

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202191543** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.10.26

(51) Int. Cl. *A61K 31/343* (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2019.12.05

(54) СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ ИЛИ ПРОФИЛАКТИКИ ПОДАГРЫ ИЛИ ГИПЕРУРИКЕМИИ

(31) **62/776,251**

(32) **2018.12.06**

(33) **US**

(86) **PCT/US2019/064785**

(87) **WO 2020/118114 2020.06.11**

(71) Заявитель:
АРТРОСИ ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК.
(US)

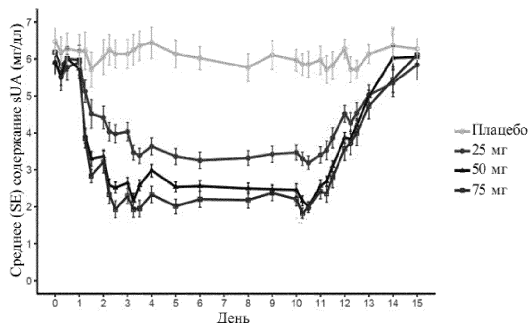
(72) Изобретатель:

**Янь Шуныци, Йех Литайн, Янь
Жунцзы (US)**

(74) Представитель:

**Строкова О.В., Гизатуллин Ш.Ф.,
Гизатуллина Е.М., Пармонова К.В.,
Джермакян Р.В., Христофоров А.А.,
Угрюмов В.М., Костюшенкова М.Ю.**
(RU)

(57) В настоящем документе описаны способы лечения или профилактики подагры или гиперурикемии, предусматривающие введение (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил-4,5,6,7- d_4)метанона и его сольватов.



A1

202191543

202191543

A1

СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ ИЛИ ПРОФИЛАКТИКИ ПОДАГРЫ ИЛИ ГИПЕРУРИКЕМИИ

Описание

Ссылка

[0001] По настоящей заявке испрашивается приоритет в соответствии с предварительной заявкой на патент США № 62/776251, поданной 6 декабря 2018 г., которая полностью включена в настоящий документ посредством ссылки.

Предшествующий уровень техники настоящего изобретения

[0002] Гиперурикемия вызывается чрезмерным производством или недостаточной экскрецией мочевой кислоты и считается причинным фактором нескольких заболеваний, которые значительно ухудшают качество жизни. Например, гиперурикемия считается причинным фактором подагры - наиболее распространенной формы воспалительного артрита, характеризующейся сильной болью и болезненностью в суставах, вызванной накоплением кристаллов уратов. Идентификация лекарственного средства от подагры/гиперурикемии, эффективного для снижения содержания мочевой кислоты в сыворотке (sUA) с пониженной токсичностью, представляет собой неудовлетворенную медицинскую потребность, которая окажет благотворное влияние на пациентов.

Сущность настоящего изобретения

[0003] Согласно одному аспекту в настоящем документе описан способ лечения или профилактики гиперурикемии или подагры у нуждающегося в этом индивидуума, предусматривающий введение индивидууму терапевтически эффективного количества (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил-4,5,6,7-*d*₄)метанона или его сольвата, описанных в настоящем документе, причем терапевтически эффективное количество составляет от около 3 мг до около 1500 мг. Согласно некоторым вариантам осуществления представлен способ лечения или профилактики гиперурикемии у нуждающегося в этом индивидуума. Согласно некоторым вариантам осуществления представлен способ лечения гиперурикемии у нуждающегося в этом индивидуума. Согласно некоторым вариантам осуществления представлен способ профилактики гиперурикемии у нуждающегося в этом индивидуума. Согласно некоторым вариантам осуществления представлен способ лечения или профилактики подагры у нуждающегося в этом индивидуума. Согласно некоторым вариантам осуществления представлен способ

лечения подагры у нуждающегося в этом индивидуума. Согласно некоторым вариантам осуществления представлен способ профилактики подагры у нуждающегося в этом индивидуума. Согласно некоторым вариантам осуществления терапевтически эффективное количество (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил-4,5,6,7- d_4)метанона или его сольвата составляет от около 3 мг до около 600 мг. Согласно некоторым вариантам осуществления терапевтически эффективное количество (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил-4,5,6,7- d_4)метанона или его сольвата составляет от около 5 мг до около 300 мг. Согласно некоторым вариантам осуществления терапевтически эффективное количество (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил-4,5,6,7- d_4)метанона или его сольвата составляет от около 10 мг до около 200 мг. Согласно некоторым вариантам осуществления терапевтически эффективное количество (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил-4,5,6,7- d_4)метанона или его сольвата вводится перорально. Согласно некоторым вариантам осуществления терапевтически эффективное количество (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил-4,5,6,7- d_4)метанона или его сольвата принимается во время еды. Согласно некоторым вариантам осуществления терапевтически эффективное количество (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил-4,5,6,7- d_4)метанона или его сольвата принимается без еды. Согласно некоторым вариантам осуществления терапевтически эффективное количество (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил-4,5,6,7- d_4)метанона или его сольвата вводится индивидууму один раз в день. Согласно некоторым вариантам осуществления терапевтически эффективное количество (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил-4,5,6,7- d_4)метанона или его сольвата вводится индивидууму два раза в день. Согласно некоторым вариантам осуществления терапевтически эффективное количество (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил-4,5,6,7- d_4)метанона или его сольвата вводится по меньшей мере с одним дополнительным терапевтическим средством. Согласно некоторым вариантам осуществления терапевтически эффективное количество (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил-4,5,6,7- d_4)метанона или его сольвата вводится с ингибитором ксантиноксидазы. Согласно некоторым вариантам осуществления терапевтически эффективное количество (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил-4,5,6,7- d_4)метанона или его сольвата вводится с ингибитором ксантиноксидазы, выбранным из аллопуринола, оксипуринола, фебуксостата, топироксостата и инозитола. Согласно некоторым вариантам осуществления терапевтически эффективное количество (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(2-(1-

гидроксиэтил)бензофуран-3-ил-4,5,6,7-*d*₄)метанона или его сольвата вводится с ингибитором натрий-глюкозного котранспортера-2 (SGLT2). Согласно некоторым вариантам осуществления терапевтически эффективное количество (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил-4,5,6,7-*d*₄)метанона или его сольвата вводится с ингибитором SGLT2, выбранным из канаглифлозина, дапаглифлозина, эмпаглифлозина, эмпаглифлозина/линаглиптина, эмпаглифлозина/метформина и дапаглифлозина/метформина. Согласно некоторым вариантам осуществления терапевтически эффективное количество (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил-4,5,6,7-*d*₄)метанона или его сольвата вводится с ингибитором ксантиноксидазы и ингибитором SGLT2. Согласно некоторым вариантам осуществления терапевтически эффективное количество (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил-4,5,6,7-*d*₄)метанона или его сольвата вводится с ингибитором ксантиноксидазы и ингибитором SGLT2, причем ингибитор ксантиноксидазы выбран из аллопуринола, оксипуринола, фебуксостата, топироксостата и инозитола, а ингибитор SGLT2 выбран из канаглифлозина, дапаглифлозина, эмпаглифлозина, эмпаглифлозина/линаглиптина, эмпаглифлозина/метформина и дапаглифлозина/метформина.

[0004] Согласно другому аспекту представлена фармацевтическая композиция для лечения или профилактики гиперурикемии или подагры, причем фармацевтическая композиция содержит терапевтически эффективное количество (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил-4,5,6,7-*d*₄)метанона или его сольвата и по меньшей мере один неактивный ингредиент, выбранный из фармацевтически приемлемых носителей, разбавителей и вспомогательных веществ, причем терапевтически эффективное количество составляет от около 3 мг до около 1500 мг. Согласно некоторым вариантам осуществления представлена фармацевтическая композиция для лечения или профилактики гиперурикемии у нуждающегося в этом индивидуума. Согласно некоторым вариантам осуществления представлена фармацевтическая композиция для лечения гиперурикемии у нуждающегося в этом индивидуума. Согласно некоторым вариантам осуществления представлена фармацевтическая композиция для профилактики гиперурикемии у нуждающегося в этом индивидуума. Согласно некоторым вариантам осуществления представлена фармацевтическая композиция для профилактики подагры у нуждающегося в этом индивидуума. Согласно некоторым вариантам осуществления представлена фармацевтическая композиция для лечения подагры у нуждающегося в этом индивидуума. Согласно некоторым вариантам осуществления представлена фармацевтическая композиция для профилактики подагры у

нуждающегося в этом индивидуума. Согласно некоторым вариантам осуществления терапевтически эффективное количество (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил-4,5,6,7- d_4)метанона или его сольвата составляет от около 3 мг до около 600 мг. Согласно некоторым вариантам осуществления терапевтически эффективное количество (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил-4,5,6,7- d_4)метанона или его сольвата составляет от около 5 мг до около 300 мг. Согласно некоторым вариантам осуществления терапевтически эффективное количество (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил-4,5,6,7- d_4)метанона или его сольвата составляет от около 10 мг до около 200 мг. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил-4,5,6,7- d_4)метанона или его сольвата вводится перорально. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил-4,5,6,7- d_4)метанона или его сольвата принимается во время еды. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил-4,5,6,7- d_4)метанона или его сольвата принимается без еды. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил-4,5,6,7- d_4)метанона или его сольвата вводится индивидууму один раз в день. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил-4,5,6,7- d_4)метанона или его сольвата вводится индивидууму два раза в день. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил-4,5,6,7- d_4)метанона или его сольвата вводится по меньшей мере с одним дополнительным терапевтическим средством. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил-4,5,6,7- d_4)метанона или его сольвата вводится с ингибитором ксантиноксидазы. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил-4,5,6,7- d_4)метанона или его сольвата вводится с ингибитором ксантиноксидазы, выбранным из аллопуринола, оксипуринола, фебуксостата, топиросостата и инозитола. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил-4,5,6,7- d_4)метанона или его сольвата вводится с ингибитором SGLT2. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая

композиция (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил-4,5,6,7-*d*₄)метанона или его сольвата вводится с ингибитором SGLT2, выбранным из канаглифлозина, дапаглифлозина, эмпаглифлозина, эмпаглифлозина/линаглиптина, эмпаглифлозина/метформина и дапаглифлозина/метформина. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил-4,5,6,7-*d*₄)метанона или его сольвата вводится с ингибитором ксантиноксидазы и ингибитором SGLT2. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил-4,5,6,7-*d*₄)метанона или его сольвата вводится с ингибитором ксантиноксидазы и ингибитором SGLT2, причем ингибитор ксантиноксидазы выбирают из аллопуринола, оксипуринола, фебуксостата, топилоксостата и инозитола, а ингибитор SGLT2 выбирают из канаглифлозина, дапаглифлозина, эмпаглифлозина, эмпаглифлозина/линаглиптина, эмпаглифлозина/метформина и дапаглифлозина/метформина.

Включение по ссылке

[0005] Все публикации, патенты и заявки на патенты, упомянутые в настоящем описании, включены в настоящий документ посредством ссылки в той степени, в которой это применимо и актуально, и в той же степени, как если бы каждая отдельная публикация, патент или заявка на патент были специально и отдельно указаны для включения по ссылке.

Краткое описание графических материалов

[0006] На **фиг. 1** показаны профили средней концентрации в плазме Соединения 1 после однократного перорального приема Соединения 1 (15 мг, 50 мг, 100 мг и 150 мг) натощак.

[0007] На **фиг. 2** показаны профили средней концентрации в плазме Соединения 1 после однократного перорального приема 50 мг Соединения 1 натощак по сравнению с приемом после еды.

[0008] На **фиг. 3** показана пропорциональная зависимость от дозы AUC Соединения 1 после однократной пероральной дозы Соединения 1 (15 мг, 50 мг, 100 мг и 150 мг) натощак.

[0009] На **фиг. 4** показана пропорциональная зависимость от дозы C_{max} Соединения 1 после однократной пероральной дозы Соединения 1 (15 мг, 50 мг, 100 мг и 150 мг) натощак.

[0010] На **фиг. 5** показано среднее содержание мочевой кислоты в сыворотке (мг/дл) после однократной пероральной дозы Соединения 1 в различных дозах в условиях натощак.

[0011] На **фиг. 6** показано среднее согласованное по времени (день 1) процентное изменение концентрации мочевой кислоты в сыворотке от исходного уровня после однократной пероральной дозы Соединения 1 в различных дозах в условиях натощак.

[0012] На **фиг. 7** показано среднее согласованное по времени (день 1) процентное изменение концентрации мочевой кислоты в сыворотке от исходного уровня после однократного перорального приема 50 мг Соединения 1 натощак по сравнению с состоянием после еды.

[0013] На **фиг. 8** показаны профили средней концентрации Соединения 1 в плазме после пероральных доз Соединения 1 один раз в сутки в течение 10 дней в различных дозах в условиях натощак.

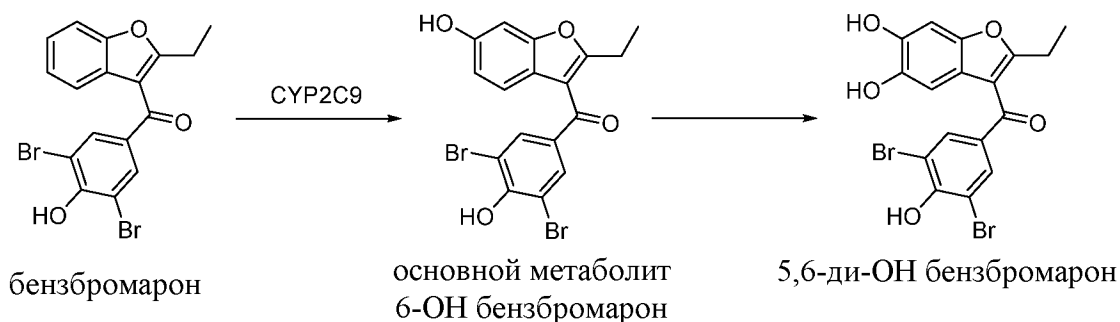
[0014] На **фиг. 9** показано среднее содержание мочевой кислоты в сыворотке (мг/дл) после перорального приема Соединения 1 один раз в сутки в течение 10 дней в различных дозах в условиях натощак.

[0015] На **фиг. 10** показано согласованное по времени (день 1) процентное изменение концентрации мочевой кислоты в сыворотке от исходного уровня после пероральных доз Соединения 1 один раз в сутки в течение 10 дней в различных дозах в условиях натощак.

Подробное описание настоящего изобретения

[0016] Бензбромарон представляет собой урикозурическое средство, эффективное для снижения содержания мочевой кислоты в сыворотке sUA и лечения подагры. Было обнаружено, что терапия с использованием бензбромарона может приводить к снижению sUA даже после однократного приема и продолжать снижать после нескольких доз, и что хроническая терапия может довести sUA до целевых уровней <6 мг/дл. Однако у некоторых пациентов бензбромарон вызывает гепатотоксичность. У значительной части этих пациентов развивалась острая печеночная недостаточность, что приводило к смерти или экстренной трансплантации печени. В результате бензбромарон никогда не был одобрен для применения в Соединенных Штатах. Кроме того, гепатотоксичность бензбромарона привела к его отмене в Европе в 2003 году. Бензбромарон превращается в реакционно-способные метаболиты посредством CYP2C9. Бензбромарон метаболизируется до 5,6-дигидроксибензбромарона через 6-ОН бензбромарон посредством CYP2C9 с последующим окислением 5,6-дигидроксибензбромарона до реакционно-способного промежуточного ортохинона. Считается, что механизм гепатотоксичности бензбромарона является результатом его метаболизма в печени под действием CYP2C9 и возможных эффектов 6-

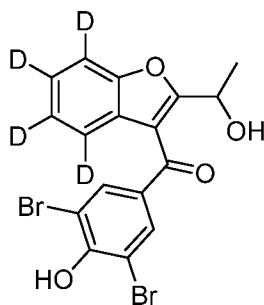
ОН бензбромарона и его дальнейших метаболитов на функцию митохондрий (Iwamura et al., Drug Metabolism and Disposition, 2011, 39, 838-846; Uchida et al., Drug Metab. Pharmacokinet., 2010, 25, 605-610).



[0017] В настоящем документе описан (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил-4,5,6,7- d_4)метанон (Соединение 1), 4,5,6,7-тетрадейтеро аналог бензбромарона. Соединение 1 показало лучшую активность в отношении URAT1 *in vitro*, чем бензбромарон. Соединение 1 также продемонстрировало улучшенный метаболический профиль по сравнению с бензбромароном. Соединение 1 более стабильно, чем бензбромарон, в микросомах человека. Метаболический путь соединения CYP2C9 значительно снижен, и метаболиты 6-ОН бензбромарона 5,6-ди-ОН бензбромарон не образуются. Таким образом, Соединение 1 представляет собой перспективное терапевтическое средство для лечения гиперурикемии и подагры с улучшенным профилем гепатотоксичности.

Соединение 1

[0018] Согласно одному варианту осуществления представлен (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил-4,5,6,7- d_4)метанон. «Соединение 1» или «(3,5-дибром-4-гидроксифенил)(2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил-4,5,6,7- d_4)метанон» относится к соединению со следующей структурой:



[0019] Согласно некоторым вариантам осуществления Соединение 1 включает в себя формы присоединения растворителя (сольваты). Сольваты содержат стехиометрические или нестехиометрические количества растворителя и образуются в процессе образования продукта или выделения с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол, метанол, трет-бутилметилвый эфир (MTBE), диизопропиловый эфир (DIPE),

этилацетат, изопропилацетат, изопропиловый спирт, метилизобутилкетон (MIBK), метилэтилкетон (МЕК), ацетон, нитрометан, тетрагидрофуран (THF), дихлорметан (DCM), диоксан, гептаны, толуол, анизол, ацетонитрил и т.п. Согласно некоторым вариантам осуществления сольваты образуются с использованием, без ограничения, растворителя(ей) класса 3. Согласно некоторым вариантам осуществления сольваты образуются с использованием, без ограничения, растворителя(ей) класса 2. Категории растворителей определены, например, на Международной конференции по гармонизации технических требований к регистрации лекарственных средств для применения человеком (ICH), «Примеси: рекомендации по остаточным растворителям Q3C(R6)» (октябрь 2016 г.). Гидраты образуются, когда растворителем является вода, или алкоголяты образуются, когда растворителем является спирт.

[0020] Согласно другим вариантам осуществления Соединение 1 получают в различных формах, включая в себя, без ограничения, аморфную фазу, кристаллические формы, измельченные формы и формы наночастиц.

[0021] Без ограничения какой-либо теорией определенные твердые формы характеризуются физическими свойствами, например, стабильностью, растворимостью и скоростью растворения, подходящими для фармацевтических и терапевтических лекарственных форм. Более того, без ограничения какой-либо теорией, определенные твердые формы характеризуются физическими свойствами (например, плотностью, сжимаемостью, твердостью, морфологией, расщеплением, липкостью, растворимостью, водопоглощением, электрическими свойствами, термическим поведением, реакционной способностью в твердом состоянии, физической стабильностью и химической стабильностью), влияющими на конкретные процессы (например, выход, фильтрацию, промывку, сушку, измельчение, смешивание, таблетирование, текучесть, растворение, состав и лиофилизацию), которые делают определенные твердые формы подходящими для производства твердой дозированной лекарственной формы. Такие свойства могут быть определены с использованием конкретных аналитических химических способов, включая в себя твердотельные аналитические способы (например, дифракция рентгеновских лучей, микроскопия, спектроскопия и термический анализ), как описано в настоящем документе.

Определенная терминология

[0022] Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, характеризуются тем же значением, которое обычно понимается специалистом в настоящей области техники, к которой принадлежит заявленный предмет изобретения. Следует понимать, что предшествующее общее описание и последующее подробное описание являются только иллюстративными и пояснительными и не

ограничивают какой-либо заявленный предмет изобретения. В настоящей заявке использование единственного числа включает в себя множественное число, если специально не указано иное. Следует отметить, что используемые в описании и прилагаемой формуле изобретения формы единственного числа включают в себя множественное число, если контекст явно не диктует иное. В настоящей заявке использование «или» означает «и/или», если не указано иное. Кроме того, использование термина «включая в себя», а также других форм, таких как «включать в себя», «включает в себя» и «включенный», не является ограничивающим. Термин «содержащий» (и связанные с ним термины, такие как «содержать» или «содержит» или «имеющий» или «включающий») не предназначен для исключения того, что согласно другим определенным вариантам осуществления, например, варианту осуществления любой композиции вещества, композиция, способ или процесс или т.п., описанные в настоящем документе, могут «состоять из» или «состоять по существу из» описанных признаков. Термин «около» при обращении к числу или числовому диапазону означает, что указанное число или числовой диапазон является приблизительным в пределах экспериментальной изменчивости (или в пределах статистической экспериментальной ошибки), и, таким образом, число или числовой диапазон могут варьироваться от 1% до 15% от указанного числа или числового диапазона.

[0023] Заголовки разделов, используемые в настоящем документе, предназначены только для организационных целей и не должны рассматриваться как ограничение описываемого предмета изобретения. Все документы или части документов, процитированные в настоящей заявке, включая в себя, без ограничения, патенты, заявки на патенты, статьи, книги, руководства и трактаты, настоящим полностью включены посредством ссылки.

[0024] Используемый в настоящем документе термин «приемлемый» или «фармацевтически приемлемый» в отношении состава, композиции или ингредиента означает отсутствие стойкого вредного воздействия на общее состояние здоровья подвергаемого лечению субъекта или не отменяет биологическую активность или свойств соединения и относительно нетоксичен.

[0025] Используемый в настоящем документе термин «улучшение» симптомов конкретного заболевания, нарушения или состояния путем введения конкретного соединения или фармацевтической композиции относится к любому уменьшению тяжести, задержке начала, замедлению прогрессирования или сокращению продолжительности, постоянной или временной, продолжительной или транзиторной, которая может объясняться введением соединения или композиции или быть связана с ним.

[0026] «Биодоступность» относится к процентной доле дозированного Соединения 1, которая доставляется в общий кровоток исследуемого животного или человека. Общая экспозиция ($AUC_{(0-\infty)}$) лекарственного средства при внутривенном введении, как правило, определяется как 100% биодоступность ($F\%$). «Пероральная биодоступность» относится к степени, в которой Соединение 1 всасывается в общий кровоток при пероральном приеме фармацевтической композиции по сравнению с внутривенной инъекцией.

[0027] «Концентрация в плазме крови» относится к концентрации Соединения 1 в плазменном компоненте крови субъекта. Понятно, что концентрация Соединения 1 в плазме может значительно различаться между субъектами из-за вариабельности в отношении метаболизма и/или возможных взаимодействий с другими терапевтическими средствами. В соответствии с одним вариантом осуществления, раскрытым в настоящем документе, концентрация Соединения 1 в плазме крови может варьироваться от субъекта к субъекту. Аналогичным образом, такие значения, как максимальная концентрация в плазме ($C_{\max}$) или время для достижения максимальной концентрации в плазме ($T_{\max}$), или общая площадь под кривой зависимости концентрации в плазме от времени ($AUC_{(0-\infty)}$) могут варьироваться от субъекта к субъекту. Из-за этой вариабельности количество, необходимое для образования «терапевтически эффективного количества» Соединения 1, может варьироваться от субъекта к субъекту.

[0028] Термины «совместное введение» или подобные, используемые в настоящем документе, предназначены для охвата введения выбранных терапевтических средств одному пациенту и предназначены для включения схем лечения, в которых средства вводятся одним и тем же или другим путем введения или в одно и то же или в разное время.

[0029] Используемые в настоящем документе термины «эффективное количество» или «терапевтически эффективное количество» относятся к достаточному количеству вводимого средства или соединения, которое в некоторой степени облегчит один или более симптомов подвергаемого лечению заболевания или состояния. Результатом может быть уменьшение и/или облегчение признаков, симптомов или причин заболевания или любое другое желаемое изменение биологической системы. Например, «эффективное количество» для терапевтических применений представляет собой количество композиции, включающей в себя описанное в настоящем документе соединение, необходимое для обеспечения клинически значимого уменьшения симптомов заболевания без чрезмерных нежелательных побочных эффектов. Подходящее «эффективное количество» в любом отдельном случае может быть определено с использованием таких способов, как исследование увеличения дозы. Термин «терапевтически эффективное количество» включает в себя, например, профилактически эффективное количество. «Эффективное

количество» раскрытого в настоящем документе соединения представляет собой количество, эффективное для достижения желаемого фармакологического эффекта или терапевтического улучшения без чрезмерных нежелательных побочных эффектов. Понятно, что «эффективное количество» или «терапевтически эффективное количество» может варьироваться от субъекта к субъекту из-за вариаций метаболизма Соединения 1, возраста, массы, общего состояния субъекта, подвергаемого лечению состояния, тяжести подвергаемого лечению состояния и решения лечащего врача. Только в качестве примера терапевтически эффективные количества могут быть определены с помощью клинического исследования повышения дозы.

[0030] Термины «усиливать» или «усиление» означают увеличение или продление либо активности, либо продолжительности желаемого эффекта. В качестве примера, «усиление» эффекта терапевтических средств относится к способности увеличивать или продлевать, либо по активности, либо по продолжительности, эффект терапевтических средств во время лечения заболевания, нарушения или состояния. Используемый в настоящем документе термин «усиливающее эффективное количество» относится к количеству, адекватному для усиления эффекта терапевтического средства при лечении заболевания, нарушения или состояния. При применении у пациента количества, эффективные для этого применения, будут зависеть от серьезности и течения заболевания, нарушения или состояния, предшествующей терапии, состояния здоровья пациента и реакции на лекарственные средства, а также заключения лечащего врача.

[0031] Используемый в настоящем документе термин «профилактически эффективное количество» относится к такому принимаемому пациентом количеству композиции, которое в некоторой степени облегчит один или более симптомов подлежащего лечению заболевания, состояния или нарушения. В таких профилактических целях такие количества могут зависеть от состояния здоровья, массы пациента и т.п. Например, можно определить такие профилактически эффективные количества с помощью клинического исследования повышения дозы.

[0032] Используемый в настоящем документе термин «субъект» относится к животному, которое является объектом лечения, наблюдения или эксперимента. Только в качестве примера, субъектом может быть, без ограничения, млекопитающее, включая в себя, без ограничения, человека.

[0033] Используемый в настоящем документе термин «целевая активность» относится к биологической активности, которая может модулироваться селективным модулятором. Некоторые иллюстративные целевые активности включают в себя, без ограничения, аффинность связывания, передачу сигнала, ферментативную активность, рост

опухоли, воспаление или процессы, связанные с воспалением, и улучшение одного или более симптомов, связанных с заболеванием или состоянием.

[0034] Используемые в настоящем документе термины «лечить» или «лечение» включают в себя смягчение, ослабление или облегчение симптомов заболевания или состояния, предотвращение дополнительных симптомов, уменьшение или предотвращение основных метаболических причин симптомов, ингибирование заболевания или состояния, например, остановку развития заболевания или состояния, облегчение заболевания или состояния, вызывание регресса заболевания или состояния, облегчение состояния, вызванного заболеванием или состоянием, или прекращение симптомов заболевания или состояния. Термины «лечить» или «лечение» включают в себя, без ограничения, профилактическое и/или терапевтическое лечение.

[0035] Используемый в настоящем документе IC_{50} относится к дозировке, концентрации или количеству конкретного исследуемого соединения, которое вызывает дозозависимый ответ при 50% максимальной экспрессии конкретного ответа, который индуцируется, провоцируется или усиливается конкретным исследуемым соединением.

Фармацевтические композиции/составы

[0036] Фармацевтические композиции могут быть составлены обычным способом с использованием одного или более физиологически приемлемых носителей, включая в себя вспомогательные вещества и вспомогательные средства, которые облегчают переработку активных соединений в препараты, которые можно использовать в фармацевтике. Правильный состав зависит от выбранного пути введения. Краткое изложение описанных в настоящем документе фармацевтических композиций можно найти, например, в публикациях *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. and Lachman, L., Eds., *Pharmaceutical Dosage Forms*, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980 и *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999), полностью включенных в настоящий документ посредством ссылки.

[0037] Используемая в настоящем документе фармацевтическая композиция относится к смеси (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил-4,5,6,7- d_4)метанона (Соединения 1) с другими химическими компонентами, такими как носители, стабилизаторы, разбавители, диспергирующие средства, суспендирующие средства, загустители и/или вспомогательные вещества. Фармацевтическая композиция облегчает введение соединения млекопитающему. При практическом применении представленных в настоящем документе способов лечения или применения терапевтически

эффективные количества Соединения 1 вводят в фармацевтической композиции млекопитающему, страдающему подлежащим лечению заболеванием, нарушением или состоянием. Предпочтительно млекопитающее представляет собой человека. Терапевтически эффективное количество может широко варьироваться в зависимости от тяжести заболевания, возраста и относительного состояния здоровья субъекта, эффективности применяемого соединения и других факторов. Соединения можно использовать по отдельности или в комбинации с одним или более терапевтическими средствами в качестве компонентов смесей.

[0038] Согласно некоторым вариантам осуществления представлена фармацевтическая композиция, содержащая (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил-4,5,6,7-*d*₄)метанон (Соединение 1) и по меньшей мере один неактивный ингредиент, выбранный из фармацевтически приемлемых носителей, разбавителей и вспомогательных веществ.

[0039] Согласно некоторым вариантам осуществления представлена фармацевтическая композиция, содержащая (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил-4,5,6,7-*d*₄)метанон (Соединение 1) для лечения или профилактики гиперурикемии или подагры и по меньшей мере один неактивный ингредиент, выбранный из фармацевтически приемлемых носителей, разбавителей и вспомогательных веществ, причем терапевтически эффективное количество составляет от около 3 мг до около 1500 мг. Согласно некоторым вариантам осуществления представлена фармацевтическая композиция, содержащая (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил-4,5,6,7-*d*₄)метанон (Соединение 1) для лечения или профилактики гиперурикемии и по меньшей мере один неактивный ингредиент, выбранный из фармацевтически приемлемых носителей, разбавителей и вспомогательных веществ, причем терапевтически эффективное количество составляет от около 3 мг до около 1500 мг. Согласно некоторым вариантам осуществления представлена фармацевтическая композиция, содержащая (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил-4,5,6,7-*d*₄)метанон (Соединение 1) для лечения гиперурикемии и по меньшей мере один неактивный ингредиент, выбранный из фармацевтически приемлемых носителей, разбавителей и вспомогательных веществ, причем терапевтически эффективное количество составляет от около 3 мг до около 1500 мг. Согласно некоторым вариантам осуществления представлена фармацевтическая композиция, содержащая (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил-4,5,6,7-*d*₄)метанон (Соединение 1) для профилактики гиперурикемии и по меньшей мере один неактивный ингредиент, выбранный из фармацевтически приемлемых носителей, разбавителей и вспомогательных

веществ, причем терапевтически эффективное количество составляет от около 3 мг до около 1500 мг. Согласно некоторым вариантам осуществления представлена фармацевтическая композиция, содержащая (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил-4,5,6,7-*d*₄)метанон (Соединение 1) для лечения или профилактики подагры и по меньшей мере один неактивный ингредиент, выбранный из фармацевтически приемлемых носителей, разбавителей и вспомогательных веществ, причем терапевтически эффективное количество составляет от около 3 мг до около 1500 мг. Согласно некоторым вариантам осуществления представлена фармацевтическая композиция, содержащая (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил-4,5,6,7-*d*₄)метанон (Соединение 1) для лечение подагры и по меньшей мере один неактивный ингредиент, выбранный из фармацевтически приемлемых носителей, разбавителей и вспомогательных веществ, причем терапевтически эффективное количество составляет от около 3 мг до около 1500 мг. Согласно некоторым вариантам осуществления представлена фармацевтическая композиция, содержащая (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил-4,5,6,7-*d*₄)метанон (Соединение 1) для профилактики подагры и по меньшей мере один неактивный ингредиент, выбранный из фармацевтически приемлемых носителей, разбавителей и вспомогательных веществ, причем терапевтически эффективное количество составляет от около 3 мг до около 1500 мг. Согласно некоторым вариантам осуществления терапевтически эффективное количество составляет от около 3 мг до около 1250 мг. Согласно некоторым вариантам осуществления терапевтически эффективное количество составляет от около 3 мг до около 1000 мг. Согласно некоторым вариантам осуществления терапевтически эффективное количество составляет от около 3 мг до около 750 мг. Согласно некоторым вариантам осуществления терапевтически эффективное количество составляет от около 3 мг до около 600 мг. Согласно некоторым вариантам осуществления терапевтически эффективное количество составляет от около 3 мг до около 500 мг. Согласно некоторым вариантам осуществления терапевтически эффективное количество составляет от около 3 мг до около 400 мг. Согласно некоторым вариантам осуществления терапевтически эффективное количество составляет от около 3 мг до около 300 мг. Согласно некоторым вариантам осуществления терапевтически эффективное количество составляет от около 3 мг до около 250 мг. Согласно некоторым вариантам осуществления терапевтически эффективное количество составляет от около 3 мг до около 200 мг. Согласно некоторым вариантам осуществления терапевтически эффективное количество составляет от около 3 мг до около 150 мг. Согласно некоторым вариантам осуществления терапевтически эффективное количество составляет от около 3 мг до около 100 мг. Согласно некоторым вариантам

[illegible]

количество составляет от около 10 мг до около 50 мг. Согласно некоторым вариантам осуществления терапевтически эффективное количество составляет от около 10 мг до около 45 мг. Согласно некоторым вариантам осуществления терапевтически эффективное количество составляет от около 10 мг до около 40 мг. Согласно некоторым вариантам осуществления терапевтически эффективное количество составляет от около 10 мг до около 35 мг. Согласно некоторым вариантам осуществления терапевтически эффективное количество составляет от около 10 мг до около 30 мг. Согласно некоторым вариантам осуществления терапевтически эффективное количество составляет от около 10 мг до около 25 мг.

[0040] Используемый в настоящем документе термин «фармацевтическая комбинация» означает продукт, который получается в результате смешивания или объединения более чем одного активного ингредиента, и включает в себя как фиксированные, так и нефиксированные комбинации активных ингредиентов. Термин «фиксированная комбинация» означает, что активные ингредиенты, например, Соединение 1 и вспомогательное средство, вводят пациенту одновременно в форме одного компонента или дозировки. Термин «нефиксированная комбинация» означает, что активные ингредиенты, например, Соединение 1 и вспомогательное средство, вводят пациенту как отдельные объекты одновременно, параллельно или последовательно без каких-либо конкретных промежуточных временных ограничений, причем такое введение обеспечивает эффективные уровни двух соединений в организме пациента. Последнее также относится к коктейльной терапии, например, введение трех или более активных ингредиентов.

[0041] Согласно некоторым вариантам осуществления Соединение 1 включают в фармацевтические композиции для получения твердых пероральных лекарственных дозированных форм. Согласно другим вариантам осуществления Соединение 1 используется для приготовления фармацевтических композиций, отличных от пероральных твердых лекарственных дозированных форм. Описанные в настоящем документе фармацевтические составы можно вводить субъекту несколькими путями введения, включая в себя, без ограничения, пероральный, парентеральный (например, внутривенный, подкожный, внутримышечный), интраназальный, буккальный, местный, ректальный или трансдермальный пути введения. Описанные в настоящем документе фармацевтические составы включают в себя, без ограничения, водные жидкие дисперсии, самоэмульгирующиеся дисперсии, твердые растворы, липосомальные дисперсии, аэрозоли, твердые лекарственные формы, порошки, составы с немедленным высвобождением, составы с контролируемым высвобождением, составы с быстрым рассасыванием, таблетки, капсулы, пилюли, составы с отсроченным высвобождением, составы с пролонгированным

высвобождением, составы с пульсирующим высвобождением, составы из множества частиц и смешанные составы с немедленным и контролируемым высвобождением.

[0042] Фармацевтические композиции, включающие в себя описанное в настоящем документе соединение, могут быть изготовлены обычным способом, например, только в качестве примера, посредством процессов обычного смешивания, растворения, гранулирования, изготовления драже, измельчения, эмульгирования, инкапсулирования, улавливания или прессования.

Лекарственные дозированные формы

[0043] Описанные в настоящем документе фармацевтические композиции могут быть составлены для введения млекопитающему любыми общепринятыми способами, включая в себя, без ограничения, пероральный, парентеральный (например, внутривенный, подкожный или внутримышечный), буккальный, интраназальный, ректальный или трансдермальный пути введения. Используемый в настоящем документе термин «субъект» или «индивидуум» используется для обозначения животного, предпочтительно млекопитающего, включая в себя человека или не человека. Термины индивидуум, пациент и субъект могут использоваться как синонимы.

[0044] Кроме того, описанные в настоящем документе фармацевтические композиции, которые включают в себя Соединение 1, могут быть составлены в виде любой подходящей лекарственной дозированной формы, включая в себя, без ограничения, твердые лекарственные дозированные формы для перорального применения, составы с контролируемым высвобождением, составы с быстрым расплавом, шипучие составы, таблетки, порошки, пилюли, капсулы, составы с отсроченным высвобождением, составы с пролонгированным высвобождением, составы с пульсирующим высвобождением, составы из множества частиц и смешанные составы с немедленным и контролируемым высвобождением.

[0045] Фармацевтические препараты для перорального применения могут быть получены путем смешивания одного или более твердых вспомогательных веществ с одним или более описанными в настоящем документе соединениями, необязательного измельчения полученной смеси и обработки смеси гранул после добавления подходящих вспомогательных веществ, если желательно, к полученным таблеткам или ядрам драже. Подходящие вспомогательные вещества включают в себя, например, такие наполнители, как сахара, включая в себя лактозу, сахарозу, маннит или сорбитол; такие препараты целлюлозы, как, например, кукурузный крахмал, пшеничный крахмал, рисовый крахмал, картофельный крахмал, желатин, трагакантовая камедь, метилцеллюлоза, микрокристаллическая целлюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза,

карбоксиметилцеллюлоза натрия или другие, такие как поливинилпирролидон (ПВП или повидон) или фосфат кальция. При желании могут быть добавлены такие разрыхлители, как сшитая натрийкроскармеллоза, поливинилпирролидон, агар или альгиновая кислота или ее соль, такая как альгинат натрия.

[0046] Фармацевтические препараты, которые можно использовать перорально, включают в себя твердые капсулы, изготовленные из желатина, а также мягкие герметичные капсулы из желатина и пластификатора, такого как глицерин или сорбитол. Твердые капсулы могут содержать активные ингредиенты в смеси с таким наполнителем, как лактоза, такими связующими веществами, как крахмалы, и/или такими смазывающими веществами, как тальк или стеарат магния, и, необязательно, стабилизаторами. В мягких капсулах активные соединения могут быть растворены или суспендированы в подходящих жидкостях, таких как жирные масла, жидкий парафин или жидкие полиэтиленгликоли. Кроме того, могут быть добавлены стабилизаторы. Все составы для перорального введения должны быть в дозировках, подходящих для такого введения.

[0047] Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытые в настоящем документе твердые лекарственные дозированные формы могут быть в форме таблетки (включая в себя таблетку-суспензию, таблетку быстрого рассасывания, таблетку, разрушающуюся при укусе, таблетку быстрого распада, шипучую таблетку или капсулу), пилюли, порошка (включая в себя стерильный упакованный порошок, дозируемый порошок или шипучий порошок), капсулы (включая в себя как мягкие, так и твердые капсулы, например, капсулы, изготовленные из желатина животного происхождения или НРМС растительного происхождения или «вскрываемые капсулы»), твердой дисперсии, твердого раствора, биоразлагаемой лекарственной дозированной формы, составов с контролируемым высвобождением, лекарственных дозированных форм с пульсирующим высвобождением, лекарственных дозированных форм, состоящих из множества частиц, пеллет, гранул или аэрозоля. Согласно другим вариантам осуществления фармацевтический состав находится в форме порошка. Согласно другим вариантам осуществления фармацевтический состав находится в форме таблетки, включая в себя, без ограничения, таблетку быстрого рассасывания. Кроме того, описанные в настоящем документе фармацевтические составы можно вводить в виде одной капсулы или в виде лекарственной формы с множеством капсул. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтический состав вводят в виде двух, трех или четырех капсул или таблеток.

[0048] Согласно некоторым вариантам осуществления твердые лекарственные формы, например, таблетки, шипучие таблетки и капсулы, получают путем смешивания

частиц Соединения 1 с одним или более фармацевтическими вспомогательными веществами с образованием объемной смешанной композиции. При упоминании этих объемных смешанных композиций как гомогенных имеется в виду, что частицы Соединения 1 равномерно диспергированы по всей композиции, так что композицию можно легко разделить на одинаково эффективные стандартные лекарственные формы, такие как таблетки, пилюли и капсулы. Отдельные стандартные дозировки могут также включать в себя пленочные покрытия, которые распадаются при пероральном приеме внутрь или при контакте с разбавителем. Эти составы могут быть изготовлены обычными фармакологическими способами.

[0049] Обычные фармакологические способы включают в себя, например, один или комбинацию способов: (1) сухое смешивание, (2) прямое прессование, (3) измельчение, (4) сухое или неводное гранулирование, (5) влажное гранулирование или (6) слияние. Смотрите, например, Lachman et al., *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy* (1986). Другие способы включают в себя, например, распылительную сушку, дражирование, гранулирование из расплава, гранулирование, распылительную сушку в псевдоожигенном слое или нанесение покрытия (например, покрытие способом Вюрстера), тангенциальное покрытие, верхнее распыление, таблетирование, экструзию и т.п.

[0050] Фармацевтические твердые лекарственные формы, описанные в настоящем документе, могут включать в себя Соединение 1 и одну или более фармацевтически приемлемых добавок, таких как совместимый носитель, связующее вещество, наполнитель, суспендирующее средство, ароматизатор, подслащивающее средство, разрыхлитель, диспергирующее средство, поверхностно-активное вещество, смазывающее вещество, краситель, разбавитель, солюбилизатор, увлажняющее средство, пластификатор, стабилизатор, усилитель проникновения, смачивающее средство, пеногаситель, антиоксидант, консервант или одну или более их комбинаций. Согласно другим аспектам с использованием стандартных процедур нанесения покрытия, таких как описанные в *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 20th Edition (2000), пленочное покрытие обеспечивается вокруг композиции Соединения 1. Согласно одному варианту осуществления некоторые или все частицы Соединения 1 покрыты. Согласно другому варианту осуществления некоторые или все частицы Соединения 1 микрокапсулированы. Согласно еще одному варианту осуществления частицы Соединения 1 не микрокапсулированы и не имеют покрытия.

[0051] Подходящие носители для применения в описанных в настоящем документе твердых лекарственных дозированных формах включают в себя, без ограничения, арабийскую камедь, желатин, коллоидный диоксид кремния, глицерофосфат кальция,

лактат кальция, мальтодекстрин, глицерин, силикат магния, казеинат натрия, соевый лецитин, хлорид натрия, трикальцийфосфат, дикальцийфосфат, стеароиллактат натрия, каррагинан, моноглицерид, диглицерид, прежелатинизированный крахмал, гидроксипропилметилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, стеарат, сахарозу, микрокристаллическую целлюлозу, лактозу и маннит.

[0052] Подходящие наполнители для применения в описанных в настоящем документе твердых лекарственных формах включают в себя, без ограничения, лактозу, карбонат кальция, фосфат кальция, двухосновный фосфат кальция, сульфат кальция, микрокристаллическую целлюлозу, порошок целлюлозы, декстрозу, декстраты, декстран, крахмалы, прежелатинизированный крахмал, гидроксипропилметилцеллюлозу (HPMC), фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, стеарат ацетата гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMCAS), сахарозу, ксилит, лактит, маннит, сорбит, хлорид натрия, полиэтиленгликоль и т.п.

[0053] Чтобы высвободить Соединение 1 из матрицы твердой лекарственной дозированной формы как можно более эффективно, в составе часто используются разрыхлители, особенно когда лекарственные дозированные формы спрессованы со связующим средством. Разрыхлители помогают разрушить матрицу лекарственной дозированной формы за счет набухания или капиллярного действия, когда влага впитывается в лекарственную дозированную форму. Подходящие разрыхлители для применения в твердых лекарственных дозированных формах, описанных в настоящем документе, включают в себя, без ограничения, такой натуральный крахмал, как кукурузный крахмал или картофельный крахмал, такой прежелатинизированный крахмал, как National 1551 или Amijel[®], или такой натрия крахмала гликолят, как Promogel[®] или Explotab[®], такую целлюлозу, как древесный продукт, метилкристаллическая целлюлоза, например, Avicel[®], Avicel[®] PH101, Avicel[®] PH102, Avicel[®] PH105, Elcema[®] P100, Emcocel[®], Vivacel[®], Ming Tia[®] и Solka-Floc[®], метилцеллюлозу, кроскармеллозу или сшитую целлюлозу, такую как сшитая карбоксиметилцеллюлоза натрия (Ac-Di-Sol[®]), сшитая карбоксиметилцеллюлоза или сшитая кроскармеллоза, такой сшитый крахмал, как натрия крахмала гликолят, такой сшитый полимер, как кросповидон, сшитый поливинилпирролидон, такой альгинат, как альгиновая кислота или соль альгиновой кислоты, например, альгинат натрия, такую глину, как Veegum[®] HV (силикат магния и алюминия), такую камедь, как агар, гуар, плод рожкового дерева, карая, пектин или трагакант, натрия крахмала гликолят, бентонит, натуральную губку, поверхностно-активное вещество, такую смолу, как катионообменная смола, мякоть цитрусовых, лаурилсульфат натрия, лаурилсульфат натрия в сочетании крахмала и т.п. Согласно некоторым представленным в настоящем документе вариантам

осуществления разрыхлитель выбран из группы, состоящей из природного крахмала, прежелатинизированного крахмала, натрия крахмала гликолята, метилкристаллической целлюлозы, метилцеллюлозы, кроскармеллозы, кроскармеллозы натрия, поперечно-сшитой натриевой карбоксиметилцеллюлозы, поперечно-сшитой карбоксиметилцеллюлозы, поперечно-сшитой связанной кроскармеллозы, сшитого крахмала, такого как натрия крахмала гликолята, сшитого полимера, такого как кросповидон, сшитого поливинилпирролидона, альгината натрия, глины или камеди. Согласно некоторым представленным в настоящем документе вариантам осуществления разрыхлитель представляет собой кроскармеллозу натрия.

[0054] Связующие вещества придают когезионную способность составам твердых лекарственных дозированных форм для перорального применения: для составов капсул, заполненных порошком, они способствуют образованию пробок, которые могут быть заполнены в капсулы с мягкой или твердой оболочкой, а для составов таблеток они гарантируют, что таблетка останется неповрежденной после прессования, и помогают гарантировать однородность смеси перед стадией сжатия или заполнения. Материалы, подходящие для применения в качестве связующих веществ в описанных в настоящем документе твердых лекарственных дозированных формах включают в себя, без ограничения, карбоксиметилцеллюлозу, метилцеллюлозу (например, Methocel[®]), гидроксипропилметилцеллюлозу (например, гипромеллозу USP Pharmacoat-603, стеарат ацетата гидроксипропилметилцеллюлозы (Aqoate HS-LF и HS), гидроксипропилцеллюлозу (например, Klucel[®]), этилцеллюлозу (например, Ethocel[®]) и микрокристаллическую целлюлозу (например, Avicel[®]), микрокристаллическую декстрозу, амилозу, алюмосиликат магния, полисахаридные кислоты, бентониты, желатин, сополимер поливинилпирролидона и винилацетата, кросповидон, повидон, крахмал, прежелатинизированный крахмал, трагакант, декстрин, такой сахар, как сахароза (например, Dipsac[®]), глюкоза, декстроза, патока, маннит, сорбит, ксилит (например, Xylitab[®]), лактоза, натуральная или синтетическая камедь, такая как аравийская камедь, трагакант, камедь гхатти, слизь из шелухи семян подорожника, крахмал, поливинилпирролидон (например, Povidone[®] CL, Kollidon[®] CL, Polyplasdone[®] XL-10 и Povidone[®] K-12), арабогалактан лиственницы, Veegum[®], полиэтиленгликоль, воски, альгинат натрия и т.п.

[0055] Как правило, содержание связующего вещества, составляющее 20-70%, используется в составах желатиновых капсул с порошковым наполнением. Уровень использования связующего вещества в составе таблеток варьируется от прямого прессования, влажного гранулирования, вальцевания или от использования других

вспомогательных веществ, таких как наполнители, которые сами по себе могут действовать как умеренное связующее вещество. Составители рецептур, квалифицированные в настоящей области техники, могут определить содержание связующего вещества для композиций, но содержание связующего вещества до 70% в композициях таблеток является обычным.

[0056] Подходящие смазывающие вещества или вещества, способствующие скольжению, для применения в описанных в настоящем документе твердых лекарственных дозированных формах включают в себя, без ограничения, стеариновую кислоту, гидроксид кальция, тальк, кукурузный крахмал, стеарилфумарат натрия, соли щелочных и щелочноземельных металлов, такие как кальций, магний, стеариновая кислота, стеараты натрия, стеарат магния, стеарат цинка, воски, Stearowet[®], борная кислота, бензоат натрия, ацетат натрия, хлорид натрия, лейцин, полиэтиленгликоль или метоксиполиэтиленгликоль, такой как Carbowax[™], PEG 4000, PEG 5000, PEG 6000, пропиленгликоль, олеат натрия, глицерил бегенат, глицерилпальмитостеарат, глицерилбензоат, лаурилсульфат магния или натрия и т.п. Согласно некоторым представленным в настоящем документе вариантам осуществления смазывающее вещество выбрано из группы, состоящей из стеариновой кислоты, гидроксида кальция, талька, кукурузного крахмала, стеарилфумарата натрия, стеариновой кислоты, стеарата натрия, стеарата магния, стеарата цинка и восков. Согласно некоторым представленным в настоящем документе вариантам осуществления смазывающее вещество представляет собой стеарат магния.

[0057] Подходящие разбавители для применения в описанных в настоящем документе твердых лекарственных дозированных формах включают в себя, без ограничения, сахара (включая в себя лактозу, сахарозу и декстрозу), полисахариды (включая в себя декстраты и мальтодекстрин), полиолы (включая в себя маннит, ксилит и сорбитол), циклодекстрины и т.п. Согласно некоторым представленным в настоящем документе вариантам осуществления разбавитель выбран из группы, состоящей из лактозы, сахарозы, декстрозы, декстратов, мальтодекстрина, маннита, ксилита, сорбита, циклодекстринов, фосфата кальция, сульфата кальция, крахмалов, модифицированных крахмалов, микрокристаллической целлюлозы, микроцеллюлозы и талька. Согласно некоторым представленным в настоящем документе вариантам осуществления разбавитель представляет собой микрокристаллическую целлюлозу.

[0058] Термин «нерастворимый в воде разбавитель» представляет собой соединения, обычно используемые в составе фармацевтических препаратов, такие как фосфат кальция, сульфат кальция, крахмалы, модифицированные крахмалы, микрокристаллическая

целлюлоза, микроцеллюлоза (например, имеющие плотность около 0,45 г/см³, например Avicel, порошковая целлюлоза) и тальк.

[0059] Подходящие смачивающие средства для применения в описанных в настоящем документе твердых лекарственных дозированных формах включают в себя, например, олеиновую кислоту, моностеарат глицерина, моноолеат сорбитана, монолаурат сорбитана, олеат триэтаноламина, моноолеат полиоксиэтиленсорбитана, монолаурат полиоксиэтиленсорбитана, четвертичные соединения полиаммония (например, Polyquat 10[®]), олеат натрия, лаурилсульфат натрия, стеарат магния, докүзат натрия, триацетин, витамин Е TPGS и т.п.

[0060] Подходящие поверхностно-активные вещества для применения в описанных в настоящем документе твердых лекарственных дозированных формах включают в себя, например, лаурилсульфат натрия, моноолеат сорбитана, моноолеат полиоксиэтиленсорбитана, полисорбаты, полаксомеры, соли желчных кислот, моностеарат глицерина, сополимеры этиленоксида и пропиленоксида, например, Pluronic[®] (BASF) и т.п. Согласно некоторым представленным в настоящем документе вариантам осуществления поверхностно-активное вещество выбрано из группы, состоящей из лаурилсульфата натрия, моноолеата сорбитана, моноолеата полиоксиэтиленсорбитана, полисорбатов, полаксомеров, солей желчных кислот, моностеарата глицерина, сополимеров этиленоксида и пропиленоксида. Согласно некоторым вариантам осуществления поверхностно-активное вещество представляет собой лаурилсульфат натрия.

[0061] Подходящие суспендирующие средства для применения в описанных в настоящем документе твердых лекарственных дозированных формах включают в себя, без ограничения, поливинилпирролидон, например, поливинилпирролидон K12, поливинилпирролидон K17, поливинилпирролидон K25 или поливинилпирролидон K30, полиэтиленгликоль, например, полиэтиленгликоль с молекулярной массой от около 300 до около 6000 или от около 3350 до около 4000, или от около 7000 до около 5400, сополимер винилпирролидона и винилацетата (S630), карбоксиметилцеллюлозу натрия, метилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, полисорбат-80, гидроксипропилцеллюлозу, натрий альгинат, такие камеди, как, например, трагакантовая камедь и камедь акации, гуаровая камедь, ксантаны, включая в себя ксантановую камедь, сахара, такие целлюлозы, как, например, карбоксиметилцеллюлоза натрия, метилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза натрия, гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, полисорбат-80, альгинат натрия, полиэтиоксилированный монолаурат сорбитана, полиэтиоксилированный монолаурат сорбитана, повидон и т.п.

[0062] Подходящие антиоксиданты для применения в описанных в настоящем документе твердых лекарственных дозированных формах включают в себя, например, бутилированный гидрокситолуол (БНТ), аскорбат натрия и токоферол.

[0063] Следует понимать, что существует значительное перекрытие между добавками, используемыми в описанных в настоящем документе твердых лекарственных дозированных формах. Таким образом, перечисленные выше добавки следует рассматривать только как иллюстративные, а не ограничивающие, типы добавок, которые могут быть включены в твердые лекарственные формы, описанные в настоящем документе. Количество таких добавок может быть легко определено специалистом в настоящей области техники в соответствии с конкретными желаемыми свойствами.

[0064] Согласно другим вариантам осуществления один или более слоев фармацевтического состава пластифицируют. В качестве иллюстрации пластификатор, как правило, представляет собой твердое вещество или жидкость с высокой температурой кипения. Подходящие пластификаторы могут быть добавлены в количестве от около 0,01% до около 50% по массе (в массовом отношении) от композиции покрытия. Пластификаторы включают в себя, без ограничения, диэтилфталат, сложные эфиры цитрата, полиэтиленгликоль, глицерин, ацетилированные глицериды, триацетин, полипропиленгликоль, полиэтиленгликоль, триэтилцитрат, дибутилсебацинат, стеариновую кислоту, стеарол, стеарат и касторовое масло.

[0065] Прессованные таблетки представляют собой твердые лекарственные формы, полученные уплотнением основной смеси составов, описанных выше. Согласно различным вариантам осуществления прессованные таблетки, предназначенные для растворения во рту, будут содержать один или более ароматизаторов. Согласно другим вариантам осуществления прессованные таблетки будут содержать пленку, окружающую конечную прессованную таблетку. Согласно некоторым вариантам осуществления пленочное покрытие может обеспечить замедленное высвобождение Соединения 1 из состава. Согласно другим вариантам осуществления пленочное покрытие способствует соблюдению пациентом схемы лечения (например, покрытия Opadgy[®] или сахарное покрытие). Пленочные покрытия, включая в себя Opadgy[®], как правило, составляют от около 1% до около 3% от массы таблетки. Согласно другим вариантам осуществления прессованные таблетки содержат одно или более вспомогательных веществ.

[0066] Капсула может быть приготовлена, например, путем помещения основной смеси состава Соединения 1 внутрь капсулы. Согласно некоторым вариантам осуществления составы (неводные суспензии и растворы) помещают в мягкую желатиновую капсулу. Согласно некоторым вариантам осуществления составы (неводные

суспензии и растворы) помещают в желатиновую капсулу с твердой оболочкой. Согласно другим вариантам осуществления составы помещают в стандартные желатиновые капсулы или нежелатиновые капсулы, такие как капсулы, содержащие НРМС. Согласно другим вариантам осуществления состав помещают во вскрываемую капсулу, причем капсула может быть проглочена целиком или капсула может быть открыта и содержимое разбрызгивается на пищу перед едой. Согласно некоторым вариантам осуществления терапевтическая доза разделена на несколько (например, две, три или четыре) капсулы. Согласно некоторым вариантам осуществления вся доза состава доставляется в форме капсул.

[0067] Согласно различным вариантам осуществления частицы Соединения 1 и одного или более вспомогательных веществ смешивают в сухом виде и прессуют в массу, такую как таблетка, имеющая твердость, достаточную для получения фармацевтической композиции, которая по существу распадается менее чем около за 30 минут, менее чем около за 35 минут, менее чем около за 40 минут, менее чем около за 45 минут, менее чем около за 50 минут, менее чем около за 55 минут или менее чем около за 60 минут после перорального введения, тем самым высвобождая состав в желудочно-кишечную жидкость.

[0068] Согласно другому аспекту лекарственные дозированные формы могут включать в себя микрокапсулированные составы. Согласно некоторым вариантам осуществления в микрокапсулированном материале присутствуют один или более других совместимых материалов. Иллюстративные материалы включают в себя, без ограничения, модификаторы pH, ускорители эрозии, пеногасители, антиоксиданты, ароматизаторы и материалы-носители, такие как связующие вещества, суспендирующие средства, разрыхляющие средства, наполнители, поверхностно-активные вещества, солубилизаторы, стабилизаторы, смазывающие вещества, смачивающие средства и разбавители.

[0069] Материалы, пригодные для описанного в настоящем документе микрокапсулирования включают в себя материалы, совместимые с Соединением 1, которые в достаточной степени изолируют Соединение 1 от других несовместимых вспомогательных веществ. Материалы, совместимые с Соединением 1, представляют собой материалы, которые задерживают высвобождение соединений Соединения 1 *in vivo*.

[0070] Иллюстративные материалы для микрокапсулирования, применимые для задержки высвобождения составов, включая в себя описанные в настоящем документе соединения, включают в себя, без ограничения, простые эфиры гидроксипропилцеллюлозы (НРС), такие как Klucel[®] или Nisso НРС, низкозамещенные простые эфиры гидроксипропилцеллюлозы (L-НРС), простые эфиры гидроксипропилметилцеллюлозы

(HPMC), такие как Seppifilm-LC, Pharmacoat[®], Metolose SR, Methocel[®]-E, Opadry YS, PrimaFlo, Benecel MP824 и Benecel MP843, полимеры метилцеллюлозы, такие как Methocel[®]-A, ацетат гидроксипропилметилцеллюлозы стеарат Aqoat (HF-LS, HF-LG, HF-MS) и Metolose[®], этилцеллюлозы (EC) и их смеси, такие как E461, Ethocel[®], Aqualon[®]-EC, Surelease[®], поливиниловый спирт (PVA), такой как Opadry AMB, гидроксиэтилцеллюлозы, такие как Natrosol[®], карбоксиметилцеллюлозы и соли карбоксиметилцеллюлоз (CMC), такие как Aqualon[®]-CMC, сополимеры поливинилового спирта и полиэтиленгликоля, такие как Kollicoat IR[®], моноглицериды (Myverol), триглицериды (KLX), полиэтиленгликоли, модифицированный пищевой крахмал, акриловые полимеры и смеси акриловых полимеров с эфирами целлюлозы, такие как Eudragit[®] EPO, Eudragit[®] L30D-55, Eudragit[®] FS 30D, Eudragit[®] L100-55, Eudragit[®] L100, Eudragit[®] S100, Eudragit[®] RD100, Eudragit[®] E100, Eudragit[®] L12.5, Eudragit[®] S12.5, Eudragit[®] NE30D и Eudragit[®] NE 40D, фталат ацетата целлюлозы, sepiFilm, такие как смеси HPMC и стеариновой кислоты, циклодекстрины и смеси этих материалов.

[0071] Согласно другим вариантам осуществления пластификаторы, такие как полиэтиленгликоли, например, PEG 300, PEG 400, PEG 600, PEG 1450, PEG 3350 и PEG 800, стеариновая кислота, пропиленгликоль, олеиновая кислота и триацетин, включены в материал для микрокапсулирования. Согласно другим вариантам осуществления материал для микрокапсулирования, используемый для задержки высвобождения фармацевтических композиций, взят из USP или Национального рецептурного справочника (NF). Согласно еще другим вариантам осуществления материал для микрокапсулирования представляет собой Klucel. Согласно другим вариантам осуществления материал для микрокапсулирования представляет собой метоцел.

[0072] Микрокапсулированное Соединение 1 может быть составлено несколькими способами, иллюстративные примеры которых включают в себя, например, процессы распылительной сушки, процессы вращающего диска с растворителем, процессы горячего расплава, способы охлаждения распылением, псевдооживленный слой, электростатическое осаждение, центробежную экструзию, вращательное разделение суспензии, полимеризацию на границе раздела жидкость-газ или твердое тело-газ, экструзию под давлением или распыление в ванне для экстракции растворителем. В дополнение к этому, можно также использовать несколько химических способов, например, комплексную коацервацию, испарение растворителя, несовместимость полимер-полимер, межфазную полимеризацию в жидких средах, полимеризацию *in situ*, сушку в жидкости и десольватацию в жидких средах. Кроме того, также могут быть использованы другие

способы, такие как вальцевание, экструзия/сферонизация, коацервация или нанесение покрытия из наночастиц.

[0073] Согласно одному варианту осуществления частицы Соединения 1 микрокапсулируют перед составлением одной из вышеуказанных форм. Согласно еще одному варианту осуществления некоторые или большинство частиц покрывают перед их дальнейшим составлением с использованием стандартных процедур нанесения покрытия, таких как описанные в *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 20th Edition (2000).

[0074] Согласно другим вариантам осуществления твердые лекарственные дозированные формы Соединения 1 пластифицированы (покрыты) одним или более слоями. В качестве иллюстрации пластификатор, как правило, представляет собой твердое вещество или жидкость с высокой температурой кипения. Подходящие пластификаторы могут быть добавлены в концентрации от около 0,01% до около 50% по массе (в массовом отношении) композиции покрытия. Пластификаторы включают в себя, без ограничения, диэтилфталат, сложные эфиры цитрата, полиэтиленгликоль, глицерин, ацетилированные глицериды, триацетин, полипропиленгликоль, полиэтиленгликоль, триэтилцитрат, дибутилсебацинат, стеариновую кислоту, стеарол, стеарат и касторовое масло.

[0075] Согласно другим вариантам осуществления порошок, включающий в себя составы с Соединением 1, может быть составлен так, чтобы включать в себя одно или более фармацевтических вспомогательных веществ и ароматизаторов. Такой порошок может быть приготовлен, например, путем смешивания состава и необязательных фармацевтических вспомогательных веществ с образованием объемной смешанной композиции. Дополнительные варианты осуществления также включают в себя суспендирующее средство и/или увлажняющее средство. Эта объемная смесь равномерно подразделяется на единичную дозирочную упаковку или многодозовую упаковку.

[0076] Согласно еще другим вариантам осуществления шипучие порошки также получают в соответствии с настоящим раскрытием. Шипучие соли использовались для диспергирования лекарственных средств в воде для перорального приема. Шипучие соли представляют собой гранулы или крупнодисперсные порошки, содержащие лекарственное средство в сухой смеси, как правило, состоящей из бикарбоната натрия, лимонной кислоты и/или винной кислоты. Когда соли описанных в настоящем документе композиций добавляют к воде, кислоты и основание реагируют с высвобождением газообразного диоксида углерода, вызывая тем самым «вспенивание». Примеры шипучих солей включают в себя, например, следующие ингредиенты: бикарбонат натрия или смесь бикарбоната натрия и карбоната натрия, лимонную кислоту и/или винную кислоту. Любая кислотно-щелочная комбинация, которая приводит к высвобождению диоксида углерода, может

использоваться вместо комбинации бикарбоната натрия и лимонной и винной кислот, если ингредиенты подходят для фармацевтического применения и приводят к pH около 6,0 или выше.

[0077] Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе твердые лекарственные дозированные формы могут быть составлены в виде пероральных лекарственных форм с отсроченным высвобождением с энтеросолюбильным покрытием, т.е. в виде пероральной лекарственной формы фармацевтической композиции, описанной в настоящем документе, в которой используется энтеросолюбильное покрытие для воздействия на высвобождение в тонком кишечнике желудочно-кишечного тракта. Дозированная лекарственная форма с энтеросолюбильным покрытием может представлять собой прессованную, формованную или экструдированную таблетку/форму (с покрытием или без покрытия), содержащую гранулы, порошок, пеллеты, шарики или частицы активного ингредиента и/или другие компоненты композиции, которые сами покрыты или не имеют покрытия. Пероральная лекарственная дозированная форма с энтеросолюбильным покрытием может также представлять собой капсулу (с покрытием или без покрытия), содержащую пеллеты, шарики или гранулы твердого носителя или композиции, которые сами покрыты или не имеют покрытия.

[0078] Используемый в настоящем документе термин «отсроченное высвобождение» относится к доставке, так что высвобождение может быть достигнуто в некотором обычно предсказуемом месте в кишечном тракте, более удаленном от того, которое было бы достигнуто, если бы не было изменений отсроченного высвобождения. Согласно некоторым вариантам осуществления способ отсрочки высвобождения представляет собой покрытие. Любые покрытия следует наносить с достаточной толщиной, чтобы все покрытие не растворялось в желудочно-кишечных жидкостях при pH ниже около 5, но растворялось при pH около 5 и выше. Ожидается, что любой анионный полимер, демонстрирующий профиль растворимости, зависящий от pH, может быть использован в качестве энтеросолюбильного покрытия в способах и композициях, описанных в настоящем документе, для достижения доставки в нижние отделы желудочно-кишечного тракта. Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе полимеры представляют собой анионные карбоксильные полимеры. Согласно другим вариантам осуществления полимеры и их совместимые смеси, а также некоторые из их свойств включают в себя, но не ограничиваются:

[0079] Шеллак, также называемый очищенным лаком, очищенный продукт, полученный из смолистого секрета насекомого. Это покрытие растворяется в средах с pH >7;

[0080] Акриловые полимеры. Характеристики акриловых полимеров (прежде всего их растворимость в биологических жидкостях) могут варьироваться в зависимости от степени и типа замещения. Примеры подходящих акриловых полимеров включают в себя сополимеры метакриловой кислоты и сополимеры метакрилата аммония. Eudragit серий E, L, S, RL, RS и NE (Rohm Pharma) доступны в виде солюбилизированных в органическом растворителе, водной дисперсии или сухих порошков. Eudragit серии RL, NE и RS нерастворимы в желудочно-кишечном тракте, но проникаемы и используются в основном для нацеливания на толстую кишку. Eudragit серии E растворяется в желудке. Eudragit серий L, L-30D и S нерастворимы в желудке и растворяются в кишечнике;

[0081] Производные целлюлозы. Примерами подходящих производных целлюлозы являются этилцеллюлоза и реакционные смеси неполных ацетатных эфиров целлюлозы с фталевым ангидридом. Производительность может варьироваться в зависимости от степени и типа замены. Фталат ацетата целлюлозы (CAP) растворяется при $\text{pH} > 6$. Aquateric (FMC) представляет собой систему на водной основе, представляющую собой высушенный распылением псевдолатекс CAP с частицами < 1 мкм. Другие компоненты Aquateric могут включать в себя плуроники, твин и ацелированные моноглицериды. Другие подходящие производные целлюлозы включают в себя: тримеллитат ацетата целлюлозы (Eastman); метилцеллюлозу (Pharmacoat, Methocel); фталат гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMCP); сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMCS) и сукцинат ацетата гидроксипропилметилцеллюлозы (например, AQOAT (Shin Etsu)). Производительность может варьироваться в зависимости от степени и типа замены. Например, подходят сорта HPMCP, такие как HP-50, HP-55, HP-55S или HP-55F. Производительность может варьироваться в зависимости от степени и типа замены. Например, подходящие сорта сукцината ацетата гидроксипропилметилцеллюлозы включают в себя, без ограничения, AS-LG (LF), который растворяется при $\text{pH} 5$, AS-MG (MF), который растворяется при $\text{pH} 5,5$, и AS-HG (HF), который растворяется при более высоком pH . Эти полимеры предлагаются в виде гранул или мелких порошков для водных дисперсий. Поливинилацетат фталат (PVAP). PVAP растворяется при $\text{pH} > 5$, и он намного менее проникаем для водяного пара и желудочных жидкостей.

[0082] Согласно некоторым вариантам осуществления покрытие может содержать и, как правило, содержит пластификатор и, возможно, другие вспомогательные вещества покрытия, такие как красители, тальк и/или стеарат магния. Подходящие пластификаторы включают в себя триэтилцитрат (Citroflex 2), триацетин (глицерилтриацетат), ацетилтриэтилцитрат (Citroflex A2), Carbowax 400 (полиэтиленгликоль 400), диэтилфталат, трибутилцитрат, ацелированные моноглицериды, глицерин, сложные гликолевые эфиры

жирных кислот, пропиленгликоль и дибутилфталат. В частности, анионные карбоксильные акриловые полимеры, как правило, содержат 10-25 мас.% пластификатора, особенно дибутилфталата, полиэтиленгликоля, триэтилцитрата и триацетина. Для нанесения покрытий используются обычные способы нанесения покрытия, такие как распыление или дражирование. Толщина покрытия должна быть достаточной для обеспечения того, чтобы пероральная лекарственная форма оставалась нетронутой до тех пор, пока не будет достигнуто желаемое место местной доставки в кишечном тракте.

[0083] Красители, вещества, снижающие клейкость, поверхностно-активные вещества, пеногасители, смазывающие вещества (например, карнубский воск или PEG) могут быть добавлены к покрытиям помимо пластификаторов для солюбилизации или диспергирования материала покрытия и для улучшения характеристик покрытия и продукта с покрытием.

[0084] Согласно другим вариантам осуществления описанные в настоящем документе составы, которые включают в себя Соединение 1, доставляются с использованием лекарственной дозированной формы с пульсирующим высвобождением. Лекарственная дозированная форма с пульсирующим высвобождением способна обеспечивать один или более импульсов немедленного высвобождения в заранее определенные моменты времени после контролируемого времени задержки или в определенных местах. Могут использоваться другие типы систем с контролируемым высвобождением. Примеры таких систем доставки включают в себя, например, системы на основе полимеров, такие как полимолочная и полигликолевая кислоты, полиангидриды и поликапролактон; пористые матрицы, системы на неполимерной основе, которые представляют собой липиды, включая в себя стерин, такие как холестерин, сложные эфиры холестерина и жирные кислоты, или нейтральные жиры, такие как моно-, ди- и триглицериды; системы высвобождения гидрогеля; силастиковые системы; системы на основе пептидов; восковые покрытия, биоразлагаемые лекарственные дозированные формы, прессованные таблетки с использованием обычных связующих веществ и т.п. Смотрите, например, публикации Liberman et al., *Pharmaceutical Dosage Forms*, 2 Ed., Vol. 1, pp. 209-214 (1990); Singh et al., *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, 2nd Ed., pp. 751-753 (2002); патент США № 4327725, 4624848, 4968509, 5461140, 5456923, 5516527, 5622721, 5686105, 5700410, 5977175, 6465014 и 6932983, каждый из которых специально включен посредством ссылки.

[0085] Согласно некоторым вариантам осуществления представлены фармацевтические составы, которые содержат частицы Соединения 1 и по меньшей мере одно диспергирующее средство или суспендирующее средство для перорального введения

субъекту. Составы могут представлять собой порошок и/или гранулы для суспендирования, и при смешивании с водой получается практически однородная суспензия.

[0086] Следует принимать во внимание, что существует перекрытие между перечисленными выше добавками, используемыми в водных дисперсиях или суспензиях, описанных в настоящем документе, поскольку данная добавка часто по-разному классифицируется разными практикующими специалистами в настоящей области техники или обычно используется для любого из несколько разных функций. Таким образом, перечисленные выше добавки следует рассматривать только как иллюстративные, а не ограничивающие типы добавок, которые могут быть включены в составы, описанные в настоящем документе. Количество таких добавок может быть легко определено специалистом в настоящей области техники в соответствии с конкретными желаемыми свойствами.

Способы

[0087] Согласно некоторым вариантам осуществления представлен способ лечения гиперурикемии или подагры, предусматривающий введение нуждающемуся в этом индивидууму терапевтически эффективного количества описанного в настоящем документе Соединения 1. Согласно некоторым вариантам осуществления представлен способ лечения заболеваний или состояний, при которых снижение содержания мочевой кислоты в сыворотке (sUA) у нуждающегося в этом индивидуума может быть полезным, предусматривающий введение индивидууму терапевтически эффективного количества (3,5-дибром-4- гидроксифенил)(2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил-4,5,6,7-*d*₄)метанона, причем терапевтически эффективное количество составляет от около 3 мг до около 1500 мг. Согласно некоторым вариантам осуществления представлен способ лечения или профилактики гиперурикемии или подагры у нуждающегося в этом индивидуума, предусматривающий введение индивидууму терапевтически эффективного количества (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил-4,5,6,7-*d*₄)метанона, причем терапевтически эффективное количество составляет от около 3 мг до около 1500 мг. Согласно некоторым вариантам осуществления представлен способ лечения гиперурикемии или подагры у нуждающегося в этом индивидуума, предусматривающий введение индивидууму терапевтически эффективного количества (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил-4,5,6,7-*d*₄)метанона, причем терапевтически эффективное количество составляет от около 3 мг до около 1500 мг. Согласно некоторым вариантам осуществления представлен способ профилактики гиперурикемии или подагры у нуждающегося в этом индивидуума, предусматривающий введение индивидууму терапевтически эффективного количества (3,5-дибром-4-

[illegible]

осуществления терапевтически эффективное количество составляет от около 5 мг до около 40 мг. Согласно некоторым вариантам осуществления терапевтически эффективное количество составляет от около 5 мг до около 35 мг. Согласно некоторым вариантам осуществления терапевтически эффективное количество составляет от около 5 мг до около 30 мг. Согласно некоторым вариантам осуществления терапевтически эффективное количество составляет от около 5 мг до около 25 мг. Согласно некоторым вариантам осуществления терапевтически эффективное количество составляет от около 10 мг до около 200 мг. Согласно некоторым вариантам осуществления терапевтически эффективное количество составляет от около 10 мг до около 150 мг. Согласно некоторым вариантам осуществления терапевтически эффективное количество составляет от около 10 мг до около 100 мг. Согласно некоторым вариантам осуществления терапевтически эффективное количество составляет от около 10 мг до около 75 мг. Согласно некоторым вариантам осуществления терапевтически эффективное количество составляет от около 10 мг до около 50 мг. Согласно некоторым вариантам осуществления терапевтически эффективное количество составляет от около 10 мг до около 45 мг. Согласно некоторым вариантам осуществления терапевтически эффективное количество составляет от около 10 мг до около 40 мг. Согласно некоторым вариантам осуществления терапевтически эффективное количество составляет от около 10 мг до около 35 мг. Согласно некоторым вариантам осуществления терапевтически эффективное количество составляет от около 10 мг до около 30 мг. Согласно некоторым вариантам осуществления терапевтически эффективное количество составляет от около 10 мг до около 25 мг.

Способы дозированного введения и схемы лечения

[0088] Согласно некоторым вариантам осуществления Соединение 1 используется при приготовлении лекарственных средств для лечения заболеваний или состояний, для которых может быть полезно снижение содержания мочевой кислоты в сыворотке (sUA). Кроме того, способ лечения любого из описанных в настоящем документе заболеваний или состояний у нуждающегося в таком лечении индивидуума предусматривает введение фармацевтических композиций, содержащих Соединение 1 или его фармацевтически приемлемый сольват, в терапевтически эффективных количествах указанному индивиду.

[0089] Согласно некоторым вариантам осуществления композиции, содержащие Соединение 1, вводят для профилактического, терапевтического или поддерживающего лечения. Согласно некоторым вариантам осуществления композиции, содержащие Соединение 1, вводят в терапевтических целях. Согласно некоторым вариантам осуществления композиции, содержащие Соединение 1, вводят в профилактических целях.

[0090] В терапевтических целях композиции вводят пациенту, уже страдающему заболеванием или состоянием, в количестве, достаточном для излечения или по меньшей мере частичного купирования симптомов заболевания или состояния. Количества, эффективные для этого применения, будут зависеть от серьезности и течения заболевания или состояния, предшествующей терапии, состояния здоровья пациента, массы и реакции на лекарственные средства, а также заключения лечащего врача.

[0091] В профилактических целях композиции, содержащие описанные в настоящем документе соединения, вводят пациенту, который предрасположен к конкретному заболеванию, нарушению или состоянию или иным образом подвержен этому риску. Такое количество определяется как «профилактически эффективное количество или доза». В этом случае точные количества также зависят от состояния здоровья, массы пациента и т.п. При применении у пациента эффективные количества для этого применения будут зависеть от серьезности и течения заболевания, нарушения или состояния, предыдущей терапии, состояния здоровья пациента и реакции на лекарственные средства, а также заключения лечащего врача.

[0092] Согласно некоторым вариантам осуществления Соединение 1 вводят ежедневно. Согласно некоторым вариантам осуществления Соединение 1 вводят через день.

[0093] Согласно некоторым вариантам осуществления Соединение 1 вводят один раз в день. Согласно некоторым вариантам осуществления Соединение 1 вводят два раза в день. Согласно некоторым вариантам осуществления Соединение 1 вводят три раза в день. Согласно некоторым вариантам осуществления Соединение 1 вводят четыре раза в день.

[0094] В случае, когда состояние пациента не улучшается, по усмотрению врача введение соединений может осуществляться хронически, то есть в течение длительного периода времени, в том числе на протяжении всей жизни пациента, для того, чтобы улучшать или иным образом контролировать или ограничивать симптомы заболевания или состояния пациента.

[0095] После улучшения состояния пациента, при необходимости, вводят поддерживающую дозу. Впоследствии дозировка или частота введения, или и то и другое могут быть уменьшены в зависимости от симптомов до уровня, при котором сохраняется улучшенное заболевание, нарушение или состояние. Однако пациентам может потребоваться прерывистое лечение на длительной основе при повторном появлении симптомов.

[0096] Количество данного средства, которое будет соответствовать такому количеству, будет варьироваться в зависимости от таких факторов, как конкретное

соединение, заболевание или состояние и его тяжесть, персональные качества (например, масса) нуждающегося в лечении субъекта или хозяина, но тем не менее может быть определено способом, признанным в настоящей области техники, в соответствии с конкретными обстоятельствами, окружающими случай, включая в себя, например, конкретное вводимое средство, путь введения, подвергаемое лечению состояние и подвергаемого лечению субъекта или хозяина. В целом, однако, дозы, применяемые для лечения взрослого человека, как правило, находятся в диапазоне от около 0,02 до около 5000 мг в день, согласно некоторым вариантам осуществления от около 1 до около 1500 мг в день. Желаемая доза может быть удобно представлена в виде разовой дозы или в виде разделенных доз, вводимых одновременно (или в течение короткого периода времени) или с соответствующими интервалами, например, в виде двух, трех, четырех или более субдоз в день.

[0097] Описанная в настоящем документе фармацевтическая композиция может быть в виде единичных лекарственных форм, подходящих для однократного введения точных дозировок. В единичной лекарственной форме состав делится на однократные дозы, содержащие подходящие количества одного или более соединений. Однократная доза может быть в форме упаковки, содержащей дискретные количества состава. Неограничивающими примерами являются упакованные таблетки или капсулы и порошки во флаконах или ампулах. Композиции водной суспензии могут быть упакованы в одноразовые контейнеры, не допускающие повторного закрытия. В качестве альтернативы можно использовать повторно закрываемые контейнеры для многократного дозирования, и в этом случае, как правило, в композицию включают консервант. Только в качестве примера составы для парентеральной инъекции могут быть представлены в виде единичной лекарственной формы, которая включает в себя, без ограничения, ампулы или многодозовые контейнеры с добавленным консервантом.

[0098] Суточные дозы, подходящие для описанных в настоящем документе соединений, составляют от около 0,01 мг/кг до около 20 мг/кг. Согласно одному варианту осуществления суточные дозы составляют от около 0,1 мг/кг до около 10 мг/кг. Указанная суточная доза для более крупных млекопитающих, включающих в себя людей, без ограничения, находится в диапазоне от около 3 мг до около 1500 мг, которую удобно вводить в виде разовой дозы или разделенных доз, включая в себя, без ограничения, до четырех раз в сутки или в форме пролонгированного действия. Подходящие единичные лекарственные формы для перорального введения включают в себя от около 1 до около 500 мг активного ингредиента. Согласно одному варианту осуществления однократная дозировка составляет около 1 мг, около 5 мг, около 10 мг, около 20 мг, около 50 мг, около

100 мг, около 200 мг, около 250 мг, около 400 мг или около 500 мг. Согласно другому варианту осуществления однократная дозировка составляет около 1 мг, около 5 мг, около 10 мг, около 20 мг, около 25 мг, около 50 мг, около 75 мг, около 100 мг, около 150 мг, около 200 мг, около 250 мг, около 400 мг или около 500 мг. Вышеуказанные диапазоны являются лишь предположительными, поскольку количество переменных в отношении индивидуальной схемы лечения велико, и значительные отклонения от этих рекомендуемых значений не являются редкостью. Такие дозировки могут быть изменены в зависимости от ряда переменных, не ограничиваясь активностью используемого соединения, подлежащим лечению заболеванием или состоянием, способом введения, потребностями отдельного субъекта, серьезностью подлежащего лечению заболевания или состояния и суждением практикующего специалиста.

[0099] Токсичность и терапевтическая эффективность таких терапевтических схем лечения могут быть определены стандартными фармацевтическими процедурами на культурах клеток или экспериментальных животных, включая в себя, без ограничения, определение LD₅₀ (доза, летальная для 50% популяции) и ED₅₀ (доза, терапевтически эффективная для 50% популяции). Соотношение доз между токсическим и терапевтическим эффектами представляет собой терапевтический индекс, и его можно выразить как соотношение между LD₅₀ и ED₅₀. Данные, полученные из анализов клеточных культур и исследований на животных, могут быть использованы для определения диапазона доз для применения на человеке. Дозировка таких соединений предпочтительно находится в диапазоне циркулирующих концентраций, который включает в себя ED₅₀ с минимальной токсичностью. Дозировка может варьироваться в этом диапазоне в зависимости от применяемой лекарственной формы и используемого пути введения.

Комбинированные способы лечения

[00100] Описанное в настоящем документе Соединение 1 и его композиции также могут использоваться в комбинации с другими терапевтическими средствами, которые выбраны по их терапевтической ценности для состояния, которое необходимо лечить. В общем, в отношении композиций, описанных в настоящем документе и в вариантах осуществления, когда используется комбинированная терапия, не обязательно вводить другие средства в одной и той же фармацевтической композиции, и из-за различных физических и химических характеристик их можно вводить разными путями. Определение способа введения и целесообразности введения, где это возможно, в одной и той же фармацевтической композиции, хорошо известно лечащему врачу. Первоначальное введение может быть выполнено в соответствии с установленными протоколами, признанными в настоящей области техники, а затем, основываясь на наблюдаемых

эффектах, дозировка, способы введения и время введения могут быть изменены лечащим врачом.

[00101] В некоторых случаях может быть целесообразным вводить описанное в настоящем документе Соединение 1 в комбинации с другим терапевтическим средством. Только в качестве примера, если одним из побочных эффектов, испытываемых пациентом при приеме одного из указанных в настоящем документе соединений, такого как Соединение 1, является тошнота, то может быть целесообразным введение средства против тошноты в сочетании с начальным терапевтическим средством. Или, только в качестве примера, терапевтическая эффективность одного из описанных в настоящем документе соединений может быть усилена введением адьюванта (т.е. адьювант сам по себе может характеризоваться минимальным терапевтическим эффектом, но в сочетании с другим терапевтическим средством общая терапевтическая польза для пациента увеличивается). Или, только в качестве примера, польза, испытываемая пациентом, может быть увеличена путем введения одного из описанных в настоящем документе соединений с другим терапевтическим средством (которое также включает терапевтическую схему), которое также характеризуется терапевтическим эффектом. В любом случае, независимо от подвергаемого лечению заболевания, нарушения или состояния, общая польза, которую испытывает пациент, может просто складываться из двух терапевтических средств, или пациент может испытывать синергетическую пользу.

[00102] Согласно некоторым вариантам осуществления Соединение 1 вводят в комбинации с ингибитором ксантиноксидазы. Согласно некоторым вариантам осуществления Соединение 1 вводят в комбинации с ингибитором ксантиноксидазы, причем ингибитор ксантиноксидазы представляет собой аллопуринол, оксипуринол, фебуксостат, топироксостат или инозитол. Согласно некоторым вариантам осуществления Соединение 1 вводят в комбинации с ингибитором ксантиноксидазы, причем ингибитор ксантиноксидазы представляет собой аллопуринол. Согласно некоторым вариантам осуществления Соединение 1 вводят в комбинации с ингибитором ксантиноксидазы, причем ингибитор ксантиноксидазы представляет собой оксипуринол. Согласно некоторым вариантам осуществления Соединение 1 вводят в комбинации с ингибитором ксантиноксидазы, причем ингибитор ксантиноксидазы представляет собой фебуксостат. Согласно некоторым вариантам осуществления Соединение 1 вводят в комбинации с ингибитором ксантиноксидазы, причем ингибитор ксантиноксидазы представляет собой топироксостат. Согласно некоторым вариантам осуществления Соединение 1 вводят в комбинации с ингибитором ксантиноксидазы, причем ингибитор ксантиноксидазы представляет собой оситол.

[00103] Согласно некоторым вариантам осуществления Соединение 1 и ингибитор ксантиноксидазы вводят в комбинации в одной лекарственной форме. Согласно некоторым вариантам осуществления Соединение 1 и ингибитор ксантиноксидазы вводят в комбинации в отдельных лекарственных формах.

[00104] Согласно некоторым вариантам осуществления Соединение 1 вводят в комбинации с ингибитором SGLT2. Согласно некоторым вариантам осуществления Соединение 1 вводят в комбинации с ингибитором SGLT2, причем ингибитор SGLT2 представляет собой канаглифлозин, дапаглифлозин, эмпаглифлозин, эмпаглифлозин/линаглиптин, эмпаглифлозин/метформин или дапаглифлозин/метформин. Согласно некоторым вариантам осуществления Соединение 1 вводят в комбинации с ингибитором SGLT2, причем ингибитор SGLT2 представляет собой канаглифлозин. Согласно некоторым вариантам осуществления Соединение 1 вводят в комбинации с ингибитором SGLT2, причем ингибитор SGLT2 представляет собой дапаглифлозин. Согласно некоторым вариантам осуществления Соединение 1 вводят в комбинации с ингибитором SGLT2, причем ингибитор SGLT2 представляет собой эмпаглифлозин. Согласно некоторым вариантам осуществления Соединение 1 вводят в комбинации с ингибитором SGLT2, причем ингибитор SGLT2 представляет собой эмпаглифлозин/линаглиптин. Согласно некоторым вариантам осуществления Соединение 1 вводят в комбинации с ингибитором SGLT2, причем ингибитор SGLT2 представляет собой эмпаглифлозин/метформин. Согласно некоторым вариантам осуществления Соединение 1 вводят в комбинации с ингибитором SGLT2, причем ингибитор SGLT2 представляет собой дапаглифлозин/метформин.

[00105] Согласно некоторым вариантам осуществления Соединение 1 и ингибитор SGLT2 вводят в комбинации в одной лекарственной форме. Согласно некоторым вариантам осуществления Соединение 1 и ингибитор SGLT2 вводят в комбинации в отдельных лекарственных формах.

[00106] Согласно некоторым вариантам осуществления Соединение 1 вводят в комбинации с ингибитором ксантиноксидазы и ингибитором SGLT2. Согласно некоторым вариантам осуществления Соединение 1 вводят в комбинации с ингибитором ксантиноксидазы и ингибитором SGLT2, причем ингибитор ксантиноксидазы представляет собой аллопуринол, оксипуринол, фебуксостат, топироксостат или инозитол, а ингибитор SGLT2 представляет собой канаглифлозин, дапаглифзаглофолозин, дапаглифзаглоин, линаглиптин, эмпаглифлозин/метформин или дапаглифлозин/метформин.

[00107] Согласно некоторым вариантам осуществления Соединение 1, ингибитор ксантиноксидазы и ингибитор SGLT2 вводят в комбинации в одной лекарственной форме.

Согласно некоторым вариантам осуществления Соединение 1, ингибитор ксантиноксидазы и ингибитор SGLT2 вводят в комбинации в отдельных лекарственных формах.

[00108] Конкретный выбор используемых соединений будет зависеть от диагноза лечащих врачей и их оценки состояния пациента и соответствующего протокола лечения. Соединения можно вводить одновременно (например, одновременно, по существу одновременно или в рамках одного и того же протокола лечения) или последовательно, в зависимости от природы заболевания, нарушения или состояния, состояния пациента и фактического выбора используемых соединений. Определение порядка введения и количества повторений введения каждого терапевтического средства во время протокола лечения хорошо известно врачу после оценки подвергаемого лечению заболевания и состояния пациента.

[00109] Терапевтически эффективные дозировки могут варьироваться, когда лекарственные средства используются в лечебных комбинациях. Способы экспериментального определения терапевтически эффективных дозировок лекарственных средств и других средств для применения в схемах комбинированного лечения описаны в литературе. Например, применение метрономного дозирования, т.е. обеспечение более частых, более низких доз для минимизации токсических побочных эффектов, широко описано в литературе. Комбинированное лечение также включает в себя периодические процедуры, которые начинаются и прекращаются в разное время, чтобы помочь в клиническом ведении пациента.

[00110] Для описанных в настоящем документе комбинированных способов лечения дозировки совместно вводимых соединений, конечно, будут варьироваться в зависимости от типа применяемого совместно лекарственного средства, от конкретного применяемого лекарственного средства, от подвергаемого лечению заболевания или состояния и так далее. Кроме того, при совместном введении с одним или более биологически активными средствами представленное в настоящем документе соединение можно вводить либо одновременно с биологически активным средством(ами), либо последовательно. При последовательном введении лечащий врач определит подходящую последовательность введения белка в комбинации с биологически активным средством(ами).

[00111] В любом случае несколько терапевтических средств (одним из которых является описанное в настоящем документе Соединение 1) можно вводить в любом порядке или даже одновременно. Если одновременно, несколько терапевтических средств могут быть предоставлены в единой унифицированной форме или в нескольких формах (только в качестве примера, либо в виде одной пилюли, либо в виде двух отдельных пилюль). Одно из терапевтических средств можно вводить в нескольких дозах, или оба могут вводиться в

нескольких дозах. Если не одновременно, время между несколькими дозами может варьироваться от более нуля недель до менее чем четырех недель. Кроме того, комбинированные способы, композиции и составы не должны ограничиваться использованием только двух средств; также предусмотрено использование нескольких терапевтических комбинаций.

[00112] Схемы дозированного введения для лечения, предотвращения или улучшения состояния(й), от которого требуется облегчение, может быть изменена в соответствии с множеством факторов. Эти факторы включают в себя нарушение или состояние, которым страдает субъект, а также возраст, массу, пол, диету и медицинское состояние субъекта. Таким образом, фактически применяемая схема дозированного введения может широко варьироваться и, следовательно, может отклоняться от схем дозированного введения, изложенных в настоящем документе.

[00113] Фармацевтические средства, которые составляют раскрываемый в настоящем документе комбинированный способ лечения, могут представлять собой комбинированную лекарственную форму или отдельные лекарственные формы, предназначенные, по существу, для одновременного введения. Фармацевтические средства, составляющие комбинированный способ лечения, также можно вводить последовательно, при этом любое терапевтическое соединение вводится по схеме, требующей двухэтапного введения. Двухэтапная схема введения может требовать последовательного введения активных средств или раздельного введения отдельных активных средств. Период времени между стадиями множественного введения может составлять от нескольких минут до нескольких часов, в зависимости от свойств каждого фармацевтического средства, таких как эффективность, растворимость, биодоступность, период полувыведения из плазмы и кинетический профиль фармацевтического средства. Циркадные колебания концентрации целевой молекулы также могут определять оптимальный интервал дозирования.

[00114] Кроме того, описанные в настоящем документе соединения также можно использовать в сочетании с процедурами, которые могут обеспечить дополнительную или синергетическую пользу пациенту. Только в качестве примера ожидается, что пациенты обнаружат терапевтический и/или профилактический эффект в описанных в настоящем документе способах, причем фармацевтическая композиция описанного в настоящем документе соединения и/или комбинации с другими терапевтическими средствами комбинируются с генетическим тестированием, чтобы определить, является ли этот человек носителем мутантного гена, который коррелирует с определенными заболеваниями или состояниями.

[00115] Описанные в настоящем документе соединения и комбинированные способы лечения можно вводить до, во время или после возникновения заболевания или состояния, и время введения композиции, содержащей соединение, может варьироваться. Таким образом, например, соединения можно использовать в качестве профилактических средств и их можно непрерывно вводить субъектам со склонностью к развитию состояний или заболеваний, чтобы предотвратить возникновение заболевания или состояния. Первоначальное введение может осуществляться любым практичным путем, таким как, например, внутривенная инъекция, болюсная инъекция, инфузия в течение от около 5 минут до около 5 часов, таблетка, капсула, трансдермальный пластырь, буккальная доставка и т.п. или их комбинация. Соединение предпочтительно вводят, как только это практически осуществимо после обнаружения или подозрения на начало заболевания или состояния, и в течение периода времени, необходимого для лечения заболевания или состояния. Продолжительность лечения может варьироваться для каждого пациента, и продолжительность может быть определена с использованием определенных критериев.

Наборы/изделия

[00116] Для использования в описанных в настоящем документе терапевтических способах применения в настоящем документе также описаны наборы и изделия. Такие наборы включают в себя носитель, упаковку или контейнер, который разделен на отсеки для приема одного или более контейнеров, таких как флаконы, пробирки и т.п. Подходящие контейнеры включают в себя, например, бутылки, флаконы, шприцы и пробирки. Согласно одному варианту осуществления контейнеры изготовлены из различных материалов, таких как стекло или пластик.

[00117] Представленные в настоящем документе изделия содержат упаковочные материалы. Упаковочные материалы для применения при упаковке фармацевтических продуктов включают в себя, например, патент США №5323907. Примеры фармацевтических упаковочных материалов включают в себя, без ограничения, блистерные упаковки, флаконы, пробирки, пакеты, контейнеры, флаконы и любой упаковочный материал, подходящий для выбранного состава и предполагаемого способа введения и лечения.

[00118] Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе соединения или композиции представлены в упаковке или дозирующем устройстве, которые могут содержать одну или более единичных лекарственных форм, содержащих активный ингредиент. Описанное в настоящем документе соединение или композиция упакованы отдельно или с другим соединением или другим ингредиентом или добавкой. Согласно некоторым вариантам осуществления упаковка содержит один или

более контейнеров, заполненных одним или более ингредиентами фармацевтических композиций. Согласно некоторым вариантам осуществления упаковка включает в себя металлическую или пластиковую фольгу, например блистерную упаковку. Согласно некоторым вариантам осуществления к упаковке или дозирующему устройству прилагаются инструкции по введению, такие как инструкции по введению соединений или композиций для лечения неопластического заболевания. Согласно некоторым вариантам осуществления к упаковке или дозатору прилагается уведомление, связанное с контейнером, по форме, предписанной государственным агентством, регулирующим производство, использование или продажу фармацевтических препаратов, причем это уведомление отражает одобрение агентством формы лекарственного средства для введения людям или животным. Согласно некоторым вариантам осуществления такое уведомление, например, представляет собой маркировку, утвержденную Управлением по контролю за продуктами и лекарственными средствами США для рецептурных лекарственных средств, или одобренный вкладыш продукта. Согласно некоторым вариантам осуществления композиции включают в себя соединение, описанное в настоящем документе, приготовленное в совместимом фармацевтическом носителе, помещенное в соответствующий контейнер и помеченное для лечения указанного состояния.

[00119] Например, контейнер(ы) содержит Соединение 1, необязательно в составе или в комбинации с другим средством, как раскрыто в настоящем документе. Такие наборы необязательно включают в себя идентифицирующее описание или этикетку или инструкции, относящиеся к их применению в описанных в настоящем документе способах.

[00120] Набор, как правило, содержит этикетки, на которых перечислено содержимое и/или инструкции по применению, и вкладыши в пакеты с инструкциями по применению. Также, как правило, включается набор инструкций.

[00121] Согласно одному варианту осуществления этикетка находится на контейнере или связана с ним. Согласно одному варианту осуществления этикетка находится на контейнере, когда буквы, числа или другие символы, образующие этикетку, прикреплены, отформованы или вытравлены на самом контейнере; этикетка связана с контейнером, когда она присутствует в емкости или носителе, который также удерживает контейнер, например, в виде вкладыша в упаковку. Согласно одному варианту осуществления этикетка используется для обозначения того, что содержимое должно использоваться для конкретного терапевтического применения. На этикетке также указаны инструкции по применению содержимого, например, в описанных в настоящем документе способах.

[00122] Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтические композиции представлены в упаковке или дозирующем устройстве, которое содержит одну

или более стандартных дозированных форм, содержащих соединение, представленное в настоящем документе. Упаковка, например, содержит металлическую или пластиковую фольгу, например, блистерную упаковку. Согласно одному варианту осуществления к упаковке или дозирующему устройству прилагаются инструкции по применению. Согласно одному варианту осуществления упаковка или дозатор также сопровождается уведомлением, связанным с контейнером, по форме, предписанной правительственным агентством, регулирующим производство, использование или продажу фармацевтических препаратов, причем это уведомление отражает одобрение агентством формы лекарственного средства для введения людям или животным. Такое уведомление, например, является маркировкой, одобренной Управлением по контролю за продуктами и лекарственными средствами США для рецептурных лекарственных средств, или одобренным вкладышем продукта. Согласно одному варианту осуществления композиции, содержащие представленное в настоящем документе соединение, составленные в совместимом фармацевтическом носителе, также получают, помещают в соответствующий контейнер и маркируют для лечения указанного состояния.

ПРИМЕРЫ

Перечень сокращений

[00123] При использовании в описании настоящего изобретения следующие сокращения, если не указано иное, следует понимать как характеризующиеся следующими значениями:

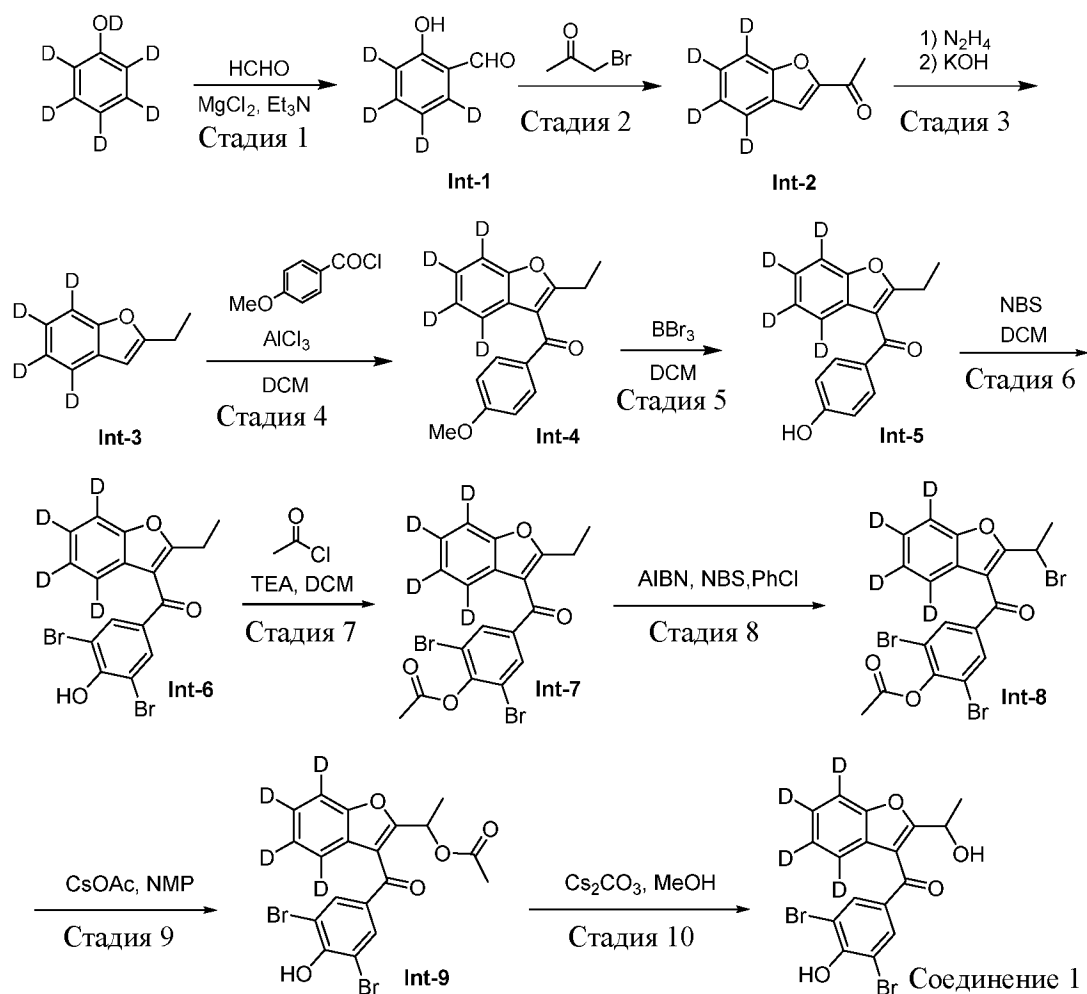
ACN или MeCN	ацетонитрил
Bn	бензил
BOC или Boc	<i>трет</i> -бутилкарбамат
<i>t</i> -Bu	<i>трет</i> -бутил
Cy	циклогексил
DCE	дихлорэтан (ClCH ₂ CH ₂ Cl)
DCM	дихлорметан (CH ₂ Cl ₂)
DIPEA или DIEA	диизопропилэтиламин
DMAP	4-(<i>N,N</i> -диметиламино)пиридин
DMF	диметилформамид
DMA	<i>N,N</i> -диметилацетамид
DMSO	диметилсульфоксид
Экв.	эквивалент(ы)
Et	этил

Et ₂ O	диэтиловый эфир
EtOH	этанол
EtOAc	этилацетат
ВЭЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматография
Me	метил
MeOH	метанол
МС	масс-спектрометрия
GC	газовая хроматография
ч	час(ы)
KF	Карл Фишер
мин.	минут
MsOH	метансульфоновая кислота
ЯМР	ядерный магнитный резонанс
ОФ ВЭЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматография с обращенной фазой
r.t.	комнатная температура
TFA	трифторуксусная кислота
THF	тетрагидрофуран
TLC	тонкослойная хроматография
Об.	объемы

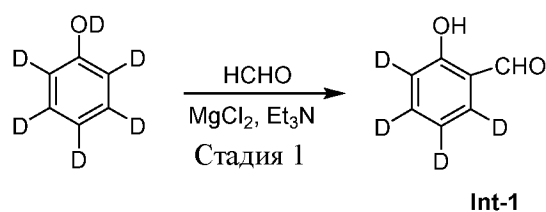
I. Химический синтез

[00124] Если не указано иное, реагенты и растворители использовали в том виде, в котором они были получены от коммерческих поставщиков. Для синтетических превращений, чувствительных к влаге и/или кислороду, использовали безводные растворители и высушенную в духовке стеклянную посуду. Выходы не оптимизировали. Время реакции приблизительное и не оптимизировано. Колоночную хроматографию и тонкослойную хроматографию (TLC) проводили на силикагеле, если не указано иное.

Пример 1: Получение (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил-4,5,6,7-*d*₄)метанона (Соединение 1)

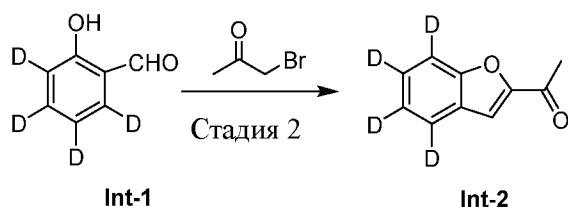


Стадия 1: 2-гидроксибензальдегид-3,4,5,6-*d*₄ (Int-1)



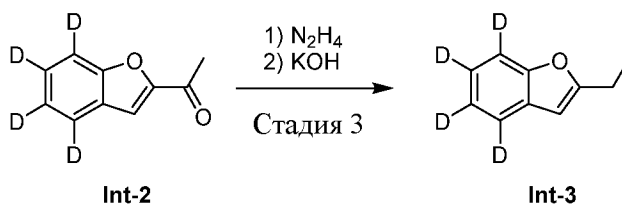
[00125] Раствор фенол-*d*₆-ола (1,0 экв.), хлорид магния (1,5 экв.) и триэтиламина (3,7 экв.) в ACN (10 об.) перемешивали при температуре 20°C в течение 0,5 часа. Добавляли формальдегид (8,0 экв.) и реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 3 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли 10% раствор HCl (10 об.). Смесь экстрагировали EtOAc (3×6 об.). Объединенные органические слои промывали рассолом (6 об.), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали, получая 2-гидроксибензальдегид-3,4,5,6-*d*₄ (Int-1) в виде желтого масла.

Стадия 2: 1-(бензофуран-2-ил-4,5,6,7-*d*₄)этан-1-он (Int-2)



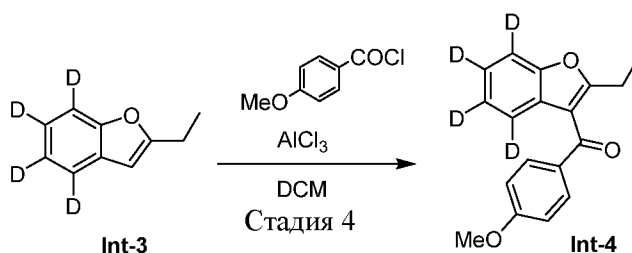
[00126] Раствор 2-гидроксibenзальдегида-3,4,5,6- d_4 (**Int-1**) (1,0 экв.), бромпропанона (1,0 экв.) и карбоната калия (3,0 экв.) в ацетоне (14 об.) нагревали с обратным холодильником в течение 6 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат концентрировали и неочищенный продукт перекристаллизовывали (петролейный эфир/EtOAc 10:1) с получением 1-(бензофуран-2-ил-4,5,6,7- d_4)этан-1-она (**Int-2**) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 3: 2-этилбензофуран-4,5,6,7- d_4 (**Int-3**)



[00127] Раствор 1-(бензофуран-2-ил-4,5,6,7- d_4)этан-1-она (**Int-2**) (1,0 экв.) в диэтиленгликоле (16 об.) нагревали до температуры 120°C. Добавляли $N_2H_4 \cdot H_2O$ (2,0 экв.) и воду (1 об.). Реакционную смесь нагревали при температуре 180°C в течение 10 мин, а затем охлаждали до температуры 120°C. Добавляли KOH (2,0 экв.) и реакционную смесь нагревали при температуре 120°C в течение 6 часов. Реакционную смесь охлаждали, выливали в воду и экстрагировали EtOAc (20 об. × 3). Объединенные органические слои промывали рассолом (20 об.) и концентрировали с получением 2-этилбензофуран-4,5,6,7- d_4 (**Int-3**) в виде бесцветного масла.

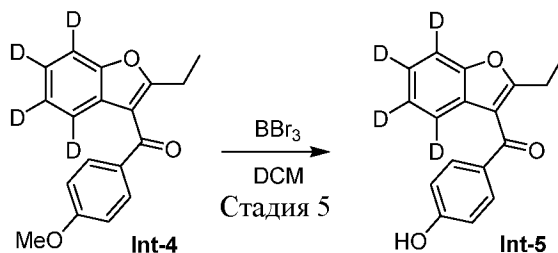
Стадия 4: (2-этилбензофуран-3-ил-4,5,6,7- d_4)(4-метоксифенил)метанон (**Int-4**)



[00128] Раствор 2-этилбензофуран-4,5,6,7- d_4 (**Int-3**) (1,0 экв.) и 4-метоксибензоилхлорида (1,15 экв.) в DCM (30 об.) охлаждали до температуры 0°C и загружали $AlCl_3$ (1,1 экв.). Реакционную смесь перемешивали 2 ч при температуре 0°C. К смеси по каплям добавляли D_2O (2 об.) при температуре 5°C и смесь перемешивали в течение 0,5 часа. Добавляли воду (8 об.). Органический слой отделяли, промывали рассолом (10 об.), сушили Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме при температуре 40°C с получением

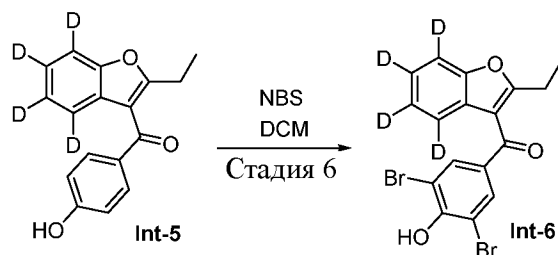
(2-этилбензофуран-3-ил-4,5,6,7- d_4)(4- метоксифенил)метанона (**Int-4**) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMCO-}d_6$): δ 7,81-7,77 (дд, 2H), 7,12-7,08 (дд, 2H), 3,88 (с, 3H), 2,86-2,78 (кв, 2H), 1,28-1,23 (т, 3H); ЖХМС: 285 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 5: (2-этилбензофуран-3-ил-4,5,6,7- d_4)(4-гидроксифенил)метанон (Int-5**)**



[00129] К раствору (2-этилбензофуран-3-ил-4,5,6,7- d_4)(4-метоксифенил)метанона (**Int-4**) (1,0 экв.) в DCM (10 об.) при температуре 0°C добавляли BBr_3 (2,2 экв.) по каплям при 0-5°C. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 14 часов. Добавляли ледяную воду (10 об.) и смесь перемешивали в течение 0,5 часа. Органический слой отделяли, промывали рассолом (10 об.), сушили Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме при температуре 40°C с получением (2-этилбензофуран-3-ил-4,5,6,7- d_4)(4-гидроксифенил)метанон (**Int-5**) в виде коричневого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMCO-}d_6$): δ 10,47 (с, 1H), 7,71-7,68 (дд, 2H), 6,92-6,88 (дд, 2H), 2,84-2,78 (кв, 2H), 1,28-1,24 (т, 3H); ЖХМС: 271 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

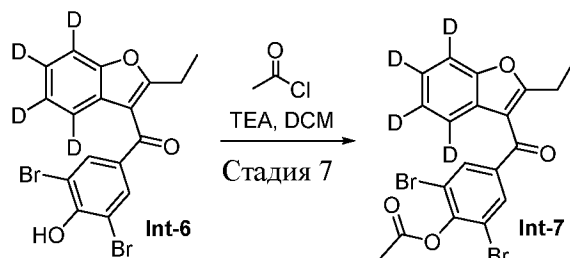
Стадия 6: (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(2-этилбензофуран-3-ил-4,5,6,7- d_4)метанон (Int-6**)**



[00130] К раствору (2-этилбензофуран-3-ил-4,5,6,7- d_4)(4-гидроксифенил)метанона (**Int-5**) (1,0 экв.) в DCM (10 об.) при температуре 10°C добавляли NBS (1,7 экв.) по каплям при 0-5°C. Реакционную смесь нагревали до температуры 18°C и перемешивали в течение 16 часов. В реакционную смесь добавляли дополнительный NBS (0,14 экв.) при температуре 10°C и перемешивали в течение 16 ч при температуре 18°C. В реакционную смесь добавляли дополнительный NBS (0,05 экв.) при температуре 10°C и перемешивали в течение 3 часов при температуре 18°C. Добавляли воду (15 об.) и смесь перемешивали в течение 0,5 часа. Органический слой отделяли, промывали рассолом (15 об.), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме при температуре 40°C с получением желтого твердого вещества. Желтое твердое вещество суспендировали в EtOAc/н-гептане (1 об./10 об.) при

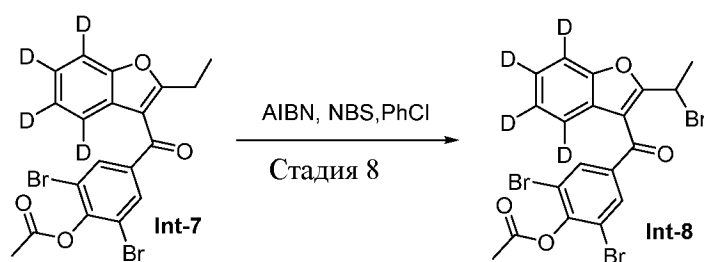
температуре 60°C в течение 2 часов. Смесь охлаждали до температуры 10°C и фильтровали с получением (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(2-этилбензофуран-3-ил-4,5,6,7-*d*₄)метанона (**Int-6**) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 11,05 (с, 1H), 7,92 (с, 2H), 2,84-2,75 (кв, 2H), 1,27-1,20 (т, 3H); ЖХМС: 429 [M+H]⁺.

Стадия 7: 2,6-дибром-4-(2-этилбензофуран-3-карбонил-4,5,6,7-*d*₄)фенилацетат (Int-7**).**



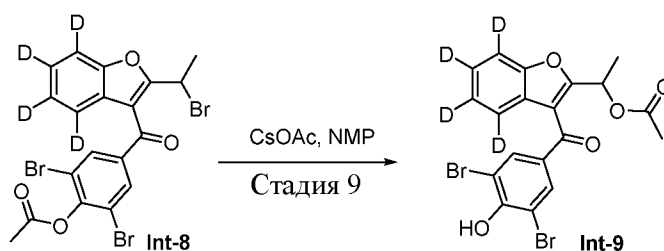
[00131] К раствору (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(2-этилбензофуран-3-ил-4,5,6,7-*d*₄)метанона (**Int-6**) (1,0 экв.) и триэтиламина (2,5 экв.) в DCM (10 об.) при температуре 0°C по каплям добавляли ацетилхлорид (2,0 экв.) при 0-5°C. Реакционную смесь нагревали до температуры 15°C и перемешивали в течение 2 часов. Добавляли воду (10 об.). Органический слой отделяли, промывали рассолом (10 об.), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме при температуре 40°C, получая неочищенное твердое вещество. Неочищенное твердое вещество обесцвечивали активированным углем (0,5 мас./мас.) в EtOAc (10 об.) при температуре 50°C в течение 1 часа. Смесь охлаждали до температуры 30°C и фильтровали с добавлением кизельгура для удаления активированного угля. Фильтрат концентрировали под вакуумом при температуре 40°C. Остаток растворяли в *i*-PrOH (2 об.) и нагревали при температуре 60°C в течение 1 часа. Раствор охлаждали до температуры 45°C, загружали затравочные кристаллы (0,5% в массовом отношении) и перемешивали в течение 1 часа. Смесь охлаждали до температуры 25°C и перемешивали в течение 16 часов. Смесь фильтровали и твердое вещество сушили с получением 2,6-дибром-4-(2-этилбензофуран-3-карбонил-4,5,6,7-*d*₄)фенилацетата (**Int-7**) в виде твердого вещества желтого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 8,08 (с, 2H), 2,81-2,74 (кв, 2H), 2,44 (с, 3H), 1,27-1,22 (т, 3H); ЖХМС: 471 [M+H]⁺.

Стадия 8: 2,6-дибром-4-(2-(1-бромэтил)бензофуран-3-карбонил-4,5,6,7-*d*₄)фенилацетат (Int-8**)**



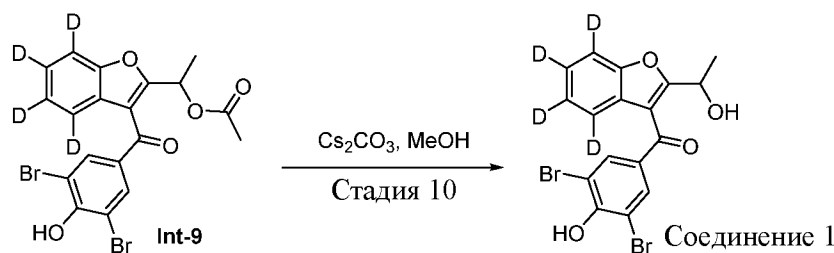
[00132] Смесь 2,6-дибром-4-(2-этилбензофуран-3-карбонил-4,5,6,7- d_4)фенилацетата (**Int-7**) (1,0 экв.), NBS (1,1 экв.) и AIBN (0,1 экв.) в хлорбензоле (10 об.) нагревали при температуре 55°C в течение 6 часов при перемешивании. Реакционную смесь охлаждали до температуры 25°C, добавляли воду (10 об.) и смесь перемешивали в течение 1 часа. Органический слой отделяли, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали до 1,5-2 об. в вакууме. В раствор загружали гептан (5 об.) и концентрировали до 1,5-2 об. в вакууме. Это повторяли трижды. В раствор добавляли гептан (3 об.), охлаждали до температуры 5°C и перемешивали в течение 4 часов. Смесь фильтровали, твердое вещество промывали гептаном (1 об. × 2) и сушили с получением 2,6-дибром-4-(2-(1-бромэтил)бензофуран-3-карбонил-4,5,6,7- d_4)фенилацетата (**Int-8**) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 8,11 (с, 2H), 5,47-5,40 (кв, 1H), 2,46 (с, 3H), 2,05-2,03 (д, 3H); ЖХМС: 469 [M+H-HBr]⁺.

Стадия 9: 1-(3-(3,5-дибром-4-гидроксibenzoил)бензофуран-2-ил-4,5,6,7- d_4)этилацетат (Int-9**).**



[00133] Смесь 2,6-дибром-4-(2-(1-бромэтил)бензофуран-3-карбонил-4,5,6,7- d_4)фенилацетата (**Int-8**) (1,0 экв.) и CsOAc (5,0 экв.) в N-метилпирролидине (8 об.) перемешивали при температуре 25°C в течение 12 часов. Реакционную смесь фильтровали. К фильтрату добавляли воду (15 об.) и EtOAc (10 об.). pH полученной смеси доводили до 2-3 с помощью 12 н. HCl. Смесь перемешивали 1 ч, а затем выдерживали 0,5 ч. Органический раствор собирали, а водный раствор экстрагировали EtOAc (10 об.). Объединенный органический раствор промывали водой (10 об. × 3), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, получая 1-(3-(3,5-дибром-4-гидроксibenzoил)бензофуран-2-ил-4,5,6,7- d_4)этилацетат (**Int-9**) в виде почти белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 7,93 (с, 2H), 5,88-5,87 (кв, 1H), 1,99 (с, 3H), 1,63-1,61 (д, 3H); ЖХМС: 427 [M+H-CH₃CO₂H]⁺.

Стадия 10: (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил-4,5,6,7- d_4)метанон (Соединение 1)



[00134] К смеси 1-(3-(3,5-дибром-4-гидроксибензоил)бензофуран-2-ил-4,5,6,7- d_4)этилацетата (**Int-9**) (1,0 экв.) в метаноле (10 об.) добавляли Cs_2CO_3 (3,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при температуре 28°C в течение 12 часов. Добавляли воду (20 об.) и доводили pH полученной смеси до 2-3 с помощью 12 н. HCl. Смесь перемешивали 1 час. Смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали водой (2 об. $\times$ 2). Раствор осадка на фильтре EtOAc (15 об.) и 1 н. HCl (5 об.) перемешивали в течение 1 ч при температуре 25°C. Органический раствор собирали, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали до 2–3 об. в вакууме. Раствор нагревали при температуре 50°C в течение 1 часа, загружали затравочными кристаллами (1% в массовом отношении) и нагревали при температуре 50°C в течение 2 часов. По каплям добавляли н-гептан (10 об.) и смесь нагревали при температуре 50°C в течение 2 часов. Смесь охлаждали до температуры 25°C и перемешивали в течение 12 часов. Твердое вещество собирали фильтрованием и сушили с получением (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил-4,5,6,7- d_4)метанона (**Соединение 1**) в виде не совсем белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 11,11 (уш.с, 1H), 7,95 (с, 1H), 5,60 (уш.с, 1H), 4,88-4,83 (кв, 1H), 1,49-1,48 (д, 3H). ; ЖХМС: 427 $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$.

II. Биологические данные

Пример 2: Исследования взаимодействия Соединения 1, бензобромарона и 1'-ОН бензобромарона *in vitro* с транспортером захвата URAT1 человека

[00135] Эксперименты по захвату проводили с использованием клеток MDCKII, стабильно экспрессирующих транспортер захвата URAT1 человека. Клетки культивировали при температуре $37 \pm 1^\circ\text{C}$ в атмосфере 95:5 воздух: CO_2 и высевали на стандартные 96-луночные планшеты для тканевых культур в количестве клеток, указанном в таблице 1.

Таблица 1

Транспортер	Контр. клеточная линия	Число клеток/ лунка	Культуральная среда	Инкубация до анализа	Буфер
URAT1 человека	Моск-трансфиц. MDCKII	1×10^5	DMEM 4,5 г/л глюкоза	24 ч	HBSS без Cl^- (pH 7,4)

DMEM: среда Игла, модифицированная Дульбекко; HBSS: сбалансированный солевой раствор Хэнкса; w/o: без

[00136] Перед экспериментом среду удаляли и клетки дважды промывали 100 мкл HBSS без Cl^- . Эксперименты по захвату проводили при температуре $37 \pm 1^\circ\text{C}$ в 50 мкл HBSS без Cl^- , pH 7,4, содержащего субстрат зонда (20 мкМ мочевой кислоты) и исследуемый продукт (ТА) или растворитель. Концентрация органического растворителя была одинаковой во всех лунках и не превышала 1% (в объемном отношении).

[00137] Группы лечения представлены в таблице 2.

Таблица 2

Группы лечения в формате 96-луночного планшета	Кол-во лунок
Соединение 1 в буфере для анализа (0,01, 0,04, 0,12, 0,37, 1,11, 3,33 и 10,0 мкМ) в трансфицированных клетках	3 на концентрацию ТА
Бензбромарон в буфере для анализа (0,01, 0,04, 0,12, 0,37, 1,11, 3,33 и 10,0 мкМ) в контрольных клетках	3 на концентрацию ТА
1'-ОН бензбромарон в буфере для анализа (0,01, 0,02, 0,06, 0,19, 0,56, 1,67 и 5,0 мкМ) в контрольных клетках	3 на концентрацию ТА
Контроль 1% ДМСО в трансфицированных клетках	3
Контроль 1% ДМСО в трансфицированных клетках	3
Контрольный ингибитор в буфере для анализа с 1% ДМСО в трансфицированных клетках	3
Контрольный ингибитор в буфере для анализа с 1% ДМСО в контрольных клетках	3

[00138] После эксперимента клетки дважды промывали 100 мкл ледяной HBSS без Cl^- и лизировали 50 мкл 0,1 М NaOH. Транспорт субстрата зонда с радиоактивной меткой определяли путем измерения аликвоты (35 мкл) из каждой лунки для жидкостного сцинтилляционного счета.

[00139] Результаты: исследуемые изделия (Соединение 1, бензбромарон и 1'-ОН бензбромарон) были растворимы в буфере HBSS при всех исследуемых концентрациях; самая высокая испытанная концентрация составляет 10 мкМ. Соединение 1 ингибировало опосредованное URAT1 накопление мочевой кислоты на 100% при концентрации 10 мкМ с $\text{IC}_{50} = 0,067$ мкМ. Бензбромарон ингибировал опосредованное URAT1 накопление мочевой кислоты на 98% при концентрации 10 мкМ с $\text{IC}_{50} = 0,196$ мкМ. 1'-ОН

бензбромарон ингибировал опосредованное URAT1 накопление мочевой кислоты на 94% при концентрации 1,67 мкМ с $IC_{50} = 0,050$ мкМ.

Пример 3: Метаболизм Соединения 1 и бензбромарона *in vitro* в микросомах печени человека

[00140] Инкубационные смеси состояли из микросом печени человека (0,5 мг/мл белка), калий-фосфатного буфера (100 мМ, pH 7,4), 10 мМ $MgCl_2$ и исследуемого изделия (2 мкМ Соединения 1) в общем объеме 0,5 мл. После предварительного нагревания смеси при температуре 37°C в течение 5 минут реакцию инициировали добавлением 1 мМ NADPH и инкубировали в течение 60 минут при температуре 37°C на водяной бане со встряхиванием. Реакцию останавливали добавлением 0,5 мл ледяного ацетонитрила. Инкубацию во время 0 также выполняли путем добавления ацетонитрила перед добавлением микросом к инкубационной смеси в качестве эталонного образца для каждого вида. После встряхивания и центрифугирования при 15000 g в течение 3 минут при комнатной температуре полученный супернатант концентрировали в токе азота при температуре 33°C до тех пор, пока не оставалось приблизительно 0,5 мл образца. Затем экстракт переносили в центрифужную пробирку на 1,5 мл для центрифугирования при 15000 g в течение 3 минут. Наконец, аликвоты супернатанта переносили во флаконы для ВЭЖХ для анализов ВЭЖХ-МС.

[00141] ВЭЖХ-анализ: Метаболический профиль Соединения 1 проводили с использованием колонки C18 с обращенной фазой, и условия суммированы ниже:

Аналитическая колонка:	Supelco, Discovery C ₁₈ , 4,6 × 150 мм, 5 мкм,
Температура колонки:	Комнатная
Скорость потока	0,9 мл/мин
Объем впрыска:	10 мкл
Петлевой дозатор:	100 мкл
Температура	Комнатная
Время работы:	25 мин
Подвижная фаза:	A = 10 мМ ацетат аммония в воде
	B = ацетонитрил

[00142] Анализ масс-спектрометрией: масс-спектральные анализы выполняли на масс-спектрометре с одной квадрупольной линзой Agilent, оборудованном системой ВЭЖХ Agilent 1100. Масс-спектрометр был снабжен источником ионизации электрораспылением (ESI) и работал в режиме отрицательного сканирования между 400 и 500 а.е.м.:

Поток осушающего газа:	12 л/мин
Давление в небулайзере	25 фунтов на кв. дюйм

Температура сушильного газа	275°C
Капиллярное напряжение	4000 В
Полярность	Отрицательная
Диапазон сканирования массы	400-500

[00143] Результаты: Соединение 1 было стабильным в микросомах человека после 60-минутной инкубации с 82,5% исходного остатка. Соединение 1 превращалось в карбонильный метаболит (M1) и моноокислительный метаболит (M3) в микросомах печени человека в присутствии NADPH.

Вид	% ответа MC					
	M1 (M-2)	M2 (M+13)	M3 (M+15)	M4 (M+32)	Исходн. (соед-е 1)	Всего
Человек	2,5	0,0	15,0	0,0	82,5	100,0

[00144] Метаболический профиль бензбромарона проводили с использованием способа, аналогичного описанному выше. После инкубации большая часть бензбромарона метаболизировалась до 6-ОН бензбромарона, 1'-ОН бензбромарона и двух дигидроксиметаболитов бензбромарона, причем бензбромарон составлял 13,1% в конечной смеси.

Вид	% ответа MC					
	M1 (1'-ОН)	M2 (6-ОН)	M3 (M+32)	M4 (M+32)	Исходн. (бензбромарон)	Всего
Человек	26,8	52,1	4,9	3,2	13,1	100,0

Пример 4: 4-недельное исследование токсичности Соединения 1 на крысах Sprague-Dawley.

[00145] Дизайн исследования: исследовательские группы показаны в таблице 3.

Таблица 3

Группа	Лечение	Величина дозы (мг/кг/день)	Концентрация	Осн. исслед-е (кол-во M/F)		ТК (кол-во M/F)
				TS ^a	RS ^b	
1	Носитель	0	0	10/10	5/5	3/3
2	Соединение 1	2	0,2	10/10	-/-	6/6
3	Соединение 1	5	0,5	10/10	-/-	6/6
4	Соединение 1	15	1,5	10/10	5/5	6/6
5	Соединение 1	50	5	10/10	5/5	6/6

Основное = основные исследуемые животные; ТК = животные ТК; М = самцы; F = самки; — = не применимо.

а: умерщвление животных по завершению исследования, которое будет произведено на 29-й день.

б: умерщвление животных после окончания периода восстановления; не подвергаемых лечению после 28-го дня и умерщвленных на 57-й день.

с: 0,5% MC в воде

[00146] Животным вводили Соединение 1 в течение 28 дней подряд с носителем (0,5% (в массово-объемном отношении) метилцеллюлозы (МС) в воде для инъекций) или Соединение 1 в носителе, как показано в таблице 3, через пероральный зонд с дозируемым объемом 10 мл/кг. На 29 день выживших животных TS (всех животных в исследовании) умерщвляли и подвергали полному вскрытию, которое включало в себя макроскопическое исследование внешней поверхности тела, всех отверстий, полости черепа, внешней поверхности головного мозга, грудной клетки, брюшной и тазовой полости и внутренних органов, цервикальных областей, туши и гениталий. Органы взвешивали как можно скорее у всех основных исследуемых животных при запланированном вскрытии. Ткани животных групп 1 и 5 при умерщвлении по завершению исследования, животных, найденных мертвыми или умерщвленными умирающими, и обширные повреждения от всех животных, заливали парафином, делали срезы, окрашивали гематоксилином и эозином, и сертифицированный ветеринарный патолог исследовал их под микроскопом.

[00147] Результаты: Никакой смертности не наблюдалось ни в одной из групп дозированного введения (2, 5, 15 и 50 мг/кг/день) после 28 дней дозированного введения Соединения 1. Не наблюдались аномальные клинические признаки. Кроме того, не было никакого влияния массы тела на потребление пищи ни у одного из животных в исследовании. Масса печени увеличивалась у самцов при дозе 50 мг/кг/день и у самок при >15 мг/кг/день; масса почек увеличивалась у самок при 50 мг/кг/день. Результаты при приеме высокой или средне-высокой дозы исчезали после 4-недельного периода восстановления. Уровень NOAEL определен как 50 мг/кг (человеческий эквивалент 500 мг).

Пример 5: 4-недельное исследование токсичности Соединения 1 на яванских макаках

[00148] Дизайн исследования: исследовательские группы показаны в таблице 4.

Таблица 4

Группа	Лечение	Уровень дозы (мг/кг/день)	Концентрация	Кол-во животных (M/F)	
				TS	RS
1	Носитель	0	0	4/4	2/2
2	Соединение 1	10	2	4/4	-/-
3	Соединение 1	30	6	4/4	-/-
4	Соединение 1	150	30	4/4	2/2

M = самцы; F = самки;

TS = умерщвление животных по завершению исследования, которое будет произведено на 29-й день.

RS = умерщвление животных после окончания периода восстановления; не подвергаемых лечению после 28-го дня и умерщвленных на 57-й день.

[00149] Животным вводили Соединение 1 в течение 28 дней подряд с носителем (0,5% (в массово-объемном отношении) метилцеллюлозы (МС) в воде для инъекций) или Соединение 1 в носителе, как показано в таблице 4, посредством пероральной интубации с дозируемым объемом 5 мл/кг и промыванием ~ 5 мл питьевой воды. На 29 день выживших животных TS (всех животных в исследовании) умерщвляли и подвергали полному вскрытию трупа, которое включало в себя макроскопическое исследование внешней поверхности тела, всех отверстий, полости черепа, внешней поверхности головного мозга, грудной клетки, брюшной и тазовой полости и внутренних органов, цервикальных областей, туши и гениталий. Органы взвешивали как можно скорее у всех основных исследуемых животных при запланированном вскрытии. Ткани животных при умерщвлении по завершению исследования, животных, найденных мертвыми или умерщвленными умирающими, и обширные повреждения от всех животных, заливали парафином, делали срезы, окрашивали гематоксилином и эозином, и сертифицированный ветеринарный патолог исследовал их под микроскопом.

Результаты. Никакой смертности не наблюдалось ни в одной из групп дозированного введения (10, 30 и 150 мг/кг/день) после 28 дней дозированного введения Соединения 1. Не наблюдалось никаких аномальных клинических признаков. Кроме того, не было никакого влияния массы тела на потребление пищи ни у одного из животных в исследовании. Масса печени была выше у самцов при дозе 150 мг/кг/день, но статистической разницы не было. Нет данных после 4-недельного периода восстановления. Уровень NOAEL определен на уровне 30 мг/кг (человеческий эквивалент 600 мг).

Пример 6: Фаза 1 клинических испытаний с Соединением 1 (разовая доза)

[00150] Соединение 1 исследовали в фазе 1 рандомизированного, двойного слепого, плацебо-контролируемого первого исследования, проведенного с участием людей, проведенном для оценки безопасности, переносимости, фармакокинетики (PK), фармакодинамики (PD) и предварительных пищевых эффектов однократных доз Соединения 1 здоровым взрослым мужчинам. Дозовые группы включали в себя когорту 1 (15 мг или плацебо, натощак, пероральная суспензия), когорту 2 (50 мг или плацебо, натощак, суспензия), когорту 3 (100 мг или плацебо, натощак, пероральная суспензия), когорту 4 (150 мг или плацебо, натощак, пероральная суспензия), когорту 6 (50 мг или плацебо, после еды, пероральная суспензия) и когорту 7 (50 мг или плацебо, натощак, пероральная капсула). Всего 35 субъектов получили однократную дозу Соединения 1 (от 15 до 150 мг) после еды или натощак. Еще 8 субъектов получали плацебо.

Фармакокинетика.

[00151] В исследовании фазы 1 с Соединением 1 на здоровых взрослых мужчинах оценивали РК плазмы после однократной дозы Соединения 1 или плацебо. Соединение 1 вводили в виде рацемического соединения с двумя энантиомерами в соотношении 1:1. Как R-энантиомер, так и S-энантиомер Соединения 1 контролировали после однократного перорального введения рацемического Соединения 1. Скорость абсорбции Соединения 1 была умеренной со средним значением T_{max} в диапазоне от 3 до 5 часов после введения дозы в условиях натощак (фиг. 1 и таблица 5). Абсорбция задерживалась (медиана T_{max} 8 часов), когда Соединение 1 вводили в сытом состоянии (фиг. 2 и таблица 5). Концентрации Соединения 1 в плазме снизились со средними значениями конечного периода полувыведения приблизительно от 10 до 13 часов (таблица 5). Общий плазменный клиренс Соединения 1 составлял приблизительно 1,0 л/час с объемом распределения от 14 до 18 л. В циркуляции наблюдали, что экспозиция S-энантиомера Соединения 1 была выше, чем R-энантиомера Соединения 1. Соотношение S/R составляет приблизительно 1,7–1,8 для AUC_{inf} и 1,1–1,3 для C_{max} (таблица 6). Результаты согласуются с наблюдениями при испытаниях на животных, и более высокая экспозиция S-энантиомера была приписана превращению R-энантиомера *in vivo*.

Таблица 5

Доза (мг)	Пища N	Когорта /состав	t_{max}^a (ч)	C_{max} (мкг/мл)	AUC_{0-24} (мкг·ч/мл)	AUC_{inf} (мкг·ч/мл)	V_z/F (л)	CL/F (л/ч)	$t_{1/2}$ (ч)
15	Натощак N=6	C1/Сусп	3,50 (2,50-5,00)	1,06 (0,170)	12,1 (1,66)	15,0 (2,32)	14,1 (2,38)	1,02 (0,194)	9,69 (1,72)
50	Натощак N=5	C2/Сусп	3,00 (3,00-5,00)	3,33 (0,834)	42,6 (11,3)	59,6 (18,5)	16,0 (3,90)	0,906 (0,279)	12,5 (1,84)
	После еды N=6	C6/Сусп	8,00 (6,00-10,0)	2,21 (0,478)	34,0 (6,03)	51,2 (13,2)	16,3 (1,85)	1,03 (0,262)	11,7 (3,80)
	Натощак N=6	C7/Капс	1,75 (1,00-2,85)	3,97 (0,626)	41,9 (8,30)	51,3 (11,6)	14,9 (1,99)	1,01 (0,202)	10,5 (1,95)
100	Натощак N=6	C3/Сусп	4,00 (2,00-6,03)	5,51 (1,05)	71,0 (11,5)	99,7 (20,9)	18,6 (4,82)	1,04 (0,224)	12,5 (2,63)
150	Натощак N=6	C4/Сусп	4,00 (3,00-5,00)	8,33 (1,27)	114 (21,3)	173 (56,3)	15,5 (2,84)	0,944 (0,302)	12,0 (2,90)

Сокращения: AUC_{inf} , площадь под кривой зависимости концентрации от времени от 0 до бесконечности; CL/F , общий клиренс организма с поправкой на биодоступность; капс., IR капсула; C_{max} , максимальная концентрация; состав, состав; N, количество субъектов; сусп., суспензия; $t_{1/2}$, очевидный конечный период полураспада; T_{max} , время достижения максимальной концентрации; V_z/F , объем распределения с поправкой на биодоступность.

^aЗначения $T_{\max}$ представлены медианой (диапазоном).

Таблица 6

Доза (мг)	Пища N	Когорт а/состав	$C_{\max}$ (мкг/мл)			AUC_{0-24} (мкг·ч/мл)			AUC_{inf} (мкг·ч/мл)			Отношение (-S/-R)		
			R-	S-	Всего	R-	S-	Всего	R-	S-	Всего	$C_{\max}$	AUC_{0-24}	AUC_{inf}
15	Натощак N=6	C1/сusp.	0,465 (0,0780)	0,593 (0,0924)	1,06 (0,170)	4,80 (0,687)	7,28 (1,01)	12,1 (1,66)	5,54 (0,848)	9,55 (1,57)	15,0 (2,32)	1,28 (0,0411)	1,52 (0,0934)	1,72 (0,163)
50	Натощак N=5	C2/сusp.	1,53 (0,401)	1,80 (0,434)	3,33 (0,834)	17,5 (4,89)	25,2 (6,46)	42,6 (11,3)	21,8 (6,87)	38,0 (11,6)	59,6 (18,5)	1,18 (0,0392)	1,45 (0,0731)	1,75 (0,111)
	После еды N=6	C6/сusp.	0,974 (0,234)	1,24 (0,253)	2,21 (0,478)	13,9 (2,43)	20,1 (3,64)	34,0 (6,03)	18,0 (3,46)	33,2 (9,97)	51,2 (13,2)	1,28 (0,0813)	1,44 (0,0649)	1,82 (0,250)
	Натощак N=6	C7/капс.	1,87 (0,316)	2,11 (0,313)	3,97 (0,626)	17,1 (3,76)	24,8 (4,59)	41,9 (8,30)	19,3 (4,60)	32,0 (7,05)	51,3 (11,6)	1,13 (0,0499)	1,46 (0,0827)	1,66 (0,109)
100	Натощак N=6	C3/сusp.	2,58 (0,524)	2,93 (0,534)	5,51 (1,05)	29,4 (5,25)	41,7 (6,46)	71,0 (11,5)	36,5 (7,62)	63,2 (13,5)	99,7 (20,9)	1,14 (0,0607)	1,43 (0,0863)	1,73 (0,108)
150	Натощак N=6	C4/сusp.	4,02 (0,6781)	4,33 (0,599)	8,33 (1,27)	48,1 (9,11)	65,9 (12,2)	114 (21,3)	62,7 (17,6)	110 (38,8)	173 (56,3)	1,08 (0,0400)	1,37 (0,0308)	1,73 (0,112)

Капс.: капсула; состав: состав; сusp.: суспензия.

[00152] Статистическая оценка пропорциональности дозе показала, что экспозиция в плазме AUC (AUC_{inf}) Соединения 1 демонстрировала пропорциональное увеличение дозы (показатель степенной модели = 1,0, CI95% в пределах 0,8-1,25 предела) в диапазоне доз от 15 до 150 мг в условиях натощак, в то время как показатель $C_{\max}$ была немного меньше, чем увеличение пропорциональности дозе (показатель степенной модели = 0,88, CI95% находится вне предела 0,8-1,25) (таблица 7). На фиг. 3 и фиг. 4 показано увеличение AUC (фиг. 3) и $C_{\max}$ (фиг. 4) с дозой и их соответствие или отклонение от линии пропорциональности дозе.

Таблица 7

Зависимая	Свободный коэффициент	Показатель степени	Нижний_CI95%	Верхний_CI95%
$C_{\max}$ (мкг/мл)	0,0966	0,884	0,790	0,978
AUC_{inf} (мкг·ч/мл)	0,944	1,03	0,902	1,15

Степенная модель выражается как $C_{\max}$ или $AUC = a \times \text{доза}^b$, где a - свободный коэффициент, b - показатель степени. Если b близко к единице 1 с доверительным интервалом 95% в пределах 0,8 и 1,25, делается вывод о пропорциональности дозы.

[00153] Пищевой эффект оценивали для уровня дозы 50 мг. Группа, в которой Соединение 1 вводили в состоянии после еды (высокожировая, высококалорийная еда), показала более медленное всасывание ($T_{\max}$ замедлялось от 3-5 часов в состоянии натощак до 8 часов после введения дозы) и более низкое воздействие, чем при введении Соединения

(N=5)	SD	1,2	1,0	0,9	1,1	0,9	0,8	1,0	0,9	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	0,6	0,7
50 мг, после еды	Среднее	6,5	6,0	6,2	6,4	4,8	3,9	3,8	3,6	3,9	4,4	4,2	4,3	5,0	5,8	6,1
(N=6)	SD	1,1	1,0	1,0	0,9	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	0,9	1,0	1,0	1,3	1,2
50 мг, натошак	Среднее	6,0	5,5	5,5	5,4	4,0	3,4	3,7	3,4	3,6	4,1	3,9	4,3	4,9	5,3	5,2
Капсула, (N=6)	SD	0,8	0,8	0,7	0,7	0,6	0,6	0,5	0,6	0,8	0,6	0,6	0,5	0,6	0,7	0,5
100 мг, натошак	Среднее	5,6	5,2	5,1	5,2	3,5	2,6	2,3	2,2	2,4	2,9	2,8	3,1	3,4	4,6	5,4
(N=6)	SD	0,9	0,8	0,7	0,8	0,3	0,3	0,3	0,3	0,2	0,2	0,3	0,3	0,5	0,6	0,9
150 мг, натошак	Среднее	6,1	5,7	5,3	5,8	3,7	2,6	2,5	2,3	2,4	2,8	2,9	3,1	3,8	4,5	5,2
(N=6)	SD	0,5	0,5	0,3	0,4	0,3	0,5	0,5	0,3	0,3	0,3	0,4	0,4	0,4	0,3	0,4

Таблица 10

		Процентное изменение кислоты в сыворотке, время (часы)														
Лечение		-24	-18	-12	0	6	12	24	30	36	48	54	60	72	96	120
плацебо, натошак (N=10)	Среднее	0	0	0	-5,3	4,9	7,8	0,2	5,0	3,3	-2,7	-0,3	4,1	-0,4	3,0	5,0
	SD	0	0	0	3,3	7,0	15,9	8,6	16,4	15,9	11,8	11,2	16,4	8,8	14,3	16,7
плацебо, после еды (N=2)	Среднее	0	0	0	1,9	-3,6	-2,0	3,5	3,6	5,8	3,7	7,1	7,6	7,2	11,3	5,7
	SD	0	0	0	2,6	0,3	2,8	0,3	0,3	3,1	5,2	4,6	0,6	5,5	20,7	12,8
15 мг, натошак (N=6)	Среднее	0	0	0	-3,4	2,7	8,7	-5,8	0,7	-1,4	-4,4	-1,5	10,0	3,6	7,8	13,0
	SD	0	0	0	2,7	5,1	9,7	6,5	11,8	11,2	11,5	8,9	6,6	5,2	6,6	9,0
50 мг, натошак (N=5)	Среднее	0	0	0	-8,9	-23,8	-33,6	-42,4	-33,5	-33,9	-35,8	-32,1	-24,2	-26,1	-9,6	-4,6
	SD	0	0	0	2,9	6,7	6,2	8,8	6,5	8,9	6,1	7,0	6,5	6,5	12,0	7,3
50 мг, после еды (N=6)	Среднее	0	0	0	-1,0	-20,3	-37,7	-41,9	-40,1	-37,4	-32,6	-29,8	-31,3	-23,3	-10,9	-5,8
	SD	0	0	0	2,7	4,1	7,4	8,1	9,4	7,4	4,8	6,3	6,5	2,5	10,4	7,0
50 мг, натошак Капсула, (N=6)	Среднее	0	0	0	-9,6	-26,9	-37,5	-38,3	-36,9	-34,1	-32,4	-28,1	-21,0	-17,8	-11,2	-12,5
	SD	0	0	0	4,7	6,1	8,0	8,3	9,7	11,0	8,1	9,3	7,3	6,7	10,8	8,0
100 мг, натошак (N=6)	Среднее	0	0	0	-6,6	-31,6	-48,2	-58,8	-58,2	-52,9	-47,4	-45,7	-37,5	-38,7	-17,3	-3,8
	SD	0	0	0	7,2	9,5	4,4	4,0	4,9	6,0	6,6	4,6	6,1	7,9	11,0	10,8
150 мг, натошак (N=6)	Среднее	0	0	0	-4,6	-36,2	-50,4	-59,3	-59,1	-55,6	-53,8	-49,5	-40,8	-37,1	-25,9	-15,4
	SD	0	0	0	8,5	4,7	9,1	8,5	6,1	6,6	7,1	9,5	8,4	9,4	3,8	6,0

[00155] Несмотря на снижение $S_{\text{тах}}$ в результате состояния сытости, не наблюдалось различий в снижении sUA в течение 120 часов после введения дозы, когда Соединение 1 (50 мг) вводили с пищей или без нее (фиг. 7).

Пример 7: Фаза 1 клинических испытаний с Соединением 1 (многократная возрастающая доза)

[00156] Соединение 1 исследовали в фазе 1 рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, проведенного для оценки безопасности, переносимости, фармакокинетики (PK) и фармакодинамики (PD) многократных доз Соединения 1 у здоровых взрослых мужчин. Всего 24 субъекта получали многократные дозы Соединения 1 (от 25 до 75 мг) натошак. Еще 6 субъектов получали плацебо.

Фармакокинетика.

[00157] После ежедневного приема 25, 50 или 75 мг Соединения 1 в течение 10 дней наблюдалось накопление от легкого до умеренного. Накопление составляло приблизительно 1,3–1,4-кратное для $C_{\max}$ и 1,4–1,5-кратное для AUC_{0-24} (таблица 11 и фиг. 8).

Таблица 11

Доза (мг)	Пища N		$^aT_{\max}$ (ч)	$C_{\max}$ (мкг/мл)	AUC_{0-24} (мкг·ч/мл)	Rac $C_{\max}$	Rac AUC_{0-24}
25	Натошак N=8	День 1	3,5 (2,0-4,0)	1,76 (0,314)	21,2 (6,27)	-	-
	Натошак N=8	День 10	2,25 (1,5-4,0)	2,48 (0,648)	30,8 (11,1)	1,42 (0,328)	1,44 (0,220)
50	Натошак N=8	День 1	2,0 (1,0-4,0)	3,55 (0,625)	39,6 (6,48)	-	-
	Натошак N=7	День 10	2,5 (1,0-5,0)	4,59 (0,653)	58,2 (12,5)	1,30 (0,158)	1,47 (0,104)
75	Натошак N=8	День 1	1,75 (1,0-3,0)	5,20 (0,711)	55,6 (13,4)	-	-
	Натошак N=8	День 10	1,50 (1,0-3,0)	6,77 (1,52)	84,7 (28,0)	1,29 (0,172)	1,51 (0,212)

Сокращения: AUC_{0-24} , площадь под кривой зависимости концентрации от времени от 0 до 24 часов; $C_{\max}$, максимальная концентрация; N, количество субъектов; Rac: коэффициент накопления; $T_{\max}$, время достижения максимальной концентрации

^aЗначения $T_{\max}$ представлены медианой (диапазоном).

Фармакодинамика

[00158] При введении ежедневных доз Соединения 1 в пероральных капсулах по 25, 50 или 75 мг натошак в течение 10 дней, средние уровни sUA показали дозозависимое снижение по сравнению с группой плацебо (фиг. 9). На 10-й день Соединение 1 значительно снижало концентрацию sUA до 44% (41% нижнее значение) при дозе 25 мг, до 67% (58% нижнее значение) при дозе 50 мг и до 69% (65% нижнее значение) при дозе при дозе 75 мг в течение 10 дней (фиг. 10). Для сравнения, снижение только на 7,2% наблюдалось на 10-й день перед введением дозы в группе плацебо. Устойчивый эффект снижения уровня sUA был достигнут приблизительно через 5 дней.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения или профилактики гиперурикемии или подагры у нуждающегося в этом индивидуума, предусматривающий введение индивидууму терапевтически эффективного количества (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(2-(1-гидроксиэтил)бензофурана-3-ил-4,5,6,7-*d*₄)метанона, причем терапевтически эффективное количество составляет от около 3 мг до около 1500 мг.

2. Способ по п. 1 для лечения или профилактики гиперурикемии у нуждающегося в этом индивидуума.

3. Способ по п. 2 для лечения гиперурикемии у нуждающегося в этом индивидуума.

4. Способ по п. 2 для профилактики гиперурикемии у нуждающегося в этом индивидуума.

5. Способ по п. 1 для лечения или профилактики подагры у нуждающегося в этом индивидуума.

6. Способ по п. 5 для лечения подагры у нуждающегося в этом индивидуума.

7. Способ по п. 5 для профилактики подагры у нуждающегося в этом индивидуума.

8. Способ по любому из пп. 1-7, при котором терапевтически эффективное количество составляет от около 3 мг до около 600 мг.

9. Способ по любому из пп. 1-8, при котором терапевтически эффективное количество составляет от около 5 мг до около 300 мг.

10. Способ по любому из пп. 1-9, при котором терапевтически эффективное количество составляет от около 10 мг до около 200 мг.

11. Способ по любому из пп. 1-9, при котором терапевтически эффективное количество составляет от около 10 мг до около 100 мг.

12. Способ по любому из пп. 1-11, при котором (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил-4,5,6,7-*d*₄)метанон вводится перорально.

13. Способ по п. 12, при котором терапевтически эффективное количество принимают с пищей.

14. Способ по п. 12, при котором терапевтически эффективное количество принимают натощак.

15. Способ по любому из пп.1-14, при котором терапевтически эффективное количество вводят индивидууму один раз в день.

16. Способ по любому из пп. 1-14, при котором терапевтически эффективное количество вводят индивидууму дважды в день.

17. Способ по любому из пп. 1-16, дополнительно предусматривающий введение по меньшей мере одного дополнительного терапевтического средства.

18. Способ по любому из пп. 1-17, дополнительно предусматривающий введение ингибитора ксантиноксидазы.

19. Способ по п. 18, при котором ингибитор ксантиноксидазы представляет собой аллопуринол, оксипуринол, фебуксостат, топироксостат или инозитол.

20. Способ по любому из пп. 1-19, дополнительно предусматривающий введение ингибитора SGLT2.

21. Способ по п. 20, при котором ингибитор SGLT2 представляет собой канаглифлозин, дапаглифлозин, эмпаглифлозин, эмпаглифлозин/линаглиптин, эмпаглифлозин/метформин или дапаглифлозин/метформин.

22. Фармацевтическая композиция для лечения или профилактики гиперурикемии или подагры, причем фармацевтическая композиция содержит терапевтически эффективное количество (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил-4,5,6,7-*d*₄)метанона, по меньшей мере один неактивный ингредиент, выбранный из

фармацевтически приемлемых носителей, разбавителей и вспомогательных веществ, причем терапевтически эффективное количество составляет от около 3 мг до около 1500 мг.

23. Фармацевтическая композиция по п. 22 для лечения или профилактики гиперурикемии у нуждающегося в этом индивидуума.

24. Фармацевтическая композиция по п. 23 для лечения гиперурикемии у нуждающегося в этом индивидуума.

25. Фармацевтическая композиция по п. 23 для профилактики гиперурикемии у нуждающегося в этом индивидуума.

26. Фармацевтическая композиция по п. 22 для лечения или профилактики подагры у нуждающегося в этом индивидуума.

27. Фармацевтическая композиция по п. 26 для лечения подагры у нуждающегося в этом индивидуума.

28. Фармацевтическая композиция по п. 26 для профилактики подагры у нуждающегося в этом индивидуума.

29. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 22-28, в которой терапевтически эффективное количество составляет от около 3 мг до около 600 мг.

30. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 22-29, в которой терапевтически эффективное количество составляет от около 5 мг до около 300 мг.

31. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 22-30, в которой терапевтически эффективное количество составляет от около 10 мг до около 200 мг.

32. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 22-31, в которой терапевтически эффективное количество составляет от около 10 мг до около 100 мг.

33. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 22-32, составленная для перорального, внутривенного, внутримышечного или подкожного введения.

34. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 22-33, составленная для перорального введения.

35. Фармацевтическая композиция по п. 34, причем терапевтически эффективное количество принимается с пищей.

36. Фармацевтическая композиция по п. 34, причем терапевтически эффективное количество принимается натощак.

37. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 22-36, причем терапевтически эффективное количество вводится один раз в день.

38. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 22-36, причем терапевтически эффективное количество вводится дважды в день.

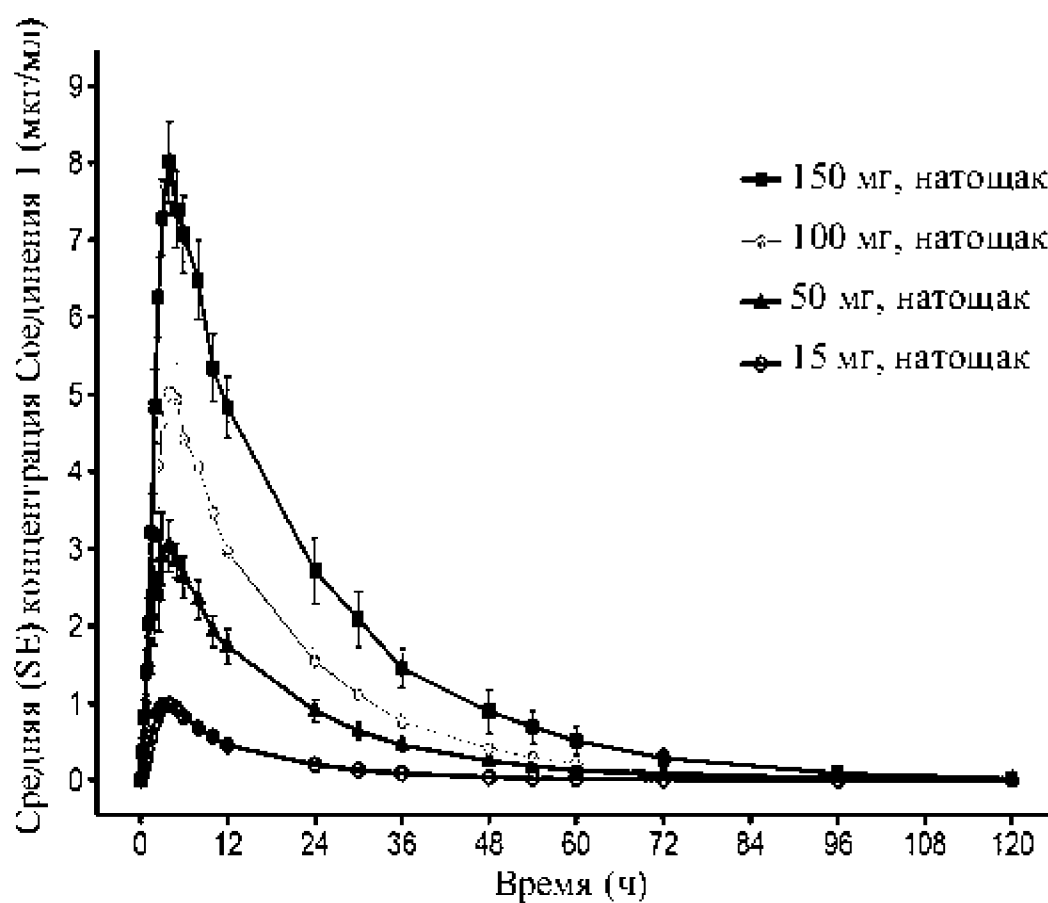
39. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 22-38, дополнительно содержащая по меньшей мере одно дополнительное терапевтическое средство.

40. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 22-39, дополнительно содержащая ингибитор ксантиноксидазы.

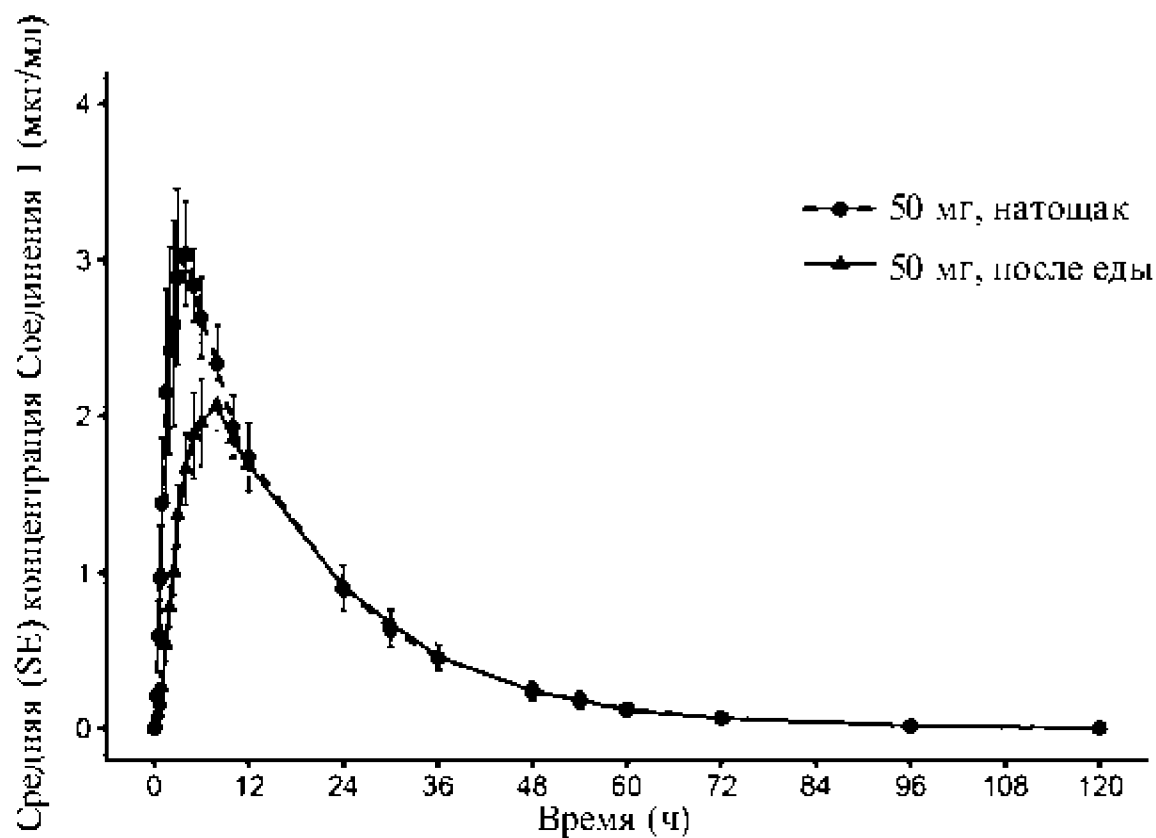
41. Фармацевтическая композиция по п. 40, в которой ингибитор ксантиноксидазы представляет собой аллопуринол, оксипуринол, фебуксостат, топироксостат или инозит.

42. Способ по любому из пп. 22-41, дополнительно предусматривающий введение ингибитора SGLT2.

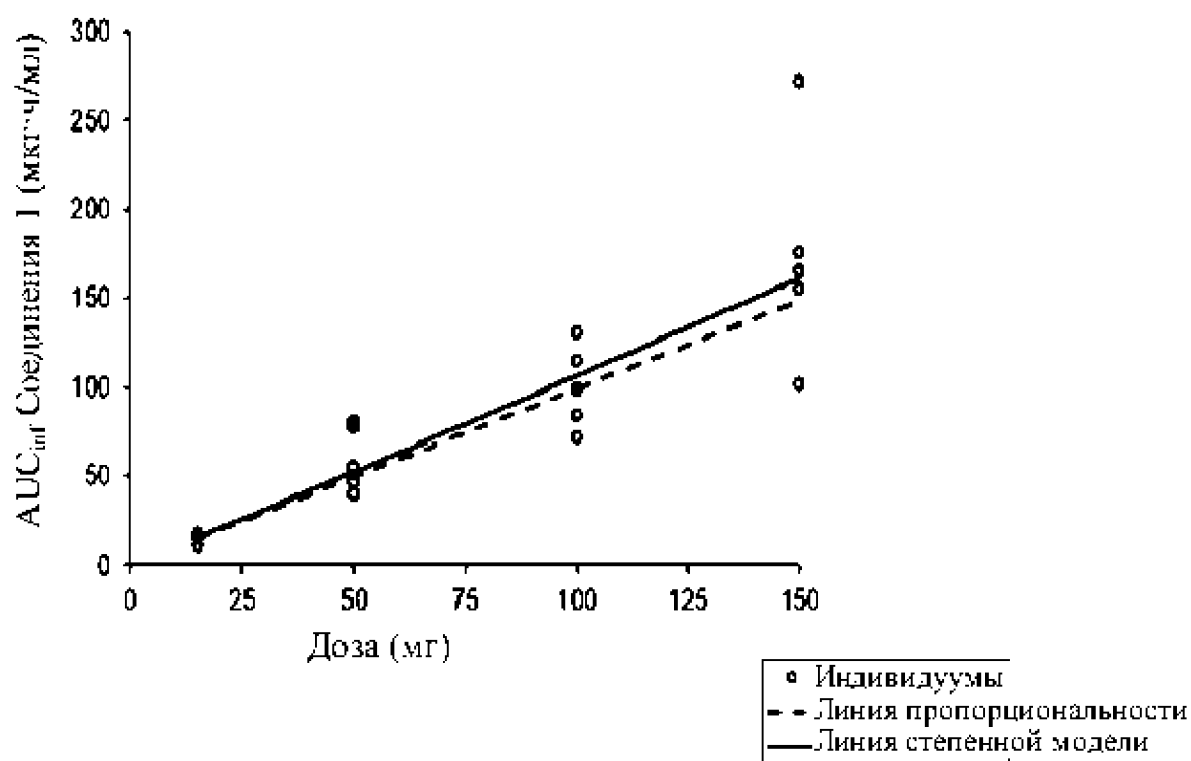
43. Способ по п. 42, при котором ингибитор SGLT2 представляет собой канаглифлозин, дапаглифлозин, эмпаглифлозин, эмпаглифлозин/линаглиптин, эмпаглифлозин/метформин или дапаглифлозин/метформин.



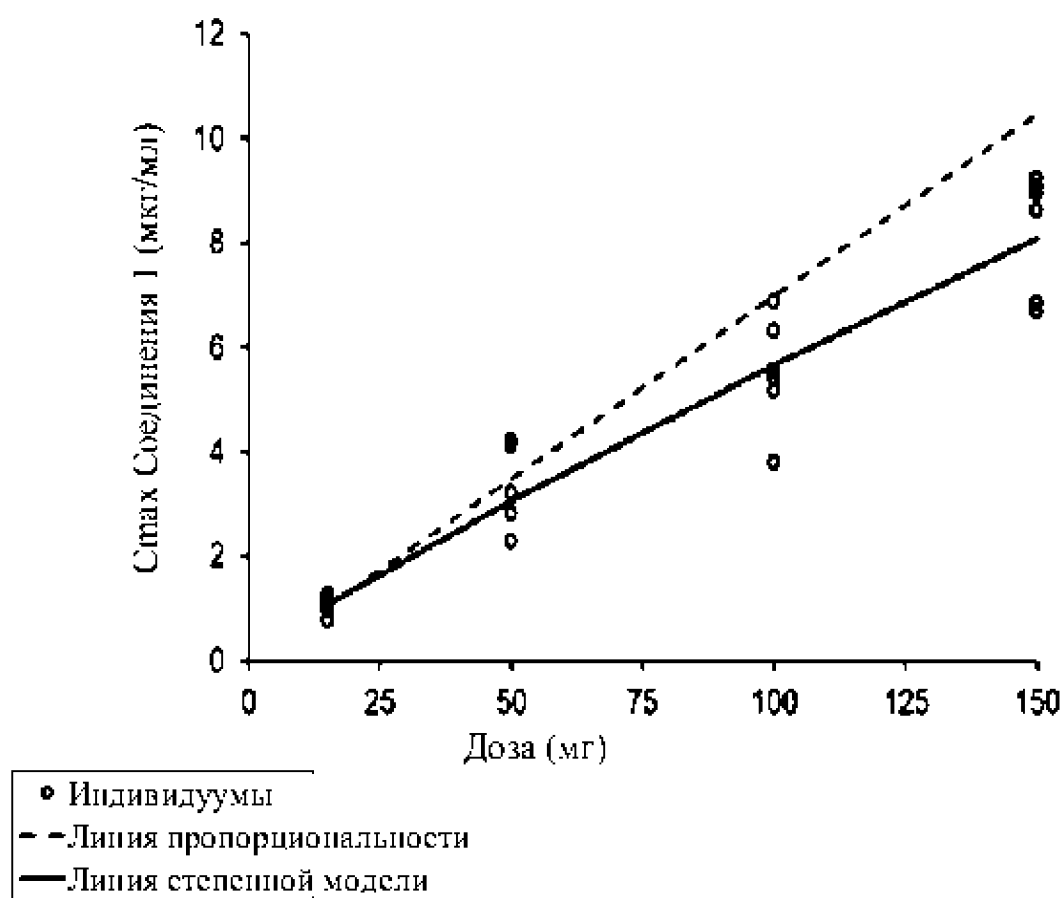
Фиг. 1



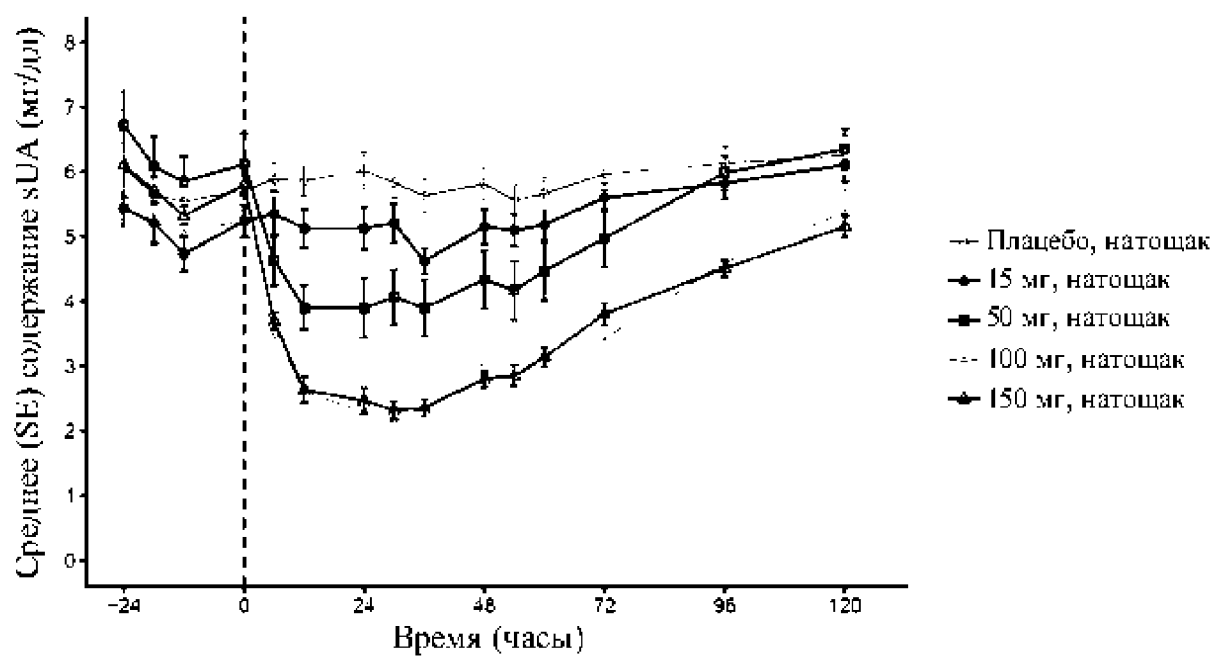
Фиг. 2



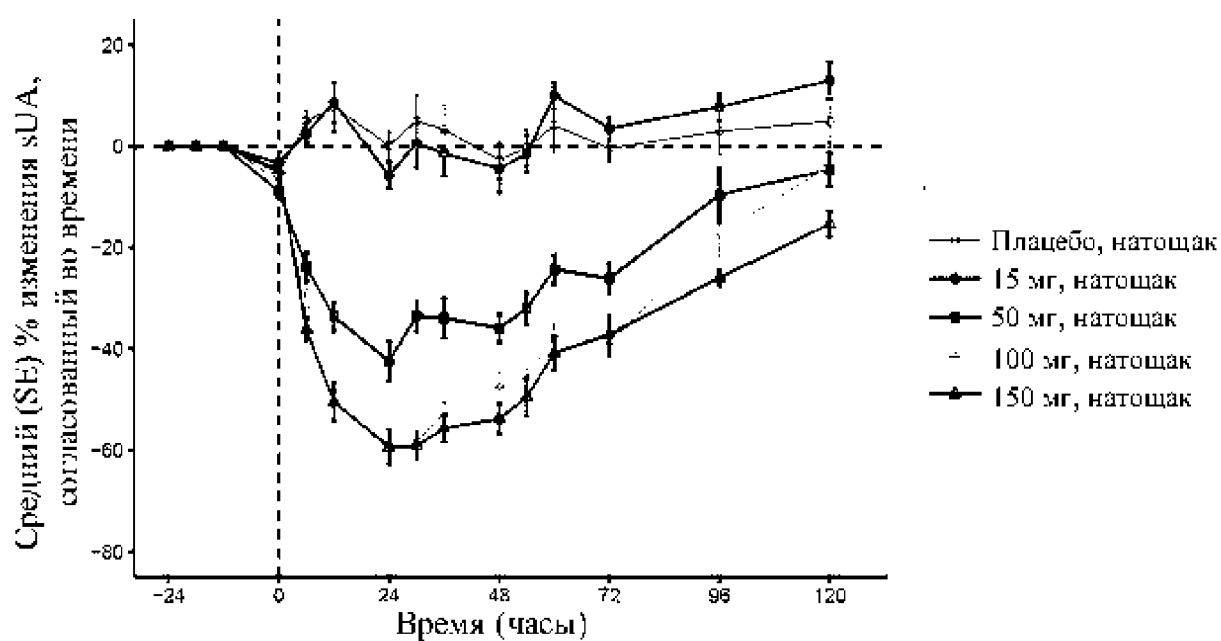
Фиг. 3



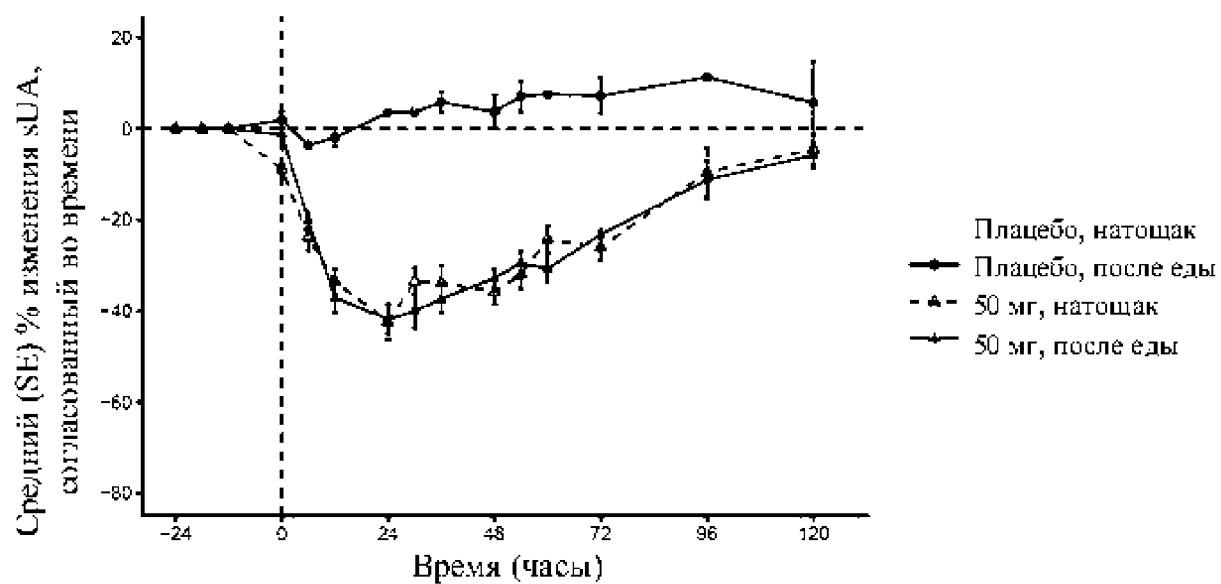
Фиг. 4



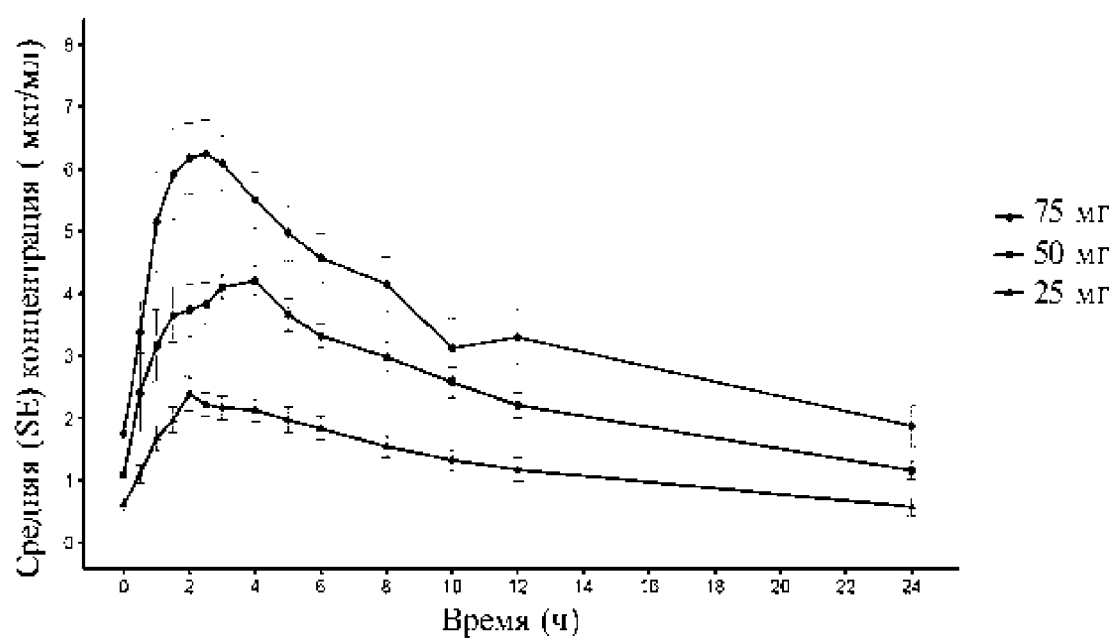
Фиг. 5



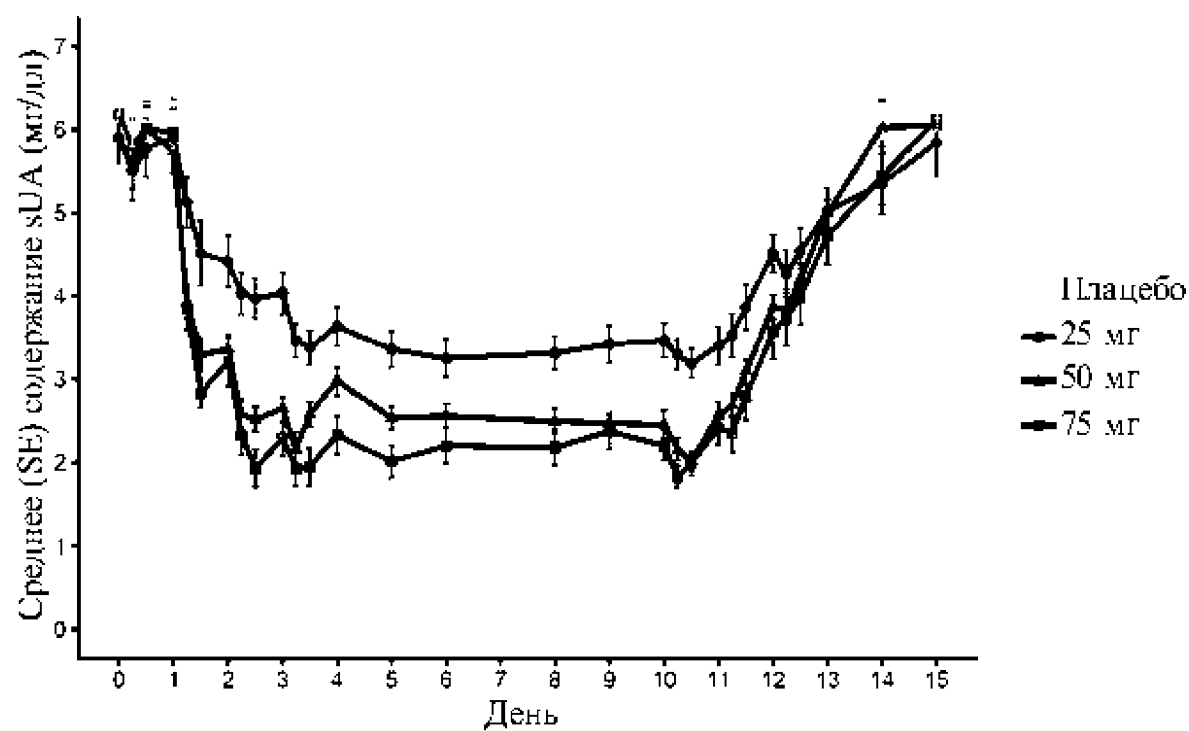
Фиг. 6



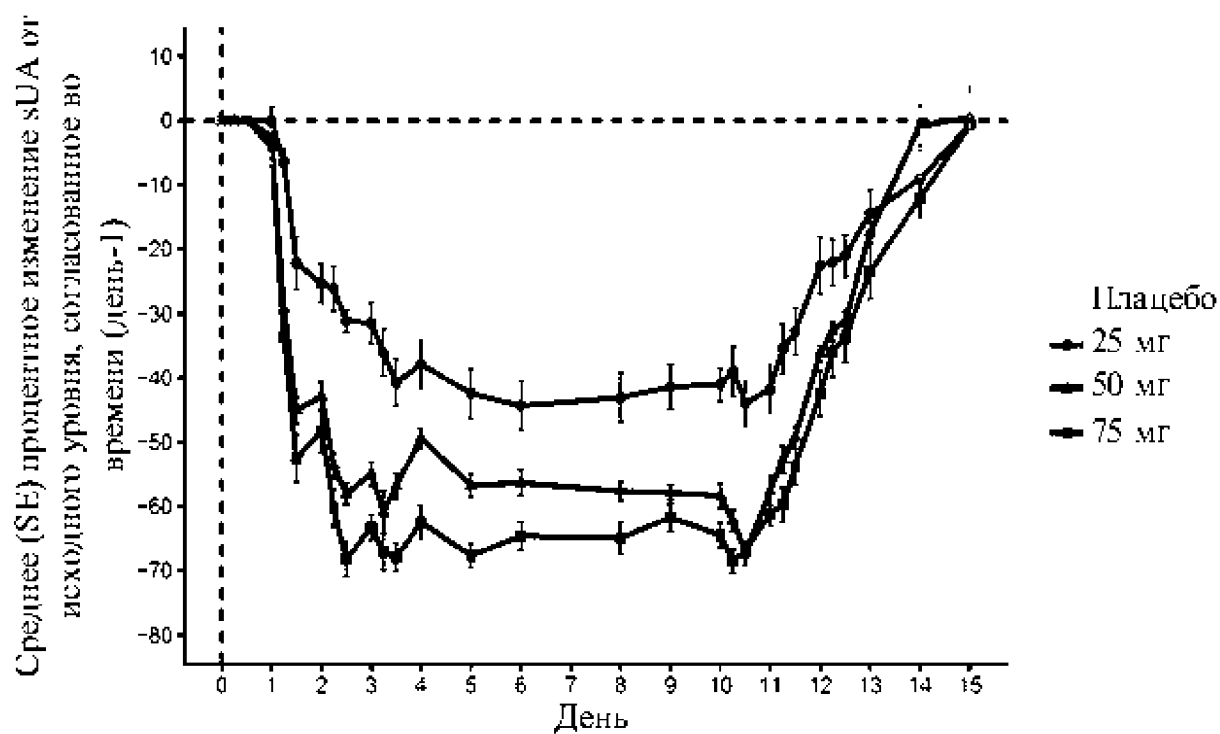
Фиг. 7



Фиг. 8



Фиг. 9



Фиг. 10