

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202291318 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.12.19

(22) Дата подачи заявки
2020.10.28

(51) Int. Cl. *A61K 31/506* (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
A61P 13/10 (2006.01)

(54) ЛЕЧЕНИЕ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ СТИМУЛЯТОРОМ sGC

(31) 62/927,454; 62/993,972

(32) 2019.10.29; 2020.03.24

(33) US

(86) PCT/US2020/057741

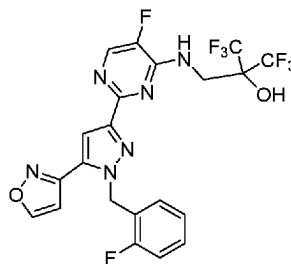
(87) WO 2021/086967 2021.05.06

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

(72) Изобретатель:
Профи Альберт Томас, Ханрахан
Джон П. (US)

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

(57) Изобретение относится к способу лечения субъектов с диабетической нефропатией путем введения определенных доз соединения I, стимулятора растворимой гуанилатциклазы (sGC), либо отдельно, либо в составе комбинированной терапии.



A1

202291318

202291318

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-574279EA/085

ЛЕЧЕНИЕ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ СТИМУЛЯТОРОМ sGC ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

По данной заявке испрашивается приоритет даты подачи в соответствии с 35 U.S.C. §119(e) предварительной заявки США № 62/927454, поданной 29 октября 2019 г., и предварительной заявки США № 62/993972, поданной 24 марта 2020 г., полное содержание каждой из этих заявок включено в настоящий документ посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Настоящий документ относится к способу лечения пациентов с диабетической нефропатией (DN) путем введения определенных схем дозирования стимулятора растворимой гуанилатциклазы (sGC) отдельно или в составе комбинированной терапии.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Диабетическая нефропатия

Диабетическая нефропатия (DN), также известная как диабетическая болезнь почек (DKD), является распространенным и серьезным микрососудистым осложнением сахарного диабета 1 и 2 типа, и характеризуется патологическим выделением белка в моче (например, выделением альбумина), клубочковыми поражениями, гипертонзией и прогрессирующей потерей почечной функции.

Диагноз основывается на наличии альбуминурии (соотношение креатинина и альбумина в моче [UACR] >30 мг/г) и/или снижении расчетной скорости клубочковой фильтрации (eGFR <90 мл/мин/1,73 м²) у пациентов с диабетом (Fineberg D, Jandeleit-Dahm KA, Cooper ME (2013) “Diabetic nephropathy: diagnosis and treatment” *Nat Rev Endocrinol Dec*, 9(12), pp 713-23.). В *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Clinical Practice Guideline (National Kidney Foundation. KDIGO 2012 “Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease” *Kidney International Supplements* 2013, 3(1), pp 1-150)* приводится система классификации заболеваний почек и проводится разделение пациентов по степени риска на основании уровней альбуминурии и eGFR.

DN является ведущей причиной терминальной стадии почечной недостаточности (ESRD, требующей заместительной почечной терапии в виде диализа или трансплантации почки) в Соединенных Штатах и других промышленно развитых странах. DN также является основным фактором риска серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, а также единственным сильным прогностическим фактором смертности у пациентов с диабетом. Приблизительно 20% - 40% пациентов с диабетом заболевают DN, с более высокими показателями у афроамериканцев среднего возраста, выходцев из Латинской Америки и американских индейцев. Распространенность DN увеличивается в Соединенных Штатах и во всем мире с увеличением распространенности диабета. По оценкам, количество людей в Соединенных Штатах с DN увеличилось с 3,9 млн в 1988-1994 гг. до 6,9 млн в 2005-2008 гг.

Текущий стандарт лечения DN включает контроль гликемии и кровяного давления

(BP), а также лечение фармакологической блокадой ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (RAAS) с применением ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ACEi) и/или блокаторы рецепторов ангиотензина (ARB). В клинических испытаниях было показано, что ингибиторы RAAS уменьшают альбуминурию и замедляют прогрессирование до ESRD и заместительной почечной терапии (диализа или трансплантации почки). Тем не менее, текущий стандарт лечения не предотвращает прогрессирование до ESRD, и распространенность DN не снижается при более широком применении ингибиторов RAAS и сахароснижающих лекарственных средств. Бремя ухода за пациентами с DN чрезвычайно велико как для пациентов, так и для систем здравоохранения из-за стоимости лечения терминальной почечной недостаточности, а также тесной связи DN с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Недавно, потенциальные новые методы лечения, включая ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 (SGLT2), агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1), антагонист рецепторов эндотелина (ERA) и финеренон (нестероидный антиминералокортикоид), продемонстрировали многообещающее действие на почечные исходы в клинических испытаниях, но эти агенты только замедляют прогрессирование заболевания, и сохраняется значительный риск. В результате, по-прежнему существует острая потребность в дополнительных терапевтических средствах для DKD и, в частности, в средствах с новыми механизмами действия.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В первом аспекте изобретения описан способ лечения DN и родственных симптомов у пациента-человека, нуждающегося в этом, путем введения указанному пациенту общей пероральной суточной дозы Соединения I от 10 до 40 мг, либо отдельно, либо в составе комбинированной терапии.

В некоторых вариантах осуществления описанное в настоящем документе изобретение представляет собой способ улучшения альбуминурии у пациентов с диабетом путем введения указанному пациенту общей пероральной суточной дозы соединения I от 10 до 40 мг, либо отдельно, либо в составе комбинированной терапии.

В некоторых вариантах осуществления, описанное в настоящем документе изобретение представляет собой способ улучшения состояния при альбуминурии у пациентов с диабетом, у которых значение eGFR ниже $45 \text{ мл/мин}/1,73 \text{ м}^2$, путем введения указанному пациенту общей пероральной суточной дозы соединения I от 10 до 40 мг, отдельно или в составе комбинированной терапии.

В некоторых вариантах осуществления, описанное в настоящем документе изобретение представляет собой способ сохранения почечной функции у пациентов с диабетом путем введения указанному пациенту общей пероральной суточной дозы соединения I от 10 до 40 мг, либо отдельно, либо в составе комбинированной терапии.

В некоторых вариантах осуществления, описанное в настоящем документе изобретение представляет собой способ замедления или профилактики клинического ухудшения у пациентов с DN путем введения указанному пациенту общей пероральной

суточной дозы Соединения I от 10 до 40 мг, либо отдельно, либо в составе комбинированной терапии.

В некоторых вариантах осуществления, описанное в настоящем документе изобретение представляет собой способ повышения выживаемости пациентов с DN путем введения указанному пациенту общей пероральной суточной дозы соединения I от 10 до 40 мг, либо отдельно, либо в составе комбинированной терапии.

В некоторых вариантах осуществления, описанное в настоящем документе изобретение представляет собой способ улучшения метаболических параметров у пациентов с DN путем введения указанному пациенту общей пероральной суточной дозы соединения I от 10 до 40 мг, либо отдельно, либо в составе комбинированной терапии.

В некоторых вариантах осуществления, описанное в настоящем документе изобретение представляет собой способ снижения риска сердечно-сосудистых (CV) явлений у пациентов с DN путем введения указанному пациенту общей пероральной суточной дозы соединения I от 10 до 40 мг, либо отдельно, либо в составе комбинированной терапии.

В некоторых вариантах осуществления, описанное в настоящем документе изобретение представляет собой способ улучшения метаболических исходов у пациентов с DN путем введения указанному пациенту общей пероральной суточной дозы соединения I от 10 до 40 мг, либо отдельно, либо в составе комбинированной терапии.

В некоторых вариантах осуществления, описанное в настоящем документе изобретение представляет собой способ снижения кровяного давления у пациентов с DN путем введения указанному пациенту общей пероральной суточной дозы соединения I от 10 до 40 мг, либо отдельно, либо в составе комбинированной терапии.

Во втором аспекте настоящего изобретения описано применение соединения I для производства лекарственного средства для лечения DN и родственных симптомов у пациента-человека, нуждающегося в этом, путем введения общей пероральной суточной дозы соединения I от 10 мг до 40 мг указанному пациенту.

В третьем аспекте изобретения описано Соединение I для применения при лечении DN и родственных симптомов у пациента-человека, нуждающегося в этом, где общую пероральную суточную дозу Соединения I от 10 мг до 40 мг вводят указанному пациенту.

В другом аспекте изобретения, в настоящем документе описаны способы и применения для лечения DN и родственных симптомов с помощью соединения I в комбинированной терапии с другими терапевтическими агентами.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Определения и общая терминология

Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом в области, к которой относится данное изобретение. Способы и материалы описаны в настоящем документе для использования в настоящем изобретении; также могут быть использованы другие подходящие способы и материалы, известные в данной области

техники. Материалы, способы и примеры являются только иллюстративными и не предназначены для ограничения. Все публикации, патентные заявки, патенты, последовательности, записи в базе данных и другие ссылки, упомянутые в настоящем документе, полностью включены в качестве ссылки. В случае конфликта, настоящая спецификация, включая определения, будет иметь преимущественную силу.

Используемые в настоящем документе термины «субъект» и «пациент» используются взаимозаменяемо. Субъект или пациент представляет собой пациента-человека или субъекта-человека.

Для терминов «например» и «такой как», а также их грамматических эквивалентов фраза «без ограничений» или «и без ограничений» понимается как следующая, если прямо не указано иное.

Используемый в настоящем документе термин «чувствительность к инсулину» относится к тому, насколько организм чувствителен к действию инсулина. Чувствительность к инсулину можно определить с помощью гомеостатической модели оценки резистентности к инсулину (НОМА-IR), которая представляет собой способ оценки функции β -клеток и резистентности к инсулину по базовой (натощак) концентрации глюкозы и инсулина или C-пептида. Это также является оценкой эффективности действия инсулина на периферические ткани. Нормальное значение НОМА-IR у здорового человека колеблется от 0,5 до 1,4. Менее 1,0 означает, что человек чувствителен к инсулину, что является оптимальным. Значение выше 1,9 указывает на раннюю резистентность к инсулину. Уровень выше 2,9 указывает на повышенную резистентность к инсулину.

Термин «терапевтически эффективное количество» или «фармацевтически эффективное количество», используемый в настоящем документе, означает такое количество активного соединения или фармацевтического агента, которое вызывает медицинский ответ у человека, которого добивается врач или другой клиницист. Терапевтически или фармацевтически эффективное количество соединения представляет собой, по меньшей мере, минимальное количество, необходимое для облегчения, паллиативного лечения, ослабления, отсрочки, уменьшения, облегчения или излечения заболевания, нарушения или синдрома или одного или нескольких его симптомов, признаков или причин. В другом варианте осуществления, это количество, необходимое для приближения аномальных уровней определенных клинических маркеров заболевания, нарушения или синдрома к нормальным значениям или уровням. Эффективное количество можно вводить за один или несколько приемов в течение дня.

Термины «вводить», «введение» или «введение» в отношении соединения или фармацевтического агента означают введение соединения в организм пациента, нуждающегося в лечении. Когда соединение I используют в комбинации с одним или несколькими другими терапевтическими агентами, под «введением» и его вариантами понимается одновременное и/или последовательное введение соединения I и других терапевтических агентов пациенту.

Термины «лечить», «лечение» или «лечение» в отношении нарушения, заболевания,

состояния, симптома или синдрома относятся к устранению или улучшению причины и/или следствий (т. е. симптомов, физиологических, физических, психологических, эмоциональных или любых других клинических проявлений, наблюдений или измерений, или улучшений патологических оценок) нарушения, заболевания, состояния или синдрома. Используемые в настоящем документе термины «лечить», «лечение» и «лечение» также относятся к задержке, облегчению или профилактике прогрессирования (т.е. к известному или ожидаемому прогрессированию заболевания), тяжести и/или продолжительности заболевания, или задержке или улучшению или профилактике прогрессирования одного или нескольких симптомов, клинических проявлений, наблюдений или измерений, или профилактике или замедления негативного прогрессирования патологических оценок (т.е. «управление» без «лечения» состояния), возникающим в результате введения одной или нескольких терапий.

В некоторых вариантах осуществления термины «лечить», «лечение» и «лечение» относятся к улучшению, по меньшей мере, одного физиологического параметра у пациента с DN (например, снижение [UARC], снижение уровня холестерина, снижение уровня глюкозы в плазме и т. д.) или улучшению, по меньшей мере, одного симптома или эффекта (например, снижение сердечно-сосудистого риска).

В других вариантах осуществления, термины «лечить», «лечение» и «лечение» относятся к ингибированию или замедлению прогрессирования DN либо физически, например, путем стабилизации, по меньшей мере, одного клинически выраженного физиологического параметра (например, [UARC]), либо стабилизации, по меньшей мере, одного измеримого симптома эффекта (например, функции почек, задержки прогрессирования до ESRD).

Используемые в настоящем документе термины «в комбинации» (как в предложении «в комбинированной терапии») или «совместное введение» могут использоваться взаимозаменяемо для обозначения применения более чем одного вида терапии. Использование терминов не ограничивает порядок, в котором субъекту назначают терапию.

Путь NO-sGC-cGMP

В организме, оксид азота (NO) синтезируется из аргинина и кислорода с помощью различных ферментов синтазы оксида азота (NOS) и путем последовательного восстановления неорганического нитрата. Были идентифицированы три различные изоформы NOS: индуцируемая NOS (iNOS или NOS II), обнаруженная в активированных клетках макрофагов; конститутивная нейрональная NOS (nNOS или NOS I), участвующая в нейротрансмиссии и долговременной потенциации; и конститутивная эндотелиальная NOS (eNOS или NOS III), которая регулирует расслабление гладкой мускулатуры и кровяное давление. Экспериментальные и клинические данные показали, что снижение концентрации NO, снижение биодоступности NO и/или снижение чувствительности к эндогенно продуцируемому NO способствует развитию заболевания.

sGC является первичным рецепторным ферментом для NO *in vivo*. sGC может

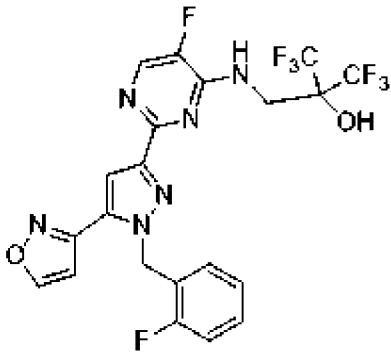
активироваться как NO-зависимым, так и NO-независимым механизмами. В ответ на эту активацию, sGC превращает гуанозин-5'-трифосфат (GTP) во вторичный информационный циклический гуанозин-3',5'-монофосфат (сGMP). Повышенный уровень сGMP, в свою очередь, модулирует активность нижестоящих эффекторов, включая протеинкиназы, фосфодиэстеразы (PDE) и ионные каналы.

В последние десятилетия были идентифицированы два класса соединений, способных активировать рецептор sGC: стимуляторы sGC и активаторы sGC. NO-независимые, гем-зависимые стимуляторы sGC продемонстрировали несколько важных отличительных характеристик по сравнению с NO-независимыми, гем-независимыми активаторами sGC. Они включают критическую зависимость от присутствия восстановленной группы простетического гема для их активности и сильной синергетической активации фермента при объединении с NO. Соединение бензилиндазола YC-1 было первым идентифицированным стимулятором sGC. С тех пор были разработаны дополнительные стимуляторы sGC с улучшенной активностью и специфичностью в отношении sGC.

Повышенная концентрация сGMP в результате стимуляции sGC приводит к вазодилатации, ингибированию агрегации и адгезии тромбоцитов, антигипертензивным эффектам, анти-ремоделирующим эффектам, антиапоптотическим эффектам, противовоспалительным эффектам, антифибротическим эффектам и эффектам передачи нейронных сигналов в моделях животных. Таким образом, стимуляторы sGC можно использовать для лечения и/или профилактики ряда заболеваний и нарушений, включая заболевания почек. Стимуляторы sGC также могут быть полезны для профилактики и/или лечения заболеваний и нарушений, характеризующихся нежелательным снижением биодоступности и/или чувствительности к NO, таких как состояния, связанные с состояниями окислительного стресса или нитрозативного стресса. Соединения, которые стимулируют sGC NO-независимым образом, обладают значительными преимуществами по сравнению с другими альтернативными методами лечения, которые либо таргетируют aberrantный путь NO, либо иным образом улучшают регуляцию пути NO, такие как, среди прочего, аргинин, доноры NO или ингибиторы PDE5.

Пралицигуат (IW-1973)

Соединение I (пралицигуат, prl, IW-1973, IWP-121) представляет собой новый стимулятор sGC, характеризующийся многомерной фармакологией и обширным распределением во многих тканях в моделях на животных, включая мозговое вещество и кору почек (Tobin JV *et al.* (2018), "Pharmacological Characterization of IW-1973, a Novel Soluble Guanylate Cyclase Stimulator with Extensive Tissue Distribution, Antihypertensive, Anti-Inflammatory, and Antifibrotic Effects in Preclinical Models of Disease", 365, pp. 664-675; Buys ES *et al.* (2018) "Discovery and development of next generation sGC stimulators with diverse multidimensional pharmacology and broad therapeutic potential", Nitric Oxide, 78, pp. 72-81).



Соединение I

Настоящее изобретение основано на неожиданном обнаружении того, что стимулятор sGC, Соединение I, вводимый по определенным схемам дозирования популяции пациентов с DN, продемонстрировал способность положительно влиять на соответствующие клинические маркеры, ассоциированные с DN.

Это также основано на неожиданном обнаружении того, что стимулятор sGC Соединение I, вводимый по определенным схемам дозирования популяции пациентов с DN, улучшает альбуминурию у указанных пациентов по сравнению с плацебо. В некоторых вариантах осуществления, у пациента значение eGFR составляет от 30 до 45 мл/мин/1,73 м². В некоторых вариантах осуществления, у пациента значение eGFR составляет от 45 до 60 мл/мин/1,73 м².

Это также основано на неожиданном обнаружении того, что стимулятор sGC Соединение I, вводимый по определенным схемам дозирования субпопуляции пациентов с DN со значениями eGFR от 30 до 45 мл/мин/1,73 м², оказывает превосходное действие на снижение альбуминурии у указанных пациентов по сравнению с плацебо.

Он также основан на неожиданном обнаружении того, что стимулятор sGC Соединение I, вводимый по определенным схемам дозирования группе пациентов с DN, улучшает метаболические параметры у указанных пациентов по сравнению с плацебо.

Он также основан на неожиданном обнаружении того, что стимулятор sGC Соединение I, вводимое по определенным схемам дозирования популяции пациентов с DN, снижает кровяное давление у указанных пациентов по сравнению с плацебо. Несмотря на то, что снижение кровяного давления у пациентов с диабетом ранее наблюдалось нами у пациентов-людей, известно, что пациенты с DN часто невосприимчивы к лечению другими лекарствами от кровяного давления (Rossignol P, *et al.* "The double challenge of resistant hypertension and chronic kidney disease." *Lancet*. 2015, Oct 17; 386 (10003): 1588-98).

Терапевтические способы

Диагноз DN или DKD основывается на наличии альбуминурии (соотношение креатинина и альбумина в моче [UACR] >30 мг/г) и/или снижении расчетной скорости клубочковой фильтрации (eGFR <90 мл/мин/1,73 м²) у больных сахарным диабетом. Недавние исследования и мета-анализы подтвердили взаимосвязь между снижением потери альбумина с мочой (по данным определения UACR) и замедлением снижения почечной функции при вмешательствах при хроническом заболевании почек, включая DKD

(Cherney DZI *et al.* “Effects of empagliflozin on the urinary albumin-to-creatinine ratio in patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease: an exploratory analysis from the EMPA-REG OUTCOME randomised, placebo-controlled trial” *Lancet Diabetes Endocrinol.*, 5(8), 610-621, 2017; Coresh J. *et al.* “Change in albuminuria and subsequent risk of end-stage kidney disease: an individual participant-level consortium meta-analysis of observational studies” *Lancet Diabetes Endocrinol.*, 7(2), 115-127, 2019; Heerspink HJL *et al.* “Change in albuminuria as a surrogate endpoint for progression of kidney disease: a meta-analysis of treatment effects in randomised clinical trials” *Lancet Diabetes Endocrinol.*, 7(2), 128-139, 2019). Таким образом, ослабление альбуминурии на ранней стадии клинических исследований может быть прогностическим фактором долгосрочной пользы для почек у пациентов с диабетом, включая сохранение функции почек и отсрочку или профилактику прогрессирования до ESKD или заместительной почечной терапии (в форме диализа или трансплантации) и прогрессирования до смерти.

Цель исследования, описанного в экспериментальной части, состояла в том, чтобы оценить переносимость и безопасность пралицигуата у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (T2D) и умеренной или тяжелой альбуминурией, получавших стабильные дозы ингибиторов RAAS, и определить, уменьшилась ли альбуминурия через 12 недель лечения. В некоторых вариантах осуществления способов и применений по изобретению, у пациента значение UACR выше 200 мг/г и ниже 5000 мг/г в начале лечения. В других вариантах осуществления способов и применений по изобретению, у пациента значение UACR выше 200 мг/г в начале лечения. В некоторых вариантах осуществления способов и применений по изобретению, у пациента значение UACR ниже 5000 мг/г в начале лечения. В некоторых вариантах осуществления способов и применений по изобретению, у пациента значение UACR составляет от 30 мг/г до 300 мг/г или от 30 мг/г до 200 мг/г. В некоторых вариантах осуществления способов и применений по изобретению, пациент находится на стабильной схеме приема ACEi или ARB в начале лечения.

Расчетная скорость клубочковой фильтрации (eGFR) является мерой уровня функции почек. Как используется в настоящем документе, eGFR измеряется с помощью уравнения креатинина, разработанного Рабочей группой по исследованию эпидемиологии хронической болезни почек (CKD-EPI) (Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, Feldman HI, et al. (2009) “A new equation to estimate glomerular filtration rate” *Annals of Internal Medicine*, 150 (9):604-12).

В некоторых вариантах осуществления способов и применений по изобретению, eGFR пациента в начале лечения составляет от 30 до 45 мл/мин/1,73 м². В других вариантах осуществления, eGFR пациента в начале лечения составляет от более чем 45 до 60 мл/мин/1,73 м². В других вариантах осуществления, eGFR пациента в начале лечения составляет от более чем 60 до 75 мл/мин/1,73 м². В некоторых вариантах осуществления, eGFR пациента в начале лечения составляет от 75 до 90 мл/мин/1,73 м².

В некоторых вариантах осуществления способов и применений по настоящему изобретению, пациент имеет уровень HOMA-IR 2,9 или выше, что свидетельствует о

значительной резистентности к инсулину.

В некоторых вариантах осуществления вышеуказанных способов и применений, стимулятор sGC вводят до того, как у указанного пациента полностью разовьется симптом заболевания, нарушения или состояния. В других вариантах осуществления вышеуказанных способов и применений, стимулятор sGC вводят после того, как у указанного пациента разовьется один или несколько симптомов заболевания, нарушения или состояния.

Специалист в данной области техники сможет использовать стандартные средства (например, включая, но не ограничиваясь ими, лабораторные анализы, медицинские осмотры, когнитивные тесты, инструменты визуализации и т. д.) для определения улучшения поддающихся измерению клинических или патологических параметров или оценок.

В некоторых вариантах осуществления способов и применений по настоящему изобретению, у пациента в анамнезе имеется кровяная гипертензия. В некоторых из этих вариантов осуществления, пациент принимает, по меньшей мере, 1 антигипертензивное лекарство. В других вариантах осуществления, пациент имеет давление крови в положении сидя [BP] >140/90 мм рт. ст. до начала лечения. В других вариантах осуществления, пациент имеет давление крови в положении сидя [BP] >130/85 мм рт. ст. до начала лечения. В других вариантах осуществления, пациент находится на стабильном режиме приема 1 или нескольких антигипертензивных лекарственных средств.

В некоторых вариантах осуществления способов и применений по настоящему изобретению, пациент имеет систолическое давление крови ≥ 140 мм рт. ст. и/или диастолическое давление крови ≥ 90 мм рт. ст. до начала лечения. В некоторых вариантах осуществления способов и применений по настоящему изобретению, пациент имеет систолическое давление крови ≥ 130 мм рт. ст. и/или диастолическое давление крови ≥ 85 мм рт. ст. до начала лечения.

В некоторых вариантах осуществления способов и применений по настоящему изобретению, пациент имеет уровень глюкозы в крови натощак 150 мг/дл или выше. В некоторых вариантах осуществления способов и применений по настоящему изобретению, пациент имеет уровень глюкозы в крови натощак 140 мг/дл или выше. В некоторых вариантах осуществления способов и применений по настоящему изобретению, пациент имеет уровень глюкозы в крови натощак 130 мг/дл или выше. В некоторых вариантах осуществления способов и применений по настоящему изобретению, пациент имеет уровень глюкозы в крови натощак 120 мг/дл или выше. В других вариантах осуществления, пациент имеет уровень глюкозы в крови натощак 110 мг/дл или выше. В других вариантах осуществления, пациент имеет уровень глюкозы в крови натощак 100 мг/дл или выше. В других вариантах осуществления, пациент имеет уровень глюкозы в крови натощак 95 мг/дл или выше. В других вариантах осуществления у пациента диагностирован сахарный диабет 2 типа. В других вариантах осуществления, у пациента диагностирован преддиабет. В некоторых из этих вариантов осуществления, пациента лечат от диабета или преддиабета.

В еще других вариантах осуществления, пациент имеет значение гемоглобина A1c $\geq 5,6\%$. В еще других вариантах осуществления, пациент имеет значение гемоглобина A1c $\geq 6,5\%$. В еще других вариантах осуществления пациент имеет значение гемоглобина A1c $\geq 7,0\%$. В еще других вариантах осуществления, пациент имеет значение гемоглобина A1c, равное или ниже 12%. В других вариантах осуществления, пациент имеет значение гемоглобина A1c от 7,0 до 8,5%. В других вариантах осуществления, пациент имеет значение гемоглобина A1c от 7,5 до 8,5%. В некоторых вариантах осуществления, пациент находится на стабильной схеме приема 1 или нескольких гипогликемических лекарственных средств.

В некоторых вариантах осуществления способов и применений по настоящему изобретению, окружность талии пациента составляет 102 см (40 дюймов) или более для мужчин и 88 см (35 дюймов) или более для женщин.

В некоторых вариантах осуществления способов и применений по настоящему изобретению, у пациента индекс массы тела (BMI) >25 кг/м². В других вариантах осуществления, пациент имеет BMI выше 30 кг/м². В других вариантах осуществления, BMI выше 40 кг/м².

В некоторых вариантах осуществления способов и применений по настоящему изобретению, у пациента имеется жировая болезнь печени. В некоторых вариантах осуществления, у пациента имеется неалкогольная жировая болезнь печени (NAFLD). В других вариантах осуществления, у пациента имеется NASH.

В некоторых вариантах осуществления способов и применений настоящего изобретения, описанных в настоящем документе, у пациента-человека имеется DN. В некоторых вариантах осуществления, пациент-человек является взрослым. В других вариантах осуществления, возраст пациента-человека составляет от 50 до 75 лет. В других вариантах осуществления, возраст пациента составляет от 55 до 70 лет.

В некоторых вариантах осуществления способов и применений настоящего изобретения, пациент является афроамериканцем, коренным американцем или американцем азиатского происхождения. В некоторых вариантах осуществления, пациент является афроамериканцем. В других вариантах осуществления, пациент является коренным американцем. В других вариантах осуществления, пациент является американцем азиатского происхождения. В еще одном варианте осуществления, пациент является азиатом. В других вариантах осуществления, пациент является африканцем. В еще других вариантах осуществления, пациент является чернокожим. В других вариантах осуществления, пациент является белокожим. В других вариантах осуществления, пациент является латиноамериканцем. В еще других вариантах осуществления, пациент не является латиноамериканцем.

В некоторых вариантах осуществления, способы и применения по настоящему изобретению, описанные в настоящем документе, включают введение пациенту разовой пероральной суточной дозы от 10 мг до 40 мг, от 10 мг до 20 мг, от 20 мг до 40 мг, от 20 мг до 30 мг или от 30 мг до 40 мг соединения I.

В некоторых вариантах осуществления, способы и применения по настоящему

11 часов, 12 часов, 13 часов, 14 часов или 15 часов.

В некоторых вариантах осуществления, способы и применения по настоящему изобретению, описанные в настоящем документе, включают введение пациенту пероральной дозы 12,5 мг соединения I два раза в день. В одном варианте осуществления, способ и применение включают введение пациенту первой пероральной дозы 12,5 мг и второй пероральной дозы 12,5 мг, где первая доза и вторая доза разделены периодом от 5 до 15 часов, от 8 до 15 часов или от 10 до 15 часов. В другом варианте осуществления, первая доза и вторая доза разделены периодом 5 часов, 6 часов, 7 часов, 8 часов, 9 часов, 10 часов, 11 часов, 12 часов, 13 часов, 14 часов или 15 часов.

В некоторых вариантах осуществления способы и применения по настоящему изобретению, описанные в настоящем документе, включают введение пациенту пероральной дозы 20 мг соединения I два раза в день. В одном варианте осуществления, способы и применения включают введение пациенту первой пероральной дозы 20 мг и второй пероральной дозы 20 мг, где первая доза и вторая доза разделены периодом от 5 до 15 часов, от 8 до 15 часов или от 10 до 15 часов. В другом варианте осуществления, первая доза и вторая доза разделены периодом 5 часов, 6 часов, 7 часов, 8 часов, 9 часов, 10 часов, 11 часов, 12 часов, 13 часов, 14 часов или 15 часов.

В некоторых вариантах осуществления, способы и применения по настоящему изобретению, описанные в настоящем документе, включают введение пациенту пероральной дозы 15 мг соединения I два раза в день. В одном варианте осуществления, способы и применения включают введение пациенту первой пероральной дозы 15 мг и второй пероральной дозы 15 мг, где первая доза и вторая доза разделены периодом от 5 до 15 часов, от 8 до 15 часов или от 10 до 15 часов. В другом варианте осуществления, первая доза и вторая доза разделены периодом 5 часов, 6 часов, 7 часов, 8 часов, 9 часов, 10 часов, 11 часов, 12 часов, 13 часов, 14 часов или 15 часов.

В некоторых вариантах осуществления, способы и применения по настоящему изобретению, описанные в настоящем документе, включают введение пациенту начальной дозы от 10 мг до 20 мг один раз в день в течение периода от 7 до 14 дней с последующим увеличением до поддерживающей дозы от 20 мг до 40 мг один раз в день.

В некоторых вариантах осуществления, поддерживающую дозу продолжают принимать в течение неопределенного времени, пока у пациента сохраняется клиническая польза. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления, способы и применения по настоящему изобретению, описанные в настоящем документе, включают введение пациенту начальной пероральной дозы от 10 до 20 мг один раз в день в течение периода от 7 до 14 дней; и последующее введение пациенту поддерживающей дозы от 20 мг до 40 мг один раз в сутки. В некоторых вариантах осуществления, введение поддерживающей дозы продолжается в течение неопределенного времени, пока у пациента сохраняется клиническая польза с минимальными нежелательными побочными эффектами.

В некоторых вариантах осуществления, способы и применения по настоящему изобретению, описанные в настоящем документе, включают введение пациенту начальной

дозы от 5 мг до 20 мг два раза в день в течение периода от 7 до 14 дней с последующим введением поддерживающей дозы от 10 мг и 40 мг один раз в день. В некоторых вариантах осуществления, способы и применения по настоящему изобретению, описанные в настоящем документе, включают введение пациенту начальной дозы 5 мг два раза в день в течение периода от 7 до 14 дней с последующим введением поддерживающей дозы 10 мг один раз в день. В некоторых вариантах осуществления, способы и применения по настоящему изобретению, описанные в настоящем документе, включают введение пациенту начальной дозы 7,5 мг два раза в день в течение периода от 7 до 14 дней с последующим введением поддерживающей дозы 15 мг один раз в день. В некоторых вариантах осуществления, способы и применения по настоящему изобретению, описанные в настоящем документе, включают введение пациенту начальной дозы 10 мг два раза в день в течение периода от 7 до 14 дней с последующим введением поддерживающей дозы 20 мг один раз в день. В некоторых вариантах осуществления, способы и применения по настоящему изобретению, описанные в настоящем документе, включают введение пациенту начальной дозы 15 мг два раза в день в течение периода от 7 до 14 дней с последующим введением поддерживающей дозы 30 мг один раз в день. В некоторых вариантах осуществления, способы и применения по настоящему изобретению, описанные в настоящем документе, включают введение пациенту начальной дозы 20 мг два раза в день в течение периода от 7 до 14 дней с последующим введением поддерживающей дозы 40 мг один раз в день. В некоторых вариантах осуществления, введение поддерживающей дозы продолжается в течение неопределенного времени, пока у пациента сохраняется клиническая польза с минимальными нежелательными побочными эффектами.

В некоторых вариантах осуществления, способы и применения по настоящему изобретению, описанные в настоящем документе, включают введение начальной общей пероральной суточной дозы 10 мг в течение периода от 3 до 14 дней с последующим введением общей пероральной суточной дозы 20 мг в течение периода от 3 и 14 дней с последующим увеличением до поддерживающей дозы 40 мг. В некоторых вариантах осуществления, может быть добавлено увеличение дозы до 15 мг или 25 мг в течение от 3 до 14 дней каждая. В некоторых вариантах осуществления, способы и применения по настоящему изобретению, описанные в настоящем документе, включают введение начальной общей пероральной суточной дозы 10 мг в течение периода от 3 до 14 дней с последующим введением общей пероральной суточной дозы 15 мг в течение периода от 3 до 14 дней, после чего общая пероральная суточная доза составляет 20 мг в течение периода от 3 до 14 дней, а затем следует увеличение до поддерживающей дозы 40 мг. В некоторых вариантах осуществления, способы и применения по настоящему изобретению, описанные в настоящем документе, включают введение начальной общей пероральной суточной дозы 10 мг в течение периода от 3 до 14 дней с последующим введением общей пероральной суточной дозы 15 мг в течение периода от 3 до 14 дней, затем общей пероральной суточной дозы 20 мг в течение периода от 3 до 14 дней, затем общей пероральной суточной дозы 25 мг в течение периода от 3 до 14 дней, и затем увеличение до поддерживающей дозы 40 мг.

В некоторых вариантах осуществления, введение поддерживающей дозы продолжается в течение неопределенного времени до тех пор, пока у пациента сохраняется клиническая польза с минимальными нежелательными побочными эффектами. В некоторых вариантах осуществления, способы и применения по настоящему изобретению, описанные в настоящем документе, включают введение начальной общей пероральной суточной дозы 10 мг в течение периода от 3 до 14 дней с последующим введением общей пероральной суточной дозы 15 мг в течение периода от 3 до 14 дней, затем поддерживающей общей пероральной суточной дозы 20 мг. В некоторых вариантах осуществления, способы и применения по настоящему изобретению, описанные в настоящем документе, включают введение начальной общей пероральной суточной дозы 10 мг в течение периода от 3 до 14 дней с последующим введением общей пероральной суточной дозы 15 мг в течение периода от 3 до 14 дней, затем общей пероральной суточной дозы 20 мг, и затем общей поддерживающей пероральной дозы 30 мг.

В других вариантах осуществления, способы и применения по настоящему изобретению, описанные в настоящем документе, включают введение пациенту начальной пероральной суточной дозы от 15 мг до 40 мг один раз в день с последующим снижением до поддерживающей суточной дозы от 7,5 мг до 20 мг один раз в день, если у пациента наблюдается гипотензия. В некоторых вариантах осуществления, поддерживающую дозу продолжают принимать в течение неопределенного времени, пока у пациента сохраняется клиническая польза с минимальными нежелательными гипотензивными эффектами. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления, способы и применения по настоящему изобретению, описанные в настоящем документе, включают введение пациенту начальной пероральной суточной дозы от 15 мг до 40 мг один раз в день; и последующее введение пациенту поддерживающей дозы от 7,5 мг до 20 мг один раз в день, если у пациента наблюдается гипотензия. В некоторых вариантах осуществления, введение поддерживающей дозы продолжается в течение неопределенного времени, пока у пациента сохраняется клиническая польза с минимальными нежелательными гипотензивными эффектами.

В некоторых вариантах осуществления, если пациент принимает сильный ингибитор СYP3A одновременно с соединением I, наблюдаемые AUC и $T_{1/2}$ для соединения I удваиваются по сравнению с AUC и $T_{1/2}$, наблюдаемыми для пациента, который не принимает одновременно сильный ингибитор СYP3A (см. исследование № NCT03499106 на сайте <https://clinicaltrials.gov>). Для этих вариантов осуществления, способы и применения по настоящему изобретению, описанные в настоящем документе, включают применение половинной дозы соединения I для достижения тех же результатов, которые были бы достигнуты при полной дозе у пациента, не принимающего одновременно сильный ингибитор СYP3A.

Примеры сильных ингибиторов СYP3A включают, но не ограничены ими, азольные противогрибковые лекарственные средства, макролидные антибиотики, ингибиторы протеазы и дилтиазем.

В некоторых вариантах осуществления, способы и применения по настоящему изобретению, описанные в настоящем документе, дополнительно включают введение пациенту одного или нескольких (двух, трех, четырех, пяти и т. д.) антигипертензивных лекарственных средств. В одном варианте осуществления, одно или несколько антигипертензивных лекарственных средств, каждое независимо выбрано из ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (ACE), блокатора рецептора ангиотензина II (ARB), антагониста MR (MRA), антагониста рецептора эндотелина (ERA) и диуретика. В некоторых вариантах осуществления, одно или несколько антигипертензивных лекарственных средств независимо выбраны из группы, включающей ингибитор ангиотензин-превращающего фермента (ACE), блокатор рецепторов ангиотензина II (ARB), диуретик, блокатор кальциевых каналов, бета-блокатор, сосудорасширяющее средство, средство центрального действия и антагонист альдостерона. В одном варианте осуществления, по меньшей мере, одно из антигипертензивных лекарственных средств представляет собой ARB или ингибитор ACE.

В некоторых вариантах осуществления, способы и применения по настоящему изобретению, описанные в настоящем документе, дополнительно включают введение пациенту одного или нескольких (двух, трех, четырех, пяти и т. д.) антигипертензивных лекарственных средств. В одном варианте осуществления, одно или несколько антигипертензивных лекарственных средств, каждое независимо выбрано из ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (ACE) и блокатора рецептора ангиотензина II (ARB). В другом варианте осуществления, одно или несколько антигипертензивных лекарственных средств независимо выбирают из группы, состоящей из лизиноприла, комбинаций лизиноприла с гидрохлортиазидом, беназеприла, каптоприла, эналаприла, кандесартана, лозартана, азилсартана, эпросартана, ирбесартана, олмесартана, телмисартана и валсартана. В другом варианте осуществления, одно или несколько антигипертензивных лекарственных средств независимо выбраны из группы, состоящей из лизиноприла, комбинации лизиноприла и гидрохлортиазида, эналаприла, лозартана, метопролола и спиронолактона. В другом варианте осуществления, одно или несколько антигипертензивных лекарственных средств независимо выбраны из группы, состоящей из лизиноприла, комбинации лизиноприла и гидрохлортиазида, эналаприла и лозартана. В одном варианте осуществления, по меньшей мере, одно из антигипертензивных лекарственных средств представляет собой ингибитор ангиотензин-превращающего фермента (ACE) или блокатор рецептора ангиотензина II (ARB). В другом варианте осуществления, по меньшей мере, одно антигипертензивное лекарственное средство выбрано из группы, состоящей из лизиноприла, комбинации лизиноприла и гидрохлортиазида, эналаприла и лозартана.

В некоторых вариантах осуществления, описанные в настоящем документе способы и применения по настоящему изобретению дополнительно включают введение пациенту двух или нескольких (трех, четырех, пяти и т.д.) антигипертензивных лекарственных средств. В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере, одно из

антигипертензивных лекарственных средств представляет собой ингибитор ангиотензин-превращающего фермента (АСЕ) или блокатор рецепторов ангиотензина II (АРВ), и, по меньшей мере, одно из антигипертензивных лекарственных средств представляет собой диуретик. В некоторых вариантах осуществления, диуретик выбирают из хлорталидона и гидрохлоротиазида.

В некоторых вариантах осуществления, способы и применения по настоящему изобретению, описанные в настоящем документе, дополнительно включают введение пациенту трех или нескольких (четырёх, пяти, шести и т. д.) антигипертензивных лекарственных средств. В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере, одно из антигипертензивных лекарственных средств представляет собой ингибитор ангиотензин-превращающего фермента (АСЕ) или блокатор рецепторов ангиотензина II (АРВ); по меньшей мере, одно из антигипертензивных лекарственных средств является диуретиком; и, по меньшей мере, одно антигипертензивное лекарство выбрано из блокатора кальциевых каналов и бета-блокатора. В некоторых вариантах осуществления, диуретик выбирают из хлорталидона и гидрохлоротиазида.

В некоторых вариантах осуществления, способы и применения по настоящему изобретению, описанные в настоящем документе, дополнительно включают введение пациенту четырех или нескольких (пяти, шести и т. д.) антигипертензивных лекарственных средств. В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере, одно из антигипертензивных лекарственных средств представляет собой ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (АСЕ) или блокатор рецепторов ангиотензина II (АРВ); по меньшей мере, один из антигипертензивных лекарственных средств является диуретиком; по меньшей мере, одно антигипертензивное лекарственное средство выбрано из блокатора кальциевых каналов и бета-блокатора; и, по меньшей мере, одно антигипертензивное лекарство выбрано из сосудорасширяющего средства, средства центрального действия и антагониста альдостерона. В некоторых вариантах осуществления, диуретик выбран из хлорталидона и гидрохлоротиазида. В некоторых вариантах осуществления, сосудорасширяющее средство выбрано из гидралазина и миноксидила. В некоторых вариантах осуществления, агент центрального действия представляет собой клонидин. В некоторых вариантах осуществления, антагонист альдостерона выбирают из спиронолактона и эплеренона.

В некоторых вариантах осуществления, способы и применения по настоящему изобретению, описанные в настоящем документе, дополнительно включают введение пациенту одного или нескольких (двух, трех, четырех, пяти и т.д.) лекарственных средств, снижающих уровень глюкозы в крови (противогипергликемических или противодиабетических лекарственных средств). В одном варианте осуществления, одно или несколько лекарственных средств, снижающих уровень глюкозы в крови, независимо выбрано из группы, состоящей из инсулина, метформина, глибурида, глипизиды, глимепирида, репаглинида, натеглинида, ситаглиптина, саксаглиптина, линаглиптина, эксенатида, лираглутида, семаглутида, канаглифлозина и дапаглифлозина. В некоторых

вариантах осуществления, инсулин не дают или не вводят пациенту, которого лечат способами, описанными в настоящем документе, во время лечения соединением I. В некоторых вариантах осуществления, пациента лечат пероральным сахароснижающим средством в дополнение к соединению I.

В некоторых вариантах осуществления, способы и применения по настоящему изобретению, описанные в настоящем документе, дополнительно включают введение пациенту описанного в настоящем документе антигипертензивного лекарственного средства и описанного в настоящем документе лекарственного средства, снижающего уровень глюкозы в крови. В одном варианте осуществления, способы и применения дополнительно включают введение пациенту одного или нескольких антигипертензивных лекарственных средств, независимо выбранных из группы, состоящей из изиноприла, комбинация лизиноприла и гидрохлоротиазида, эналаприла, лозартана, метопролола и спиронолактона, и одного или нескольких лекарственных средств, снижающих уровень глюкозы в крови, независимо выбранных из группы, состоящей из инсулина, метформина и глипизида. В одном варианте осуществления, по меньшей мере, одно из антигипертензивных лекарственных средств представляет собой ингибитор ангиотензин-превращающего фермента (ACE) или блокатор рецептора ангиотензина II (ARB). В другом варианте осуществления, по меньшей мере, одно антигипертензивное лекарственное средство выбрано из группы, состоящей из лизиноприла, комбинации лизиноприла и гидрохлоротиазида, эналаприла и лозартана.

В некоторых вариантах осуществления, описанные в настоящем документе способы по настоящему изобретению дополнительно включают введение пациенту одного или нескольких (двух, трех, четырех, пяти и т. д.) антигиперлипидемических лекарственных средств. В одном варианте осуществления, одно или несколько антигиперлипидемических лекарственных средств выбраны из лекарственного средства, снижающего уровень холестерина. В одном варианте осуществления, одно или несколько антигиперлипидемических лекарственных средств независимо выбраны из группы, состоящей из аторвастина, правастатина, симвастатина, розувастатина, ловастатина и никотиновой кислоты. В другом варианте осуществления, одно или несколько лекарственных средств, снижающих уровень холестерина, выбраны из группы, состоящей из аторвастатина, правастатина, розувастатина, ловастатина и симвастатина.

В некоторых вариантах осуществления, способы и применения по настоящему изобретению, описанные в настоящем документе, дополнительно включают введение пациенту одного или нескольких (двух, трех, четырех, пяти и т.д.) ингибиторов неприлизина. В одном варианте осуществления, ингибитором неприлизина является сакубитрил или комбинация сакубитрила и валсартана.

В некоторых вариантах осуществления, способы и применения по настоящему изобретению, описанные в настоящем документе, показаны для улучшения альбуминурии у пациента. В некоторых вариантах осуществления, улучшение альбуминурии измеряют по снижению UACR пациента. В некоторых вариантах осуществления, способы и применения

по настоящему изобретению, описанные в настоящем документе, приводят к снижению UACR от 10% до 40%, от 20% до 40%, от 20% до 30% или от 30% до 40%. В некоторых вариантах осуществления, пациент имеет значение eGFR от 30 до 45 мл/мин/1,73 м², и способы и применения по настоящему изобретению, описанные в настоящем документе, приводят к снижению UACR от 10% до 40%, от 20% до 40%, от 20% до 30% или от 30% до 40%.

В некоторых вариантах осуществления, способы и применения по настоящему изобретению, описанные в настоящем документе, предназначены для задержки или профилактики клинического ухудшения состояния пациента. В некоторых вариантах осуществления, способы и применения по настоящему изобретению, описанные в настоящем документе, показаны для задержки или профилактики прогрессирования до ESRD или для задержки или профилактики необходимости заместительной почечной терапии (диализа или трансплантации почки). В других вариантах осуществления, способы и применения по настоящему изобретению, описанные в настоящем документе, приводят к снижению числа госпитализаций по поводу заболевания почек. В некоторых вариантах осуществления, заболеванием почек является уремия. В других вариантах осуществления, способы и применения по настоящему изобретению, описанные в настоящем документе, приводят к задержке или профилактике ухудшения почечной функции. В некоторых вариантах осуществления, ухудшение почечной функции определяется удвоением значений креатинина в сыворотке. В некоторых вариантах осуществления, ухудшение почечной функции определяется как снижение eGFR на 40% или более за период времени от 1 до 4 лет. В некоторых вариантах осуществления, период составляет один год (быстрое ухудшение). В других вариантах осуществления, период ухудшения составляет 2 года. В других вариантах осуществления, период ухудшения составляет 3 года. В других вариантах осуществления, период ухудшения составляет 4 года (медленное ухудшение).

В некоторых вариантах осуществления, способы и применения по настоящему изобретению, описанные в настоящем документе, приводят к увеличению выживаемости пациента. В других вариантах осуществления, они приводят к откладыванию времени наступления смерти.

В некоторых вариантах осуществления, способы и применения по настоящему изобретению, описанные в настоящем документе, показаны для снижения кровяного давления (BP) у пациента с диабетом. В некоторых вариантах осуществления, описанные в настоящем документе способы и применения по настоящему изобретению приводят к снижению MAP у пациента. В некоторых вариантах осуществления, снижение MAP находится в диапазоне от 1 до 10 мм рт. ст., от 1 до 6 мм рт. ст., от 2 до 6 мм рт. ст. или от 3 до 4 мм рт. ст. В некоторых вариантах осуществления, описанные в настоящем документе способы и применения по настоящему изобретению приводят к снижению систолического кровяного давления у пациента. В некоторых вариантах осуществления, снижение систолического кровяного давления находится в диапазоне от 1 до 10 мм рт. ст., от 1 до 8 мм рт. ст., от 4 до 6 мм рт. ст. или от 4 до 5 мм рт. ст. В некоторых вариантах осуществления,

измерение ВР представляет собой измерение ВР в положении сидя. В одном варианте осуществления, измерение ВР представляет собой измерение ВР в положении сидя с помощью автоматизированного оборудования. В других вариантах осуществления, измерение ВР представляет собой среднее 24-часовое измерение ВР с помощью оборудования для амбулаторного мониторинга. В некоторых вариантах осуществления, измерение ВР предназначено для систолического кровяного давления, диастолического кровяного давления и/или МАР. В некоторых вариантах осуществления, способы и применения по настоящему изобретению, описанные в настоящем документе, приводят к снижению ВР в положении сидя (*например*, систолического кровяного давления, диастолического кровяного давления и/или МАР) у пациента. В некоторых вариантах осуществления, снижение ВР в положении сидя (*например*, систолического кровяного давления, диастолического кровяного давления и/или МАР) находится в диапазоне от 1 до 10 мм рт. ст., от 1 до 8 мм рт. ст., от 1 до 6 мм рт. ст., 2 мм рт. ст. и 6 мм рт. ст., 4 мм рт. ст. и 6 мм рт. ст., 4 мм рт. ст. и 5 мм рт. ст. или 3 мм рт. ст. и 4 мм рт. ст. В некоторых вариантах осуществления, способы и применения по настоящему изобретению, описанные в настоящем документе, снижают UACR пациента, как описано выше, и, по меньшей мере, часть наблюдаемого снижения UACR не зависит от изменения кровяного давления пациента. В некоторых вариантах осуществления, снижение UACR не связано со значительным снижением МАР пациента. В определенных вариантах осуществления, снижение UACR не связано со значительным снижением диастолического кровяного давления пациента. В определенных вариантах осуществления, снижение UACR не связано со значительным снижением систолического кровяного давления пациента. В некоторых вариантах осуществления, снижение UACR не связано со значительным снижением ВР в положении сидя (*например*, систолического кровяного давления, диастолического кровяного давления и/или МАР) у пациента. Используемый в настоящем документе термин «значительное» снижение относится к снижению кровяного давления более чем на 5 мм рт. ст., более чем на 4 мм рт. ст., более чем на 3 мм рт. ст., более чем на 2 мм рт. ст. или более чем на 1 мм рт. ст.

В некоторых вариантах осуществления, способы и применения по настоящему изобретению, описанные в настоящем документе, показаны для улучшения метаболических исходов у пациента, включая снижение риска CV событий. Известно, что возможность определенных метаболических исходов у пациента связана со значительно повышенными значениями различных метаболических параметров, таких как глюкоза в плазме натощак, гемоглобин A1c (HbA1C), инсулин плазмы натощак, HOMA-IR, общий холестерин сыворотки, холестерин и триглицериды LDL. В некоторых вариантах осуществления, способы и применения по настоящему изобретению приводят к снижению одного или нескольких метаболических параметров. В некоторых вариантах осуществления, снижение относится к одному или нескольким параметрам, выбранным из уровня глюкозы в плазме натощак, HbA1C, общего холестерина в сыворотке и холестерина LDL в сыворотке. В некоторых вариантах осуществления, снижение уровня глюкозы в

плазме натощак у пациента находится в диапазоне от 1% до 30%, от 1% до 20%, от 1% до 10% или от 1% до 5%. В некоторых вариантах осуществления, снижение HbA1C находится в диапазоне от 0,1% до 1%, от 0,1% до 0,6%, от 0,2% до 0,4% или от 0,3% до 0,4%. В некоторых вариантах осуществления, снижение общего холестерина в сыворотке находится в диапазоне от 1 мг/дл до 30 мг/дл, 1 мг/дл и 20 мг/дл, 1 мг/дл и 10 мг/дл, 1 мг/дл и 8 мг/дл, 3 мг/дл и 8 мг/дл или 4 мг/дл и 6 мг/дл. В некоторых вариантах осуществления, снижение уровня холестерина LDL в сыворотке находится в диапазоне от 1 мг/дл до 30, 1 мг/дл и 20 мг/дл, 1 мг/дл и 10 мг/дл, 1 мг/дл и 8 мг/дл, 3 мг/дл и 7 мг/дл или 3 мг/дл и 6 мг/дл.

В некоторых вариантах осуществления, способы и применения по настоящему изобретению, описанные в настоящем документе, показаны для снижения риска CV событий. В некоторых вариантах осуществления, описанные в настоящем документе способы и применения по настоящему изобретению приводят к улучшению метаболических исходов у пациента.

В некоторых вариантах осуществления, улучшение альбуминурии (*например*, снижение UACR), задержка или профилактика клинического ухудшения, снижение кровяного давления (*например*, снижение среднего кровяного давления, снижение систолического кровяного давления, снижение BP в положении сидя) и/или улучшение метаболических исходов (*например*, снижение риска CV событий, снижение уровня глюкозы в плазме натощак, гемоглобина A1c (HbA1C), инсулина в плазме натощак, HOMA-IR, общего холестерина в сыворотке, холестерина и/или триглицеридов LDL) у пациента наблюдается после того, как пациент лечился этими способами в течение определенного периода времени. В некоторых вариантах осуществления, улучшение альбуминурии (*например*, снижение UACR), задержка или профилактика клинического ухудшения, снижение кровяного давления (*например*, снижение MAP, снижение систолического кровяного давления, снижение BP в положении сидя) и/или улучшение метаболических исходов (*например*, снижение риска CV событий, снижение уровня глюкозы в плазме натощак, гемоглобина A1c (HbA1C), инсулина в плазме натощак, HOMA-IR, общего холестерина в сыворотке, холестерина и/или триглицеридов LDL), у больного наблюдается через 4 недели, через 6 недель, через 8 недель, через 10 недель, через 12 недель, через 16 недель, через 20 недель, через 6 месяцев, через 8 месяцев, через 12 месяцев или через 24 месяцев лечения.

Комбинированные терапии

Лечение DN и родственных симптомов соединением I можно проводить с использованием одного соединения или в комбинированной терапии с другими терапевтическими агентами. В некоторых конкретных вариантах осуществления, соединение I можно использовать для лечения DN в комбинации с одним или несколькими лекарственными средствами, независимо выбранными из антигипертензивных лекарственных средств, лекарственных средств, снижающих уровень глюкозы в крови, антигиперлипидемических средств, нефропротективных лекарственных средств и

ингибиторов неприлизина.

Стимулятор sGC соединение I можно использовать в комбинированной терапии с одним или несколькими дополнительными терапевтическими агентами (*например*, дополнительными терапевтическими агентами, описанными в настоящем документе). Для комбинированного лечения более чем одним терапевтическим агентом, когда терапевтические агенты находятся в отдельных дозированных составах или дозированных формах, терапевтические агенты можно вводить по отдельности или в сочетании (т.е. одновременно). Кроме того, при раздельном введении, введение одного терапевтического агента может быть до или после введения другого агента.

Когда Соединение I используют в комбинированной терапии с другими терапевтическими агентами, терапевтически эффективное количество другого терапевтического агента или каждого из других терапевтических агентов будет зависеть от типа используемого лекарственного средства. Подходящие дозировки для одобренных терапевтических средств известны, и могут быть отрегулированы специалистом в данной области техники в соответствии с состоянием субъекта, типом состояния, подлежащего лечению, и количеством используемого соединения I. В одном варианте осуществления по настоящему изобретению, соединение I и дополнительный терапевтический агент вводят в терапевтически эффективном количестве (т.е. каждый в количестве, которое было бы терапевтически эффективным при введении по отдельности). В других вариантах осуществления, Соединение I и дополнительный терапевтический агент вводят в количестве, которое само по себе не обеспечивает терапевтический эффект (субтерапевтической дозе). В еще одном варианте осуществления, соединение I можно вводить в эффективном терапевтическом количестве, в то время как дополнительное терапевтическое средство вводят в субтерапевтической дозе. В еще одном варианте осуществления, соединение I можно вводить в субтерапевтической дозе, в то время как дополнительное терапевтическое средство вводят в терапевтически эффективном количестве.

Когда совместное введение включает раздельное введение первого количества соединения I и второго количества дополнительного терапевтического агента, соединения вводят достаточно близко по времени, чтобы иметь желаемый терапевтический эффект. Например, период времени между каждым введением, который может привести к желаемому терапевтическому эффекту, может варьироваться от минут до часов и может быть определен с учетом свойств каждого соединения, таких как эффективность, растворимость, биодоступность, период полужизни в плазме и фармакокинетический профиль. Например, Соединение I и второй терапевтический агент можно вводить в любом порядке в пределах 24 часов друг от друга, в пределах 16 часов друг от друга, в пределах 8 часов друг от друга, в пределах 4 часов друг от друга, в пределах 1 часа друг от друга, в пределах 30 минут друг от друга, в течение 5 минут друг от друга, одновременно или друг за другом.

Более конкретно, первую терапию можно проводить до (например, за 5 минут, 15

минут, 30 минут, 45 минут, 1 час, 2 часа, 4 часа, 6 часов или 12 часов до), одновременно с или после (например, через 5 минут, 15 минут, 30 минут, 45 минут, 1 час, 2 часа, 4 часа, 6 часов, 12 часов) введения второй терапии субъекту.

Примеры других терапевтических агентов, которые можно комбинировать с соединением I, включают, но не ограничены ими, обсуждаемые ниже.

1. Лекарственные средства для снижения уровня глюкозы в крови (также называемые лекарственными средствами для контроля гликемии или антидиабетическими лекарственными средствами), которые можно использовать в комбинации с соединением I, включают, но не ограничены ими:

Бигуаниды. Как правило, бигуанид метформин является первым лекарственным средством, назначаемым при диабете 2 типа. Он работает, улучшая чувствительность тканей организма к инсулину, чтобы организм более эффективно использовал инсулин. Метформин также снижает выработку глюкозы в печени. Метформин сам по себе может недостаточно снижать уровень сахара в крови. Если метформина и изменения образа жизни недостаточно для контроля уровня сахара в крови, можно добавить другие пероральные или инъекционные препараты, такие как перечислены ниже.

Сульфонилмочевины. Примеры лекарственных средств этого класса включают глибурид, глибенкламид, глипизид, гликлазид, гликвидон, глимепирид, аторвастатин кальция в комбинации с глимепиридом, меглинатид, толбутамид, хлорпропамид, ацетогексамид и толазимид. В некоторых вариантах осуществления, сульфонилмочевина, которую можно использовать в комбинации с соединением I при лечении DN, выбрана из глибурида, глипизида и глимепирида.

Ингибиторы альфа-глюкозидазы. Например, акарбоза, эпалрестат, воглибоза и миглитол.

Стимуляторы секреции инсулина. Примеры включают репаглинид, митиглинид и натеглинид. В некоторых вариантах осуществления, стимулятор секреции инсулина, который можно использовать в комбинации с соединением I при лечении DN, представляет собой репаглинид или натеглинид.

Тиазолидиндионы. Например, розиглитазон, троглитазон, циглитазон, пиоглитазон, энглитазон, лобеглитазон сульфат и балаглитазон.

Ингибиторы DPP-4 (или ингибиторы DPP-IV). Примерами таких лекарственных средств являются ситаглиптин, вилдаглиптин, саксаглиптин, алоглиптин, линаглиптин, алоглиптина бензоат в комбинации с метформином или гидрохлоридом метформина, анаглиптин, тенелиглиптин, аторвастатин кальция и глимепирид, эмпаглифлозин в комбинации с линаглиптином, гемиглиптин, моногидрат фосфата ситаглиптина в комбинации с гидрохлоридом пиоглитазона, ситаглиптин в комбинации с пиоглитазоном, ситаглиптин в комбинации с аторвастатином кальция и (2*S*,4*S*)-1-[2-(1,1-диметил-3-оксо-3-пирролидин-1-ил-пропиламино)ацетил]-4-фторпирролидин-2-карбонитрил (DKDP-108). В некоторых вариантах осуществления, ингибитор DPP-4, который можно использовать в комбинации с соединением I при лечении DN, представляет собой ситаглиптин,

саксаглиптин или линаглиптин.

Агонисты рецепторов GLP-1 или миметики инкретина. Примеры включают эксенатид, дулаглутид, лираглутид, семаглутид, ликсисенатид, ликсисенатид в комбинации с инсулином гларгином, альбиглутид и пегапамодутид (ТТ-401), LY3298176 (двойной глюкозо-зависимый инсулинотропный полипептид (GIP) и агонист рецептора GLP-1). В некоторых вариантах осуществления, агонист рецептора GLP-1, который можно использовать в комбинации с соединением I при лечении DN, представляет собой ксенатид, семаглутид или лираглутид. В некоторых вариантах осуществления, агонист рецептора GLP-1 представляет собой семаглутид. В некоторых вариантах осуществления, агонист рецептора GLP-1 представляет собой пероральный семаглутид.

Ингибиторы SGLT2 (SGLT2is). Примеры включают эмпаглифлозин, эмпаглифлозин в комбинации с линаглиптином, эмпаглифлозин в комбинации с мметформином, ипраглифлозин, ипраглифлозин *L*-пролин, тофоглифлозин, серглифлозин этабонат, ремоглифлозин этабонат, эртуглифлозин, эртуглифлозин в комбинации с ситаглиптином, этуглифлозин в комбинации с метформином, сотаглифлозин, канаглифлозин, канаглифлозин в комбинации с метформином или гидрохлоридом метформина, дапаглифлозин, дапаглифлозин в комбинации с метформином или гидрохлоридом метформина и лузеоглифлозином, дапаглифлозин в комбинации с саксаглиптином. В одном варианте осуществления, ингибитор SGLT2 представляет собой эмпаглифлозин, канаглифлозин или дапаглифлозин или комбинированные лекарственные средства, содержащие эти агенты. В другом варианте осуществления, ингибитор SGLT2 представляет собой дапаглифлозин. В другом варианте осуществления, ингибитор SGLT2 представляет собой эмпаглифлозин. В другом варианте осуществления, ингибитор SGLT2 представляет собой канаглифлозин. В некоторых вариантах осуществления, ингибитор SGLT2 представляет собой канаглифлозин или дапаглифлозин.

Ингибиторы SGLT1 или комбинации ингибиторов SGLT1 и SGLT2. Примеры включают сотаглифлозин.

Инсулинотерапия. Существует много видов инсулина, и каждый из них действует по-своему. Варианты включают инсулин глулизин, инсулин деглудек, инсулин лизпро, инсулин аспарт, инсулин гларгин, инсулин детемир, инсулин изофан, инсулин микстард (инсулин человека, содержащий как быстродействующий (растворимый), так и длительно действующий (изофан) инсулин, инсулин деглудек в комбинации с инсулином аспарт, инсулин человека (происхождения рДНК) для ингаляций, рекомбинантный инсулин человека, везикулярный инсулин, направленный на печень, инсулин трегопи (IN-105), инсулин деглудек в комбинации с лираглутидом, инсулин пеглиспро (LY-2605541) и нодлин.

Толимидон (активатор киназы I α n).

2. Лекарственные средства для снижения кровяного давления (также известные как антигипертензивные лекарственные средства), которые можно использовать в комбинации с соединением I, включают, но не ограничены ими:

Диуретики. Диуретики, иногда называемые водными пилюлями, представляют собой лекарственные средства, которые воздействуют на почки, помогая организму выводить натрий и воду, уменьшая объем крови. Диуретики или блокаторы кальциевых каналов могут работать лучше для чернокожих и пожилых людей, чем одни ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АСЕ). Тиазидные диуретики часто являются первыми, но не единственными средствами выбора при лечении высокого кровяного давления. Диуретики включают, например, хлортиазид, хлорталидон, гидрохлортиазид, бендрофлуметиазид, циклопентиазид, метиклотиазид, политиазид, хинетазон, ксипамид, метолазон, индапамид, циклетанин, фуросемид, торезамид, амилорид, спиронолактон, канреноат калия, эплеренон, триамтерен, ацетазоламид и карперитид. В некоторых вариантах осуществления, диуретик, который можно использовать в комбинации с соединением I при лечении DN, представляет собой спиронолактон.

Бета-блокаторы. Эти лекарственные средства снижают нагрузку на сердце и расширяют кровеносные сосуды, заставляя сердце биться медленнее и с меньшей силой. Бета-блокаторы, назначаемые отдельно, не так эффективны, особенно у чернокожих и пожилых людей, но могут быть эффективны в комбинации с другими лекарственными средствами для снижения кровяного давления. Бета-блокаторы включают, например, ацебутолол, атенолол, метопролол и небиволол. В некоторых вариантах осуществления, бета-блокаторы, которые можно использовать в комбинации с соединением I при лечении DN, представляют собой метопролол.

Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АСЕ). Эти лекарственные средства помогают расслабить кровеносные сосуды, блокируя образование природного химического вещества, сужающего кровеносные сосуды. Ингибиторы АСЕ, которые можно комбинировать с соединением I при лечении DN, включают, например, сульфгидрил-содержащие агенты (например, каптоприл, зофеноприл), дикарбоксилат-содержащие агенты (например, эналаприл, квинаприл, рамиприл, периндоприл, лизинопропил и беназеприл), фосфонат-содержащие агенты (например, фозиноприл), встречающиеся в природе ингибиторы АСЕ (например, казокинины, лактокинины, лактотрипептиды Val-Pro-Pro и Ile-Pro-Pro), алацеприл, делаприл, цилазаприл, имидаприл, темокаприл, мозэксиприл, лизиноприл, комбинации лизиноприла с гидрохлоротиазидом, трандолаприл и спираприл. В некоторых вариантах осуществления, ингибитор АСЕ, который можно использовать в комбинации с соединением I при лечении DN, выбирают из лизиноприла, комбинации лизиноприла с гидрохлоротиазидом, беназеприла, каптоприла и эналаприла.

Блокаторы рецепторов ангиотензина II (ARB). Эти лекарственные средства помогают расслабить кровеносные сосуды, блокируя действие, а не образование природного химического вещества, сужающего кровеносные сосуды. ARB включают кандесартан, лозартан, лозартан гидрохлоротиазид калия, валсартан, кандесартан цилексетил, эпросаран, ирбесартан, телмисартан, олмесартан медоксомил (или олмесартан), азилсартан медоксомил, азилсартан, амлодипин бесилат в комбинации с ирбесартаном, азилсартан в комбинации с амлодипином бесилатом, цилнидипин в

комбинации с валсартаном, фимасартан, ирбесартан в комбинации с аторвастатином, ирбесартан в комбинации с трихлорметиазидом, лозартан калия в комбинации с гидрохлоротиазидом и/или амлодипином безилатом, пратосартан, аторвастатин кальция в комбинации с лозартаном калия, нифедипин и кандесартан цилексетил, сакубитрил в комбинации с валсартаном или LCZ-696, антагонист ангиотензина AT2 и TAK-591 и олмесартан медоксомил. В некоторых вариантах осуществления, ARB, который можно использовать в комбинации с соединением I при лечении DN, выбран из кандесартана, лозартана, эпросарана, ирбесартана, олмесартана, телмисартана и валсартана.

Антагонисты эндотелиновых рецепторов (ERA). Например, атрасентан, бозентан, ситаксентан, амбризентан, актелион-1 (мацитентан), цикло(D-трп-D-асп-L-про-D-вал-L-леу) (BQ-123), спарсентан и тезосентан динатрий. В некоторых вариантах осуществления, ERA представляет собой бозентан.

Антагонисты минералокортикоидных рецепторов (MRA). Например, спиронолактон, гидрохлорид амилорида в комбинации со спиронолактоном, апараренон или MT-3995, эплеренон и финеренон (BAY-94-8862). В некоторых вариантах осуществления, MRA представляет собой финеренон.

Блокаторы кальциевых каналов. Эти лекарственные средства помогают расслабить мышцы кровеносных сосудов. Блокаторы кальциевых каналов могут работать лучше у чернокожих и пожилых людей, чем одни ингибиторы ACE. Некоторые замедляют сердцебиение. Блокаторы кальциевых каналов, которые можно комбинировать с соединением I для лечения DN, включают, например, амлодипин, аранидипин, азелнидипин, барнидипин, бенидипин, цилнидипин, клеvidипин, дилтиазем, эфонидипин, фелодипин, лацидипин, лерканидипин, манидипин, никардипин, нифедипин, нилвадипин, нимодипин, нисолдипин, нитрендипин, пранидипин, исрадипин, верапамил, галлопамил, дилтиазем, мибефрадил, бепридил, флуспирилен и фендилин.

Ингибиторы ренина. Алискирен замедляет выработку ренина, фермента, вырабатываемого вашими почками, который запускает цепочку химических стадий, которые повышают кровяное давление. Он работает за счет снижения способности ренина запускать этот процесс. Из-за риска серьезных осложнений, включая инсульт, алискирен нельзя принимать без ингибитора ACE или ARB.

Альфа-блокаторы. Эти лекарственные средства уменьшают нервные импульсы к кровеносным сосудам, уменьшая воздействие природных химических веществ, которые сужают кровеносные сосуды. Альфа-блокаторы включают доксазозин, празозин и другие.

Альфа-бета-блокаторы. В дополнение к уменьшению нервных импульсов к кровеносным сосудам, альфа-бета-блокаторы замедляют сердцебиение, чтобы уменьшить количество крови, которая должна прокачиваться через сосуды. Альфа-бета-блокаторы включают карведилол и лабеталол.

Агенты центрального действия. Эти лекарственные средства не дают мозгу сигнализировать нервной системе об увеличении частоты сердечных сокращений и сужении кровеносных сосудов. Примеры включают клонидин, гуанфацин и метилдопу.

Сосудорасширяющие средства. Эти лекарственные средства воздействуют непосредственно на мышцы стенок артерий, предотвращая сжатие мышц и сужение артерий. Примеры сосудорасширяющих средств включают NO-доноры, такие как нитроглицерин, гидралазин и миноксидил.

Антагонисты альдостерона. Эти лекарственные средства блокируют действие природного химического вещества, которое может привести к задержке солей и жидкости, что может способствовать повышению кровяного давления. Примеры: финеренон, спиронолактон и эплеренон.

3. Антигиперлипидемические лекарственные средства, которые можно использовать в комбинации с соединением I, включают, но не ограничены ими:

Статины. Примеры статинов включают, но не ограничены ими, аторвастатин, флувастатин, ловастатин, питавастатин, правастатин, розувастатин и симвастатин. Также могут использоваться комбинации статинов с другим агентом. Примеры включают, но не ограничены ими, амлодипин/аторвастатин, аспирин/правастатин, эзетимиб/симвастатин, ниацин/симвастатин, ловастатин/ниацин, симвастатин/ситаглиптин и аторвастатин/эзетимиб. В некоторых вариантах осуществления, статин представляет собой аторвастатин, ловастатин, правастатин, розувастатин или симвастатин.

Фибраты или производные фибровой кислоты. Примеры включают, но не ограничены ими, фенофибрат, гемфиброзил, беафибрат, ципрофибрат, клинофибрат и клофибрат.

Ниацин (или никотиновая кислота).

Секвестранты желчных кислот. Примеры включают, но не ограничены ими, холестирамин, колесевелам, колестилан и колестипол.

Эзетимиб, ломитапид, фитостеролы или орлистат.

Ингибиторы PCSK9. Примеры включают, но не ограничены ими, алирокумаб. и эволокумаб.

4. Ингибиторы неприлизина (также известные как ингибиторы эндопептидазы или ингибиторы NEP или ингибиторы энкефалиназы). Например, сакубитрил или комбинация сакубитрила с валсартаном. Другие разрабатываемые ингибиторы неприлизина, которые можно комбинировать с соединением I, включают TD-1439 и TD-0714. В некоторых вариантах осуществления, ингибитор неприлизина представляет собой сакубитрил или комбинации сакубитрила с другими агентами.

5. Ренопротективные лекарственные средства. Примеры включают, но не ограничены ими, бардоксолон, ингибиторы ACE (такие как каптоприл), ARB (такие как лозартан или ирбесартан), ингибиторы SGLT2 (такие как канаглифлозин), агонисты рецепторов GLP1, MRA (такие как финеренон), ERA (такие как атрасентан) и ингибиторы киназы 1, регулирующей сигнал апоптоза (ASK1) (такие как селонсертиб).

ПРИМЕРЫ

Для лучшего понимания настоящего изобретения приведены следующие примеры. Эти примеры предназначены только для целей иллюстрации и не должны рассматриваться

как ограничивающие каким-либо образом объем изобретения. Все ссылки, приведенные в примерах, включены в настоящий документ посредством ссылки.

Пример 1

Многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование фазы 2 для оценки безопасности и эффективности IW-1973 у пациентов с сахарным диабетом 2 типа с альбуминурией, леченной ингибиторами ренин-ангиотензиновой системы

Список сокращений и определения терминов

ABPM: Амбулаторное мониторирование кровяного давления

ACEi: Ингибитор ангиотензин-превращающего фермента

AE: нежелательное явление

ALT: аланинаминотрансфераза

АОВР: Автоматизированный аппарат для измерения кровяного давления

ARB: Блокатор рецептора ангиотензина

AST: аспаратаминотрансфераза

AUC: Площадь под кривой зависимости концентрации в плазме от времени

BD: два раза в день

BMI: индекс массы тела (кг/м²)

BP: кровяное давление

BUN: Азот мочевины крови

CBC: Общий анализ крови

cGMP: циклический гуанозин 3',5'-монофосфат

CKD-EPI: Рабочая группа по исследованию эпидемиологии хронической болезни

почек

CL/F: Выраженный системный клиренс после перорального дозирования

CMH: Cochran-Mantel-Haenszel

CYP3A: цитохром P450 3A

DBP: диастолическое кровяное давление

DMC: Комитет по мониторингу данных

DN: диабетическая нефропатия

ДНК: дезоксирибонуклеиновая кислота

ЭКГ: электрокардиограмма

eCRF: Электронная история болезни

EDC: Электронный сбор данных

eGFR: Расчетная скорость клубочковой фильтрации (мл/мин/1,73 м²)

eNOS: эндотелиальная синтаза оксида азота

EQ-5D-5L: Европейский опросник для оценки качества жизни в 5 категориях

ESRD: терминальная стадия болезни почек

FDA: Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов

- FPG: Глюкоза плазмы натощак
- FPI: Инсулин плазмы натощак
- GCP: Правила проведения качественных клинических исследований
- GGT: гамма-глутамилтрансфераза
- GI: желудочно-кишечный тракт
- GLP: Надлежащая лабораторная практика
- ч: час
- HbA1c: гемоглобин A1c (гликированный гемоглобин)
- HbsAG: поверхностный антиген гепатита В
- HCV: вирус гепатита С
- HDPE: полиэтилен высокой плотности
- hERG: Ген, родственник ether-à-go-go
- HIV: вирус иммунодефицита человека
- НОМА-IR: Оценка гомеостатической модели для количественной оценки резистентности к инсулину
- HPF: Поле зрения под большим увеличением
- HR: частота сердечных сокращений
- IC₅₀: половина максимальной ингибирующей концентрации
- ICF: Форма информированного согласия
- ICH: Международная конференция по гармонизации
- IRB: Экспертный совет медицинского учреждения
- ITT: намерение лечить
- IUD: внутриматочная спираль
- IWRS: Интерактивная система веб-связи
- KDIGO: Международный консорциум по улучшению глобальных результатов лечения болезней почек
- KDQOL-SF: Опросник по качеству жизни при болезнях почек - краткая форма
- кг: килограмм
- кг/м²: килограмм/квадратный метр (индекс массы тела)
- LDH: лактатдегидрогеназа
- L-NAME: L-нитроаргининметилэфир
- LS: наименьший квадрат
- м: минута
- MAD: многократная нарастающая доза
- MAP: среднее давление крови
- MCH: средний гемоглобин эритроцитов
- MCHC: средняя концентрация гемоглобина эритроцитов
- MCV: средний объем эритроцита
- MedDRA: Медицинский словарь по нормативно-правовой деятельности
- MEMS: Система мониторинга лекарственных событий

мг: миллиграмм
 MI: инфаркт миокарда
 мл: миллилитр
 мм Hg: миллиметры ртутного столба
 MMRM: Повторные измерения модели смешанных эффектов
 MPV: средний объем тромбоцита
 мс: миллисекунда
 NO: оксида азота
 NT-proBNP: N-концевой про-B-тип натрийуретического пептида
 NYHA: Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация
 PEG: полиэтиленгликоль
 pd: после дозирования
 PD: Фармакодинамика
 PDE: фосфодиэстераза
 PGIC: Общая оценка изменений у пациента
 PGIS: Общая оценка тяжести состояния пациента
 PID: Идентификационный номер пациента
 PK: Фармакокинетика
 PKG: протеинкиназа G
 PP: по протоколу
 PRN: pro re nata [т.е. по необходимости]
 PT: предпочтительный термин
 QD: один раз в день
 QTcF QT: Интервал, скорректированный по формуле Фридерика.
 RAAS: Ренин-ангиотензин-альдостероновая система
 SAE: Серьезное нежелательное явление
 SBP: систолическое кровяное давление
 Scr: сывороточный креатинин
 sGC: растворимая гуанилатциклаза
 SOC: класс системы органов
 tau: интервал дозирования
 TEAE: Нежелательное явление, возникающее при лечении
 UACR: соотношение альбумина и креатинина в моче

Критерии оценки

Основными целями этого клинического исследования (Clinical Trials.gov, идентификатор NCT03217591) являются оценка безопасности и переносимости, а также оценка влияния перорального IW-1973 на функцию почек при ежедневном введении в течение примерно 12 недель у взрослых пациентов с сахарным диабетом 2 типа с альбуминурией, которые получают ингибиторы ренин-ангиотензиновой системы (ERA или ARB) в стабильном режиме.

Первичной мерой безопасности и переносимости является частота нежелательных явлений, возникших при лечении (TEAE), и TEAE, связанных с исследуемым лекарственным средством.

Первичной конечной точкой эффективности этого исследования является изменение отношения альбумина к креатинину в моче (UACR) по сравнению с исходным уровнем на 8 и 12 неделе. UACR определяют как концентрацию альбумина в моче [мг/дл], деленную на концентрацию креатинина в моче [г/дл] по данным анализа мочи. Собирают образцы первой утренней мочи. Чтобы уменьшить вариабельность, измерение UACR представляет собой среднее значение двух первых утренних тестов в каждый момент времени.

Другие второстепенные цели этого клинического исследования включают оценку фармакокинетических (PK) концентраций перорального IW-1973 и изучение влияния перорального IW-1973 на гемодинамику и метаболические эффекты при введении. ежедневно в течение примерно 12 недель взрослым пациентам с сахарным диабетом 2 типа с альбуминурией (т.е. пациентам с DN), которые находятся на стабильной схеме приема ингибиторов ренин-ангиотензиновой системы (ингибиторов RAAS, т.е. ACEi и ARB).

Клинико-лабораторные оценки, полученные в ходе проведения данного клинического исследования, включают: общий анализ крови, биохимический анализ сыворотки, анализ мочи, коагуляционную панель, расчетную скорость клубочковой фильтрации (eGFR; определяется Рабочей группой по исследованию эпидемиологии хронической болезни почек [CKD-EPI] (уравнение креатинина), гемоглобин A1c (HbA1C), оценку гомеостатической модели для оценки резистентности к инсулину (HOMA-IR), оценку функции тромбоцитов (с использованием VerifyNow®, в подмножестве мест), мочу беременных и скрининг на гепатит, вирус иммунодефицита человека и наркотики.

Измеряемые гемодинамические и жизненные показатели включают измерение ВР в положении сидя и стоя (систолическое и диастолическое) и измерение пульса с помощью автоматизированного аппарата для измерения кровяного давления (АОБР), амбулаторное ВР (систолическое и диастолическое) и мониторинг пульса, частоты дыхания, оральной температуры. Ортостатические (стоя минус сидя) измерения рассчитывают для ВР и пульса.

Измеряемые биомаркеры включали уровни сигнальных молекул в плазме и/или сыворотке крови и моче. Их оценивают либо с помощью ЖХ-МС/МС, либо с помощью ELISA, либо с помощью мультиплексных анализов MSD.

Другие измерения, которые проводят во время проведения этого исследования, включают запись нежелательных явлений, электрокардиограммы (ЭКГ), физическое обследование, регистрацию сопутствующих лекарственных средств.

Концентрации IW-1973 в плазме измеряют для определения фармакокинетики. Концентрации в плазме соответствуют данным предыдущих исследований, показывая пропорциональное дозе воздействие и равновесное состояние, достигнутые в течение первых 4 недель лечения.

Подход PK популяции на основе разрозненных данных PK используют для

определения воздействия (AUC) и перорального клиренса (CL/F) IW-1973. Оценивают влияние демографических данных пациентов (например, возраст, расу) на воздействие. Кроме того, исследуют взаимосвязи воздействие-эффект (такие как гемодинамика, исследовательские биомаркеры, параметры эффективности и безопасности). Также оценивают влияние сопутствующих лекарственных средств на IW-1973 PK.

Концентрации пралицигуата измеряют с использованием проверенного способа жидкостной хроматографией в тандеме с масс-спектрометрией, как описано ранее (Hanrahan JP, *et al.* “A Randomized, Placebo-Controlled, Multiple-Ascending-Dose Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of the Soluble Guanylate Cyclase Stimulator Praliciguat in Healthy Subjects” Clin Pharmacol Drug Dev. 2019, 8(5):564-575). Анализ PK популяции проводят с использованием NONMEM 7.4 (Icon Development Solutions, Ellicott City, MD) для обновления существующей модели, созданной на основе данных трех исследований фазы 1 у здоровых добровольцев и двух исследований фазы 2a у пациентов со стабильным сахарным диабетом 2 типа (T2D) и гипертонией. Оценивают влияние демографических данных пациентов, функции почек и сопутствующих лекарственных средств на воздействие, и определяют оценки воздействия (AUC) и перорального клиренса (CL/F).

Дизайн исследования:

Это многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование с параллельными группами оценивает 2 уровня доз IW-1973 по сравнению с плацебо. Исследуемая популяция состоит из взрослых пациентов с сахарным диабетом 2 типа, альбуминурией и нарушением функции почек. Пациенты должны принимать сахароснижающие лекарственные средства в течение, по меньшей мере, 12 недель по стабильной схеме (т. е. лекарственное средство и доза) в течение, по меньшей мере, 28 дней до рандомизационного визита. Кроме того, пациенты должны быть на стабильной схеме ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (ACEi) или блокатора рецептора ангиотензина (ARB) за, по меньшей мере, 28 дней до рандомизационного визита. Дополнительные сведения см. в разделе «Критерии включения» ниже. В общей сложности 156 пациентов (приблизительно 50 пациентов в каждой группе) разделяют по исходным оценкам скорости клубочковой фильтрации (eGFR) на три группы: eGFR от 30 до 45, от >45 до 60 и от >60 до 75 мл/мин/1,73 м²) и рандомизируют приблизительно 1:1:1 для получения общей суточной дозы 20 мг IW-1973, 40 мг IW-1973 или плацебо.

Исследование состоит из 3 периодов (см. схему исследования ниже):

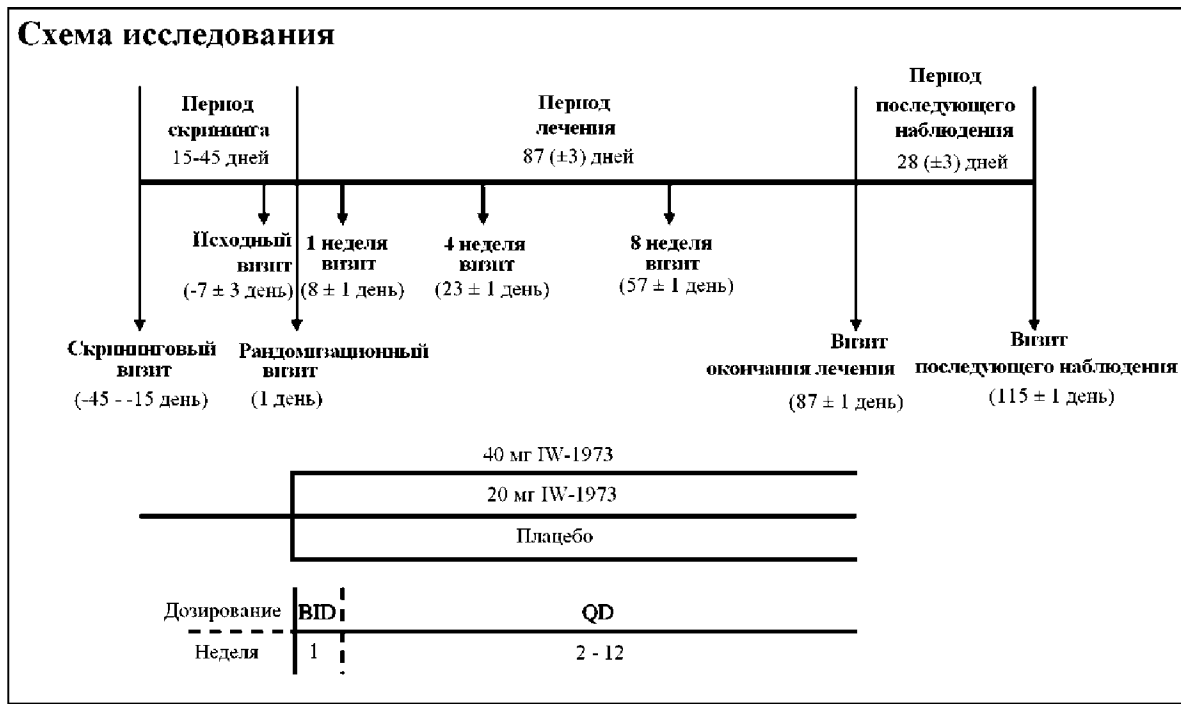
Период скрининга: Период скрининга начинают с подписания формы информированного согласия (ICF) во время скринингового визита и сроком до 45 дней. Во время скринингового визита (который может проходить с 45 по 15 день) пациенты проходят предварительные процедуры скрининга для определения их пригодности к включению в исследование. Подходящие пациенты возвращаются в клинику для исходного визита (день 7±3) для оценки исходного уровня и пригодности к включению в исследование, включая 24-часовое амбулаторное мониторирование давления крови (ABPM). Окончание периода

скрининга совпадает с началом периода лечения.

Период лечения: период лечения начинают в 1 день при рандомизации (0 день отсутствует) и заканчивают после визита окончания лечения на 87 день (± 3). Пациентов делят на одну из трех групп по исходной eGFR (т.е. eGFR от 30 до 45, от >45 до 60 и от >60 до 75 мл/мин/1,73 м²) и рандомизируют в приблизительном соотношении 1:1:1 для получения 20 мг IW-1973, 40 мг IW-1973 или плацебо в течение приблизительно 12 недель.

Дозирование в дни 1-7 (± 1) проводят BID (дважды в день), утром и вечером; дозирование на 8 день (± 1) и далее проводят QD (один раз в день), 2 таблетки утром. Во время рандомизационного визита в 1 день, пациенты получают свою утреннюю дозу исследуемого лекарственного средства в клинике и проходят оценку безопасности, эффективности и фармакокинетики (ФК), в том числе забор крови и мочи в заранее установленное время. Пациенты остаются в клинике в течение, по меньшей мере, 6 часов после введения дозы и могут покинуть клинику по усмотрению исследователя, соблюдая все процедуры исследования. При визите 1 недели на 8 день (± 1) пациенты возвращаются в клинику и получают свои первые QD дозы исследуемого лекарственного средства в клинике. Пациенты проходят оценку безопасности, эффективности и фармакокинетики, включая сбор крови и мочи в заранее установленное время. Пациенты остаются в клинике в течение, по меньшей мере, 6 часов после введения дозы и могут покинуть клинику по усмотрению исследователя, соблюдая все процедуры исследования. На 4 неделе (день 29 ± 3), 8 неделе (день 57 ± 3) и в конце лечения (день 87 ± 3) пациенты возвращаются в клинику для введения исследуемого лекарственного средства; оценки безопасности, эффективности и фармакокинетики; и изучения снабжения лекарственным средством, если применимо.

Период последующего наблюдения: Период последующего наблюдения начинают сразу после визита окончания лечения и продолжается в течение 28 (± 3) дней. Визит последующего наблюдения 115 день (± 3) пациенты возвращаются в клинику для окончательной оценки исследования.



Критерии остановки:

Если во время исследования сообщается о каких-либо событиях, включенных в таблицу ниже, и они расценены и как связанное с исследуемым лекарственным средством, и как серьезное нежелательное явление, Комитет по мониторингу данных (DMC) инициируют индивидуальные критерии прекращения или проверка, как описано ниже. Включение этих АЕ основано на клиническом опыте с IW-1973, информации о назначении риоцигуата (стимулятор sGC, одобренный FDA) и популяции пациентов для этого исследования.

Категория SAE, связанных с лечением, связанных с исследуемым лекарственным средством	К-во пациентов для начала обзора DMC
Почечная недостаточность (eGFR <15 мл/мин/1,73 м ² ; показан диализ или трансплантация почки)	2
Спонтанное кровотечение (например, кровохарканье, субарахноидальное или субдуральное кровоизлияние гематемезис, гематокезия, кровавая рвота)	2
Симптоматические гипотензивные явления (например, обморок)	2

DMC=Комитет по мониторингу данных; eGFR=расчетная клубочковая скорость фильтрации; SAE=серьезное нежелательное явление

В индивидуальном порядке, пациент прекращает прием исследуемого лекарственного средства, если сообщается об 1 или несколькими SAE из таблицы. По усмотрению исследователя или спонсора, любые АЕ, вызывающие озабоченность, также могут быть основанием для прекращения участия пациента в исследовании. На уровне

исследования, независимый DMC рассматривает данные о безопасности исследования. Комитет рассматривает накопленные данные о нежелательных явлениях и рекомендует продолжать исследование, продолжать с модификацией или прекращать. DMC также необходим для проведения специальной проверки, если SAE относятся к той же категории, которая приведена в таблице выше.

Схемы дозирования:

Изучают две схемы дозирования (см. таблицу ниже, суммирующую схемы дозирования по неделям):

Одну неделю в дозе 10 мг BID, затем по 20 мг QD до конца исследования, т.е. общая суточная доза 20 мг; или

Одну неделю в дозе 20 мг BID, затем по 40 мг QD до конца исследования, т.е. общая суточная доза 40 мг.

Доза	1 неделя, BID дозирование	2-12 недели, QD дозирование
20 мг	одна 10 таблетка IW-1973 перорально	две 10 мг таблетки IW-1973 перорально
40 мг	одна 20 мг таблетка IW-1973 перорально два раза в день	две 20 мг таблетки IW-1973 перорально один раз в день
Плацебо	одна соответствующая таблетка плацебо перорально два раза в день	две соответствующие таблетки плацебо, перорально один раз в день

BID=два раза в день. QD=один раз в день

По усмотрению исследователя, для каждого пациента доза может быть уменьшена наполовину, т.е. от 2 таблеток в день до 1 таблетки в день (утром). Доза каждого пациента может быть уменьшена только один раз и не может быть увеличена после снижения.

Исследуемое лекарственное средство:

Соединение I вводят в количестве, кратном 10 мг пероральной таблетированной дозированной форме (доза 10 мг) или в количестве, кратном 20 мг пероральной таблетированной дозированной форме (доза 40 мг). Плацебо вводят в виде кратного количества соответствующих таблеток плацебо. Соединение I составляют в виде высушенной распылением диспергированного таблетированного состава, как описано в WO 2017095697.

Введение исследуемого лекарственного средства

Пациенты ежедневно получают исследуемое лекарственное средство в течение 90 дней. Общее участие пациентов составляет от 131 до 163 дней, включая периоды скрининга, лечения и последующего наблюдения. В течение 1 недели пациенты получают исследуемое лекарственное средство BID (2х/день), по 1 таблетке утром и по 1 таблетке приблизительно через 12 часов вечером, предпочтительно, приблизительно в одно и то же время каждый день. Начиная с визита на 1 неделе (день 8 ± 1), пациенты принимают исследуемое лекарственное средство QD (1х/день), по 2 таблетки утром, предпочтительно, приблизительно в одно и то же время каждый день. Пациенты проинструктированы принимать исследуемое лекарственное средство с водой, с или без пищи.

Критерии включения:

Пациенты должны соответствовать всем следующим критериям, чтобы иметь право на участие в этом исследовании:

1. Пациент подписал форму информированного согласия (ICF) до выполнения каких-либо процедур, связанных с исследованием.

2. Пациентом является амбулаторный мужчина или женщина в возрасте от 25 до 75 лет при скрининговом визите.

3. Пациент имеет диабет 2 типа, диагностированный практикующим врачом или медсестрой ≥ 6 месяцев до скринингового визита, принимает ≥ 1 сахароснижающего лекарственного средства в течение ≥ 12 недель, предшествующих рандомизационному визиту, и находится на стабильной схеме (т.е. то же лекарственное средство и та же доза) ≥ 1 сахароснижающего лекарственного средства в течение ≥ 28 дней, предшествующих рандомизационному визиту. (Модификация инсулина короткого действия в течение периода скрининга не влияет на соответствие требованиям включения в исследование.)

4. Пациент находится на стабильной схеме (т.е. то же лекарственное средство и та же доза) ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (ACEi) или блокатора рецепторов ангиотензина (ARB) в течение ≥ 28 дней, предшествующих рандомизационному визиту и, как ожидается, остается на своей схеме до визита последующего наблюдения. (Примечание: эти лекарственные средства разрешается модифицировать во время исследования, если это необходимо с медицинской точки зрения.)

5. Если пациент принимает лекарственные средства от гипертензии, схеме (лекарственные средства и дозы) должна быть стабильной в течение ≥ 28 дней, предшествующих рандомизационному визиту, и ожидается, что она останется стабильной до визита последующего наблюдения. (Примечание: во время исследования разрешается модифицировать антигипертензивные лекарственные средства, если это необходимо по медицинским показаниям.)

6. У пациента:

a. Расчетная скорость клубочковой фильтрации (eGFR) от 30 до 75 мл/мин/1,73 м² по уравнению креатинина Рабочей группы по исследованию эпидемиологии хронической болезни почек (CKD-EPI) в скрининговый и исходный визиты.

b. Соотношение альбумина и креатинина в моче (UACR) >200 мг/г и <5000 мг/г при скрининговом и исходном визитах (во время исходного визита, среднее значение двух первых утренних тестов на опорожнение используется для определения соответствия критериям включения в исследование)

c. Сывороточный альбумин $>3,0$ г/дл во время скринингового и исходного визитов

d. Гемоглобин A1c (HbA1c) $\leq 12\%$ во время скринингового и исходного визитов

e. Систолическое давление крови (BP) от 110 до 160 мм рт. ст. на основе 3 измерений автоматическим аппаратом для измерения кровяного давления (АОВР) в положении сидя во время скринингового и исходного визитов.

7. Пациентка должна быть в постменопаузе (отсутствие менструаций в течение ≥ 12 месяцев подряд); хирургически стерильной (т.е. с двусторонней овариэктомией,

гистерэктомией или стерилизацией маточных труб [галстук, зажим, бандаж или ожог]); должна дать согласие на полное воздержание от гетеросексуальных контактов; или, если гетеросексуально активна, должна согласиться на использование 1 из предложенных способов контроля над рождаемостью с даты подписания.

8. Пациент мужского пола должен быть хирургически стерильным путем вазэктомии (выполненной за ≥ 60 дней до скринингового визита или подтвержденной спермограммой), должен дать согласие на полное воздержание от гетеросексуальных контактов, или, если гетеросексуально активен, должен согласиться на использование комбинации из 2 высокоэффективных методов контроля над рождаемостью, начиная со скринингового визита до 60 дней после последней дозы исследуемого лекарственного средства.

9. Пациент должен согласиться не вносить каких-либо существенных изменений в образ жизни (например, диету, физические упражнения), начиная со скринингового визита и до визита последующего наблюдения.

Критерии исключения:

Пациенты, которые соответствуют любому из следующих критериев, не имеют права участвовать в исследовании:

1. У пациента в анамнезе вторичная гипертензия (т.е. стеноз почечной артерии, первичный альдостеронизм или феохромоцитомы).

2. У пациента индекс массы тела (BMI) <20 или >45 кг/м² при скрининговом визите.

3. У пациента повышены ($>1,5$ раза выше верхней границы нормы, определенной лабораторно) уровни аланинаминотрансферазы (АЛТ) или аспартатаминотрансферазы (AST) при скрининговом или исходном визите.

4. У пациента уровень гемоглобина <9 г/дл при скрининговом или исходном визите.

5. У пациента электрокардиограмма (ЭКГ) в 12 отведениях, демонстрирующая тяжелую брадикардию (частота сердечных сокращений <50 ударов в минуту) или QTcF ≥ 450 мс для мужчин или ≥ 470 мс для женщин при скрининговом или исходном визите. (ПРИМЕЧАНИЕ. Если на начальной ЭКГ QTcF превышает предел, ЭКГ повторяют еще 2 раза, и среднее из 3 значений QTcF используют для определения соответствия пациента критериям включения в исследование при скрининговом или исходном визите.)

6. У пациента в анамнезе дисфункция тромбоцитов, гемофилия, болезнь фон Виллебранда, нарушение свертывания крови, другие геморрагические диатезы или значительные не травматические кровотечения, например, из желудочно-кишечного (GI) источника.

7. У пациента печеночная недостаточность, определяемая по шкале Чайлд-Пью А, В, С.

8. У пациента серьезные сопутствующие заболевания (например, злокачественное новообразование, прогрессирующее заболевание печени, легочная гипертензия, легочный фиброз, заболевания легких, требующие дополнительного кислорода) или другие значимые состояния, в том числе клинически значимые отклонения в лабораторных показателях, что,

по мнению исследователя, может ограничить возможность пациента выполнять или участвовать в этом клиническом исследовании; был госпитализирован по поводу сердечно-сосудистых, почечных или метаболических причин за 3 месяца до скринингового визита; или имеет ожидаемую продолжительность жизни менее 1 года.

9. У пациента в анамнезе хроническое заболевание GI, которое, по мнению исследователя, может вызвать значительную мальабсорбцию GI.

10. Пациент с известным не диабетическим заболеванием почек (например, известным поликистозом почек, очаговым сегментарным гломерулосклерозом или FSGS) или нарушением функции почек не диабетической этиологии. Сопутствующий гипертонический нефросклероз на фоне диабетической нефропатии является приемлемым.

11. У пациента ранее был диализ, трансплантация почки или запланированная трансплантация почки. (Предшествующий диализ не включает временный, краткосрочный диализ, показанный при заболевании или во время экстренной госпитализации. Этот «временный» диализ должен происходить > 3 месяца до рандомизации, должен длиться <7 дней, и текущая eGFR должна быть стабильной и в приемлемом диапазоне [>30 мл/мин/ $1,73$ м²].)

12. У пациента имеется клинически активная, симптоматическая или нестабильная болезнь коронарной артерии или сердца в течение за 3 месяца до скринингового визита, определяемая как 1 из следующего: а. Госпитализация по поводу инфаркта миокарда (МИ), нестабильной стенокардии или сердечной недостаточности. б. Впервые возникшая стенокардия с положительным функциональным исследованием или коронарной ангиограммой, выявляющей стеноз. с. Процедура коронарной реваскуляризации.

13. Пациент имеет задокументированный анамнез сердечной недостаточности класса III или IV по Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA). Предыдущее краткое/временное присвоение класса III или IV по NYHA не является исключаящим, при условии, что на момент рандомизации статус соответствует классу II или выше и является стабильным без ухудшения до более тяжелого класса в течение ≥ 3 месяцев.

14. Пациент имеет положительную панель гепатита (поверхностный антиген гепатита B [HBsAg] и вирус антигепатита C [HCV]) или антитела к вирусу иммунодефицита человека (HIV) во время скринингового визита.

15. У пациента в анамнезе имеется вирусная или бактериальная инфекция в течение 4 недель после скринингового визита.

16. Пациент перенес операцию под общей анестезией за 12 недель до скринингового визита или у него имеется проводимое по расписанию или запланированное хирургическое вмешательство с общей анестезией во время исследования.

17. Больной в анамнезе страдал активным алкоголизмом или наркоманией в течение года до скринингового визита или во время скринингового визита, имеет положительный результат проверки на наркотики, не прописанные законно.

18. Больной принимает специфические ингибиторы фосфодиэстеразы 5 (PDE5), неспецифические ингибиторы PDE5 (включая дипиридамола и теофиллин), любые добавки

для лечения эректильной дисфункции, риоцигуат или нитраты или доноры оксида азота (NO) в любой форме. Эти лекарственные средства и добавки запрещены за 7 дней до рандомизации и на протяжении всего исследования.

Пациент принимает сильные ингибиторы цитохрома P450 3A (CYP3A), примеры которых включают: азольные противогрибковые лекарственные средства, макролидные антибиотики, ингибиторы протеазы и дилтиазем. Эти лекарственные средства и чрезмерное употребление грейпфрута запрещено за 14 дней до рандомизации и на протяжении всего исследования.

19. Пациентка, желающая забеременеть и/или планирующая стать донором яйцеклетки или собрать яйцеклетки для текущего или будущего экстракорпорального оплодотворения во время исследования и в течение, по меньшей мере, 60 дней после последней дозы исследуемого лекарственного средства.

20. Пациент мужского пола, не желающий воздерживаться от донорства спермы во время исследования и в течение, по меньшей мере, 60 дней после последней дозы исследуемого лекарственного средства.

21. У пациента в анамнезе клинически значимая гиперчувствительность или аллергия на любой из не активных ингредиентов, содержащихся в активных лекарственных средствах или плацебо.

22. Пациент ранее получал соединение I в рамках исследования или получал исследуемое лекарственное средство в течение 30 дней или 5 периодов полувыведения исследуемого лекарственного средства (в зависимости от того, что дольше) до скринингового визита или планирует получать другое исследуемое лекарственное средство в любое время во время исследования.

23. Пациентка беременна или кормит грудью во время скринингового визита. Кормление грудью запрещено, начиная со скринингового визита до визита последующего наблюдения.

24. Пациент не сможет придерживаться схемы оценки исследования или, по клиническому мнению исследователя, пациент по другим причинам не подходит для исследования.

Изучение популяции/демографии

156 пациентов включены в это исследование, 54 получают плацебо, 50 получают общую пероральную суточную дозу 20 мг и 52 получают общую пероральную суточную дозу 40 мг. В целом, от 81% до 94% пациентов завершают исследование в зависимости от группы. Средний возраст пациентов, получающих лекарственное средство, составляет 66 лет. Около 65% пациентов, получающих лекарственное средство, являются мужчинами. Около 70% пациентов, получающих лекарственное средство, являются белыми, и 30% являются черными. Около 60% белых пациентов являются выходцами из Латинской Америки. Медиана BMI пациентов, получающих лекарственное средство, составляет 32,5.

В приведенной ниже таблице 1 представлены данные об исследуемой популяции в разбивке по расе, этнической принадлежности, BMI и весу. Исследуемая популяция

включает значительное количество чернокожих/афроамериканцев, популяции, которая непропорционально больше страдает от сахарного диабета 2 типа и нефропатии по сравнению с общей популяцией. Также было значительное представительство латиноамериканских участников. Популяция имеет средний возраст в середине 60, преимущественно включает мужчин, и имеет средний ВМІ ниже 30, характеристики, типовые для более крупной популяции DKD и других исследований фазы 2 по этому показанию.

Таблица 1: Демографические данные (популяция ИТТ): сбалансированы по группам

Переменная	Подгруппа	Плацебо (N=54)	PRL 20 мг (N=50)	PRL 40 мг (N=52)	Комбинированный PRL (N=102)
Возраст (лет), медиана		66	65	66	66
Пол, n (% мужчин)		37 (69%)	34 (68%)	32 (62%)	66 (65%)
Раса, n (%)	Белые	41 (76%)	33 (66%)	37 (71%)	70 (69%)
	Черные	10 (19%)	13 (26%)	14 (27%)	27 (27%)
	Другие	3 (6%)	4 (8%)	1 (2%)	5 (5%)
Этническая принадлежность, n (%)	Латиноамериканец	25 (46%)	30 (60%)	30 (58%)	60 (59%)
	Не латиноамериканец	29 (54%)	20 (40%)	22 (43%)	42 (41%)
Вес (кг), средний		93,4	90,1	94,9	92,1
ВМІ (кг/м ²), медиана		32,1	32,1	33,6	32,5

ВМІ=индекс массы тела; PRL=пралицигуат.

Остальные исходные демографические характеристики популяции, участвующей в исследовании, представлены в таблице ниже:

Переменная*	Плацебо (N=54)	PRL 20 мг (N=50)	PRL 40 мг (N=52)	Комбинированный PRL
UACR (г/кг)	1302	1043 (839)	1100 (891)	1072 (862)
eGFR (мл/мин/1,73 м ²)	49,8 (13,6)	49,6 (14,2)	50,7 (14,5)	50,2 (14,3)
% 30-45	46%	46%	43%	44%
% >45-60	39%	42%	46%	44%
% >60-75	15%	12%	12%	12%
Глюкоза плазмы натощак (мг/дл)	150 (53)	160 (62)	167 (83)	164 (73)

НВА1с (%)	7,6 (1,4)	7,9 (1,4)	7,9 (1,2)	7,9 (1,3)
Систолическое кровяное давление (мм рт. ст.)	143,0	138,3	142,8	140,6(13,5)
Среднее кровяное давление (мм рт. ст.)	100,6	96,8 (9,0)	101,1 (9,1)	99,0 (9,3)
Частота сердечных сокращений (уд/мин)	74,4 (10,8)	73,3 (11,0)	75,8 (10,5)	74,6 (10,8)

* Все значения являются средними (СО), если не указано иное. Кровяное давление, частота сердечных сокращений по 24-часовому АВРМ

**PRL=пралицигуат

Сопутствующие лекарственные средства/комбинированная терапия

На исходном уровне, в соответствии с протоколом, все участники получают стабильную схему ACEi или ARB и, по меньшей мере, 1 сахароснижающее лекарственное средство. Кроме того, большинство участников также получают стабильные медицинские схемы для контроля кровяного давления и липидов в соответствии с текущими стандартами лечения. Эти участники представляют реально существующую популяцию с >71% участников, получающих ≥ 5 из этих стандартных лекарственных средств. В таблице ниже представлены краткие сведения о сопутствующих лекарственных средствах, которые пациенты принимали на исходном уровне:

Сопутствующие лекарственные средства на исходном уровне

Сахароснижающие лекарственные средства		Сердечно-сосудистые лекарственные средства	
Лекарственное средство/класс	Исходное использование (в целом)	Лекарственное средство/класс	Исходное использование (в целом)
Инсулин	64%	ACE/ARB	100%; критерий приемлемости
Метформин	42%	Статины	75%
Сульфонилмочевин ы	26%	Блокаторы кальциевых каналов	52%
Агонисты GLP1	15%	Диуретики	39%
Ингибиторы DPP4	14%	Бета-блокаторы	53%
Ингибиторы SGLT2	7%	Альфа-блокаторы	30%
Тиазолидиндионы	5%	Ингибиторы тромбоцитов	60%

ACE=ангиотензин-превращающий фермент; ARB=блокатор рецепторов ангиотензина II; DPP4=дипептидилпептидаза 4 ; GLP1=пептид гликогеновой линии 1; SGLT2=котранспортер натрия глюкозы 2.

Основные оценки/результаты

А) Популяция с намерением лечиться (ITT)

Первичная конечная точка эффективности:

Что касается первичной конечной точки эффективности, то пралицигуат имеет тенденцию к снижению UACR в течение 12 недель со снижением на 28% по сравнению с исходным уровнем в комбинированных группах пралицигуата и на 15% с поправкой на плацебо по сравнению с исходным уровнем. Тенденция по сравнению с плацебо не достигла статистической значимости. Аналогичное снижение UACR наблюдают в группах, принимающих 20 и 40 мг пралицигуата. Влияние на альбуминурию, измеренное по изменениям UACR, обобщено в таблице ниже (объединенные результаты недель 8 и 12):

Переменная исхода Первичная: недели 8 и 12	РВО	PRL 20 мг	PRL 40 мг	Комбинированный PRL
Среднее геометрическое внутри группы % изменения UACR от исходного уровня (90% доверительный интервал)	-14,8% (-27, +0,4)	-28,4% (-39, -15)	-27,3% (-39, -13)	-27,8% (-36, -18)
Среднее геометрическое между группами PRL и РВО % изменения UACR от исходного уровня (90% доверительный интервал)		-16,0% (-33, +6)	-14,6% (-33, +8)	-15,3% (-31, +4)
Р Значение изменения от РВО		0,214	0,272	0,174

В таблице ниже представлены результаты изменений на 12-й неделе:

Переменная исхода неделя 12	РВО	PRL 20 мг	PRL 40 мг	Комбинированный PRL
Среднее геометрическое внутри группы % изменения UACR от исходного уровня (90% доверительный интервал)	-14,8% (-31, +6)	-35,2% (-48, -19)	-26,4% (-42, -7)	-30,9% (-41, -19)
Среднее геометрическое между группами PRL и РВО % изменения UACR от исходного уровня (90% доверительный интервал)		-23,9% (-44, +3)	-13,6% (-37, +18)	-18,9% (-38, +6)
Р Значение изменения от РВО		0,141	0,446	0,196

На ФИГ. 1А и 1В показаны результаты первичного измерения эффективности исхода (изменение UACR) в двух популяциях: на ФИГ. 1А показаны результаты для подгруппы пациентов с eGFR от 30 до 45 мл/мин/1,73 м², и на ФИГ. 1В показаны результаты для всех пациентов. Как видно из сравнения двух показателей, на 12 неделе у группы пациентов с более низким уровнем eGFR (т.е. у пациентов с более выраженным нарушением функции почек) наблюдается более выраженный эффект как по сравнению с исходным уровнем, так и по сравнению с плацебо.

Другие подгруппы популяции показали тенденции к улучшению ответа в анализе пациентов с клиническим ответом, включая: мужчин, пациентов не испаноязычной этнической принадлежности, пациентов с ВМІ <30 и пациентов со средним кровяным давлением (МАР) ниже медианы для конкретной когорты.

Кровяное давление/гемодинамические эффекты:

Лечение пралицигуатом связано со стойким снижением среднего 24-часового кровяного давления через 12 недель лечения. Среднее изменение МАР в диапазоне от -3,2 до -4,0 мм рт. ст. по сравнению с плацебо наблюдается для разных когорт в этом исследовании. Среднее изменение систолического кровяного давления между -4,0 и -4,4 мм рт. ст. наблюдается для разных когорт в этом исследовании. Эти различия были статистически значимыми. Эти результаты сведены в две таблицы ниже:

Переменная исхода Среднее артериальное ВР (24- часа АВРМ)	РВО	PRL 20 мг	PRL 40 мг	Комбинированный PRL
Исходные средние значения (мм рт. ст.)	101	96	100	98
Среднее изменение LS внутри группы от исходного 24-часового МАР на 12 неделе (90% доверительный интервал)	0,345 (-1,6, 2,3)	-3,62 (-5,7, -1,6)	-3,23 (-5,4, -1,3)	-3,43 (-5,0, -1,8)
Среднее изменение LS между группами PRL и РВО 24-часового МАР от исходного уровня на 12 неделе (90% доверительный интервал)		-3,96 (-6,7, -1,3)	-3,58 (-6,33, -0,83)	-3,77 (-6,09, -1,45)
Р Значение изменения от РВО		0,016	0,033	0,008
Переменная исхода Систолическое ВР (24-часа АВРМ)	РВО	PRL 20 мг	PRL 40 мг	Комбинированный PRL
Исходные средние значения (мм рт. ст.)	144	137	141	139
Среднее изменение LS внутри группы от исходного 24-часового SBR на 12 неделе (90% доверительный интервал)	-0,12 (-2,9, 2,7)	-4,18 (-7,1, -1,2)	-4,41 (-7,6, -1,3)	-4,30 (-6,6, -2,0)
Среднее изменение LS между группами PRL и РВО 24-часового SBR от исходного уровня на 12 неделе (90% доверительный интервал)		-4,06 (-7,9, -0,2)	-4,29 (-8,2, -0,34)	-4,17 (-7,5, -0,84)

Р Значение изменения от РВО		0,083	0,075	0,040

Анализ опосредования позволяет предположить, что около 2/3 или более эффекта, наблюдаемого для UACR, не зависят от изменений кровяного давления и не могут быть им объяснены.

Метаболические результаты:

В этом испытании наблюдается улучшение нескольких метаболических параметров. Лечение пралицигуатом в течение 12 недель ассоциировано со снижением среднего уровня HbA1c ~0,3% по сравнению с плацебо, что свидетельствует об улучшении гликемического контроля у пациентов с диабетом 2 типа и диабетической болезнью почек. Лечение пралицигуатом также ассоциировано с умеренным снижением среднего уровня холестерина в сыворотке и холестерина LDL в течение 12 недель, по сравнению с плацебо. Общие положительные метаболические результаты включают снижение уровня глюкозы в плазме натощак, снижение HbA1C, снижение общего холестерина в сыворотке и холестерина LDL в сыворотке. Эти результаты сведены в следующие таблицы:

Переменная исхода Глюкоза плазмы натощак	РВО	PRL 20 мг	PRL 40 мг	Комбинированный PRL
Исходные средние значения	135	148	164	153
Среднее изменение LS внутри группы от исходного на 12 неделе <i>(90% доверительный интервал)</i>	3,77 (-9,2, 16,7)	6,09 (-7,1, 19,2)	-14,4 (-28,4, -0,38)	-4,1 (-14,1, 5,7)
Среднее изменение LS между группами PRL и РВО от исходного уровня на 12 неделе <i>(90% доверительный интервал)</i>		2,3 (-15,6, 20,2)	-18,2 (-36,7, 0,4)	-7,9 (-23,6, 7,8)
Р Значение изменения от РВО		0,83	0,11	0,41
Переменная исхода Гемоглобин А1с	РВО	PRL 20 мг	PRL 40 мг	Комбинированный PRL
Исходные средние значения (%)	7,00	7,500	7,85	7,50
Среднее изменение LS внутри группы от исходного на 12 неделе <i>(90% доверительный интервал)</i>	-0,08 (-0,27, 0,12)	-0,26 (-0,51, -0,11)	-0,38 (-0,59, -0,18)	-0,34 (-0,49, -0,20)

Среднее изменение LS между группами PRL и PBO от исходного уровня на 12 неделе (90% доверительный интервал)		-0,23 (-0,50, +0,04)	-0,30 (-0,58, -0,03)	-0,27 (-0,50, -0,03)
P Значение изменения от PBO		0,161	0,071	0,062
Переменная исхода Холестерин сыворотки	PBO	PRL 20 мг	PRL 40 мг	Комбинированный PRL
Исходные средние значения (мг/дл)	162	179	162	171
Среднее изменение LS внутри группы от исходного на 12 неделе (90% доверительный интервал)	4,4 (-3,3, 12,0)	-7,8 (-15,8, +0,2)	-3,7 (-11,9, 4,5)	-5,8 (-11,7, +0,3)
Среднее изменение LS между группами PRL и PBO от исходного уровня на 12 неделе (90% доверительный интервал)		-12,1 (-22,7, -1,6)	-8,1 (-18,7, +2,6)	-10,1 (-19,2, -1,0)
P Значение изменения от PBO		0,059	0,215	0,069
Переменная исхода Холестерин LDL сыворотки	PBO	PRL 20 мг	PRL 40 мг	Комбинированный PRL
Исходные средние значения (мг/дл)	81,0	94,9	83,5	89,6
Среднее изменение LS внутри группы от исходного на 12 неделе (90% доверительный интервал)	2,9 (-3,5, 9,3)	-6,0 (-12,4, +0,5)	-3,3 (-10,1, 3,5)	-4,6 (-9,5, +0,3)
Среднее изменение LS между группами PRL и PBO от исходного уровня на 12 неделе (90% доверительный интервал)		-8,9 (-17,5, -0,2)	-6,2 (-15,1, 2,7)	-7,5 (-15,1, +0,5)
P Значение изменения от PBO		0,093	0,253	0,102

В) Идентификация популяции mITT

Во время обычной проверки данных 1 место (с 23 рандомизированными участниками исследования) отмечено множественными аномалиями.

Во-первых, как заранее определено в Плане статистического анализа (SAP), значения BQL (ниже уровня количественного определения) для прапицигуата в плазме на

8 и 12 неделе у участников, получавших прапицигуат, отмечают как серьезные отклонения от протокола; это место было отмечено как имеющее наибольшее количество таких случаев.

Во-вторых, во время проверки данных, проверка взаимодействия между лечением, посещением и географическим регионом показала, что юго-восточный регион США отделен от остальных регионов, и, кроме того, это региональное различие полностью обусловлено данными из этого места.

В-третьих, во время проверки качества исходных данных отмечено увеличение изменчивости данных при более поздних визитах исследования; дальнейшее исследование показало, что это место внесло основной вклад в эту изменчивость.

У участников из этого места имеют невероятную частоту пациентов с высоким клиническим ответом. Всего в исследовании имеется 13 пациентов с высоким клиническим ответом. Из этих 13 пациентов с высоким клиническим ответом, 9 были из этого сайта - 6 из них получают прапицигуат, но только 2 имеют ожидаемые концентрации лекарственного средства. Напротив, 4 других пациента с высоким клиническим ответом были из оставшихся 42 мест в исследовании. Вероятность того, что такая непропорциональная встречаемость пациентов с высоким клиническим ответом может случайно возникнуть среди 23 участников места, составляет менее 1 на 10000.

На основании гораздо большей, чем ожидалось, доле пациентов с высоким клиническим ответом в этом месте, в комбинации с небольшой концентрацией лекарственного средства в плазме или его отсутствием, считается, что анализы, основанные на популяции ITT с удалением участников этого места - в настоящем документе именуемой популяцией mITT (или модифицированной популяцией с намерением лечения) - дают более точную оценку эффектов прапицигуата в этом исследовании. Анализ популяции mITT или ITT показывает снижение UACR и улучшение основных сердечно-сосудистых факторов риска.

UACR: средняя доля изменения по сравнению с исходным уровнем за 8 и 12 недель (популяция mITT и популяция ITT)

Первичный анализ эффективности средней доли изменения UACR по сравнению с исходным уровнем за 8 и 12 недель обобщен для популяций mITT и ITT в таблице ниже. В популяции mITT, средняя доля снижения с поправкой на плацебо по сравнению с исходным уровнем для групп комбинированного лечения прапицигуатом, составила 20% при номинальном р значении 0,030. В популяции ITT средняя доля снижения с поправкой на плацебо для групп комбинированного лечения прапицигуатом составила 15% с р-значением 0,174.

UACR	Популяция mITT			Популяция ITT				
Средний % CFB на 8 и 12	Плацебо N=46	PRL 20 мг N=41	PRL 40 мг N=46	PRL Комбини рованный	Плацебо N=54	PRL 20 мг N=50	PRL 40 мг N=52	PRL Комбини рованный

неделе				N=87				N=102
Внутри группы (90% ДИ)	-4,2% (-16,7, 10,1)	-18,4% (-29,5, -5,6)	-28,3% (-38,2, -16,7)	-23,5% (-31,2, -14,8)	-14,8% (-27,7, 0,4)	-28,4% (-39,4, 15,3)	-27,3% (-39,2, 13,1)	-27,8% (-36,3, 18,3)
С поправкой на плацебо (90% ДИ)		-14,8% (-30,0, 3,8)	-25,1% (-38,6, -8,6)	-20,1% (-32,6, -5,3)		-16,0% (-33,3, 5,8)	-14,6% (-32,7, 8,3)	-15,3% (-30,7, 3,6)
Номинальное р-значение		0,182	0,017	0,030		0,2142	0,2718	0,1736

Данные анализируют с использованием анализа MMRM с изменением по сравнению с исходным уровнем log-трансформированного UACR в качестве переменной ответа, лечения, визита, взаимодействия между лечением и визитом и исходной страты eGFR (с использованием фактической страты на основе лабораторных значений eGFR, а не информации из IRT) в виде фиксированных эффектов, исходного log-преобразованного UACR и исходного MAP в виде ковариатов, и неструктурированных как структура вариации-ковариации. Изменение среднего геометрического LS (%) и соответствующие доверительные интервалы получают как $100 * [\exp(\text{среднее изменение LS}) - 1]$. СФВ=изменение от исходного уровня; ДИ=доверительный интервал; MMRM= повторные измерения модели смешанных эффектов; PRL=пралицигуат; UACR=отношение альбумина к креатинину в моче.

UACR: средняя доля изменения по сравнению с исходным уровнем на 12 неделе (популяция mITT)

Для UACR на неделе 12 средняя доля снижения с поправкой на плацебо для групп комбинированного лечения пралицигуатом составила 23% при номинальном р-значении 0,07. См. таблицу ниже.

UACR: среднее CFB на 8 и 12 неделе	Плацебо N=46	PRL 20 мг N=41	PRL 40 мг N=46	PRL комбинирован ный N=87
Внутри группы (90% ДИ)	-4,1% (-20,6, 15,7)	-24,7% (-38,2, -8,3)	-27,4% (-40,8, -10,9)	-26,1% (-36,0, -14,6)
С поправкой на плацебо (90% ДИ)		-21,5% (-40,0, 2,8)	-24,2% (-43,4, -0,4)	-22,9% (-38,9, -2,6)
Номинальное р- значение		0,14	0,10	0,07

Данные анализируют с использованием анализа MMRM с изменением по сравнению с исходным уровнем log-трансформированного UACR в качестве переменной ответа, лечения, визита, взаимодействия между лечением и визитом и исходной страты eGFR в виде фиксированных эффектов, исходного log-преобразованного UACR и исходного MAP в виде ковариатов, и неструктурированных как структура вариации-ковариации. Изменение среднего геометрического (%) и соответствующие доверительные интервалы получают как $100 * [\exp(\text{среднее изменение LS}) - 1]$. CFB=изменение от исходного уровня; ДИ=доверительный интервал; MMRM= повторные измерения модели смешанных эффектов; PRL=пралицигуат; UACR=отношение альбумина к креатинину в моче.

Одна подгруппа, представляющая особый интерес, представляет собой пациентов со значительно сниженной eGFR, поскольку эти пациенты подвержены большему риску прогрессирования до ESRD. Определяют среднюю долю изменения UACR по сравнению с исходным уровнем за 12-недельный период лечения для участников mITT-популяции, разделенной по исходному уровню eGFR. У участников с более выраженным (eGFR 30-45 мл/мин/1,73 м²) и менее выраженным (eGFR >45 мл/мин/1,73 м²) снижением eGFR имеется значимое среднее снижение UACR по сравнению с исходным уровнем. Интересно, что величина среднего снижения с поправкой на плацебо (30-40%) выше у участников с большей степенью почечной недостаточности на исходном уровне, что позволяет предположить, что пралицигуат может обеспечить значимую клиническую пользу даже на более поздних стадиях DKD. Важно отметить, что пралицигуат метаболизируется в печени с незначительной почечной экскрецией; это отсутствие почечного метаболизма может быть особенно полезным для этой подгруппы пациентов с DKD.

Из анализа опосредования установлено, что для популяции mITT, только от 4 до 17% общего эффекта лечения на изменение UACR опосредовано изменением систолического кровяного давления. Аналогично, для популяции ITT только от 8 до 25% общего изменения UACR опосредовано изменением систолического кровяного давления. При использовании

минимального систолического кровяного давления на манжете на 12 неделе в качестве медиатора, более распространенного, но менее полного измерения кровяного давления, только 3% общего изменения UACR опосредовано изменением SBP.

Метаболические результаты

Стойкое снижение уровня холестерина и холестерина LDL с поправкой на плацебо также отмечено для обеих групп, получавших пралицигуат, в популяции mITT. Примечательно, что эти улучшения стали очевидны, когда примерно 75% участников исследования принимают стандартные схемы лечения для снижения уровня липидов, и имеют средний исходный уровень общего холестерина <170 мг/дл.

Таблица 2: Холестерин и холестерин LDL: среднее значение LS (90% ДИ) изменение по сравнению с исходным уровнем на 12 неделе (популяция mITT)

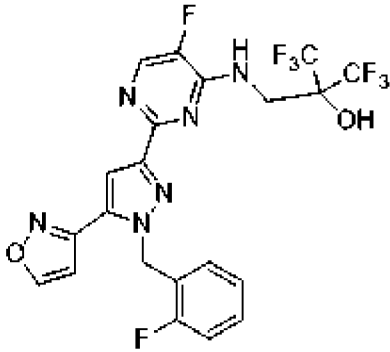
Параметр	Статистика	Плацебо N=46	PRL 20 мг N=41	PRL 40 мг N=46	Комбинированный PRL N=87
Холестерин (мг/дл)					
Исходный уровень	Медиана	150	169	159,5	
	25, 75 перцентиль	128, 185	145,5, 169	133, 185	
Результат анализа	Среднее изменение LS внутри группы (90% ДИ)	2,5 (-5,8, 10,8)	-10,6 (-19,5, - 1,7)	-4,8 (-13,6, 4,1)	-7,7 (-14,2, -1,2)
	Плацебо- скорректированно е среднее изменение LS (90% ДИ)		-13,1 (-24,8, - 1,4)	-7,5 (-18,9, 4,3)	-10,2 (-20,2, -0,2)
	Номинальное р- значение		0,07	0,30	0,09
Холестерин LDL (мг/дл)					
Исходный уровень	Медиана	70	86	79,5	
	25, 75 перцентиль	55, 100	67, 122	56, 111	
Результат анализа	Среднее изменение LS внутри группы (90% ДИ)	4,6 (-2,7, 11,9)	-8,8 (-16,3, - 1,3)	-4,9 (-12,6 2,7)	-6,9 (-12,5, -1,2)

	Среднее изменение LS, скорректированное на плацебо (90% ДИ)		-13,4 (-23,4, -3,4)	-9,5 (-19,6, 0,6)	-11,4 (-20,1, -2,8)
	Номинальное р-значение		0,03	0,12	0,03

ДИ=доверительный интервал; PRL=пращицигуат.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения диабетической нефропатии (DN) у пациента-человека, нуждающегося в этом, путем введения указанному пациенту общей пероральной суточной дозы от 10 до 40 мг соединения I:



2. Способ по п.1, отличающийся тем, что способ снижает отношение креатинина к альбумину в моче (UACR) пациента.

3. Способ по п.1 или 2, отличающийся тем, что способ снижает кровяное давление у пациента.

4. Способ по п.3, отличающийся тем, что способ снижает среднее кровяное давление (MAP) пациента.

5. Способ по п.3 или 4, отличающийся тем, что способ снижает систолическое кровяное давление пациента.

6. Способ по п.1 или 2, отличающийся тем, что способ не приводит к значительному снижению кровяного давления у пациента.

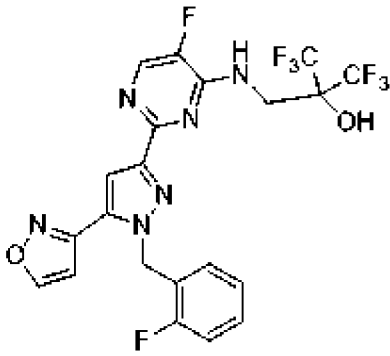
7. Способ по любому из пп.1-6, отличающийся тем, что способ улучшает один или несколько метаболических параметров у пациента.

8. Способ по п.7, отличающийся тем, что один или несколько метаболических параметров выбраны из уровня глюкозы в плазме натощак, гемоглобина A1c (HbA1c), инсулина в плазме натощак, HOMA-IR, общего холестерина в сыворотке и холестерина LDL.

9. Способ по любому из пп.1-8, отличающийся тем, что способ снижает риск сердечно-сосудистых событий у пациента.

10. Способ по любому из пп. 1-8, отличающийся тем, что способ улучшает метаболические результаты у пациента.

11. Способ улучшения альбуминурии у пациента-человека с диабетом, нуждающегося в этом, путем введения указанному пациенту общей пероральной суточной дозы от 10 до 40 мг соединения I:



12. Способ по п.11, отличающийся тем, что способ снижает отношение креатинина к альбумину в моче (UACR) пациента.

13. Способ по п.11, отличающийся тем, что способ не приводит к значительному снижению кровяного давления у пациента.

14. Способ по пп.11, 12 или 13, отличающийся тем, что пациент имеет значение eGFR от 30 до 45 мл/мин/1,73 м² в начале лечения.

15. Способ по пп.11, 12 или 13, отличающийся тем, что пациент имеет значение eGFR от 45 до 60 мл/мин/1,73 м² в начале лечения.

16. Способ по любому из пп.11-15, отличающийся тем, что пациент принимает ингибитор GLP-1 для контроля гликемии.

17. Способ по любому из пп.1-16, отличающийся тем, что способ сохраняет функцию почек у пациента.

18. Способ по любому из пп.1-17, отличающийся тем, что способ задерживает или предотвращает клиническое ухудшение состояния пациента.

19. Способ по любому из пп.1-18, отличающийся тем, что способ увеличивает выживаемость пациента.

20. Способ по любому из пп. 1-19, отличающийся тем, что указанному пациенту вводят пероральную суточную дозу от 10 мг до 20 мг соединения I.

21. Способ по любому из пп.1-19, отличающийся тем, что указанному пациенту вводят общую пероральную суточную дозу от 20 мг до 40 мг соединения I.

22. Способ по любому из пп.1-19, отличающийся тем, что указанному пациенту вводят общую пероральную суточную дозу от 15 мг до 30 мг соединения I.

23. Способ по любому из пп.1-19, отличающийся тем, что указанному пациенту вводят общую пероральную суточную дозу от 20 мг до 30 мг соединения I.

24. Способ по любому из пп.1-19, отличающийся тем, что указанному пациенту вводят пероральную суточную дозу от 30 мг до 40 мг соединения I.

25. Способ по любому из пп.1-19, отличающийся тем, что пациенту вводят однократно перорально суточную дозу 10 мг соединения I.

26. Способ по любому из пп.1-19, отличающийся тем, что пациенту вводят однократную пероральную суточную дозу 15 мг соединения I.

27. Способ по любому из пп.1-19, отличающийся тем, что пациенту вводят однократную пероральную суточную дозу 20 мг соединения I.

28. Способ по любому из пп.1-19, отличающийся тем, что пациенту вводят однократно перорально суточную дозу 25 мг соединения I.

29. Способ по любому из пп.1-19, отличающийся тем, что пациенту вводят однократно перорально суточную дозу 30 мг соединения I.

30. Способ по любому из пп. 1-19, отличающийся тем, что пациенту вводят однократно перорально суточную дозу 40 мг соединения I.

31. Способ по любому из пп.1-19, отличающийся тем, что пациенту вводят перорально дозу 5 мг соединения I два раза в день.

32. Способ по п.31, включающий введение пациенту первой пероральной дозы 5 мг соединения I и второй пероральной дозы 5 мг соединения I, где первая доза и вторая доза разделены периодом от 5 часов до 15 часов.

33. Способ по любому из пп.1-19, отличающийся тем, что пациенту вводят перорально дозу 7,5 мг соединения I два раза в день.

34. Способ по п.33, включающий введение пациенту первой пероральной дозы 7,5 мг Соединения I и второй пероральной дозы 7,5 мг соединения I, где первая доза и вторая доза разделены периодом от 5 часов до 15 часов.

35. Способ по любому из пп.1-19, отличающийся тем, что пациенту вводят перорально дозу 10 мг соединения I два раза в день.

36. Способ по п.35, включающий введение пациенту первой пероральной дозы 10 мг Соединения I и второй пероральной дозы 10 мг соединения I, где первая доза и вторая доза разделены периодом от 5 часов до 15 часов.

37. Способ по любому из пп.1-19, где пациенту вводят перорально дозу 12,5 мг соединения I два раза в день.

38. Способ по п.37, включающий введение пациенту первой пероральной дозы 12,5 мг соединения I и второй пероральной дозы 12,5 мг соединения I, где первая доза и вторая доза разделены периодом от 5 часов до 15 часов.

39. Способ по любому из пп.1-19, отличающийся тем, что пациенту вводят перорально дозу 15 мг соединения I два раза в день.

40. Способ по п.39, включающий введение пациенту первой пероральной дозы 15 мг соединения I и второй пероральной дозы 15 мг соединения I, где первая доза и вторая доза разделены периодом от 5 часов до 15 часов.

41. Способ по любому из пп.1-19, отличающийся тем, что пациенту вводят перорально дозу 20 мг соединения I два раза в день.

42. Способ по п.41, включающий введение пациенту первой пероральной дозы 20 мг соединения I и второй пероральной дозы 20 мг соединения I, где первая доза и вторая доза разделены периодом от 5 часов до 15 часов.

43. Способ по любому из пп.1-19, включающий введение пациенту начальной пероральной дозы от 5 до 20 мг два раза в день в течение периода от 7 до 14 дней; и последующее введение пациенту поддерживающей дозы от 10 мг до 40 мг один раз в день.

44. Способ по п.43, включающий введение пациенту начальной пероральной дозы 5

мг два раза в день в течение периода от 7 до 14 дней; и последующее введение пациенту поддерживающей дозы 10 мг один раз в день.

45. Способ по п.43, включающий введение пациенту начальной пероральной дозы 7,5 мг два раза в день в течение периода от 7 до 14 дней; и последующее введение пациенту поддерживающей дозы 15 мг один раз в день.

46. Способ по п.43, включающий введение пациенту начальной пероральной дозы 10 мг два раза в день в течение периода от 7 до 14 дней; и последующее введение пациенту поддерживающей дозы 20 мг один раз в день.

47. Способ по п.43, включающий введение пациенту начальной пероральной дозы 12,5 мг два раза в день в течение периода от 7 до 14 дней; и последующее введение пациенту поддерживающей дозы 25 мг один раз в день.

48. Способ по п.43, включающий введение пациенту начальной пероральной дозы 15 мг два раза в день в течение периода от 7 до 14 дней; и последующее введение пациенту поддерживающей дозы 30 мг один раз в день.

49. Способ по п.43, включающий введение пациенту начальной пероральной дозы 20 мг два раза в день в течение периода от 7 до 14 дней; и последующее введение пациенту поддерживающей дозы 40 мг один раз в день.

50. Способ по любому из пп.1-49, дополнительно включающий введение пациенту одного или нескольких антигипертензивных лекарственных средств.

51. Способ по п.50, где одно или несколько антигипертензивных лекарственных средств независимо выбраны из ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (ACE), блокатора рецепторов ангиотензина II (ARB), диуретика, блокатора кальциевых каналов, бета-блокатора, сосудорасширяющего средства, агента центрального действия и антагониста альдостерона.

52. Способ по п.51, отличающийся тем, что по меньшей мере, одно из антигипертензивных лекарственных средств представляет собой ингибитор ангиотензин-превращающего фермента (ACE) или блокатор рецептора ангиотензина II (ARB).

53. Способ по п.52, отличающийся тем, что, по меньшей мере, одно антигипертензивное лекарственное средство выбрано из группы, состоящей из лизиноприла, комбинации лизиноприла и гидрохлоротиазида, эналаприла и лозартана.

54. Способ по п.51, отличающийся тем, что, по меньшей мере, одно из антигипертензивных лекарственных средств представляет собой диуретик.

55. Способ по п.54, отличающийся тем, что диуретик выбран из хлорталидона и гидрохлоротиазида.

56. Способ по п. 50, дополнительно включающий введение пациенту двух или нескольких антигипертензивных лекарственных средств, отличающийся тем, что по меньшей мере, одно из антигипертензивных лекарственных средств выбрано из ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (ACE) и блокатора рецептора ангиотензина II (ARB), и, по меньшей мере одно из антигипертензивных лекарственных средств является диуретиком.

57. Способ по п.56, отличающийся тем, что диуретик выбран из хлорталидона и гидрохлоротиазида.

58. Способ по любому из пп.1-57, дополнительно включающий введение пациенту одного или нескольких лекарственных средств, снижающих уровень глюкозы в крови.

59. Способ по п.58, отличающийся тем, что одно или несколько лекарственных средств, снижающих уровень глюкозы в крови, независимо выбрано из бигуанида, агониста рецептора GLP-1, ингибитора SGLT2 (отдельно или в комбинации с ингибитором SGLT1) и инсулинотерапии.

60. Способ по п.59, отличающийся тем, что по меньшей мере одно из лекарственных средств, снижающих уровень глюкозы в крови, представляет собой агонист рецептора GLP-1.

61. Способ по п.60, отличающийся тем, что агонист рецептора GLP-1 представляет собой семаглутид.

62. Способ по п.61, отличающийся тем, что агонист рецептора GLP-1 представляет собой пероральный семаглутид.

63. Способ по п. 58, отличающийся тем, что одно или несколько лекарственных средств, снижающих уровень глюкозы в крови, независимо выбрано из группы, состоящей из инсулина, метформина, глибурида, глипизида, глимепирида, репаглинида, натеглинида, ситаглиптина, саксаглиптина, линаглиптина, эксенатида, лираглутида, семаглутида, эмпаглифлозина, канаглифлозина и дапаглифлозина.

64. Способ по любому из пп.1-63, дополнительно включающий введение пациенту одного или нескольких антигипертензивных лекарственных средств и одного или нескольких лекарственных средств, снижающих уровень глюкозы в крови.

65. Способ по п.64, дополнительно включающий введение пациенту одного или нескольких антигипертензивных лекарственных средств, независимо выбранных из группы, состоящей из изиноприла, комбинации лизиноприла и гидрохлоротиазида, эналаприла, лозартана, хлорталидона, метопролола и спиронолактона, и одно или несколько лекарственных средств, снижающих уровень глюкозы в крови, независимо выбрано из группы, состоящей из инсулина, метформина, глибурида, глипизида, глимепирида, репаглинида, натеглинида, ситаглиптина, саксаглиптина, линаглиптина, эксенатида, лираглутида, семаглутида, эмпаглифлозина, канаглифлозина и дапаглифлозина.

66. Способ по любому из пп.1-65, дополнительно включающий введение пациенту одного или нескольких антигиперлипидемических лекарственных средств.

67. Способ по п.66, отличающийся тем, что одно или несколько антигиперлипидемических лекарственных средств представляют собой лекарственные средства, снижающие уровень холестерина.

68. Способ по п.66, отличающийся тем, что одно или несколько антигиперлипидемических лекарственных средств независимо выбрано из группы, состоящей из аторвастина, правастатина, симвастатина, розувастатина, ловастатина и

никотиновой кислоты.

69. Способ по п.67, отличающийся тем, что одно или несколько лекарственных средств, снижающих уровень холестерина, независимо выбрано из группы, состоящей из аторвастатина, правастатина, розувастатина, ловастатина и симвастатина.

70. Способ по любому из пп.1-69, дополнительно включающий введение пациенту одного или нескольких ингибиторов неприлизина.

71. Способ по п.70, отличающийся тем, что ингибитором неприлизина является сакубитрил или комбинация сакубитрила с валсартаном.

72. Способ по любому из пп.1-71, дополнительно включающий введение пациенту одного или нескольких ренопротекторных лекарственных средств.

73. Способ по п.72, отличающийся тем, что ренопротекторные лекарственные средства выбраны из группы, состоящей из бардоксолон, ирбесартана, лозартана, каптоприла, финеренона, канаглифлозина и атрасентана.

74. Способ по любому из пп.1-73, отличающийся тем, что отношение альбумина к креатинину в моче (UACR) у пациента в начале лечения выше 200 мг/г и ниже 5000 мг/г.

75. Способ по любому из пп.1-73, отличающийся тем, что у пациента отношение альбумина к креатинину в моче (UACR) составляет от 30 до 300 мг/г.

76. Способ по любому из пп.1-73, отличающийся тем, что у пациента отношение альбумина к креатинину в моче (UACR) составляет от 30 до 200 мг/г.

77. Способ по любому из пп.1-76, отличающийся тем, что расчетная скорость клубочковой фильтрации (eGFR) у пациента в начале лечения составляет от 30 до 75 мл/мин/1,73 м².

78. Способ по любому из пп.1-13 и 16-77, отличающийся тем, что у пациента eGFR составляет от 30 до 45 мл/мин/1,73 м² в начале лечения.

79. Способ по любому из пп.1-13 и 16-77, отличающийся тем, что у пациента eGFR составляет от 45 до 60 мл/мин/1,73 м² в начале лечения.

80. Способ по любому из пп.1-13 и 16-77, отличающийся тем, что у пациента eGFR составляет от 60 до 75 мл/мин/1,73 м² в начале лечения.

81. Способ по любому из пп.1-13 и 16-77, отличающийся тем, что у пациента eGFR составляет от 75 до 90 мл/мин/1,73 м² в начале лечения.

82. Способ по любому из пп.1-81, отличающийся тем, что у пациента систолическое кровяное давление составляет от 110 до 160 мм рт. ст. в начале лечения.

83. Способ по любому из пп.1-82, отличающийся тем, что у пациента уровень гемоглобина A1c составляет от 6,5% до 12% в начале лечения.

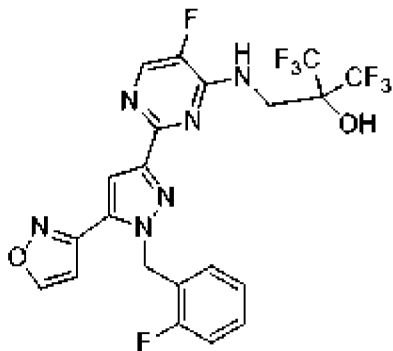
84. Способ по любому из пп.1-83, отличающийся тем, что у пациента уровень альбумина в сыворотке выше 3,0 г/дл в начале лечения.

85. Способ по п.58, отличающийся тем, что, по меньшей мере, одно из лекарственных средств, снижающих уровень глюкозы в крови, представляет собой ингибитор SGLT2.

86. Способ по п.85, отличающийся тем, что ингибитор SGLT2 выбран из

эмпаглифлозина, канаглифлозина и дапаглифлозина.

87. Соединение I для применения в способе лечения диабетической нефропатии (DN) у пациента-человека, нуждающегося в этом, где указанному пациенту вводят общую пероральную суточную дозу соединения I от 10 до 40 мг.



I.