трансплантация стволовых клеток или костного мозга (трансплантация роговицы не исключается),

(xviii) применение исследуемого лекарственного средства или участие в исследовании в течение 45 дней или пяти периодов полужизни исследуемого лекарственного средства в зависимости от того, что больше, перед началом лечения,

(xix) предыдущее участие в этом исследовании или предшествующий прием {[5-(3-хлорфенил)-3-гидроксипиридин-2-карбонил]амино}уксусной кислоты в другом клиническом исследовании или предшествующий прием другого ингибитора индуцируемого гипоксией фактора пролилгидроксилазы (HIF-PH), и

(xx) другие тяжелые острые или хронические медицинские или психиатрические состояния или отклонения лабораторных показателей от нормы, которые могут увеличить риск, связанный с лечением, и, по мнению врача, делают пациента неподходящим для лечения.

В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлены способы для лечения анемии, такой как анемия, вызванная хронической болезнью почек (ХБП), включающие введение пациенту, страдающему анемией, эффективного количества соединения, имеющего структуру формулы (I), формулы (II), формулы (III), формулы (IV) или формулы (V), или соединения, выбранного из соединения 1, соединения 2, соединения 3, соединения 4, соединения 5, соединения 6, соединения 7, соединения 8, соединения 9, соединения 10, соединения 11, соединения 12, соединения 13, метаболита 1 или метаболита 2 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата (в частности, {[5-(3-хлорфенил)-3-гидроксипиридин-2-карбонил]амино}уксусной кислоты или 2-(5-(3-фторфенил)-3-гидрокси-пиколин-амидо)уксусной кислоты) в соответствии с составами и дозой и/или режимом дозирования, описанным в настоящей заявке в разделе 5.3 и разделе 5.7, где возраст пациента по меньшей мере 18 лет, по меньшей мере 50 лет, по меньшей мере 60 лет, по меньшей мере 65 лет, по меньшей мере 70 лет или даже по меньшей мере 80 лет. В некоторых вариантах осуществления пациент является гериатрическим пациентом. В некоторых вариантах осуществления пациенту менее 18 лет. В некоторых вариантах осуществления пациент является педиатрическим пациентом. В некоторых вариантах осуществления пациенту по меньшей мере 18 лет. В некоторых таких вариантах осуществления суточная доза составляет приблизительно 150 мг, приблизительно 300 мг, приблизительно 450 мг, приблизительно 600 мг или приблизительно 750 мг соединения, имеющего структуру формулы (I), формулы (II), формулы (III), формулы (IV) или формулы (V), или соединения, выбранного из соединения 1, соединения 2, соединения 3, соединения 4, соединения 5, соединения 6, соединения 7, соединения 8, соединения 9, соединения 10, соединения 11, соединения 12, соединения 13, метаболита 1 или метаболита 2 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата (в частности, {[5-(3-хлорфенил)-3-гидроксипиридин-2-карбонил]амино}уксусной кислоты или 2-(5-(3-фторфенил)-3-гидрокси-пиколин-амидо)уксусной кислоты). В некоторых таких вариантах осуществления суточная доза составляет приблизительно 150 мг, приблизительно 300 мг, приблизительно 450 мг или приблизительно 600 мг. Такие суточные дозы можно вводить перорально один раз в сутки, два раза в сутки или три раза в сутки, предпочтительно один раз в сутки.

В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлены способы для лечения анемии, такой как анемия, вызванная хронической болезнью почек (ХБП), включающие введение пациенту, страдающему анемией, эффективного количества соединения, имеющего структуру формулы (I), формулы (II), формулы (III), формулы (IV) или формулы (V), или соединения, выбранного из соединения 1, соединения 2, соединения 3, соединения 4, соединения 5, соединения 6, соединения 7, соединения 8, соединения 9, соединения 10, соединения 11, соединения 12, соединения 13, метаболита 1 или метаболита 2 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата (в частности, {[5-(3-хлорфенил)-3-гидроксипиридин-2-карбонил]амино}уксусной кислоты или 2-(5-(3-фторфенил)-3-гидрокси-пиколин-амидо)уксусной кислоты) в соответствии с составами и дозами и/или режимом дозирования, описанными в настоящей заявке в разделе 5.3 и разделе 5.7, где пациент является членом субпопуляции, выбранной из людей белой расы, латиноамериканцев, черной и желтой расы. В некоторых вариантах осуществления пациент является членом субпопуляции, выбранной из мужчин и женщин. В некоторых таких вариантах осуществления суточная доза составляет приблизительно 150 мг, приблизительно 300 мг, приблизительно 450 мг, приблизительно 600 мг или приблизительно 750 мг соединения, имеющего структуру формулы (I), формулы (II), формулы (III), формулы (IV) или формулы (V), или соединения, выбранного из соединения 1, соединения 2, соединения 3, соединения 4, соединения 5, соединения 6, соединения 7, соединения 8, соединения 9, соединения 10, соединения 11, соединения 12, соединения 13, метаболита 1 или метаболита 2 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата (в частности, {[5-

(3-хлорфенил)-3-гидроксипиридин-2-карбонил]амино}уксусной кислоты или 2-(5-(3-фторфенил)-3-гидроксипиколинамидо)уксусной кислоты). В некоторых таких вариантах осуществления суточная доза составляет приблизительно 150 мг, приблизительно 300 мг, приблизительно 450 мг или приблизительно 600 мг. Такие суточные дозы можно вводить перорально один раз в сутки, два раза в сутки или три раза в сутки, предпочтительно один раз в сутки.

В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлены способы для лечения анемии, такой как анемия, вызванная хронической болезнью почек (ХБП), включающие введение пациенту, страдающему анемией, эффективного количества соединения, имеющего структуру формулы (I), формулы (II), формулы (III), формулы (IV) или формулы (V), или соединения, выбранного из соединения 1, соединения 2, соединения 3, соединения 4, соединения 5, соединения 6, соединения 7, соединения 8, соединения 9, соединения 10, соединения 11, соединения 12, соединения 13, метаболита 1 или метаболита 2 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата (в частности, {[5-(3-хлорфенил)-3-гидроксипиридин-2-карбонил]амино}уксусной кислоты или 2-(5-(3-фторфенил)-3-гидроксипиколинамидо)уксусной кислоты) в соответствии с составами и дозами и/или режимом дозирования, описанными в настоящей заявке в разделе 5.3 и разделе 5.7, где у пациента есть дополнительное заболевание или состояние, выбранное из рака, СПИДа, застойной сердечной недостаточности, гипертрофии левого желудочка, диабета, гипертонии, дислипидемии, хронической сердечной недостаточности, инсульта, усталости, депрессии и когнитивных нарушений или любой их комбинации. В некоторых таких вариантах осуществления суточная доза составляет приблизительно 150 мг, приблизительно 300 мг, приблизительно 450 мг, приблизительно 600 мг или приблизительно 750 мг соединения, имеющего структуру формулы (I), формулы (II), формулы (III), формулы (IV) или формулы (V), или соединения, выбранного из соединения 1, соединения 2, соединения 3, соединения 4, соединения 5, соединения 6, соединения 7, соединения 8, соединения 9, соединения 10, соединения 11, соединения 12, соединения 13, метаболита 1 или метаболита 2 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата (в частности, {[5-(3-хлорфенил)-3-гидроксипиридин-2-карбонил]амино}уксусной кислоты или 2-(5-(3-фторфенил)-3-гидроксипиколинамидо)уксусной кислоты). В некоторых таких вариантах осуществления суточная доза составляет приблизительно 150 мг, приблизительно 300 мг, приблизительно 450 мг или приблизительно 600 мг. Такие суточные дозы можно вводить перорально один раз в сутки, два раза в сутки или три раза в сутки, предпочтительно один раз в сутки.

В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлены способы для лечения анемии, такой как анемия, вызванная ХБП, включающие введение пациенту, страдающему анемией, эффективного количества соединения, имеющего структуру формулы (I), формулы (II), формулы (III), формулы (IV) или формулы (V), или соединения, выбранного из соединения 1, соединения 2, соединения 3, соединения 4, соединения 5, соединения 6, соединения 7, соединения 8, соединения 9, соединения 10, соединения 11, соединения 12, соединения 13, метаболита 1 или метаболита 2 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата (в частности, {[5-(3-хлорфенил)-3-гидроксипиридин-2-карбонил]амино}уксусной кислоты или 2-(5-(3-фторфенил)-3-гидроксипиколинамидо)уксусной кислоты) в соответствии с составами и дозами и/или режимом дозирования, описанными в настоящей заявке в разделе 5.3 и разделе 5.7, где пациент не поддается лечению при помощи средства, стимулирующего эритропоэз (ESA), такого как миметик эритропоэтина. В некоторых вариантах осуществления ESA представляет собой rhEPO продукт, включая, но не ограничиваясь этим, эпоэтин  $\alpha$ , эпоэтин  $\beta$ , дарбэпоэтин или пегинесатид. В некоторых таких вариантах осуществления суточная доза составляет приблизительно 150 мг, приблизительно 300 мг, приблизительно 450 мг, приблизительно 600 мг или приблизительно 750 мг соединения, имеющего структуру формулы (I), формулы (II), формулы (III), формулы (IV) или формулы (V), или соединения, выбранного из соединения 1, соединения 2, соединения 3, соединения 4, соединения 5, соединения 6, соединения 7, соединения 8, соединения 9, соединения 10, соединения 11, соединения 12, соединения 13, метаболита 1 или метаболита 2 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата (в частности, {[5-(3-хлорфенил)-3-гидроксипиридин-2-карбонил]амино}уксусной кислоты или 2-(5-(3-фторфенил)-3-гидроксипиколинамидо)уксусной кислоты). В некоторых таких вариантах осуществления суточная доза составляет приблизительно 150 мг, приблизительно 300 мг, приблизительно 450 мг или приблизительно 600 мг. Такие суточные дозы можно вводить перорально один раз в сутки, два раза в сутки или три раза в сутки, предпочтительно один раз в сутки.

В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлены способы для лечения анемии, такой как анемия, вызванная ХБП, включающие введение пациенту, страдающему анемией, эффективного количества соединения, имеющего структуру формулы (I), формулы (II), формулы (III), формулы (IV) или формулы (V), или соединения, выбранного из соединения 1, соединения 2, соединения 3, соединения 4, соединения 5, соединения 6, соединения 7, соединения 8, соединения 9, соединения 10, соединения 11, соединения 12, соединения 13, метаболита 1 или метаболита 2 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата (в частности, {[5-(3-хлорфенил)-3-гидроксипиридин-2-карбонил]амино}уксусной кислоты или 2-(5-(3-фторфенил)-3-гидроксипиколинамидо)уксусной кислоты) в соответствии с составами и дозами и/или режимом дозирования, описанными в настоящей заявке в разделе 5.3 и разделе 5.7, где пациент имеет скорость клубочковой фильтрации меньше чем 85, меньше





соединения 4, соединения 5, соединения 6, соединения 7, соединения 8, соединения 9, соединения 10, соединения 11, соединения 12, соединения 13, метаболита 1 или метаболита 2 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата (в частности, {[5-(3-хлорфенил)-3-гидроксипиридин-2-карбонил]амино}уксусной кислоты или 2-(5-(3-фторфенил)-3-гидроксипиколинамидо)уксусной кислоты) в соответствии с составами и дозами и/или режимом дозирования, описанными в настоящей заявке в разделе 5.3 и разделе 5.7, где пациент имеет уровень ферритина по меньшей мере 50 нг/мл с насыщением трансферрина по меньшей мере 18% или уровень ферритина по меньшей мере 100 нг/мл с насыщением трансферрина по меньшей мере 15%. В некоторых таких вариантах осуществления суточная доза составляет приблизительно 150 мг, приблизительно 300 мг, приблизительно 450 мг, приблизительно 600 мг или приблизительно 750 мг соединения, имеющего структуру формулы (I), формулы (II), формулы (III), формулы (IV) или формулы (V), или соединения, выбранного из соединения 1, соединения 2, соединения 3, соединения 4, соединения 5, соединения 6, соединения 7, соединения 8, соединения 9, соединения 10, соединения 11, соединения 12, соединения 13, метаболита 1 или метаболита 2 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата (в частности, {[5-(3-хлорфенил)-3-гидроксипиридин-2-карбонил]амино}уксусной кислоты или 2-(5-(3-фторфенил)-3-гидроксипиколинамидо)уксусной кислоты). В некоторых таких вариантах осуществления суточная доза составляет приблизительно 150 мг, приблизительно 300 мг, приблизительно 450 мг или приблизительно 600 мг. Такие суточные дозы можно вводить перорально один раз в сутки, два раза в сутки или три раза в сутки, предпочтительно один раз в сутки.

В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлены способы для лечения анемии, такой как анемия, вызванная ХБП, включающие введение пациенту, страдающему анемией, эффективного количества соединения, имеющего структуру формулы (I), формулы (II), формулы (III), формулы (IV) или формулы (V), или соединения, выбранного из соединения 1, соединения 2, соединения 3, соединения 4, соединения 5, соединения 6, соединения 7, соединения 8, соединения 9, соединения 10, соединения 11, соединения 12, соединения 13, метаболита 1 или метаболита 2 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата (в частности, {[5-(3-хлорфенил)-3-гидроксипиридин-2-карбонил]амино}уксусной кислоты или 2-(5-(3-фторфенил)-3-гидроксипиколинамидо)уксусной кислоты) в соответствии с составами и дозами и/или режимом дозирования, описанными в настоящей заявке в разделе 5.3 и разделе 5.7, где пациент имеет индекс массы тела (ВМТ) меньше чем  $42 \text{ кг/м}^2$  или меньше чем  $44 \text{ кг/м}^2$  или меньше чем  $50 \text{ кг/м}^2$ . В некоторых таких вариантах осуществления суточная доза составляет приблизительно 150 мг, приблизительно 300 мг, приблизительно 450 мг, приблизительно 600 мг или приблизительно 750 мг соединения, имеющего структуру формулы (I), формулы (II), формулы (III), формулы (IV) или формулы (V), или соединения, выбранного из соединения 1, соединения 2, соединения 3, соединения 4, соединения 5, соединения 6, соединения 7, соединения 8, соединения 9, соединения 10, соединения 11, соединения 12, соединения 13, метаболита 1 или метаболита 2 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата (в частности, {[5-(3-хлорфенил)-3-гидроксипиридин-2-карбонил]амино}уксусной кислоты или 2-(5-(3-фторфенил)-3-гидроксипиколинамидо)уксусной кислоты). В некоторых таких вариантах осуществления суточная доза составляет приблизительно 150 мг, приблизительно 300 мг, приблизительно 450 мг или приблизительно 600 мг. Такие суточные дозы можно вводить перорально один раз в сутки, два раза в сутки или три раза в сутки, предпочтительно один раз в сутки.

В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлены способы для лечения анемии, такой как анемия, вызванная ХБП, включающие введение пациенту, страдающему анемией, эффективного количества соединения, имеющего структуру формулы (I), формулы (II), формулы (III), формулы (IV) или формулы (V), или соединения, выбранного из соединения 1, соединения 2, соединения 3, соединения 4, соединения 5, соединения 6, соединения 7, соединения 8, соединения 9, соединения 10, соединения 11, соединения 12, соединения 13, метаболита 1 или метаболита 2 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата (в частности, {[5-(3-хлорфенил)-3-гидроксипиридин-2-карбонил]амино}уксусной кислоты или 2-(5-(3-фторфенил)-3-гидроксипиколинамидо)уксусной кислоты) в соответствии с составами и дозами и/или режимом дозирования, описанными в настоящей заявке в разделе 5.3 и разделе 5.7, где пациенту не делали переливание эритроцитов в течение 11 недель или 12 недель после начала лечения соединением. В некоторых альтернативных вариантах осуществления у пациента не было переливания эритроцитов в течение 11 недель или 12 недель после начала лечения соединением. В некоторых таких вариантах осуществления суточная доза составляет приблизительно 150 мг, приблизительно 300 мг, приблизительно 450 мг, приблизительно 600 мг или приблизительно 750 мг соединения, имеющего структуру формулы (I), формулы (II), формулы (III), формулы (IV) или формулы (V), или соединения, выбранного из соединения 1, соединения 2, соединения 3, соединения 4, соединения 5, соединения 6, соединения 7, соединения 8, соединения 9, соединения 10, соединения 11, соединения 12, соединения 13, метаболита 1 или метаболита 2 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата (в частности, {[5-(3-хлорфенил)-3-гидроксипиридин-2-карбонил]амино}уксусной кислоты или 2-(5-(3-фторфенил)-3-гидроксипиколинамидо)уксусной кислоты). В некоторых таких вариантах осуществления суточная доза составляет приблизительно 150 мг, приблизительно 300 мг, приблизи-

тельно 450 мг или приблизительно 600 мг. Такие суточные дозы можно вводить перорально один раз в сутки, два раза в сутки или три раза в сутки, предпочтительно один раз в сутки.

В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлены способы для лечения тяжелой анемии, вызванной хронической болезнью почек, легкой анемии, вызванной застойной сердечной недостаточностью, и идиопатической анемии, связанной с возрастными изменениями, включающие введение пациенту, страдающему анемией, суточной дозы соединения, раскрытого в настоящей заявке, такого как соединение 1, где соединение вводят непрерывно и/или без ограничения по времени.

В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлены способы для лечения и/или профилактики перенасыщения железом у пациента, при этом указанный способ включает введение пациенту эффективного количества соединения, имеющего структуру формулы (I), формулы (II), формулы (III), формулы (IV) или формулы (V), или соединения, выбранного из соединения 1, соединения 2, соединения 3, соединения 4, соединения 5, соединения 6, соединения 7, соединения 8, соединения 9, соединения 10, соединения 11, соединения 12, соединения 13, метаболита 1 или метаболита 2 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата (в частности, {[5-(3-хлорфенил)-3-гидроксипиридин-2-карбонил]амино}уксусной кислоты или 2-(5-(3-фторфенил)-3-гидроксипиридин-амидо)уксусной кислоты). В некоторых вариантах осуществления указанную стадию введения осуществляют в соответствии с составами и дозами и/или режимом дозирования, описанными в настоящей заявке в разделе 5.3 и разделе 5.7.

### 5.5. Способ лечения и профилактики

В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлен способ лечения и/или профилактики анемии у субъекта, как описано в разделе 5.4, такой как анемия, вызванная не требующей диализа хронической болезнью почек, включающий введение пациенту, страдающему анемией, эффективного количества ингибитора HIF-пролилгидроксилазы или стабилизатора HIF- $\alpha$ , такого как соединение, имеющее структуру формулы (I), формулы (II), формулы (III), формулы (IV) или формулы (V) или соединения, выбранного из соединения 1, соединения 2, соединения 3, соединения 4, соединения 5, соединения 6, соединения 7, соединения 8, соединения 9, соединения 10, соединения 11, соединения 12, соединения 13, метаболита 1 или метаболита 2 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата, где суточная доза включает приблизительно 100 мг, приблизительно 110 мг, приблизительно 120 мг, приблизительно 130 мг, приблизительно 140 мг, приблизительно 150 мг, приблизительно 160 мг, приблизительно 170 мг, приблизительно 180 мг, приблизительно 190 мг, приблизительно 200 мг, приблизительно 210 мг, приблизительно 220 мг, приблизительно 230 мг, приблизительно 240 мг, приблизительно 250 мг, приблизительно 260 мг, приблизительно 270 мг, приблизительно 280 мг, приблизительно 290 мг, приблизительно 300 мг, приблизительно 310 мг, приблизительно 320 мг, приблизительно 330 мг, приблизительно 340 мг, приблизительно 350 мг, приблизительно 360 мг, приблизительно 370 мг, приблизительно 380 мг, приблизительно 390 мг, приблизительно 400 мг, приблизительно 410 мг, приблизительно 420 мг, приблизительно 430 мг, приблизительно 440 мг, приблизительно 450 мг, приблизительно 600 мг или приблизительно 750 мг соединения, его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата. В некоторых таких вариантах осуществления суточная доза составляет приблизительно 150 мг, приблизительно 300 мг, приблизительно 450 мг или приблизительно 600 мг. В частности, такие способы включают введение пациенту состава, как описано в разделе 5.3. Такие суточные дозы можно вводить перорально один раз в сутки, два раза в сутки или три раза в сутки, предпочтительно один раз в сутки. В некоторых вариантах осуществления суточная доза составляет 2, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,8, 2,9, 3, 3,1, 3,2, 3,3, 3,4, 3,5, 3,6, 3,7, 3,8, 3,9 или 4 мг/кг.

В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлен ингибитор HIF-пролилгидроксилазы или стабилизатор HIF- $\alpha$ , такой как соединение, имеющее структуру формулы (I), формулы (II), формулы (III), формулы (IV) или формулы (V), или соединения, выбранное из соединения 1, соединения 2, соединения 3, соединения 4, соединения 5, соединения 6, соединения 7, соединения 8, соединения 9, соединения 10, соединения 11, соединения 12, соединения 13, метаболита 1 или метаболита 2 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата, для применения в способе лечения анемии, такой как анемия, вызванная хронической болезнью почек, включающем введение ингибитора HIF-пролилгидроксилазы стабилизатора HIF- $\alpha$  в суточной дозе приблизительно 100 мг, приблизительно 110 мг, приблизительно 120 мг, приблизительно 130 мг, приблизительно 140 мг, приблизительно 150 мг, приблизительно 160 мг, приблизительно 170 мг, приблизительно 180 мг, приблизительно 190 мг, около 200 мг, приблизительно 210 мг, приблизительно 220 мг, приблизительно 230 мг, приблизительно 240 мг, приблизительно 250 мг, приблизительно 260 мг, приблизительно 270 мг, приблизительно 280 мг, приблизительно 290 мг, приблизительно 300 мг, приблизительно 310 мг, приблизительно 320 мг, приблизительно 330 мг, приблизительно 340 мг, приблизительно 350 мг, приблизительно 360 мг, приблизительно 370 мг, приблизительно 380 мг, приблизительно 390 мг, приблизительно 400 мг, приблизительно 410 мг, приблизительно 420 мг, приблизительно 430 мг, приблизительно 440 мг, приблизительно 450 мг, приблизительно 600 мг или приблизительно 750 мг соединения, его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата. В некоторых таких вариантах осуществления суточная доза составляет прибли-

тельно 150 мг, приблизительно 300 мг, приблизительно 450 мг или приблизительно 600 мг. Такие суточные дозы можно вводить перорально один раз в сутки, два раза в сутки или три раза в сутки, предпочтительно один раз в сутки. В некоторых вариантах осуществления суточная доза составляет 2, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,8, 2,9, 3, 3,1, 3,2, 3,3, 3,4, 3,5, 3,6, 3,7, 3,8, 3,9 или 4 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой {[5-(3-хлорфенил)-3-гидроксипиридин-2-карбонил]амино}уксусную кислоту. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой фармацевтически приемлемую соль {[5-(3-хлорфенил)-3-гидроксипиридин-2-карбонил]амино}уксусной кислоты. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой сольват {[5-(3-хлорфенил)-3-гидроксипиридин-2-карбонил]амино}уксусной кислоты. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой гидрат {[5-(3-хлорфенил)-3-гидроксипиридин-2-карбонил]амино}уксусной кислоты. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой 2-(5-(3-фторфенил)-3-гидроксипиридин-2-карбонил)аминоуксусную кислоту. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой фармацевтически приемлемую соль 2-(5-(3-фторфенил)-3-гидроксипиридин-2-карбонил)аминоуксусной кислоты. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой сольват 2-(5-(3-фторфенил)-3-гидроксипиридин-2-карбонил)аминоуксусной кислоты. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой гидрат 2-(5-(3-фторфенил)-3-гидроксипиридин-2-карбонил)аминоуксусной кислоты. В некоторых вариантах осуществления соединение вводят в составе, как описано в разделе 5.3.

В некоторых таких вариантах осуществления суточная доза включает приблизительно 150 мг, приблизительно 300 мг, приблизительно 450 мг или приблизительно 600 мг соединения, его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата. В некоторых вариантах осуществления суточная доза включает приблизительно 150 мг. В некоторых вариантах осуществления суточная доза включает приблизительно 300 мг. В некоторых вариантах осуществления суточная доза включает приблизительно 450 мг. В некоторых вариантах осуществления суточная доза включает приблизительно 600 мг.

В некоторых вариантах осуществления хроническая болезнь почек представляет собой стадию 3, 4 или 5 хронической болезни почек. В некоторых таких вариантах осуществления хроническая болезнь почек представляет собой додиализный этап хронической болезни почек. В некоторых таких вариантах осуществления хроническая болезнь почек представляет собой не требующую диализа хроническую болезнь почек. В некоторых вариантах осуществления пациент ранее не лечился от анемии, такой как анемия, вызванная хронической болезнью почек. В некоторых альтернативных вариантах осуществления пациент ранее лечился от анемии, такой как анемия, вызванная хронической болезнью почек. В некоторых вариантах осуществления пациент невосприимчив к лечению рекомбинантным эритропоэтином.

В некоторых вариантах осуществления суточную дозу вводят непрерывно. В некоторых вариантах осуществления суточную дозу вводят без ограничения по времени, например, в течение более 42 дней подряд или даже больше чем 90 дней подряд. В некоторых альтернативных вариантах осуществления суточную дозу вводят в течение по меньшей мере одной недели и до 30 дней подряд, до 35 дней подряд или даже до 40 дней подряд. В некоторых вариантах осуществления суточную дозу вводят перорально один раз в сутки. В некоторых вариантах осуществления суточную дозу вводят перорально в виде раздельной дозы, вводимой два раза в сутки. В некоторых вариантах осуществления суточную дозу вводят в определенное время суток. В еще более конкретных вариантах осуществления суточную дозу вводят в начале дня. В конкретном варианте осуществления пациент болеет хронической болезнью почек, и соединение (см. раздел 5.2) вводят в одно и то же время, особенно поздно утром, рано днем, более конкретно непосредственно перед обедом, сразу после обеда, между обедом и 2 часами дня, между 10:00 и 14:00, в 10:00, 11:00, в 12 часов, в 13:00 или в 14:00. В некоторых вариантах осуществления дозу вводят в составе, как описано в разделе 5.3.

В некоторых вариантах осуществления суточную дозу вводят два раза в неделю, три раза в неделю, четыре раза в неделю, пять раз в неделю, шесть раз в неделю, каждый день, раз в две недели, раз в три недели, раз в четыре недели или раз в два месяца или один раз в три месяца. В некоторых таких вариантах осуществления дозу вводят в составе, как описано в разделе 5.3.

В некоторых вариантах осуществления уровни гемоглобина пациента поддерживают на уровне 8,0 г/дл и на уровне или ниже приблизительно 13,0 г/дл, по меньшей мере приблизительно 8,5 г/дл, и на уровне или ниже 13,0 г/дл, по меньшей мере приблизительно 9,0 г/дл, и на уровне или ниже 13,0 г/дл, по меньшей мере приблизительно 9,5 г/дл, и на уровне или ниже 13,0 г/дл или по меньшей мере приблизительно 10,0 г/дл, и на уровне или ниже приблизительно 13,0 г/дл. В некоторых таких вариантах осуществления уровни гемоглобина поддерживают на уровне по меньшей мере приблизительно 11,0 г/дл и на уровне или ниже приблизительно 13,0 г/дл. В некоторых таких вариантах осуществления уровни гемоглобина поддерживают на уровне по меньшей мере приблизительно 11,0 г/дл и на уровне или ниже приблизительно 12,0 г/дл. В некоторых вариантах осуществления эти значения скорректированы на рост, пол и возраст пациента.

В некоторых вариантах осуществления введение соединения, представленного в настоящей заявке в составе, как описано в разделе 5.3, приводит к повышению уровня гемоглобина по меньшей мере примерно на 0,1 г/дл, по меньшей мере примерно на 0,2 г/дл, по меньшей мере примерно на 0,3 г/дл, по меньшей мере примерно на 0,4 г/дл, по меньшей мере примерно на 0,5 г/дл, по меньшей мере примерно

на 0,6 г/дл, по меньшей мере примерно на 0,7 г/дл, по меньшей мере примерно на 0,8 г/дл, по меньшей мере примерно на 0,9 г/дл, по меньшей мере примерно на 1,0 г/дл, по меньшей мере примерно на 1,1 г/дл, по меньшей мере примерно на 1,2 г/дл, по меньшей мере примерно на 1,3 г/дл, по меньшей мере примерно на 1,4 г/дл или по меньшей мере примерно на 1,5 г/дл по сравнению с исходным уровнем гемоглобина.

В некоторых вариантах осуществления соединение необязательно вводят в комбинации с другим лекарственным средством. В некоторых таких вариантах осуществления другое лекарственное средство представляет собой препарат железа, такой как сульфат железа, глюконат железа или фумарат железа, который можно вводить по меньшей мере через 2 ч после введения соединения. В некоторых вариантах осуществления препарат железа вводят в таком количестве, чтобы поддерживать ферритин на уровне между приблизительно 50 нг/мл и приблизительно 300 нг/мл. В некоторых вариантах осуществления препарат железа вводят перорально в суточной дозе приблизительно 50 мг элементарного железа. В некоторых вариантах осуществления препарат железа вводят по мере необходимости, в то время как в некоторых альтернативных вариантах осуществления препарат железа вводят непрерывно и/или без ограничения по времени. В некоторых вариантах осуществления соединение вводят в составе, как описано в разделе 5.3.

В некоторых вариантах осуществления другое лекарственное средство представляет собой средство, стимулирующее эритропоэз (ESA), такое как миметик эритропоэтина. В некоторых вариантах осуществления другое лекарственное средство представляет собой rhEPO продукт, такой как эпоэтин  $\alpha$ , эпоэтин  $\beta$ , дарбэпоэтин или пегинесатид. В некоторых вариантах осуществления ESA вводят в качестве резервной терапии, в то время как в некоторых альтернативных вариантах осуществления ESA вводят непрерывно и/или без ограничения по времени. В некоторых вариантах осуществления соединение вводят в составе, как описано в разделе 5.3.

В некоторых таких вариантах осуществления суточную дозу соединения, имеющего структуру формулы (I), формулы (II), формулы (III), формулы (IV) или формулы (V), или соединения, выбранного из соединения 1, соединения 2, соединения 3, соединения 4, соединения 5, соединения 6, соединения 7, соединения 8, соединения 9, соединения 10, соединения 11, соединения 12, соединения 13, метаболита 1 или метаболита 2 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата корректируют во время курса лечения. В частности, лечение контролируют с применением стандартных тестов, таких как, например, артериальное давление, гематокрит, уровни гемоглобина, и/или количество эритроцитов. В зависимости от результата этих тестов суточную дозу регулируют, т.е. увеличивают или уменьшают. В более конкретных вариантах осуществления лечение начинают с применением суточной дозы приблизительно 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 310, 320, 330, 340, 350, 360, 370, 380, 390, 400, 410, 420, 430, 440 мг или суточной дозы приблизительно 450 мг соединения, его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата. В некоторых вариантах осуществления суточную дозу увеличивают впоследствии примерно на 50 мг, 100 мг, 150 мг или 200 мг. В некоторых вариантах осуществления суточную дозу уменьшают впоследствии примерно на 50 мг, 100 мг, 150 мг или 200 мг. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или гидрат. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение 7 или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или гидрат. В некоторых вариантах осуществления соединение вводят в составе, как описано в разделе 5.3. В некоторых вариантах осуществления дозу регулируют как описано в разделе 5.7.

В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлены способы лечения анемии у субъекта, как описано в разделе 5.4, с применением состава, как описано в разделе 5.3, такой как анемия, вызванная не требующей диализа хронической болезнью почек, включающие введение пациенту, страдающему анемией, суточной дозы соединения, имеющего структуру формулы (I), формулы (II), формулы (III), формулы (IV) или формулы (V), или соединения, выбранного из соединения 1, соединения 2, соединения 3, соединения 4, соединения 5, соединения 6, соединения 7, соединения 8, соединения 9, соединения 10, соединения 11, соединения 12, соединения 13, метаболита 1 или метаболита 2 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата; измерение уровня гемоглобина у пациента после введения суточной дозы соединения и затем снова через некоторое время, при этом, когда уровень гемоглобина у пациента меньше чем приблизительно 10,0 г/дл и уровень гемоглобина снизился на меньше чем на приблизительно 0,5 г/дл по сравнению с уровнем, измеренным в более ранний период времени; или когда уровень гемоглобина у пациента меньше чем приблизительно 10,0 г/дл и уровень гемоглобина изменился вплоть на значение до приблизительно 0,4 г/дл по сравнению с уровнем, измеренным в более ранний период времени; или когда уровень гемоглобина у пациента между приблизительно 10,0 и приблизительно 10,9 г/дл, и уровень гемоглобина снизился на меньше чем приблизительно 0,5 г/дл по сравнению с уровнем, измеренным в более ранний период времени; введение скорректированной суточной дозы соединения, которая на 150 мг больше чем суточная доза. В некоторых вариантах осуществления период времени составляет от приблизительно одной недели до приблизительно восьми недель, такой как от приблизительно двух недель до приблизительно семи недель, от приблизительно трех недель до прибли-

зительно шести недель или приблизительно четырех недель. В конкретном варианте осуществления соединение представляет собой соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или гидрат. В конкретном варианте осуществления соединение представляет собой соединение 7 или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или гидрат.

В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлены способы лечения анемии у субъекта, как описано в разделе 5.4, такой как анемия, вызванная не требующей диализа хронической болезнью почек, включающие введение пациенту, страдающему анемией, суточной дозы соединения, имеющего структуру формулы (I), формулы (II), формулы (III), формулы (IV) или формулы (V), или соединения, выбранного из соединения 1, соединения 2, соединения 3, соединения 4, соединения 5, соединения 6, соединения 7, соединения 8, соединения 9, соединения 10, соединения 11, соединения 12, соединения 13, метаболита 1 или метаболита 2 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата; измерение уровня гемоглобина у пациента после введения суточной дозы соединения, затем снова через некоторое время, при этом, когда уровень гемоглобина у пациента меньше чем приблизительно 10,0 г/дл и уровень гемоглобина увеличился на больше чем приблизительно 1,5 г/дл по сравнению с уровнем, измеренным в более ранний период времени; или когда уровень гемоглобина у пациента между приблизительно 10,0 и приблизительно 10,9 г/дл и уровень гемоглобина увеличился на больше чем приблизительно 1,5 г/дл по сравнению с уровнем, измеренным в более ранний период времени; или когда уровень гемоглобина между приблизительно 11,0 и приблизительно 12,2 г/дл и уровень гемоглобина увеличился на величину между приблизительно 1,0 и приблизительно 1,4 г/дл по сравнению с уровнем, измеренным в более ранний период времени; или когда уровень гемоглобина между приблизительно 12,3 и приблизительно 12,9 г/дл и уровень гемоглобина снизился на величину до приблизительно 0,4 г/дл или увеличился на величину до приблизительно 0,4 г/дл по сравнению с уровнем, измеренным в более ранний период времени; или когда уровень гемоглобина у пациента между приблизительно 12,3 и приблизительно 12,9 г/дл и уровень гемоглобина увеличился на величину от приблизительно 0,5 до приблизительно 0,9 г/дл по сравнению с уровнем, измеренным в более ранний период времени; введение скорректированной суточной дозы соединения, которая на 150 мг меньше, чем суточная доза. В некоторых вариантах осуществления суточная доза соединения составляет приблизительно 450 мг. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой {[5-(3-хлорфенил)-3-гидроксипиридин-2-карбонил]амино}уксусную кислоту. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой фармацевтически приемлемую соль {[5-(3-хлорфенил)-3-гидроксипиридин-2-карбонил]амино}уксусной кислоты. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой сольват {[5-(3-хлорфенил)-3-гидроксипиридин-2-карбонил]амино}уксусной кислоты. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой гидрат {[5-(3-хлорфенил)-3-гидроксипиридин-2-карбонил]амино}уксусной кислоты. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой 2-(5-(3-фторфенил)-3-гидроксипиколинамидо)уксусную кислоту. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой фармацевтически приемлемую соль 2-(5-(3-фторфенил)-3-гидроксипиколинамидо)уксусной кислоты. В некоторых вариантах осуществления соединения представляет собой сольват 2-(5-(3-фторфенил)-3-гидроксипиколинамидо)уксусной кислоты. В некоторых вариантах осуществления соединения представляет собой гидрат 2-(5-(3-фторфенил)-3-гидроксипиколинамидо)уксусной кислоты. В некоторых вариантах осуществления соединения вводят в составе, как описано в разделе 5.3. В некоторых вариантах осуществления период времени составляет от приблизительно одной недели до приблизительно восьми недель, такой как от приблизительно двух недель до приблизительно семи недель, от приблизительно трех недель до приблизительно шести недель или приблизительно четырех недель.

В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлены способы лечения анемии у субъекта, как описано в разделе 5.4, такой как анемия, вызванная не требующей диализа хронической болезнью почек, включающие введение пациенту, страдающему анемией, суточной дозы соединения, имеющего структуру формулы (I), формулы (II), формулы (III), формулы (IV) или формулы (V), или соединения, выбранного из соединения 1, соединения 2, соединения 3, соединения 4, соединения 5, соединения 6, соединения 7, соединения 8, соединения 9, соединения 10, соединения 11, соединения 12, соединения 13, метаболита 1 или метаболита 2 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата; измерение уровня гемоглобина у пациента после введения суточной дозы соединения, затем снова через некоторое время, при этом, когда уровень гемоглобина у пациента между приблизительно 11,0 и приблизительно 12,2 г/дл и уровень гемоглобина увеличился на больше чем приблизительно 1,5 г/дл по сравнению с уровнем, измеренным в более ранний период времени; или когда уровень гемоглобина у пациента между приблизительно 12,3 и приблизительно 12,9 г/дл и уровень гемоглобина увеличился на величину между приблизительно 1,0 и приблизительно 1,4 г/дл по сравнению с уровнем, измеренным в более ранний период времени; или когда уровень гемоглобина у пациента между приблизительно 12,3 и приблизительно 12,9 г/дл и уровень гемоглобина увеличился на больше чем приблизительно 1,5 г/дл по сравнению с уровнем, измеренным в более ранний период времени; введение скорректированной суточной дозы соединения, которая на 300 мг меньше чем суточная доза. В некоторых вариантах осуществления суточная доза соединения составляет приблизительно 450 мг. В некоторых вариантах осуществления

соединение представляет собой {[5-(3-хлорфенил)-3-гидроксипиридин-2-карбонил]амино}уксусную кислоту. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой фармацевтически приемлемую соль {[5-(3-хлорфенил)-3-гидроксипиридин-2-карбонил]амино}уксусной кислоты. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой сольват {[5-(3-хлорфенил)-3-гидроксипиридин-2-карбонил]амино}уксусной кислоты. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой гидрат {[5-(3-хлорфенил)-3-гидроксипиридин-2-карбонил]амино}уксусной кислоты. В некоторых вариантах осуществления суточная доза соединения составляет приблизительно 450 мг. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой 2-(5-(3-фторфенил)-3-гидроксипиколинамидо)уксусную кислоту. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой фармацевтически приемлемую соль 2-(5-(3-фторфенил)-3-гидроксипиколинамидо)уксусной кислоты. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой сольват 2-(5-(3-фторфенил)-3-гидроксипиколинамидо)уксусной кислоты. В некоторых вариантах осуществления соединения вводят в составе, как описано в разделе 5.3. В некоторых вариантах осуществления соединения представляет собой гидрат 2-(5-(3-фторфенил)-3-гидроксипиколинамидо)уксусной кислоты. В некоторых вариантах осуществления периода времени составляет от приблизительно одной недели до приблизительно восьми недель, такой как от приблизительно двух недель до приблизительно семи недель, от приблизительно трех недель до приблизительно шести недель или приблизительно четырех недель.

В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к способу для лечения анемии у субъекта, как описано в разделе 5.4, такой как анемия, вызванная не требующей диализа хронической болезнью почек, включающему введение пациенту, страдающему анемией, суточной дозы соединения, которое представляет собой {[5-(3-хлорфенил)-3-гидроксипиридин-2-карбонил]амино}уксусную кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль, сольват или гидрат, где суточная доза составляет приблизительно 450 мг. В некоторых вариантах осуществления соединения вводят в составе, как описано в разделе 5.3.

В некоторых таких вариантах осуществления суточную дозу увеличивают на приблизительно 150 мг таким образом, чтобы суточная доза соединения составляла приблизительно 600 мг. В некоторых вариантах осуществления суточную дозу уменьшают примерно на 150 мг, таким образом, чтобы суточная доза соединения составляла приблизительно 300 мг. В некоторых вариантах осуществления суточную дозу уменьшают примерно на 300 мг, таким образом, чтобы суточная доза соединения составляла приблизительно 150 мг. В некоторых вариантах осуществления соединения вводят в составе, как описано в разделе 5.3.

В некоторых вариантах осуществления соединения представляет собой {[5-(3-хлорфенил)-3-гидроксипиридин-2-карбонил]амино}уксусную кислоту. В некоторых вариантах осуществления соединения представляет собой фармацевтически приемлемую соль {[5-(3-хлорфенил)-3-гидроксипиридин-2-карбонил]амино}уксусной кислоты. В некоторых вариантах осуществления соединения представляет собой сольват {[5-(3-хлорфенил)-3-гидроксипиридин-2-карбонил]амино}уксусной кислоты. В некоторых вариантах осуществления соединения представляет собой гидрат {[5-(3-хлорфенил)-3-гидроксипиридин-2-карбонил]амино}уксусной кислоты. В некоторых вариантах осуществления соединения вводят в составе, как описано в разделе 5.3.

В некоторых вариантах осуществления хроническая болезнь почек представляет собой стадию 3, 4 или 5 хронической болезни почек. В некоторых таких вариантах осуществления хроническая болезнь почек представляет собой додиализный этап хронической болезни почек. В некоторых таких вариантах осуществления хроническая болезнь почек представляет собой не требующую диализа хроническую болезнь почек. В некоторых вариантах осуществления пациент ранее не лечился от анемии, такой как анемия, вызванная хронической болезнью почек. В некоторых альтернативных вариантах осуществления пациент ранее лечился от анемии, такой как анемия, вызванная хронической болезнью почек.

В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к способу лечения анемии у субъекта, как описано в разделе 5.4, такой как анемия, вызванная не требующей диализа хронической болезнью почек, включающему введение пациенту, страдающему анемией, суточной дозы соединения, которое представляет собой {[5-(3-хлорфенил)-3-гидроксипиридин-2-карбонил]амино}уксусную кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль, сольват или гидрат; измерение уровня гемоглобина у пациента после введения суточной дозы соединения, затем снова через некоторое время, при этом, когда уровень гемоглобина у пациента между приблизительно 11,0 и приблизительно 12,2 г/дл и уровень гемоглобина увеличился на больше чем приблизительно 1,5 г/дл по сравнению с уровнем, измеренным в более ранний период времени; или когда уровень гемоглобина у пациента между приблизительно 12,3 и приблизительно 12,9 г/дл и уровень гемоглобина увеличился на величину между приблизительно 1,0 и приблизительно 1,4 г/дл по сравнению с уровнем, измеренным в более ранний период времени; или когда уровень гемоглобина у пациента между приблизительно 12,3 и приблизительно 12,9 г/дл и уровень гемоглобина увеличился на больше чем приблизительно 1,5 г/дл по сравнению с уровнем, измеренным в более ранний период времени; введение скорректированной суточной дозы соединения, которая на 300 мг меньше чем суточная доза. В некоторых вариантах осуществления суточная доза соединения составляет приблизительно 450 мг. В некоторых вариантах осуществления соединения вводят в составе, как описано в разделе

ле 5.3.

### 5.6. Заболевания, ассоциированные с модуляцией HIF-пролилгидроксилазы

Составы, представленные в настоящей заявке в разделе 5.3, можно использовать в способах для лечения, и/или профилактики, и/или контроля у пациента, например, как описано в разделе 5.4, в том числе, заболевания периферических сосудов (ЗПС); ишемической болезни сердца (ИБС); сердечной недостаточности; ишемии; анемии; заживления мелких ран; язвы; ишемической язвы; недостаточности кровообращения; плохого капиллярного кровообращения; атеросклероза малой артерии; венозного застоя; атеросклеротических поражений (например, в коронарных артериях); стенокардии; инфаркта миокарда; диабета; гипертонии; болезни Бюргера; заболеваний, связанных с аномальными уровнями VEGF, GAPDH и/или EPO; болезни Крона; язвенных колитов; псориаза; саркоидоза; ревматоидного артрита; гемангиомы; болезни Ослера-Вебера; наследственной геморрагической телеангиэктазии; солидных или гематологических опухолей и синдрома приобретенного иммунодефицита; предсердных аритмий; ишемического повреждения ткани, такой как: сердечная ткань, такая как миокард, и сердечные желудочки, скелетные мышцы, неврологическая ткань, такая как из мозжечка, внутренние органы, такие как желудок, кишечник, поджелудочная железа, печень, селезенка и легкие; и дистальные конечности, такие как пальцы рук и пальцы ног. В частности, в настоящей заявке представлены способы для лечения и/или профилактики и/или контроля, в том числе заболевания периферических сосудов (ЗПС); ишемической болезни сердца (ИБС); сердечной недостаточности; ишемии; анемии; заживления мелких ран; язвы; ишемической язвы; недостаточности кровообращения; плохого капиллярного кровообращения; атеросклероза малой артерии; венозного застоя; атеросклеротических поражений (например, в коронарных артериях); стенокардии; инфаркта миокарда; диабета; гипертонии; болезни Бюргера; заболеваний, связанных с аномальными уровнями VEGF, GAPDH и/или EPO; болезни Крона; язвенных колитов; псориаза; саркоидоза; ревматоидного артрита; гемангиомы; болезни Ослера-Вебера; наследственной геморрагической телеангиэктазии; солидных или гематологических опухолей и синдрома приобретенного иммунодефицита; предсердных аритмий; ишемического повреждения ткани в тканях, таких как сердечная ткань, такая как миокард, и сердечные желудочки, скелетные мышцы, неврологическая ткань, такая как из мозжечка, внутренние органы, такие как желудок, кишечник, поджелудочная железа, печень, селезенка и легкие; и дистальные конечности, такие как пальцы рук и пальцы ног, где способ включает введение фармацевтически эффективного количества ингибитора HIF-пролилгидроксилазы или стабилизатора HIF- $\alpha$  в составах, представленных в настоящей заявке, в разделе 5.3, где фармацевтически эффективное количество является подходящим для снижения тяжести или частоты по меньшей мере одного симптома этих заболеваний, при одновременном

- a) восстановлении или поддержании суточной картины уровней EPO в сыворотке крови;
- b) увеличении общей железосвязывающей способности;
- c) увеличении общей железосвязывающей способности без значительного увеличения общего уровня железа; и/или
- d) незначительном снижении уровней гепсидина.

Атеросклеротическая БПС (болезнь периферических сосудов) может присутствовать в трех видах.

- 1) Асимптоматическая БПС, диагностированная на основе неинвазивного тестирования (обычно физического осмотра).
- 2) Перемежающаяся хромота с симптомами боли в ногах при физических упражнениях.
- 3) Критическая ишемия конечностей с болью в ногах в состоянии покоя и угрожающими конечностям ишемическими изменениями (обычно незаживающие или инфицированные кожные язвы).

Настоящие раскрытия также относятся к способам для регулирования кровотока, доставки кислорода и/или применения энергии в ишемических тканях, где способы могут включать введение человеку эффективного количества одного или нескольких соединений или их фармацевтически приемлемых солей или таутомеров, раскрытых в настоящей заявке.

Составы, раскрытые в настоящей заявке в разделе 5.3, могут иметь ряд применений и решать несколько неудовлетворенных медицинских потребностей, в том числе

- 1) предоставление композиций, эффективных в качестве ингибиторов HIF-пролилгидроксилазы, тем самым стимулируя ангиогенный ответ в тканях человека, предоставляя таким образом способ увеличения кровотока, доставки кислорода и применения энергии в ишемических тканях;
- 2) предоставление композиций, эффективных в качестве ингибиторов человеческого белка HIF-пролилгидроксилазы и тем самым увеличивая концентрацию HIF-1- $\alpha$ , приводя к большей активации и поддержанию различных биологических путей, которые являются нормальным ответом на клеточную гипоксию;
- 3) предоставление композиций, эффективных для стимулирования ответа EPO в клетках, тем самым улучшая поддержание эритроцитов путем контроля пролиферации и дифференциации эритроидных клеток-предшественников в эритроциты;
- 4) предоставление композиций, эффективных для стимулирования ангиогенного ответа, тем самым увеличивая количество и плотность кровеносных сосудов, и облегчая таким образом неблагоприятные

последствия гипертонии и диабета, в частности хромоту, ишемические язвы, злокачественную гипертензию и почечную недостаточность;

5) предоставление композиций, которые активируют транскрипцию гена сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) в гипоксических клетках, тем самым увеличивая стимуляцию важных биологических ответов, в частности вазодилатации, сосудистой проницаемости и миграции и пролиферации эндотелиальных клеток;

6) предоставление композиций, которые индуцируют продукцию растворимого VEGF, ингибитора VEGF, в гипоксических клетках, тем самым увеличивая стимуляцию важных биологических ответов, в частности антиангиогенных активностей.

Поэтому эти и другие неудовлетворенные медицинские потребности решают при помощи ингибиторов HIF-пролилгидроксилазы настоящего раскрытия, которые способны регулировать кровоток, доставку кислорода и потребление энергии в ишемических тканях, являющихся результатом недостаточной регуляции HIF-пролилгидроксилазы. Специалисту в данной области техники также будет понятно, что ингибирование ферментов HIF-1- $\alpha$  пролилгидроксилазы будет иметь другие положительные медицинские эффекты для тканей человека и облегчения симптомов и болезненных состояний, отличных от тех состояний симптомов или заболеваний, которые конкретно указаны в настоящем раскрытии. Однако поскольку появятся более подробные сведения о болезненных состояниях и состояниях, связанных с ангиогенным процессом, на эти еще нераскрытые или пока неизвестные состояния будут положительно влиять композиции, которые стимулируют собственный ответ организма на гипоксию и другие состояния с низким содержанием кислорода в крови.

В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлены способы для лечения или профилактики заболевания или расстройства, улучшаемого путем модуляции HIF-пролилгидроксилазы, включающие введение пациенту с заболеванием, улучшаемым путем модуляции HIF-пролилгидроксилазы, эффективного количества соединения, имеющего структуру формулы (I), формулы (II), формулы (III), формулы (IV) или формулы (V), или соединения, выбранного из соединения 1, соединения 2, соединения 3, соединения 4, соединения 5, соединения 6, соединения 7, соединения 8, соединения 9, соединения 10, соединения 11, соединения 12, соединения 13, метаболита 1 или метаболита 2 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата (в частности, {[5-(3-хлорфенил)-3-гидроксипиридин-2-карбонил]амино}уксусной кислоты или 2-(5-(3-фторфенил)-3-гидрокси-пиколи-амидо)уксусной кислоты), в соответствии с составами и дозами и/или режимом дозирования, описанными в настоящей заявке в разделе 5.3 и разделе 5.7. В некоторых таких вариантах осуществления соединение вводят от одного до трех, например один, два или три раза в течение 24-часового периода. В некоторых таких вариантах осуществления в настоящей заявке представлены способы для лечения или профилактики заболевания, улучшаемого путем модуляции HIF-пролилгидроксилазы, включающие введение пациенту с заболеванием или расстройством, улучшаемым путем модуляции HIF-пролилгидроксилазы, эффективного количества {[5-(3-хлорфенил)-3-гидроксипиридин-2-карбонил]амино}уксусной кислоты один раз в сутки. В некоторых таких вариантах осуществления суточная доза составляет приблизительно 150 мг, приблизительно 300 мг, приблизительно 450 мг, приблизительно 600 мг или приблизительно 750 мг {[5-(3-хлорфенил)-3-гидроксипиридин-2-карбонил]амино}уксусной кислоты в составе, как представлено в настоящей заявке в разделе 5.3. В некоторых таких вариантах осуществления в настоящей заявке представлены способы для лечения или профилактики заболевания, улучшаемого путем модуляции HIF-пролилгидроксилазы, включающие введение пациенту с заболеванием или расстройством, улучшаемым путем модуляции HIF-пролилгидроксилазы, эффективного количества 2-(5-(3-фторфенил)-3-гидрокси-пиколинамидо)уксусной кислоты один раз в сутки. В некоторых таких вариантах осуществления суточная доза составляет приблизительно 150 мг, приблизительно 300 мг, приблизительно 450 мг, приблизительно 600 мг или приблизительно 750 мг 2-(5-(3-фторфенил)-3-гидрокси-пиколинамидо)уксусной кислоты в составе, как представлено в настоящей заявке в разделе 5.3. В некоторых таких вариантах осуществления суточная доза составляет приблизительно 150 мг, приблизительно 300 мг, приблизительно 450 мг или приблизительно 600 мг. Такие суточные дозы можно вводить перорально один раз в сутки, два раза в сутки или три раза в сутки, предпочтительно один раз в сутки.

В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлены способы лечения или профилактики заболевания или расстройства у пациента, например, как описано в разделе 5.4, улучшаемого путем ингибирования HIF-пролилгидроксилазы (например, PHD1, PHD2 и/или PHD3), включающие введение пациенту с заболеванием или расстройством, улучшаемым путем ингибирования HIF-пролилгидроксилазы, эффективного количества соединения, имеющего структуру формулы (I), формулы (II), формулы (III), формулы (IV) или формулы (V), или соединения, выбранного из соединения 1, соединения 2, соединения 3, соединения 4, соединения 5, соединения 6, соединения 7, соединения 8, соединения 9, соединения 10, соединения 11, соединения 12, соединения 13, метаболита 1 или метаболита 2 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата (в частности, {[5-(3-хлорфенил)-3-гидроксипиридин-2-карбонил]амино}уксусной кислоты или 2-(5-(3-фторфенил)-3-гидрокси-пиколи-амидо)уксусной кислоты) в соответствии с составами и дозами и/или режимом дозирования, описанными в настоящей заявке в разделе 5.3 и разделе 5.7. В некоторых таких вариантах осуществления суточная



лактики заболевания или расстройства, улучшаемого путем стабилизации HIF-1- $\alpha$ , включающие введение пациенту с заболеванием или расстройством, улучшаемым путем стабилизации HIF-1- $\alpha$ , эффективного количества {[5-(3-хлорфенил)-3-гидроксипиридин-2-карбонил]амино}уксусной кислоты в соответствии с составами и дозами и/или режимом дозирования, описанными в настоящей заявке в разделе 5.3 и разделе 5.7. В некоторых таких вариантах осуществления в настоящей заявке представлены способы лечения или профилактики заболевания или расстройства, улучшаемого путем стабилизации HIF-1- $\alpha$ , включающие введение пациенту с заболеванием или расстройством, улучшаемым путем стабилизации HIF-1- $\alpha$ , эффективного количества 2-(5-(3-фторфенил)-3-гидроксипиколинамидо)уксусной кислоты в соответствии с составами и дозами и/или режимом дозирования, описанными в настоящей заявке в разделе 5.3 и разделе 5.7. В некоторых таких вариантах осуществления в настоящей заявке представлены способы лечения или профилактики заболевания или расстройства, улучшаемого путем стабилизации HIF-2- $\alpha$ , включающие введение пациенту с заболеванием или расстройством, улучшаемым путем ингибирования HIF-2- $\alpha$ , эффективного количества {[5-(3-хлорфенил)-3-гидроксипиридин-2-карбонил]амино}уксусной кислоты в соответствии с составами и дозами и/или режимом дозирования, описанными в настоящей заявке в разделе 5.3 и разделе 5.7. В некоторых таких вариантах осуществления в настоящей заявке представлены способы лечения или профилактики заболевания или расстройства, улучшаемого путем стабилизации HIF-2- $\alpha$ , включающие введение пациенту с заболеванием или расстройством, улучшаемым путем ингибирования HIF-2- $\alpha$ , эффективного количества 2-(5-(3-фторфенил)-3-гидроксипиколинамидо)уксусной кислоты в соответствии с составами и дозами и/или режимом дозирования, описанными в настоящей заявке в разделе 5.3 и разделе 5.7.

В некоторых таких вариантах осуществления в настоящей заявке представлены способы лечения или профилактики заболевания или расстройства у пациента, например, как описано в разделе 5.4, улучшаемого путем стабилизации HIF-3- $\alpha$ , включающие введение пациенту с заболеванием или расстройством, улучшаемым путем стабилизации HIF-3- $\alpha$ , эффективного количества {[5-(3-хлорфенил)-3-гидроксипиридин-2-карбонил]амино}уксусной кислоты в соответствии с составами и дозами и/или режимом дозирования, описанными в настоящей заявке в разделе 5.3 и разделе 5.7. В некоторых таких вариантах осуществления в настоящей заявке представлено лечение или профилактика заболевания или расстройства, улучшаемого путем стабилизации HIF-3- $\alpha$ , включающие введение пациенту с заболеванием или расстройством, улучшаемым путем стабилизации HIF-3- $\alpha$ , эффективного количества 2-(5-(3-фторфенил)-3-гидроксипиколинамидо)уксусной кислоты в соответствии с составами и дозами и/или режимом дозирования, описанными в настоящей заявке в разделе 5.3 и разделе 5.7.

В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлены способы лечения или профилактики заболевания или состояния, связанные с уменьшенной эндогенной продукцией эритропоэтина (ЕРО) у пациента, например, как описано в разделе 5.4, включающие введение пациенту, имеющему заболевание или расстройство, связанное с уменьшенной эндогенной продукцией ЕРО, эффективного количества соединения, имеющего структуру формулы (I), формулы (II), формулы (III), формулы (IV) или формулы (V), или соединения, выбранного из соединения 1, соединения 2, соединения 3, соединения 4, соединения 5, соединения 6, соединения 7, соединения 8, соединения 9, соединения 10, соединения 11, соединения 12, соединения 13, метаболита 1 или метаболита 2 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата (в частности, {[5-(3-хлорфенил)-3-гидроксипиридин-2-карбонил]амино}уксусной кислоты или 2-(5-(3-фторфенил)-3-гидроксипиколинамидо)уксусной кислоты), в соответствии с составами и дозами и/или режимом дозирования, описанным в настоящей заявке в разделе 5.3 и разделе 5.7. В некоторых таких вариантах осуществления суточная доза составляет приблизительно 150 мг, приблизительно 300 мг, приблизительно 450 мг, приблизительно 600 мг или приблизительно 750 мг {[5-(3-хлорфенил)-3-гидроксипиридин-2-карбонил]амино}уксусной кислоты. В некоторых таких вариантах осуществления суточная доза составляет приблизительно 150 мг, приблизительно 300 мг, приблизительно 450 мг, приблизительно 600 мг или приблизительно 750 мг 2-(5-(3-фторфенил)-3-гидроксипиколинамидо)уксусной кислоты. В некоторых таких вариантах осуществления суточная доза составляет приблизительно 150 мг, приблизительно 300 мг, приблизительно 450 мг или приблизительно 600 мг. Такие суточные дозы можно вводить перорально один раз в сутки, два раза в сутки или три раза в сутки, предпочтительно один раз в сутки.

В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлены способы лечения или профилактики анемии (например, анемии, вызванной или связанной с хронической болезнью почек, анемии, вызванной хронической болезнью сердца, идиопатической анемии, связанной с возрастными изменениями, анемии хронических заболеваний, как результат миелодиспластического синдрома, фиброза костного мозга, других апластических или диспластических анемий, анемии, индуцированной химиотерапией (включая химиотерапию для лечения рака, гепатита С или другую хроническую лекарственную терапию, которая снижает производительность костного мозга), анемии, возникающей в результате потери крови, анемии, возникающей в результате железодефицита, анемии, возникающей в результате дефицита витамина В12, серповидноклеточной анемии или талассемии), включающие введение пациенту, страдающему анемией, эффективного количества соединения, имеющего структуру формулы (I), форму-

лы (II), формулы (III), формулы (IV) или формулы (V), или соединения, выбранного из соединения 1, соединения 2, соединения 3, соединения 4, соединения 5, соединения 6, соединения 7, соединения 8, соединения 9, соединения 10, соединения 11, соединения 12, соединения 13, метаболита 1 или метаболита 2 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата (в частности, {[5-(3-хлорфенил)-3-гидроксипиридин-2-карбонил]амино}уксусной кислоты или 2-(5-(3-фторфенил)-3-гидроксипиколиламида)уксусной кислоты), в соответствии с составами и дозами и/или режимом дозирования, описанными в настоящей заявке в разделе 5.3 и разделе 5.7. В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлены способы лечения анемии, такой как анемия, вызванная хронической болезнью почек, включающие введение пациенту, страдающему анемией, эффективного количества {[5-(3-хлорфенил)-3-гидроксипиридин-2-карбонил]амино}уксусной кислоты. В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлены способы лечения анемии, такой как анемия, вызванная хронической болезнью почек, включающие введение пациенту, страдающему анемией, эффективного количества 2-(5-(3-фторфенил)-3-гидроксипиколинамида)уксусной кислоты. В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлены способы лечения анемии, такой как анемия, вызванная не требующей диализа хронической болезнью почек, включающие введение пациенту, страдающему анемией, эффективного количества 2-(5-(3-фторфенил)-3-гидроксипиколинамида)уксусной кислоты. В некоторых таких вариантах осуществления суточная доза составляет приблизительно 150 мг, приблизительно 300 мг, приблизительно 450 мг, приблизительно 600 мг или приблизительно 750 мг {[5-(3-хлорфенил)-3-гидроксипиридин-2-карбонил]амино}уксусной кислоты. В некоторых таких вариантах осуществления суточная доза составляет приблизительно 150 мг, приблизительно 300 мг, приблизительно 450 мг, приблизительно 600 мг или приблизительно 750 мг 2-(5-(3-фторфенил)-3-гидроксипиколинамида)уксусной кислоты. В некоторых таких вариантах осуществления суточная доза составляет приблизительно 150 мг, приблизительно 300 мг, приблизительно 450 мг или приблизительно 600 мг. Такие суточные дозы можно вводить перорально один раз в сутки, два раза в сутки или три раза в сутки, предпочтительно один раз в сутки.

В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлено лечение или профилактика анемии, вызванной хронической болезнью почек (ХБП), включая не требующую диализа ХБП, у пациента, например, как описано в разделе 5.4, включающее введение пациенту, страдающему анемией, вызванной ХБП, эффективного количества соединения, имеющего структуру формулы (I), формулы (II), формулы (III), формулы (IV) или формулы (V), или соединения, выбранного из соединения 1, соединения 2, соединения 3, соединения 4, соединения 5, соединения 6, соединения 7, соединения 8, соединения 9, соединения 10, соединения 11, соединения 12, соединения 13, метаболита 1 или метаболита 2 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата (в частности, {[5-(3-хлорфенил)-3-гидроксипиридин-2-карбонил]амино}уксусной кислоты или 2-(5-(3-фторфенил)-3-гидроксипиколинамида)уксусной кислоты), в соответствии с составами и дозами и/или режимом дозирования, описанными в настоящей заявке в разделе 5.3 и разделе 5.7. В некоторых таких вариантах осуществления суточная доза составляет приблизительно 150 мг, приблизительно 300 мг, приблизительно 450 мг, приблизительно 600 мг или приблизительно 750 мг {[5-(3-хлорфенил)-3-гидроксипиридин-2-карбонил]амино}уксусной кислоты. В некоторых таких вариантах осуществления суточная доза составляет приблизительно 150 мг, приблизительно 300 мг, приблизительно 450 мг, приблизительно 600 мг или приблизительно 750 мг 2-(5-(3-фторфенил)-3-гидроксипиколинамида)уксусной кислоты. В некоторых таких вариантах осуществления суточная доза составляет приблизительно 150 мг, приблизительно 300 мг, приблизительно 450 мг или приблизительно 600 мг. Такие суточные дозы можно вводить перорально один раз в сутки, два раза в сутки или три раза в сутки, предпочтительно один раз в сутки. В некоторых вариантах осуществления суточную дозу вводят один раз в сутки. В некоторых вариантах осуществления ХБП представляет собой стадию 1, 2, 3, 4 или 5 хронической болезни почек. В некоторых таких вариантах осуществления ХБП представляет собой стадию 3, 4 или 5 хронической болезни почек. В некоторых вариантах осуществления ХБП представляет собой стадию 1 хронической болезни почек. В некоторых вариантах осуществления ХБП представляет собой стадию 2 хронической болезни почек. В некоторых вариантах осуществления ХБП представляет собой стадию 3 хронической болезни почек. В некоторых вариантах осуществления ХБП представляет собой стадию 4 хронической болезни почек. В некоторых вариантах осуществления ХБП представляет собой стадию 5 хронической болезни почек. В некоторых вариантах осуществления хроническая болезнь почек представляет собой додиализный этап хронической болезни почек. В некоторых вариантах осуществления пациент является пациентом на диализе, и эти пациенты могут называться пациентами с терминальной стадией хронической почечной недостаточности (ТХПН). В некоторых таких вариантах осуществления анемия, такая как анемия, вызванная ХБП или ТХПН, может быть резистентной к лечению средством, стимулирующим эритропоэз, включая rhEPO продукт, такой как, эпоэтин  $\alpha$ , эпоэтин  $\beta$ , дарбэпоэтин или пегинесатид. В некоторых вариантах осуществления пациент ранее лечился от анемии, в то время как в некоторых альтернативных вариантах осуществления пациент ранее не лечился от анемии.

В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлены способы лечения или профилактики заболевания или расстройства, связанного с ангиогенезом, у пациента, например, как опи-





профилактики заболевания или расстройства, выбранного из диабетической ретинопатии, макулярной дегенерации, рака, серповидноклеточной анемии, саркоида, сифилиса, псевдоксантомы, болезни Педжета, окклюзии вен, окклюзии артерии, каротидной обструктивной болезни, хронического увеита/витрита, микобактериальных инфекций, болезни Лайма, системной красной волчанки, ретинопатии недоношенных, болезни Элеса, болезни Бехчета, инфекций, вызывающих ретинит или хориоидит; предполагаемого окулярного гистоплазмоза, болезни Веста, близорукости, врожденных ямок в диске зрительного нерва, болезни Штаргардта, парспланита, хронического отслоения сетчатки, синдрома гипервязкости, токсоплазмоза, осложнений после травмы, заболеваний, связанных с рубезом и пролиферативной витреоретинопатией, болезни Крона и язвенных колитов, псориаза, саркоидоза, ревматоидного артрита, гемангиомы, болезни Рандю-Вебера-Ослера или наследственной геморрагической телеангиэктазии, солидных или гематологических опухолей, синдрома приобретенного иммунодефицита, ишемии скелетных мышц и ишемии миокарда, инсульта, ишемической болезни сердца, заболевания периферических сосудов и ишемической болезни сердца, включающие введение пациенту с такими заболеваниями или расстройствами эффективного количества соединения, имеющего структуру формулы (I), формулы (II), формулы (III), формулы (IV) или формулы (V), или соединения, выбранного из соединения 1, соединения 2, соединения 3, соединения 4, соединения 5, соединения 6, соединения 7, соединения 8, соединения 9, соединения 10, соединения 11, соединения 12, соединения 13, метаболита 1 или метаболита 2 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата (в частности, {[5-(3-хлорфенил)-3-гидроксипиридин-2-карбонил]амино}уксусной кислоты или 2-(5-(3-фторфенил)-3-гидроксипиколинамидо)уксусной кислоты), в соответствии с составами и/или дозировками и/или дозами и/или режимами дозирования, описанными в настоящей заявке в разделе 5.3 и разделе 5.7. В некоторых таких вариантах осуществления суточная доза составляет приблизительно 150 мг, приблизительно 300 мг, приблизительно 450 мг, приблизительно 600 мг или приблизительно 750 мг {[5-(3-хлорфенил)-3-гидроксипиридин-2-карбонил]амино}уксусной кислоты. В некоторых таких вариантах осуществления суточная доза составляет приблизительно 150 мг, приблизительно 300 мг, приблизительно 450 мг, приблизительно 600 мг или приблизительно 750 мг 2-(5-(3-фторфенил)-3-гидроксипиколинамидо)уксусной кислоты. В некоторых таких вариантах осуществления суточная доза составляет приблизительно 150 мг, приблизительно 300 мг, приблизительно 450 мг или приблизительно 600 мг. Такие суточные дозы можно вводить перорально один раз в сутки, два раза в сутки или три раза в сутки, предпочтительно один раз в сутки.

### 5.7. Дозы и режимы дозирования

Конкретные дозы для применения ингибитора HIF-пролилгидроксилазы или стабилизатора HIF- $\alpha$ , описанные в этом разделе, можно вводить любым способом, известным специалисту в данной области техники. Дозы соединений, описанных в настоящей заявке, можно вводить перорально, местно или внутривенно. Дозы соединений, описанных в настоящей заявке, можно принимать натощак, вместе с жидкостями или вместе с пищей любого вида. В конкретных вариантах осуществления дозы соединений, описанных в настоящей заявке, можно принимать или через 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 ч после еды или за 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 ч до еды. Дозы соединений, описанных в настоящей заявке, можно принимать в любое время суток. В некоторых вариантах осуществления повторные дозы вводят в одно и то же время в течение дня. В некоторых вариантах осуществления дозы вводят утром, в середине дня или вечером. В некоторых вариантах осуществления дозы вводят между 4:00 и 14:00 часами. В некоторых вариантах осуществления дозы вводят между 5:00 и 15:00 часами. В некоторых вариантах осуществления дозы вводят между 6:00 и 12:00 часами. В некоторых вариантах осуществления дозы вводят между 7:00 и 11:00 часами. В некоторых вариантах осуществления дозы вводят между 8:00 и 10:00 часами. В некоторых вариантах осуществления дозы вводят до, во время или после завтрака. Введение и режимы дозирования можно регулировать, как описано в настоящей заявке.

В конкретном варианте осуществления субъекта сначала лечат 3 таблетками по 150 мг соединения 1 ежедневно (450 мг/день). Уровни доз соединения включают 150, 300, 450 и 600 мг. После этого лекарственное средство принимают один раз в сутки в период лечения. Субъект должен принимать исследуемое лекарственное средство с 4 унциями воды или другого напитка для перорального приема, независимо от приема пищи. Дозу принимают примерно в одно и то же время каждый день, предпочтительно между 7:00 и 14:00 часами.

Различные параметры описаны в настоящей заявке для управления режимом дозирования ингибитора HIF-пролилгидроксилазы или стабилизатора HIF- $\alpha$  для профилактики и/или лечения различных заболеваний и расстройств, как описано в разделе 5.4, таких как анемия (например, анемия, вызванная не требующей диализа хронической болезнью почек). Этот раздел предоставляет некоторые конкретные дозы для такого применения ингибитора HIF-пролилгидроксилазы или стабилизатора HIF- $\alpha$ . В некоторых вариантах осуществления такая доза является начальной дозой в начале лечения. В других вариантах осуществления такая доза является скорректированной дозой в более поздний период лечения. В некоторых вариантах осуществления ингибитор HIF-пролилгидроксилазы или стабилизатор HIF- $\alpha$  представляет собой соединение, имеющее структуру формулы (I), формулы (II), формулы (III), формулы (IV) или формулы (V) или соединения, выбранного из соединения 1, соединения 2, соединения 3, соединения 4,



введение пациенту, как описано в разделе 5.4, страдающему анемией, суточной дозы соединения, имеющего структуру формулы (I), формулы (II), формулы (III), формулы (IV) или формулы (V), или соединения, выбранного из соединения 1, соединения 2, соединения 3, соединения 4, соединения 5, соединения 6, соединения 7, соединения 8, соединения 9, соединения 10, соединения 11, соединения 12, соединения 13, метаболита 1 или метаболита 2 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата (в частности, {[5-(3-хлорфенил)-3-гидроксипиридин-2-карбонил]амино}уксусной кислоты или 2-(5-(3-фторфенил)-3-гидроксипиколинамидо)уксусной кислоты), которая находится в пределах между приблизительно 100 и приблизительно 1200 мг, приблизительно 200 и приблизительно 1000 мг, приблизительно 400 и приблизительно 800 мг, или приблизительно 450 и приблизительно 600 мг, или приблизительно 300 и приблизительно 600 мг. В некоторых вариантах осуществления суточная доза соединения, имеющего структуру формулы (I), формулы (II), формулы (III), формулы (IV) или формулы (V), или соединения, выбранного из соединения 1, соединения 2, соединения 3, соединения 4, соединения 5, соединения 6, соединения 7, соединения 8, соединения 9, соединения 10, соединения 11, соединения 12, соединения 13, метаболита 1 или метаболита 2 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата (в частности, {[5-(3-хлорфенил)-3-гидроксипиридин-2-карбонил]амино}уксусной кислоты или 2-(5-(3-фторфенил)-3-гидроксипиколинамидо)уксусной кислоты), находится в пределах между приблизительно 150 и приблизительно 600 мг. В некоторых вариантах осуществления суточная доза соединения находится в пределах между приблизительно 150 и приблизительно 300 мг, приблизительно 300 и приблизительно 600 мг или между приблизительно 600 и приблизительно 750 мг. В некоторых вариантах осуществления суточная доза составляет приблизительно 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1000, 1050, 1100, 1150 или даже приблизительно 1200 мг соединения, имеющего структуру формулы (I), формулы (II), формулы (III), формулы (IV) или формулы (V), или соединения, выбранного из соединения 1, соединения 2, соединения 3, соединения 4, соединения 5, соединения 6, соединения 7, соединения 8, соединения 9, соединения 10, соединения 11, соединения 12, соединения 13, метаболита 1 или метаболита 2 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата (в частности, {[5-(3-хлорфенил)-3-гидроксипиридин-2-карбонил]амино}уксусной кислоты или 2-(5-(3-фторфенил)-3-гидроксипиколинамидо)уксусной кислоты). В некоторых вариантах осуществления суточная доза составляет по меньшей мере приблизительно 300 мг, по меньшей мере приблизительно 450 мг или даже по меньшей мере приблизительно 600 мг. В некоторых конкретных вариантах осуществления дозу вводят в составе, как описано в разделе 5.3.

В некоторых вариантах осуществления суточная доза составляет приблизительно 150 мг, приблизительно 300 мг, приблизительно 450 мг, приблизительно 600 мг или приблизительно 750 мг соединения, имеющего структуру формулы (I), формулы (II), формулы (III), формулы (IV) или формулы (V), или соединения, выбранного из соединения 1, соединения 2, соединения 3, соединения 4, соединения 5, соединения 6, соединения 7, соединения 8, соединения 9, соединения 10, соединения 11, соединения 12, соединения 13, метаболита 1 или метаболита 2 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата (в частности, {[5-(3-хлорфенил)-3-гидроксипиридин-2-карбонил]амино}уксусной кислоты или 2-(5-(3-фторфенил)-3-гидроксипиколинамидо)уксусной кислоты). В некоторых вариантах осуществления суточная доза составляет приблизительно 150 мг, приблизительно 300 мг, приблизительно 450 мг или приблизительно 600 мг. В некоторых вариантах осуществления суточная доза не составляет 240 мг, 370 мг, 500 мг или 630 мг соединения 1. В некоторых вариантах осуществления суточная доза составляет приблизительно 240 мг, 370 мг, 500 мг или приблизительно 630 мг соединения, имеющего структуру формулы (I), формулы (II), формулы (III), формулы (IV) или формулы (V), или соединения, выбранного из соединения 1, соединения 2, соединения 3, соединения 4, соединения 5, соединения 6, соединения 7, соединения 8, соединения 9, соединения 10, соединения 11, соединения 12, соединения 13, метаболита 1 или метаболита 2 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата (в частности, {[5-(3-хлорфенил)-3-гидроксипиридин-2-карбонил]амино}уксусной кислоты или 2-(5-(3-фторфенил)-3-гидроксипиколинамидо)уксусной кислоты). В некоторых конкретных вариантах осуществления дозу вводят в составе, как описано в разделе 5.3.

В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлены способы для лечения анемии, такой как анемия, вызванная не требующей диализа хронической болезнью почек, включающие введение пациенту, страдающему анемией, суточной дозы соединения, которое представляет собой соединение, имеющее структуру формулы (I), формулы (II), формулы (III), формулы (IV) или формулы (V) или соединения, выбранного из соединения 1, соединения 2, соединения 3, соединения 4, соединения 5, соединения 6, соединения 7, соединения 8, соединения 9, соединения 10, соединения 11, соединения 12, соединения 13, метаболита 1 или метаболита 2 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата (в частности, {[5-(3-хлорфенил)-3-гидроксипиридин-2-карбонил]амино}уксусной кислоты или 2-(5-(3-фторфенил)-3-гидроксипиколинамидо)уксусной кислоты), где соединение вводят непрерывно и/или без ограничения по времени. В некоторых конкретных вариантах осуществления дозу вводят в составе, как описано в разделе 5.3.

В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлены способы для лечения анемии, такой как анемия, вызванная не требующей диализа хронической болезнью почек, включающие

введение пациенту, как описано в разделе 5.4, страдающему анемией, суточной дозы соединения, имеющего структуру формулы (I), формулы (II), формулы (III), формулы (IV) или формулы (V), или соединения, выбранного из соединения 1, соединения 2, соединения 3, соединения 4, соединения 5, соединения 6, соединения 7, соединения 8, соединения 9, соединения 10, соединения 11, соединения 12, соединения 13, метаболита 1 или метаболита 2 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата (в частности, {[5-(3-хлорфенил)-3-гидроксипиридин-2-карбонил]амино}уксусной кислоты или 2-(5-(3-фторфенил)-3-гидроксипиколинамидо)уксусной кислоты), где суточная доза составляет приблизительно 450 мг. В некоторых таких вариантах осуществления суточная доза приблизительно 450 мг включает три единичные лекарственные формы, такие как три таблетки, каждая из которых включает приблизительно 150 мг соединения, имеющего структуру формулы (I), формулы (II), формулы (III), формулы (IV) или формулы (V), или соединения, выбранного из соединения 1, соединения 2, соединения 3, соединения 4, соединения 5, соединения 6, соединения 7, соединения 8, соединения 9, соединения 10, соединения 11, соединения 12, соединения 13, метаболита 1 или метаболита 2 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата (в частности, {[5-(3-хлорфенил)-3-гидроксипиридин-2-карбонил]амино}уксусной кислоты или 2-(5-(3-фторфенил)-3-гидроксипиколинамидо)уксусной кислоты). В некоторых вариантах осуществления суточную дозу приблизительно 450 мг соединения, имеющего структуру формулы (I), формулы (II), формулы (III), формулы (IV) или формулы (V), или соединения, выбранного из соединения 1, соединения 2, соединения 3, соединения 4, соединения 5, соединения 6, соединения 7, соединения 8, соединения 9, соединения 10, соединения 11, соединения 12, соединения 13, метаболита 1 или метаболита 2 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата (в частности, {[5-(3-хлорфенил)-3-гидроксипиридин-2-карбонил]амино}уксусной кислоты или 2-(5-(3-фторфенил)-3-гидроксипиколинамидо)уксусной кислоты), можно увеличить примерно на 150 мг таким образом, чтобы суточная доза соединения составляла приблизительно 600 мг. В некоторых вариантах осуществления суточную дозу 450 мг соединения, имеющего структуру формулы (I), формулы (II), формулы (III), формулы (IV) или формулы (V), или соединения, выбранного из соединения 1, соединения 2, соединения 3, соединения 4, соединения 5, соединения 6, соединения 7, соединения 8, соединения 9, соединения 10, соединения 11, соединения 12, соединения 13, метаболита 1 или метаболита 2 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата (в частности, {[5-(3-хлорфенил)-3-гидроксипиридин-2-карбонил]амино}уксусной кислоты или 2-(5-(3-фторфенил)-3-гидроксипиколинамидо)уксусной кислоты), можно уменьшить примерно на 150 мг, таким образом, чтобы суточная доза соединения составляла приблизительно 300 мг. В некоторых вариантах осуществления суточную дозу соединения, имеющего структуру формулы (I), формулы (II), формулы (III), формулы (IV) или формулы (V), или соединения, выбранного из соединения 1, соединения 2, соединения 3, соединения 4, соединения 5, соединения 6, соединения 7, соединения 8, соединения 9, соединения 10, соединения 11, соединения 12, соединения 13, метаболита 1 или метаболита 2 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата (в частности, {[5-(3-хлорфенил)-3-гидроксипиридин-2-карбонил]амино}уксусной кислоты или 2-(5-(3-фторфенил)-3-гидроксипиколинамидо)уксусной кислоты), можно уменьшить примерно на 300 мг, таким образом, чтобы суточная доза соединения составляла приблизительно 150 мг. В некоторых вариантах осуществления суточную дозу можно увеличить или уменьшить на приблизительно 75 мг, приблизительно 100 мг, приблизительно 125 мг, приблизительно 150 мг, приблизительно 175 мг, приблизительно 200 мг, приблизительно 225 мг, приблизительно 250 мг, приблизительно 275 мг или приблизительно 300 мг. В некоторых вариантах осуществления суточную дозу можно увеличить или уменьшить на величину между приблизительно 75 и 300 мг, приблизительно 100 и приблизительно 300 мг, приблизительно 125 и приблизительно 300 мг, приблизительно 150 и приблизительно 300 мг, приблизительно 175 и приблизительно 300 мг, приблизительно 200 и приблизительно 300 мг, приблизительно 225 и приблизительно 300 мг, приблизительно 250 и приблизительно 300 мг или приблизительно 275 и приблизительно 300 мг. В некоторых вариантах осуществления суточную дозу можно увеличить или уменьшить на величину между приблизительно 75 и приблизительно 250 мг, приблизительно 100 и приблизительно 225 мг или приблизительно 125 и приблизительно 200 мг. В некоторых таких вариантах осуществления суточная доза не превышает приблизительно 600 мг или приблизительно 750 мг. В некоторых конкретных вариантах осуществления дозу вводят в составе, как описано в разделе 5.3.

В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлены способы для лечения анемии, такой как анемия, вызванная не требующей диализа хронической болезнью почек, включающие введение пациенту, как описано в разделе 5.4, страдающему анемией, эффективного количества соединения, имеющего структуру формулы (I), формулы (II), формулы (III), формулы (IV) или формулы (V), или соединения, выбранного из соединения 1, соединения 2, соединения 3, соединения 4, соединения 5, соединения 6, соединения 7, соединения 8, соединения 9, соединения 10, соединения 11, соединения 12, соединения 13, метаболита 1 или метаболита 2 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата (в частности, {[5-(3-хлорфенил)-3-гидроксипиридин-2-карбонил]амино}уксусной кислоты или 2-(5-(3-фторфенил)-3-гидроксипиколинамидо)уксусной кислоты), где соединение можно вводить непрерывно и/или без ограничения по времени, например в течение более 42 дней подряд. В некоторых таких вариантах осуществления суточная доза соединения составляет приблизительно 150 мг, приблизительно



амидо)уксусной кислоты), может быть приостановлено, если уровень гемоглобина имеет значение 13,0 г/дл или выше. В некоторых таких вариантах осуществления введение соединения может быть возобновлено, как только уровень гемоглобина составит 12,5 г/дл или ниже. В некоторых конкретных вариантах осуществления соединения вводят в составе, как описано в разделе 5.3.

В некоторых вариантах осуществления уровни гемоглобина контролируют, и дозу соединения, имеющего структуру формулы (I), формулы (II), формулы (III), формулы (IV) или формулы (V), или соединения, выбранного из соединения 1, соединения 2, соединения 3, соединения 4, соединения 5, соединения 6, соединения 7, соединения 8, соединения 9, соединения 10, соединения 11, соединения 12, соединения 13, метаболита 1 или метаболита 2 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата (в частности, {[5-(3-хлорфенил)-3-гидроксипиридин-2-карбонил]амино}уксусной кислоты или 2-(5-(3-фторфенил)-3-гидроксипиколинамидо)уксусной кислоты), можно регулировать на основе уровня гемоглобина и/или изменений уровня гемоглобина. В некоторых вариантах осуществления дозу можно регулировать либо увеличивая, либо уменьшая количество соединения, имеющего структуру формулы (I), формулы (II), формулы (III), формулы (IV) или формулы (V), или соединения, выбранного из соединения 1, соединения 2, соединения 3, соединения 4, соединения 5, соединения 6, соединения 7, соединения 8, соединения 9, соединения 10, соединения 11, соединения 12, соединения 13, метаболита 1 или метаболита 2 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата (в частности, {[5-(3-хлорфенил)-3-гидроксипиридин-2-карбонил]амино}уксусной кислоты или 2-(5-(3-фторфенил)-3-гидроксипиколинамидо)уксусной кислоты), на 150 мг или даже на 300 мг. В некоторых конкретных вариантах осуществления дозу вводят в составе, как описано в разделе 5.3.

#### 5.7.2. Коррекция доз

В некоторых вариантах осуществления дозу можно регулировать путем введения пациенту, страдающему анемией, начальной суточной дозы соединения, которое представляет собой {[5-(3-хлорфенил)-3-гидроксипиридин-2-карбонил]амино}уксусную кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль, сольват или гидрат, вводимого в составе, как описано в разделе 5.3; осуществляя первое измерение уровня гемоглобина у пациента и затем осуществляя второе измерение уровня гемоглобина у пациента, при этом, если уровень гемоглобина у пациента при втором измерении составляет меньше чем приблизительно 10,0 г/дл, и уровень гемоглобина снизился на меньше чем приблизительно 0,5 г/дл по сравнению с уровнем при первом измерении; или если уровень гемоглобина у пациента при втором измерении составляет меньше чем приблизительно 10,0 г/дл, и уровень гемоглобина изменился на величину вплоть до приблизительно 0,4 г/дл по сравнению с уровнем при первом измерении; или если уровень гемоглобина у пациента при втором измерении между приблизительно 10,0 и приблизительно 10,9 г/дл, и уровень гемоглобина снизился на меньше чем приблизительно 0,5 г/дл по сравнению с уровнем при первом измерении; тогда введение скорректированной суточной дозы соединения, которая больше чем начальная суточная доза. В некоторых таких вариантах осуществления скорректированная суточная доза соединения на приблизительно 150 мг больше, чем начальная суточная доза.

В некоторых вариантах осуществления дозу можно скорректировать путем введения пациенту, страдающему анемией, начальной суточной дозы соединения, которое представляет собой {[5-(3-хлорфенил)-3-гидроксипиридин-2-карбонил]амино}уксусную кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль, сольват или гидрат, вводимого в составе, как описано в разделе 5.3; осуществляя первое измерение уровня гемоглобина у пациента и затем осуществляя второе измерение уровня гемоглобина у пациента, при этом, если уровень гемоглобина у пациента при втором измерении составляет меньше чем приблизительно 10,0 г/дл, и уровень гемоглобина увеличился на больше чем приблизительно 1,5 г/дл по сравнению с уровнем при первом измерении; или если уровень гемоглобина у пациента при втором измерении между приблизительно 10,0 и приблизительно 10,9 г/дл, и уровень гемоглобина увеличился на больше чем приблизительно 1,5 г/дл по сравнению с уровнем при первом измерении; или если уровень гемоглобина у пациента при втором измерении между приблизительно 11,0 и приблизительно 12,2 г/дл, и уровень гемоглобина увеличился на величину между приблизительно 1,0 и приблизительно 1,4 г/дл по сравнению с уровнем при первом измерении; или если уровень гемоглобина у пациента при втором измерении между приблизительно 12,3 и приблизительно 12,9 г/дл, и уровень гемоглобина снизился примерно на величину до 0,4 г/дл, или увеличился на величину до приблизительно 0,4 г/дл по сравнению с первым измерением; или если уровень гемоглобина у пациента при втором измерении между приблизительно 12,3 и приблизительно 12,9 г/дл, и уровень гемоглобина увеличился примерно на величину от 0,5 до приблизительно 0,9 г/дл по сравнению с уровнем при первом измерении; тогда введение скорректированной суточной дозы соединения, которая меньше, чем начальная суточная доза. В некоторых таких вариантах осуществления скорректированная суточная доза соединения приблизительно на 150 мг меньше, чем начальная суточная доза. В некоторых вариантах осуществления самый низкий уровень дозы составляет 150 мг в сутки. Пациенты, находящиеся уже на самом низком уровне дозы, будут продолжать принимать 150 мг в день, если только их Hgb не увеличится до  $\geq 13,0$  г/дл.

В некоторых вариантах осуществления дозу можно скорректировать путем введения пациенту, страдающему анемией, начальной суточной дозы соединения, которое представляет собой {[5-(3-хлорфенил)-3-гидроксипиридин-2-карбонил]амино}уксусную кислоту или ее фармацевтически прием-

лемую соль, сольват или гидрат, вводимого в составе, как описано в разделе 5.3; осуществляя первое измерение уровня гемоглобина у пациента и затем осуществляя второе измерение уровня гемоглобина у пациента, при этом, если уровень гемоглобина у пациента при втором измерении между приблизительно 11,0 и приблизительно 12,2 г/дл, и уровень гемоглобина увеличился на больше чем приблизительно 1,5 г/дл по сравнению с уровнем при первом измерении; или если уровень гемоглобина у пациента при втором измерении между приблизительно 12,3 и приблизительно 12,9 г/дл, и уровень гемоглобина увеличился на величину между приблизительно 1,0 и приблизительно 1,4 г/дл по сравнению с уровнем при первом измерении; или если уровень гемоглобина у пациента при втором измерении между приблизительно 12,3 и приблизительно 12,9 г/дл, и уровень гемоглобина увеличился на больше чем приблизительно 1,5 г/дл по сравнению с уровнем при первом измерении; тогда введение скорректированной суточной дозы соединения, которая меньше, чем начальная суточная доза. В некоторых таких вариантах осуществления скорректированная суточная доза соединения примерно на 300 мг меньше, чем начальная суточная доза. В некоторых вариантах осуществления самый низкий уровень доз составляет 150 мг в сутки. Пациенты, находящиеся уже на самом низком уровне дозы, будут продолжать принимать 150 мг в день, если только их Hgb не увеличится до  $\geq 13,0$  г/дл.

В некоторых вариантах осуществления дозу можно скорректировать путем введения пациенту, страдающему анемией, начальной суточной дозы соединения, которое представляет собой {[5-(3-хлорфенил)-3-гидроксипиридин-2-карбонил]амино}уксусную кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль, сольват или гидрат, вводимого в составе, как описано в разделе 5.3; осуществляя первое измерение уровня гемоглобина у пациента и затем осуществляя второе измерение уровня гемоглобина у пациента, при этом, если уровень гемоглобина у пациента при втором измерении равен или выше 13,0 г/дл, тогда введение скорректированной суточной дозы соединения, которая меньше, чем начальная суточная доза. В некоторых таких вариантах осуществления введение приостанавливают. В некоторых таких вариантах осуществления введение будет приостановлено, если Hgb поднимется до  $\geq 13$  г/дл, и не будет возобновлено до тех пор, пока Hgb не уменьшится до  $\leq 12,5$  г/дл. Факторы, которые могут временно изменить уровень Hgb, должны быть рассмотрены до приостановки введения доз. Hgb оценивают каждые 2 недели в течение этого периода времени.

В некоторых вариантах осуществления дозу можно скорректировать путем введения пациенту, страдающему анемией, начальной суточной дозы соединения, которое представляет собой {[5-(3-хлорфенил)-3-гидроксипиридин-2-карбонил]амино}уксусную кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль, сольват или гидрат; осуществляя первое измерение уровня гемоглобина у пациента и затем осуществляя второе измерение уровня гемоглобина у пациента, при этом, если уровень гемоглобина у пациента при втором измерении равен или выше 12,5 г/дл, тогда введение скорректированной суточной дозы соединения, которая меньше, чем начальная суточная доза. В некоторых таких вариантах осуществления введение доз приостанавливают. В некоторых таких вариантах осуществления введение будет приостановлено, если Hgb поднимется до  $\geq 12,5$  г/дл, и не будет возобновлено до тех пор, пока Hgb не уменьшится до  $\leq 12,0$  г/дл. Факторы, которые могут временно изменить уровень Hgb, должны быть рассмотрены до приостановки введения доз. Hgb оценивают каждые 2 недели в течение этого периода времени.

В некоторых вариантах осуществления дозу можно скорректировать путем введения пациенту, страдающему анемией, начальной суточной дозы соединения, которое представляет собой {[5-(3-хлорфенил)-3-гидроксипиридин-2-карбонил]амино}уксусную кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль, сольват или гидрат; осуществляя первое измерение уровня гемоглобина у пациента и затем осуществляя второе измерение уровня гемоглобина у пациента, при этом, если уровень гемоглобина у пациента при втором измерении равен или выше 13,0 г/дл, если пациент является взрослым мужчиной, или 12,5 г/дл, если пациент является взрослой женщиной, тогда введение скорректированной суточной дозы соединения, которая меньше, чем начальная суточная доза. В некоторых таких вариантах осуществления введение доз приостанавливают. В некоторых таких вариантах осуществления введение будет приостановлено, если Hgb поднимется до  $\geq 13,0$  г/дл, если пациент является взрослым мужчиной, или до  $\geq 12,5$  г/дл, если пациент является взрослой женщиной, и не будет возобновлено до тех пор, пока Hgb не уменьшится до  $\leq 12,5$  г/дл, если пациент является взрослым мужчиной, или до  $\leq 12,0$  г/дл, если пациент является взрослой женщиной. Факторы, которые могут временно изменить уровень Hgb, должны быть рассмотрены до приостановки введения доз. Hgb оценивают каждые 2 недели в течение этого периода времени.

В некоторых вариантах осуществления дозу можно скорректировать путем введения пациенту, страдающему анемией, начальной суточной дозы соединения, которое представляет собой {[5-(3-хлорфенил)-3-гидроксипиридин-2-карбонил]амино}уксусную кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль, сольват или гидрат, вводимого в составе, как описано в разделе 5.3; осуществляя первое измерение уровня гемоглобина у пациента и затем осуществляя второе измерение уровня гемоглобина у пациента, при этом, если уровень гемоглобина у пациента при втором измерении меньше чем приблизительно 9,5-10,5 г/дл или приблизительно 9,75-10,25 г/дл, и уровень гемоглобина снизился на меньше чем

приблизительно 0,2-0,8, приблизительно 0,3-0,7 или приблизительно 0,4-0,6 г/дл по сравнению с уровнем при первом измерении; или если уровень гемоглобина у пациента при втором измерении меньше чем приблизительно 9,5-10,5 г/дл или приблизительно 9,75-10,25 г/дл, и уровень гемоглобина изменился до приблизительно 0,1-0,7, приблизительно 0,2-0,6 или приблизительно 0,3-0,5 г/дл по сравнению с уровнем при первом измерении; или если уровень гемоглобина у пациента при втором измерении между приблизительно 9,5-10,5 г/дл или приблизительно 9,75-10,25 г/дл и приблизительно 10,4-11,4 г/дл или приблизительно 10,65-11,15 г/дл, и уровень гемоглобина снизился на меньше чем приблизительно 0,2-0,8, приблизительно 0,3-0,7 или приблизительно 0,4-0,6 г/дл по сравнению с уровнем при первом измерении; тогда введение скорректированной суточной дозы соединения, которая больше чем начальная суточная доза. В некоторых таких вариантах осуществления скорректированная суточная доза соединения примерно на 150 мг больше чем начальная суточная доза.

В некоторых вариантах осуществления дозу можно скорректировать путем введения пациенту, страдающему анемией, начальной суточной дозы соединения, которое представляет собой {[5-(3-хлорфенил)-3-гидроксипиридин-2-карбонил]амино}уксусную кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль, сольват или гидрат, вводимого в составе, как описано в разделе 5.3; осуществляя первое измерение уровня гемоглобина у пациента и затем осуществляя второе измерение уровня гемоглобина у пациента, при этом, если уровень гемоглобина у пациента при втором измерении меньше чем приблизительно 9,5-10,5 г/дл или приблизительно 9,75-10,25 г/дл, и уровень гемоглобина увеличился на больше чем приблизительно 1,2-1,8, приблизительно 1,3-1,7 или приблизительно 1,4-1,6 г/дл по сравнению с уровнем при первом измерении; или если уровень гемоглобина у пациента при втором измерении между приблизительно 9,5-10,5 или приблизительно 9,75-10,25 г/дл и приблизительно 10,4-11,4 г/дл или приблизительно 10,65-11,15 г/дл, и уровень гемоглобина увеличился на больше чем приблизительно 1,2-1,8, приблизительно 1,3-1,7 или приблизительно 1,4-1,6 г/дл по сравнению с уровнем при первом измерении; или если уровень гемоглобина у пациента при втором измерении между приблизительно 10,5-11,5 г/дл или приблизительно 10,75-11,25 г/дл и приблизительно 11,7-12,7 г/дл или приблизительно 11,95-12,45 г/дл, и уровень гемоглобина увеличился на величину между приблизительно 0,7-1,3, приблизительно 0,8-1,2 или приблизительно 0,9-1,1 г/дл и приблизительно 1,1-1,7, приблизительно 1,2-1,6 или приблизительно 1,3-1,5 г/дл по сравнению с уровнем при первом измерении; или если уровень гемоглобина у пациента при втором измерении между приблизительно 11,8-12,8 г/дл или приблизительно 12,05-12,55 г/дл и приблизительно 12,4-13,9 г/дл или приблизительно 12,65-13,15 г/дл, и уровень гемоглобина снизился примерно на величину до 0,1-0,7, приблизительно 0,2-0,6 или приблизительно 0,3-0,5 г/дл или увеличился на величину до приблизительно 0,1-0,7, приблизительно 0,2-0,6 или приблизительно 0,3-0,5 г/дл по сравнению с первым измерением; или если уровень гемоглобина у пациента при втором измерении между приблизительно 11,8-12,8 г/дл или приблизительно 12,05-12,55 г/дл и приблизительно 12,4-13,9 г/дл или приблизительно 12,65-13,15 г/дл, и уровень гемоглобина увеличился примерно на 0,2-0,8, приблизительно 0,3-0,7 или на величину от приблизительно 0,4-0,6 до приблизительно 0,6-1,2, приблизительно 0,7-1,1 или приблизительно 0,8-1,0 г/дл по сравнению с уровнем при первом измерении; тогда введение скорректированной суточной дозы соединения, которая меньше, чем начальная суточная доза. В некоторых таких вариантах осуществления скорректированная суточная доза соединения приблизительно на 150 мг меньше, чем начальная суточная доза. В некоторых вариантах осуществления самый низкий уровень дозы составляет 150 мг в сутки. Пациенты, находящиеся уже на самом низком уровне дозы, будут продолжать принимать 150 мг в день, если только их Hgb не увеличится до  $\geq 12,0$ , 12,5 или 13,0 г/дл.

В некоторых вариантах осуществления дозу можно скорректировать путем введения пациенту, страдающему анемией, начальной суточной дозы соединения, которое представляет собой {[5-(3-хлорфенил)-3-гидроксипиридин-2-карбонил]амино}уксусную кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль, сольват или гидрат, вводимого в составе, как описано в разделе 5.3; осуществляя первое измерение уровня гемоглобина у пациента и затем осуществляя второе измерение уровня гемоглобина у пациента, при этом, если уровень гемоглобина у пациента при втором измерении между приблизительно 10,5-11,5 г/дл или приблизительно 10,75-11,25 г/дл и приблизительно 11,7-12,7 г/дл или приблизительно 11,95-12,45 г/дл, и уровень гемоглобина увеличился на больше чем приблизительно 1,2-1,8, приблизительно 1,3-1,7 или приблизительно 1,4-1,6 г/дл по сравнению с уровнем при первом измерении; или если уровень гемоглобина у пациента при втором измерении между приблизительно 11,8-12,8 г/дл или приблизительно 12,05-12,55 г/дл и приблизительно 12,4-13,9 г/дл, и уровень гемоглобина увеличился на приблизительно 0,7-1,3, приблизительно 0,8-1,2 или приблизительно 0,9-1,1 г/дл и приблизительно 1,1-1,7, приблизительно 1,2-1,6 или приблизительно 1,3-1,5 г/дл по сравнению с уровнем при первом измерении; или если уровень гемоглобина у пациента при втором измерении между приблизительно 11,8-12,8 г/дл или приблизительно 12,05-12,55 г/дл и приблизительно 12,4-13,9 г/дл или приблизительно 12,65-13,15 г/дл, и уровень гемоглобина увеличился на больше чем приблизительно 1,2-1,8, приблизительно 1,3-1,7 или приблизительно 1,4-1,6 г/дл по сравнению с уровнем при первом измерении; тогда введение скорректированной суточной дозы соединения, которая меньше, чем начальная суточная доза. В некоторых таких вариантах осуществления скорректированная

суточная доза соединения примерно на 300 мг меньше, чем начальная суточная доза. В некоторых вариантах осуществления самый низкий уровень дозы составляет 150 мг в сутки. Пациенты, находящиеся уже на самом низком уровне дозы, будут продолжать принимать 150 мг в день, если только их Hgb не увеличится до  $\geq 12,0$ , 12,5 или 13,0 г/дл.

В некоторых вариантах осуществления дозу можно скорректировать путем введения пациенту, страдающему анемией, начальной суточной дозы соединения, которое представляет собой {[5-(3-хлорфенил)-3-гидроксипиридин-2-карбонил]амино}уксусную кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль, сольват или гидрат, вводимого в составе, как описано в разделе 5.3; осуществляя первое измерение уровня гемоглобина у пациента и затем осуществляя второе измерение уровня гемоглобина у пациента, при этом, если уровень гемоглобина у пациента при втором измерении равен или выше 11,0, 11,5, 12,0, 12,5, 13,0, 13,5 или 14,0 г/дл, тогда введение скорректированной суточной дозы соединения, которая меньше, чем начальная суточная доза. В некоторых таких вариантах осуществления введение доз приостанавливают. В некоторых таких вариантах осуществления введение будет приостановлено, если Hgb поднимется до  $\geq 11,0$ , 11,5, 12,0, 12,5, 13,0, 13,5 или 14,0 г/дл, и не будет возобновлено до тех пор, пока Hgb не уменьшится до  $\leq 10,5$ , 11,0, 11,5, 12,0, 12,5, 13,0 или 13,5 г/дл. Факторы, которые могут временно изменить уровень Hgb, должны быть рассмотрены до приостановки введения доз. Hgb оценивают каждые 2 недели в течение этого периода времени.

В некоторых вариантах осуществления дозу можно скорректировать путем введения пациенту, страдающему анемией, начальной суточной дозы соединения, которое представляет собой {[5-(3-хлорфенил)-3-гидроксипиридин-2-карбонил]амино}уксусную кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль, сольват или гидрат, вводимого в составе, как описано в разделе 5.3; осуществляя первое измерение уровня гемоглобина у пациента и затем осуществляя второе измерение уровня гемоглобина у пациента, при этом, если уровень гемоглобина у пациента при втором измерении равен или выше 10,5, 11,0, 11,5, 12,0, 12,5, 13,0 или 13,5 г/дл, тогда введение скорректированной суточной дозы соединения, которая меньше, чем начальная суточная доза. В некоторых таких вариантах осуществления введение доз приостанавливают. В некоторых таких вариантах осуществления введение будет приостановлено, если Hgb поднимется до  $\geq 10,5$ , 11,0, 11,5, 12,0, 12,5, 13,0 или 13,5 г/дл, и не будет возобновлено до тех пор, пока Hgb не уменьшится до  $\leq 10,0$ , 10,5, 11,0, 11,5, 12,0, 12,5 или 13,0 г/дл. Факторы, которые могут временно изменить уровень Hgb, должны быть рассмотрены до приостановки введения доз. Hgb оценивают каждые 2 недели в течение этого периода времени.

В некоторых вариантах осуществления дозу можно скорректировать путем введения пациенту, страдающему анемией, начальной суточной дозы соединения, которое представляет собой {[5-(3-хлорфенил)-3-гидроксипиридин-2-карбонил]амино}уксусную кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль, сольват или гидрат, вводимого в составе, как описано в разделе 5.3; осуществляя первое измерение уровня гемоглобина у пациента и затем осуществляя второе измерение уровня гемоглобина у пациента, при этом, если уровень гемоглобина у пациента при втором измерении равен или выше 11,0, 11,5, 12,0, 12,5, 13,0, 13,5 или 14,0 г/дл, если пациент является взрослым мужчиной, или 10,5, 11,0, 11,5, 12,0, 12,5, 13,0 или 13,5 г/дл, если пациент является взрослой женщиной, тогда введение скорректированной суточной дозы соединения, которая меньше, чем начальная суточная доза. В некоторых таких вариантах осуществления введение доз приостанавливают. В некоторых таких вариантах осуществления введение будет приостановлено, если Hgb поднимется до  $\geq 11,0$ , 11,5, 12,0, 12,5, 13,0, 13,5 или 14,0 г/дл, если пациент является взрослым мужчиной, или до  $\geq 10,5$ , 11,0, 11,5, 12,0, 12,5, 13,0 или 13,5 г/дл, если пациент является взрослой женщиной, и не будет возобновлено до тех пор, пока Hgb не уменьшится до  $\leq 10,5$ , 11,0, 11,5, 12,0, 12,5, 13,0 или 13,5 г/дл, если пациент является взрослым мужчиной, или до  $\leq 10,0$ , 10,5, 11,0, 11,5, 12,0, 12,5 или 13,0 г/дл, если пациент является взрослой женщиной. Факторы, которые могут временно изменить уровень Hgb, должны быть рассмотрены до приостановки введения доз. Hgb оценивают каждые 2 недели в течение этого периода времени. Способы регуляции дозы, описанные в настоящей заявке, можно применять в схемах лечения с применением любого соединения, описанного в настоящей заявке, или любой их комбинации.

#### Алгоритм дозирования.

В некоторых вариантах осуществления дозу можно скорректировать путем введения пациенту, страдающему анемией, начальной суточной дозы соединения, как описано в разделе 5.2, Error! Reference source not found. вводимой в составе, как описано в разделе 5.3 (в частности, в виде состава 1 или 2; см. раздел 6.2), проводя первое измерение уровня гемоглобина у пациента и впоследствии проводя второе измерение уровня гемоглобина у пациента и регулируя дозу, как описано ниже. В некоторых вариантах осуществления первое измерение является базовым измерением. В некоторых вариантах осуществления дозу можно скорректировать путем введения пациенту, страдающему анемией, начальной суточной дозы соединения, которое представляет собой соединение 1, вводимого в составе, как описано в разделе 5.3, проводя первое измерение уровня гемоглобина у пациента и впоследствии проводя второе измерение уровня гемоглобина у пациента и регулируя дозу, как описано ниже.

В некоторых вариантах осуществления уровни гемоглобина можно определить и контролировать,

например, через систему мониторинга Hgb NemoCue® на протяжении всего исследования, чтобы определить, нужно ли скорректировать дозу исследуемого лекарственного средства. В некоторых вариантах осуществления Hgb можно измерять при помощи NemoCue® каждые 2 недели для контроля необходимости коррекции доз. В некоторых вариантах осуществления Hgb можно измерять при помощи NemoCue® каждые 4 недели, если только клинически не показан или не обоснован более частый мониторинг на основе изменений доз. В некоторых вариантах осуществления Hgb можно измерять при помощи NemoCue® каждые 4, 6, 8, 10, 12 или 16 недель. В некоторых вариантах осуществления уровень гемоглобина также можно оценить при помощи общего анализа крови (СВС) через центральную лабораторию для оценки эффективности и безопасности; однако регулировки доз должны быть основаны на полученном на месте NemoCue® Hgb значении. В некоторых вариантах осуществления целью является увеличение и поддержание уровня Hgb 10-11 г/дл. В некоторых вариантах осуществления целью является увеличение и поддержание уровня Hgb 10-12 г/дл. В некоторых вариантах осуществления целью является увеличение и поддержание уровня Hgb 10-13 г/дл.

В некоторых вариантах осуществления соединение 1 вводят в составе, как описано в разделе 5.3, конкретнее в виде состава 1 или 2 (см. раздел 6.2), и дозируют в соответствии со следующими рекомендациями алгоритма коррекции доз. При корректировании терапии учитывают скорость повышения, скорость снижения и вариабельность Hgb. Разовое колебание уровня Hgb может не потребовать изменения дозировки.

### **5.7.3. Процедура коррекции доз у пациентов с хронической болезнью почек**

В некоторых вариантах осуществления дозирование соединения 1 корректируют во время курса лечения пациента, как описано ниже. В некоторых конкретных вариантах осуществления дозу регулируют для коррекции анемии у пациента. В некоторых конкретных вариантах осуществления пациент имеет не требующую диализа хроническую болезнь почек (НТД-ХБП). В конкретном варианте осуществления соединения 1 сформулировано в виде состава 1 или состава 2.

В некоторых вариантах осуществления исходное значение определяют непосредственно перед первым введением соединения 1. В некоторых вариантах осуществления начальная суточная доза, вводимая пациентам, составляет 300 мг/день. В некоторых конкретных вариантах осуществления начальную суточную дозу вводят в форме двух таблеток по 150 мг каждая. В некоторых вариантах осуществления начальная суточная доза, вводимая пациентам, составляет 450 мг/день. В некоторых конкретных вариантах осуществления начальную суточную дозу вводят в форме трех таблеток по 150 мг каждая. В некоторых конкретных вариантах осуществления начальную суточную дозу вводят утром. В некоторых конкретных вариантах осуществления начальную суточную дозу вводят в период между 7 и 14 часами.

В некоторых вариантах осуществления суточную дозу соединения 1 не увеличивают чаще, чем один раз в 4 недели за период лечения. Снижение суточной дозы может происходить чаще, но следует избегать частой коррекции доз.

В некоторых вариантах осуществления, если Hgb не увеличился больше чем на 0,5 г/дл выше исходного значения после 4 недель лечения, суточную дозу соединения увеличивают на 150 мг/день. Суточную дозу увеличивают на 150 мг/день каждые 4 недели, пока уровень Hgb не превысит 10,0 г/дл (максимальная доза составляет 600 мг/день). В некоторых конкретных вариантах осуществления, если Hgb не увеличился больше чем на 0,5 г/дл выше исходного значения после 4 недель лечения суточной дозой соединения 1 пациента с НТД-ХБП, то суточную дозу соединения увеличивают на 150 мг/день. В некоторых конкретных вариантах осуществления суточную дозу соединения 1 увеличивают на 150 мг/день каждые 4 недели до тех пор, пока Hgb у пациента с НТД-ХБП не будет выше 10,0 г/дл (максимальная доза составляет 600 мг/день).

В некоторых вариантах осуществления, если Hgb быстро растет во время лечения (например, больше чем на 1,0 г/дл за любой 2-недельный период), суточную дозу снижают на 150 мг/день. В некоторых конкретных вариантах осуществления, если Hgb у пациента с НТД-ХБП быстро растет во время лечения суточной дозой соединения 1 (например, больше чем на 1,0 г/дл за любой 2-недельный период), суточную дозу снижают на 150 мг/день.

В некоторых вариантах осуществления, если Hgb падает ниже 10,0 г/дл, суточную дозу увеличивают на 150 мг/день. В некоторых конкретных вариантах осуществления, если Hgb у пациента с НТД-ХБП падает ниже 10,0 г/дл во время лечения дозой соединения 1, суточную дозу увеличивают на 150 мг/день.

В некоторых вариантах осуществления, если уровень Hgb превышает 11,0 г/дл, лечение прерывают до тех пор, пока Hgb не снизится до 10,5 г/дл или менее. После этого дозирование возобновляют с суточной дозой, сниженной на 150 мг/день. В некоторых конкретных вариантах осуществления, если уровень Hgb у пациента с НТД-ХБП превышает 11,0 г/дл, лечение соединением 1 прерывают до тех пор, пока Hgb не снизится до 10,5 г/дл или менее. После этого введение соединения 1 возобновляют с суточной дозой, сниженной на 150 мг/день.

В некоторых вариантах осуществления, если уровень Hgb превышает 12,0 г/дл, суточную дозу снижают на 150 мг. В некоторых вариантах осуществления, если уровень Hgb превышает 13,0 г/дл, лечение прерывают до тех пор, пока Hgb не снизится до 12,5 г/дл или менее. После этого дозирование возобнов-

ляют с суточной дозой, сниженной на 150 мг/день. В некоторых конкретных вариантах осуществления, если уровень Hgb у пациента с НТД-ХБП превышает 12,0 г/дл во время лечения суточной дозой соединения 1, дозу снижают на 150 мг/день. В некоторых конкретных вариантах осуществления, если уровень Hgb у пациента с НТД-ХБП превышает 13,0 г/дл, лечение соединением 1 прерывают до тех пор, пока Hgb не снизится до 12,5 г/дл или менее. После этого введение соединения 1 возобновляют с суточной дозой, сниженной на 150 мг/день.

В некоторых вариантах осуществления, если требуется коррекция доз для поддержания Hgb на желаемом уровне, суточную дозу корректируют на 150 мг/день. В некоторых конкретных вариантах осуществления, если требуется коррекция доз соединения 1 для поддержания Hgb у пациента с НТД-ХБП на желаемом уровне, суточную дозу корректируют на 150 мг/день.

В некоторых вариантах осуществления дозирование соединения 1 корректируют во время курса лечения пациента, как описано ниже. В некоторых конкретных вариантах осуществления суточную дозу корректируют для поддерживающей лечения анемии у пациента. В некоторых конкретных вариантах осуществления пациент имеет не требующую диализа хроническую болезнь почек (НТД-ХБП). В конкретном варианте осуществления соединения 1 сформулировано в виде состава 1 или состава 2.

В некоторых вариантах осуществления исходное значение определяют непосредственно перед первым введением соединения 1. В некоторых вариантах осуществления начальная суточная доза, вводимая пациентам, составляет 300 мг/день. В некоторых конкретных вариантах осуществления начальную суточную дозу вводят в форме двух таблеток по 150 мг каждая. В некоторых вариантах осуществления начальная суточная доза, вводимая пациентам, составляет 450 мг/день. В некоторых конкретных вариантах осуществления начальную суточную дозу вводят в форме трех таблеток по 150 мг каждая. В некоторых конкретных вариантах осуществления начальную суточную дозу вводят утром. В некоторых конкретных вариантах осуществления начальную суточную дозу вводят в период между 7 и 14 часами.

В некоторых вариантах осуществления суточную дозу соединения 1, вводимую в составе, как описано в разделе 5.3, не увеличивают чаще, чем один раз в 4 недели за период лечения. Снижение суточной дозы может происходить чаще, но следует избегать частой регуляции дозы.

В некоторых вариантах осуществления, если требуется регуляция дозы для поддержания Hgb на желаемом уровне, суточную дозу соединения корректируют на 150 мг/день (максимальная суточная доза составляет 600 мг/день). В некоторых конкретных вариантах осуществления, если требуется регуляция дозы для поддержания Hgb на желаемом уровне у пациента с НТД-ХБП, суточную дозу соединения 1 корректируют на 150 мг/день (максимальная доза составляет 600 мг/день).

В некоторых вариантах осуществления, если Hgb падает ниже 10,0 г/дл, суточную дозу увеличивают на 150 мг/день. В некоторых конкретных вариантах осуществления, если Hgb у пациента с НТД-ХБП падает ниже 10,0 г/дл во время лечения дозой соединения 1, суточную дозу увеличивают на 150 мг/день.

В некоторых вариантах осуществления, если уровень Hgb превышает 11,0 г/дл, лечение прерывают до тех пор, пока Hgb не снизится до 10,5 г/дл или менее. После этого дозирование возобновляют с суточной дозой, сниженной на 150 мг/день. В некоторых конкретных вариантах осуществления, если уровень Hgb у пациента с НТД-ХБП превышает 11,0 г/дл, лечение соединением 1 прерывают до тех пор, пока Hgb не снизится до 10,5 г/дл или менее. После этого введение соединения 1 возобновляют с суточной дозой, сниженной на 150 мг/день.

В некоторых вариантах осуществления, если уровень Hgb превышает 12,0 г/дл, суточную дозу снижают на 150 мг/день. В некоторых вариантах осуществления, если уровень Hgb превышает 13,0 г/дл, лечение прерывают до тех пор, пока Hgb не снизится до 12,5 г/дл или менее. После этого дозирование возобновляют с суточной дозой, сниженной на 150 мг/день. В некоторых конкретных вариантах осуществления, если уровень Hgb у пациента с НТД-ХБП превышает 12,0 г/дл во время лечения суточной дозой соединения 1, суточную дозу снижают на 150 мг/день. В некоторых конкретных вариантах осуществления, если уровень Hgb у пациента с НТД-ХБП превышает 13,0 г/дл, лечение соединением 1 прерывают до тех пор, пока Hgb не снизится до 12,5 г/дл или менее. После этого введение соединения 1 возобновляют с суточной дозой, сниженной на 150 мг/день.

В некоторых вариантах осуществления во время введения соединения, имеющего структуру формулы (I), формулы (II), формулы (III), формулы (IV) или формулы (V), или соединения, выбранного из соединения 1, соединения 2, соединения 3, соединения 4, соединения 5, соединения 6, соединения 7, соединения 8, соединения 9, соединения 10, соединения 11, соединения 12, соединения 13, метаболита 1 или метаболита 2 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата (в частности, {[5-(3-хлорфенил)-3-гидроксипиридин-2-карбонил]амино}уксусной кислоты или 2-(5-(3-фторфенил)-3-гидроксипиколинамидо)уксусной кислоты) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата, вводимого в составе, как описано в разделе 5.3, дозу не нужно увеличивать больше чем один раз каждые 4 недели, но снижать можно чаще, при этом избегая частой коррекции доз. В некоторых вариантах осуществления дозу можно скорректировать путем введения пациенту, страдающему анемией, начальной суточной дозы соединения, проводя первое измерение уровня гемоглобина у пациента и затем проводя второе измерение уровня гемоглобина у пациента через 4 недели после этого, и если Hgb не увеличился больше чем на 0,5 г/дл выше первого значения через 4 недели, тогда вводят скорректирован-

ную суточную дозу соединения, которая выше, чем начальная суточная доза, например отрегулированная доза, которая на 150 мг выше, чем начальная доза. В некоторых вариантах осуществления дозу можно дополнительно скорректировать, проводя 1, 2, 3, 4, 5 или более последующих измерений уровня гемоглобина у пациента, и если Hgb не увеличился больше чем на 0,5 г/дл выше предшествующего значения, тогда вводят пациенту суточную дозу соединения, которая выше, чем предшествующая суточная доза. В некоторых вариантах осуществления этот процесс регулирования продолжают, пока уровень Hgb не превысит 10,0 г/дл. В некоторых вариантах осуществления этот процесс регулирования продолжают, пока уровень Hgb не превысит 8,0 г/дл, 8,5 г/дл, 9,0 г/дл, 9,5 г/дл, 10,0 г/дл, 10,5 г/дл, 11,0 г/дл, 11,5 г/дл, 12,0 г/дл, 12,5 г/дл, 13,0 г/дл, 13,5 г/дл или 14,0 г/дл. В некоторых вариантах осуществления максимальная суточная доза соединения составляет 600 мг/день. В некоторых вариантах осуществления максимальная суточная доза соединения составляет 400 мг/день, 450 мг/день, 500 мг/день, 550 мг/день, 600 мг/день, 650 мг/день, 700 мг/день, 750 мг/день или 800 мг/день.

В некоторых вариантах осуществления дозу можно скорректировать путем введения пациенту, страдающему анемией, начальной суточной дозы соединения, имеющего структуру формулы (I), формулы (II), формулы (III), формулы (IV) или формулы (V), или соединения, выбранного из соединения 1, соединения 2, соединения 3, соединения 4, соединения 5, соединения 6, соединения 7, соединения 8, соединения 9, соединения 10, соединения 11, соединения 12, соединения 13, метаболита 1 или метаболита 2 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата (в частности, {[5-(3-хлорфенил)-3-гидроксипиридин-2-карбонил]амино}уксусной кислоты или 2-(5-(3-фторфенил)-3-гидроксипиридин-амидо)уксусной кислоты), вводимого в составе, как описано в разделе 5.3, проводя первое измерение уровня гемоглобина у пациента и затем проводя второе измерение уровня гемоглобина у пациента и, если Hgb быстро растет (например, больше чем на 1 г/дл за любой 2-недельный период), тогда вводят скорректированную суточную дозу соединения, которая ниже, чем начальная суточная доза, например отрегулированная доза, которая на 150 мг ниже, чем начальная доза.

В некоторых вариантах осуществления дозу можно скорректировать путем введения пациенту, страдающему анемией, начальной суточной дозы соединения, имеющего структуру формулы (I), формулы (II), формулы (III), формулы (IV) или формулы (V), или соединения, выбранного из соединения 1, соединения 2, соединения 3, соединения 4, соединения 5, соединения 6, соединения 7, соединения 8, соединения 9, соединения 10, соединения 11, соединения 12, соединения 13, метаболита 1 или метаболита 2 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата (в частности, {[5-(3-хлорфенил)-3-гидроксипиридин-2-карбонил]амино}уксусной кислоты или 2-(5-(3-фторфенил)-3-гидроксипиридин-амидо)уксусной кислоты), или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата, вводимого в составе, как описано в разделе 5.3, проводя первое измерение уровня гемоглобина у пациента и затем проводя второе измерение уровня гемоглобина у пациента, и, если уровень Hgb превышает 11,0 г/дл, тогда введение скорректированной суточной дозы соединения, которая ниже, чем начальная суточная доза. В некоторых вариантах осуществления дозу можно скорректировать путем введения пациенту, страдающему анемией, начальной суточной дозы соединения, проводя первое измерение уровня гемоглобина у пациента и затем проводя второе измерение уровня гемоглобина у пациента, и, если уровень Hgb превышает 11,0 г/дл, тогда прерывание введения суточной дозы, пока Hgb не снизится до 10,5 г/дл или менее, затем возобновление лечения путем введения регулируемой суточной дозы соединения, которая ниже первоначальной суточной дозы. В некоторых вариантах осуществления скорректированная суточная доза соединения составляет 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550 или 600 мг. В некоторых вариантах осуществления скорректированная суточная доза в 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5 или 5 раз выше, чем начальная доза. В некоторых вариантах осуществления начальная доза в 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5 или 5 раз выше, чем скорректированная доза.

В некоторых вариантах осуществления дозу можно скорректировать путем введения пациенту, страдающему анемией, начальной суточной дозы соединения, имеющего структуру формулы (I), формулы (II), формулы (III), формулы (IV) или формулы (V), или соединения, выбранного из соединения 1, соединения 2, соединения 3, соединения 4, соединения 5, соединения 6, соединения 7, соединения 8, соединения 9, соединения 10, соединения 11, соединения 12, соединения 13, метаболита 1 или метаболита 2 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата (в частности, {[5-(3-хлорфенил)-3-гидроксипиридин-2-карбонил]амино}уксусной кислоты или 2-(5-(3-фторфенил)-3-гидроксипиридин-амидо)уксусной кислоты), или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата, вводимой в составе, как описано в разделе 5.3, проводя первое измерение уровня гемоглобина у пациента и затем проводя второе измерение уровня гемоглобина у пациента, и, если уровень Hgb превышает 12,0 г/дл, тогда введение скорректированной суточной дозы соединения, которая ниже, чем начальная суточная доза. В некоторых вариантах осуществления дозу можно скорректировать путем введения пациенту, страдающему анемией, начальной суточной дозы соединения, проводя первое измерение уровня гемоглобина у пациента и затем проводя второе измерение уровня гемоглобина у пациента, и, если уровень Hgb превышает 13,0 г/дл, тогда прерывание введения суточной дозы, пока Hgb снизится до 12,5 г/дл или менее, затем возобновление лечения путем введения регулируемой суточной дозы соединения, которая ниже первоначальной суточной дозы. В некоторых вариантах осуществления скорректированная суточ-

ная доза составляет 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550 или 600 мг. В некоторых вариантах осуществления скорректированная суточная доза в 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5 или 5 раз выше, чем начальная доза. В некоторых вариантах осуществления начальная доза в 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5 или 5 раз выше, чем скорректированная доза.

#### 5.7.4. Суточные дозы

В некоторых вариантах осуществления суточную дозу соединения, имеющего структуру формулы (I), формулы (II), формулы (III), формулы (IV) или формулы (V), или соединения, выбранного из соединения 1, соединения 2, соединения 3, соединения 4, соединения 5, соединения 6, соединения 7, соединения 8, соединения 9, соединения 10, соединения 11, соединения 12, соединения 13, метаболита 1 или метаболита 2 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата (в частности, {[5-(3-хлорфенил)-3-гидроксипиридин-2-карбонил]амино}уксусной кислоты или 2-(5-(3-фторфенил)-3-гидроксипиколинамидо)уксусной кислоты), можно увеличить после определенного периода времени, начиная с дня, когда пациенту назначают суточную дозу соединения. В некоторых вариантах осуществления период времени составляет от приблизительно одной недели до приблизительно восьми недель, например от приблизительно двух недель до приблизительно семи недель, от приблизительно трех недель до приблизительно шести недель или приблизительно четырех недель. В некоторых конкретных вариантах осуществления соединение вводят в составе, как описано в разделе 5.3.

В некоторых вариантах осуществления суточную дозу соединения, имеющего структуру формулы (I), формулы (II), формулы (III), формулы (IV) или формулы (V), или соединения, выбранного из соединения 1, соединения 2, соединения 3, соединения 4, соединения 5, соединения 6, соединения 7, соединения 8, соединения 9, соединения 10, соединения 11, соединения 12, соединения 13, метаболита 1 или метаболита 2 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата (в частности, {[5-(3-хлорфенил)-3-гидроксипиридин-2-карбонил]амино}уксусной кислоты или 2-(5-(3-фторфенил)-3-гидроксипиколинамидо)уксусной кислоты), можно скорректировать один раз в течение определенного периода времени. В некоторых вариантах осуществления период времени составляет от приблизительно одной недели до приблизительно восьми недель, например от приблизительно двух недель до приблизительно семи недель, от приблизительно трех недель до приблизительно шести недель или приблизительно четырех недель. В некоторых конкретных вариантах осуществления соединение вводят в составе, как описано в разделе 5.3.

В некоторых вариантах осуществления суточную дозу соединения, имеющего структуру формулы (I), формулы (II), формулы (III), формулы (IV) или формулы (V), или соединения, выбранного из соединения 1, соединения 2, соединения 3, соединения 4, соединения 5, соединения 6, соединения 7, соединения 8, соединения 9, соединения 10, соединения 11, соединения 12, соединения 13, метаболита 1 или метаболита 2 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата (в частности, {[5-(3-хлорфенил)-3-гидроксипиридин-2-карбонил]амино}уксусной кислоты или 2-(5-(3-фторфенил)-3-гидроксипиколинамидо)уксусной кислоты), не увеличивают, если уровень гемоглобина увеличился на больше чем 1,2 г/дл по сравнению с исходным уровнем гемоглобина. В некоторых конкретных вариантах осуществления соединение вводят в составе, как описано в разделе 5.3.

#### 5.7.5. Дозирование и способы лечения анемии

В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлены способы для лечения анемии, такой как анемия, вызванная не требующей диализа хронической болезнью почек, включающие введение пациенту, страдающему анемией, суточной дозы соединения, которое представляет собой соединение, имеющее структуру формулы (I), формулы (II), формулы (III), формулы (IV) или формулы (V) или соединения, выбранного из соединения 1, соединения 2, соединения 3, соединения 4, соединения 5, соединения 6, соединения 7, соединения 8, соединения 9, соединения 10, соединения 11, соединения 12, соединения 13, метаболита 1 или метаболита 2 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата (в частности, {[5-(3-хлорфенил)-3-гидроксипиридин-2-карбонил]амино}уксусной кислоты или 2-(5-(3-фторфенил)-3-гидроксипиколинамидо)уксусной кислоты); измерение уровня гемоглобина у пациента после введения суточной дозы соединения, затем снова через некоторое время, при этом, когда уровень гемоглобина у пациента составляет меньше чем приблизительно 10,0 г/дл, и уровень гемоглобина снизился на меньше чем приблизительно 0,5 г/дл по сравнению с уровнем, измеренным в более ранний период времени; или когда уровень гемоглобина у пациента составляет меньше чем приблизительно 10,0 г/дл, и уровень гемоглобина изменился на величину вплоть до приблизительно 0,4 г/дл по сравнению с уровнем, измеренным в более ранний период времени; или когда уровень гемоглобина у пациента между приблизительно 10,0 и приблизительно 10,9 г/дл, и уровень гемоглобина снизился на меньше чем приблизительно 0,5 г/дл по сравнению с уровнем, измеренным в более ранний период времени; введение скорректированной суточной дозы соединения, которая примерно на 150 мг больше, чем суточная доза. В некоторых таких вариантах осуществления соединение вводят один раз в сутки, и его можно вводить перорально. В некоторых вариантах осуществления суточная доза составляет приблизительно 450 мг, таким образом, когда суточную дозу увеличивают на приблизительно 150 мг, скорректированная суточная доза составляет приблизительно 600 мг. В некоторых вариантах осуществления, период времени составляет от приблизительно одной недели до приблизительно восьми недель, например от приблизи-

тельно двух недель до приблизительно семи недель, от приблизительно трех недель до приблизительно шести недель или приблизительно четырех недель. В некоторых вариантах осуществления суточную дозу можно увеличить или уменьшить на приблизительно 75 мг, приблизительно 100 мг, приблизительно 125 мг, приблизительно 150 мг, приблизительно 175 мг, приблизительно 200 мг, приблизительно 225 мг, приблизительно 250 мг, приблизительно 275 мг или приблизительно 300 мг. В некоторых вариантах осуществления суточную дозу можно увеличить или уменьшить на величину между приблизительно 75 и 300 мг, приблизительно 100 и приблизительно 300 мг, приблизительно 125 и приблизительно 300 мг, приблизительно 150 и приблизительно 300 мг, приблизительно 175 и приблизительно 300 мг, приблизительно 200 и приблизительно 300 мг, приблизительно 225 и приблизительно 300 мг, приблизительно 250 и приблизительно 300 мг или приблизительно 275 и приблизительно 300 мг. В некоторых вариантах осуществления суточную дозу можно увеличить или уменьшить на величину между приблизительно 75 и приблизительно 250 мг, приблизительно 100 и приблизительно 225 мг или приблизительно 125 и приблизительно 200 мг. В некоторых вариантах осуществления скорректированная суточная доза не превышает 600 или 750 мг. В некоторых конкретных вариантах осуществления дозу вводят в составе, как описано в разделе 5.3.

В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлены способы для лечения анемии, такой как анемия, вызванная не требующей диализа хронической болезнью почек, включающие введение пациенту, страдающему анемией, суточной дозы соединения, которое представляет собой соединение, имеющее структуру формулы (I), формулы (II), формулы (III), формулы (IV) или формулы (V) или соединения, выбранного из соединения 1, соединения 2, соединения 3, соединения 4, соединения 5, соединения 6, соединения 7, соединения 8, соединения 9, соединения 10, соединения 11, соединения 12, соединения 13, метаболита 1 или метаболита 2 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата (в частности, {[5-(3-хлорфенил)-3-гидроксипиридин-2-карбонил]амино}уксусную кислоту); измерение уровня гемоглобина у пациента после введения суточной дозы соединения, затем снова через некоторое время, при этом, когда уровень гемоглобина у пациента составляет меньше чем приблизительно 10,0 г/дл, и уровень гемоглобина увеличился на больше чем приблизительно 1,5 г/дл по сравнению с уровнем, измеренным в более ранний период времени; или когда уровень гемоглобина у пациента между приблизительно 10,0 и приблизительно 10,9 г/дл, и уровень гемоглобина увеличился на больше чем приблизительно 1,5 г/дл по сравнению с уровнем, измеренным в более ранний период времени; или когда уровень гемоглобина у пациента между приблизительно 11,0 и приблизительно 12,2 г/дл, и уровень гемоглобина увеличился на величину между приблизительно 1,0 и приблизительно 1,4 г/дл по сравнению с уровнем, измеренным в более ранний период времени; или когда уровень гемоглобина у пациента между приблизительно 12,3 и приблизительно 12,9 г/дл, и уровень гемоглобина снизился примерно до 0,4 г/дл или увеличился на до приблизительно 0,4 г/дл по сравнению с уровнем, измеренным в более ранний период времени; или когда уровень гемоглобина у пациента между приблизительно 12,3 и приблизительно 12,9 г/дл, и уровень гемоглобина увеличился примерно на 0,5 до приблизительно 0,9 г/дл по сравнению с уровнем, измеренным в более ранний период времени, введение скорректированной суточной дозы соединения, которая на 150 мг меньше чем суточная доза. В некоторых вариантах осуществления соединения вводят один раз в сутки, и его можно вводить перорально. В некоторых вариантах осуществления суточная доза составляет приблизительно 450 мг, таким образом, когда суточную дозу уменьшают примерно на 150 мг, скорректированная суточная доза составляет приблизительно 300 мг. В некоторых вариантах осуществления период времени составляет от приблизительно одной недели до приблизительно восьми недель, например от приблизительно двух недель до приблизительно семи недель, от приблизительно трех недель до приблизительно шести недель или приблизительно четырех недель. В некоторых вариантах осуществления суточную дозу можно увеличить или уменьшить примерно на 75 мг, приблизительно 100 мг, приблизительно 125 мг, приблизительно 150 мг, приблизительно 175 мг, приблизительно 200 мг, приблизительно 225 мг, приблизительно 250 мг, приблизительно 275 мг или приблизительно 300 мг. В некоторых вариантах осуществления суточную дозу можно увеличить или уменьшить на величину между приблизительно 75 и 300 мг, приблизительно 100 и приблизительно 300 мг, приблизительно 125 и приблизительно 300 мг, приблизительно 150 и приблизительно 300 мг, приблизительно 175 и приблизительно 300 мг, приблизительно 200 и приблизительно 300 мг, приблизительно 225 и приблизительно 300 мг, приблизительно 250 и приблизительно 300 мг или приблизительно 275 и приблизительно 300 мг. В некоторых вариантах осуществления суточную дозу можно увеличить или уменьшить на величину между приблизительно 75 и приблизительно 250 мг, приблизительно 100 и приблизительно 225 мг или приблизительно 125 и приблизительно 200 мг. В некоторых вариантах осуществления скорректированная суточная доза не превышает 600 мг или 750 мг. В некоторых конкретных вариантах осуществления дозу вводят в составе, как описано в разделе 5.3.

В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлены способы лечения анемии, такой как анемия, вызванная не требующей диализа хронической болезнью почек, включающие введение пациенту, страдающему анемией, суточной дозы соединения, которое представляет собой соединение, имеющее структуру формулы (I), формулы (II), формулы (III), формулы (IV) или формулы (V) или соединения, выбранного из соединения 1, соединения 2, соединения 3, соединения 4, соединения 5, соеди-

нения 6, соединения 7, соединения 8, соединения 9, соединения 10, соединения 11, соединения 12, соединения 13, метаболита 1 или метаболита 2 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата (в частности, {[5-(3-хлорфенил)-3-гидроксипиридин-2-карбонил]амино}уксусной кислоты или 2-(5-(3-фторфенил)-3-гидроксипиколинамидо)уксусной кислоты); измерение уровня гемоглобина у пациента после введения суточной дозы соединения, затем снова через некоторое время, при этом, когда уровень гемоглобина у пациента между приблизительно 11,0 и приблизительно 12,2 г/дл, и уровень гемоглобина увеличился на больше чем приблизительно 1,5 г/дл по сравнению с уровнем, измеренным в более ранний период времени; или когда уровень гемоглобина у пациента между приблизительно 12,3 и приблизительно 12,9 г/дл, и уровень гемоглобина увеличился на величину между приблизительно 1,0 и приблизительно 1,4 г/дл по сравнению с уровнем, измеренным в более ранний период времени; или когда уровень гемоглобина у пациента между приблизительно 12,3 и приблизительно 12,9 г/дл, и уровень гемоглобина увеличился на больше чем приблизительно 1,5 г/дл по сравнению с уровнем, измеренным в более ранний период времени, введение скорректированной суточной дозы соединения, которая примерно на 300 мг меньше, чем суточная доза. В некоторых вариантах осуществления соединения вводят один раз в сутки, и и его можно вводить перорально. В некоторых вариантах осуществления суточная доза составляет 450 мг, таким образом, когда начальную суточную дозу снижают примерно на 300 мг, скорректированная суточная доза составляет приблизительно 150 мг. В некоторых вариантах осуществления период времени составляет от приблизительно одной недели до приблизительно восьми недель, например от приблизительно двух недель до приблизительно семи недель, от приблизительно трех недель до приблизительно шести недель или приблизительно четырех недель. В некоторых вариантах осуществления суточную дозу можно увеличить или уменьшить на приблизительно 75 мг, приблизительно 100 мг, приблизительно 125 мг, приблизительно 150 мг, приблизительно 175 мг, приблизительно 200 мг, приблизительно 225 мг, приблизительно 250 мг, приблизительно 275 мг или приблизительно 300 мг. В некоторых вариантах осуществления суточную дозу можно увеличить или уменьшить на величину между приблизительно 75 и 300 мг, приблизительно 100 и приблизительно 300 мг, приблизительно 125 и приблизительно 300 мг, приблизительно 150 и приблизительно 300 мг, приблизительно 175 и приблизительно 300 мг, приблизительно 200 и приблизительно 300 мг, приблизительно 225 и приблизительно 300 мг, приблизительно 250 и приблизительно 300 мг или приблизительно 275 и приблизительно 300 мг. В некоторых вариантах осуществления суточную дозу можно увеличить или уменьшить на величину между приблизительно 75 и приблизительно 250 мг, приблизительно 100 и приблизительно 225 мг или приблизительно 125 и приблизительно 200 мг. В некоторых вариантах осуществления скорректированная суточная доза не превышает 600 мг или 750 мг. В некоторых конкретных вариантах осуществления дозу вводят в составе, как описано в разделе 5.3.

В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлены способы для лечения анемии, связанной с ХБП, у подвергаемого гемодиализу пациента, как описано в разделе 5.4, где указанный способ включает введение пациенту фармацевтически эффективного количества соединения, имеющего структуру формулы (I), формулы (II), формулы (III), формулы (IV) или формулы (V), или соединения, выбранного из соединения 1, соединения 2, соединения 3, соединения 4, соединения 5, соединения 6, соединения 7, соединения 8, соединения 9, соединения 10, соединения 11, соединения 12, соединения 13, метаболита 1 или метаболита 2, примерно за 8 ч, 7, 6, 5, 4, 3, 2 или 1 ч или приблизительно 7-8 ч, 6-7 ч, 5-6 ч, 4-5 ч, 3-4 ч, 2-3 ч, 1-2 ч или до приблизительно 1 ч перед началом сеанса гемодиализа. В некоторых конкретных вариантах осуществления соединение вводят в составе, как описано в разделе 5.3.

В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлены способы для лечения анемии, связанной с ХБП, у подвергаемого гемодиализу пациента, как описано в разделе 5.4, где указанный способ включает введение пациенту фармацевтически эффективного количества соединения, имеющего структуру формулы (I), формулы (II), формулы (III), формулы (IV) или формулы (V), или соединения, выбранного из соединения 1, соединения 2, соединения 3, соединения 4, соединения 5, соединения 6, соединения 7, соединения 8, соединения 9, соединения 10, соединения 11, соединения 12, соединения 13, метаболита 1 или метаболита 2, два раза в неделю, три раза в неделю, четыре раза в неделю, пять раз в неделю, шесть раз в неделю, каждый день, раз в две недели, раз в три недели, раз в четыре недели или раз в два месяца или один раз в три месяца. В некоторых конкретных вариантах осуществления соединение вводят в составе, как описано в разделе 5.3.

В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлены способы для лечения анемии, связанной с ХБП, у подвергаемого гемодиализу пациента, как описано в разделе 5.4, где указанный способ включает введение пациенту фармацевтически эффективного количества соединения, имеющего структуру формулы (I), формулы (II), формулы (III), формулы (IV) или формулы (V), или соединения, выбранного из соединения 1, соединения 2, соединения 3, соединения 4, соединения 5, соединения 6, соединения 7, соединения 8, соединения 9, соединения 10, соединения 11, соединения 12, соединения 13, метаболита 1 или метаболита 2, примерно через 8 ч, 7, 6, 5, 4, 3, 2 или 1 ч или приблизительно 7-8 ч, 6-7 ч, 5-6 ч, 4-5 ч, 3-4 ч, 2-3 ч, 1-2 ч или до приблизительно 1 ч после завершения сеанса гемодиализа. В некоторых конкретных вариантах осуществления соединение вводят в составе, как описано в разделе 5.3.

В некоторых вариантах осуществления способ, представленный в настоящей заявке, дополнительно

включает стадию мониторинга, на которой определяют концентрацию в сыворотке метаболита соединения, имеющего структуру формулы (I), формулы (II), формулы (III), формулы (IV) или формулы (V), или соединения, выбранного из соединения 1, соединения 2, соединения 3, соединения 4, соединения 5, соединения 6, соединения 7, соединения 8, соединения 9, соединения 10, соединения 11, соединения 12, соединения 13, метаболита 1 или метаболита 2. В более конкретных вариантах осуществления определяют концентрацию в сыворотке фенольного-глюкуронида и/или ацил-глюкуронида соединения, имеющего структуру формулы (I), формулы (II), формулы (III), формулы (IV) или формулы (V), или соединения, выбранного из соединения 1, соединения 2, соединения 3, соединения 4, соединения 5, соединения 6, соединения 7, соединения 8, соединения 9, соединения 10, соединения 11, соединения 12, соединения 13, метаболита 1 или метаболита 2. В еще более конкретных вариантах осуществления определяют концентрацию в сыворотке фенольного-глюкуронида и/или ацил-глюкуронида соединения 1, т.е. метаболита 1 или метаболита 2. В некоторых еще более конкретных вариантах осуществления суточную дозу регулируют в соответствии с концентрацией метаболита в сыворотке крови. В некоторых конкретных вариантах осуществления дозу вводят в составе, как описано в разделе 5.3.

### 5.8. Комбинированная терапия

В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлены способы для лечения у пациента анемии, такой как анемия, вызванная хронической болезнью почек, как описано в разделе 5.4, включающие введение соединения, имеющего структуру формулы (I), формулы (II), формулы (III), формулы (IV) или формулы (V), или соединения, выбранного из соединения 1, соединения 2, соединения 3, соединения 4, соединения 5, соединения 6, соединения 7, соединения 8, соединения 9, соединения 10, соединения 11, соединения 12, соединения 13, метаболита 1 или метаболита 2 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата (в частности, {[5-(3-хлорфенил)-3-гидроксипиридин-2-карбонил]амино}уксусной кислоты или 2-(5-(3-фторфенил)-3-гидроксипиколинамидо)уксусной кислоты), в составе, описанном в настоящей заявке в разделе 5.3, в комбинации с другим лекарственным средством. Такая комбинированная терапия может быть достигнута путем одновременного, последовательного или раздельного дозирования отдельных компонентов лечения. Кроме того, при введении в качестве компонента такой комбинированной терапии соединение, имеющее структуру формулы (I), формулы (II), формулы (III), формулы (IV) или формулы (V) или соединение, выбранное из соединения 1, соединения 2, соединения 3, соединения 4, соединения 5, соединения 6, соединения 7, соединения 8, соединения 9, соединения 10, соединения 11, соединения 12, соединения 13, метаболита 1 или метаболита 2 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата (в частности, {[5-(3-хлорфенил)-3-гидроксипиридин-2-карбонил]амино}уксусной кислоты или 2-(5-(3-фторфенил)-3-гидроксипиколинамидо)уксусной кислоты), в составе, описанном в настоящей заявке в разделе 5.3, и другое лекарственное средство могут быть синергичными, таким образом, суточная доза одного или обоих компонентов может быть уменьшена по сравнению с дозой любого компонента, который обычно вводят в качестве монотерапии. Альтернативно, при введении в качестве компонента такой комбинированной терапии, соединение, имеющее структуру формулы (I), формулы (II), формулы (III), формулы (IV) или формулы (V), или соединение, выбранное из соединения 1, соединения 2, соединения 3, соединения 4, соединения 5, соединения 6, соединения 7, соединения 8, соединения 9, соединения 10, соединения 11, соединения 12, соединения 13, метаболита 1 или метаболита 2 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата (в частности, {[5-(3-хлорфенил)-3-гидроксипиридин-2-карбонил]амино}уксусной кислоты или 2-(5-(3-фторфенил)-3-гидроксипиколинамидо)уксусной кислоты), в составе, описанном в настоящей заявке в разделе 5.3, и другое лекарственное средство могут быть аддитивными, таким образом, суточная доза каждого из компонентов аналогична или равна дозе любого компонента, который обычно вводят в качестве монотерапии.

В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлены способы для лечения у пациента, как описано в разделе 5.4, нетяжелой анемии, вызванной хронической болезнью почек; анемии, вызванной не требующей диализа хронической болезнью почек; нетяжелой анемии, вызванной застойной сердечной недостаточностью, и идиопатической анемии, связанной с возрастными изменениями, включающие введение пациенту, страдающему анемией, суточной дозы ингибитора HIF-пролилгидроксилазы или стабилизатора HIF- $\alpha$ , такого как соединение, имеющее структуру формулы (I), формулы (II), формулы (III), формулы (IV) или формулы (V), или соединение, выбранное из соединения 1, соединения 2, соединения 3, соединения 4, соединения 5, соединения 6, соединения 7, соединения 8, соединения 9, соединения 10, соединения 11, соединения 12, соединения 13, метаболита 1 или метаболита 2 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата (в частности, соединения, раскрытого в настоящей заявке, такого как соединение 1), в составе, описанном в настоящей заявке в разделе 5.3, где соединение вводят непрерывно и/или без ограничения по времени, и где соединение вводят с другим лекарственным средством.

В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлены способы для лечения у пациента анемии, как описано в разделе 5.4, такой как анемия, вызванная хронической болезнью почек, включающие введение соединения, имеющего структуру формулы (I), формулы (II), формулы (III), формулы (IV) или формулы (V), или соединения, выбранного из соединения 1, соединения 2, соединения 3,

соединения 4, соединения 5, соединения 6, соединения 7, соединения 8, соединения 9, соединения 10, соединения 11, соединения 12, соединения 13, метаболита 1 или метаболита 2 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата (в частности, {[5-(3-хлорфенил)-3-гидроксипиридин-2-карбонил]амино}уксусной кислоты или 2-(5-(3-фторфенил)-3-гидроксипиколинамидо)уксусной кислоты), в составе, описанном в настоящей заявке в разделе 5.3, Error! Reference source not found. пациенту, страдающему анемией, где соединение необязательно вводят в комбинации с препаратом железа, таким как сульфат железа, глюконат железа или fumarat железа. В некоторых таких вариантах осуществления препарат железа вводят по меньшей мере через один час, по меньшей мере через два часа, по меньшей мере через три часа, по меньшей мере через четыре часа или даже по меньшей мере через шесть часов после введения соединения. В некоторых вариантах осуществления препарат железа вводят в таком количестве, чтобы поддерживать ферритин на уровне между приблизительно 50 и приблизительно 300 нг/мл. В некоторых вариантах осуществления препарат железа вводят перорально в суточной дозе по меньшей мере приблизительно 50 мг элементарного железа. В некоторых вариантах осуществления, препарат железа вводят перорально в дозировке приблизительно 50 мг элементарного железа. В некоторых вариантах осуществления, препарат железа вводят внутривенно. В некоторых вариантах осуществления препарат железа вводят непрерывно и/или без ограничения по времени, например в течение более 42 дней подряд. В некоторых альтернативных вариантах осуществления препарат железа вводят по мере необходимости так, чтобы поддерживать ферритин на уровне между приблизительно 50 и приблизительно 300 нг/мл. В некоторых таких вариантах осуществления суточная доза соединения составляет приблизительно 150 мг, приблизительно 300 мг, приблизительно 450 мг, приблизительно 600 мг или приблизительно 750 мг соединения, имеющего структуру формулы (I), формулы (II), формулы (III), формулы (IV) или формулы (V), или соединения, выбранного из соединения 1, соединения 2, соединения 3, соединения 4, соединения 5, соединения 6, соединения 7, соединения 8, соединения 9, соединения 10, соединения 11, соединения 12, соединения 13, метаболита 1 или метаболита 2 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата (в частности, {[5-(3-хлорфенил)-3-гидроксипиридин-2-карбонил]амино}уксусной кислоты или 2-(5-(3-фторфенил)-3-гидроксипиколинамидо)уксусной кислоты), в составе, описанном в настоящей заявке в разделе 5.3. В некоторых таких вариантах осуществления суточная доза составляет приблизительно 150 мг, приблизительно 300 мг, приблизительно 450 мг или приблизительно 600 мг. Такие суточные дозы можно вводить перорально один раз в сутки, два раза в сутки или три раза в сутки, предпочтительно один раз в сутки.

В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлены способы для лечения у пациента анемии, как описано в разделе 5.4, такой как анемия, вызванная хронической болезнью почек, включающие введение соединения, имеющего структуру формулы (I), формулы (II), формулы (III), формулы (IV) или формулы (V), или соединения, выбранного из соединения 1, соединения 2, соединения 3, соединения 4, соединения 5, соединения 6, соединения 7, соединения 8, соединения 9, соединения 10, соединения 11, соединения 12, соединения 13, метаболита 1 или метаболита 2 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата (в частности, {[5-(3-хлорфенил)-3-гидроксипиридин-2-карбонил]амино}уксусной кислоты или 2-(5-(3-фторфенил)-3-гидроксипиколинамидо)уксусной кислоты), в составе, описанном в настоящей заявке в разделе 5.3, Error! Reference source not found. страдающему анемией пациенту, как описано в разделе 5.4, где соединение необязательно вводят в комбинации со средством, стимулирующим эритропоэз (ESA), таким как миметик эритропоэтина. В некоторых таких вариантах осуществления ESA представляет собой rhEPO продукт, включая, но не ограничиваясь этим, эпоэтин  $\alpha$ , эпоэтин  $\beta$ , дарбэпоэтин или пегинесатид. В некоторых таких вариантах осуществления ESA вводят в качестве резервной терапии. В некоторых альтернативных вариантах осуществления ESA вводят непрерывно и/или без ограничения по времени, например в течение более 42 дней подряд. В некоторых таких вариантах осуществления суточная доза составляет приблизительно 150 мг, приблизительно 300 мг, приблизительно 450 мг, приблизительно 600 мг или приблизительно 750 мг соединения, имеющего структуру формулы (I), формулы (II), формулы (III), формулы (IV) или формулы (V), или соединения, выбранного из соединения 1, соединения 2, соединения 3, соединения 4, соединения 5, соединения 6, соединения 7, соединения 8, соединения 9, соединения 10, соединения 11, соединения 12, соединения 13, метаболита 1 или метаболита 2 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата (в частности, {[5-(3-хлорфенил)-3-гидроксипиридин-2-карбонил]амино}уксусной кислоты или 2-(5-(3-фторфенил)-3-гидроксипиколинамидо)уксусной кислоты), в составе, описанном в настоящей заявке в разделе 5.3. В некоторых таких вариантах осуществления суточная доза составляет приблизительно 150 мг, приблизительно 300 мг, приблизительно 450 мг или приблизительно 600 мг. Такие суточные дозы можно вводить перорально один раз в сутки, два раза в сутки или три раза в сутки, предпочтительно один раз в сутки.

## 6. Примеры

6.1. Пример 1. Соединение 1 для коррекции анемии у субъектов с не требующей диализа хронической болезнью почек.

Этот пример описывает рандомизированное открытое, контролируемое активным препаратом срав-

нения исследование 3 фазы для оценки эффективности и безопасности перорального соединения 1 для коррекции анемии у субъектов с не требующей диализа хронической болезнью почек (НТД-ХБП) у примерно 1000 субъектов. Эффективность и безопасность соединения 1 сравнивают с дарбэпоэтином  $\alpha$  для коррекции и поддержания гемоглобина (Hgb) у субъектов с анемией вследствие НТД-ХБП.

Исследуемая популяция состоит из субъектов возраста  $\geq 18$  лет с НТД-ХБП, оцененная скорость клубочковой фильтрации (eGFR)  $\leq 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и гемоглобин (Hgb)  $< 10,0$  г/дл, которых не лечат средством, стимулирующим эритропоэз (ESA).

После периода скрининга, продолжающегося до 4 недель, субъектов, которые соответствуют всем критериям включения и никаким критериям исключения, описанным ниже, рандомизированно делят на группы введения 1:1 соединения 1 или дарбэпоэтина  $\alpha$ . Рандомизация стратифицирована по географическому региону (США [US] vs. Европейский Союз [EU] vs. Остальные страны мира [ROW]).

Застойной сердечной недостаточности (CHF), классифицированной New York Heart Association, класса 0 или I vs II или III.

Hgb при включении в исследование ( $< 9,5$  vs  $\geq 9,5$  г/дл). После рандомизации исследование включает 4 периода:

период коррекции (недели 0-23): начальный период исследуемого лечения для коррекции Hgb;  
поддерживающий период (недели 2 4-52): период исследуемого лечения, в течение которого эффективность оценивают (первичный период оценки: недели 24-36; вторичный период оценки: недели 40-52);  
длительный период лечения (недели 53-окончание лечения), продолжение исследуемого лечения для оценки долговременной безопасности;

период последующего наблюдения (окончание лечения+4 недели): визит после окончания лечения (либо лично, либо по телефону) для оценки безопасности.

Расчетное время для полного набора примерно 1000 рандомизированных субъектов составляет 20 месяцев, и ожидаемая средняя продолжительность последующего периода наблюдения 1,8 года. Все субъекты остаются в исследовании примерно до тех пор, пока не возникнет 631 значительных сердечно-сосудистых осложнений (MACE) в целом в 2 отдельных НТД-ХБП исследованиях, в этот момент субъектам назначают заключительный визит, и исследование завершается. Сайты уведомляются о дате окончания глобального исследования примерно за 3 месяца до завершения исследования (на основании роста случаев MACE в целом для 2 исследований), и затем они информируют активных субъектов о дате окончания глобального исследования.

Выбор и исключение субъектов.

Субъектов выбирают для исследования на основании следующих критериев включения и исключения.

Критерии включения. субъекты должны соответствовать всем следующим критериям включения, чтобы быть подходящими для участия в исследовании.

1. Возраст больше 18 лет, включительно;
2. Диагноз хронической болезни почек с оцененной скоростью клубочковой фильтрации (eGFR)  $\leq 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> при скрининговом визите, с применением 2009 Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) формулы определения креатинина при скрининге, и не предполагается начинать диализ в течение 6 месяцев после скрининга;
3. Среднее значение Hgb при скрининге  $< 10,0$  г/дл, определенное на основании среднего от 2 Hgb значений, измеренных центральной лабораторией во время скрининга;
4. Сывороточный ферритин  $\geq 100$  нг/мл с насыщением трансферрина (TSAT)  $\geq 20\%$  во время скрининга;
5. Фолат и витамин B<sub>12</sub>  $\geq$  нижней границы нормы во время скрининга;
6. Понимание процедур и требований исследования и предоставление письменного информированного согласия и разрешения для раскрытия закрытой медицинской информации.

Критерии исключения. субъекты, имеющие одно из следующих, не считаются подходящими для участия в исследовании:

1. Анемия, вызванная причиной иной, чем ХБП, или субъекты с активным кровотечением или недавней кровопотерей;
2. Субъекты с серповидноклеточной анемией, миелодиспластическими синдромами, фиброзом костного мозга, гемобластозом, миеломой, гемолитической анемией, талассемией или парциальной красноклеточной аплазией костного мозга;
3. Трансфузия эритроцитов (RBC) в течение 4 недель до или во время скрининга;
4. Внутривенное (в/в) введение железа в течение 4 недель до скрининга;
5. Любой ESA (например, рекомбинантный человеческий эритропоэтин [rhEPO] или дарбэпоэтин альфа) в течение 6 недель до скрининга;
6. Аспартат-аминотрансфераза (AST)/сывороточная глутамат-оксалоацетаттрансаминаза (SGOT), аланин-аминотрансфераза (ALT)/сывороточная глутамат-пируваттрансаминаза (SGPT) или общий билирубин  $> 2,0 \times$  верхней границы нормы (ULN) при скрининге. Субъекты, имеющие в анамнезе синдром

Жильбера, не исключаются;

7. Неконтролируемая гипертензия (подтвержденное диастолическое артериальное давление  $>110$  мм рт.ст. или систолическое артериальное давление  $>180$  мм рт.ст.) при скрининге;

8. Тяжелая сердечная недостаточность при скрининге (New York Heart Association класс IV);

9. Острый коронарный синдром (госпитализация по причине нестабильной стенокардии или инфаркта миокарда), срочная коронарная реваскуляризация, госпитализация по причине CHF или инсульта в течение 12 недель до скрининга;

10. В анамнезе активное развитие злокачественности в течение 2 лет до скрининга, за исключением выздоровления после резекции базально-клеточной карциномы кожи, плоскоклеточной карциномы кожи, карциномы шейки матки *in situ* или резецированных доброкачественных полипов толстой кишки;

11. В анамнезе тромбоз глубоких вен (DVT) или эмболия легких (PE), требующие активного лечения, в течение 8 недель до скрининга;

12. В анамнезе гемосидероз или гемохроматоз;

13. В анамнезе предшествующая трансплантация органов или плановая трансплантация органов (субъекты в листе ожидания на пересадку почки не исключаются) или предшествующая трансплантация стволовых клеток или костного мозга (трансплантация роговицы не исключается);

14. Применение исследуемого лекарственного препарата или участие в исследовании в течение 30 дней или 5 периодов полужизни исследуемого лекарственного препарата (в зависимости от того, что больше) до скринингового визита;

15. Предыдущее участие в этом исследовании, прием соединения 1 в другом исследовании или участие ранее в исследовании с другим ингибитором индуцируемого гипоксией фактора пролилгидроксилазы (HIF PNH);

16. Беременные или кормящие женщины. Женщины, способные к деторождению, которые не могут или не желают использовать принятый способ контрацепции;

17. Невазэктомированные мужчины, которые не могут или не желают использовать принятый способ контрацепции;

18. Любая другая причина, которая по мнению исследователя может сделать субъекта неподходящим для участия в исследовании.

Конечные точки эффективности.

Конечные точки эффективности для этого исследования определяются следующим образом.

Первичные.

Среднее изменение Hgb между базовой линией (средний Hgb до лечения) и первичным периодом оценки (средний Hgb за недели 24-36).

Ключевые вторичные.

Среднее изменение Hgb между базовой линией (средний Hgb до лечения) и первичным периодом оценки (средний Hgb за недели 24-36);

доля субъектов со средним Hgb между 10,0 и 12,0 г/дл (включительно) в ходе первичного периода оценки (недели 24-36);

средняя еженедельная доза внутривенного (в/в) элементарного железа, вводимого от базовой линии до недели 52;

доля субъектов, принимающих трансфузию(трансфузии) эритроцитов, от базовой линии до недели 52.

Другие вторичные.

Прогрессирование ХБП на основании изменения GFR;

процент Hgb значений в целевом диапазоне в течение поддерживающего периода (недели 24-52);

повышение Hgb  $>1,0$  г/дл от базовой линии;

подтвержденное Hgb значение  $<10,0$  или  $>12,0$  г/дл;

ESA резервная терапия;

корректировки доз;

поддержание достаточного уровня железа (определяемого как ферритин  $\geq 100$  нг/мл и TSAT  $\geq 20\%$ );

лечение в/в введением железа.

Конечные точки безопасности.

Конечные точки безопасности для этого исследования определяются следующим образом.

MACE, определяемые как смертность по всем причинам, нефатальный инфаркт миокарда или нефатальный инсульт;

отдельные компоненты MACE; смертность по всем причинам; нефатальный инфаркт миокарда; нефатальный инсульт;

тромбоэмболические события: артериальный тромбоз, DVT, PE или тромбоз сосудистого доступа;

Hgb  $>12,0$  г/дл,  $>13,0$  г/дл или  $>14,0$  г/дл;

повышение Hgb  $>1,0$  г/дл в течение любого 2-недельного периода или  $>2,0$  г/дл в течение любого 4-недельного периода;

неблагоприятные события (AEs) и серьезные неблагоприятные события (SAEs);

показатели жизненно важных функций и клинических лабораторных исследований.

Лечение субъектов.

Субъектов рандомизированно делят на группы 1:1, получающие либо начальную дозу соединения 1: 2 таблетки один раз в сутки (300 мг/день); или начальную дозу дарбэпоэтина альфа (п/к): на основании одобренной местным регулирующим органом инструкции по применению.

Руководство по корректировке доз - все группы лечения.

Введение доз начинают с исходного визита, и первую дозу исследуемого препарата (соединение 1 или дарбэпоэтин  $\alpha$ ) вводят в исследовательском учреждении после завершения других базовых процедур. Гемоглобин контролируют через НемоСue® точку измерительного устройства на протяжении всего периода исследования для определения, нужно или нет скорректировать или приостановить введение дозы исследуемого лечения (соединение 1 или дарбэпоэтин  $\alpha$ ). В недели 0-12 Hgb измеряют через НемоСue® каждые 2 недели для контроля для корректировки доз. С недели 12 по неделю 52 Hgb контролируют через НемоСue® каждые 4 недели. С недели 53 до конца исследования Hgb продолжают контролировать через НемоСue® для определения, нужно или нет скорректировать или приостановить введение дозы исследуемого средства. Гемоглобин также оценивают при помощи общего анализа крови (СВС) через центральную лабораторию для оценки эффективности и безопасности; корректировки доз, однако следует осуществлять на основании полученного на месте НемоСue® Hgb значения.

Целью является повышение и поддержание уровня Hgb 10-11 г/дл в US и 10-12 г/дл в других странах на протяжении всего периода исследования.

Корректировки доз осуществляются под управлением интерактивной системой веб-ответа (IWR) на основании Hgb концентрации и запрограммированных алгоритмов корректировки доз. Запрограммированный алгоритм корректировки доз для соединения 1 следует руководству по корректировке доз (см. ниже). Запрограммированный алгоритм корректировки доз для дарбэпоэтина  $\alpha$  основан на местной инструкции по применению препарата.

При корректировке лечения учитывается скорость повышения Hgb, скорость снижения и вариабельность, а также клиническое состояние субъекта (т.е. недавно перенесенное заболевание, дегидратация, объемная перегрузка и т.д.). В случаях изнурительных клинических условий исследователь может выбрать дозу вне пределов рекомендаций IWR системы для поддержания Hgb в целевом диапазоне. В таких случаях клинические условия должны быть задокументированы и указаны в индивидуальной регистрационной карте субъекта (CRF).

Период коррекции (недели 0-23).

Соединение 1 дозируют в соответствии со следующим алгоритмом корректировки доз.

Алгоритм корректировки доз для US:

не увеличивать дозу чаще чем один раз в 4 недели. Уменьшать дозу можно гораздо чаще. Избегать частой корректировки доз.

Если Hgb не повысился больше чем на 0,5 г/дл выше исходного значения через 4 недели, увеличить дозу соединения 1 на 1 таблетку в день. Увеличивать дозу на 1 таблетку каждые 4 недели, пока уровень Hgb не превысит 10,0 г/дл (максимальная суточная доза соединения 1 составляет 600 мг/день [4 таблетки]).

Если Hgb повышается быстро (например, больше чем на 1 г/дл за каждый 2-недельный период), уменьшить дозу соединения 1 на 1 таблетку в день.

Если Hgb падает ниже 10,0 г/дл, увеличить дозу соединения 1 на 1 таблетку в день.

Если уровень Hgb превышает 11,0 г/дл, приостановить введение соединения 1, пока Hgb не снизится до 10,5 г/дл или меньше, тогда возобновить введение соединения 1 на 1 таблетку в день меньше.

Если корректировка доз требуется для поддержания Hgb на желаемом уровне, дозу соединения 1 корректируют на 1 таблетку в день.

Алгоритм корректировки доз для других стран, кроме США.

Не увеличивать дозу чаще чем один раз в 4 недель. Уменьшать дозу можно гораздо чаще. Избегать частой корректировки доз.

Если Hgb не повысился больше чем на 0,5 г/дл выше исходного значения через 4 недели, увеличить дозу соединения 1 на 1 таблетку в день. Увеличивать дозу на 1 таблетку в день каждые 4 недели, пока уровень Hgb не превысит 10,0 г/дл (максимальная суточная доза соединения 1 составляет 600 мг/день [4 таблетки]).

Если Hgb повышается быстро (например, больше чем на 1 г/дл за каждый 2-недельный период), уменьшить дозу соединения 1 на 1 таблетку в день.

Если Hgb падает ниже 10,0 г/дл, увеличить дозу соединения 1 на 1 таблетку в день.

Если уровень Hgb превышает 12,0 г/дл, уменьшить дозу соединения 1 на 1 таблетку в день. Если уровень Hgb превышает 13,0 г/дл, приостановить введение соединения 1, пока Hgb не снизится до 12,5 г/дл или ниже, тогда возобновить введение соединения 1 на 1 таблетку в день меньше.

Если корректировка доз требуется для поддержания Hgb на желаемом уровне, дозу соединения 1 корректируют на 1 таблетку в день.

Субъектам, которых рандомизированно включили в группу введения дарбэпоэтина  $\alpha$ , дозы определяют с применением IWR системы в соответствии с алгоритмом корректировки доз на основании одобренной местной инструкции по применению дарбэпоэтина  $\alpha$ . Дозирование дарбэпоэтина  $\alpha$  не зависит от графика визитов, и схему дозирования можно переключить для соответствия местному стандарту лечения и соответствия специфическим для данной страны указаниям по введению дарбэпоэтина.

Поддерживающий период (недели 24-52) и длительный период лечения (недели 53-ЕОТ (завершение периода терапии)).

Соединение 1 следует продолжать вводить в соответствии с алгоритмом корректировки доз, как описано выше.

После периода коррекции последующие дозы дарбэпоэтина  $\alpha$  можно скорректировать для отдельных субъектов на основании одобренной инструкции по применению дарбэпоэтина  $\alpha$  специально для поддержания лечения. Местный стандарт лечения и региональные/национальные правила следует учитывать при лечении.

Инструкции по введению.

Соединение 1.

Все субъекты начинают с 2 таблеток ежедневно (300 мг/день). Уровни доз соединения 1 включают 150, 300, 450 и 600 мг (дозировка в одной таблетке 150 мг). Каждый субъект принимает свою первую дозу исследуемого средства в исследовательском учреждении во время исходного визита. Затем исследуемое средство принимают один раз в сутки на амбулаторной основе. Субъекты могут принимать соединение 1 с едой или без еды. Дозу следует принимать примерно в одно и то же время каждый день, предпочтительно между 7 ч утра и 2 ч дня. Субъекта следует проинструктировать о приеме любого перорального препарата железа по меньшей мере за 2 ч до или 2 ч после приема соединения 1.

Дарбэпоэтин  $\alpha$ .

Дарбэпоэтин  $\alpha$  вводят, хранят и продают в соответствии с одобренной местным регулирующим органом инструкцией.

Восполняющее введение железа.

Исследователи должны прописывать восполняющее введение железа, если это необходимо в процессе исследования для поддержания ферритина  $\geq 100$  нг/мл и TSAT  $\geq 20\%$ . Как правило, только пероральное железо следует использовать для лечения. Применение внутривенного железа ограничено, и его следует вводить только тем субъектам, у которых документально подтверждена непереносимость перорального железа и железodeficit (например, ферритин  $< 100$  нг/мл и/или TSAT  $< 20\%$ ). Необходимо прекратить внутривенное введение железа как только у субъекта больше не наблюдается дефицит железа (ферритин  $\geq 100$  нг/мл и TSAT  $\geq 20\%$ ). Важно отметить: из-за того, что пероральное железо потенциально может снижать биодоступность соединения 1, исследуемое средство не следует вводить одновременно с пероральным препаратом железа (включая мультивитамины, содержащие железо). Субъекта следует проинструктировать о приеме любого перорального препарата железа по меньшей мере за 2 ч до или 2 ч после приема соединения 1.

Рекомендации по применению резервной терапии.

Для обеспечения безопасности исследуемых субъектов и регламентирования применения резервной терапии в исследовании представлены следующие указания по применению резервной терапии:

1. ESA резервная терапия: начиная с недели 6 субъектам в обеих группах лечения разрешается (хотя необязательно) восстанавливать их Hgb с применением ESA терапии, в соответствии с местным стандартом лечения. Когда это возможно, субъект на соединении 1 должен быть на максимальной дозе соединения 1 в течение 2 недель до ESA резервной терапии. Субъект на дарбэпоэтине  $\alpha$  может в качестве резервной терапии принимать другой ESA в соответствии со стандартом лечения. Для признания годным для ESA резервной терапии субъект должен удовлетворять всем следующим условиям:

субъект испытывает клинически значимое ухудшение анемии или симптомов анемии (например, усталость, слабость, одышка, боль в груди, помрачнение сознания или головокружение) по сравнению с базовой линией;

Hgb у субъекта  $< 9,0$  г/дл; и

снижение риска аллоиммунизации и/или других связанных с трансфузией эритроцитов рисков является целью.

ESA резервную терапию следует вводить в соответствии с рекомендациями местного органа и в соответствии с инструкциями по применению или SmPC. Во время приема ESA резервной терапии субъекты должны прекратить принимать исследуемое средство. Контроль гемоглобина осуществляют в соответствии с критериями, указанными в разделе "Дозы и схемы введения" протокола испытания. ESA резервную терапию нужно остановить, когда Hgb  $\geq 9$  г/дл. Лечение исследуемым средством следует возобновлять через следующие интервалы:

2 дня после последней дозы эпоэтиновой резервной терапии;

7 дней после последней дозы дарбэпоэтин  $\alpha$  резервной терапии;

14 дней после последней дозы метокси полиэтилен гликоль-эпоэтин  $\beta$  резервной терапии.

После ESA резервной терапии исследуемое средство следует возобновить при той же дозе, которую использовали ранее, и корректировать в соответствии с руководством по корректировке доз (раздел "Дозы и схемы введения").

2. Трансфузия эритроцитов: исследователи должны применять местные инструкции, касающиеся трансфузии, при определении, делать или нет трансфузию исследуемому субъекту.

Как правило, в случае острой или тяжелой потери крови, трансфузию эритроцитов следует вводить в соответствии с клиническими показаниями. В менее тяжелых случаях, но где может иметь место ухудшение анемии или симптомы анемии от средней тяжести до тяжелых, трансфузии эритроцитов допустимы по решению исследователя, принимая во внимание медицинскую необходимость. Исследуемое средство (соединение 1 или дарбэпоэтин  $\alpha$ ) можно продолжать принимать в период трансфузии.

6.2. Пример 2. Соединение 1 для поддержания лечения анемии у субъектов с не требующей диализа хронической болезнью почек.

Этот пример описывает, рандомизированное открытое, контролируемое активным препаратом сравнения исследование 3 фазы для оценки эффективности и безопасности перорального соединения 1 для поддерживающего лечения анемии у субъектов с не требующей диализа хронической болезнью почек (НТД-ХБП) у примерно 2100 субъектов. Эффективность и безопасность соединения 1 сравнивают с дарбэпоэтином  $\alpha$  для поддерживающего лечения анемии у субъектов с НТД-ХБП после переключения с обычной ESA терапии.

Исследуемая популяция состоит из субъектов возраста  $\geq 18$  лет с НТД-ХБП, с оцененной скоростью клубочковой фильтрации (eGFR)  $\leq 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и гемоглобином (Hgb) между 8,0 и 11,0 г/дл (включительно) в США (US) и между 9,0 и 12,0 г/дл (включительно) в других странах, которых в данный период лечат от анемии средством, стимулирующим эритропоэз (ESA).

После периода скрининга, продолжающегося до 4 недель, субъектов, которые соответствуют всем критериям включения и никаким критериям исключения, описанным ниже, рандомизированно делят на группы 1:1 введения соединения 1 или дарбэпоэтина  $\alpha$ . Рандомизация стратифицирована по географическому региону (США [US] vs. Евросоюз [EU] vs. остальные страны [ROW]).

Застойной сердечной недостаточности (CHF) по классификации New York Heart Association класса 0 или I vs II или III.

Hgb при включении в исследование ( $< 10,0$  vs  $\geq 10,0$  г/дл).

После рандомизации процесс исследования включает 3 периода.

Переходный и поддерживающий период (недели 24-52): переключение на исследуемое лечение для поддержания Hgb (недели 0-23), первичная оценка эффективности (недели 24-36) и вторичная оценка (эффективности недели 40-52).

Длительный период лечения (недели 53-окончание лечения) с продолжением исследуемого лечения для оценки долговременной безопасности.

Период последующего наблюдения (окончание лечения+4 недели): визит после окончания лечения (либо лично, либо по телефону) для оценки безопасности.

Расчетное время для полного рандомизированного набора примерно 2100 субъектов составляет 20 месяцев, и ожидаемая средняя продолжительность последующего периода наблюдения 1,8 года. Все субъекты остаются в исследовании примерно до тех пор, пока не возникнет 631 значительное сердечно-сосудистое осложнение (MACE) в целом в 2 отдельных NDD ХБП исследованиях, в этот момент субъектам назначают заключительный визит, и исследование завершается. Сайты уведомляются о дате окончания глобального исследования примерно за 3 месяца до завершения исследования (на основании роста случаев MACE в целом для 2 исследований), и затем они информируют активных субъектов о дате окончания глобального исследования.

Выбор и исключение субъектов.

Субъектов выбирают для исследования на основании следующих критериев включения и исключения.

Критерии включения. Субъекты должны соответствовать всем следующим критериями включения, чтобы быть подходящими для участия в исследовании:

1. Возраст больше 18 лет, включительно;
2. Диагноз хронической болезни почек с оцененной скоростью клубочковой фильтрации (eGFR)  $\leq 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> при скрининговом визите, с применением 2009 Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) формулы определения креатинина при скрининге, и не предполагается начинать диализ в течение 6 месяцев после скрининга;
3. Поддерживает в данный период прием ESA терапии, с последней дозой, принятой в течение 8 недель до скрининга;
4. Среднее значение Hgb при скрининге между 8,0 и 11,0 г/дл (включительно) в США и между 9,0 и 12,0 г/дл (включительно) в других странах, определенное на основании среднего от 2 Hgb значений, измеренных центральной лабораторией во время скрининга;
5. Сывороточный ферритин  $\geq 100$  нг/мл с насыщением трансферрина (TSAT)  $\geq 20\%$  во время скри-

нинга;

6. Фолат и витамин В<sub>12</sub> ≥ нижней границы нормы, измеренные во время скрининга;

7. Понимание процедур и требований исследования и предоставление письменного информированного согласия и разрешения для раскрытия закрытой медицинской информации.

Критерии исключения.

Субъекты, имеющие одно из следующих, не считаются подходящими для участия в исследовании:

1. Анемия, вызванная причиной, отличной от ХБП, или субъекты с активным кровотечением или недавней кровопотерей;

2. Субъекты с серповидноклеточной анемией, миелодиспластическими синдромами, фиброзом костного мозга, гемобластозом, миеломой, гемолитической анемией, талассемией или парциальной красноклеточной аплазией костного мозга;

3. Трансфузия эритроцитов (RBC) в течение 4 недель до или во время скрининга.

4. Аспартат-аминотрансфераза (AST)/сывороточная глутамат-оксалоацетаттрансаминаза (SGOT), аланин-аминотрансфераза (ALT)/сывороточная глутамат-пируваттрансаминаза (SGPT) или общий билирубин >2,0 × верхняя граница нормы (ULN) при скрининге. Субъекты, имеющие в анамнезе синдром Жильбера не исключаются;

5. Неконтролируемая гипертензия (подтвержденное диастолическое артериальное давление >110 мм рт.ст. или систолическое артериальное давление >180 мм рт.ст.) при скрининге;

6. Тяжелая сердечная недостаточность при скрининге (New York Heart Association класс IV);

7. Острый коронарный синдром (госпитализация по причине нестабильной стенокардии или инфаркта миокарда), срочная коронарная реваскуляризация, госпитализация по причине CHF или инсульта в течение 12 недель до скрининга;

8. В анамнезе активное развитие злокачественности в течение 2 лет до скрининга, за исключением выздоровления после резекции базально-клеточной карциномы кожи, плоскоклеточной карциномы кожи, карциномы шейки матки in situ или резецированных доброкачественных полипов толстой кишки;

9. В анамнезе тромбоз глубоких вен (DVT) или эмболия легких (PE), требующие активного лечения, в течение 8 недель до скрининга;

10. В анамнезе гемосидероз или гемохроматоз;

11. В анамнезе предшествующая трансплантация органов или плановая трансплантация органов (субъекты в листе ожидания на пересадку почки не исключаются) или предшествующая трансплантация стволовых клеток или костного мозга (трансплантация роговицы не исключается);

12. Применение исследуемого лекарственного препарата или участие в исследовании в течение 30 дней или 5 периодов полужизни исследуемого лекарственного препарата (в зависимости от того, что больше) до скринингового визита;

13. Предыдущее участие в этом исследовании, прием соединения 1 в другом исследовании или участие ранее в исследовании с другим ингибитором индуцируемого гипоксией фактора пролилгидроксилазы (HIF PNI);

14. Беременные или кормящие женщины. Женщины, способные к деторождению, которые не могут или не желают использовать принятый способ контрацепции;

15. Невазэктомированные мужчины, которые не могут или не желают использовать принятый способ контрацепции;

16. Любая другая причина, которая по мнению исследователя может сделать субъекта неподходящим для участия в исследовании.

Конечные точки эффективности.

Конечные точки эффективности для этого исследования определяются следующим образом.

Первичные.

Среднее изменение Hgb между базовой линией (средний Hgb до лечения) и первичным периодом оценки (средний Hgb за недели 24-36).

Ключевые вторичные.

Среднее изменение Hgb между базовой линией (средний Hgb до лечения) и первичным периодом оценки (средний Hgb за недели 24-36);

доля субъектов со средним Hgb между 10,0 и 12,0 г/дл (включительно) в ходе первичного периода оценки (недели 24-36);

средняя еженедельная доза внутривенного (в/в) элементарного железа, вводимого от базовой линии до недели 52;

доля субъектов, принимающих трансфузию(трансфузии) эритроцитов, от базовой линии до недели 52.

Другие вторичные.

Прогрессирование ХБП на основании изменения в GFR;

процент Hgb значений в целевом диапазоне в течение поддерживающего периода (недели 24-52);

подтвержденные Hgb значения <10,0 или >12,0 г/дл;

ESA резервная терапия;

корректировки доз;  
поддержание достаточного уровня железа (определенного как ферритин  $\geq 100$  нг/мл и TSAT  $\geq 20\%$ );  
лечение в/в введением железа.

Конечные точки безопасности.

Конечные точки безопасности для этого исследования определяются следующим образом.

МАСЕ, определенные как смертность по всем причинам, нефатальный инфаркт миокарда или нефатальный инсульт;

отдельные компоненты МАСЕ; смертность по всем причинам; нефатальный инфаркт миокарда; нефатальный инсульт;

тромбоэмболические события: артериальный тромбоз, DVT, PE или тромбоз сосудистого доступа;

Hgb  $>12,0$  г/дл,  $>13,0$  г/дл или  $>14,0$  г/дл;

повышение Hgb на  $>1,0$  г/дл в течение любого 2-недельного периода или на  $>2,0$  г/дл в течение любого 4-недельного периода;

неблагоприятные события (AEs) и серьезные неблагоприятные события (SAEs);

показатели жизненно важных функций и клинических лабораторных исследований.

Лечение субъектов.

Субъектов рандомизированно делят на группы 1:1, получающие либо начальную дозу соединения 1: 2 таблетки один раз в сутки (300 мг/день); либо дарбэпоэтин  $\alpha$  (SC), начальная доза следующая:

для субъектов, которые уже на дарбэпоэтине, начальный режим дозирования в исследовании должен быть основан на предыдущем режиме дозирования;

для субъектов, принимающих другие ESAs, начальная доза дарбэпоэтина должна быть основана на одобренной местным регулирующим органом инструкции по применению;

для всех субъектов рекомендуется не вводить никакие дополнительные дозы ESA после скринингового визита 2 (SV2) и до визита рандомизации.

Руководство по корректировке доз - все группы лечения.

Введение доз начинают с исходного визита, и первую дозу исследуемого препарата (соединение 1 или дарбэпоэтин  $\alpha$ ) вводят в исследовательском учреждении после завершения других базовых процедур. Для всех субъектов рекомендуется не вводить никакие дополнительные дозы ESA после SV2 и до визита рандомизации. Гемоглобин контролируют через NemoCue® точку измерительного устройства на протяжении всего периода исследования для определения, нужно или нет скорректировать или приостановить введение дозы исследуемого лечения (соединение 1 или дарбэпоэтин  $\alpha$ ). В недели 0-12 Hgb измеряют через NemoCue® каждые 2 недели для контроля для корректировки доз. С недели 12 по неделю 52 Hgb контролируют через NemoCue® каждые 4 недели. С недели 53 до конца исследования Hgb продолжают контролировать через NemoCue® для определения, нужно или нет скорректировать или приостановить введение дозы исследуемого лечения. Гемоглобин также оценивают при помощи общего анализа крови (CBC) через центральную лабораторию для оценки эффективности и безопасности; однако корректировки доз следует осуществлять на основании полученного на месте NemoCue® Hgb значения.

Целью является поддержание уровня Hgb 10-11 г/дл в США и 10-12 г/дл в других странах на протяжении всего периода исследования.

Корректировки доз осуществляются под управлением интерактивной системы веб-ответа (IWR) на основании Hgb концентрации и запрограммированных алгоритмов корректировки доз. Запрограммированный алгоритм корректировки доз для соединения 1 следует руководству по корректировке доз (см. ниже). Запрограммированный алгоритм корректировки доз для дарбэпоэтина  $\alpha$  основан на местной инструкции по применению препарата.

При корректировке лечения учитывается скорость повышения Hgb, скорость снижения Hgb и вариабельность, а также клиническое состояние субъекта (т.е. недавно перенесенное заболевание, дегидратация, объемная перегрузка и т.д.). В случаях изнурительных клинических условий, исследователь может выбрать дозу вне пределов рекомендаций IWR системы для поддержания Hgb в целевом диапазоне. В таких случаях клинические условия должны быть задокументированы и указаны в индивидуальной регистрационной карте субъекта (CRF).

Соединение 1 дозируют в соответствии со следующим алгоритмом корректировки доз.

Алгоритм корректировки доз для США.

Не увеличивать дозу чаще чем один раз в 4 недели.

Уменьшать дозу можно гораздо чаще.

Избегать частой корректировки доз.

Если корректировка доз требуется для поддержания Hgb на желаемом уровне, дозу соединения 1 корректируют на 1 таблетку в день (минимальная доза соединения 1 150 мг/день [1 таблетка]; максимальная суточная доза соединения 1 составляет 600 мг/день [4 таблетки]).

Если Hgb повышается быстро (например,  $>1$  г/дл за каждый 2-недельный период), уменьшить дозу соединения 1 на 1 таблетку в день.

Если Hgb падает ниже 10,0 г/дл, увеличить дозу соединения 1 на 1 таблетку в день.

Если уровень Hgb превышает 11,0 г/дл, приостановить введение соединения 1, пока Hgb не снизится до 10,5 г/дл или ниже, затем возобновить введение соединения 1 на 1 таблетку в день меньше.

Алгоритм корректировки доз для других стран.

Не увеличивать дозу чаще чем один раз в 4 недели.

Уменьшать дозу можно гораздо чаще.

Избегать частой корректировки доз.

Если корректировка доз требуется для поддержания Hgb на желаемом уровне, дозу соединения 1 корректируют на 1 таблетку в день (минимальная суточная доза соединения 1 150 мг/день [1 таблетка]; максимальная суточная доза соединения 1 составляет 600 мг/день [4 таблетки]).

Если Hgb повышается быстро (например, больше чем на 1 г/дл за каждый 2-недельный период), уменьшить дозу соединения 1 на 1 таблетку в день.

Если Hgb падает ниже 10,0 г/дл, увеличить дозу соединения 1 на 1 таблетку в день.

Если уровень Hgb превышает 12,0 г/дл, уменьшить дозу соединения 1 на 1 таблетку в день. Если уровень Hgb превышает 13,0 г/дл, приостановить введение соединения 1, пока Hgb не снизится до 12,5 г/дл или ниже, затем возобновить введение соединения 1 на 1 таблетку в день меньше.

Для субъектов, рандомизированно распределенных в группу введения дарбэпоэтина  $\alpha$ , начальную дозу определяют следующим образом.

Для субъектов, которые уже на дарбэпоэтине, начальный режим дозирования в исследовании должен быть основан на предыдущем режиме дозирования.

Для субъектов, принимающих другие ESAs, начальная доза дарбэпоэтина должна быть основана на одобренной местным регулирующим органом инструкции по применению.

После пересчета доз, дарбэпоэтин  $\alpha$  вводят подкожно (п/к), с корректировкой доз, регулируемой IWR системой, в соответствии с алгоритмом корректировки доз, на основании одобренной местной инструкцией по применению дарбэпоэтина  $\alpha$ . Дозирование дарбэпоэтина  $\alpha$  не зависит от графика визитов, и схему дозирования можно переключить в соответствии с местным стандартом лечения и специфическим для данной страны указаниям по введению дарбэпоэтина.

Инструкции по введению.

Соединение 1.

Все субъекты начинают с 2 таблеток ежедневно (300 мг/день). Уровни доз соединения 1 включают 150, 300, 450 и 600 мг (дозировка в одной таблетке 150 мг). Каждый субъект принимает свою вервую дозу исследуемого средства в исследовательском учреждении во время исходного визита. Затем исследуемое средство принимают один раз в сутки на амбулаторной основе. Субъекты могут принимать соединение 1 с едой или без еды. Дозу следует принимать примерно в одно и то же время каждый день, предпочтительно между 7 ч утра и 2 ч дня. Субъекта следует проинструктировать о приеме любого перорального препарата железа по меньшей мере за 2 ч до или 2 ч после приема соединения 1.

Дарбэпоэтин  $\alpha$ .

Дарбэпоэтин  $\alpha$  вводят, хранят и продают в соответствии с одобренной местным регулирующим органом инструкцией по применению.

Восполняющее введение железа.

Исследователи должны прописывать восполняющее введение железа, если это необходимо, в процессе исследования для поддержания ферритина  $\geq 100$  нг/мл и TSAT  $\geq 20\%$ . Как правило, только пероральное железо следует использовать для лечения. Применение внутривенного железа ограничено, и его следует вводить только тем субъектам, у которых документально подтверждена непереносимость перорального железа и железодефицит (например, ферритин  $< 100$  нг/мл и/или TSAT  $< 20\%$ ). Прекращение внутривенного введения железа необходимо, как только у субъекта больше не наблюдается дефицит железа (ферритин  $> 100$  нг/мл и TSAT  $> 20\%$ ). Важно отметить: из-за того, что пероральное железо потенциально может снижать биодоступность соединения 1, исследуемое средство не следует вводить одновременно с пероральным препаратом железа (включая мультивитамины, содержащие железо). Субъекта следует проинструктировать о приеме любого перорального препарата железа по меньшей мере за 2 ч до или 2 ч после приема соединения 1.

Рекомендации по применению резервной терапии.

Для обеспечения безопасности исследуемых субъектов и регламентирования применения резервной терапии в исследовании, представлены следующие указания по применению резервной терапии.

1. ESA резервная терапия: начиная с недели 6 субъектам в обеих группах лечения разрешается (хотя это необязательно) восстанавливать их Hgb с применением ESA терапии, в соответствии с местным стандартом лечения. Когда это возможно, субъект на соединении 1 должен быть на максимальной дозе соединения 1 в течение 2 недель до ESA резервной терапии. Субъект на дарбэпоэтине  $\alpha$  может в качестве резервной терапии принимать другой ESA в соответствии со стандартом лечения. Для признания годным для ESA резервной терапии субъект должен удовлетворять всем следующим условиям:

субъект испытывает клинически значимое ухудшение анемии или симптомов анемии (например, усталость, слабость, одышка, боль в груди, помрачнение сознания или головокружение) по сравнению с

базовой линией;

Hgb у субъекта < 9,0 г/дл; и

снижение риска аллоиммунизации и/или других связанных с трансфузией эритроцитов рисков является целью.

ESA резервную терапию следует вводить в соответствии с рекомендациями местного органа и в соответствии с инструкциями по применению или SmPC. Во время приема ESA резервной терапии субъекты должны прекратить принимать исследуемое средство. Контроль гемоглобина осуществляют в соответствии с критериями, указанными в разделе "Дозы и схемы введения" протокола испытания. ESA резервную терапию нужно остановить, когда Hgb  $\geq$  9 г/дл. Лечение исследуемым средством следует возобновить через следующие интервалы:

2 дня после последней дозы эпоэтиновой резервной терапии;

7 дней после последней дозы дарбэпоэтин  $\alpha$  резервной терапии;

14 дней после последней дозы метокси полиэтилен гликоль-эпоэтин  $\beta$  резервной терапии.

После ESA резервной терапии исследуемое средство следует возобновить при той же дозе, которую использовали ранее, и корректировать в соответствии с руководством по корректировке доз (раздел "Дозы и схемы введения").

2. Трансфузия эритроцитов: исследователи должны применять местные инструкции, касающиеся трансфузии, при определении, делать или нет трансфузию исследуемому субъекту. Как правило, в случае острой или тяжелой потери крови, трансфузию эритроцитов следует вводить в соответствии с клиническими показаниями. В менее тяжелых случаях, но где может иметь место ухудшение анемии или симптомы анемии от средней тяжести до тяжелых, трансфузии эритроцитов допустимы по решению исследователя, принимая во внимание медицинскую необходимость. Исследуемое средство (соединение 1 или дарбэпоэтин  $\alpha$ ) можно продолжать принимать в период трансфузии.

### **6.3. Процедуры испытания, схемы и анализ данных для примеров 1 и 2**

#### **6.3.1. Статистические аспекты**

Анализ первичных конечных точек эффективности.

Первичную конечную точку эффективности определяют как среднее изменение Hgb от базовой линии (средний Hgb до лечения) до среднего Hgb за недели 24-36 (включительно). В первичном анализе используют дисперсионный анализ (ANOVA), стратифицированный по рандомизационным стратам, со стратами, взвешенными по размеру страт. 2-Сторонний 95% доверительный интервал рассчитывают для определения разницы между группой введения соединения 1 и контрольной группой. Не меньшую эффективность соединения 1 устанавливают, если нижний предел этого доверительного интервала  $\geq$  0,5 г/дл.

МАСЕ анализ.

МАСЕ конечную точку (подтвержденный результат) анализируют как время от первой дозы исследуемого средства до первого МАСЕ. Субъектов, не испытавших подтвержденные МАСЕ к завершению исследования, цензурируют по времени их последней оценки.

Значительное сердечно-сосудистое осложнение анализируют с применением стратифицированной модели пропорциональных рисков Кокса, где модель включает группу лечения. В этом анализе используют рандомизацию с выделением страт. Первичный МАСЕ анализ происходит при завершении исследования, и он основан на всех субъектах в популяции для оценки безопасности. Оценивают отношение рисков (соединение 1/контроль) вместе с 95% доверительным интервалом. Поскольку это индивидуальное исследование не было поддержано для обеспечения независимой оценки отношения рисков для МАСЕ, этот интервал считается описательным. Время до первого МАСЕ также представляют графически с применением кривых Каплана-Мейера.

Первичный анализ для определения МАСЕ осуществляют с применением популяции для оценки безопасности. Эти анализы повторяют с цензурированием через 4 недели после преждевременной отмены исследуемого средства. Центр независимого статистического анализа осуществляет анализы в целях поддержки Независимого комитета по мониторингу данных (IDMC).

#### **6.3.2. Процедуры испытания и оценки**

Клинические оценки.

Следующие клинические оценки осуществляют в процессе исследования.

Медицинскую карту, демографическую информацию и данные физического обследования (включая рост) собирают при SV2. После SV2, сокращенно, необходимо осуществить симптом-направленное физическое обследование, по усмотрению исследователя, в соответствии с клиническими показаниями. Показатели жизненно важных функций, включая частоту сердечных сокращений и артериальное давление, собирают при SV1, SV2, исходном визите, во время визитов в процессе исследования и ЕОТ, и это нужно сделать до взятия крови, если возможно. Массу тела определяют у всех субъектов при SV2, в неделю 12, 24, 36 и 52, ежегодно после этого и во время визита при окончании лечения. Что касается субъектов на дарбэпоэтине  $\alpha$ , субъектов взвешивают для определения доз в соответствии с местным стандартом лечения. Электрокардиограмму с применением 12-канального электрокардиографа (ЭКГ) делают во время

исходного визита, и исследователь проверяет ее на присутствие ритмов потенциального клинического беспокойства. Во время каждого визита после рандомизации субъекта следует специально опросить относительно возникновения какого-либо потенциального события MACE конечной точки с момента последнего визита исследования. Начиная с первой дозы исследуемого препарата (соединение 1 или дарбэпоэтин  $\alpha$ ) и вплоть до конца глобального исследования (визит последующего наблюдения) исследователь и исследовательский персонал отслеживает полученные результаты лабораторных и клинических анализов для каждого субъекта и опрашивает субъекта непосредственно о неблагоприятных событиях. Все препараты (как прописанные, так и не прописанные, включая витамины, лекарственные травы, для местного применения, ингаляционные и интраназальные), принимаемые в течение 30 дней до начала приема исследуемого средства (соединение 1 или дарбэпоэтин  $\alpha$ ) и вплоть до ЕОТ визита, должны быть зарегистрированы.

Лабораторные оценки.

Следующие лабораторные оценки осуществляют в процессе исследования.

Серологический тест на беременность осуществляют при SV2 для женщин с репродуктивным потенциалом, и он должен быть общедоступным и должен быть отрицательным прежде, чем субъект примет первую дозу исследуемого препарата. Общий анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы осуществляют в начале исследования и два раза в год в недели 28, 52, 76, 104, 128, 156, 180, 208. При всех других намеченных визитах, включая SV1 и SV2, осуществляют CBC без лейкоцитарной формулы. Общий анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы включает Hgb, гематокрит, эритроциты, средний корпускулярный объем (MCV), среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH), средняя концентрация гемоглобина в эритроците (MCHC), распределение эритроцитов по объему (RDW), белые кровяные тельца (WBC) с подсчетом отдельных видов лейкоцитов (нейтрофилы, лимфоциты, моноциты, эозинофилы, базофилы) и тромбоциты. Гемоглобин, определенный по CBC в центральной лаборатории, используют для оценок эффективности и безопасности, но не следует использовать для корректировки доз. Скорее, для корректировки доз следует использовать уровень Hgb, определенный при помощи НемоCue®.

Для определения приемлемости для участия в исследовании в примере 1, если Hgb при SV1 на уровне 10,0-10,5 г/дл, 1 повторный анализ CBC необходимо осуществить до SV2. Если в повторном анализе Hgb >10,0 г/дл, субъекту не следует переходить к SV2. Если Hgb при SV1 >10,5 г/дл, субъект не должен быть допущен к любым последующим процедурам скрининга в это время.

Для определения приемлемости для участия в исследовании в примере 2, если Hgb при SV1 на уровне 11,1-11,5 г/дл в США или 12,1-12,5 г/дл в других странах, 1 повторный анализ CBC необходимо осуществить до SV2. Если в повторном анализе Hgb >11,0 г/дл в США или >12,0 г/дл в других странах, субъекту не следует переходить к SV2. Если Hgb при SV1 >11,5 г/дл в США или >12,5 г/дл в других странах, субъект не должен проходить последующие процедуры скрининга в это время.

С применением НемоCue®, Hgb контролируют на протяжении всего периода исследования для определения, нужно или нет скорректировать или приостановить введение дозы исследуемого лечения (соединение 1 или дарбэпоэтин  $\alpha$ ), как описано в руководстве по дозированию и по корректировке доз. Автоматизированный подсчет количества ретикулоцитов (как абсолютное, так и процент) осуществляют в начале исследования и в недели 4, 12, 28 и 52. Образцы крови берут во время исходного визита для оценки протромбинового времени (PT), частичного тромбопластинового времени (PTT) и международного коэффициента нормализации (INR). Образец крови берут при SV2 для оценки уровней фолатов и витамина B12. Произвольно взятую единичную пробу мочи следует брать в исследовательском учреждении во время визита включения для получения отношения альбумина к креатинину в моче (uACR). Образец крови на С-реактивный белок берут во время визита включения.

Биохимический анализ сыворотки: образцы крови для биохимического анализа сыворотки собирают при SV2 [пример 2 только], в начале исследования и два раза в год в недели 28, 52, 76, 104, 128, 156, 180, 208. Во время всех других намеченных визитов определяют сывороточный креатинин и eGFR. Биохимический анализ сыворотки включает следующие определения: натрий, калий, бикарбонат, хлорид, кальций, магний, фосфор, глюкоза, креатинин, азот мочевины крови (BUN), креатинфосфокиназа (СРК), мочевиная кислота, альбумин и общий белок. Примечание: когда наблюдается  $\geq 50\%$  снижение eGFR от базовой линии, необходимо осуществить повторное измерение в центральной лаборатории в течение 30-60 дней.

Образцы крови для оценки функции печени берут при SV2, в начале исследования, каждые 4 недели вплоть до недели 28, каждые 8 недель с недели 28 по неделю 52, и два раза в год с недели 53 до конца исследования. Образцы крови также берут во время ЕОТ визита. Тесты функции печени включают определение общего билирубина, щелочной фосфатазы, ALT/SGPT, AST/SGOT и лактатдегидрогеназы (LDH).

Образцы крови для оценки индексов содержания железа берут при SV1, в начале исследования, каждые 4 недели вплоть до недели 12, каждые 8 недель с недели 12 по неделю 52, и каждые 12 недель с недели 53 до конца исследования. Образцы крови также берут во время ЕОТ визита. Оценки включают

следующие индексы: ферритин, железо, TIBC и TSAT.

Образцы крови берут во время исходного визита, во время визитов на неделе 28 и неделе 52 для оценки уровней холестерина и тестируют на следующие типы липидов: общий холестерин, липопротеины низкой плотности (LDL), липопротеины высокой плотности (HDL) и триглицериды. Образцы для анализа биомаркеров (гепцидин, фактор роста сосудистого эндотелия [VEGF]) берут во время исходного визита, во время визитов на неделе 12, неделе 28 и ЕОТ. Образцы крови для ЕРО анализа получают во время исходного визита и в недели 4, 12, 28 и 52.

Образцы плазмы для РК оценки собирают для анализа как на исходное соединение (соединение 1), так и на его метаболиты только. Точки времени взятия образцов для РК включают недели 4, 12, 28 и 52.

Дополнительные образцы крови и мочи берут во время исходного визита и на неделе 28, которые можно использовать для диагностического определения биомаркеров (например, факторов, связанных с активацией HIF пути). Субъектов также просят дать добровольное согласие на получение и хранение образца крови для будущих генетических анализов (например, ДНК, мРНК).

Для примера 2 только тест стимуляции АСТН (косинтропин) осуществляют в начале исследования и в недели 12 и 52 (или во время ЕОТ визита, если субъект постоянно прерывает прием исследуемого средства преждевременно до визита на неделе 52 исследования) в подгруппе из 200 субъектов в ЕУ. При осуществлении теста стимуляции сывороточный кортизол измеряют до введения синтетического кортикотропного агента и снова через 30 и 60 мин после введения синтетического кортикотропного агента. Косинтропин вводят в количестве 0,25 мг (полная ампула) в/в струйно. В зависимости от результатов теста могут потребоваться измерения рано утром кортизола и АСТН для подтверждения клинической значимости результатов для отдельных субъектов.

### 6.3.3. План действий

Следует предпринять все усилия, чтобы придерживаться этого плана процедур, и все оценки должны быть осуществлены при каждом визите исследования.

Предскрининговый визит.

Чтобы свести к минимуму количество не прошедших скрининг субъектов, существует необязательный предскрининговый визит, который дает возможность субъекту проверить NemoCue® Hgb до прохождения полного скрининга. Для исследования в примере 1, если предскрининговый NemoCue® Hgb <10,0 г/дл, исследовательский центр может приступить к SV1, который предпочтительно должен происходить в тот же самый день, что и предскрининг. Для исследования в примере 2, если предскрининговый NemoCue® Hgb между 8,0 и 11,0 г/дл (включительно) в США или между 9,0 и 12,0 г/дл (включительно) в других странах, исследовательский центр может приступить к SV1, который предпочтительно должен происходить в тот же самый день, что и предскрининг.

Скрининговые визиты.

Период скрининга составляет максимально 28 дней. Два скрининговых визита (SV1 и SV2) нужно осуществить в течение 28 дней до начала введения доз (исходный визит или день 1). Должно быть минимум 4 дня между 2 скрининговыми визитами и минимум 4 дня между SV2 и исходным визитом.

Скрининговый визит 1 (SV1).

При SV1 осуществляют следующие действия/процедуры.

Информированное согласие. Для исследования в примере 2 также включают дополнительное необязательное согласие на дополнительное исследование функции надпочечников в подгруппе из 200 субъектов в ЕУ);

проверка критериев приемлемости;

показатели жизненно важных функций, включая частоту сердечных сокращений и артериальное давление (оценивают в положении сидя после 5-минутного отдыха и до взятия крови);

лабораторные процедуры: CBC (без лейкоцитарной формулы);

индексы содержания железа.

Для исследования в примере 1, если Hgb при SV1 на уровне 10,0-10,5 г/дл, 1 повторный анализ CBC необходимо осуществить до SV2. Если при повторном анализе Hgb >10,0 г/дл, субъекту не следует переходить к SV2. Если Hgb при SV1 на уровне >10,5 г/дл, субъекту не следует переходить к каким-либо дальнейшим скрининговым процедурам в данное время.

Для исследования в примере 2, если Hgb при SV1 на уровне 11,1-11,5 г/дл в США или 12,1-12,5 г/дл в других странах, 1 повторный анализ CBC необходимо осуществить до SV2. Если при повторном анализе Hgb >11,0 г/дл в США или >12,0 г/дл в других странах, субъекту не следует переходить к SV2. Если Hgb при SV1 на уровне >11,5 г/дл в США или >12,5 г/дл в других странах, субъекту не следует переходить к каким-либо дальнейшим скрининговым процедурам в данное время.

Скрининговый визит 2 (SV2).

При SV2 осуществляют следующие действия/процедуры.

Проверка критериев приемлемости;

физическое обследование;

демографические данные и медицинская карта;

показатели жизненно важных функций, включая частоту сердечных сокращений и артериальное давление (оценивают в положении сидя после 5-минутного отдыха и до взятия крови), а также рост и массу тела;

лабораторные процедуры: уровни фолатов и витамина В12; СВС (без лейкоцитарной формулы), биохимический анализ сыворотки, включая сывороточный креатинин и eGFR; тесты функции печени; серологический тест на беременность для женщин с репродуктивным потенциалом (годным для испытания субъектам нужно посоветовать использовать приемлемый способ контрацепции);

предшествующий и текущий прием лекарственных средств. Для исследования в примере 1 среднее от 2 Hgb значений из центральной лаборатории должно быть <10,0 г/дл для признания субъекта годным для включения в испытание. Если Hgb субъекта не соответствует критерию включения после SV1 и/или SV2 ± один повторный анализ Hgb, субъекта следует считать не прошедшим скрининг.

Для исследования в примере 2 среднее от 2 Hgb значений из центральной лаборатории должно быть между 8,0 и 11,0 г/дл (включительно) в США или между 9,0 и 12,0 г/дл (включительно) в других странах для признания субъекта годным для включения в испытание. Если Hgb субъекта не соответствует критерию включения после SV1 и/или SV2 ± один повторный анализ Hgb, субъекта следует считать не прошедшим скрининг.

Повторное тестирование субъекта.

Субъектов, которые изначально не были признаны годными для испытания на основании результатов лабораторных тестов, можно повторно протестировать один раз в течение 28-дневного периода скрининга по усмотрению исследователя.

Повторный скрининг субъекта.

Субъектов, не удовлетворяющих критериям соответствия для Hgb или eGFR в период скрининга, можно рассматривать для повторного скрининга по усмотрению исследователя, если он считает, что статус субъекта улучшился, и что субъект теперь может претендовать на участие в испытании. Кроме того, субъектов, которые не были признаны годными для испытания на основании низких значений TSAT, ферритина, фолата или В12, можно рассматривать для повторного скрининга после приема заместительной терапии. Скрининг ограничивается 3 попытками (скрининг и 2 дополнительные попытки повторного скрининга).

Исходный визит (день 1).

Исходный визит нужно осуществить в течение 28 дней после 2 скрининговых визитов (SV1 и SV2), и должен быть минимальный промежуток 4 дня между последним скрининговым визитом (SV2) и исходным визитом.

При исходном визите осуществляют следующие действия/процедуры:

рандомизация;

12-канальная ЭКГ (до определения показателей жизненно важных функций и взятия крови);

показатели жизненно важных функций, включая частоту сердечных сокращений и артериальное давление (оценивают в положении сидя после 5-минутного отдыха и до взятия крови);

лабораторные процедуры: произвольно взятая единичная проба мочи для uACR; пробы на коагуляцию; С-реактивный белок; СВС (в том числе с подсчетом лейкоцитарной формулы); количество ретикулоцитов; биохимический анализ сыворотки и eGFR; тесты функции печени; индексы содержания железа; липидный профиль; ЕРО; биомаркеры (гепцидин, VEGF); диагностические образцы; для исследования в примере 2 только тест стимуляции АСТН (косинтропин) (для подгруппы субъектов в EU);

проверка медицинской карты на новые состояния после скринингового визита;

прием лекарственным средств после скринингового визита.

Оценки исследуемого средства и процедуры:

субъект должен принять первую дозу исследуемого средства в исследовательском учреждении во время визита включения;

Hgb, определенный при помощи НемоСие®, для начала приема доз;

выдача соединения 1;

выдача дарбэпоэтина α (в соответствии с местными инструкциями по применению препарата);

пероральное восполняющее введение железа, если это необходимо, для поддержания ферритина ≥100 нг/мл и TSAT ≥20% (в соответствии с местными инструкциями по применению препарата; см. раздел 8.4.6. Восполняющее введение железа);

АЕ оценка, если это необходимо (после приема первой дозы исследуемого препарата).

Год 1. Визиты в период лечения (день 2 вплоть до недели 52).

В течение 1 года во время визитов в период лечения в недели 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48 и 52 осуществляют следующие действия/процедуры:

показатели жизненно важных функций, включая частоту сердечных сокращений и артериальное давление (оценивают в положении сидя после 5-минутного отдыха и до взятия крови);

определение массы тела (недели 12, 24, 36 и 52);

лабораторные процедуры: СВС (недели 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48 и 52; с под-

счетом лейкоцитарной формулы в недели 2 8 и 52); количество ретикулоцитов (недели 4, 12, 28 и 52); биохимический анализ сыворотки (недели 28 и 52); сывороточный креатинин и eGFR (недели 4, 8, 12, 20, 36 и 44; также в недели 28 и 52 как часть биохимического анализа сыворотки); тесты функции печени (недели 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 36, 44 и 52); индексы содержания железа (недели 4, 8, 12, 20, 28, 36, 44 и 52); липидный профиль (недели 28 и 52); EPO (недели 4, 12, 28 и 52); биомаркеры (недели 12 и 28); РК (недели 4, 12, 28 и 52; образцы следует брать только у субъектов, рандомизированно распределенных в группу соединения 1); диагностические образцы (неделя 28); для исследования в примере 2 только тест стимуляции АСТН (косинтропин) (недели 12 и 52 для подгруппы субъектов в EU);

регистрация даты и времени приема субъектом последней дозы соединения 1 до взятия РК образца (недели 4, 12, 28 и 52);

оценки безопасности: АЕ оценки; сбор данных о трансфузиях эритроцитов и ESA резервной терапии; сбор данных терапевтической флеботомии; опросник для оценки MACE конечной точки;

оценки и процедуры лечения: проверка сопутствующих лекарственных препаратов; Hgb, определенный при помощи HemoCue®, для корректировки доз; проверка выданных прежде упаковок лекарства - проверку выданных прежде упаковок исследуемого средства (соединение 1 или дарбэпоэтин  $\alpha$ ) следует осуществлять в соответствии с фармацевтическим руководством; выдача соединения 1, если это необходимо; выдача дарбэпоэтина  $\alpha$  (в соответствии с местными инструкциями по применению препарата); восполняющее введение железа, если это необходимо для поддержания ферритина  $\geq 100$  нг/мл и TSAT  $\geq 20\%$  (в соответствии с местными инструкциями по применению препарата).

Год 2, визиты в период лечения (недели 53 до 104). В течение 2 года во время визитов в период лечения в недели 64, 76, 88 и 104 осуществляют следующие действия/процедуры:

показатели жизненно важных функций, включая частоту сердечных сокращений и артериальное давление (оценивают в положении сидя после 5-минутного отдыха и до взятия крови);

определение массы тела (неделя 104);

лабораторные процедуры: СВС (недели 64, 76, 88 и 104; с подсчетом лейкоцитарной формулы в недели 76 и 104); биохимический анализ сыворотки, включая сывороточный креатинин и eGFR (для исследования в примере 1 недели 64, 76 и 104. Для исследования в примере 2 недели 76 и 104); тесты функции печени (недели 76 и 104); индексы содержания железа (недели 64, 76, 88 и 104);

оценки безопасности: АЕ оценка; сбор данных о трансфузиях эритроцитов и ESA резервной терапии; сбор данных о терапевтической флеботомии; опросник для оценки MACE конечной точки;

оценки и процедуры лечения: проверка сопутствующих лекарственных препаратов; Hgb, определенный при помощи HemoCue®, для корректировки доз; проверка выданных прежде упаковок лекарства: проверку выданных прежде упаковок исследуемого средства (соединение 1 или дарбэпоэтин  $\alpha$ ) следует осуществлять в соответствии с фармацевтическим руководством; выдача соединения 1, если это необходимо; выдача дарбэпоэтина  $\alpha$  (в соответствии с местными инструкциями по применению препарата); восполняющее введение железа для поддержания ферритина  $\geq 100$  нг/мл и TSAT  $\geq 20\%$  (в соответствии с местными инструкциями по применению препарата);

Год 3-4. Визиты в период лечения (недели 116 до 208). В течение 3-4 года во время визитов в период лечения в недели 116, 128, 140, 156, 168, 180, 192 и 208 осуществляют следующие действия/процедуры:

показатели жизненно важных функций, включая частоту сердечных сокращений и артериальное давление (оценивают в положении сидя после 5-минутного отдыха и до взятия крови);

определение массы тела (недели 156 и 208);

лабораторные процедуры: СВС (недели 116, 128, 140, 156, 168, 180, 192 и 208; с подсчетом лейкоцитарной формулы в недели 128, 156, 180 и 208); биохимический анализ сыворотки, включая сывороточный креатинин и eGFR (недели 128, 156, 180 и 208); тесты функции печени (недели 128, 156, 180 и 208); индексы содержания железа (недели 116, 128, 140, 156, 168, 180, 192 и 208);

оценки безопасности: АЕ оценка; сбор данных о трансфузиях эритроцитов и ESA резервной терапии; сбор данных о терапевтической флеботомии; опросник для оценки MACE конечной точки;

оценки и процедуры лечения: проверка сопутствующих лекарственных препаратов; Hgb, определенный при помощи HemoCue®, для корректировки доз; проверка выданных прежде упаковок лекарства - проверку выданных прежде упаковок исследуемого средства (соединение 1 или дарбэпоэтин  $\alpha$ ) следует осуществлять в соответствии с фармацевтическим руководством; выдача соединения 1, если это необходимо; выдача дарбэпоэтина  $\alpha$  (в соответствии с местными инструкциями по применению препарата); восполняющее введение железа для поддержания ферритина  $\geq 100$  нг/мл и TSAT  $\geq 20\%$  (в соответствии с местными инструкциями по применению препарата);

Визит при окончании лечения.

Оценки окончания лечения осуществляют, когда исследование завершено. Субъекты, которые преждевременно прервали прием исследуемого средства по любой причине, должны продолжать все последующие определенные протоколом визиты исследования и должны постоянно наблюдаться в соответствии с Планом действий на протяжении всего исследования.

При ЕОТ визите осуществляют следующие действия/процедуры:

показатели жизненно важных функций, включая частоту сердечных сокращений и артериальное давление (оценивают в положении сидя после 5-минутного отдыха и до взятия крови), а также массу тела;

лабораторные процедуры: CBC (без лейкоцитарной формулы); сывороточный креатинин и eGFR; тесты функции печени; индексы содержания железа; биомаркеры (гепцидин, VEGF); для исследования в примере 2 только тест стимуляции АСТН (косинтропин) (этот тест следует осуществлять только во время ЕОТ визита для субъектов, участвующих в дополнительном исследовании функции надпочечников и которые постоянно прерывали прием исследуемого средства преждевременно до визита исследования на неделе 52);

оценки безопасности: АЕ оценка; сбор данных о трансфузиях эритроцитов и ESA резервной терапии; сбор данных о терапевтической флеботомии; опросник для оценки МАСЕ конечной точки; регистрация сопутствующих лекарственных препаратов;

проверка выданных прежде упаковок лекарства - проверку выданных прежде упаковок исследуемого средства (соединение 1 или дарбэпоэтин  $\alpha$ ) следует осуществлять в соответствии с фармацевтическим руководством.

Визит последующего наблюдения.

Визит последующего наблюдения следует осуществлять персонально или по телефону через 4 недели после ЕОТ визита. Осуществляют следующие действия/процедуры:

АЕ оценка;

сбор данных о трансфузиях эритроцитов и ESA резервной терапии;

сбор данных о терапевтической флеботомии;

опросник для оценки МАСЕ конечной точки.

#### 6.3.4. Анализ данных

Анализ эффективности.

Первичные конечные точки эффективности, а также все ключевые и другие вторичные конечные точки сводят вместе с применением описательной статистики по группе лечения, а также по визиту исследования и/или периоду анализа, в зависимости от обстоятельств. Средние значения Hgb, а также другие выбранные параметры эффективности наносят на график против визитов/периодов исследования по группе лечения.

Анализ первичных конечных точек эффективности.

Первичная конечная точка эффективности определяется как среднее изменение Hgb от базовой линии (средний Hgb до лечения) до среднего Hgb за недели 24-36 (включительно).

Первичный анализ первичной конечной точки эффективности.

Первичный анализ включает применение дисперсионного анализа (ANOVA), стратифицированного по рандомизационным стратам. В этой модели страта-специфические различия между лечениями объединяют с применением значений массы тела пропорциональных размеру страты. 2-Сторонний 95% доверительный интервал для определения разницы между группой введения соединения 1 и группой введения дарбэпоэтина  $\alpha$  получают из этой модели. Не меньшую эффективность соединения 1 относительно дарбэпоэтина  $\alpha$  устанавливают путем сравнения нижнего предела 95% доверительного интервала для определения разницы между группами лечения (соединение 1 минус дарбэпоэтин  $\alpha$ ), полученного из этой модели, с пределом не меньшей эффективности -0,5 г/дл.

Первичный анализ осуществляют с применением полной анализируемой популяции и назначенного лечения. Все данные, собранные в процессе исследования для субъектов, включенных в полную анализируемую популяцию во время анализа, включая данные, собранные в любой точке после начала резервной терапии, а также после преждевременной отмены лечения исследуемым средством, используют для первичного анализа. Пропущенные данные обрабатывают с применением возврата к подстановке исходного значения (пример 1) или Hgb данных, наиболее близких к периоду оценки (пример 2).

В регионах, где разрешение регуляторного органа не требует формального анализа МАСЕ, анализы эффективности и безопасности можно осуществлять по завершении 52 недель пострандомизационного наблюдения у достаточного количества субъектов для подтверждения регистрации в этом регионе. Подробности можно найти в регион-специфических SAP.

Анализ ключевых вторичных конечных точек эффективности.

Анализ вторичных конечных точек эффективности осуществляют с применением рандомизированных и полных анализируемых популяций и назначенного лечения. Анализ ключевых вторичных конечных точек эффективности повторяют с применением PP популяции с действительно принимаемым лечением. Для контроля общей вероятности ошибок I рода, иерархический порядок проведения испытаний применяют к первичным и вторичным конечным точкам эффективности, и подробности можно найти в SAP.

Анализ среднего изменения значения Hgb между базовой линией (средний Hgb до лечения) и вторичным периодом оценки (недели 40-52): эту конечную точку анализируют с применением такой же ме-

тодики, которая описана для первичных конечных точек эффективности, включая такой же способ подстановки в отсутствие каких-либо измеренных значений в ходе вторичного периода оценки (недели 40-52). Осуществляют анализы чувствительности, подобные анализам первичных конечных точек эффективности, подробности можно найти в SAP.

Анализ доли субъектов со средним Hgb в целевом диапазоне в ходе первичного периода оценки (недели 24-36): каждого субъекта классифицируют с применением бинарной переменной ("да"/"нет") для анализа этой конечной точки. Категорию "да" присваивают любому субъекту со средним Hgb в целевом диапазоне в ходе первичного периода оценки (недели 24-36). Все другие субъекты, включая тех, у которых отсутствуют результаты в ходе первичного периода оценки, относятся к категории "нет". Разницу между лечениями обобщают с доверительным интервалом, для которого используют критерий Кохрана-Мантеля-Гензеля (СМН).

Анализ средней еженедельной дозы в/в элементарного железа, вводимого от базовой линии до недели 52: для каждого субъекта среднюю еженедельную дозу (мг) в/в элементарного железа, вводимого в любое время, начиная в день 1 вплоть до недели 52, рассчитывают на основании наблюдаемых данных. Ее рассчитывают как общую кумулятивную дозу (мг) в/в элементарного железа, вводимого с дня 1 вплоть до недели 52, деленную на количество недель, в течение которых субъект оставался в исследовании до визита на недели 52. Разницу между лечениями обобщают с доверительным интервалом, аналогичным тем, которые используют для первичной конечной точки.

Анализ доли субъектов, принимающих трансфузию(трансфузии) эритроцитов от базовой линии до недели 52: каждого субъекта классифицируют с применением бинарной переменной ("да"/"нет") для анализа этой конечной точки. Категорию "да" присваивают любому субъекту, которому вводят трансфузию(трансфузии) эритроцитов в любое время, начиная в день 1 вплоть до недели 52. Все другие субъекты относятся к категории "нет". Разницу между лечениями обобщают с доверительным интервалом, для которого используют критерий СМН. Время до первой трансфузии эритроцитов также обобщают.

Анализ дополнительных вторичных конечных точек эффективности: краткое описание всех вторичных конечных точек эффективности представлено с применением наблюдаемых данных, без подстановки недостающих данных. Анализы состоят из представления описательной статистики группой лечения вместе с представлением 2-сторонних 95% доверительных интервалов для разниц между лечениями. Краткие описания вторичных конечных точек представлены без стратификации.

Анализ безопасности.

Анализ MACE.

Первичную конечную точку безопасности, время до первого подтвержденного MACE, анализируют как [дата первого MACE - дата первой дозы исследуемого средства]. MACE определяется как смертность по любой причине, нефатальный инфаркт миокарда или нефатальный инсульт. Субъектов, не испытавших MACE к завершению исследования, цензурируют по времени их последней оценки в исследовании. Отношение рисков (соединение  $1/\text{дарбэпозтин } \alpha$ ) и 95% доверительный интервал получают из стратифицированной модели пропорциональных рисков Кокса. Поскольку это исследование не рассчитано для получения отдельной оценки MACE, этот анализ считается описательным анализом. Подобный анализ, как описано для первичного анализа конечной точки MACE, осуществляют через 4 недели после прекращения исследования, если не было MACE до этого времени.

Первичный анализ MACE основан на всех событиях, которые накопились в 2 отдельно спланированных NDD-ХБП исследованиях (пример 1 и пример 2).

Анализ неблагоприятных событий.

Неблагоприятные события суммируют с применением количества и процента субъектов с AEs для всех субъектов в популяция для оценки безопасности. Все AEs кодируют с применением MedDRA. Неблагоприятные события (Ae), появившиеся во время лечения и после окончания лечения, обобщают при помощи System Organ Class и Preferred Term для каждой группы лечения. Неблагоприятные события также обобщают по их максимальной тяжести. Обобщенные результаты также представляют для следующих типов Aes.

SAEs.

Родственные AEs (включая все категории для взаимосвязи с исследуемым средством, за исключением "неродственных", как определено исследователем).

Ae, приводящие к преждевременной отмене исследуемого средства.

Остальные конечные точки безопасности.

Следующие конечные точки безопасности анализируют с применением методов оценки времени до наступления событий.

Индивидуальные компоненты (смерть, инфаркт миокарда, инсульт) MACE.

Тромбоэмболические события (определенные как артериальный тромбоз, DVT, PE или тромбоз сосуда доступа).

Для этих конечных точек частоту встречаемости ("да"/"нет") конечной точки представляют для каждой группы лечения. Кривые Каплана-Мейера представляют для каждой конечной точки как время выживания без конечной точки (т.е. время до конечной точки или смерти). Анализ доли субъектов с Hgb

>12,0 г/дл, >13,0 г/дл или >14,0 г/дл после базовой линии классифицирует субъекта как "да", если  
любое значение Hgb >12,0 г/дл в любое время после дня 1,  
любое подтвержденное значение Hgb >12,0 г/дл в любое время после дня 1,  
любое значение Hgb >13,0 г/дл в любое время после дня 1,  
любое подтвержденное значение Hgb >13,0 г/дл в любое время после дня 1,  
любое значение Hgb >14,0 г/дл в любое время после дня 1,  
любое подтвержденное значение Hgb >14,0 г/дл в любое время после дня 1.

Hgb выше установленного порогового значения считается подтвержденным, если 2 последовательных значения выше этого порогового значения. Второе из этих 2 последовательных определений следует осуществлять не больше чем через 12 недель после первого определения. Субъекты, не имеющие данных после базовой линии, исключаются из этого анализа. Всех других субъектов относят к категории "нет".

Анализ доли субъектов с любым повышением Hgb >1,0 г/дл в течение любого 2-недельного периода или >2,0 г/дл в течение любого 4-недельного периода после базовой линии классифицирует субъекта как "да", если он удовлетворяет по меньшей мере 1 из следующих критериев в любой точке после дня 1:

повышение Hgb >1,0 г/дл в течение любого 2-недельного периода,  
повышение Hgb >2,0 г/дл в течение любого 4-недельного периода.

Субъекты, не имеющие данных после базовой линии, исключаются из этого анализа. Всех других субъектов относят к категории "нет".

Наблюдаемые значения непрерывных и категориальных параметров и изменений от базовой линии для непрерывных параметров до каждого визита исследования представляют описательно для определения показателей жизненно важных функций и клинических лабораторных результатов. Также предоставляют графическое представление выбранных лабораторных параметров.

Дополнительные оценки.

Сопутствующие лечения.

Принимаемые ранее и сопутствующие лекарственные средства кодируют с применением словаря лекарственных препаратов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). Принимаемые ранее лекарственные средства определяются как любые лекарственные средства, которые принимались до даты приема первой дозы исследуемого препарата. Сопутствующие лекарственные средства определяются как любые лекарственные средства, принимаемые в любое время от даты приема первой дозы исследуемого препарата по дату приема последней дозы исследуемого препарата. Общее количество трансфузий, ESA резервных терапий и сборов крови путем терапевтической флеботомии суммируют по периодам, а также в целом после базовой линии.

Биомаркеры: биомаркеры (гепцидин и VEGF) кратко описывают на базовой линии и в каждый визит после базовой линии.

Фармакокинетика (ПК): описательные и графические результаты получают для ПК определений.

СКД EPI формула определения креатинина/

Оцененную скорость клубочковой фильтрации (eGFR) рассчитывают из сывороточного креатинина (масс-спектрометрия с изотопным разбавлением [IDMS]-выверенный в мг/дл) с применением Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD EPI) формулы определения креатинина (Levey et al. 2009).

СКД-EPI формула определения креатинина следующая:

$eGFR = 141 \times \min(SCr/k, 1)^\alpha \times \max(SCr/k, 1) - 1,209 \times 0,993^{\text{возраст}} \times [1,018 \text{ для женщин}] \times [1,159 \text{ для субъектов черной расы}]$ , где

SCr означает сывороточный креатинин (в мг/дл),

k=0,7 для женщин,

k=0,9 для мужчин,

$\alpha = -0,329$  для женщин,

$\alpha = -0,411$  для мужчин,

min=минимальный SCr/k или 1,

max=максимальный SCr/k или 1.

Тест стимуляции АСТН (косинтропин) для контроля функции надпочечников.

Тест стимуляции адренкортикотропного гормона (АСТН) используют для оценки функции надпочечников и их способности отвечать на АСТН. Адренкортикотропный гормон представляет собой гормон, продуцируемый в гипофизе, который стимулирует надпочечники для высвобождения кортизола.

Косинтропин представляет собой синтетическую форму АСТН. Тест АСТН стимуляции признан в качестве общепринятого стандартного анализа недостаточности надпочечников.

Тесты последовательной стимуляции АСТН (косинтропин) осуществляют в учреждениях Евросоюза (EU) у первых рандомизированно выбранных 200 субъектов, которые согласились участвовать в тестировании (примерно 100 субъектов на группу лечения). Тестирование осуществляют на базовой линии (перед применением препарата), при визитах исследования на неделе 12 и неделе 52 или при визите окончания лечения (ЕОТ), если субъект постоянно прерывает прием исследуемого средства преждевре-

менно до визита исследования на неделе 52. Женщины, принимавшие эстрогены в течение 30 дней после первой дозы исследуемого препарата, должны быть исключены из дополнительного исследования функции надпочечников.

Подробное описание теста.

Получают образец крови для предварительного анализа сывороточного кортизола (кровь берут до введения косинтропина).

Вводят 0,25 мг косинтропина через внутривенное (в/в) струйное введение.

Получают образцы крови для измерения сывороточного кортизола в точках времени 30 мин и 60 мин после введения косинтропина.

6.4. Пример 3. Фармакокинетика выбранных составов.

Исследование осуществляли для оценки фармакокинетического профиля двух таблетированных составов соединения 1, описанного в настоящей заявке. Состав 1 представлял собой таблетку, которая включала следующие внутригранулярные компоненты: 150 мг соединения 1, 158,4 мг микрокристаллической целлюлозы, 9,53 мг изомальта, 10,70 мг натрий крахмалгликолята, 3,57 мг лаурилсульфата натрия и 8,92 мг повидона. Состав 1 также включал следующие внегранулярные компоненты: 14,28 мг натрий крахмалгликолята; 0,89 мг коллоидного диоксида кремния и 0,71 мг стеарата магния. Состав 2 представлял собой таблетку, которая включала следующие внутригранулярные компоненты: 150 мг соединения 1, 57,46 мг микрокристаллической целлюлозы, 6,90 мг натрий крахмалгликолята и 6,44 мг гидроксипропилметилцеллюлозы. Состав 2 также включал следующие внегранулярные компоненты: 6,9 мг натрий крахмалгликолята, 0,575 мг коллоидного диоксида кремния и 1,725 мг стеарата магния и компонент пленочного покрытия от приблизительно 2,0 до около 6,0 мас.% Opadry®. Состав 2 использовали в примерах, описанных выше, тогда как состав 1 использовали в предыдущих клинических исследованиях.

Основные цели этого исследования включали оценку биодоступности одной дозы состава 2 по сравнению со сравнительным составом 1, вводимых натощак, и оценку эффекта приема пищи субъектом (после еды vs. натощак) на биодоступность одной дозы состава 2. Вторичные цели исследования включали характеризацию фармакокинетических параметров составов 1 и 2, вводимых после еды (состав 2) и натощак (составы 1 и 2); и контроль безопасности и переносимости одной дозы соединения 1.

Исследование представляло собой открытое с применением одной дозы рандомизированное исследование относительной биодоступности у здоровых добровольцев с применением перекрестного исследования с тремя периодами, шестью последовательностями. Использовали период вымывания по меньшей мере в течение 3 дней между последовательными введениями доз. Субъектов рандомизированно распределяли на следующие лечения:

лечение А: состав 1, вводимый натощак,

лечение В: состав 2, вводимый натощак,

лечение С: состав 2, вводимый после еды.

Субъекты в группе введения после еды получали следующую пищу с высоким содержанием жира до введения дозы: 2 яйца, обжаренных в масле, 2 куса свиного бекона, 2 куса хлеба с маслом, 4 унции (113,4 г) мелко нарезанного подрумяненного картофеля и 8 унций (236,6 мл) цельного молока. Введение дозы осуществляли в течение 5 мин после употребления высокожирной пищи.

Серийные образцы крови (6 мл каждый) собирали в точках времени 0 ч (до введения дозы) и 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12, 16 и 24 ч после каждого введения. Образцы крови центрифугировали для отделения плазмы и плазму стабилизировали раствором лимонной кислоты и хранили замороженной при температуре  $-70^{\circ}\text{C}$  или ниже до отправки в биоаналитическую лабораторию. Образцы анализировали на соединение 1 с применением признанного метода ВЭЖХ/МС-МС в WIL Research Laboratories, Ashland, Ohio.

Следующие фармакокинетические параметры для соединения 1 определяли из концентраций в плазме с применением стандартных методов некомпартментного анализа:

$C_{\text{max}}$  - максимальная наблюдаемая концентрация в плазме,

$T_{\text{max}}$  - время до максимальной концентрации в плазме,

$AUC_{(0-t)}$  - площадь под кривой концентрация-время от времени ноль до последней измеримой концентрации, рассчитанная с применением линейного правила трапеций,

$AUC_{(0-\text{inf})}$  - площадь под кривой концентрация-время, экстраполируемая до бесконечности,

$T_{1/2}$  - конечное экспоненциальное время полужизни.

Статистический анализ включал отношение средних геометрических испытываемого и сравнительного продуктов для  $C_{\text{max}}$ ,  $AUC_{(0-t)}$  и  $AUC_{(0-\text{inf})}$ . Параметры были log-преобразованы до анализа.

В общей сложности 18 субъектов завершили исследование (12 мужчин и 6 женщин). Дозы были хорошо переносимыми, и ни о каких существенных неблагоприятных событиях не сообщалось. Фиг. 1А и фиг. 1В показывают концентрацию в плазме соединения 1, доставляемого в виде состава 1 и 2 натощак. Оба состава показали схожие профили. Аналогично, ключевые фармакокинетические параметры не показали никакой статистически значимой разницы между группами, как показано в табл. 1 (отношения и доверительные интервалы выражены в процентах).

Таблица 1

Соединение 1 Параметр	Средние геометрические, рассчитанные методом наименьших квадратов (LS)		Соотношение средних геометрических величин (Т/R)	90% Доверительный интервал для отношения LS средних величин
	Состав 1, Натошак (R)	Состав 2, Натошак (Т)		
AUC <sub>(0-1nf)</sub> (ч · МКГ/мл)	99,1	110	111	103-119
AUC <sub>(0-t)</sub> (ч · МКГ/мл)	95,8	106	111	103-119
C <sub>max</sub> (МКГ/мл)	19,0	20,6	108	97,4-120

Фиг. 2А и фиг. 2В показывают концентрацию в плазме соединения 1, доставляемого в виде состава 2 натошак и после еды. Кривые концентраций в этих двух состояниях демонстрируют высокую степень схожести. Ключевые фармакокинетические параметры, однако, показали статистически значимую разницу между группами, как показано в табл. 2 (отношения и доверительные интервалы выражены в процентах). AUC была примерно на 20% ниже, и C<sub>max</sub> была на 28% ниже для состава 2 при введении сразу после завтрака с высоким содержанием жира по сравнению с введениями натошак. Это указывает на то, что на фармакокинетику соединения 1, вводимого в виде состава 2, существенно влияло потребление пищи субъектом.

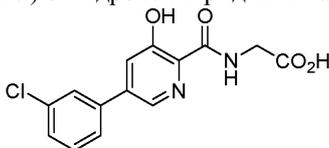
Таблица 2

Соединение 1 Параметр	Средние геометрические, рассчитанные методом наименьших квадратов (LS)		Соотношение средних геометрических величин (Т/ R)	90% Доверительный интервал для отношения LS средних величин
	Состав 2, Натошак (R)	Состав 2, После еды (Т)		
AUC <sub>(0-1nf)</sub> (ч · МКГ/мл)	110	87,4	79,8	74,3-85,6
AUC <sub>(0-t)</sub> (ч · МКГ/мл)	106	85,0	80,1	74,8-85,9
C <sub>max</sub> (МКГ/мл)	20,6	14,8	72,0	64,9-79,9

Все из условий дозирования хорошо переносились, и не было никаких сообщений о каких-либо существенных неблагоприятных событиях. Таким образом, состав 2 показал общую эквивалентность составу 1. AUC и C<sub>max</sub> существенно снижались, когда одну пероральную 150 мг дозу состава 2 в форме таблеток вводили с едой, по сравнению с испытываемым таблетированным составом, вводимым натошак.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Пероральный дозированный состав, который представляет собой таблетку, включающий внутригранулярный компонент, внегранулярный компонент и компонент пленочного покрытия, где внутригранулярный компонент содержит от 55 до 75 мас.% {[5-(3-хлорфенил)-3-гидрокси-пиридин-2-карбонил]амино}уксусной кислоты



или ее фармацевтически приемлемой соли,  
от 15 до 35 мас.% нерастворимого разбавителя или носителя,  
от 2,0 до 4,0 мас.% разрыхлителя и  
от 1,8 до 3,8 мас.% разбавителя или наполнителя;  
где внегранулярный компонент содержит  
от 2,0 до 4,0 мас.% разрыхлителя,

от 0,15 до 0,35 мас.% вещества, способствующего скольжению, и  
от 0,35 до 1,15 мас.% смазывающего вещества; и  
где компонент пленочного покрытия содержит от 1,0 до 8 мас.% покрытия таблетки; и  
где масса представляет собой общую массу всех внутригранулярных и внегранулярных компонентов,

где нерастворимый разбавитель, носитель или наполнитель выбран из талька, карбоната кальция, микрокристаллической целлюлозы, порошкообразной целлюлозы, декстратов, каолина, маннита, кремниевой кислоты, сорбита, крахмала, предварительно желатинизированного крахмала, гидроксипропилметилцеллюлозы, блок-сополимеров этиленоксида и пропиленоксида, лактозы, лактита, маннита, сорбита, ксилита, эритрита и их смесей;

где разрыхлитель выбран из агар-агара, альгиновой кислоты, карбоната кальция, микрокристаллической целлюлозы, натрия кроскармеллозы, полакрилина калия, натрия крахмала гликолята, картофельного или тапиокового крахмала, предварительно желатинизированного крахмала, других крахмалов, глин, других альгинов, других целлюлоз, смол и их смесей;

где вещество, способствующее скольжению, выбрано из белой сажи, карбоната магния, стеарата магния, коллоидного диоксида кремния, крахмала и талька; и

где смазывающее вещество выбрано из стеарата кальция, стеарата магния, минерального масла, светлого минерального масла, глицерина, сорбита, маннита, полиэтиленгликоля, других гликолей, стеариновой кислоты, стеарилфумарата натрия, талька, гидрированного растительного масла, стеарата цинка, этилолеата, этиллаурата, агара и их смесей.

2. Пероральный дозированный состав по п.1, где внутригранулярный компонент содержит от 60 до 70 мас.% {[5-(3-хлорфенил)-3-гидроксипиридин-2-карбонил]амино}уксусной кислоты, от 20 до 30 мас.% нерастворимого разбавителя или носителя, от 2,5 до 3,5 мас.% разрыхлителя и от 2,3 до 3,3 мас.% разбавителя или наполнителя;

где внегранулярный компонент содержит

от 2,5 до 3,5 мас.% разрыхлителя,

от 0,2 до 0,3 мас.% вещества, способствующего скольжению, и

от 0,55 до 0,95 мас.% смазывающего вещества;

где компонент пленочного покрытия содержит от 1,0 до 8 мас.% покрытия таблетки; и

где масса представляет собой общую массу всех внутригранулярных и внегранулярных компонентов.

3. Пероральный дозированный состав по п.1, где внутригранулярный компонент содержит 65 мас.% {[5-(3-хлорфенил)-3-гидроксипиридин-2-карбонил]амино}уксусной кислоты, 25 мас.% нерастворимого разбавителя или носителя, 3 мас.% разрыхлителя и 2,8 мас.% разбавителя или наполнителя;

где внегранулярный компонент содержит 3 мас.% разрыхлителя,

0,25 мас.% вещества, способствующего скольжению, и 0,75 мас.% смазывающего вещества;

где компонент пленочного покрытия содержит от 2,0 до 6,0 мас.% покрытия таблетки; и

где масса представляет собой общую массу всех внутригранулярных и внегранулярных компонентов.

4. Пероральный дозированный состав по любому из пп.1-3,

где внутригранулярный компонент, нерастворимый разбавитель или носитель представляет собой микрокристаллическую целлюлозу, разрыхлитель представляет собой натрия крахмала гликолят, разбавитель или наполнитель представляет собой гидроксипропилметилцеллюлозу;

где внегранулярный компонент, разрыхлитель представляет собой натрия крахмала гликолят, вещество, способствующее скольжению, представляет собой коллоидный диоксид кремния, смазывающее вещество представляет собой стеарат магния, и где компоненты пленочного покрытия содержат Opadry®.

5. Пероральный дозированный состав по п.4, где внутригранулярный компонент содержит от 55 до 75 мас.% {[5-(3-хлорфенил)-3-гидроксипиридин-2-карбонил]амино}уксусной кислоты, от 15 до 35 мас.% микрокристаллической целлюлозы, от 2,0 до 4,0 мас.% натрия крахмала гликолята и от 1,8 до 3,8 мас.% гидроксипропилметилцеллюлозы; где внегранулярный компонент содержит от 2,0 до 4,0 мас.% натрия крахмала гликолята, от 0,15 до 0,35 мас.% коллоидного диоксида кремния и от 0,35 до 1,15 мас.% стеарата магния;

где компонент пленочного покрытия содержит от 1,0 до 8 мас.% Opadry®; и где масса представляет собой общую массу всех внутригранулярных и внегранулярных компонентов.

6. Пероральный дозированный состав по п.4, где внутригранулярный компонент содержит от 60 до 70 мас.% {[5-(3-хлорфенил)-3-гидроксипиридин-2-карбонил]амино}уксусной кислоты, от 20 до 30 мас.% микрокристаллической целлюлозы, от 2,5 до 3,5 мас.% натрия крахмала гликолята и от 2,3 до 3,3 мас.% гидроксипропилметилцеллюлозы; где внегранулярный компонент содержит от 2,5 до 3,5 мас.% натрия крахмал гликолята, от 0,2 до 0,3 мас.% коллоидного диоксида кремния и от 0,55 до 0,95 мас.% стеарата магния;

где компонент пленочного покрытия содержит от 1,0 до 8 мас.% Opadry®; и где масса представляет собой общую массу всех внутригранулярных и внегранулярных компонентов.

7. Пероральный дозированный состав по п.4, где внутригранулярный компонент содержит 65 мас.% {[5-(3-хлорфенил)-3-гидроксипиридин-2-карбонил]амино}уксусной кислоты, 25 мас.% микрокристаллической целлюлозы, 3 мас.% натрия крахмала гликолята и 2,8 мас.% гидроксипропилметилцеллюлозы; где внегранулярный компонент содержит 3 мас.% натрия крахмала гликолята, 0,25 мас.% коллоидного диоксида кремния и 0,75 мас.% стеарата магния;

где компонент пленочного покрытия содержит от 2,0 до 6,0 мас.% Opadry®; и где масса представляет собой общую массу всех внутригранулярных и внегранулярных компонентов.

8. Применение {[5-(3-хлорфенил)-3-гидроксипиридин-2-карбонил]амино}уксусной кислоты для изготовления лекарственного средства для лечения анемии, где указанное лекарственное средство представляет собой пероральный дозированный состав по любому из пп.1-7.

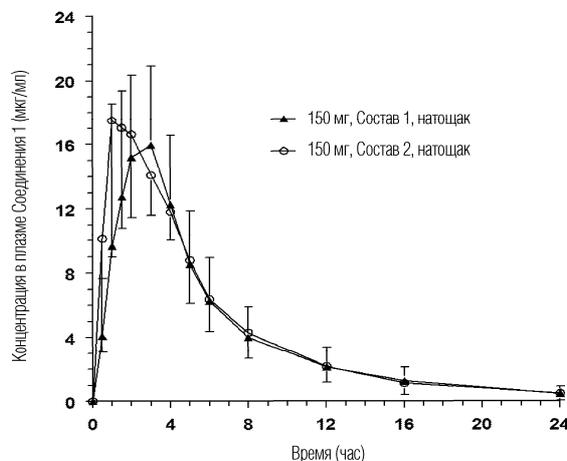
9. Применение по п.8, где анемия представляет собой анемию, вызванную или связанную с хронической болезнью почек.

10. Применение по п.9, где хроническая болезнь почек представляет собой стадию 3, 4 или 5 хронической болезни почек.

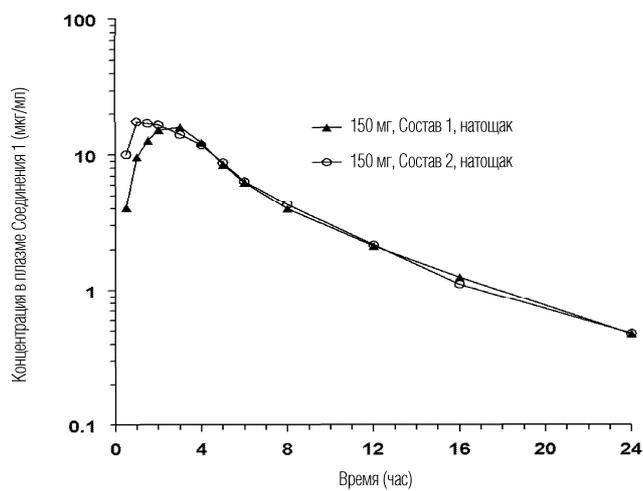
11. Применение по п.9, где хроническая болезнь почек представляет собой не требующую диализа хроническую болезнь почек.

12. Применение по п.9, где хроническая болезнь почек представляет собой требующую диализа хроническую болезнь почек.

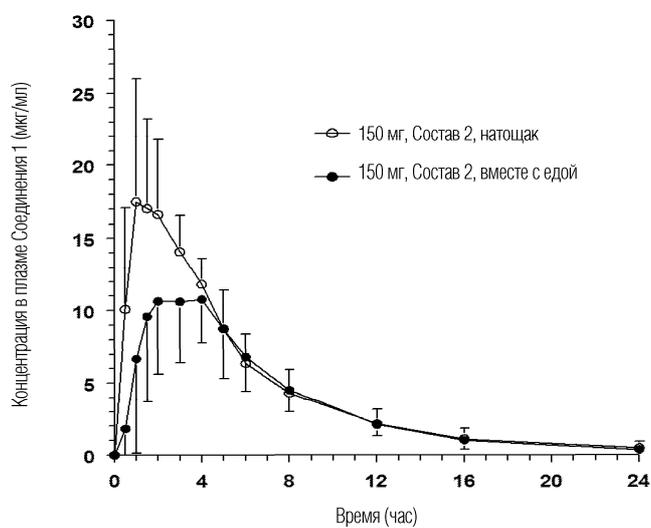
13. Применение по любому из пп.8-12, где уровень дозы {[5-(3-хлорфенил)-3-гидроксипиридин-2-карбонил]амино}уксусной кислоты составляет приблизительно 150 мг, приблизительно 300 мг, приблизительно 450 мг или приблизительно 600 мг.



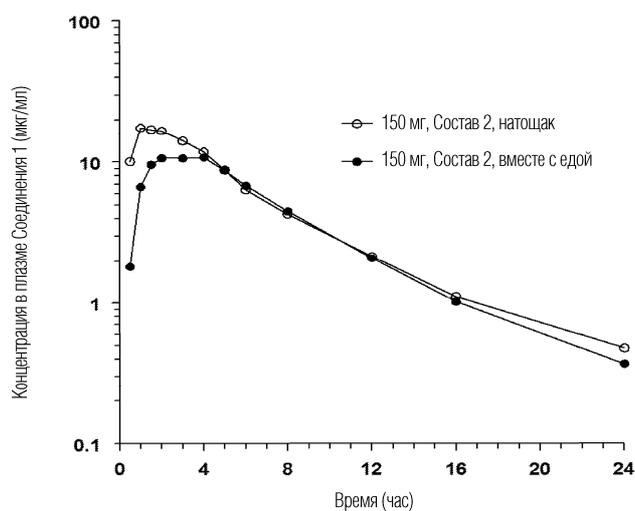
Фиг. 1А



Фиг. 1В



Фиг. 2А



Фиг. 2В

