

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **042615**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.03.06

(21) Номер заявки
201991133

(22) Дата подачи заявки
2017.11.08

(51) Int. Cl. **A61K 31/56** (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01)

(54) СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ СИНДРОМА АЛЬПОРТА И УЛУЧШЕНИЯ ФУНКЦИИ ПОЧЕК С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ БАРДОКСОЛОН-МЕТИЛА

(31) **62/419,335; 62/535,663; 62/580,597**

(32) **2016.11.08; 2017.07.21; 2017.11.02**

(33) **US**

(43) **2019.12.30**

(86) **PCT/US2017/060701**

(87) **WO 2018/089539 2018.05.17**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**РИТА ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ
ХОЛДИНГЗ, ЭлЭлСи (US)**

(72) Изобретатель:
Мейер Колин Дж. (US)

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

(56) **CA-A1-2917336**

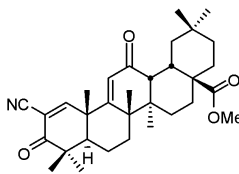
WO-A2-2016029027

Q.Q. WU ET AL.: "Bardoxolone methyl (BARD) ameliorates ischemic AKI and increases expression of protective genes Nrf2, PPAR γ , and HO-1", AMERICAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY. RENAL PHYSIOLOGY, vol. 300, no. 5, 2 February 2011 (2011-02-02), pages F1180-F1192, XP055043940, ISSN: 1931-857X, DOI: 10.1152/ajprenal.00353.2010, abstract

DICK DE ZEEUW ET AL.: "Bardoxolone Methyl in Type 2 Diabetes and Stage 4 Chronic Kidney Disease", NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE, THE - NEJM -, vol. 369, no. 26, 26 December 2013 (2013-12-26), pages 2492-2503, XP055462730, US, ISSN: 0028-4793, DOI: 10.1056/NEJMoa1306033, abstract, page 2502, right-hand column, last paragraph

COLIN MEYER ET AL.: "MP142A PHASE 2/3 STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF BARDOXOLONE METHYL IN PATIENTS WITH ALPORT SYNDROME", NEPHROLOGY DIALYSIS TRANSPLANTATION, vol. 32, no. suppl 3, 1 May 2017 (2017-05-01), pages iii480-iii480, XP055462623, GB, ISSN: 0931-0509, DOI: 10.1093/ndt/gfx164.MP142, the whole document

(57) Изобретение представляет способы лечения или профилактики синдрома Альпорта у пациентов, нуждающихся в этом, и/или улучшения функции почек у пациентов, у которых был диагностирован синдром Альпорта, где пациенты были идентифицированы как имеющие уровень натрийуретического пептида В-типа (BNP), который составляет не более 200 пг/мл, где способы включают введение пациентам соединения следующей формулы или его фармацевтически приемлемой соли:

**B1****042615****042615 B1**

Заявка на данное изобретение испрашивает приоритет по предварительной заявке США № 62/580597, поданной 2 ноября 2017 г., предварительной заявке США № 62/535663, поданной 21 июля 2017 г., и предварительной заявке США № 62/419335, поданной 8 ноября 2016 г., полное содержание каждой из которых включено в данный документ посредством ссылки.

Уровень техники

Область изобретения.

Данное изобретение относится в целом к областям биологии и медицины. Конкретнее, оно относится в некоторых аспектах изобретения к способам лечения или профилактики синдрома Альпорта и улучшения функции почек с использованием бардоксолон-метила.

Описание предшествующего уровня техники

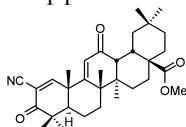
Синдром Альпорта представляет собой редкое и серьезное наследственное заболевание, вызываемое мутациями в генах, кодирующих коллаген IV типа, основной структурный компонент клубочковой базальной мембраны (GBM, КБМ) в почке. У пациентов с синдромом Альпорта наблюдаются ультраструктурные изменения в КБМ из-за аномальной экспрессии цепей коллагена IV типа в почке. Потеря целостности КБМ приводит к аномальной утечке белков, таких как альбумин, которые затем чрезмерно ресорбируются в канальцах и активируют провоспалительные сигнальные пути в клубочковых эндотелиальных клетках, мезангиальных клетках и подоцитах. Хроническая активация провоспалительных путей в этих клетках почек способствует потере скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по нескольким механизмам: (а) в клубочковых эндотелиальных клетках связанные с воспалением активные формы кислорода (АФК) индуцируют выработку пероксинитрита, который истощает уровень сосудорасширяющего оксида азота и приводит к эндотелиальной дисфункции, сужению сосудов и уменьшению площади клубочковой поверхности для фильтрации; (b) связанные с воспалением АФК вызывают сократительный ответ в мезангиальных клетках, дополнительно снижая фильтрацию; и (c) АФК-опосредованная активация воспалительных путей приводит к фиброзу, вызывая структурные изменения в мезангии и утолщение КБМ, что приводит к снижению СКФ. Снижение СКФ в результате этих процессов неизбежно приводит к терминальной стадии почечной недостаточности (ТСПН).

Показано, что бардоксолон-метил улучшает как расчетную скорость клубочковой фильтрации (рСКФ), так и измеренную скорость клубочковой фильтрации (иСКФ) у пациентов с ХБП вследствие диабета 2 типа. Также было показано, что бардоксолон-метил и некоторые из его аналогов ингибируют профиброзные сигнальные пути и уменьшают окислительный стресс и воспаление во многих моделях ХБП. Эти соединения также продемонстрировали ингибирование воспалительной передачи сигналов и фиброза на животных моделях заболеваний печени, кожи и легких.

Несмотря на серьезные последствия синдрома Альпорта, включая ТСПН, существуют только ограниченные варианты лечения этого патологического состояния. Следовательно, остается терапевтическая потребность в разработке новых и эффективных способов лечения и/или профилактики синдрома Альпорта, связанных с ним симптомов, а также профилактики появления таких симптомов.

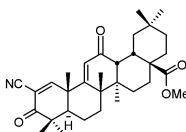
Сущность изобретения

В одном аспекте в данном изобретении предложены способы лечения или профилактики синдрома Альпорта у пациентов, нуждающихся в этом, где пациенты были идентифицированы как имеющие уровень натрийуретического пептида В-типа (BNP), который составляет не более 200 пг/мл, причем способ включает введение пациентам терапевтически эффективного количества соединения формулы



или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом аспекте в данном изобретении предложены способы улучшения функции почек у пациентов, у которых был диагностирован синдром Альпорта, где пациенты были идентифицированы как имеющие уровень натрийуретического пептида В-типа (BNP), который составляет не более 200 пг/мл, причем способ включает введение пациентам терапевтически эффективного количества соединения формулы:



или его фармацевтически приемлемой соли.

Такие способы также описаны в разделах ниже, включая, например, раздел формулы изобретения, который включен в данный документ посредством ссылки.

В некоторых вариантах осуществления изобретения способ улучшения функции почек представляет собой способ лечения хронической болезни почек у пациента, у которого диагностирован синдром Альпорта.

В некоторых вариантах осуществления изобретения пациент не имеет сердечно-сосудистого заболевания. В таких вариантах осуществления изобретения сердечно-сосудистое заболевание представляет собой левостороннее заболевание миокарда, атеросклероз, рестеноз, тромбоз или легочную гипертензию.

В некоторых вариантах осуществления изобретения пациент не имеет хронической болезни почек 4 стадии или выше. В некоторых вариантах осуществления изобретения пациент не имеет расчетной скорости клубочковой фильтрации (pСКФ) менее 45 мл/мин/1,73 м². В некоторых вариантах осуществления изобретения пациент не имеет повышенного соотношения альбумин/креатинин (ACR), которое выше 2000 мг/г.

В некоторых вариантах осуществления изобретения пациент не имеет диабета или осложнения, связанного с диабетом. В некоторых вариантах осуществления изобретения пациент не имеет резистентности к инсулину. В некоторых вариантах осуществления изобретения пациент не имеет жировой болезни печени. В некоторых вариантах осуществления изобретения пациент не имеет печеночной недостаточности. В некоторых вариантах осуществления изобретения пациент не имеет избыточной массы тела. В некоторых вариантах осуществления изобретения пациент не имеет рака. В некоторых вариантах осуществления изобретения пациент не имеет хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). В некоторых вариантах осуществления изобретения пациент не является курильщиком.

В некоторых вариантах осуществления изобретения пациент имеет повышенный уровень по меньшей мере одного биомаркера, связанного с заболеванием почек, который выбран из сывороточного креатинина, цистатина С и мочевой кислоты. В некоторых вариантах осуществления изобретения синдром Альпорта является Х-сцепленным, аутосомно-рецессивным или аутосомно-доминантным. В некоторых вариантах осуществления изобретения пациент имеет делецию или нонсенс-мутацию COL4A5, сплайс-инговую мутацию COL4A5, миссенс-мутацию COL4A5, мутацию в COL4A3 или мутацию в COL4A4. В некоторых вариантах осуществления изобретения у пациента дополнительно наблюдается микрогематурия. В некоторых вариантах осуществления изобретения у пациента дополнительно наблюдается микроальбуминурия. В некоторых вариантах осуществления изобретения у пациента дополнительно наблюдается протеинурия. В некоторых вариантах осуществления изобретения возраст пациента составляет менее 75 лет.

В некоторых вариантах осуществления изобретения пациент не имеет по меньшей мере трех из следующих характеристик:

- (А) сердечно-сосудистое заболевание;
- (В) исходный уровень натрийуретического пептида В-типа (BNP) более 200 пг/мл;
- (С) расчетная скорость клубочковой фильтрации (pСКФ) <45 мл/мин/1,73 м²;
- (D) повышенное соотношение альбумин/креатинин (ACR) >2000 мг/г.

В некоторых вариантах осуществления изобретения пациент не имеет всех четырех из характеристик (А)-(D).

В вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой бардоксолон-метил (CDDO-Me или RTA 402). И в некоторых из этих вариантов осуществления по меньшей мере часть CDDO-Me присутствует в виде полиморфной формы, причем полиморфная форма представляет собой кристаллическую форму, имеющую дифракционную рентгенограмму (CuK α), содержащую характерные дифракционные пики при около 8,8, 12,9, 13,4, 14,2 и 17,4° 2 θ . В неограничивающих примерах дифракционная рентгенограмма (CuK α) практически такая, как показано на фиг. 1А или 1В. В других вариантах по меньшей мере часть CDDO-Me присутствует в виде полиморфной формы, причем полиморфная форма представляет собой аморфную форму, имеющую дифракционную рентгенограмму (CuK α) с пиком гало приблизительно при 13,5° 2 θ , практически, как показано на фиг. 1С, и T_g. В некоторых вариантах соединения находится в аморфной форме. В некоторых вариантах соединения представляет собой твердую стеклообразную форму CDDO-Me, имеющую порошковую дифракционную рентгенограмму с пиком гало при около 13,5° 2 θ , как показано на фиг. 1С, и T_g. В некоторых вариантах значение T_g находится в диапазоне от около 120 до около 135°C. В некоторых вариантах значение T_g составляет от около 125 до около 130°C.

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение вводят местно. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение вводят системно. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение вводят перорально, интраадипозально, внутриаартериально, внутрисуставно, интракраниально, интрадермально, внутрь пораженных тканей, внутримышечно, интраназально, интраокулярно, интраперикардиально, интраперитонеально, интраплеврально, внутрь предстательной железы, интраректально, интратекально, внутритрахеально, внутрь опухоли, через пуповину, внутривагинально, внутривенно, интравезикально, интравитреально, липосомально, локально, через слизистую, перорально, парентерально, ректально, субконъюнктивально, подкожно, сублингвально, местно, трансбуккально, трансдермально, вагинально, в креме, в липидных композициях, через катетер, через лаваж, посредством непрерывной инфузии, посредством инфузии, посредством ингаляции, посредством инъекции, посредством местной доставки, посредством локальной перфузии, непосредственного погружения клеток-мишеней или посредством любой их комбинации. Например, в некоторых вариантах соединения вводят

внутривенно, внутриаптериально или перорально. Например, в некоторых вариантах соединение вводят перорально.

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение введено в состав в виде твердой или мягкой капсулы, таблетки, сиропа, суспензии, твердой дисперсии, пластинки или настоя. В некоторых вариантах осуществления изобретения мягкая капсула представляет собой желатиновую капсулу. В вариантах соединения введено в состав в виде твердой дисперсии. В некоторых вариантах твердая капсула, мягкая капсула, таблетка или пластина дополнительно содержат защитное покрытие. В некоторых вариантах соединения, введенное в состав, содержит агент, который задерживает абсорбцию. В некоторых вариантах соединения, введенное в состав, содержит агент, который увеличивает растворимость или дисперсность. В некоторых вариантах соединения диспергировано в липосоме, эмульсии "масло-в-воде" или эмульсии "вода в масле".

В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтически эффективное количество представляет собой суточную дозу от около 0,1 до около 500 мг соединения. В некоторых вариантах суточная доза составляет от около 1 до около 300 мг соединения. В некоторых вариантах суточная доза составляет от около 10 до около 200 мг соединения. В некоторых вариантах суточная доза составляет около 25 мг соединения. В других вариантах суточная доза составляет около 75 мг соединения. В других вариантах суточная доза составляет около 150 мг соединения. В дополнительных вариантах суточная доза составляет от около 0,1 до около 30 мг соединения. В некоторых вариантах суточная доза составляет от около 0,5 до около 20 мг соединения. В некоторых вариантах суточная доза составляет от около 1 до около 15 мг соединения. В некоторых вариантах суточная доза составляет от около 1 до около 10 мг соединения. В некоторых вариантах суточная доза составляет от около 1 до около 5 мг соединения. В некоторых вариантах суточная доза составляет от около 2,5 до около 30 мг соединения. В некоторых вариантах суточная доза составляет около 2,5 мг соединения. В других вариантах суточная доза составляет около 5 мг соединения. В других вариантах суточная доза составляет около 10 мг соединения. В других вариантах суточная доза составляет около 15 мг соединения. В других вариантах суточная доза составляет около 20 мг соединения. В других вариантах суточная доза составляет около 30 мг соединения.

В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтически эффективное количество представляет собой суточную дозу 0,01-25 мг соединения на 1 кг массы тела. В некоторых вариантах суточная доза составляет 0,05-20 мг соединения на 1 кг массы тела. В некоторых вариантах суточная доза составляет 0,1-10 мг соединения на 1 кг массы тела. В некоторых вариантах суточная доза составляет 0,1-5 мг соединения на 1 кг массы тела. В некоторых вариантах суточная доза составляет 0,1-2,5 мг соединения на 1 кг массы тела.

В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтически эффективное количество вводят в виде однократной дозы в сутки. В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтически эффективное количество вводят в двух или более дозах в сутки.

В некоторых вариантах осуществления изобретения пациент является млекопитающим, таким как примат. В некоторых вариантах пациент является человеком. В других вариантах пациент представляет собой корову, лошадь, собаку, кошку, свинью, мышшь, крысу или морскую свинку.

В некоторых вариантах вышеуказанных способов соединения практически не содержит своих оптических изомеров. В некоторых вариантах вышеуказанных способов соединения находится в форме фармацевтически приемлемой соли. В других вариантах вышеуказанных способов соединения не является солью.

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение введено в состав в виде фармацевтической композиции, содержащей (i) терапевтически эффективное количество соединения и (ii) вспомогательное вещество, выбранное из группы, состоящей из (A) углевода, углеводного производного или углеводного полимера, (B) синтетического органического полимера, (C) соли органической кислоты, (D) белка, полипептида или пептида и (E) полисахарида с высокой молекулярной массой. В некоторых вариантах вспомогательное вещество представляет собой синтетический органический полимер. В некоторых вариантах вспомогательное вещество выбрано из группы, состоящей из гидроксипропилметилцеллюлозы, поли[1-(2-оксо-1-пирролидинил)этилена] или его сополимера и сополимера метакриловой кислоты и метилметакрилата. В некоторых вариантах вспомогательное вещество представляет собой фталатный эфир гидроксипропилметилцеллюлозы. В некоторых вариантах вспомогательное вещество представляет собой PVP/VA. В некоторых вариантах вспомогательное вещество представляет собой сополимер метакриловой кислоты и этилакрилата. В некоторых вариантах метакриловая кислота и этилакрилат могут присутствовать в соотношении около 1:1. В некоторых вариантах вспомогательное вещество представляет собой коповидон.

Любой вариант осуществления изобретения, обсуждаемый в данном документе в отношении одного аспекта изобретения, также применим к другим аспектам изобретения, если специально не указано иное.

Дополнительные аспекты и варианты осуществления этого изобретения более подробно описаны, например, в разделе формулы изобретения, который включен в данный документ посредством ссылки.

Другие объекты, признаки и преимущества данного описания станут очевидными из следующего

подробного описания. Однако следует понимать, что подробное описание и конкретные примеры, хотя и указывают конкретные варианты осуществления изобретения, даны только в качестве иллюстрации, поскольку для специалистов в данной области техники из этого подробного описания будут очевидными различные изменения и модификации в пределах сущности и объема изобретения. Примечательно, что, просто потому что конкретное соединение приписывается одной конкретной общей формуле, это не означает, что оно не может также принадлежать другой общей формуле.

Краткое описание графических материалов

Следующие графические материалы составляют часть данного описания и включены для дополнительной демонстрации определенных аспектов данного изобретения. Изобретение может быть лучше понято при обращении к одному или более из этих графических материалов в сочетании с подробным описанием конкретных вариантов осуществления, представленных в данном документе.

Фиг. 1А-С представляют собой спектры порошковой рентгеновской дифракции (ПРД) форм А и В RTA 402. А: иллюстрирует немикронизированную форму А; В: иллюстрирует микронизированную форму А; С: иллюстрирует форму В.

Фиг. 2 представляет собой среднее значение рСКФ с течением времени в BEACON (группа изучения безопасности). Среднее наблюдаемое значение рСКФ с течением времени по неделям лечения у пациентов, получавших плацебо (РВО), по сравнению с пациентами, получавшими бардоксолол-метил (BARD). Включены только оценки рСКФ, собранные при или до последней дозы исследуемого препарата пациенту. Посещения происходят относительно первой дозы исследуемого препарата пациенту. Данные представляют собой среднее $\pm$ SE.

Фиг. 3А, 3В представляет собой процент снижения рСКФ у пациентов, получавших бардоксолол-метил, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, в BEACON (группа изучения безопасности). Процент пациентов с изменениями рСКФ по сравнению с исходным уровнем <-3 , <-5 или $<-7,5$ мл/мин/1,73 м² по неделям лечения для пациентов, получавших плацебо (РВО) (фиг. 3А), по сравнению с пациентами, получавшими бардоксолол-метил (BARD) (фиг. 3В). Включены только оценки рСКФ, собранные при или до последней дозы исследуемого препарата пациенту. Посещения происходят относительно первой дозы исследуемого препарата пациенту. Проценты рассчитаны по отношению к числу пациентов с имеющимися данными рСКФ при каждом посещении. Число пациентов, получавших плацебо, с данными для фиг. 3А составляло 1093 на 0 неделе, 1023 на 8 неделе, 885 на 16 неделе, 726 на 24 неделе, 547 на 32 неделе, 402 на 40 неделе и 281 на 48 неделе. Число пациентов, получавших плацебо, с данными для фиг. 3В составляло 1092 на 0 неделе, 958 на 8 неделе, 795 на 16 неделе, 628 на 24 неделе, 461 на 32 неделе, 345 на 40 неделе и 241 на 48 неделе.

Фиг. 4 представляет собой время до события, являющегося комбинированным главным показателем эффективности, в BEACON (группа из всех включенных в исследование пациентов (ITT)). Результаты рандомизированного двойного слепого исследования 3 фазы с использованием плацебо у пациентов с T2D и ХБП 4 стадии (BEACON, RTA402-C-0903). Пациентам вводили плацебо (РВО) или 20 мг бардоксолол-метила (BARD) один раз в сутки. Анализ включает в себя только случаи смерти при терминальной стадии почечной недостаточности (ТСПН) или сердечно-сосудистых (СС) осложнениях, произошедшие в день или до окончания срока применения исследуемого лекарственного средства (SDT) (18 октября 2012 г.), которые были утвердительно оценены независимым Комитетом по оценке событий, как указано в разделе EAC BEACON.

Фиг. 5 представляет собой средние уровни магния в сыворотке у пациентов, получавших бардоксолол-метил, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, в BEACON. Средние наблюдаемые уровни магния в сыворотке с течением времени по неделям лечения у пациентов, получавших плацебо, по сравнению с пациентами, получавшими бардоксолол-метил. Включены только оценки магния в сыворотке, собранные при или до последней дозы исследуемого препарата пациенту. Посещения происходят относительно первой дозы исследуемого препарата пациенту. Данные представляют собой среднее $\pm$ SE. Верхняя линия представляет собой плацебо; нижняя линия представляет собой бардоксолол-метил.

Фиг. 6А, 6В представляют собой изменения относительно исходного уровня во времени систолического артериального давления (САД) (фиг. 6А) и диастолического артериального давления (ДАД) (фиг. 6В) у пациентов, получавших бардоксолол-метил (BARD), по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (РВО), в BEACON (группа изучения безопасности). Данные включают в себя только оценки жизненно важных функций, полученные при или до последней дозы исследуемого препарата пациенту. Посещения происходят относительно первой дозы исследуемого препарата пациенту. Данные представляют собой среднее $\pm$ SE.

Фиг. 7А, 7В представляют собой 24-часовое вспомогательное исследование амбулаторного наблюдения артериального давления (АВРМ): изменения на 4 неделе систолического артериального давления (САД) (фиг. 7А) и диастолического артериального давления (ДАД) (фиг. 7В) относительно исходного уровня до 4 недели у пациентов, получавших бардоксолол-метил (BARD), по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (РВО). Данные включают в себя только пациентов с исходными значениями АВРМ и значениями АВРМ за 24 ч на 4 неделе. Изменения систолического артериального давления рас-

считывают с использованием средних значений всех действительных измерений, полученных с устройства для амбулаторного наблюдения за артериальным давлением пациента в течение всего 24-часового периода, дневного (с 6 утра до 10 вечера) или ночного (с 10 вечера до 6 утра следующего дня). Данные представляют собой среднее $\pm$ SE.

Фиг. 8A-8D представляют собой изменения систолического артериального давления, скорректированные с использованием плацебо, относительно исходного уровня в дни исследования 1 и 6 у здоровых добровольцев, которым вводили бардоксолон-метил (BARD). Результаты многодозового рандомизированного двойного слепого всестороннего исследования QT с использованием плацебо на здоровых добровольцах (RTA402-C-1006). Пациентов лечили плацебо, 20 или 80 мг бардоксолон-метила или 400 мг моксифлоксацина (активный препарат сравнения) один раз в сутки в течение шести дней подряд.

Данные представляют собой средние изменения ($\pm$ CO) относительно исходного уровня через 0-24 ч после введения дозы в 1 день исследования и 6 день исследования. Фиг. 8A иллюстрирует введение дозы 20 мг BARD в 1 день исследования. Фиг. 8B иллюстрирует введение дозы 20 мг BARD в 6 день исследования. Фиг. 8C иллюстрирует введение дозы 80 мг BARD в 1 день исследования. Фиг. 8D иллюстрирует введение дозы 80 мг BARD в 6 день исследования.

Фиг. 9A, 9B представляют собой изменения QTcF, скорректированные с использованием плацебо, относительно исходного уровня у здоровых добровольцев, которым вводили бардоксолон-метил (BM). Результаты многодозового рандомизированного двойного слепого всестороннего исследования QT с использованием плацебо на здоровых добровольцах (RTA402-C-1006). Изменения интервала QTcF у субъектов, которым вводили бардоксолон-метил (20 или 80 мг - фиг. 9A или 9B соответственно), показаны относительно изменений у пациентов, получавших лечение с помощью плацебо в течение шести последовательных дней. Данные представляют собой средние значения $\pm$ 90% ДИ, оцененные через 0-24 ч после введения дозы в 6 день исследования, где верхний предел 90% ДИ эквивалентен одностороннему верхнему 95%-ному доверительному пределу. Пороговая линия сравнения 10 мс соответствует верхним доверительным пределам.

Фиг. 10A, 10B представляют собой графики Каплана-Мейера для случаев гиперволемии в ASCEND (фиг. 10A) и случаев сердечной недостаточности в BEACON (группа ITT; фиг. 10B). Время до первого анализа случаев индуцированной авосентаном гиперволемии в ASCEND и сердечной недостаточности в BEACON. Случаи индуцированной авосентаном гиперволемии в ASCEND были взяты из отчетов о побочных эффектах местных исследователей. К отдельным признакам и симптомам в формах побочных эффектов, указывающим на гиперволемию, относятся: сердечная недостаточность, отек, увеличение объема жидкости, задержка жидкости, гиперволемия, одышка, плевральные и перикардальные выпоты, асцит, увеличение веса, легочные хрипы и отек легких. Анализ включает в себя только случаи сердечной недостаточности, произошедшие в день или до даты прекращения применения исследуемого лекарственного средства (18 октября 2012 г.), которые были утвердительно оценены независимым Комитетом по оценке событий, как указано в разделе EAC BEACON.

Фиг. 11 представляет собой время до первой госпитализации по поводу сердечной недостаточности или смерти от сердечной недостаточности в BEACON (группа ITT). Анализ включает в себя только случаи сердечной недостаточности (CH, HF), произошедшие в день или до даты прекращения применения исследуемого лекарственного средства (SDT) (18 октября 2012 г.), которые были утвердительно оценены независимым Комитетом по оценке событий, как указано в разделе EAC BEACON. Верхняя линия представляет собой бардоксолон-метил (BARD); нижняя линия представляет собой плацебо (PBO).

Фиг. 12 представляет собой общую выживаемость пациентов, получавших бардоксолон-метил, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, в BEACON. Результаты рандомизированного двойного слепого исследования 3 фазы с использованием плацебо у пациентов с T2D и ХБП 4 стадии (BEACON, RTA402-C-0903). Пациентам вводили плацебо или 20 мг бардоксолон-метила один раз в сутки. Анализ включает в себя все случаи смерти, произошедшие до закрытия базы данных (4 марта 2013 г.). Верхняя линия представляет собой бардоксолон-метил (BARD); нижняя линия представляет собой плацебо.

Описание иллюстративных вариантов осуществления изобретения

В одном аспекте в данном изобретении предложены новые способы лечения или профилактики синдрома Альпорта или улучшения функции почек у пациентов, использующих бардоксолон-метил. Эти и другие аспекты изобретения описаны более подробно ниже.

1. Характеристика пациентов, которые должны быть исключены из лечения с использованием бардоксолон-метила.

Несколько клинических исследований показали, что лечение бардоксолон-метилом улучшало маркеры почечной функции (включая расчетную скорость клубочковой фильтрации, или рСКФ), устойчивость к инсулину и эндотелиальную дисфункцию (Pergola et al., 2011). Эти наблюдения привели к началу большого исследования 3 фазы (BEACON) бардоксолон-метила у пациентов с ХБП 4 стадии и диабетом 2 типа. Главной конечной точкой в исследовании BEACON была комбинация прогрессирования до терминальной стадии почечной недостаточности (ТСПН) и смертности от всех причин. Это исследование было прекращено из-за чрезмерно тяжелых побочных эффектов и смертности в группе пациентов, полу-

чавших бардоксолом-метил.

Как обсуждается ниже, последующий анализ данных исследования BEACON показал, что большинство тяжелых побочных эффектов и смертность связаны с сердечной недостаточностью и тесно связаны с наличием одного или более факторов риска, включая (а) повышенные исходные уровни натрийуретического пептида В-типа (BNP; например, >200 пг/мл); (b) исходную рСКФ <20 ; (c) левостороннюю болезнь сердца в анамнезе; (d) высокое исходное отношение альбумина к креатинину (ACR; например, >300 мг/г, как определено с помощью тест-полоски на протеинурию 3+); и (e) пожилой возраст (например, >75 лет). Анализ показал, что случаи сердечной недостаточности, вероятно, были связаны с развитием острой гиперволемии в первые 3-4 недели лечения с использованием бардоксолом-метила и что это могло быть связано с ингибированием передачи сигналов эндотелином-1 в почках. Предыдущее исследование антагониста рецептора эндотелина у пациентов с ХБП 4 стадии было прекращено из-за набора побочных эффектов и смертности, очень похожих на те, что были обнаружены в исследовании BEACON. Последующие неклинические исследования подтвердили, что бардоксолом-метил в физиологически значимых концентрациях ингибирует экспрессию эндотелина-1 в эпителиальных клетках почечных проксимальных канальцев и ингибирует экспрессию рецепторов эндотелина в мезангиальных и эндотелиальных клетках человека. Соответственно, пациенты с риском развития побочных эффектов от ингибирования передачи сигналов эндотелином должны быть исключены из будущего клинического применения бардоксолом-метила.

Данное изобретение относится к новым способам лечения синдрома Альпорта, которые включают в себя модификацию клубочковой базальной мембраны в качестве существенного способствующего фактора. Оно также касается приготовления фармацевтических композиций для лечения таких расстройств. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения пациентов для лечения отбирают на основе нескольких критериев:

- (1) диагностика расстройства, которое включает в себя эндотелиальную дисфункцию как значительный способствующий фактор;
- (2) отсутствие повышенных уровней натрийуретического пептида В-типа (BNP; например, титры BNP должны быть <200 пг/мл);
- (3) отсутствие хронической болезни почек (например, рСКФ >60) или отсутствие прогрессирующей хронической болезни почек (например, рСКФ >45);
- (4) отсутствие в анамнезе левостороннего заболевания миокарда и
- (5) отсутствие высокого ACR (например, ACR ниже 300 мг/г).

В некоторых вариантах осуществления изобретения исключены пациенты с диагнозом диабета 2 типа. В некоторых вариантах осуществления изобретения исключены пациенты с диагнозом рака. В некоторых вариантах осуществления изобретения исключены пациенты пожилого возраста (например, >75 лет). В некоторых вариантах осуществления изобретения за пациентами тщательно наблюдают на предмет быстрого увеличения веса, что свидетельствует о гиперволемии. Например, пациенты могут быть проинструктированы взвешиваться ежедневно в течение первых четырех недель лечения и обращаться к лечащему врачу, если наблюдается увеличение более пяти фунтов.

A. Исследование BEACON.

1. Дизайн исследования.

Исследование 402-C-0903 под названием "Оценка бардоксолом-метила у пациентов с хронической болезнью почек и диабетом 2 типа: возникновение почечных побочных эффектов" (BEACON) представляло собой рандомизированное двойное слепое многонациональное многоцентровое исследование 3 фазы с использованием плацебо и с параллельными группами, разработанное для сравнения эффективности и безопасности бардоксолом-метила (BARD) и плацебо (PBO) у пациентов с хронической болезнью почек 4 стадии и диабетом 2 типа. В общей сложности 2185 пациентов были рандомизированы 1:1 для получения бардоксолом-метила (20 мг) или плацебо один раз в сутки. Главная конечная точка эффективности исследования представляла собой время до первого события в комбинированной конечной точке, определяемого как терминальная стадия почечной недостаточности (ТСПН; потребность в хроническом диализе, трансплантации почки или смерть от почечной недостаточности) или смерть от сердечно-сосудистых (СС) осложнений. Исследование имело три вторичные конечные точки эффективности:

- (1) изменение расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ);
- (2) время до первой госпитализации по поводу сердечной недостаточности или смерти от сердечной недостаточности и
- (3) время до первого события комбинированной конечной точки, состоящей из нелетального инфаркта миокарда, нелетального инсульта, госпитализации по поводу сердечной недостаточности или смерти от сердечно-сосудистых осложнений.

Подгруппа пациентов BEACON согласилась на дополнительные 24-часовые оценки, включая амбулаторный мониторинг артериального давления (ABPM) и 24-часовой сбор мочи. Независимый комитет по оценке событий (EAC) маскированным образом изучил назначение лечения, оценил, соответствуют ли события, связанные с почками, событиям, связанным с сердечно-сосудистой системой, и неврологические события заранее определенным определениям главной и вторичной конечных точек. IDMC (Незави-

симый комитет по мониторингу данных), состоящий из внешних клинических экспертов, поддерживаемых независимой статистической группой, рассмотрел демаскированные данные по безопасности на протяжении всего исследования и дал соответствующие рекомендации.

2. Демографические и исходные характеристики группы исследования.

В табл. 1 представлены сводные статистические данные о некоторых демографических и исходных характеристиках пациентов, вовлеченных в BEACON. Демографические характеристики были сопоставимы между двумя лечебными группами. Во всех лечебных группах средний возраст составил 68,5 лет, и 57% пациентов были мужчинами. В группе, получавшей бардоксолон-метил, было несколько больше пациентов в возрастной подгруппе >75 лет, чем в группе, получавшей плацебо (27% в группе, получавшей бардоксолон-метил, против 24% в группе, получавшей плацебо). Средняя масса и ИМТ в обеих лечебных группах составляли 95,2 и 33,8 кг/м² соответственно. Исходная функция почек была в основном одинаковой в двух лечебных группах; средняя исходная рСКФ, измеренная с помощью уравнения с 4 переменными модификации рациона при заболеваниях почек (MDRD), составила 22,5 мл/мин/1,73 м², а среднее геометрическое отношение альбумин/креатинин (ACR) составило 215,5 мг/г для комбинированных лечебных групп.

Таблица 1

Некоторые демографические и исходные характеристики пациентов, получавших бардоксолон-метил (BARD), в сравнении с пациентами, получавшими плацебо (PBO), в BEACON (группа ITT)

	BARD N=1088	PBO N=1097	Всего N=2185
Пол, n (%)			
мужской	626 (58)	625 (57)	1251 (57)
женский	462 (42)	472 (43)	934 (43)
Возраст при информированном согласии (годы)			
n	1088	1097	2185
Среднее (CO)	68,9 (9,7)	68,2 (9,4)	68,5 (9,6)
Диапазон (мин., макс.)	32, 92	29, 93	29, 93
Возрастная подгруппа, n (%)			
<75	786 (72)	829 (76)	1615 (74)
≥75	302 (27)	268 (24)	570 (26)
Масса (кг)			
n	1087	1097	2184
Среднее (CO)	95,1 (22,0)	95,3 (21,1)	95,2 (21,5)
Диапазон (мин., макс.)	46, 194	45, 186	45, 194
ИМТ (кг/м²)			
n	1087	1097	2184
Среднее (CO)	33,7 (7,1)	33,9 (7,2)	33,8 (7,1)
Диапазон (мин., макс.)	19, 93	19, 64	19, 93
рСКФ (мл/мин/1,73 м²), средняя (CO)			
n	1088	1097	2185
Среднее (CO)	22,4 (4,3)	22,5 (4,6)	22,5 (4,5)
Диапазон (мин., макс.)	13, 34	13, 58	13, 58
подгруппа рСКФ в соответствии с MDRD, n (%)			
15 - <20	325 (30)	347 (32)	672 (31)
20 - <25	399 (37)	366 (33)	765 (35)
25 - <30	311 (29)	318 (29)	629 (29)
ACR (мг/г), среднее геометрическое			
n	1088	1097	2185
Среднее геометрическое	210,4	220,7	215,5
(95% ДИ)	(188, 236)	(196, 249)	(198, 234)
Диапазон (мин., макс.)	<1, 4581	<1, 79466	<1, 79466

подгруппа ACR, n (%)			
<30	200 (18)	211 (19)	411 (19)
30-300	348 (32)	308 (28)	656 (30)
>300	540 (50)	578 (53)	1118 (51)

Пациентам вводили плацебо или 20 мг бардоксолон-метила один раз в сутки.

В. Результаты BEACON.

1. Влияние бардоксолон-метила на рСКФ.

Средние значения рСКФ для пациентов, получавших бардоксолон-метил и плацебо, показаны на фиг. 2. В среднем, для пациентов, получавших бардоксолон-метил, ожидалось увеличение рСКФ, которое наблюдалось на 4 неделе лечения и оставалось выше исходного уровня до 48 недели. Напротив, у пациентов, получавших плацебо, в среднем наблюдалось неизменное или незначительное снижение по сравнению с исходным уровнем. Доля пациентов со снижением рСКФ была заметно меньше у пациентов, получавших бардоксолон-метил, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (фиг. 3А, 3В). Кривые рСКФ и доли уменьшения, наблюдаемые в BEACON после одного года лечения, соответствовали смоделированным ожиданиям и результатам исследования BEAM (RTA402-C-0804). Как показано в табл. 2, число пациентов, у которых наблюдали серьезный побочный эффект (СПЭ) при расстройстве почек и мочевой системы, было ниже в группе, получавшей бардоксолон-метил, чем в группе, получавшей плацебо (52 в сравнении с 71 соответственно). Дополнительно, как обсуждается в следующем разделе, в группе, получавшей бардоксолон-метил, наблюдалось несколько меньшее количество случаев ТСПН, чем в группе, получавшей плацебо. В совокупности эти данные свидетельствуют о том, что лечение бардоксолон-метилом не ухудшало состояние почек резко или со временем.

Таблица 2

Распространенность серьезных побочных эффектов, возникающих при лечении, в BEACON в каждом основном классе системы органов (группа изучения безопасности)

Класс системы органов в соответствии с MedDRA	Плацебо N=1093 n (%)	Бардоксолон-метил N=1092 n (%)
---	-------------------------	-----------------------------------

Пациенты с любым серьезным побочным эффектом	295 (27)	363 (33)
Количество серьезных побочных эффектов	557	717
Нарушения сердечной деятельности	84 (8)	124 (11)
Инфекции и заражения	63 (6)	79 (7)
Нарушения почек и мочевой системы	71 (6)	52 (5)
Нарушения обмена веществ и питания	42 (4)	51 (5)
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	39 (4)	46 (4)
Нарушения со стороны дыхательной системы, грудной клетки и средостения	32 (3)	43 (4)
Нарушения со стороны нервной системы	35 (3)	37 (3)
Общие расстройства и состояние места введения	20 (2)	29 (3)
Сосудистые расстройства	18 (2)	20 (2)
Травма, отравление и осложнения, вызванные проведением процедур	17 (2)	19 (2)
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	13 (1)	21 (2)
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	11 (1)	20 (2)
Новообразования доброкачественные, злокачественные и неуточненные (в том числе кисты и полипы)	10 (1)	11 (1)

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	8 (1)	4 (<1)
Психические расстройства	3 (<1)	3 (<1)
Глазные расстройства	2 (<1)	3 (<1)
Лабораторные и инструментальные данные	2 (<1)	3 (<1)
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочной железы	3 (<1)	2 (<1)
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	1 (<1)	4 (<1)
Нарушения со стороны уха и лабиринтного аппарата	1 (<1)	3 (<1)
Нарушения со стороны эндокринной системы	1 (<1)	1 (<1)
Нарушения со стороны иммунной системы	0	2 (<1)
Хирургические и медицинские процедуры	0	2 (<1)

В таблицу включены только серьезные побочные эффекты, которые наступили более чем через 30 дней после введения последней дозы исследуемого лекарственного средства пациенту. Количества в заголовках столбцов и знаменатели представляют собой количество пациентов в группе изучения безопасности. Каждый пациент учитывается не более одного раза в каждом классе системы органов и для предпочтительного термина.

2. Главный комбинированный критерий эффективности в BEACON.

В табл. 3 приведена сводка назначенных главных конечных точек, возникающих в день или до даты окончания исследования (18 октября 2012 г.). Несмотря на небольшое снижение количества случаев ТСПН в группах лечения бардоксолона-метилом в сравнении с группами лечения плацебо, количество комбинированных главных конечных точек было одинаковым в двух группах лечения (OR=0,98) из-за небольшого увеличения случаев смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, как показано на графиках анализа времени до первого комбинированного первичного события (фиг. 4).

Таблица 3

Назначенные главные конечные точки у пациентов, получавших бардоксолона-метил (BARD), по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (PBO), в BEACON (группа ITT)

	PBO N=1097 n (%)	BARD N=1088 n (%)	Отношение рисков (95% ДИ) ^a	p- значен ие ^b
Комбинированный главный критерий эффективности	69 (6)	69 (6)	0,98 (0,70, 1,37)	0,92
Первое событие пациента				
Терминальная стадия почечной недостаточности (ТСПН)	51 (5)	43 (4)		
Хронический диализ	47 (4)	40 (4)		
Пересадка почки	3 (<1)	1 (<1)		
Смерть вследствие почечной недостаточности	1 (<1)	2 (<1)		
Смерть от ССЗ	18 (2)	26 (2)		

^a Отношение рисков (бардоксолол-метил/плацебо) и 95% доверительный интервал (ДИ) были оценены с использованием модели пропорциональных рисков Кокса с лечебной группой, непрерывной исходной рСКФ и непрерывным исходным $\log$ ACR в качестве независимых переменных. Использовался метод обработки связей Бреслоу во время события.

^b При сравнении лечебных групп использовали критерий хи-квадрат 3 типа SAS и двустороннее значение p , связанное с переменной лечебной группы в модели пропорциональных рисков Кокса.

С. Влияние бардоксолол-метила на сердечную недостаточность и артериальное давление.

1. Признанная сердечная недостаточность в BEACON.

Данные в табл. 4 представляют ретроспективный анализ демографических и выборочных лабораторных параметров пациентов BEACON, стратифицированных по лечебным группам и возникновению события признанной сердечной недостаточности. Число пациентов с сердечной недостаточностью включает в себя все события до последней даты контакта (группа ITT).

Сравнение исходных характеристик пациентов с признанными случаями сердечной недостаточности показало, что у пациентов с сердечной недостаточностью, получавших как бардоксолол-метил, так и плацебо, с большей вероятностью наблюдались сердечно-сосудистое заболевание и сердечная недостаточность в анамнезе, а также были более высокие исходные уровни натрийуретического пептида В-типа (BNP) и значения интервала QTc с коррекцией Фридеричия (QTcF). Хотя риск сердечной недостаточности был выше у пациентов, получавших бардоксолол-метил, эти данные свидетельствуют о том, что развитие сердечной недостаточности в обеих группах, по-видимому, связано с традиционными факторами риска сердечной недостаточности. Исходное значение ACR было значительно выше у пациентов, получавших бардоксолол-метил, с сердечной недостаточностью, чем у пациентов без нее. Также следует отметить, что средний исходный уровень BNP у пациентов, у которых наблюдалась сердечная недостаточность в обеих лечебных группах, был значительно повышен и свидетельствовал о том, что у этих пациентов, вероятно, задерживалась жидкость, и у них наблюдалась субклиническая сердечная недостаточность до рандомизации.

Таблица 4

Некоторые демографические и исходные характеристики пациентов, получавших бардоксолол-метил или получавших плацебо, стратифицированных по наличию сердечной недостаточности

Пациенты	С сердечной недостаточностью		Без сердечной недостаточности		Всего	
	BARD (N=103)	PBO (N=57)	BARD (N=985)	PBO (N=104 0)	BARD (N=108 8)	PBO (N=109 7)
Возраст (годы), среднее $\pm$ CO	70,3 $\pm$ 9	69,2 $\pm$ 8,2	68,7 $\pm$ 9,8	68,1 $\pm$ 9,5	68,9 $\pm$ 9,7	68,2 $\pm$ 9,4
ССЗ в анамнезе, N	80	47	529	572	609	619

(%)	(78) ^a	(82) ^b	(54)	(55)	(56)	(56)
СН в анамнезе, N	36	21	130	133	166	154
(%)	(35) ^a	(37) ^b	(13)	(13)	(15)	(14)
МИ в анамнезе, N	33	22	185	188	218	210
(%)	(32) ^a	(39) ^b	(19)	(18)	(20)	(19)
A-FIB в анамнезе, N (%)	4 (4)	3 (5)	46 (5)	40 (4)	50 (5)	43 (4)
Сопутствующее использование медикаментов, N (%)						
ACEi/ARB	35 (34) ^a	16 (28) ^b	659 (67)	701 (67)	694 (64)	717 (65)
Диуретик	39 (38) ^a	15 (26) ^b	528 (54)	586 (56)	567 (52)	601 (55)
Бета-блокатор	38 (37) ^a	23 (40)	482 (49)	506 (49)	520 (48)	529 (48)
Статины	57 (55)	26 (46) ^b	640 (65)	721 (69)	697 (64)	747 (68)
Блокатор кальциевых каналов	25 (24) ^a	17 (30) ^b	406 (41)	467 (45)	431 (40)	484 (44)
рСКФ (мл/мин/1,73 м²), Среднее ± CO	21,7 ± 4,6	22,2 ± 4,7	22,5 ± 4,2	22,5 ± 4,6	22,4 ± 4,3	22,5 ± 4,6
ACR (мг/г), среднее геометрическое	353,9 ^a	302,0	199,3	216,9	210,4	220,7
САД (мм рт. ст.), среднее ± CO	139,5 ± 13,3	142,3 ± 11,2	139,5 ± 11,6	139,6 ± 11,8	139,5 ± 11,7	139,8 ± 11,8
ДАД (мм рт. ст.), среднее ± CO	66,4 ± 9,1 ^a	69,1 ± 8,8	70,4 ± 8,7	70,8 ± 8,6	70,1 ± 8,8	70,7 ± 8,7
BNP (пг/мл)						
Среднее ± CO	526,0 ± 549,4 ^a	429,8 ± 434,3 ^b	223,1 ± 257,5	232,3 ± 347,1	251,2 ± 309,1	242,7 ± 354,7
>100, N (%)	78 (76) ^a	43 (75) ^b	547 (56)	544 (52)	625 (57)	587 (54)
QTcf (мс)						
Среднее ± CO	447,9 ± 31,2 ^{a,c}	432,5 ± 27,6 ^b	425,3 ± 27,8	424,7 ± 27,9	427,4 ± 28,9	425,1 ± 28
>450, N (%)	40 (39) ^a	14 (25)	170 (17)	167 (16)	210 (19)	181 (16)

^a p<0,05 для пациентов, получавших BARD, с СН в сравнении с пациентами, получавшими BARD, без СН;

^b p<0,05 для пациентов, получавших PBO, с СН в сравнении с пациентами, получавшими PBO, без СН;

^c p<0,05 для пациентов, получавших BARD, и пациентов, получавших PBO, с СН.

2. Оценка клинических параметров, связанных с увеличением BNP.

В качестве идентификатора удержания жидкости был проведен ретроспективный анализ подгруппы пациентов, для которых были доступны данные BNP в начале исследования и на 24 неделе. У пациентов в группе, получавшей бардоксолон-метил, наблюдалось значительно большее увеличение уровня BNP, чем у пациентов в группе, получавшей плацебо (среднее ± CO: 225 ± 598 в сравнении 34 ± 209 пг/мл, p<0,01). Также отмечалась более высокая доля пациентов, получавших бардоксолон-метил, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, с повышенным уровнем BNP на 24 неделе (табл. 5).

Повышение уровня BNP на 24-й неделе, по-видимому, не связано с исходным уровнем BNP, исход-

ной рСКФ, изменениями рСКФ или изменениями ACR. Тем не менее, только у пациентов, получавших бардоксолол-метил, исходное значение ACR заметно коррелировало с изменениями BNP на 24 неделе по сравнению с исходным уровнем, что позволяет предположить, что склонность к задержке жидкости может быть связана с исходной тяжестью почечной дисфункции, определяемой степенью альбуминурии, а не с общими изменениями функции почек, оцененными по рСКФ (табл. 6).

Кроме того, эти данные свидетельствуют о том, что увеличение рСКФ, которое имеют клубочковое происхождение, отличается анатомически, так как регулирование натрия и воды происходит в почечных канальцах.

Таблица 5

Анализ значений BNP и рСКФ у пациентов, получавших бардоксолол-метил и получавших плацебо, стратифицированных по изменениям уровня BNP по сравнению с исходным на 24 неделе

Изменение уровня BNP на 24 неделе	Лечение	N	Медиана исходного уровня BNP	Средний исходный уровень рСКФ	Среднее Δ рСКФ на 24 неделе
Увеличение <25%	PBO	131	119,0	23,5	-0,6
	BARD	84	187,0	22,3	6,1
Увеличение от 25% до 100%	PBO	48	102,5	22,0	0,4
	BARD	45	119,0	22,7	5,5
Увеличение $\geq 100\%$	PBO	37	143,5	23,1	0,1
	BARD	82	155,0	21,9	7,6

Ретроспективный анализ изменения BNP в BEACON на 24 неделе.

Таблица 6

Корреляции между изменениями BNP по сравнению с исходным уровнем на 24-й неделе и исходным ACR у пациентов, получавших бардоксолол-метил, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, в BEACON

Лечение	N	Коэффициент корреляции	P-значение
PBO	216	0,05	0,5
BARD	211	0,20	<0,01

Ретроспективный анализ изменения BNP в BEACON на 24 неделе. В анализ включены только пациенты с исходными значениями BNP и значениями BNP на 24 неделе.

3. Сывороточные электролиты.

Не было отмечено клинически значимых изменений в уровнях калия в сыворотке или натрия в сыворотке для подгруппы пациентов при 24-часовом сборе мочи (табл. 7). Изменение уровня магния в сыворотке у пациентов, получавших бардоксолол-метил, соответствовало изменениям, наблюдавшимся в предыдущих исследованиях (фиг. 5).

Таблица 7

Изменения на 4 неделе по сравнению с исходным уровнем электролитов в сыворотке у пациентов, получавших бардоксолол-метил, в сравнении с пациентами, получавшими плацебо, в течение 24 ч во вспомогательном исследовании ABPM

		Калий в сыворотке (ммоль/л)			Натрий в сыворотке (ммоль/л)			Магний в сыворотке (мэкв/л)		
		Исходный уровень	Неделя 4	Δ на 4 неделе	Исходный уровень	Неделя 4	Δ на 4 неделе	Исходный уровень	Неделя 4	Δ на 4 неделе
PBO	n	88	87	87	88	87	87	88	87	87
	Среднее $\pm$ SE	4,8 $\pm$ 0,1	4,7 $\pm$ 0,1	-0,10 $\pm$ 0,04*	140,2 $\pm$ 0,2	139,7 $\pm$ 0,3	-0,3 $\pm$ 0,2	1,72 $\pm$ 0,03	1,69 $\pm$ 0,03	-0,03 $\pm$ 0,02
BARD	n	83	77	77	83	77	77	83	77	77
	Среднее $\pm$ SE	4,7 $\pm$ 0,1	4,8 $\pm$ 0,1	0,10 $\pm$ 0,05*	140,1 $\pm$ 0,3	140,3 $\pm$ 0,3	0,2 $\pm$ 0,3	1,74 $\pm$ 0,02	1,53 $\pm$ 0,03	-0,21 $\pm$ 0,02*

Данные включают в себя только пациентов BEACON, участвовавших в 24-часовом вспомогательном исследовании ABPM. Изменения уровней электролитов в сыворотке рассчитаны только для пациентов с исходными данными и данными на 4 неделе;

* $p < 0,05$ для 4 недели в сравнении с исходными значениями в каждой лечебной группе;

† $p < 0,05$ для изменений у пациентов, получавших BARD, в сравнении с пациентами, получавшими PBO, на 4 неделе.

4. 24-часовой сбор мочи.

Подгруппа пациентов согласилась на дополнительные 24-часовые оценки (вспомогательное исследование) при амбулаторном наблюдении за артериальным давлением (ABPM) и 24-часовой сбор мочи при некоторых посещениях. Данные по выведению натрия с мочой у подгруппы пациентов из исследования BEACON выявили клинически значимое снижение объема мочи и выведения натрия на 4 неделе по сравнению с исходным уровнем у пациентов, получавших бардоксолол-метил (табл. 8). Эти снижения значительно отличались от изменений на 4 неделе объема мочи и натрия в моче, наблюдаемых у пациентов, получавших плацебо. Также следует отметить, что снижение уровня магния в сыворотке не было связано с почечной потерей магния.

Дополнительно, в фармакокинетическом исследовании пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ХБП стадии 3b/4, которым вводили бардоксолол-метил в течение восьми недель (402-C-1102), у пациентов с ХБП 4 стадии наблюдалось значительно большее снижение выведения натрия и воды с мочой, чем у пациентов с ХБП стадии 3b (табл. 9).

Таблица 8

Изменения на 4 неделе по сравнению с исходным уровнем объема мочи, натрия в моче и калия в моче за 24 ч у пациентов, получавших бардоксолол-метил, в сравнении с пациентами, получавшими плацебо, в 24-часовом вспомогательном исследовании ABPM

		Объем мочи (мл)			Натрий в моче (ммоль/24 ч)			Калий в моче (ммоль/24 ч)			Магний в моче (ммоль/24 ч)		
		Исходный уровень	Неделя 4	Δ на 4 неделе	Исходный уровень	Неделя 4	Δ на 4 неделе	Исходный уровень	Неделя 4	Δ на 4 неделе	Исходный уровень	Неделя 4	Δ на 4 неделе
PBO	n	87	72	71	81	68	62	81	68	62	59	53	46
	Среднее	2053	1928	-110	160	145	-11	55	52	-3	7,5	6,0	-0,6
	± SE	± 82	± 89	± 71	± 8	± 8	± 9	± 3	± 3	± 3	± 0,5	± 0,5	± 0,4
BARD	n	82	64	63	77	61	57	77	61	57	56	43	40
	Среднее	2024	1792	-247	164	140	-27	60	52	-7	7,0	6,0	-0,9
	± SE	± 83	± 84	± 71*	± 9	± 9	± 9*	± 3	± 2	± 3*	± 0,4	± 0,4	± 0,5

Данные включают в себя только пациентов BEACON, участвовавших в 24-часовом вспомогательном исследовании ABPM. Изменения на 4 неделе рассчитаны только для пациентов с исходными данными и данными на 4 неделе;

* $p < 0,05$ для 4 недели в сравнении с исходными значениями в каждой лечебной группе;

† $p < 0,05$ для изменений на 4 неделе у пациентов, получавших BARD, по сравнению с пациентами, получавшими PBO.

Таблица 9

Изменения на 8 неделе по сравнению с исходным уровнем объема мочи за 24 ч и натрия в моче за 24 ч у пациентов, получавших бардоксолол-метил, сгруппированных по степени тяжести ХБП (из исследования фармакокинетики у пациентов)

Стадия ХБП		Объем мочи (мл)		Натрий в моче (ммоль/24 ч)	
	N	Δ на 8 неделе	p-значение	Δ на 8 неделе	p-значение
Стадия 3b	9	355	0,04	-12	0,02
Стадия 4	6	-610		-89	

Пациенты получали 20 мг бардоксолол-метила один раз в сутки в течение 56 дней подряд; следующее посещение после лечения происходило в 84 день исследования. Данные усреднены. Данные включают в себя пациентов с исходными данными и данными на 8 неделе.

5. Записи больничных карт из пакетов экспертных заключений EAC.

Первая запланированная оценка после определения исходного уровня в BEACON была на 4 неделе. Поскольку многие из случаев сердечной недостаточности произошли до 4 недели, клиническая база данных предоставляет ограниченную информацию для характеристики этих пациентов. Для оценки клинических данных, жизненно важных показателей, лабораторных и визуальных данных, собранных во время первого случая сердечной недостаточности, был проведен ретроспективный обзор пакетов случаев EAC для случаев сердечной недостаточности, которые произошли до 4 недели (табл. 10 и 11).

Изучение этих записей выявило общие сообщения о быстром наборе массы сразу после рандомизации, одышке и ортопноэ, периферическом отеке, центральном/легочном отеке при визуализации, повышенном кровяном давлении и частоте сердечных сокращений и фиксированной фракции выброса. Данные свидетельствуют о том, что сердечная недостаточность была вызвана быстрой задержкой жидкости одновременно с фиксированной фракцией выброса и повышенным артериальным давлением. Фиксиро-

ванная фракция выброса согласуется с клиническими характеристиками сердечной недостаточности, вызванной диастолической дисфункцией, обусловленной напряжением желудочков и нарушением диастолического расслабления. Эта совокупность признаков и симптомов отличается по клиническим характеристикам от сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса, которая возникает из-за ослабленной насосной функции сердца или нарушения сокращений (Vasan et al., 1999). Таким образом, быстрое накопление жидкости у пациентов с напряженными желудочками и минимальным почечным резервом, вероятно, привело к повышению оттока жидкости в легкие и отмеченной клинической картине.

Исходные значения центральной лаборатории из клинической базы данных сравнивали со значениями местных лабораторий, полученными при поступлении с сердечной недостаточностью, которые были включены в пакеты ЕАС. Неизменные концентрации креатинина, натрия и калия в сыворотке крови у пациентов, получавших бардоксолон-метил, со случаями сердечной недостаточности, которые произошли в течение первых четырех недель после рандомизации (табл. 11), свидетельствуют о том, что сердечная недостаточность не была связана с резким снижением функции почек или острым повреждением почек. В целом, клинические данные свидетельствуют о том, что этиология сердечной недостаточности не определяется непосредственно нефро- или кардиотоксическим эффектом, а скорее связана с задержкой натрия и жидкости.

Таблица 10

Ретроспективный анализ сердечно-сосудистых параметров у пациентов, получавших бардоксолон-метил, в сравнении с пациентами, получавшими плацебо, со случаями сердечной недостаточности, возникающей в течение первых четырех недель лечения

		ФВЛЖ (LVEF)	САД (мм рт. ст.)			ДАД (мм рт. ст.)			Частота сердечных сокращений (ударов в минуту)		
		СН	Исходный уровень	СН	Δ	Исходный уровень	СН	Δ	Исходный уровень	СН	Δ
PBO	n	4	8	6	6	8	6	6	8	5	5
	Среднее ± SE	49% ± 6%	141 ± 5	148 ± 11	4,7 ± 7,2	65 ± 3	65 ± 5	1,2 ± 3,6	70 ± 3	65 ± 3	-3,6 ± 2,9
BARD	n	23	42	33	33	42	34	34	42	32	32
	Среднее ± SE	52% ± 2%	142 ± 2	154 ± 4	10,5 ± 3,1	67 ± 2	75 ± 2	7,9 ± 2,1	67 ± 1	81 ± 3	14,5 ± 2,7

Ретроспективные анализы случаев сердечной недостаточности в BEACON. Показатели жизненно-важных функций на исходном уровне рассчитаны из среднего значения трех стандартных измерений давления с использованием манжеты. Показатели жизненно-важных функций при госпитализации с СН собраны из записей о поступлении, включенных в пакеты экспертных заключений ЕАС, и представляют собой единичные оценки с использованием различного оборудования для мониторинга АД. ФВЛЖ оценивали только во время госпитализации с СН. Сроки поступления с СН рассчитаны исходя из даты начала заболевания на даты начала лечения и варьируются от 0 до 4 недель для каждого пациента.

Таблица 11

Ретроспективный анализ электролитов в сыворотке пациентов, получавших бардоксолон-метил, в сравнении с пациентами, получавшими плацебо, со случаями сердечной недостаточности, возникающей в течение первых четырех недель лечения

		Креатинин в сыворотке (мг/дл)			Натрий в сыворотке (ммоль/л)			Калий в сыворотке (ммоль/л)		
		Исходный уровень	СН	Δ	Исходный уровень	СН	Δ	Исходный уровень	СН	Δ
PBO	n	8	8	8	8	8	8	8	8	8
	Среднее ± SE	3,4 ± 0,2	3,3 ± 0,2	-0,1 ± 0,2	140,0 ± 1,0	137,0 ± 1,0	-2,5 ± 0,6	4,5 ± 0,2	4,4 ± 0,1	-0,1 ± 0,2
BARD	n	42	38	38	42	30	30	42	34	34
	Среднее ± SE	2,8 ± 0,1	2,7 ± 0,1	-0,1 ± 0,1	140,0 ± 0,0	139,0 ± 1,0	-1,0 ± 0,5	4,7 ± 0,1	4,8 ± 0,1	0,1 ± 0,1

Ретроспективные анализы случаев сердечной недостаточности в BEACON. Исходные клинические биохимические показатели оценивали в центральной лаборатории. Клинические биохимические показатели, полученные при госпитализации по поводу СН,

собраны из больничных записей, включенных в пакеты экспертных заключений ЕАС, и представляют оценки, сделанные в различных местных лабораториях.

6. Артериальное давление в BEACON.

Средние изменения систолического и диастолического артериального давления относительно исходного уровня для пациентов, получавших бардоксолол-метил и плацебо, на основе среднего значения трехкратных стандартизированных измерений с помощью манжеты для измерения артериального давления, собранных при каждом посещении, показаны на фиг. 6А, 6В. Артериальное давление было повышено в группе, получавшей бардоксолол-метил, по сравнению с группой, получавшей плацебо, при этом к 4 неделе среднее повышение систолического артериального давления составляло 1,9 мм рт. ст., а диастолического артериального давления - 1,4 мм рт. ст. в группе, получавшей бардоксолол-метил, (после первой оценки после рандомизации). Повышение систолического артериального давления (САД), по-видимому, шло на спад к 32 неделе, в то время как повышение диастолического артериального давления (ДАД) было непрерывным.

Повышение САД и ДАД на 4 неделе у пациентов, получавших бардоксолол-метил, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, было более явным при измерениях АВРМ (фиг. 7А, 7В). Эта разница в величине может быть связана с различными методами, которые использовались, или с различиями в исходных характеристиках у пациентов во вспомогательном исследовании АВРМ. У пациентов во вспомогательном исследовании АВРМ наблюдался более высокий исходный АСР, чем у всей группы. Несмотря на это, данные показывают, что бардоксолол-метил повышал артериальное давление в группе пациентов BEACON.

7. Изменения артериального давления в предыдущих исследованиях ХБП.

В немаскированном исследовании по определению оптимальной дозы у пациентов с диабетом 2 типа и ХБП на стадии 3b-4 (402-C-0902), не было отмечено никакой связанной с дозой зависимости изменений или изменения артериального давления при любом уровне индивидуальной дозы после 85 дней лечения подряд в дозах от 2,5 до 30 мг бардоксолол-метила (аморфный дисперсный состав, как используется в BEACON). Ретроспективный анализ данных артериального давления, стратифицированных по стадии ХБП, показывает, что пациенты, получавшие бардоксолол-метил, с ХБП 4 стадии, имели склонность к повышению артериального давления относительно исходных уровней, причем эффект наиболее заметен в трех группах с наивысшей дозой, тогда как у пациентов, получавших бардоксолол-метил, с ХБП стадии 3b видимых изменений не наблюдалось (табл. 12). Хотя размеры выборки в группах с различными дозами, стратифицированных по стадии ХБП, невелики, эти данные позволяют предположить, что влияние лечения бардоксолол-метилом на артериальное давление может быть связано со стадией ХБП.

Значения артериального давления из исследования фазы 2b с бардоксолол-метилом (BEAM, 402-C-0804), в котором использовался более ранний кристаллический состав лекарственного средства и применялся дизайн по подбору дозы методом титрования, сильно различались и, несмотря на заметное увеличение в некоторых группах лечения бардоксолол-метилом, не наблюдалось четкой зависимости артериального давления от дозы.

Таблица 12

Изменения в сравнении с исходным уровнем
систолического и диастолического артериального давления
у пациентов с диабетом 2 типа и ХБП на стадии 3b-4,
стратифицированных по исходной стадии ХБП,
которым вводили бардоксолол-метил

Доза (мг)	Стадия ХБП	N	ΔСАД	ΔДАД
2,5	3b/4	14	0,1 ± 4,2	0,2 ± 1,8
	3b	10	0 ± 4,4	1 ± 2
	4	4	0,3 ± 11	-1,5 ± 3,9
5	3b/4	24	-1,5 ± 2,3	-1,4 ± 1,5
	3b	19	-2,1 ± 2	-1,3 ± 1,4
	4	5	0,5 ± 9,1	-1,4 ± 5,6
10	3b/4	24	-2,4 ± 3,1	0,3 ± 1,3
	3b	20	-4,2 ± 3,4	-0,3 ± 1,3
	4	4	6,1 ± 6,7	3,6 ± 4,5
15	3b/4	48	1,1 ± 2,3	-1 ± 1,2
	3b	26	-2,2 ± 3,3	-1,3 ± 1,5
	4	22	5 ± 2,8	-0,6 ± 1,9
30	3b/4	12	7,2 ± 6,2	3,2 ± 2,2
	3b	3	-0,4 ± 13,8	-1,8 ± 3,9
	4	9	9,7 ± 7,3	4,7 ± 2,5

Пациентам вводили дозы 2,5, 5, 10, 15 или 30 мг бардоксолон-метила один раз в сутки в течение 85 дней.

8. Артериальное давление и QTcF у здоровых добровольцев.

В отдельном детальном исследовании QT, которое проводилось на здоровых добровольцах, применяли интенсивное наблюдение за артериальным давлением. В обеих группах, получавших лечение бардоксолон-метилом, из которых одна получала терапевтическую дозу 20 мг, которая также была изучена в BEACON, а вторая получала дозу 80 мг, превышающую терапевтическую, изменения артериального давления не отличались от изменений, наблюдаемых у пациентов, получавших плацебо. (фиг. 8A-8D) после 6 дней приема один раз в сутки. Бардоксолон-метил не увеличивал QTcF, как оценивали по изменениям QTcF, скорректированным на плацебо, ($\Delta\Delta\text{QTcF}$) после 6 дней лечения в дозе 20 или 80 мг (фиг. 9A, 9B).

Бардоксолон-метил также был протестирован в условиях отсутствия заболевания ХБП. В ранних клинических исследованиях бардоксолон-метила у онкологических пациентов (RTA 402-C-0501, RTA 402-C-0702), после 21 последовательного дня лечения в дозах, которые изменялись от 5 до 1300 мг/сутки (кристаллический состав), во всех лечебных группах не наблюдалось среднего изменения артериального давления. Аналогичным образом, в рандомизированном исследовании с использованием плацебо у пациентов с нарушением функции печени (RTA 402-C-0701) лечение бардоксолон-метилом в дозах 5 и 25 мг/день (кристаллический состав) в течение 14 дней подряд приводило к среднему снижению систолического и диастолического артериального давления (табл. 13).

В совокупности эти данные свидетельствуют о том, что бардоксолон-метил не удлиняет интервал QT и не вызывает повышения артериального давления у пациентов, у которых исходно нет сердечно-сосудистого заболевания или ХБП 4 стадии.

Таблица 13

Изменения артериального давления по сравнению с исходным уровнем у пациентов с нарушением функции печени, получавших бардоксолон-метил

		Среднее $\Delta\text{САД} \pm \text{SE}$ (мм рт. ст.)		Среднее $\Delta\text{ДАД} \pm \text{SE}$ (мм рт. ст.)	
		7 день	14 день	7 день	14 день
Доза	N				
РВО	4	-10 $\pm$ 8,5	-1,3 $\pm$ 5,5	-4,0 $\pm$ 2,0	0,0 $\pm$ 3,1
5 мг	6	-12,8 $\pm$ 5,2	-8,8 $\pm$ 5,1	-2,0 $\pm$ 2,3	-1,7 $\pm$ 3,2
25 мг	6	-11,5 $\pm$ 5,2	-1,2 $\pm$ 3,6	-4,0 $\pm$ 2,8	-1,5 $\pm$ 4,1

9. Краткие выводы и анализ сердечной недостаточности.

Сравнение исходных характеристик пациентов со случаями сердечной недостаточности показало, что, хотя риск сердечной недостаточности был выше у пациентов, получавших бардоксолон-метил, пациенты с сердечной недостаточностью, получавшие как бардоксолон-метил, так и плацебо, более вероятно имели сердечно-сосудистое заболевание и сердечную недостаточность в анамнезе и в среднем имели более высокий исходный ACR, BNP и QTcF. Таким образом, развитие сердечной недостаточности у этих пациентов, вероятно, было связано с традиционными факторами риска для сердечной недостаточности. Дополнительно, многие из пациентов с сердечной недостаточностью имели скрытую сердечную недостаточность до рандомизации, о чем свидетельствуют их высокие исходные уровни BNP.

В качестве индикатора задержки жидкости после рандомизации был проведен ретроспективный анализ для подгруппы пациентов, для которых имелись данные об уровне BNP, и увеличение было значительно большим у пациентов, получавших бардоксолон-метил, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, на 24 неделе, при этом повышение уровня BNP у пациентов, получавших бардоксолон-метил, напрямую коррелировало с исходным ACR. Данные по выведению натрия с мочой у пациентов, участвовавших во вспомогательном исследовании ABPM BEACON, выявили клинически значимое снижение объема мочи и выведения натрия на 4 неделе по сравнению с исходным уровнем только у пациентов, получавших бардоксолон-метил. В другом исследовании уровни натрия в моче и выведения воды были снижены у пациентов с ХБП 4 стадии, но не у пациентов с ХБП стадии 3b. Вместе эти данные свидетельствуют о том, что бардоксолон-метил по-разному влияет на транспорт натрия и воды, при этом их удержание более выражено у пациентов с ХБП 4 стадии.

В соответствии с этим фенотипом для удержания жидкости, ретроспективный обзор подробного описания случаев сердечной недостаточности, представленных в записях о госпитализации, вместе с отдельными отчетами исследователей, показывает, что случаям сердечной недостаточности у пациентов, получавших лечение бардоксолон-метилом, часто предшествовал быстрое увеличение массы жидкости, и они не были связаны с острой декомпенсацией почек или сердца.

Изменения артериального давления, свидетельствующие об общей степени изменения объема, также были больше в группе, получавшей бардоксолон-метил, по сравнению с группой, получавшей плацебо.

бо, как было измерено с помощью стандартизированного наблюдения с использованием манжеты для измерения артериального давления в BEACON. Предварительно заданный анализ артериального давления в исследованиях на здоровых добровольцах не выявил изменений ни систолического, ни диастолического артериального давления. В то время как анализ всех пациентов, начавших получать лечение, (ITT) из исследований 2 фазы ХБП, проведенных с использованием бардоксолона-метила, не выявил четких изменений артериального давления, ретроспективные анализы этих исследований показывают, что повышение как систолического, так и диастолического артериального давления зависит от стадии ХБП. Взяты вместе, эти данные свидетельствуют о том, что эффекты лечения бардоксолоном-метилом на артериальное давление могут быть связаны с тяжестью заболевания ХБП.

Таким образом, данные об электролитах в моче, BNP и артериальном давлении в совокупности подтверждают, что лечение бардоксолоном-метилом может по-разному влиять на степень изменения объема, не оказывая клинически обнаруживаемого влияния у здоровых добровольцев или пациентов на ранней стадии ХБП, хотя, вероятно, способствует задержке жидкости у пациентов с более развитой почечной недостаточностью и с традиционными факторами риска, связанными с сердечной недостаточностью, на исходном уровне. Увеличение рСКФ, вероятно, связано с клубочковыми эффектами, тогда как влияние на регуляцию натрия и воды связано с канальцами. Поскольку изменение рСКФ не коррелировало с сердечной недостаточностью, данные свидетельствуют о том, что влияние на рСКФ и регуляцию натрия и воды анатомически и фармакологически различны.

Повышенный риск сердечной недостаточности и связанных с ней побочных эффектов при лечении бардоксолоном-метилом не наблюдался в предыдущих исследованиях (табл. 14). Однако, поскольку в предыдущие исследования бардоксолона-метила было вовлечено в 10 раз меньше пациентов, повышенный риск, если он присутствовал, мог быть не обнаружен. Более того, BEACON ограничил включение пациентами с ХБП 4-й стадии, которые, как известно, имеют более высокий риск сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с пациентами с ХБП стадии 3b. Таким образом, прогрессирующая природа почечного заболевания и значительные риски сердечно-сосудистых осложнений в группе BEACON (проявляющиеся, среди прочих маркеров, в низкой исходной рСКФ, высоком исходном ACR и высоких исходных уровнях BNP), вероятно, были важными факторами в наблюдаемой картине сердечно-сосудистых осложнений.

Для дальнейшего изучения взаимосвязи между ключевыми конечными точками в BEACON и клинически значимыми порогами традиционных факторов риска гиперволемии был проведен дополнительный ретроспективный анализ. Были применены различные критерии отбора, связанные с этими факторами риска, чтобы исключить пациентов с наибольшим риском и исследовать полученные в BEACON результаты. Комбинации выбранных критериев, включая исключение пациентов с рСКФ, составляющей 20 мл/мин/1,73 м² или менее, заметно повышенными уровнями протеинурии, а также или возрастом старше 75 лет, или уровнем BNP более 200 пг/мл, устраняют наблюдаемый дисбаланс (табл. 15). Применение этих же критериев к СПЭ также заметно улучшает или устраняет отмеченный дисбаланс (табл. 16). Взяты вместе, эти результаты предполагают использование этих и других маркеров риска почечных или сердечно-сосудистых осложнений в будущих критериях отбора для клинических исследований с бардоксолоном-метилом.

Таблица 14

Частота возникающих при лечении побочных эффектов, связанных с сердечной недостаточностью¹, по основному классу системы органов (SOC), наблюдаемых в предыдущих исследованиях хронической болезни почек с использованием бардоксолона-метила

Исследование			0804 (BEAM)				0902				
			BARD (Кристаллическая форма)				BARD (SDD)				
	SOC	Предпочитаемый термин	PBO (N = 57)	25 мг (N = 57)	75 мг (N = 57)	150 мг (N = 56)	2,5 мг (N = 14)	5 мг (N = 25)	10 мг (N = 23)	15 мг (N = 50)	30 мг (N = 14)
ПЭ	Метаболизм	Отек периферический	3 (5)	3 (5)	1 (2)	3 (5)	0	0	0	0	1 (7)
		Гиперволемиа	0	3 (5)	2 (4)	0	-	-	-	-	-
	Общие расстройства	Отек периферический	11 (19)	11 (19)	10 (18)	11 (20)	0	3 (12)	5 (18)	3 (6)	3 (21)
		Общий отек	0	2 (4)	0	0	-	-	-	-	-
	Нарушения со стороны органов дыхания	Затруднение дыхания	5 (9)	2 (4)	6 (11)	4 (7)	0	0	0	0	1 (7)
		Одышка при физической нагрузке	0	1 (2)	0	3 (5)	1 (7)	0	0	0	0
		Ортопноэ	1 (2)	0	0	0	-	-	-	-	-
		Отек легких	0	0	1 (2)	0	-	-	-	-	-
	Лабораторные и инструментальные	Уменьшение фракции	0	1 (2)	0	0	-	-	-	-	-
СПЭ		пароксизмальная одышка									
	Нарушения сердечной деятельности	Застойная сердечная недостаточность	3 (5)	2 (4)	2 (4)	2 (4)	0	0	1 (4)	0	1 (7)
	Общие расстройства	Отек периферический	0	0	0	1 (2)	-	-	-	-	-
	Метаболизм	Гиперволемиа	0	1 (2)	1 (2)	0	-	-	-	-	-
	Нарушения со стороны органов дыхания	Затруднение дыхания	1 (2)	0	0	0	-	-	-	-	-
		Отек легких	0	0	1 (2)	0	-	-	-	-	-

В 402-C-0804 пациентам вводили 25, 75, 150 мг бардоксолона-метила (кристаллический состав) или плацебо один раз в сутки в течение 52 недель. В RTA402-C-0903 пациентам вводили дозы 2,5, 5, 10, 15 или 30 мг бардоксолона-метила (состав SDD) один раз в сутки в течение 85 дней.

¹ Побочные эффекты с предпочтительными терминами, соответствующими стандартным запросам MedDRA для сердечной недостаточности, изложенным в уставном документе EAC BEACON (серийный номер при подаче 133 от 2 февраля 2012 г.).

Таблица 15

Влияние исключения пациентов с некоторыми исходными характеристиками на главные конечные точки, сердечную недостаточность и общую смертность в BEACON

Событие	Наблюдаемый		Критерии отбора (N)						
		N	Исходный уровень BNP ≤ 200	Нет СН в анамнезе	Исходный уровень ACR ≤ 1000	Исходная pCKФ > 20	Возраст ≤ 75	Исходный уровень ACR ≤ 1000, pCKФ > 20, возраст ≤ 75	Исходный уровень ACR ≤ 300, pCKФ > 20, BNP ≤ 200
Сердечная недостаточность	BARD	103	22	67	63	56	75	19	5
	PBO	57	16	36	40	37	45	20	3
Смерть по всем причинам	BARD	44	14	35	32	27	20	11	5
	PBO	31	8	24	21	18	23	11	4
ТСПН	BARD	47	12	35	21	18	38	9	1
	PBO	55	22	44	27	14	46	6	1
Рандомизированные пациенты	BARD	1088	559	922	798	735	786	368	209
	PBO	1097	593	943	792	718	829	400	217

Ретроспективный анализ результатов в BEACON. Наблюдаемые общие данные для числа пациентов с сердечной недостаточностью, общей смертностью и смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний, а также с ТСПН включают в себя все события до последней даты контакта (группа ITT).

Таблица 16

Влияние исключения пациентов с некоторыми исходными характеристиками на возникающие при лечении серьезные побочные эффекты по основному SOC в BEACON (группа ITT)

Основной SOC	Все пациенты		Исходный уровень ACR ≤ 1000 , рСКФ > 20 , возраст ≤ 75		Исходный уровень ACR ≤ 300 , рСКФ > 20 , BNP ≤ 200	
Лечение	PBO (N=1097)	BARD (N=1088)	PBO (N=400)	BARD (N=368)	PBO (N=217)	BARD (N=209)
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	11 (1)	20 (2)	3 (<1)	4 (<1)	2 (<1)	0
Нарушения сердечной деятельности	84 (8)	124 (11)	32 (3)	35 (3)	10 (1)	16 (1)
Нарушения со стороны уха и лабиринтного аппарата	1 (<1)	3 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)
Нарушения со стороны эндокринной системы	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
Глазные расстройства	2 (<1)	3 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	39 (4)	46 (4)	13 (1)	10 (1)	8 (1)	7 (1)
Общие расстройства и состояние места введения	20 (2)	29 (3)	3 (<1)	2 (<1)	2 (<1)	3 (<1)
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	8 (1)	4 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)
Нарушения со стороны иммунной системы	0	2 (<1)	0	0	0	0
Инфекции и заражения	63 (6)	79 (7)	20 (2)	20 (2)	12 (1)	9 (1)
Травма, отравление и осложнения, вызванные проведением процедур	17 (2)	19 (2)	3 (<1)	4 (<1)	0	2 (<1)

Лабораторные и инструментальные данные	2 (<1)	3 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	0	0
Нарушения обмена веществ и питания	42 (4)	51 (5)	11 (1)	14 (1)	9 (1)	5 (<1)
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	13 (1)	21 (2)	6 (1)	9 (1)	3 (<1)	6 (1)
Новообразования доброкачественные, злокачественные и неуточненные	10 (1)	11 (1)	6 (1)	3 (<1)	2 (<1)	1 (<1)
Нарушения со стороны нервной системы	35 (3)	37 (3)	13 (1)	6 (1)	9 (1)	4 (<1)
Психические расстройства	3 (<1)	3 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
Нарушения почек и мочевой системы	71 (6)	52 (5)	14 (1)	9 (1)	2 (<1)	4 (<1)
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочной железы	3 (<1)	2 (<1)	0	0	0	0
Нарушения со стороны дыхательной системы, грудной клетки и средостения	32 (3)	43 (4)	11 (1)	15 (1)	7 (1)	6 (1)
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	1 (<1)	4 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
Хирургические и медицинские процедуры	0	2 (<1)	0	1 (<1)	0	1 (<1)
Сосудистые расстройства	18 (2)	20 (2)	5 (<1)	4 (<1)	2 (<1)	2 (<1)

Ретроспективный анализ серьезных побочных явлений, возникающих при лечении, в BEACON. Итоговые события включают в себя только СПЭ, которые возникли не более чем через 30 дней после последней дозы исследуемого лекарственного средства пациенту.

D. Возможные механизмы гиперволеии в BEACON.

Данные, представленные в предыдущих разделах, свидетельствуют о том, что бардоксолон-метил вызывает задержку жидкости в подгруппе пациентов, которые имеют наибольший риск развития сердечной недостаточности независимо от приема лекарственного средства. Данные позволяют предположить, что эффекты не связаны с острой или хронической нефро- или кардиотоксичностью. Следовательно, был изучен полный список точно установленных почечных механизмов, которые влияют на изменение объема жидкости (табл. 17), чтобы определить, соответствует ли какая-либо из этиологий клиническому фенотипу, наблюдаемому с бардоксолон-метилом.

Первоначальное исследование было сосредоточено на возможной активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Активация этого пути снижает уровень калия в сыворотке из-за увеличения экскреции почками. Однако бардоксолон-метил не влиял на уровень калия в сыворотке крови и немного снижал уровень калия в моче во вспомогательном исследовании BEACON (табл. 7).

Другой потенциальный механизм, который был исследован, состоял в том, могли ли изменения транстубулярных ионных градиентов привести к резорбции натрия и, как следствие, воды, поскольку бардоксолон-метил влияет на магний и другие электролиты в сыворотке. Однако этот механизм также включает регулирование калия, и исходный уровень магния в сыворотке, по-видимому, не связан с задержкой жидкости или госпитализацией при сердечной недостаточности.

После того, как другие причины были исключены по причинам, перечисленным в табл. 16, подавление передачи сигналов эндотелином стало основным оставшимся потенциальным механизмом регуляции объема, что соответствовало эффекту лечения бардоксолон-метилом в BEACON. Поэтому было проведено обширное исследование модуляции пути эндотелина как возможного объяснения удержания жидкости, наблюдаемого в исследовании BEACON.

Таблица 17

Установленные почечные механизмы, влияющие на объем жидкости

Механизм	Удержание Na^+	Удержание K^+	Влияет на СКФ	Комментарии
Бардоксолон-метил	↑	Нет	↑	- ↑ удержания Na^+ не зависит от K^+ у пациентов
				с ХБП 4 стадии, ↑ СКФ
Эндотелин	↓	Нет	↓	-Подавление эндотелина в соответствии со свойствами BARD
Эндотелиальный оксид азота (NO)	↓	Нет	↑	-NO ↓ ресорбцию Na^+ и ↑ СКФ -BARD ↑ и Na^+ , и СКФ -Было показано, что BARD <i>in vitro</i> и <i>in vivo</i> увеличивает биодоступный эндотелиальный NO, но эффект Na^+ , по-видимому, не зависит от изменений NO и СКФ
Антидиуретический гормон (АДГ)	↑	↑	↓ при ↑ уровнях АДГ	-АДГ ↑ Na^+ и K^+ , и при этом ↓ СКФ -BARD не влияет на K^+ и ↑ СКФ
Трансбулярные ионные градиенты	↑ с ↑ СКФ	↑	Нет прямого эффекта	-Ионные градиенты оказывают двойное влияние на Na^+ и K^+ ; градиент Cl^- , HCO_3^- , часто генерируемый как поглощение HCO_3^- , зависит от поглощения Na^+ -BARD не влияет на K^+ или HCO_3^-
Ренин-Ангиотензин-Альдостерон (РААС)	↑	↓	↑	-Передача сигналов РААС ↑ экскрецию K с мочой и ↓ уровни в сыворотке -BARD не влияет на уровни K^+ , и было показано, что он ↓ уровни AII у пациентов с ХБП и подавляет передачу сигналов AII <i>in vitro</i> и <i>in vivo</i>
Прессорный натрийурез	↓	↓	Небольшое ↑	-Увеличение объема приводит к ↑ медуллярного

				течения плазмы и ↓ гипертоничности; ↓ поглощения воды в петле Генле с ↓ Na ⁺ и K ⁺ -Величина увеличения объема, опосредованного BARD, вряд ли достаточна для стимуляции этого эффекта; BARD ↑ Na ⁺ и не влияет на K ⁺
Простагландины (PGE ₂ , PGI ₂)	↓	Небольшое ↓	↑	-PG ↑ СКФ и ↑ экскрецию Na ⁺ с мочой -BARD ↑ удержание Na ⁺ , а не экскрецию
Натрийуретические пептиды	↓	Небольшое ↓	↑	-Натрийуретические пептиды оказывают различное влияние на Na ⁺ и СКФ и незначительное влияние на K ⁺ -BNP и другие натрийуретические пептиды ↑ экскрецию Na ⁺ с мочой -BARD ↑ удержание Na ⁺ , а не экскрецию -BARD не влияет на натрийуретические пептиды, поскольку СКФ скорее всего будет ↓
Перитубулярные факторы	↑ с ↑ СКФ	↑ с ↑ СКФ	Нет	-Na ⁺ и K ⁺ изменяются с изменением СКФ -BARD не влияет на K ⁺

Механизмы и характеристики удержания жидкости.

1. Модуляция системы эндотелина.

Наиболее прямые аналогичные клинические данные для сравнения эффектов известных модуляторов пути эндотелина с исследованием BEACON представляют собой данные для антагониста рецептора эндотелина (ERA) авосентана. Авосентан был изучен у пациентов с ХБП 3-4 стадии с диабетической нефропатией в исследовании ASCEND, большом исследовании по оценке результатов, чтобы оценить время до первого удвоения уровня креатинина в сыворотке, ТСПН или смерти (Mann et al., 2010). Хотя исходная рСКФ в этом исследовании была немного выше средней исходной рСКФ в BEACON, у пациентов в исследовании ASCEND среднее значение ACR было примерно в семь раз выше, чем в BEACON (табл. 18). Следовательно, общий профиль сердечно-сосудистого риска, вероятно, был сходным между двумя исследованиями.

Как и BEACON, исследование ASCEND было прекращено преждевременно из-за раннего дисбаланса случаев госпитализации по поводу сердечной недостаточности и случаев гиперволемии. Важно, что побочные эффекты, связанные с гиперволемией, вызванной авосентаном, включая серьезные и не-серьезные, усиливались только в течение первого месяца лечения (фиг. 10A, 10B).

Изучение ключевых конечных точек в исследовании ASCEND показывает приблизительное трехкратное увеличение риска застойной сердечной недостаточности (ЗСН) при среднем незначительном увеличении смертности. Дополнительно, также наблюдалось небольшое количественное снижение числа случаев ТСПН. Исследование BEACON продемонстрировало аналогичные результаты, хотя и с меньшей частотой случаев сердечной недостаточности. Тем не менее, два исследования показали поразительное сходство клинических проявлений и сроков возникновения сердечной недостаточности, а также влияния на другие ключевые конечные точки (табл. 19).

Таблица 18

Некоторые демографические и исходные характеристики
для пациентов в ASCEND* и BEACON (группа ITT)

Исходная характеристика	ASCEND			BEACON	
	PBO (N=459)	Авосентан 25 мг (N=455)	Авосентан 50 мг (N=478)	PBO (N=1097)	BARD 20 мг (N=1088)
Возраст	61 ± 9	61 ± 9	61 ± 9	68 ± 9	69 ± 10
ХСН в анамнезе (% пациентов)	13,5%	14,5%	14,4%	15%	14%
Систолическое артериальное давление (мм рт. ст.)	135 ± 15	137 ± 14	137 ± 14	140 ± 12	140 ± 12
ИМТ (кг/м ²)	30 ± 6	30 ± 6	30 ± 7	34 ± 7	34 ± 7
рСКФ (мл/мин/1,73 м ²)	33 ± 11	34 ± 11	33 ± 11	22 ± 5	22 ± 4
Медиана ACR (мг/г)	1540	1416	1474	221	210
ACEi/ARB (% пациентов)	100%	100%	100%	84%	85%
Диуретики (% пациентов)	65%	64%	65%	64%	64%

* Результаты рандомизированного двойного слепого исследования с использованием плацебо 1392 пациентов с диабетом типа 2 и выраженной нефропатией, получающих авосентан (25 или 50 мг) или плацебо в дополнение к непрерывному ингибированию ангиотензин-превращающего фермента и/или блокаде рецептора ангиотензина (ASCEND).

Таблица 19

Случаи смерти, терминальной стадии почечной недостаточности
или сердечной недостаточности в ASCEND и BEACON (группа ITT)

Случай	ASCEND			BEACON	
	PBO (N=459)	Авосентан 25 мг (N=455)	Авосентан 50 мг (N=478)	PBO (N=1097)	BARD 20 мг (N=1088)
ХСН	2,2%	5,9%*	6,1%*	5,0%	8,8%*
Смерть	2,6%	3,6%	4,6%	2,8%	4,0%
ТСПН	6,5%	4,4%	5,0%	4,6%	4,0%

Возникновение установленных случаев ХСН, смерти и ТСПН в ASCEND и BEACON. В ASCEND, чтобы случай был квалифицирован как ХСН, пациент должен был иметь типичные признаки и/или симптомы сердечной недостаточности и получать новую терапию для ХСН и быть госпитализирован в течение по меньшей мере 24 ч; ТСПН была определена как потребность в диализе или трансплантации почки или рСКФ <15 мл/мин/1,73 м². Процентные доли для BEACON включают в себя все случаи ХСН и ТСПН до последней даты контакта и общее число смертей на момент закрытия базы данных (21 марта 2013 г.). ТСПН в BEACON была определена как потребность в хроническом диализе, пересадке почки или смерть от почечных осложнений; дополнительные подробности и определения для сердечной недостаточности изложены в уставе EAC BEACON;

* p<0,05 по сравнению с плацебо.

2. Механизм гиперволемии, вызванной антагонистом рецептора эндотелина.

Роль эндотелина в гиперволемии была тщательно исследована. Используя нокаутные модели у мышей, исследователи продемонстрировали, что острое нарушение пути эндотелина, сопровождаемое увеличением количества солей, способствует гиперволемии. Было показано, что специфический нокаут эндотелина-1 (ET-1), рецептора эндотелина типа А (ETA), рецептора эндотелина типа В (ETB) или комбинации ETA и ETB вызывает гиперволемии у животных с клиническим фенотипом, согласующимся с ERA-опосредованной гиперволемией у больных людей. Эти эффекты вызваны острой активацией эпителиального натриевого канала (ENaC), который экспрессируется в собирающих протоках почки, где он

реабсорбирует натрий и способствует задержке жидкости (Vachieri and Davenport, 2009).

3. Взаимосвязь между эндотелином-1 в плазме и моче у человека.

Ранее сообщалось об оценке уровней эндотелина-1 (ЕТ-1) в плазме и моче у людей со значениями рСКФ в диапазоне от 5 стадии ХБП до сверхнормальной (от 8 до 131 мл/мин/1,73 м²) (Dhaun et al., 2009). Уровни в плазме в значительной степени и обратно коррелировали с рСКФ, но из-за небольшого наклона кривой значимые различия ЕТ-1 не были четко видны во всем большом оцененном диапазоне рСКФ. В качестве идентификатора выработки ЕТ-1 почками, органом, где вырабатывается наибольшее количество ЕТ-1, рассчитывали фракционную экскрецию ЕТ-1 путем оценки уровней ЕТ-1 в плазме и моче. От рСКФ >100 до приблизительно 30 мл/мин/1,73 м² уровни в моче были относительно неизменными (фиг. 17). Тем не менее уровни ЕТ-1, по-видимому, увеличиваются экспоненциально с уменьшением рСКФ у пациентов с ХБП 4 и 5 стадии. Эти данные свидетельствуют о том, что регуляция ЕТ-1 в почках главным образом нарушена у пациентов с прогрессирующей (стадии 4 и 5) ХБП. Основываясь на этих опубликованных данных, авторы изобретения выдвинули гипотезу о том, что дифференциальное воздействие бардоксолона-метила на транспорт жидкости, если оно обусловлено модуляцией эндотелина, может быть связано с различным эндогенным продуцированием ЕТ-1 в почке, которое значительно увеличивается на стадии 4 и 5 пациентов с ХБП.

4. Бардоксолона-метил модулирует передачу сигналов эндотелином.

Как описано выше, бардоксолона-метил снижает экспрессию ЕТ-1 в клеточных линиях человека, включая мезангиальные клетки, обнаруженные в почках, а также эндотелиальные клетки. Кроме того, данные *in vitro* и *in vivo* позволяют предположить, что бардоксолона-метил модулирует путь эндотелина для стимуляции сосудорасширяющего фенотипа путем подавления сосудосуживающего рецептора ЕТ_А и восстановления нормальных уровней сосудорасширяющего рецептора ЕТ_В. Таким образом, эффективная активация генов, связанных с Nrf2, с помощью бардоксолона-метила связана с подавлением патологической передачи сигналов эндотелином и облегчает расширение кровеносных сосудов путем модулирования экспрессии рецепторов ЕТ.

Е. Обоснование прекращения BEACON.

1. Установленная сердечная недостаточность.

Среди случаев сердечно-сосудистых осложнений, установленных ЕАС, были госпитализации по поводу сердечной недостаточности или смерть от сердечной недостаточности. Дисбаланс в установленной сердечной недостаточности и связанных с ней осложнений был основным заключением, который способствовал раннему прекращению BEACON. Дополнительно, связанные с сердечной недостаточностью ПЭ, такие как отек, способствовали более высокой частоте прекращения лечения, чем ожидаемая. По всей видимости, общий дисбаланс во времени до первой установленной сердечной недостаточности является результатом большого вклада случаев, происходящих в течение первых трех-четырёх недель после начала лечения. Анализ Каплана-Мейера показывает, что после этого начального периода частота случаев между лечебными группами, по-видимому, соответствует параллельным кривым. Характер зависимости, отраженный на фиг. 11, предполагает острый физиологический эффект, который ускорил госпитализацию по поводу сердечной недостаточности по сравнению с кумулятивным токсическим эффектом.

2. Смертность.

На момент прекращения исследования в группе, получавшей бардоксолона-метил, произошло больше смертей, чем в группе, получавшей плацебо, и связь между смертностью и сердечной недостаточностью была неясной. Большинство летальных исходов (49 из 75 смертей), имевших место до закрытия клинической базы данных (4 марта 2013 г.), были подтверждены как имеющие сердечно-сосудистую природу (29 пациентов, получавших бардоксолона-метил в сравнении с 20 пациентами, получавшими плацебо). Большинство смертей от сердечно-сосудистых заболеваний были классифицированы как "необратимая остановка сердца, если не указано иное", на основании предварительно указанных определений, изложенных в уставе ЕАС BEACON. В конечном итоге анализ Каплана-Мейера для общей выживаемости показал отсутствие видимого разделения до приблизительно 24 недели (фиг. 12). Было три смертельных случая от сердечной недостаточности, все у пациентов, получавших бардоксолона-метил. Кроме того, как показано в табл. 16, процент смертельных исходов у пациентов старше 75 лет был выше у пациентов, получавших бардоксолона-метил, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо. Примечательно, что если исключить пациентов старше 75 лет, число летальных исходов в группе, получавшей бардоксолона-метил, по сравнению с группой, получавшей плацебо, составляет 20 и 23 соответственно.

3. Обобщение других данных по безопасности из BEACON.

В дополнение к влиянию лечения бардоксолоном-метилом на рСКФ и почечные СПЭ, в группе, получавшей бардоксолона-метил, было снижено количество гепатобилиарных СПЭ, по сравнению с группой, получавшей плацебо (4 в сравнении с 8 соответственно; табл. 2), и случаев закона Хая не наблюдалось. Число связанных с новообразованиями СПЭ также было соразмерно в обеих группах. Наконец, лечение бардоксолоном-метилом не было связано с удлинением QTc, что определено по оценкам ЭКГ на 24 неделе (табл. 20).

Таблица 20

Изменение относительно исходного уровня QTcF на 24 неделе у пациентов, получавших бардоксолон-метил, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, в BEACON (группа изучения безопасности)

Момент времени/ Интервал QTcF (мс)	Наблюдаемое		Изменение относительно исходного уровня	
	Плацебо N=1093	Бардоксолон-метил N=1092	Плацебо N=1093	Бардоксолон-метил N=1092
n	719	639	719	637
Среднее (СО)	428,8 (29,2)	425,8 (26,5)	3,6 (16,4)	-0,9 (19,2)
Диапазон (мин., макс.)	362, 559	355, 518	-59, 82	-88, 69
Квартили (25-й, медиана, 75-й)	408, 426, 445	407, 425, 443	-7, 3, 13	-13, -1, 10

Данные включают в себя только оценки ЭКГ, собранные в момент или перед последней дозой исследуемого препарата пациенту. Посещения происходят относительно первой дозы исследуемого препарата пациенту.

F. Выводы BEACON.

В заключение, анализ данных исследований, проведенных с использованием бардоксолон-метила, показал, что лекарственное средство может дифференциально регулировать задержку жидкости без клинически обнаруживаемого эффекта у здоровых добровольцев или пациентов с ранней стадией ХБП, в то же время, вероятно, фармакологически способствует задержке жидкости у пациентов с прогрессирующей почечной дисфункцией. Поскольку развитие сердечной недостаточности у пациентов, получавших бардоксолон-метил и плацебо, было связано с традиционными факторами риска развития сердечной недостаточности, этот фармакологический эффект у пациентов с исходной дисфункцией сердца может объяснить повышенный риск развития сердечной недостаточности при лечении бардоксолон-метилом в BEACON. Эти данные свидетельствуют о том, что снижение общего риска развития сердечной недостаточности в будущих клинических исследованиях путем выбора группы пациентов с более низким исходным риском развития сердечной недостаточности должно предотвращать увеличение количества случаев сердечной недостаточности, связанной с лечением бардоксолон-метилом. Важно, что имеющиеся данные показывают, что гиперволемиа в BEACON не была вызвана прямой нефро- или кардиотоксичностью. Клинический фенотип гиперволемии аналогичен фенотипу, наблюдаемому при ERA у пациентов с прогрессирующей ХБП, и доклинические данные демонстрируют, что бардоксолон-метил модулирует путь эндотелина. Поскольку известно, что острое нарушение пути эндотелина у пациентов с прогрессирующей ХБП активирует специфический натриевый канал (ENaC), который может способствовать острой задержке натрия и жидкости (Schneider, 2007), эти механистические данные наряду с клиническим профилем пациентов с сердечной недостаточностью, получавших бардоксолон-метил, дают разумную гипотезу механизма удержания жидкости в BEACON. Поскольку нарушенная функция почек может быть важным фактором, который вносит вклад в неспособность пациента компенсировать кратковременную гиперволемию, и поскольку относительно ограниченное число пациентов с более ранними стадиями ХПН было исследовано на данный момент, исключение пациентов с ХПН (например, пациенты с рСКФ <60) из лечения с помощью BARD и других AIM может быть разумным и может быть включено в качестве элемента данного изобретения.

II. Соединения для лечения или профилактики синдрома Альпорта.

В одном аспекте данного изобретения предложены способы лечения или профилактики синдрома Альпорта у пациента, включающие введение пациенту терапевтически эффективного количества бардоксолон-метила.

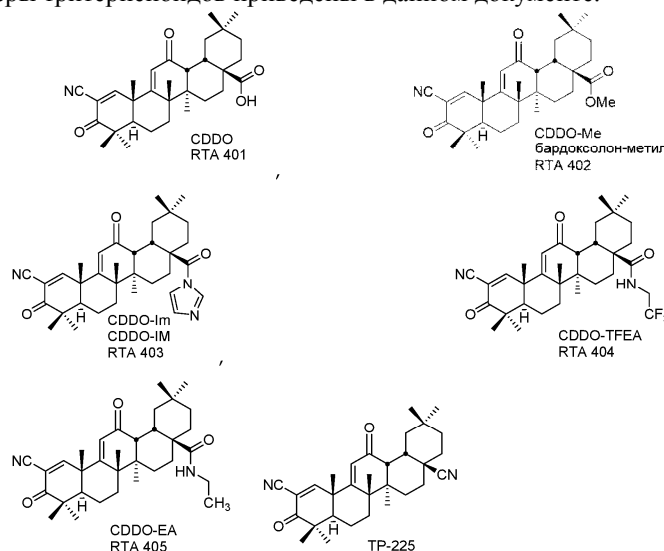
Бардоксолон-метил и его аналоги известны как антиоксидантные модуляторы воспаления. Эти соединения продемонстрировали способность активировать Nrf2, что измерено по повышенной экспрессии одного или более генов-мишеней Nrf2 (например, NQO1 или HO-1; Dinkova-Kostova et al., 2005). Кроме того, эти соединения способны к косвенному и прямому ингибированию провоспалительных факторов транскрипции, включая NF-κB и STAT3 (Ahmad et al., 2006; Ahmad et al., 2008).

Тритерпеноиды, биосинтезируемые в растениях путем циклизации сквалена, используются в медицинских целях во многих азиатских странах; и некоторые, такие как урсоловая и олеаноловая кислоты, как известно, являются противовоспалительными и антиканцерогенными (Huang et al., 1994; Nishino et al., 1988). Однако биологическая активность этих встречающихся в природе молекул относительно слабая, и поэтому был предпринят синтез новых аналогов для повышения их активности (Honda et al., 1997;

Honda et al., 1998). Непрерывные попытки улучшить противовоспалительную и антипролиферативную активность аналогов олеаноловой и урсоловой кислот привели к открытию 2-циано-3,12-диоксоолеан-1,9(11)-диен-28-овой кислоты (CDDO) и родственных соединений (Honda et al., 1997, 1998, 1999, 2000a, 2000b, 2002; Suh et al., 1998; 1999; 2003; Place et al., 2003; Liby et al., 2005). Было идентифицировано несколько активных производных олеаноловой кислоты, в том числе метил-2-циано-3,12-диоксоолеан-1,9-диен-28-овая кислота (CDDO-Me; RTA 402; бардоксолон-метил). RTA 402, антиоксидантный модулятор воспаления (AIM), подавляет индукцию нескольких важных медиаторов воспаления, таких как iNOS, COX-2, TNF α и IFN γ , в активированных макрофагах, тем самым восстанавливая окислительно-восстановительный гомеостаз в воспаленных тканях. Также сообщалось, что RTA 402 активирует сигнальный путь Keap1/Nrf2/ARE, что приводит к выработке нескольких противовоспалительных и антиоксидантных белков, таких как гем-оксигеназа-1 (HO-1). Он индуцирует цитопротекторный фактор транскрипции Nrf2 и подавляет активность прооксидантных и провоспалительных факторов транскрипции NF- κ B и STAT3. In vivo RTA 402 продемонстрировал значительную противовоспалительную активность в виде единого агента на нескольких животных моделях воспаления, таких как повреждение почек на модели цисплатина и острое повреждение почек на модели ишемии-реперфузии. Кроме того, у пациентов, получавших RTA 402, наблюдалось значительное снижение уровня креатинина в сыворотке.

Соответственно, при патологиях, включающих только окислительный стресс или окислительный стресс, усугубляемый воспалением, лечение может включать в себя введение субъекту или пациенту терапевтически эффективного количества соединения по данному изобретению. Лечение может быть назначено профилактически до прогнозируемого состояния окислительного стресса (например, трансплантация органа или проведение терапии больному раком), или оно может быть назначено терапевтически в условиях, включающих установленный окислительный стресс и воспаление.

Некоторые примеры тритерпеноидов приведены в данном документе.



В табл. 21 обобщены результаты *in vitro* для этих соединений, в которых макрофаги RAW264.7 предварительно обрабатывали ДМСО или лекарственными средствами в различных концентрациях (нМ) в течение 2 ч, а затем обрабатывали 20 нг/мл IFN γ в течение 24 ч.

Концентрацию NO в среде определяли с использованием системы реактивов Грисса; жизнеспособность клеток определяли с использованием реагента WST-1. NQO1 CD представляет концентрацию, необходимую для индуцирования двукратного увеличения экспрессии NQO1, Nrf2-регулируемого антиоксидантного фермента, в клетках гепатомы мыши Hepa1c1c7 (Dinkova-Kostova et al., 2005). Все эти соединения на несколько порядков более активны, чем, например, исходная молекула олеаноловой кислоты.

Таблица 21

Подавление индуцированной IFN γ выработки NO

Рабочий идентификатор	RAW264.7 (20 нг/мл IFN γ)		Клетки Hepa1c1c7
	NO IC ₅₀	WST-1 IC ₅₀	NQO1 CD
RTA 401	~10 нМ	> 200 нМ	2,3 нМ
RTA 402	2,2 нМ	80 нМ	1,0 нМ
RTA 403	~0,6 нМ	100 нМ	3,3 нМ
RTA 404	5,8 нМ	100 нМ	нет данных
RTA 405	6 нМ	~200 нМ	нет данных
TP-225	~0,4 нМ	75 нМ	0,28 нМ

Не ограничиваясь какой-либо теорией, активность соединения по данному изобретению, RTA 402, в значительной степени определяется добавлением α,β -ненасыщенных карбонильных групп. В анализах *in vitro* большая часть активности соединений может быть устранена введением дитиотрептола (DTT), N-ацетилцистеина (NAC) или глутатиона (GSH); тиолсодержащих фрагментов, которые взаимодействуют с α,β -ненасыщенными карбонильными группами (Wang et al., 2000; Ikeda et al., 2003; 2004; Shishodia et al., 2006). Биохимические анализы продемонстрировали, что RTA 402 напрямую взаимодействует с ключевым остатком цистеина (C179) на IKK β (см. ниже) и ингибирует его активность (Shishodia et al., 2006; Ahmad et al., 2006). IKK β контролирует активацию NF- κ B посредством "классического" пути, который включает в себя индуцированное фосфорилированием расщепление IkB, приводящее к высвобождению димеров NF- κ B в ядро. В макрофагах этот путь отвечает за выработку многих провоспалительных молекул в ответ на TNF α и другие провоспалительные стимулы.

RTA 402 также ингибирует сигнальный путь JAK/STAT на нескольких уровнях. Белки JAK рекрутируются трансмембранными рецепторами (например, IL-6R) после активации лигандами, такими как интерфероны и интерлейкины. Затем JAK фосфорилируют внутриклеточную часть рецептора, вызывая рекрутинг факторов транскрипции STAT. Затем STAT фосфорилируются с помощью JAK, образуют димеры и перемещаются в ядро, где они активируют транскрипцию нескольких генов, участвующих в воспалении. RTA 402 ингибирует конститутивное и индуцированное IL-6 фосфорилирование STAT3 и образование димеров и напрямую связывается с остатками цистеина в STAT3 (C259) и в киназном домене JAK1 (C1077). Биохимические анализы также продемонстрировали, что тритерпеноиды непосредственно взаимодействуют с ключевыми остатками цистеина на Keap1 (Dinkova-Kostova et al., 2005). Keap1 представляет собой актин-связанный белок, который сохраняет транскрипционный фактор Nrf2, секвестрированный в цитоплазме при нормальных условиях (Kobayashi and Yamamoto, 2005). Окислительный стресс приводит к окислению регуляторных остатков цистеина на Keap1 и вызывает высвобождение Nrf2. Затем Nrf2 перемещается в ядро и связывается с элементами антиоксидантного ответа (ARE), что приводит к активации транскрипции многих антиоксидантных и противовоспалительных генов. Другой мишенью пути Keap1/Nrf2/ARE является гемоксигеназа 1 (HO-1). HO-1 расщепляет гем на билирубин и монооксид углерода и осуществляет много антиоксидантных и противовоспалительных функций (Maines and Gibbs, 2005). Недавно было показано, что HO-1 сильно индуцируется тритерпеноидами (Liby et al., 2005), включая RTA 402. Также было показано, что RTA 402 и многие структурные аналоги являются сильными индуцирующими факторами экспрессии других белков фазы 2 (Yates et al., 2007). RTA 402 является сильным ингибитором активации NF- κ B. Кроме того, RTA 402 активирует путь Keap1/Nrf2/ARE и индуцирует экспрессию HO-1.

Используемое соединение может быть получено с использованием способов, описанных в Honda et al. (2000a); Honda et al. (2000b); Honda et al. (2002) и в публикациях патентных заявок США 2009/0326063, 2010/0056777, 2010/0048892, 2010/0048911, 2010/0041904, 2003/0232786, 2008/0261985 и 2010/0048887, все из которых включены в данный документ посредством ссылки. Эти способы могут быть дополнительно модифицированы и оптимизированы с использованием принципов и методов органической химии, применяемых специалистом в данной области техники. Такие принципы и методы изложены, например, в Smith, March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure (2013), который включен в данный документ посредством ссылки. Кроме того, синтетические способы могут быть дополнительно модифицированы и оптимизированы для препаративного, опытного или крупномасштабного производства, либо партиями, либо непрерывного, с использованием принципов и методов химии процесса, применяемых специалистом в данной области техники. Такие принципы и методы изложены, например, в Anderson, Practical Process Research & Development - A Guide for Organic Chemists (2012), который включен в данный документ посредством ссылки.

Соединение по данному изобретению может содержать один или более асимметрично замещенных атомов углерода или азота и могут быть выделены в оптически активной или рацемической форме. Таким образом, подразумеваются все хиральные, диастереомерные, рацемические формы, эпимерные формы и все геометрические изомерные формы химической формулы, если специально не указана конкретная стереохимия или изомерная форма.

Независимо от того, какой таутомер изображен для данного соединения, и независимо от того, какой из них является наиболее распространенным, подразумеваются все таутомеры данной химической формулы.

Кроме того, предполагается, что атомы, составляющие соединение по данному изобретению, включают в себя все изотопные формы таких атомов. При использовании в данном документе изотопы включают в себя те атомы, которые имеют одинаковый атомный номер, но разные массовые числа. В качестве общего примера и без ограничения изотопы водорода включают в себя тритий и дейтерий, а изотопы углерода включают в себя ^{13}C и ^{14}C .

Полиморфные формы соединения по данному изобретению, например формы A и B CDDO-Me, могут быть использованы в соответствии со способами по данному изобретению. Форма B демонстрирует биодоступность, которая неожиданно лучше, чем у формы A. В частности, биодоступность формы B бы-

ла выше, чем у формы А CDDO-Me у обезьян, когда обезьяны получали эквивалентные дозировки двух форм перорально в желатиновых капсулах. см. публикацию заявки на патент США 2009/0048204, которая включена в данный документ в полном объеме посредством ссылки.

"Форма А" CDDO-Me (RTA 402) является несольватированной (неводной) и может характеризоваться характерной кристаллической структурой с пространственной группой $P4_3 2_1 2$ (№ 96), размерами элементарной ячейки $a=14,2 \text{ \AA}$, $b=14,2 \text{ \AA}$ и $c=81,6 \text{ \AA}$, и структурой упаковки, в которой три молекулы упакованы в спирали вниз по кристаллографической оси b . В некоторых вариантах осуществления изобретения форма А также может характеризоваться порошковой рентгеновской дифрактограммой (ПРД) ($\text{CuK}\alpha$), содержащей характерные пики дифракции при 8,8, 12,9, 13,4, 14,2 и $17,4^\circ 2\theta$. В некоторых вариантах порошковая рентгеновская дифрактограмма формы А по существу такая же, как показано на фиг. 1А или В.

В отличие от формы А, "форма В" CDDO-Me находится в одной фазе, но не имеет такой определенной кристаллической структуры. Образцы формы В показывают что, отсутствует дальняя молекулярная корреляция, т.е. более около 20 $\text{\AA}$. Кроме того, термический анализ образцов формы В демонстрирует температуру стеклования (T_g) в диапазоне от около 120 до около 130°C . Напротив, разупорядоченный нанокристаллический материал не демонстрирует T_g , а только температуру плавления (T_m), выше которой кристаллическая структура становится жидкостью. Форма В характеризуется спектром ПРД (фиг. 1С), отличным от спектра формы А (фиг. 1А или В). Поскольку форма В не имеет определенной кристаллической структуры, она также не имеет четких пиков ПРД, таких как пики, которые характеризуют форму А, и вместо этого характеризуется общим "галом" ПРД. В частности, некристаллическая форма В попадает в категорию "рентгеноаморфных" твердых веществ, поскольку ее рентгенограмма ПРД демонстрирует три или менее первичных дифракционных гало. В этой категории форма В представляет собой "стеклообразный" материал.

Форму А и форму В CDDO-Me легко получают из различных растворов соединения. Например, форма В может быть получена быстрым испарением или медленным испарением в МТБЭ, ТГФ, толуоле или этилацетате. Форму А можно получить несколькими способами, в том числе путем быстрого испарения, медленного испарения или медленного охлаждения раствора CDDO-Me в этаноле или метаноле. Препараты CDDO-Me в ацетоне могут давать либо форму А с использованием быстрого испарения, либо форму В с использованием медленного испарения.

Для того чтобы отличать формы А и В CDDO-Me друг от друга и от других форм CDDO-Me можно использовать вместе различные способы характеристики. Иллюстративные методы, подходящие для этой цели, представляют собой ядерный магнитный резонанс (ЯМР) твердого состояния, порошковую рентгеновскую дифракцию (ср. фиг. 1А и В с фиг. 1С), рентгеновскую кристаллографию, дифференциальную сканирующую калориметрию (ДСК), динамическую сорбцию/десорбцию паров (ДСП), анализ Карла Фишера (КФ), высокотемпературную микроскопию, модулированную дифференциальную сканирующую калориметрию, Фурье-ИКС и рамановскую спектроскопию. В частности, анализ данных ПРД и ДСК позволяет различить форму А, форму В и форму гемебензеата CDDO-Me. См. публикацию заявки на патент США 2009/0048204, которая включена в данный документ в полном объеме посредством ссылки.

Дополнительные подробности, касающиеся полиморфных форм CDDO-Me, описаны в публикации заявки на патент США 2009/0048204, публикации РСТ WO 2009/023232 и публикации РСТ WO 2010/093944, все из которых включены в данный документ посредством ссылки в полном объеме.

Неограничивающие конкретные составы соединений, раскрытых в данном документе, включают в себя полимерные дисперсии CDDO-Me. См., например, публикацию РСТ WO 2010/093944, которая включена в данный документ посредством ссылки в полном объеме. Некоторые из составов, о которых сообщалось в них, показывают более высокую биодоступность, чем составы микронизированной формы А или нанокристаллической формы А. Дополнительно, составы на основе полимерной дисперсии демонстрируют дополнительное неожиданное улучшение пероральной биодоступности по сравнению с составами микронизированной формы В. Например, составы на основе сополимера метакриловой кислоты типа С и ГПМЦ-Р показали наибольшую биодоступность у подопытных обезьян.

Следует отметить, что конкретный анион или катион, образующий часть любой соли по данному изобретению, не является ключевым, если соль в целом является фармакологически приемлемой. Примеры фармацевтически приемлемых солей и способы их получения и применения представлены в Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, and Use (2002), которая включена в данный документ посредством ссылки.

III. Дозы и пути введения.

Введение соединения по данному изобретению пациенту будет осуществляться в соответствии с общими протоколами введения фармацевтических препаратов, принимая во внимание токсичность лекарственного средства, если она есть. Ожидается, что циклы лечения будут повторяться по мере необходимости.

Соединение по данному изобретению можно вводить различными способами, например перорально или путем инъекции (например, подкожной, внутривенной, внутривентрикулярной и т.д.). В зависимости от

пути введения активное соединение может быть покрыто материалом для защиты соединения от действия кислот и других природных условий, которые могут инактивировать соединение. Его также можно вводить путем непрерывной перфузии/инфузии в пораженный или раневой участок.

Фактический размер дозировки соединения по данному изобретению, которую вводят субъекту или пациенту, можно определить с помощью физических и физиологических факторов, таких как возраст, пол, масса тела, тяжесть состояния, тип заболевания, подвергаемого лечению, предшествующие или одновременные терапевтические вмешательства, идиопатия субъекта или пациента и способ введения. Эти факторы могут быть определены квалифицированным специалистом. Ответственный за введение практикующий врач, как правило, определяет концентрацию активного ингредиента(ов) и соответствующую дозу(ы) для отдельного субъекта или пациента. Дозировка может быть скорректирована врачом субъекта в случае какого-либо осложнения.

В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтически эффективное количество представляет собой суточную дозу от около 0,1 до около 500 мг соединения. В некоторых вариантах суточная доза составляет от около 1 до около 300 мг соединения. В некоторых вариантах суточная доза составляет от около 10 до около 200 мг соединения. В некоторых вариантах суточная доза составляет около 25 мг соединения. В других вариантах суточная доза составляет около 75 мг соединения. В других вариантах суточная доза составляет около 150 мг соединения. В дополнительных вариантах суточная доза составляет от около 0,1 до около 30 мг соединения. В некоторых вариантах суточная доза составляет от около 0,5 до около 20 мг соединения. В некоторых вариантах суточная доза составляет от около 1 до около 15 мг соединения. В некоторых вариантах суточная доза составляет от около 1 до около 10 мг соединения. В некоторых вариантах суточная доза составляет от около 1 до около 5 мг соединения.

В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтически эффективное количество представляет собой суточную дозу 0,01-25 мг соединения на 1 кг массы тела. В некоторых вариантах суточная доза составляет 0,05-20 мг соединения на 1 кг массы тела. В некоторых вариантах суточная доза составляет 0,1-10 мг соединения на 1 кг массы тела. В некоторых вариантах суточная доза составляет 0,1-5 мг соединения на 1 кг массы тела. В некоторых вариантах суточная доза составляет 0,1-2,5 мг соединения на 1 кг массы тела.

В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтически эффективное количество представляет собой суточную дозу 0,1-1000 мг соединения на 1 кг массы тела. В некоторых вариантах суточная доза составляет 0,15-20 мг соединения на 1 кг массы тела. В некоторых вариантах суточная доза составляет 0,20-10 мг соединения на 1 кг массы тела. В некоторых вариантах суточная доза составляет 0,40-3 мг соединения на 1 кг массы тела. В некоторых вариантах суточная доза составляет 0,50-9 мг соединения на 1 кг массы тела. В некоторых вариантах суточная доза составляет 0,60-8 мг соединения на 1 кг массы тела. В некоторых вариантах суточная доза составляет 0,70-7 мг соединения на 1 кг массы тела. В некоторых вариантах суточная доза составляет 0,80-6 мг соединения на 1 кг массы тела. В некоторых вариантах суточная доза составляет 0,90-5 мг соединения на 1 кг массы тела. В некоторых вариантах суточная доза составляет от около 1 до около 5 мг соединения на 1 кг массы тела.

Эффективное количество, как правило, будет изменяться от около 0,001 до около 1000 мг/кг, от около 0,01 до около 750 мг/кг, от около 0,1 до около 500 мг/кг, от около 0,2 до около 250 мг/кг, от около 0,3 до около 150 мг/кг, от около 0,3 до около 100 мг/кг, от около 0,4 до около 75 мг/кг, от около 0,5 до около 50 мг/кг, от около 0,6 до около 30 мг/кг, от около 0,7 до около 25 мг/кг, от около 0,8 до около 15 мг/кг, от около 0,9 до около 10 мг/кг, от около 1 до около 5 мг/кг, от около 100 до около 500 мг/кг, от около 1,0 до около 250 мг/кг или от около 10,0 до около 150 мг/кг при одном или более введениях дозы ежедневно в течение одного или нескольких дней (в зависимости, конечно, от способа введения и факторов, обсуждаемых выше). Другие подходящие диапазоны доз включают в себя от 1 до 10000 мг в сутки, от 100 до 10000 мг в сутки, от 500 до 10000 мг в сутки и от 500 до 1000 мг в сутки. В некоторых конкретных вариантах осуществления изобретения количество составляет менее 10000 мг в сутки в диапазоне, например, от 750 до 9000 мг в сутки.

Эффективное количество может составлять менее 1 мг/кг/сутки, менее 500 мг/кг/сутки, менее 250 мг/кг/сутки, менее 100 мг/кг/сутки, менее 50 мг/кг/сутки, менее 25 мг/кг/сутки, менее 10 мг/кг/сутки или менее 5 мг/кг/сутки. В альтернативном варианте оно может быть в интервале от 1 мг/кг/сутки до 200 мг/кг/сутки. Например, что касается лечения пациентов с синдромом Альпорта, единичная дозировка может представлять собой количество, которое снижает концентрацию белка в моче по меньшей мере на 40% по сравнению с нелеченным субъектом или пациентом. В другом варианте осуществления изобретения единичная дозировка представляет собой количество, которое снижает концентрацию белка в моче до уровня, который находится в пределах $\pm 10\%$ от уровня белка в моче здорового субъекта или пациента.

В других неограничивающих примерах доза также может составлять от около 1 мкг/кг/масса тела, около 5 мкг/кг/масса тела, около 10 мкг/кг/масса тела, около 50 мкг/кг/масса тела, около 100 мкг/кг/масса тела, около 200 мкг/кг/масса тела, около 350 мкг/кг/масса тела, около 500 мкг/кг/масса тела,

около 1 мг/кг/масса тела, около 5 мг/кг/масса тела, около 10 мг/кг/масса тела, около 50 мг/кг/масса тела, около 100 мг/кг/масса тела, около 200 мг/кг/масса тела, около 350 мг/кг/масса тела, около 500 мг/кг/масса тела до около 1000 мг/кг/масса тела или более на введение и любой диапазон внутри указанных диапазонов. В неограничивающих примерах диапазона, получаемого из чисел, перечисленных в данном документе, можно вводить диапазон от около 1 до около 5 мг/кг/масса тела, диапазон от около 5 до около 100 мг/кг/масса тела, от около 5 мг/кг/масса тела до около 500 мг/кг/масса тела и т.д., основываясь на числах, описанных выше.

Подразумеваются однократные или многократные дозы агентов. Желаемые интервалы времени для доставки нескольких доз могут быть определены специалистом в данной области техники, использующим не более чем обычные эксперименты. Например, субъектам или пациентам можно вводить две дозы в сутки с интервалом приблизительно 12 ч. В некоторых вариантах изобретения агент вводят один раз в сутки.

Агент(ы) можно вводить по обычному графику. При использовании в данном документе обычный график относится к заранее определенному назначенному периоду времени. Обычный график может охватывать периоды времени, которые идентичны или различаются по длине, при условии, что график определен заранее. Например, обычный график может включать в себя введение дважды в сутки, каждые сутки, каждые двое суток, каждые трое суток, каждые четверо суток, каждые пятеро суток, каждые шестеро суток, еженедельно, ежемесячно или через любое установленное количество дней или недель. Альтернативно, заранее установленный обычный график может включать в себя введение два раза в сутки в течение первой недели с последующим ежедневным введением в течение нескольких месяцев и т.д. В других вариантах осуществления изобретения предусмотрено, что агент(ы) можно принимать перорально и что время приема зависит или не зависит от приема пищи. Таким образом, например, агент можно принимать каждое утро и/или каждый вечер, независимо от того, когда субъект или пациент ел или будет есть.

IV. Диагностические тесты.

А. Измерение уровней натрийуретического пептида типа В (BNP).

Натрийуретический пептид типа В (BNP) представляет собой нейрогормон из 32 аминокислот, который синтезируется в миокарде желудочков и высвобождается в кровоток в ответ на расширение желудочков и избыточное давление. Функции BNP включают в себя натрийурез, расширение сосудов, ингибирование ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и ингибирование активности симпатического нерва. Концентрация BNP в плазме повышается у пациентов с застойной сердечной недостаточностью (ЗСН, CHF) и увеличивается пропорционально степени дисфункции левого желудочка и тяжести симптомов ЗСН.

Специалистам в данной области техники известны многочисленные способы и устройства для измерения уровней BNP в образцах пациентов, включая сыворотку и плазму. Что касается полипептидов, таких как BNP, часто используются устройства и способы иммуноанализа. См., например, патенты США № 6143576; 6113855; 6019944; 5985579; 5947124; 5939272; 5922615; 5885527; 5851776; 5824799; 5679526; 5525524; и 5480792. В этих устройствах и способах могут использоваться меченые молекулы в различных сэндвичевых, конкурентных или неконкурентных форматах анализа для получения сигнала, который связан с наличием или количеством представляющего интерес аналита. Дополнительно, определенные методы и устройства, такие как биосенсоры и оптические иммуноанализы, можно использовать для определения наличия или количества аналитов без необходимости в меченой молекуле. См., например, патенты США № 5631170 и 5955377. В конкретном примере уровни натрийуретического пептида (BNP) В-типа могут быть определены следующим способом(ами): иммуноанализ белков, как описано в публикации патента США 2011/0201130, которая включена в данный документ в полном объеме посредством ссылки. Кроме того, существует ряд коммерчески доступных способов (например, Rawlins et al., 2005, который включен в данный документ в полном объеме посредством ссылки).

В. Измерение отношения альбумин/креатинин (ACR).

Обычно протеинурия диагностируется с помощью простого анализа с использованием тест-полосок. Традиционно количественные анализы белков с помощью тест-полосок выполняют путем измерения общего количества белка при 24-часовом сборе мочи.

Альтернативно, концентрацию белка в моче можно сравнить с уровнем креатинина в образце разовой порции мочи. Это называется отношением белок/креатинин (PCR). В руководствах Великобритании по хроническим заболеваниям почек (2005 г.; которые включены в данный документ в полном объеме посредством ссылки) указывается, что PCR является лучшим тестом, чем 24-часовое измерение содержания белка в моче. Протеинурия определяется как отношение белок/креатинин, превышающее 45 мг/ммоль (что эквивалентно отношению альбумин/креатинин, превышающему 30 мг/ммоль или приблизительно 300 мг/г, что определено с помощью тест-полосок на протеинурию 3+), при этом очень высокие уровни протеинурии соответствуют PCR более 100 мг/ммоль.

Измерения уровня белка с помощью тест-полоски не следует путать с количеством белка, обнаруженным в тесте на микроальбуминурию, который обозначает уровни белка в моче в мг/сутки, а значения, полученные в анализе белка в моче с помощью тест-полоски, обозначают уровни белка в мг/дл. То есть

существует исходный уровень протеинурии, который может быть ниже 30 мг/сутки, что не считается патологией. Значения между 30-300 мг/сутки называют микроальбуминурией, которая считается патологической. Лабораторные показатели белка мочи для микроальбуминурии >30 мг/сутки соответствуют уровню обнаружения в диапазоне от "следовых количеств" до "1+" в анализе белка в моче с помощью тест-полосок. Следовательно, положительное указание на любой белок, обнаруженный в анализе мочи с помощью тест-полосок, устраняет необходимость в проведении анализа мочи на микроальбуминурию, поскольку верхний предел для микроальбуминурии уже превышен.

С. Измерение расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ). Был разработан ряд формул для оценки значений СКФ на основе уровней креатинина в сыворотке. Обычно используемый суррогатный маркер для оценки клиренса креатинина (eC_{Cr}) представляет собой формулу Кокрофта-Голта (CG), которая в свою очередь оценивает СКФ в мл/мин. В ней используется измерение уровня креатинина в сыворотке и масса пациента для предсказания клиренса креатинина. Формула, как первоначально опубликовано, представляет собой:

$$eCCr = \frac{(140 - \text{Возраст}) \times \text{Масса (в кг)}}{72 \times \text{креатинин в сыворотке (в } \frac{\text{мг}}{\text{дл}})}$$

В этой формуле предполагается, что масса измерена в килограммах, а креатинин - в мг/дл, как это принято в США. Полученное значение умножается на константу 0,85, если пациент является женщиной. Эта формула полезна, потому что вычисления просты и часто могут быть выполнены без помощи калькулятора.

Когда креатинин в сыворотке измеряют в мкмоль/л, то:

$$eCCr = \frac{(140 - \text{Возраст}) \times \text{Масса (в кг)} \times \text{Константа}}{\text{Креатинин в сыворотке (в } \frac{\text{мкмоль}}{\text{л}})}$$

где Константа составляет 1,23 для мужчин и 1,04 для женщин.

Одна интересная особенность уравнения Кокрофта и Голта состоит в том, что оно показывает, насколько зависит оценка C_{Cr} от возраста. Возрастной член представляет собой (140 - возраст). Это означает, что 20-летний человек (140-20=120) будет иметь удвоенный клиренс креатинина по сравнению с 80-летним (140-80=60) при одинаковом уровне креатинина в сыворотке. Уравнение CG предполагает, что у женщины будет клиренс креатинина на 15% ниже, чем у мужчины с тем же уровнем креатинина в сыворотке.

Альтернативно, значения рСКФ могут быть рассчитаны с использованием формулы модификации рациона при заболеваниях почек (MDRD). Формула с 4 переменными выглядит следующим образом:

$$\text{рСКФ} = \frac{175 \times \text{Стандартизированный креатинин в сыворотке}^{-1.154} \times \text{Возраст}^{-0.203}}{\times C}$$

где С равен 1,212, если пациент является чернокожим мужчиной, 0,899, если пациент является чернокожей женщиной, и 0,742, если пациент является не чернокожей женщиной. Значения креатинина в сыворотке основаны на определении креатинина с помощью IDMS (см. ниже).

Хроническая болезнь почек определяется как СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² в течение трех или более месяцев.

D. Измерение уровня креатинина в сыворотке.

Анализ на креатинин в сыворотке измеряет уровень креатинина в крови и дает оценку скорости клубочковой фильтрации. Уровни креатинина в сыворотке в исследованиях BEACON и BEAM были основаны на определении креатинина с помощью масс-спектрометрии с изотопным разведением (IDMS). Другие обычно используемые методы определения креатинина включают в себя (1) методы со щелочным пикратом (например, метод Яффе [классический] и компенсированные [модифицированные] методы Яффе), (2) ферментативные методы, (3) высокоэффективную жидкостную хроматографию, (4) газовую хроматографию и (5) жидкостную хроматографию. Широко известно, что метод IDMS является наиболее точным анализом (Peake and Whiting, 2006, который включен в данный документ в полном объеме посредством ссылки).

V. Определения.

В контексте химических формул символ "-" означает одинарную связь, "=" означает двойную связь, а "≡" означает тройную связь. Кроме того, следует отметить, что символ ковалентной связи "-" при соединении одного или двух стереогенных атомов не указывает на какую-либо предпочтительную стереохимию. Вместо этого он охватывает все стереоизомеры, а также их смеси. Символ "◀" обозначает одинарную связь, когда группа, присоединенная к толстому концу клина, расположена "из страницы". Символ "||||" обозначает одинарную связь, когда группа, присоединенная к толстому концу клина, расположена "в страницу". Символ "~~~~" обозначает одинарную связь, когда геометрия вокруг двойной связи (например, E или Z) не определена. Поэтому подразумеваются оба варианта, а также их комбинации. Любая неопределенная валентность на атоме структуры, показанной в этом документе, неявно представляет атом водорода, связанный с этим атомом. Жирная точка на атоме углерода указывает на то, что во-

дород, присоединенный к этому углероду, ориентирован вне плоскости бумаги.

Использование слов в единственном числе вместе с термином "содержащий" в формуле изобретения и/или описании может означать "один", но это также согласуется со значением "один или более", "по меньшей мере один" и "один или более чем один".

Везде в этом документе термин "около" используют для указания того, что значение включает в себя колебание ошибки, присущее устройству, способу, используемому для определения величины, или разброс, который существует среди субъектов или пациентов исследования.

"Активный ингредиент" (АИ) (также называемый активным соединением, активным веществом, активным агентом, фармацевтическим агентом, агентом, биологически активной молекулой или терапевтическим соединением) представляет собой ингредиент в фармацевтическом препарате или пестициде, который является биологически активным. Подобные термины "активный фармацевтический ингредиент (АФИ)" и "нерасфасованный активный компонент" также используются в медицине, а термин "активное вещество" может использоваться для пестицидных составов.

При использовании в данном документе средняя молекулярная масса относится к среднемассовой молекулярной массе (M_w), как определено с помощью статического рассеяния света.

Термины "содержать", "иметь" и "включать в себя" являются неисчерпывающими связующими глаголами. Любые формы или времена одного или более из этих глаголов, такие как "содержит", "содержащий", "имеет", "имеющий", "включает в себя" и "включающий", также являются неисчерпывающими. Например, любой способ, который "содержит", "имеет" или "включает в себя" одну или более стадий, не ограничивается наличием только этих одной или более стадий и также охватывает другие не перечисленные стадии.

Термин "эффективный", как этот термин используется в описании и/или в формуле изобретения, означает адекватный для достижения желаемого, ожидаемого или предполагаемого результата. "Эффективное количество", "терапевтически эффективное количество" или "фармацевтически эффективное количество", при использовании в контексте лечения пациента или субъекта соединением, означает такое количество соединения, которое при введении пациенту или субъекту для лечения или профилактики заболевания является достаточным для проведения лечения или профилактики заболевания. Например, в контексте синдрома Альпорта один показатель эффективности лечения представляет собой снижение одного или более биомаркеров в моче, таких как наличие крови или белка в моче, или улучшение скорости клубочковой фильтрации. В конкретном варианте осуществления изобретения показатель эффективности лечения представляет собой снижение концентрации белка в моче до уровня менее 300 мг/дл. В предпочтительном варианте осуществления изобретения терапия является достаточной для снижения концентрации белка в моче до уровня менее 100 мг/дл или в более предпочтительном варианте осуществления изобретения менее 30 мг/дл. Когда наличие крови используют в качестве маркера терапевтической эффективности, эффективная терапия приводит к отсутствию крови в моче макроскопически, тогда как микроскопически кровь все еще может присутствовать. В предпочтительном варианте осуществления изобретения эффективная терапия приводит к полному отсутствию крови, включая кровь микроскопически, которая была бы видна только с помощью микроскопа или при анализе мочи. Наконец, эффективная терапия привела бы к улучшению скорости клубочковой фильтрации. Скорость клубочковой фильтрации может быть оценена с использованием различных способов с использованием креатинина, включая формулу Кокрофта-Голта, формулу модификации рациона при заболеваниях почек (MDRD), формулу, предложенную группой по исследованию эпидемиологии хронической болезни почек (CKD-EPI), квадратичную формулу Мэйо или формулу Шварца. В общем, формулу Шварца можно использовать для детей младше 12 лет. Эти способы более подробно рассматриваются в разделах выше и в примерах ниже. Например, эффективное лечение может привести к скорости клубочковой фильтрации (или расчетной скорости клубочковой фильтрации) более 60 мл/мин/1,73 м². Более предпочтительно, эффективное лечение может привести к скорости клубочковой фильтрации более 90 мл/мин/1,73 м².

"Вспомогательное вещество" представляет собой фармацевтически приемлемое вещество, введенное вместе с активным ингредиентом(ами) в лекарственный препарат, фармацевтическую композицию, состав или систему доставки лекарственного средства. Вспомогательные вещества можно использовать, например, для стабилизации композиции, для увеличения объема композиции (поэтому их часто называют "объемообразующими агентами", "наполнителями" или "разбавителями" при использовании с этой целью) или для оказания терапевтического положительного влияния на активный ингредиент в готовой лекарственной форме, такого как облегчение всасывания лекарственного средства, снижение вязкости или повышение растворимости. Вспомогательные вещества включают в себя фармацевтически приемлемые варианты антиадгезивных агентов, связующих веществ, покрытий, красителей, разрыхлителей, ароматизаторов, глйдантов, смазывающих агентов, консервантов, сорбентов, подсластителей и носителей. Основное вспомогательное вещество, которое служит средой для доставки активного ингредиента, обычно называют носителем. Вспомогательные вещества можно также использовать в процессе производства, например, для облегчения обработки активного вещества, например, за счет улучшения текучести порошка или свойств несклеивания, в дополнение к увеличению стабильности *in vitro*, как, например, предотвращение денатурации или агрегации в течение расчетного срока годности. Пригодность вспомо-

гательного вещества, как правило, варьируется в зависимости от пути введения, лекарственной формы, активного ингредиента, а также других факторов.

При использовании в данном документе термин "IC₅₀" относится к ингибирующей дозе, которая составляет 50% от максимального полученного ответа. Эта количественная мера показывает, сколько конкретного лекарственного средства или другого вещества (ингибитора) необходимо, чтобы наполовину ингибировать данный биологический, биохимический или химический процесс (или компонент процесса, т.е. фермент, клетку, клеточный рецептор или микроорганизм).

"Изомер" первого соединения представляет собой отдельное соединение, в котором каждая молекула содержит те же составляющие атомы, что и первое соединение, но при этом конфигурация этих атомов в трех измерениях различается.

При использовании в данном документе термин "пациент" или "субъект" относится к живому организму млекопитающего, такому как человек, обезьяна, корова, овца, коза, собака, кошка, мышь, крыса, морская свинка или их трансгенные виды. В определенных вариантах осуществления изобретения пациент или субъект представляет собой примата. Неограничивающими примерами пациентов-людей являются взрослые, подростки, младенцы и зародыши.

Как обычно используется в данном документе, "фармацевтически приемлемый" относится к тем соединениям, веществам, композициям и/или лекарственным формам, которые по результатам тщательной медицинской оценки пригодны для использования в контакте с тканями, органами и/или жидкостями организма людей и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или других проблем или осложнений, соразмерно с разумным соотношением польза/риск.

"Фармацевтически приемлемые соли" означают соли соединений по данному изобретению, которые являются фармацевтически приемлемыми, как определено выше, и которые обладают желаемой фармакологической активностью. Неограничивающие примеры таких солей включают в себя соли присоединения кислоты, образованные с неорганическими кислотами, такими как соляная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота и фосфорная кислота; или с органическими кислотами, такими как 1,2-этанedisульфоная кислота, 2-гидроксиэтанedisульфоная кислота, 2-нафталиндисульфоная кислота, 3-фенилпропионовая кислота, 4,4'-метилден-бис-(3-гидрокси-2-ен-1-карбоновая кислота), 4-метилбисцикло[2.2.2]окт-2-ен-1-карбоновая кислота, уксусная кислота, алифатические моно- и дикарбоновые кислоты, алифатические серные кислоты, ароматические серные кислоты, бензолсудисульфоная кислота, бензойная кислота, камфорсудисульфоная кислота, угольная кислота, коричная кислота, лимонная кислота, циклопентанпропионовая кислота, этанedisульфоная кислота, фумаровая кислота, глюкогептоновая кислота, глюконовая кислота, глутаминовая кислота, гликолевая кислота, гептановая кислота, гексановая кислота, гидроксинафтольная кислота, молочная кислота, лаурилсерная кислота, малеиновая кислота, яблочная кислота, малоновая кислота, миндальная кислота, метанedisульфоная кислота, муконовая кислота, о-(4-гидроксибензоил)бензойная кислота, щавелевая кислота, п-хлорбензолсудисульфоная кислота, фенилзамещенные алкановые кислоты, пропионовая кислота, п-толуолсудисульфоная кислота, пировиноградная кислота, салициловая кислота, стеариновая кислота, янтарная кислота, винная кислота, трет-бутилуксусная кислота и триметилуксусная кислота.

Фармацевтически приемлемые соли также включают соли присоединения оснований, которые могут образовываться, когда присутствующие протоны кислоты способны реагировать с неорганическими или органическими основаниями. Приемлемые неорганические основания включают в себя гидроксид натрия, карбонат натрия, гидроксид калия, гидроксид алюминия и гидроксид кальция. Неограничивающие примеры приемлемых органических оснований включают в себя этаноламин, диэтианоламин, триэтианоламин, триметамин и N-метилглюкамин. Следует отметить, что конкретный анион или катион, образующий часть любой соли по данному изобретению, не является ключевым, если соль в целом является фармакологически приемлемой. Дополнительные примеры фармацевтически приемлемых солей и способы их получения и применения представлены в Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, and Use (P.H. Stahl & C.G. Wermuth eds., Verlag Helvetica Chimica Acta, 2002).

"Фармацевтически приемлемый носитель", "носитель лекарственного средства" или просто "носитель" представляет собой фармацевтически приемлемое вещество, введенное наряду с активным ингредиентом препарата, который участвует в переносе, доставке и/или транспортировке химического агента. Носители лекарственных средств можно использовать для улучшения доставки и эффективности лекарственных средств, включая, например, способ контролируемого высвобождения для изменения биодоступности лекарственного средства, снижения метаболизма лекарственного средства и/или снижения токсичности лекарственного средства. Некоторые носители лекарственных средств могут повысить эффективность доставки лекарственных средств к конкретным целевым участкам. Примеры носителей включают в себя липосомы, микросферы (например, изготовленные из поли(молочной-со-гликолевой)кислоты), альбуминовые микросферы, синтетические полимеры, нановолокна, комплексы белок-ДНК, белковые конъюгаты, эритроциты, вирусомы и дендримеры.

"Фармацевтическое средство" (также называемое фармпрепаратом, фармацевтическим агентом, фармацевтическим препаратом, фармацевтической композицией, фармацевтическим составом, фарма-

цветическим продуктом, лекарственным препаратом, лекарством, медпрепаратом, медикаментом или просто лекарственным средством) представляет собой лекарственное средство, используемое для диагностики, проведения терапии, лечения или профилактики заболевания. Активный ингредиент (АИ) (определенный выше) представляет собой ингредиент в фармацевтическом препарате или пестициде, который биологически активен. Подобные термины "активный фармацевтический ингредиент (АФИ)" и "нерасфасованный активный компонент" также используются в медицине, а термин "активное вещество" может использоваться для пестицидных составов. Некоторые лекарства и пестицидные продукты могут содержать более одного активного ингредиента. В отличие от активных ингредиентов, неактивные ингредиенты в фармацевтическом контексте обычно называют вспомогательными веществами (определено выше).

"Профилактика" или "предотвращение" включает в себя (1) ингибирование возникновения заболевания у субъекта или пациента, который может быть подвержен риску и/или предрасположен к заболеванию, но еще не испытывает или не демонстрирует частичную или полную патологию или симптоматику заболевания, и/или (2) замедление появления патологии или симптоматики заболевания у субъекта или пациента, который может быть подвержен риску и/или предрасположен к заболеванию, но еще не испытывает или не демонстрирует частичную или полную патологию или симптоматику заболевания.

"Стереизомер" или "оптический изомер" представляет собой изомер данного соединения, в котором те же атомы связаны с такими же другими атомами, но при этом конфигурация этих атомов в трех измерениях различается. "Энантиомеры" представляют собой стереоизомеры данного соединения, которые являются зеркальным отображением друг друга, как левая и правая руки.

"Диастереомеры" представляют собой стереоизомеры данного соединения, которые не являются энантиомерами. Хиральные молекулы содержат хиральный центр, также известный как стереоцентр или стереогенный центр, который представляет собой любую точку и, необязательно, атом, в молекуле, несущую группы таким образом, что взаимозамена любых двух групп приводит к стереоизомеру. В органических соединениях хиральный центр, как правило, представляет собой атом углерода, фосфора или серы, хотя другие атомы также могут быть стереоцентрами в органических и неорганических соединениях. Молекула может иметь несколько стереоцентров, что дает ей много стереоизомеров. В соединениях, стереоизомерия которых обусловлена тетраэдрическими стереогенными центрами (например, тетраэдрическим углеродом), общее количество гипотетически возможных стереоизомеров не будет превышать 2^n , где n представляет собой число тетраэдрических стереоцентров. Молекулы с симметрией часто имеют меньше стереоизомеров, чем максимально возможное количество. Смесь энантиомеров 50:50 называется рацемической смесью. Альтернативно, смесь энантиомеров может быть энантиомерно обогащена, так что один энантиомер присутствует в количестве, превышающем 50%. Как правило, энантиомеры и/или диастереомеры могут быть выделены или разделены с использованием методик, известных в данной области техники. Предполагается, что для любого стереоцентра или оси хиральности, для которых не была определена стереохимия, стереоцентр или ось хиральности могут присутствовать в R-форме, S-форме или в виде смеси R- и S- форм, в том числе рацемических и нерацемических смесей. При использовании в данном документе фраза "практически не содержит других стереоизомеров" означает, что композиция содержит $\leq 15\%$, более предпочтительно $\leq 10\%$, еще более предпочтительно $\leq 5\%$ или наиболее предпочтительно $\leq 1\%$ другого стереоизомера(ов).

"Лечение" или "лечить" включает в себя (1) ингибирование заболевания у субъекта или пациента, испытывающего или проявляющего патологию или симптоматику заболевания (например, прекращение дальнейшего развития патологии и/или симптоматики); (2) ослабление заболевания у субъекта или пациента, испытывающего или проявляющего патологию или симптоматику заболевания (например, обращение патологии и/или симптоматики); и/или (3) осуществление любого измеримого снижения тяжести заболевания у субъекта или пациента, испытывающего или проявляющего патологию или симптоматику заболевания.

Вышеприведенные определения заменяют любое противоречивое определение в любом источнике, который включен в данный документ посредством ссылки. Однако тот факт, что определены некоторые термины, не следует рассматривать как свидетельство того, что любой неопределенный термин является нечетким. Скорее полагают, что все используемые термины описывают изобретение так, что специалист в данной области техники может оценить объем и практическое применение данного изобретения.

VI. Примеры.

Следующие примеры включены для демонстрации предпочтительных вариантов осуществления изобретения. Специалистам в данной области техники должно быть понятно, что методики, раскрытые в следующих примерах, представляют методики, разработанные автором изобретения, для эффективного функционирования при практическом осуществлении изобретения и, таким образом, могут рассматриваться как составляющие предпочтительные способы его практического применения. Однако специалистам в данной области техники в свете данного описания должно быть понятно, что в конкретных вариантах осуществления изобретения, которые раскрыты, можно сделать много изменений, и все же получить аналогичный или подобный результат без отклонения от сущности и объема изобретения.

Пример 1. Бардоксолол-метил улучшает почечную функцию.

Бардоксолол-метил был изучен в семи исследованиях ХБП, в которых участвовало приблизительно 2600 пациентов с диабетом 2 типа и ХБП. В ряде клинических исследований при лечении бардоксолол-метилом наблюдалось улучшение почечной функции, включая клиренс инулина, клиренс креатинина и рСКФ. Недавнее исследование на пациентах с ХБП в Японии показало, что лечение бардоксолол-метилом привело к значительному улучшению измеренной СКФ, что оценено по клиренсу инулина, после 16 недель лечения по сравнению с плацебо. Кроме того, увеличение измеренной СКФ в значительной степени и положительно коррелировало с улучшениями рСКФ. Два отдельных исследования (исследования 402-С-0804 и 402-С-0903) показали, что повышение рСКФ у пациентов с ХБП, получавших бардоксолол-метил, сохранялось в течение по меньшей мере одного года. Кроме того, после одного года лечения у пациентов, получавших бардоксолол-метил, после прекращения приема препарата в течение четырех недель наблюдалось остаточное увеличение рСКФ относительно исходного уровня, в то время как у пациентов, получавших плацебо, наблюдалось снижение рСКФ относительно исходного уровня. В других исследованиях ХБП было показано, что бардоксолол-метил значительно снижает уровни растворенных веществ, сопровождающих уремию (BUN, мочевая кислота и фосфат), обратно пропорционально увеличению рСКФ и снижает количество случаев СПЭ и ТСПН.

Данные этих исследований свидетельствуют о том, что бардоксолол-метил обладает потенциалом предотвращения снижения почечной функции, что в конечном итоге может предотвратить или отсрочить ТСПН. У пациентов с синдромом Альпорта, у которых среднее снижение рСКФ составляет 4,0 мл/мин/1,73 м² в год, потенциальное влияние устойчивого увеличения рСКФ при лечении бардоксолол-метилом является клинически значимым и может обеспечить многолетнюю задержку прогрессирования заболевания до ТСПН.

Основные характеристики влияния бардоксолол-метила на почечную функцию обобщены ниже.

А. Бардоксолол-метил улучшает почечную функцию, что оценено по измеренной СКФ (клиренс инулина), клиренсу креатинина и рСКФ.

В исследовании на пациентах с ХБП 3 стадии в Японии лечение бардоксолол-метилом привело к значительному улучшению измеренной СКФ, что оценено по клиренсу инулина, через 16 недель лечения по сравнению с плацебо (табл. 22).

Таблица 22
Бардоксолол-метил повышает СКФ, что оценено
по клиренсу инулина

1.1. Изменение по сравнению с исходным уровнем на 16 неделе (мл/мин/1,73 м ²)	1.2. Плацебо (N=23)	1.3. Бардоксолол-метил (N=17)
1.3.1. Среднее ± СО	1.3.2. -0,42 ± 7,52	1.3.3. 5,58 ± 7,90
1.3.4. Среднее, полученное с помощью МНК	1.3.5. -0,69	1.3.6. 5,95
1.3.7. 95% ДИ (НП, ВП)	1.3.8. -3,83, 2,45	1.3.9. 2,29, 9,60
1.3.10. р-значение по сравнению с плацебо	1.3.11. -	1.3.12. 0,008

Кроме того, увеличение измеренной СКФ в значительной степени и положительно коррелировало с улучшениями рСКФ (p=0,002). В двух исследованиях бардоксолол-метил значительно увеличил клиренс креатинина. Важно отметить, что это увеличение не было связано с изменением общей 24-часовой экскреции креатинина, что свидетельствует о том, что бардоксолол-метил не влияет на метаболизм креатинина. В других исследованиях ХБП было показано, что бардоксолол-метил значительно снижает уровни растворенных веществ, сопровождающих уремию (BUN, мочевая кислота и фосфат), обратно пропорционально увеличению рСКФ и снижает количество случаев СПЭ и ТСПН. Эти данные демонстрируют, что увеличение рСКФ, наблюдаемое в семи исследованиях ХБП при лечении бардоксолол-метилом, отражает истинное увеличение СКФ и подтверждает использование рСКФ в качестве надежного маркера почечной функции (табл. 23).

Таблица 23

Сравнение между исследованиями увеличения рСКФ,
клиренса инулина, клиренса креатинина
при лечении бардоксолоном-метилом

1.4. Исследование	Фаза/Страна	1.5. Группа пациентов	Среднее с поправкой на плацебо Δ рСКФ (мл/мин/1,73 м ²) ⁽¹⁾
402-C-0801 (группа 1)	1.5.1. 2а/США	1.5.2. Диабетическая нефропатия	6,7 ($p < 0,001$) ⁽²⁾
402-C-0801 (группа 2)	1.5.3. 2б/США	1.5.4. Диабетическая нефропатия	7,2 ($p < 0,001$) ^{(2) (3)}
402-C-0804 (BEAM)	1.5.5. 2/США	1.5.6. ХБП/Диабет	8,6 ($p < 0,001$ в сравнении с РВО)
1.5.7. 402-C- 0902	1.5.8. 2/США	1.5.9. ХБП/Диабет	6,5 ($p < 0,001$) ⁽²⁾
402-C-0903 (BEACON)	1.5.10. 3/Международное	1.5.11. ХБП/Диабет	6,4 ($p < 0,001$ в сравнении с РВО) ^c
1.5.12. 402-C- 1102	1/США	1.5.13. ХБП/Диабет	9,0 ($p < 0,05$) ⁽²⁾ 6,6 (СКФ по инулину)
1.5.14. RTA402- 005 (TSUBAKI)	2/Япония	1.5.15. ХБП/Диабет	1.5.16. ($p=0,008$ в сравнении с РВО)
1.5.17. 402-C- 0501	1/США	1.5.18. Рак	18,2 ($p < 0,0001$) ⁽²⁾
1.5.19. 402-C- 0702	1/2/США	1.5.20. Рак	32,2 ($p=0,001$) ⁽²⁾
1.5.21. 402-C- 1302 (LARIAT)	2/США	1.5.22. Легочная гипертензия	14,7 ($p < 0,001$ в сравнении с РВО)

1.5.22.1.1.1. (1) Error! Reference source not found. Если не указано иное, данные представляют собой различия между средними изменениями рСКФ относительно исходного уровня для групп, получавших бардоксолоном-метил, в сравнении с группами, получавшими плацебо, а рассчитанные р-значения сравнивают различия в средних значениях между группами, получавшими бардоксолоном-метил и плацебо.

1.5.22.1.1.2. (2) Данные представляют собой средние изменения рСКФ по сравнению с исходным уровнем для пациентов, получавших бардоксолоном-метил, а р-значения рассчитывают по двусторонним парным t-критериям, сравнивая изменение рСКФ с 0.

1.5.22.1.1.3. (3) Исследование также показало значительное увеличение клиренса креатинина.

В. Бардоксолоном-метил дает длительное увеличение рСКФ после отмены лекарственного средства.

После одного года лечения бардоксолоном-метилом после прекращения лечения в течение четырех недель наблюдается остаточное увеличение рСКФ относительно исходного уровня, тогда как у пациентов, получавших плацебо, наблюдается снижение рСКФ относительно исходного уровня. Субтерапевтические концентрации лекарственного средства достигаются в течение приблизительно 10 дней после отмены лекарственного средства. В исследованиях 402-C-0804 и 402-C-0903 у пациентов, получавших бардоксолоном-метил, после отмены препарата сохранялось приблизительно 20-25% увеличения рСКФ при лечении (или улучшение на 1-4 мл/мин/1,73 м² относительно исходного уровня). Увеличение выше исходного уровня было статистически значимым в обоих исследованиях. Пациенты, получавшие плацебо, в этих исследованиях потеряли приблизительно 1 мл/мин/1,73 м² в течение года, а в исследовании 402-C-0903 это снижение относительно исходного уровня было статистически значимым.

Устойчивое увеличение рСКФ в течение одного года лечения и наличие устойчивого улучшения рСКФ после отмены лекарственного средства свидетельствуют о том, что неадаптивные структурные нарушения, которые дают вклад в снижение функции почек (такие как расширение мезангия и интерстициальный фиброз), могут быть улучшены в течение курса длительного лечения с помощью бардоксолоном-метила.

Пример 2. Клиническое исследования синдрома Альпорта.

CARDINAL - это международное многоцентровое исследование фазы 2/3, начатое в феврале 2017 года, в котором участвуют пациенты в возрасте от 12 до 60 лет с подтвержденным генетически или гистологически диагнозом синдрома Альпорта. Пациенты должны иметь исходные значения рСКФ от 30 до 90 мл/мин/1,73 м² и должны получать стабильную блокаду ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, если не противопоказано. Часть CARDINAL 2 фазы являлась немаскированной и включала в себя 27 пациентов. Основной конечной точкой части исследования 2 фазы является изменение рСКФ по сравнению с исходным уровнем через 12 недель.

Часть CARDINAL 3 фазы предназначена для обеспечения утверждения контролирующим органом бардоксолоном-метила для лечения синдрома Альпорта. Оно будет двойным слепым с использованием

пациентов, и в нем будет рандомизировано 150 пациентов 1:1 для получения один раз в сутки перорально бардоксолона или плацебо. Изменение рСКФ через 48 недель будет измеряться, пока пациент получает лечение, и после отмены препарата в течение четырех недель (сохранение рСКФ). После отмены пациенты будут повторно получать исследуемое лекарственное средство с их исходными назначениями лечения и будут продолжать получать исследуемое лекарственное средство в течение дополнительных 48 недель. Изменение рСКФ относительно исходного уровня у пациентов, получавших лечение бардоксолоном, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, будет измерено снова в конце этого второго 48-недельного периода (100 недель в общем). Изменение рСКФ также будет измеряться после отмены лекарственного средства в течение четырех недель (сохранение рСКФ; в общем 104 недель). Если исследование будет успешным, данные первого года о сохранении рСКФ могут способствовать ускоренному утверждению в соответствии с подразделом Н закона о пищевых продуктах, лекарственных препаратах и косметических средствах или закона FDA, а данные второго года о сохранении рСКФ могут способствовать полному утверждению в соответствии с законом FDA.

Критерии включения включают в себя подтвержденный генетически диагноз синдрома Альпорта и признаки нарушения функции почек по данным рСКФ. Из исследования будут исключены пациенты с предшествующим клинически значимым заболеванием сердца и повышенным исходным уровнем BNP, а также пациенты с сильно нарушенной функцией почек (рСКФ <45 мл/мин/1,73 м² и ACR >2000 мг/г). Пациенты будут тщательно контролироваться на предмет возможной гиперволемии.

А. Разработка критериев исключения для клинического исследования.

Исследование 402-C-0903 под названием "Оценка бардоксолона-метила у пациентов с хронической болезнью почек и диабетом 2 типа: возникновение почечных побочных эффектов" (BEACON) представляло собой рандомизированное двойное слепое многонациональное многоцентровое исследование 3 фазы с использованием плацебо и с параллельными группами, разработанное для сравнения эффективности и безопасности бардоксолона-метила (BARD) и плацебо (PBO) у пациентов с хронической болезнью почек 4 стадии и диабетом 2 типа. В общей сложности 2185 пациентов были рандомизированы 1:1 для получения бардоксолона-метила (20 мг) или плацебо один раз в сутки. Главная конечная точка эффективности исследования представляла собой время до первого события в комбинированной конечной точке, определяемого как терминальная стадия почечной недостаточности (ТСПН; потребность в хроническом диализе, трансплантации почки или смерть от почечной недостаточности) или смерть от сердечно-сосудистых (СС) осложнений. Исследование имело три вторичные конечные точки эффективности: (1) изменение расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ); (2) время до первой госпитализации по поводу сердечной недостаточности или смерти от сердечной недостаточности и (3) время до первого события комбинированной конечной точки, состоящей из нелетального инфаркта миокарда, нелетального инсульта, госпитализации по поводу сердечной недостаточности или смерти от сердечно-сосудистых осложнений.

Исследование BEACON было прекращено в октябре 2012 года из-за чрезмерной смертности и случаев сердечной недостаточности в лечебной группе. Последующий анализ показал, что повышенный риск был связан с гиперволемией из-за изменений в переработке натрия почками и был в значительной степени ограничен пациентами, имеющими (а) левостороннюю болезнь миокарда в анамнезе или (б) повышенный уровень натрийуретического пептида В-типа (BNP). Также было установлено, что повышенное отношение альбумин-креатинин и прогрессирующая (4 стадия) ХБП способствуют риску возникновения гиперволемии.

На основании этого анализа было предложено исследование бардоксолона-метила у пациентов с легочной артериальной гипертензией, известное как LARIAT, которое было одобрено FDA США. Критерии исключения включали в себя факторы риска, отмеченные в анализе BEACON. Исходя из начальных показаний безопасности и эффективности у пациентов с ЛАГ, исследование LARIAT было расширено, чтобы включить другие формы легочной гипертензии. Основываясь на дальнейших показаниях безопасности и эффективности у пациентов с ЛАГ, FDA предложено и одобрено исследование 3 фазы бардоксолона-метила у пациентов с ЛАГ, связанной с заболеванием соединительной ткани (СЗСТ-ЛАГ, СЗСТ-РАН), известное как CATALYST.

Пациенты с синдромом Альпорта обычно не имеют других сердечно-сосудистых или метаболических сопутствующих заболеваний (например, диабета), в отличие от большинства пациентов с ХБП, вызванной диабетом. Таким образом, пациенты с синдромом Альпорта вряд ли будут подвержены двум основным факторам риска, установленным в анализе BEACON.

В. Результаты исследования CARDINAL 2 фазы.

Часть исследования 2 фазы охватывала 30 пациентов, и имеющиеся данные продемонстрировали, что бардоксолон значительно улучшал функцию почек у пациентов с синдромом Альпорта, что измерено по расчетной скорости клубочковой фильтрации ("рСКФ"). Все пациенты завершили период лечения без каких-либо прекращений.

Среднее исходное значение рСКФ ($\pm$ CO) составило $54,7 \pm 24$ мл/мин/1,73 м².

Для первых восьми пациентов, достигших 12 недель, имеющиеся данные показали среднее улучшение на $6,9$ мл/мин/1,73 м² на 4 неделе ($n=19$; $p<0,0005$), увеличиваясь на $12,7$ мл/мин/1,73 м² на 12 не-

деле ($n=8$; $p<0,00005$). Более 80% пациентов продемонстрировали клинически значимое улучшение рСКФ по меньшей мере на 3,0 мл/мин/1,73 м² к 8 неделе, а 95%-ный доверительный интервал на 12-й неделе составил от 7,9 до 17,5 мл/мин/1,73 м². Наблюдаемый эффект лечения превышал порог 3,0 мл/мин/1,73 м², который представлял собой минимальный размер эффекта, необходимый для перехода к части исследования 3 фазы.

Для полной группы из 30 пациентов средняя исходная рСКФ ($\pm$ СО) составляла 54 ± 24 мл/мин/1,73 м². Бардоксолон увеличивал рСКФ на 13,4 мл/мин/1,73 м² ($n=3$; $p<1 \times 10^{-9}$; 95% ДИ от 10,54 до 16,3) после 12 недель лечения. У всех пациентов было улучшение по сравнению с исходным уровнем, и у 87% наблюдалось увеличение по меньшей мере на 4 мл/мин/1,73 м², что является приближенной годовой скоростью снижения функции почек у пациентов с синдромом Альпорта. Улучшение рСКФ привело к уменьшению стадии ХБП у 22/30 (73%) пациентов.

В исследовании не сообщалось о серьезных побочных эффектах или прекращениях, а сообщаемые побочные эффекты обычно были от легкой до средней интенсивности. Независимый комитет по мониторингу данных рассмотрел все имеющиеся данные по безопасности и проголосовал за то, чтобы рекомендовать начать часть исследования 3 фазы.

Все способы, раскрытые и заявленные в данном документе, могут быть выполнены и осуществлены без лишних экспериментов в свете данного описания. Хотя композиции и способы по данному изобретению были описаны с точки зрения предпочтительных вариантов осуществления изобретения, специалистам в данной области техники должно быть очевидно, что к способам и на стадиях или в последовательности стадий способа, описанного в данном документе, можно применить изменения, не отклоняясь от концепции, сущности и объема изобретения. Конкретнее, будет очевидно, что определенные агенты, которые являются как химически, так и физиологически родственными, могут заменить агенты, описанные в данном документе, и будут достигнуты такие же или аналогичные результаты. Все такие аналогичные заменители и модификации, очевидные для специалистов в данной области техники, считаются находящимися в пределах сущности, объема и концепции изобретения, как определено в прилагаемой формуле изобретения.

VII. Ссылки.

Следующие ссылки, в той мере, в которой они представляют иллюстративные процедурные или иные подробности, дополняющие изложенные в данном документе, специально включены в данный документ посредством ссылки.

Патент США № 5480792
 Патент США № 5525524
 Патент США № 5631170
 Патент США № 5679526
 Патент США № 5824799
 Патент США № 5851776
 Патент США № 5885527
 Патент США № 5922615
 Патент США № 5939272
 Патент США № 5947124
 Патент США № 5955377
 Патент США № 5985579
 Патент США № 6019944
 Патент США № 6025395
 Патент США № 6113855
 Патент США 6143576
 Публикация патента США 2003/0232786
 Публикация патента США 2008/0261985
 Публикация патента США 2009/0048204
 Публикация патента США 2009/0326063
 Публикация патента США 2010/0041904
 Публикация патента США 2010/0048887
 Публикация патента США 2010/0048892
 Публикация патента США 2010/0048911
 Публикация патента США 2010/0056777
 Публикация патента США 2011/0201130
 Публикация PCT WO 2009/023232
 Публикация PCT WO 2009/048204
 Публикация PCT WO 2010/093944
 Ahmad et al., "Triterpenoid CDDO-Me blocks the NF- κ B pathway

by direct inhibition of IKK β on Cys-179," *J. Biol. Chem.*, 281:35764-35769, 2006

Ahmad et al., "Triterpenoid CDDO-Methyl Ester Inhibits the Janus-Activated Kinase-1 (JAK1)-Signal Transducer and Activator of Transcription-3 (STAT3) Pathway by Direct Inhibition of JAK1 and STAT3," *Cancer Res.*, 68(8):2920-2926, 2008.

Anderson, *Practical Process Research & Development - A Guide for Organic Chemists*, 2nd ed., Academic Press, New York, 2012.

Dhaun et al., "Urinary endothelin-1 in chronic kidney disease and as a marker of disease activity in lupus nephritis," *American Journal of Physiology - Renal Physiology*, 296:F1477-F1483, 2009.

Dinkova-Kostova et al., "Extremely Potent Triterpenoid Inducers of the Phase 2 Response: Correlations of Protection Against Oxidant and Inflammatory Stress," *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 102(12):4584-4589, 2005.

Honda et al., "New Enone Derivatives of Oleanolic Acid and Ursolic Acid as Inhibitors of Nitric Oxide Production in Mouse Macrophages," 1997.

Honda et al., "Design and Synthesis of 2-cyano-3,12-dioxoolean-1,9-dien-28-oic acid, a Novel and Highly Active Inhibitor of Nitric Oxide Production in Mouse Macrophages," *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 8(19):2711-2714, 1998.

Honda et al., "Novel Synthetic Oleanane Triterpenoids: A Series of Highly Active Inhibitors of Nitric Oxide Production in Mouse Macrophages," *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 9(24):3429-3434, 1999.

Honda et al., "Novel Synthetic Oleanane and Ursane Triterpenoids with Various Enone Functionalities in Ring A as Inhibitors of Nitric Oxide Production in Mouse Macrophages," *J. Med. Chem.*, 43:1866-1877, 2000a.

Honda et al., "Synthetic Oleanane and Ursane Triterpenoids with Modified Rings A and C: A Series of Highly Active Inhibitors of Nitric Oxide Production in Mouse Macrophages," *J. Med. Chem.*,

43:4233-4246, 2000b.

Honda et al., "A novel dicyanotriterpenoid, 2-cyano-3,12-dioxooleana-1,9(11)-dien-28-onitrile, active at picomolar concentrations for Inhibition of Nitric Oxide Production," *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 12:1027-1030, 2002.

Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, and Use, Stahl and Wermuth Eds.), Verlag Helvetica Chimica Acta, 2002.

Huang et al., "Inhibition of Skin Tumorigenesis by Rosemary and its Constituents Carnosol and Ursolic Acid," *Cancer Res.*, 54:701-708, 1994.

Ikeda et al., "The Novel Triterpenoid CDDO and its Derivatives Induce Apoptosis by Disruption of Intracellular Redox Balance," *Cancer Res.*, 63:5551-5558, 2003.

Ikeda et al., "Induction of Redox Imbalance and Apoptosis in Multiple Myeloma Cells by the Novel Triterpenoid 2-cyano-3,12-dioxoolean-1,9-dien-28-oic acid," *Mol. Cancer Ther.*, 3:39-45, 2004.

Joint Specialty Committee on Renal Medicine of the Royal College of Physicians and the Renal Association, and the Royal College of General Practitioners. Chronic kidney disease in adults: UK guidelines for identification, management and referral. London: Royal College of Physicians, 2006.

Kobayashi and Yamamoto, "Molecular Mechanism Activating the Nrf2-Keap 1 Pathway of Antioxidant Gene Regulation," *Antioxid. Redox. Signal.*, 7:385-394, 2005.

Liby et al., "The Synthetic Triterpenoids, CDDO and CDDO-imidazolide, are Potent Inducers of Heme Oxygenase-1 and Nrf2/ARE signaling," *Cancer Res.*, 65:4789-4798, 2005.

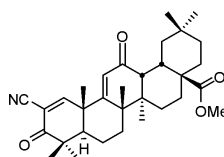
Maines and Gibbs, "30 Some Years of Heme Oxygenase: From a 'molecular wrecking ball' to a 'mesmerizing' Trigger of Cellular Events," *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 338:568-577, 2005.

March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 2007.

- Nishino et al., "Inhibition of the Tumor-Promoting Action of 12-O tetradecanoylphorbol-13-acetate by some Oleanane-type Triterpenoid Compounds," *Cancer Res.*, 48:5210-5215, 1988
- Peake and Whiting, "Measurement of Serum Creatinine-Current Status and Future Goals," *Clin. Biochem. Rev.*, 27:173-184, 2006.
- Pergola et al., "Bardoxolone methyl and kidney function in CKD with type 2 diabetes," *New Engl. J. Med.*, 365, 327-336, 2011.
- Place et al., "The Novel Synthetic Triterpenoid, CDDO-Imidazolidine, Inhibits Inflammatory Response and Tumor Growth *In Vivo*," *Clin. Cancer Res.*, 9:2798-2806, 2003.
- Rawlins et al., "Performance Characteristics of Four Automated Natriuretic Peptide Assays," *Am. J. Clin. Pathol.*, 123:439-445, 2005.
- Reagan-Shaw et al., "Dose Translation From Animal to Human Studies Revisited," *FASEB J.*, 22(3):659-661, 2008
- Repka et al., "Encyclopedia of Pharmaceutical Technology," New York:Marcel Dekker, 2002.
- Schneider et al., "Contrasting actions of endothelin ETA and ETB receptors in cardiovascular disease," *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 47:731-759, 2007.
- Shishodia et al., "A Synthetic Triterpenoid, CDDO-Me, Inhibits I κ B α Kinase and Enhances Apoptosis Induced by TNF and Chemotherapeutic Agents Through Down-Regulation of Expression of Nuclear Factor κ B-Regulated Gene Products in Human Leukemic Cells," *Clin. Cancer Res.*, 12(6):1828-1838, 2006.
- Suh et al., "Novel Triterpenoids Suppress Inducible Nitric Oxide Synthase (iNOS) and Inducible Cyclooxygenase (COX-2) in Mouse Macrophages," *Cancer Res.*, 58:717-723, 1998.
- Suh et al., "A Novel Synthetic Oleanane Triterpenoid, 2-cyano-3,12-dioxoolean-1,9-dien-28-oic acid, with potent differentiating, antiproliferative, and anti-inflammatory activity," *Cancer Res.*, 59(2):336-341, 1999.
- Suh et al., "Synthetic Triterpenoids Enhance Transforming Growth Factor β /Smad Signaling," *Cancer Res.*, 63:1371-1376, 2003.
- Vachiéry and Davenport, "The endothelin system in pulmonary and renal vasculopathy: les liaisons dangereuses," *European Respiratory Review*, 18:260-271, 2009.
- Vasan et al., "Congestive heart failure in subjects with normal versus reduced left ventricular ejection fraction: Prevalence and mortality in a population-based cohort," *Journal of the American College of Cardiology*, 33:1948-1955, 1999.
- Wang et al., "A Synthetic Triterpenoid, 2-cyano-3,12-dioxoolean-1,9-dien-28-oic acid (CDDO), is a Ligand for the Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ ," *Mol. Endocrin.*, 14(10):1550-1556, 2000.
- Yates et al., "Pharmacodynamic Characterization of Chemopreventive Triterpenoids as Exceptionally Potent Inducers of Nrf2-regulated Genes," *Mol. Cancer. Ther.*, 6:154-162, 2007.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

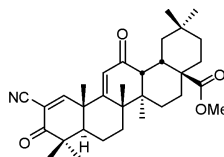
1. Способ лечения или профилактики синдрома Альпорта у пациента, нуждающегося в этом, где пациент был идентифицирован как имеющий уровень натрийуретического пептида В-типа (BNP), который составляет не более 200 пг/мл, причем способ включает введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы



или его фармацевтически приемлемой соли.

2. Способ улучшения функции почек пациента, у которого диагностирован синдром Альпорта, где

пациент был идентифицирован как имеющий уровень натрийуретического пептида В-типа (BNP), который составляет не более 200 пг/мл, причем способ включает введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы



или его фармацевтически приемлемой соли.

3. Способ по п.2, который представляет собой способ лечения хронической болезни почек у пациента, у которого диагностирован синдром Альпорта.

4. Способ по любому из пп.1-3, отличающийся тем, что пациент не имеет сердечно-сосудистого заболевания.

5. Способ по п.4, отличающийся тем, что сердечно-сосудистое заболевание представляет собой левостороннее заболевание миокарда, атеросклероз, рестеноз, тромбоз или легочную гипертензию.

6. Способ по любому из пп.1-5, отличающийся тем, что пациент не имеет хронической болезни почек 4 стадии или выше.

7. Способ по любому из пп.1-5, отличающийся тем, что пациент не имеет расчетной скорости клубочковой фильтрации (pCKF) менее 45 мл/мин/1,73 м².

8. Способ по любому из пп.1-5, отличающийся тем, что пациент не имеет повышенного соотношения альбумин/креатинин (ACR), которое выше 2000 мг/г.

9. Способ по любому из пп.1-8, отличающийся тем, что пациент не имеет диабета или осложнения, связанного с диабетом.

10. Способ по любому из пп.1-9, отличающийся тем, что пациент не имеет резистентности к инсулину.

11. Способ по любому из пп.1-10, отличающийся тем, что пациент не имеет жировой болезни печени.

12. Способ по любому из пп.1-10, отличающийся тем, что пациент не имеет печеночной недостаточности.

13. Способ по любому из пп.1-12, отличающийся тем, что пациент не имеет избыточной массы тела.

14. Способ по любому из пп.1-13, отличающийся тем, что пациент не имеет рака.

15. Способ по любому из пп.1-14, отличающийся тем, что пациент не имеет хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ).

16. Способ по любому из пп.1-15, отличающийся тем, что пациент не является курильщиком.

17. Способ по любому из пп.1-16, отличающийся тем, что пациент имеет повышенный уровень по меньшей мере одного биомаркера, связанного с заболеванием почек, который выбран из сывороточного креатинина, цистатина С и мочевой кислоты.

18. Способ по любому из пп.1-17, отличающийся тем, что синдром Альпорта является X-сцепленным, аутомно-рецессивным или аутомно-доминантным.

19. Способ по любому из пп.1-17, отличающийся тем, что пациент имеет делецию или нонсенс-мутацию COL4A5, сплайсинговую мутацию COL4A5, миссенс-мутацию COL4A5, мутацию в COL4A3 или мутацию в COL4A4.

20. Способ по любому из пп.1-19, отличающийся тем, что у пациента дополнительно наблюдается микрогематурия.

21. Способ по любому из пп.1-20, отличающийся тем, что у пациента дополнительно наблюдается микроальбуминурия.

22. Способ по любому из пп.1-21, отличающийся тем, что у пациента дополнительно наблюдается протеинурия.

23. Способ по любому из пп.1-22, отличающийся тем, что возраст пациента составляет менее 75 лет.

24. Способ по любому из пп.1-23, отличающийся тем, что пациент не имеет по меньшей мере трех из следующих характеристик:

(A) сердечно-сосудистое заболевание;

(B) исходный уровень натрийуретического пептида В-типа (BNP) более 200 пг/мл;

(C) расчетная скорость клубочковой фильтрации (pCKF) <45 мл/мин/1,73 м²;

(D) повышенное соотношение альбумин/креатинин (ACR) >2000 мг/г.

25. Способ по п.24, отличающийся тем, что пациент не имеет всех четырех из характеристик (A)-(D).

26. Способ по любому из пп.1-25, отличающийся тем, что пациент является человеком.

27. Способ по любому из пп.1-26, отличающийся тем, что по меньшей мере часть соединения присутствует в виде кристаллической формы, имеющей рентгеновскую дифрактограмму (CuK α), содержащую характерные дифракционные пики при около 8,8, 12,9, 13,4, 14,2 и 17,4°2 θ .

28. Способ по п.27, отличающийся тем, что рентгеновская дифрактограмма ($\text{CuK}\alpha$) по существу такая, как показано на фиг. 1А или В.

29. Способ по любому из пп.1-26, отличающийся тем, что по меньшей мере часть соединения присутствует в виде аморфной формы, имеющей рентгеновскую дифрактограмму ($\text{CuK}\alpha$) с пиком приблизительно при $13,5^\circ 2\theta$, по существу как показано на фиг. 1С, и температуру стеклования (T_g), где значение T_g находится в диапазоне от 120 до 135°C .

30. Способ по п.29, отличающийся тем, что значение T_g находится в диапазоне от 125 до 130°C .

31. Способ по любому из пп.1-30, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество представляет собой суточную дозу от 0,1 до 300 мг соединения.

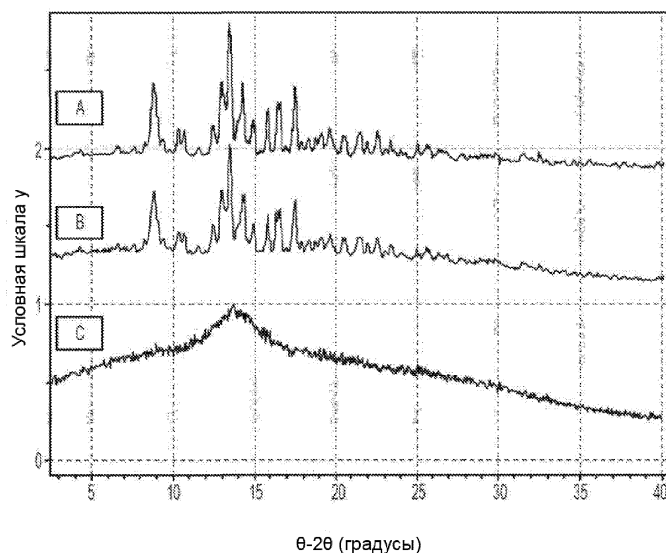
32. Способ по любому из пп.1-30, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество представляет собой суточную дозу, которая составляет 0,01-100 мг соединения на 1 кг массы тела.

33. Способ по любому из пп.1-30, отличающийся тем, что соединение вводят перорально, внутриартериально или внутривенно.

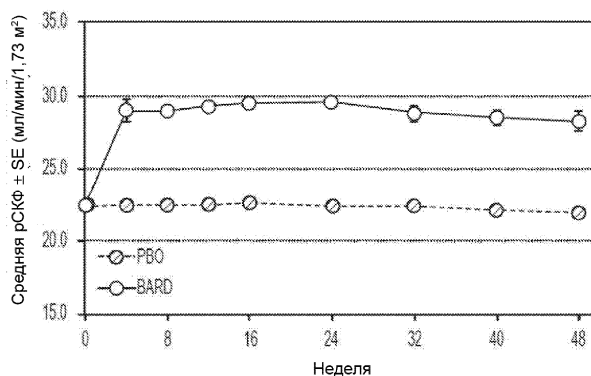
34. Способ по любому из пп.1-30, отличающийся тем, что соединение сформулировано в виде твердой или мягкой капсулы или таблетки.

35. Способ по любому из пп.1-30, отличающийся тем, что соединение сформулировано в виде твердой дисперсии, содержащей (i) соединение и (ii) вспомогательное вещество.

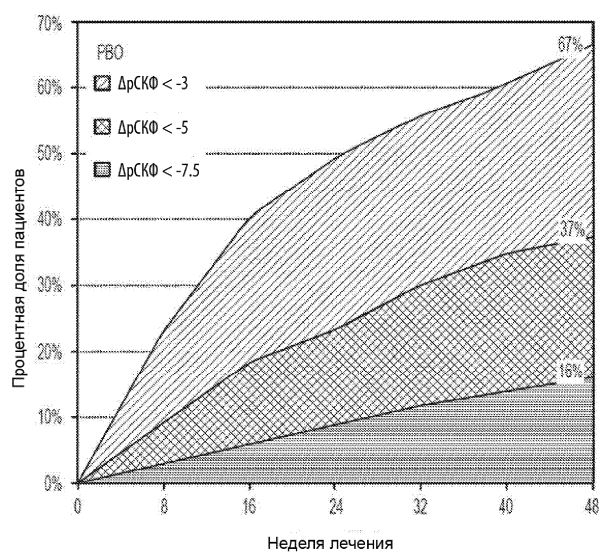
36. Способ по п.35, отличающийся тем, что вспомогательное вещество представляет собой сополимер метакриловой кислоты и этилакрилата.



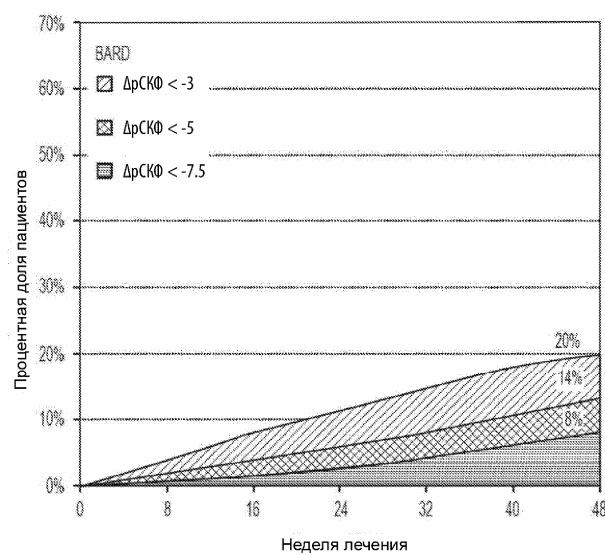
Фиг. 1



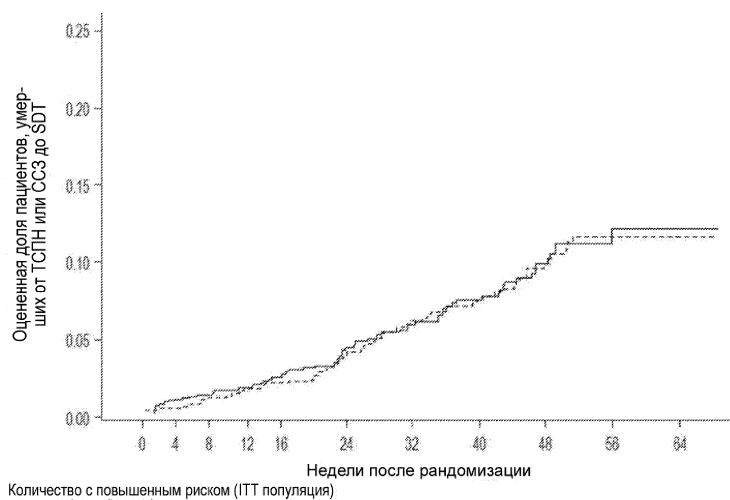
Фиг. 2



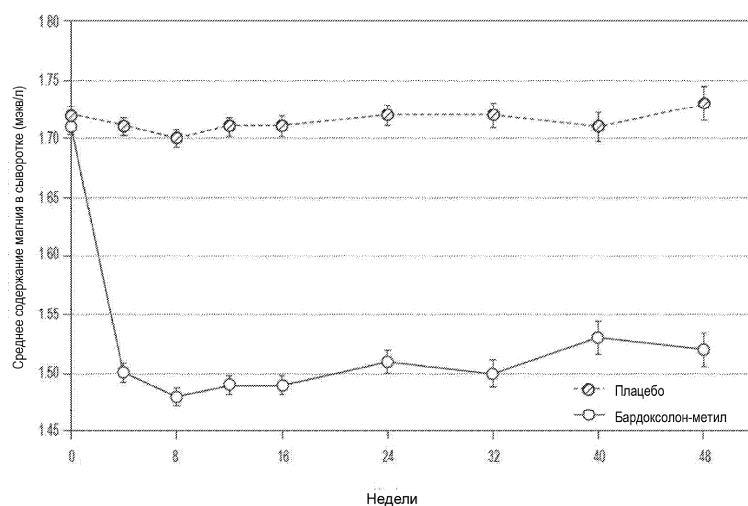
Фиг. 3А



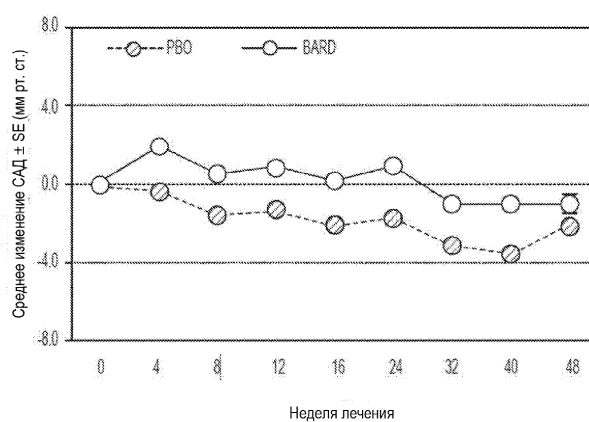
Фиг. 3В



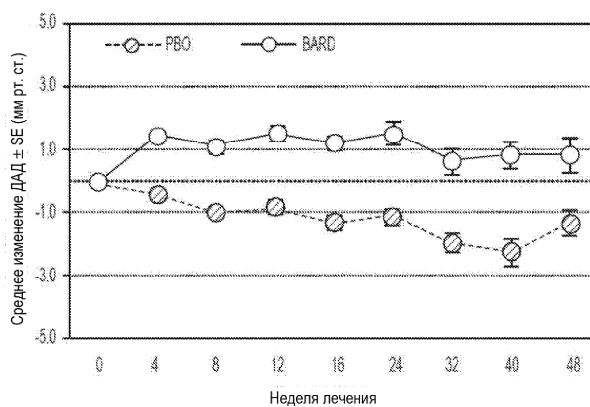
Фиг. 4



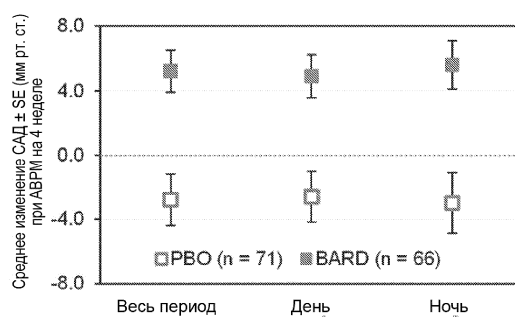
Фиг. 5



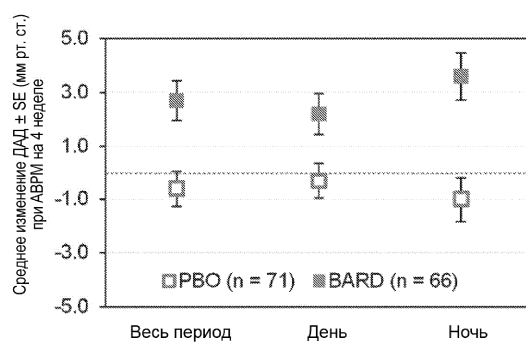
Фиг. 6А



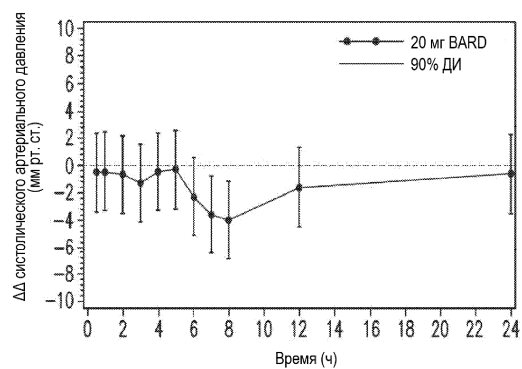
Фиг. 6В



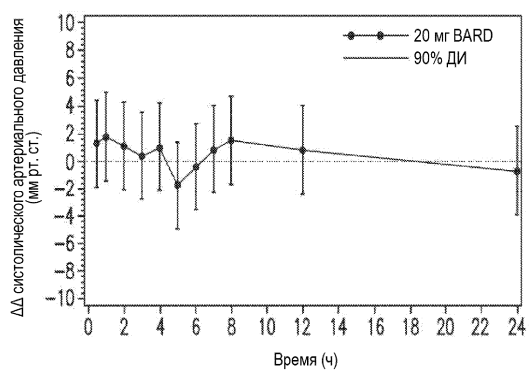
Фиг. 7А



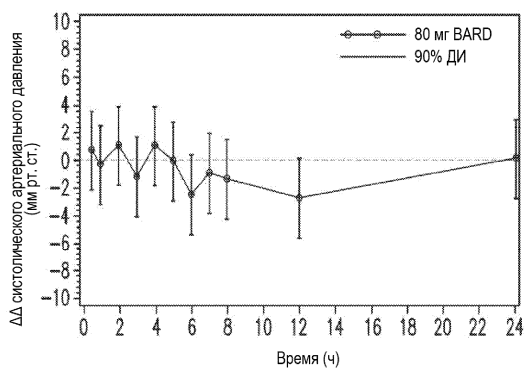
Фиг. 7В



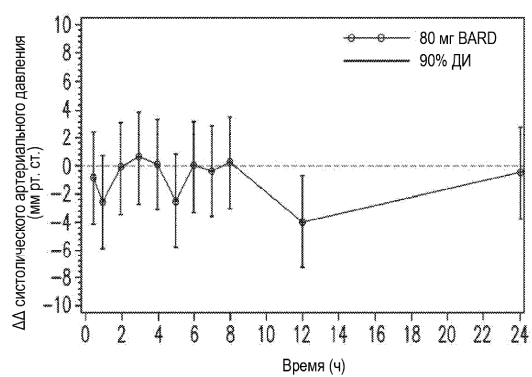
Фиг. 8А



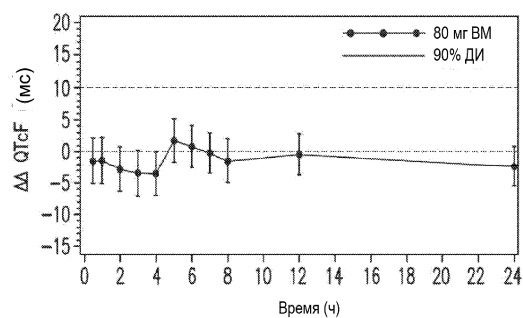
Фиг. 8В



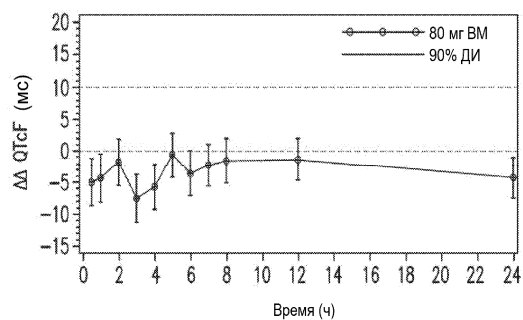
Фиг. 8С



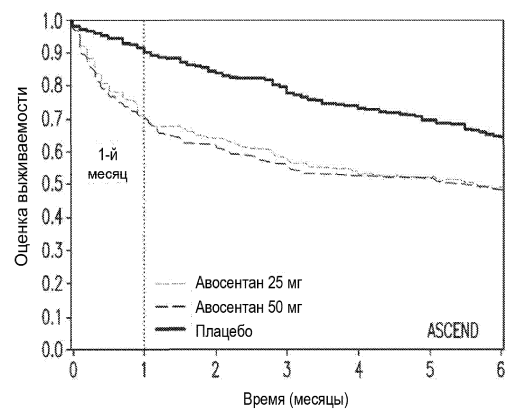
Фиг. 8D



Фиг. 9А



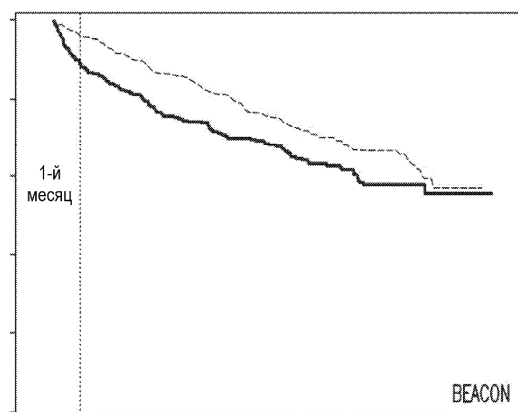
Фиг. 9В



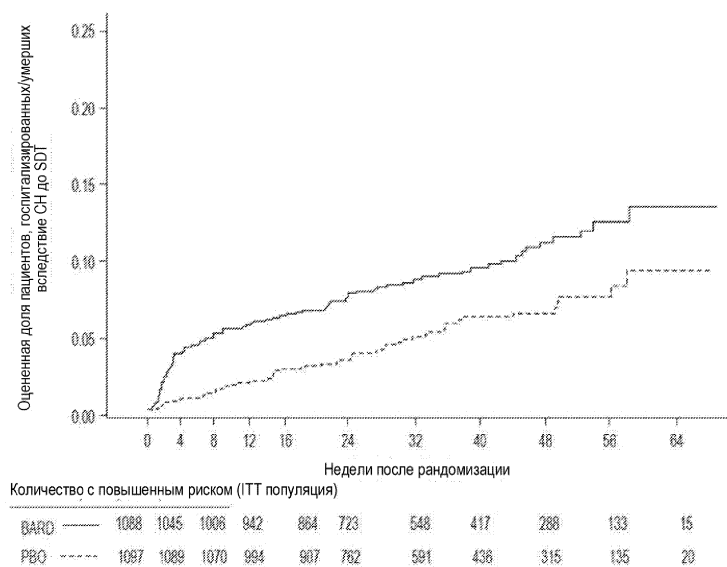
Пациенты с повышенным риском (n)

25 мг	455	206	141	106
50 мг	478	213	130	96
Плацебо	459	309	211	152

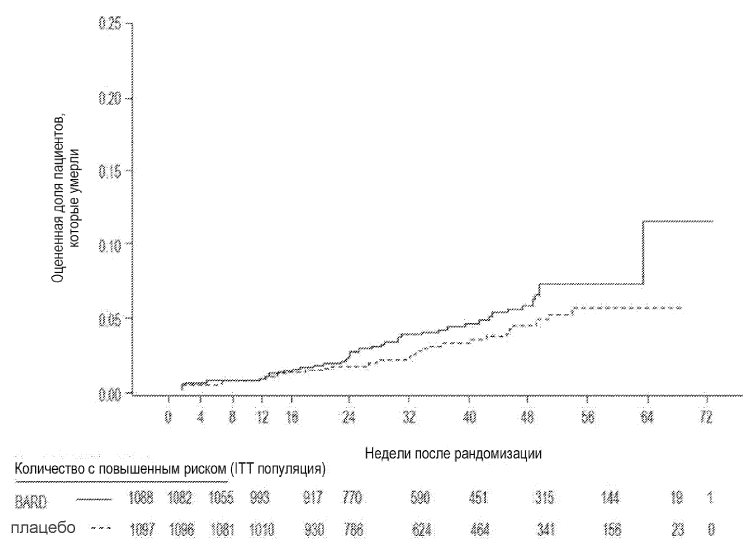
Фиг. 10А



Фиг. 10В



Фиг. 11



Фиг. 12



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2