



(51) МПК  
*A61K 31/6615* (2006.01)  
*A61K 45/00* (2006.01)  
*A61K 9/20* (2006.01)  
*A61K 9/00* (2006.01)  
*A61P 3/14* (2006.01)  
*A61P 9/00* (2006.01)

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ**

(52) СПК

*A61K 31/6615 (2020.02); A61K 45/00 (2020.02); A61K 9/20 (2020.02); A61K 9/00 (2020.02); A61P 3/14 (2020.02); A61P 9/00 (2020.02)*

(21)(22) Заявка: 2015139225, 14.03.2014

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
14.03.2014

Дата регистрации:  
03.07.2020

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
15.03.2013 ES P201330383

(43) Дата публикации заявки: 24.04.2017 Бюл. № 12

(45) Опубликовано: 03.07.2020 Бюл. № 19

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на  
национальной фазе: 15.10.2015(86) Заявка РСТ:  
ES 2014/070184 (14.03.2014)(87) Публикация заявки РСТ:  
WO 2014/140402 (18.09.2014)

Адрес для переписки:

119019, Москва, Гоголевский б-р, 11, этаж 3,  
"Гоулингз Интернэшнл Инк.", Строкова Ольга  
Владимировна

(72) Автор(ы):

**ПЕРЕЛЬО БЕСТАРД Хоан (ES),  
САЛЬСЕДО РОКА Каролина (ES),  
ФЕРРЕР РЕЙНЕС Микель Давид (ES),  
ИСЕРН АМЕНГВАЛЬ Бернат (ES),  
ХОУБЕРТ Питер Х. (ES)**

(73) Патентообладатель(и):

**ЛАБОРАТОРИС САНИФИТ, С. Л. (ES)**(56) Список документов, цитированных в отчете  
о поиске: EP 2324835 A2, 25.05.2011.

**DOLHOFER R. et al. Enzymatic assay of myo-  
inositol in serum. J.Clin.Chem Clin.Biochem. 1987,  
25(10): 733-736. М.Д. МАШКОВСКИЙ.  
Лекарственные средства, М., Медицина, 1993,  
12-е изд., ч.2, с.157-158. US 5330979 A, 19.07.1994.  
SU 1435255 A1, 07.11.1988. US 2007/0066574 A1,  
22.03.2007. КРАТКАЯ ХИМИЧЕСКАЯ  
ЭНЦИКЛОПЕДИЯ. М., (см. прод.)**

**(54) ПРИМЕНЕНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ, СОДЕРЖАЩИХ СВЯЗИ С-О-Р, У ПАЦИЕНТОВ С ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ**

(57) Реферат:

Настоящее изобретение относится к применению производного, содержащего связи С-О-Р, в виде лекарственной формы с контролируемым высвобождением для лечения пациентов с почечной недостаточностью. Кроме того, изобретение включает применение указанных производных вместе с другими

активными веществами, которые, в частности, могут быть выбраны из группы, включающей кальцимиметик, витамин, фосфат-связывающий препарат, тиосульфат, бифосфонат, пирофосфат, цитрат, диуретик, антигипертензивное средство и антихолестеринемическое средство. 3 н. 10 з. п. ф-лы, 12 пр., 14 ил.

(56) (продолжение):

Советская энциклопедия, 1967, т.5, с.446, статья Фитиновая кислота.



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.  
*A61K 31/6615* (2006.01)  
*A61K 45/00* (2006.01)  
*A61K 9/20* (2006.01)  
*A61K 9/00* (2006.01)  
*A61P 3/14* (2006.01)  
*A61P 9/00* (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

*A61K 31/6615 (2020.02); A61K 45/00 (2020.02); A61K 9/20 (2020.02); A61K 9/00 (2020.02); A61P 3/14 (2020.02); A61P 9/00 (2020.02)*

(21)(22) Application: **2015139225, 14.03.2014**

(24) Effective date for property rights:  
**14.03.2014**

Registration date:  
**03.07.2020**

Priority:

(30) Convention priority:  
**15.03.2013 ES P201330383**

(43) Application published: **24.04.2017** Bull. № 12

(45) Date of publication: **03.07.2020** Bull. № 19

(85) Commencement of national phase: **15.10.2015**

(86) PCT application:  
**ES 2014/070184 (14.03.2014)**

(87) PCT publication:  
**WO 2014/140402 (18.09.2014)**

Mail address:  
**119019, Moskva, Gogolevskij b-r, 11, etazh 3,  
"Goulingz Interneshnl Ink.", Strokova Olga  
Vladimirovna**

(72) Inventor(s):

**PERELLO BESTARD Joan (ES),  
SALCEDO ROCA Carolina (ES),  
FERRER REYNES Miquel David (ES),  
ISERN AMENGUAL Bernat (ES),  
JOUBERT Pieter H. (ES)**

(73) Proprietor(s):

**LABORATORIS SANIFIT, S. L. (ES)**

(54) **USE OF DERIVATIVES CONTAINING THE C-O-P BONDS IN THE PATIENTS WITH RENAL INSUFFICIENCY**

(57) Abstract:

FIELD: medicine; pharmaceuticals.

SUBSTANCE: present invention relates to use of a derivative containing C-O-P bonds in the form of a controlled-release dosage form for treating patients with renal insufficiency. Invention also includes use of said derivatives together with other active substances, which, in particular, can be selected from a group, comprising a calcimimetic, a vitamin, a phosphate-binding

preparation, thiosulphate, bisphosphonate, pyrophosphate, citrate, a diuretic, an antihypertensive agent and an anti-cholesteremia agent.

EFFECT: what is presented is using derivatives containing C-O-P compounds in patients with renal insufficiency.

13 cl, 12 ex, 14 dwg

RU 2 725 626 C2

RU 2 725 626 C2

Настоящее изобретение относится к применению соединения, содержащего связи С-О-Р, в виде лекарственной формы с пролонгированным высвобождением для лечения заболеваний у пациентов с почечной недостаточностью, независимо от того, подвергались или нет указанные пациенты другим способам лечения.

5 Уровень техники

Почечная недостаточность (также известная как нарушение функции почек или болезнь почек) представляет собой заболевание, которое вызывает прогрессирующую потерю функции почек, с сопутствующим снижением скорости или индекса клубочковой фильтрации (GFR). Несмотря на то, что ранние стадии повреждения почек могут быть  
10 бессимптомными, уремия возникает по мере развития заболевания. Уремия представляет собой понятие, которое описывает контаминацию крови вследствие некорректной фильтрации и выведения токсинов почками.

Болезни почек могут классифицироваться следующим образом:

- Острая почечная недостаточность: прогрессирующая потеря почечной функции,  
15 которая, как правило, вызывает олигурию и нарушение водно- электролитного баланса. Лечение с помощью диализа может быть необходимым до тех пор, пока не будут идентифицированы и подвергнуты лечению причины заболевания;

- Хроническая болезнь почек (СКД): значительно более медленная потеря почечной функции в течение периода, составляющего месяцы или годы. В зависимости от степени  
20 нарушения функции почек выделяют пять стадий хронической болезни почек (СКД) на основе скорости клубочковой фильтрации (GFR):

Стадия 1: нормальное или высокое значение GFR (>90 мл/мин);

Стадия 2: легкая СКД. GFR=60-89 мл/мин;

Стадия 3: умеренная СКД. GFR=30-59 мл/мин;

25 Стадия 4: тяжелая СКД. GFR=15-29 мл/мин;

Стадия 5: терминальная СКД. GFR<15 мл/мин. Для поддержания состояния здоровья требуется диализ или трансплантация почки.

Кроме того, острая почечная недостаточность может возникать одновременно с СКД, которая известна как острая и хроническая почечная недостаточность.

30 Для лечения пациентов, которые страдают указанным состоянием, используют различные альтернативные методы лечения. Помимо других функций, почки отвечают, вместе с печенью, за активацию витамина D (vitD), который играет важную роль в поддержании гомеостаза кальция. У пациентов с нарушением функции почек, таким образом, присутствует дефицит витамина D, и поэтому его введение является первым  
35 фармакологическим лечением, которое следует проводить.

Лечением заболевания на фоне нарушения функции почек приводит к гиперкальциемии и гиперфосфатемии. Поэтому лечение пациентов с почечной недостаточностью проводят фосфат-связывающими препаратами для уменьшения концентрации фосфатов в крови, и кальцимитетиками для контроля уровней кальция  
40 в плазме крови путем контроля уровней паратгормона (PTH). Описанные здесь фосфат-связывающие препараты включают севеламер и различные соли лантана, железа, кальция и других металлов. Основными кальцимитетиками являются цинакальцет и KAI-4169.

Кроме того, существуют другие типы сопутствующих лекарственных средств, которые  
45 вводят при нарушении функции почек для регуляции кровяного давления, холестерина, в том числе диуретики, тиосульфат натрия или бифосфонаты.

Гиперкальциемия и гиперфосфатемия могут вызывать сердечно-сосудистую кальцификацию, однако дефицит репрессорных факторов (таких как матриксный Gla-

белок, остеопонтин, фетуин, витамин К) или нарушенный баланс стимулирующих факторов (витамин D, FGF23, воспалительные цитокины, отложения липидов, апоптотические тельца, комплексы, образовавшиеся вследствие ремоделирования костей и участвующие в формировании ядра кальцификатов, и т.п.) может замедлять или ускорять эти процессы. Как правило, пациенты с нарушением функции почек рассматриваются как пациенты с СКД-MBD (минеральными и костными нарушениями при хронической болезни почек), так как измененная функция почек вызывает каскад эффектов, которые также влияют на ремоделирование костей.

Было показано, что степень кальцификации коронарных артерий связана с более низкой выживаемостью и более высоким числом сердечно-сосудистых событий (RS Shantouf, MJ Budoff, N Ahmadi, A Ghaffari, F Flores, A Gopal, N Noori, J Jing, CP Kovesdy, K Kalantar-Zadeh. Total and Individual Coronary Artery Calcium Scores as Independent Predictors of Mortality in Hemodialysis Patients. Am J Nephrol 2010; 31:419-125).

В частности, было показано, что пациенты с отсутствием измеряемой кальцификации артерий (CAC=0) имеют более низкий процент сердечно-сосудистых событий и более низкую смертность. По мере роста балла CAC число сердечнососудистых событий также увеличивается и выживаемость снижается.

Кроме того, в работе Russo et al. (D Russo, S Corrao, Y Battaglia, M Andreucci, A Caiazza, A Carlomagno, M Lamberti, N Pezone, A Pota, L Russo, M Sacco, B Scognamiglio. Progression of coronary artery calcification and cardiac events in patients with chronic renal disease not receiving dialysis. Kidney Int 2011; 80:112-118) показано, что более быстрое прогрессирование сосудистой кальцификации коррелирует с более низкой выживаемостью и более высоким риском сердечно-сосудистых событий.

Таким образом, сердечно-сосудистые события, в том числе смерть, связаны с обоими параметрами:

- степенью сосудистой кальцификации;
- скоростью прогрессирования указанной сосудистой кальцификации.

В настоящее время не существует одобренных терапий, которые обеспечили бы более высокую выживаемость или более низкую частоту сердечно-сосудистых событий у диализных пациентов, и потребность в терапии различных заболеваний, связанных с нарушением функции почек, возникшим вследствие процесса кальцификации в организме и нарушения равновесия костного ремоделирования, сохраняется.

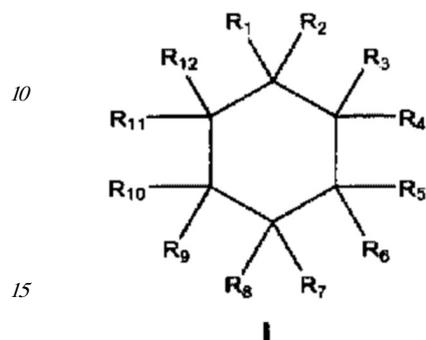
Имеются сообщения о том, что различные соединения, в структуре которых содержится фосфор (пирофосфат, бифосфонаты, инозитолфосфаты, гексаметафосфат и т.п.), ингибируют образование кальцийсодержащих кристаллов. Было обнаружено, что некоторые из соединений этого большого семейства, содержащие связи С-О-Р, ингибируют различные типы кальцификации, тем не менее, пока еще не было получено подтверждение того, что эти терапии являются полезными в присутствии нарушения функции почек, поскольку известные исследования проводились либо в случае нормальной функции почек, либо, в случае уремии, как было обнаружено, указанные соединения оказались неэффективными.

#### Описание изобретения

Неожиданным образом авторы настоящего изобретения обнаружили форму для пролонгированного введения индивидуумам с почечной недостаточностью, которая обеспечивает эффективность соединений формулы I, которые в ином случае не будут эффективными у индивидуумов с уремией. Указанное пролонгированное введение отличается от болюсного введения или короткой инфузии и обеспечивает поддержание или даже восстановление адекватных уровней этих соединений в крови в течение

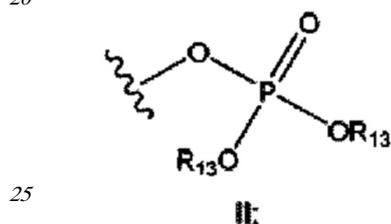
адекватного периода времени. В результате, заболевания, связанные с повреждением почек, могут быть предупреждены, подвергнуты лечению, ингибированы и/или ослаблены, или их прогрессирование может быть предупреждено на ранних стадиях указанных заболеваний или после их развития.

5 Таким образом, один вариант осуществления настоящего изобретения относится к применению, по меньшей мере, одного соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли:



где каждый от  $R_1$  до  $R_{12}$  независимо представляет собой H, -X, -OX, -NHX, -NX<sub>2</sub>, -SX, -OSO<sub>3</sub>HX, -OSO<sub>3</sub>X<sub>2</sub>;

20 или соединение формулы II:



где каждый X независимо представляет собой H, C<sub>1-30</sub>-алкил, C<sub>2-30</sub>-алкенил, C<sub>2-30</sub>-алкинил или Су<sub>1</sub>, где

30 C<sub>1-30</sub>-алкил, C<sub>2-30</sub>-алкенил и C<sub>2-30</sub>-алкинил являются независимо необязательно замещенными одним или несколькими R<sub>14</sub>, и где Су<sub>1</sub> является необязательно замещенным одним или несколькими R<sub>15</sub>;

Су<sub>1</sub> представляет собой карбоциклическое или гетероциклическое 3-10-членное кольцо, которое может быть насыщенным, частично ненасыщенным или ароматическим, при этом указанный гетероцикл содержит от одного до четырех гетероатомов, выбранных из O, S и N, при этом указанное кольцо может быть соединено с остальной молекулой посредством любого доступного атома C, и где Су<sub>1</sub> является необязательно слитым с одним-четырьмя пяти- или шестичленными кольцами, каждое из которых является насыщенным, частично ненасыщенным или ароматическим, карбоциклическим или гетероциклическим, и при этом указанный слитый гетероцикл может содержать один или два гетероатома, выбранных из O, N и S; каждый R<sub>13</sub> независимо представляет собой H, C<sub>1-30</sub>-алкил, -NH<sub>2</sub>, -NHC<sub>1-30</sub>-алкил или N(C<sub>1-30</sub>-алкил)<sub>2</sub>, где каждый C<sub>1-30</sub>-алкил является независимо необязательно замещенным одной или несколькими группами, выбранными из галогена, -OH, -CN и -NO<sub>2</sub>; и

45 каждый R<sub>14</sub> и R<sub>15</sub> независимо представляет собой -OH, C<sub>1-30</sub>-алкокси, C<sub>1-30</sub>-алкилтионил, C<sub>1-30</sub>-ацилокси, фосфат, галоген, тригалоген-C<sub>1-30</sub>-алкил, нитрил или азид, при условии, что по меньшей мере один из R<sub>1</sub>-R<sub>12</sub> независимо представляет собой

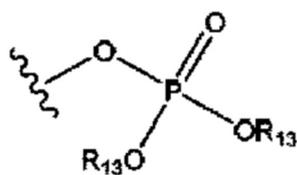
соединение формулы II, для изготовления лекарственного средства, предназначенного для лечения заболевания, связанного с почечной недостаточностью, у субъекта с почечной недостаточностью, при этом указанное лекарственное средство вводят в виде лекарственной формы с пролонгированным высвобождением.

5 В другом варианте осуществления изобретение относится к применению, описанному выше, в котором: каждый X предпочтительно независимо представляет собой H, C<sub>1-30</sub>-алкил или Су<sub>1</sub>, где C<sub>1-30</sub>-алкил является необязательно замещенным одним или несколькими R<sub>14</sub>, и где Су<sub>1</sub> является необязательно замещенным одним или несколькими R<sub>15</sub>; и каждый R<sub>14</sub> и R<sub>15</sub> независимо представляет собой -OH, C<sub>1-30</sub>-алкокси, C<sub>1-30</sub>-алкилтионил, C<sub>1-30</sub>-ацилокси, фосфат, галоген, тригалоген-C<sub>1-30</sub>-алкил, нитрил или азид.

В другом варианте осуществления изобретение относится к применению, описанному выше, в котором: каждый X представляет собой H, C<sub>1-30</sub>-алкил или Су<sub>1</sub>.

15 В другом варианте осуществления изобретение относится к применению, описанному выше, в котором: каждый X представляет собой H.

В другом варианте осуществления изобретение относится к применению, описанному выше, в котором: по меньшей мере один из радикалов R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>9</sub> и R<sub>11</sub> независимо представляет собой соединение формулы II:

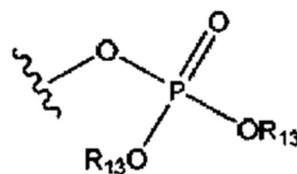


II;

каждый R<sub>13</sub> независимо представляет собой H, C<sub>1-30</sub>-алкил, -NH<sub>2</sub>, -NHC<sub>1-30</sub>-алкил или -N(C<sub>1-30</sub>-алкил)<sub>2</sub>, где каждый C<sub>1-30</sub>-алкил является независимо необязательно замещенным одной или несколькими группами, выбранными из галогена, -OH, -CN и -NO<sub>2</sub>; и

R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>10</sub> и R<sub>12</sub> независимо представляют собой H.

В другом варианте осуществления изобретение относится к применению, описанному выше, в котором: R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>9</sub> и R<sub>11</sub> независимо представляют собой соединение формулы II:



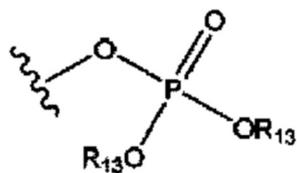
II;

где каждый R<sub>13</sub> независимо представляет собой H или C<sub>1-30</sub>-алкил, где каждый C<sub>1-30</sub>-алкил является независимо необязательно замещенным одной или несколькими группами, выбранными из галогена, -OH, -CN и -NO<sub>2</sub>; и

R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>10</sub> и R<sub>12</sub> независимо представляют собой H.

В другом варианте осуществления изобретение относится к применению, описанному выше, в котором:

R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>9</sub> и R<sub>11</sub> независимо представляют собой соединение формулы II:



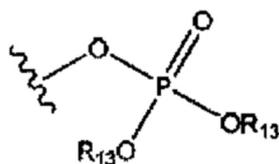
II;

где каждый R<sub>13</sub> независимо представляет собой H или C<sub>1-30</sub>-алкил; и

R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>10</sub> и R<sub>12</sub> независимо представляют собой H.

В другом варианте осуществления изобретение относится к применению, описанному выше, в котором:

R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>9</sub> и R<sub>11</sub> независимо представляют собой соединение формулы II:



II;

где каждый R<sub>13</sub> независимо представляет собой H; и

R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>10</sub> и R<sub>12</sub> независимо представляют собой H.

В следующем варианте осуществления изобретение относится к применению, описанному выше, в котором соединение формулы I представляет собой инозитолгексафосфат (IP<sub>6</sub>).

Инозитолфосфат может формировать другие инозитолфосфаты (IP<sub>5</sub>, IP<sub>4</sub>, IP<sub>3</sub>, IP<sub>2</sub>, IP<sub>1</sub> или инозитол) путем дефосфорилирования *in vivo*. Инозитол означает любую изомерную форму молекулы.

Все соединения формулы I содержат связи C-O-P. Указанная связь наделяет указанные соединения аффинностью в отношении кальцийсодержащих кристаллов и достаточно лабильной для гидролиза *in vivo* связью, предотвращая тем самым необратимое связывание с кальцийсодержащими кристаллами, такими как гидроксиапатит (НАР), в костной ткани, которые будут отрицательно воздействовать на ремоделирование костной ткани, как в случае бифосфонатов, при длительном введении, поскольку указанные соединения содержат связи P-C-P, которые не могут быть гидролизованы организмом.

И, напротив, фосфорилированные соединения, которые не содержат указанные связи C-O-P, такие как пирофосфаты, слишком легко гидролизуются в кишечнике вследствие наличия связей P-O-P, что означает возможность только парентерального введения.

Соединения согласно настоящему изобретению, содержащие связи C-O-P, представляют приемлемый средний вариант благодаря их эффективности и тому факту, что организм обеспечивает механизмы для выведения указанных соединений, уменьшая, таким образом, риск развития побочных эффектов.

В этом отношении авторы изобретения продемонстрировали, что указанные соединения быстро связываются со своим рецептором, обеспечивая тем самым достижение максимального связывания соединения за относительно короткий период времени, и что указанное связывание является обратимым, что означает возможность удаления соединения с поверхности рецептора за приемлемый период времени. Это сильно отличается от соединений со связями P-C-P, у которых периоды полужизни *in*

vivo могут составлять несколько месяцев на поверхности их рецептора, например, в костной ткани, нарушая тем самым ремоделирование костной ткани.

В другом варианте осуществления изобретение относится к применению, описанному выше, которое также включает соединение, выбранное из соединения кальцимиметика; 5 витамина В, витамина D и витамина К; хелаторов фосфора (фосфата); тиосульфата, диуретика, предпочтительно тиазида или индапамида; бифосфоната или его фармацевтически приемлемой соли; пирофосфата; цитрата; антигипертензивного или антихолестеринемического средства.

Соединения диуретиков предпочтительно включают тиазид или индапамид.

10 В другом варианте осуществления изобретение относится к применению, описанному выше, которое также включает витамин D и/или К.

По всему настоящему изобретению термин «C<sub>1-30</sub>-алкил», как группа или часть группы, относится к алкильной группе с линейной или разветвленной цепью, содержащей от 1 до 30 атомов углерода, и включает, помимо прочего, метальную, этильную, 15 пропильную, изопропильную, бутильную, изобутильную, втор-бутильную, трет-бутильную, пентильную, гексильную, децильную и додецильную группы.

Термин «C<sub>2-30</sub>-алкенил» относится к линейной или разветвленной алкильной цепи, содержащей от 2 до 30 атомов углерода, и также содержащей одну или несколько 20 двойных связей. Примеры включают, среди прочего, этенил, 1-пропенил, 2-пропенил, изопропенил, 1-бутенил, 2-бутенил, 3-бутенил и 1,3-бутадиенил.

Термин «C<sub>2-30</sub>-алкинил» относится к линейной или разветвленной алкильной цепи, содержащей от 2 до 30 атомов углерода, и также содержащей одну или несколько 25 тройных связей. Примеры включают, среди прочего, этинил, 1-пропинил, 2-пропинил, 1-бутинил, 2-бутинил, 3-бутинил и 1,3-бутадиинил.

Группа Су<sub>1</sub> относится к 3-10-членному карбоциклическому или гетероциклическому кольцу, которое может быть насыщенным, частично ненасыщенным или ароматическим, и которое присоединено к остальной части молекулы посредством любого доступного 30 атома С. В случае, когда Су<sub>1</sub> представляет собой гетероцикл, он содержит от одного до четырех гетероатомов, выбранных из N, O и S. Кроме того, Су<sub>1</sub> может быть необязательно слитым с четырьмя пяти- или шестичленными карбоциклическими или гетероциклическими кольцами, которые могут быть насыщенными, частично 35 ненасыщенными или ароматическими. Если конденсированное кольцо представляет собой гетероцикл, то указанное кольцо содержит один или два гетероатома, выбранных из N, O и S. Примеры Су<sub>1</sub> включают, среди прочего, фенил, нафтил, тиенил, фурил, пирролил, тиазолил, изотиазолил, имидазолил, пиразолил, 1,2,3-триазолил, 1,2,4-триазолил, тетразолил, 1,3,4-тиадиазолил, 1,2,4-тиадиазолил, пиридил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, бензимидазолил, бензофуранил, изобензофуранил, индолил, 40 изоиндолил, бензотиофенил, бензотиазолил, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, азетидинил и азиридинил.

C<sub>1-30</sub>-алкокси группа, как группа или часть группы, относится к -OC<sub>1-30</sub>-алкильной группе, в которой C<sub>1-30</sub>-алкильная часть имеет такое же значение, как указано выше. 45 Примеры включают метокси, этокси, пропокси, изопропокси, бутокси, изобутокси, втор-бутокси и трет-бутокси.

C<sub>1-30</sub>-алкилтионильная группа, как группа или часть группы, относится к -SOC<sub>1-30</sub>-алкильной группе, в которой C<sub>1-30</sub>-алкильная часть имеет такое же значение, как указано выше. Примеры включают метилтионил, этилтионил, пропилтионил,

изопропилтионил, бутилтионил, изобутилтионил, втор-бутилтионил и трет-бутилтионил.

$C_{1-30}$ -ацилокси группа, как группа или часть группы, относится к  $-COC_{1-30}$ -алкильной группе, в которой  $C_{1-30}$ -алкильная часть имеет такое же значение, как указано выше.

Примеры включают ацетил, этаноил, пропаноил и 2,2-диизопропилпентаноил.

Галогеновый радикал или сокращенно «галоген» относится к фтору, хлору, брому или йоду.

Тригалоген- $C_{1-30}$ -алкильная группа означает группу, полученную в результате замещения трех атомов водорода  $C_{1-30}$ -алкильной группы тремя галогеновыми

радикалами, как определено выше. Примеры включают, среди прочего, трифторметил, трибромметил, трихлорметил, трийодметил, трифторэтил, трибромэтил, трихлорэтил, трийодэтил, трибромпропил, трихлорпропил и трийодпропил.

$-NHC_{1-30}$ -алкильная группа означает группу, полученную в результате замещения одного атома водорода  $-NH_2$ -группы  $C_{1-30}$ -алкильной группой, как определено выше.

Примеры включают, среди прочего, метиламин, этиламин, пропиламин, бутиламин и пентиламин.

$-N(C_{1-30}\text{-алкил})_2$  означает группу, полученную в результате замещения двух атомов водорода  $-NH_2$ -группы  $C_{1-30}$ -алкильной группой, как определено выше. Примеры включают, среди прочего, диметиламин, диэтиламин, диизопропиламин, дибутиламин и диизобутиламин.

Выражение «необязательно замещенный одним или несколькими» означает возможность замещения группы одним или несколькими, предпочтительно 1, 2, 3 или 4 заместителями, более предпочтительно 1, 2 или 3 заместителями, и даже более предпочтительно 1 или 2 заместителями, при условии, что указанная группа имеет достаточно доступных для замещения положений. В случае присутствия, указанные заместители могут быть одинаковыми или различными, и могут находиться в любом доступном положении.

Следующий аспект настоящего изобретения относится к применению композиции, содержащей, по меньшей мере, одно соединение общей формулы I, как описано выше, и другое активное вещество и/или фармацевтически приемлемый носитель.

Активное вещество выбрано из группы, включающей кальцимитетик, витамин, фосфат-связывающий препарат, тиосульфат, бифосфонат, пирофосфат, цитрат, диуретик, антигипертензивный и антихолестеринемический агент, для изготовления лекарственного средства, предназначенного для лечения и/или предупреждения заболевания, связанного с почечной недостаточностью, у субъекта с почечной недостаточностью, при этом указанное лекарственное средство вводят в виде лекарственной формы с пролонгированным высвобождением.

Указанные соединения обычно применяют для лечения заболеваний, связанных с повреждением почек. При СКД-МВД всегда имеется нарушение метаболизма кальция и фосфора, в результате которого возникает гиперкальциемия и гиперфосфатемия, в качестве основной проблемы, и развивается стадия, на которой костная ткань, состоящая главным образом из НАР (фосфата кальция), не может более функционировать в качестве буфера для указанного избыточного кальция и фосфора в крови, то есть в организме происходит осаждение кальцийсодержащих кристаллов в различных тканях и органах. Таким образом, различные лекарственные средства, описанные в предыдущем параграфе, действуют на различных уровнях, но с единственной целью, а именно содействия контролю указанного нарушения метаболизма кальция и фосфора.

Некоторые из соединений, которые описаны как активные вещества, изменяют термодинамику процесса кристаллизации путем модификации концентрации ионов, присутствующих в структуре кальцийсодержащего кристалла, который прямо или опосредованно отвечает за заболевание, связанное с почечной недостаточностью. Эта подгруппа включает кальцимитетики, фосфат-связывающий препарат, тиосульфат, витамин D и диуретики.

Кальцимитетики обеспечивают контроль концентрации кальция и фосфата путем регуляции уровней РТН в крови. Указанные соединения включают цинакальцет, NPS R-467, NPS R-568, KAI-4169.

Тиосульфат представляет собой хелатор, который снижает концентрацию свободного кальция в крови.

Несмотря на отличающийся механизм действия, витамин D обладает сходным эффектом. Витамин D предпочтительно выбран из группы, включающей кальциферол, эргокальциферол (витамин D2), холекальциферол (витамин D3), доксеркальциферол, парикальцитол, альфарол или альфа-кальцидол, кальцидиол, кальцитриол, или их производные или фармацевтически приемлемые соли.

Фосфат-связывающие препараты проявляют свое действие путем связывания фосфата в кишечнике до его всасывания в организме, снижая тем самым его системную концентрацию в крови. Фосфат-связывающий препарат может содержать или не содержать металл. Хелаторы, не содержащие металл, включают севеламер. Хелаторы, содержащие металл, включают различные соли кальция, железа, лантана, алюминия и магния.

Диуретики также влияют на термодинамику путем изменения объемной концентрации кальция и фосфата. Диуретики предпочтительно представляют собой тиазид, тиазидоподобные средства (индапамид, хлорталидон, метолазон и т.п.), петлевой диуретик (буметанид, этакриновая кислота, фуросемид, торасемид и т.п.), ингибитор карбоангидразы, осмотический диуретик, умеренный калиевый диуретик, и т.п. Тиазид предпочтительно представляет собой хлортиазид, эпитиазид, бендрофлуметиазид или гидрохлортиазид.

Остальные соединения (пирофосфат, цитрат, бифосфонаты, антигипертензивные средства, антихолестеринемические средства, витамин В, витамин К) действуют против измененного метаболизма кальция и фосфата кинетически путем попытки остановить процесс кристаллизации или изменить метаболизм костной ткани путем увеличения количества репрессорных факторов (пирофосфат, цитрат, витамин В, витамин К, бифосфонаты), или путем уменьшения количества стимулирующих факторов (некротические остатки или органическое вещество в случае антигипертензивных средств или липидные отложения в случае антихолестеринемических средств).

Бифосфонат может содержать или не содержать азот. Указанный бифосфонат предпочтительно выбран из группы, которая включает этидронат, алендронат, ризидронат, золедронат, тилудронат, памидронат, монидронат, неридронат, памидронат, олпадронат, клодронат, ибандронат.

Антигипертензивное средство предпочтительно представляет собой диуретик (указано выше), адренергический блокатор (бета-блокатор, альфа-блокатор, смешанный), блокатор кальциевых каналов (дигидропиридин или не дигидропиридин), ингибитор ренина, ингибитор ангиотензин-конвертирующего фермента, антагонист рецепторов ангиотензина II, антагонист альдостерона, вазодилататор, альфа2-агонист или вакцину, поддерживающую кровяное давление.

Антихолестеринемическое средство предпочтительно представляет собой статин,

фибрат, ниацин, секвестрант желчных кислот, эзетимиб, ломитапид, фитостеролы или орлистат.

В другом варианте осуществления изобретение относится к комбинированной композиции, содержащей по меньшей мере одно соединение формулы I, как описано выше, и одно или несколько подходящих лекарственных средств для применения отдельно, одновременно или последовательно для лечения пациентов с почечной недостаточностью, при этом подходящие лекарственные средства предпочтительно выбраны из кальцимитетика, витамина В, витамина D и витамина К, фосфат-связывающего средства, диуретиков или других лекарственных средств, таких как бифосфонат или его фармацевтически приемлемая соль, пирофосфат, цитрат, антигипертензивное средство или антихолестеринемическое средство.

В настоящем документе термин «комбинированный препарат» или «набор компонентов» означает, что компоненты комбинированного препарата необязательно содержатся вместе, например, в композиции, таким образом, их можно вводить раздельно или последовательно. Таким образом, выражение «набор компонентов» означает, что указанный препарат необязательно является фактической комбинацией, имея в виду физическое разделение ее компонентов.

Фармацевтическая композиция согласно изобретению может также содержать одно или несколько вспомогательных веществ.

Термин «вспомогательное вещество» относится к веществу, которое способствует абсорбции элементов фармацевтической композиции согласно изобретению, стабилизирует указанные элементы, активирует или содействует изготовлению композиции, придавая консистенцию или наделяя вкусом, что делает указанную композицию более приятной. Таким образом, вспомогательные вещества применяют для удерживания вместе ингредиентов, такие как крахмалы, сахара или целлюлозы; в качестве подсластителей, красителей; для защиты композиции, например, изоляции ее от воздуха и/или влаги; в качестве наполнителей для таблетки, капсулы или любой другой лекарственной формы; в качестве дезинтегрирующего агента для обеспечения растворения компонентов и их абсорбции и в кишечнике; при этом не исключается применение вспомогательного вещества любого другого типа, не указанного в данном параграфе.

Аналогично вспомогательному веществу, «фармацевтически приемлемый носитель» представляет собой вещество, используемое в композиции для разбавления любых содержащихся в ней компонентов до определенного объема или массы. Фармацевтически приемлемый носитель представляет собой инертное вещество или вещество, обладающее действием, аналогичным любому из элементов фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению. Роль указанного носителя состоит в обеспечении включения других элементов, обеспечения лучшего дозирования и введения, или в обеспечении консистенции и формы композиции.

Следующий аспект настоящего изобретения относится к способу лечения пациентов с почечной недостаточностью, включающий введение лекарственной формы с пролонгированным высвобождением (не болус) терапевтически эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли.

В настоящем изобретении термин «заболевание, связанное с почечной недостаточностью» относится к заболеваниям различной природы у индивидуумов с повреждением почек, и может относиться, но без ограничения, к любому заболеванию, связанному с кальцием или нарушениями метаболизма кальция, такому как почечно-каменная болезнь, сердечнососудистая кальцификация, сердечно-сосудистое заболевание,

остеопороз, рак костей, подагра, кальцифицирующий тендинит, кальциноз кожи, ревматоидный артрит, минеральное и костное нарушение, размягчение костей, адинамическая болезнь кости, кальцифилаксия.

Другие заболевания, связанные с почечной недостаточностью, могут относиться к 5 заболеваниям сердечно-сосудистого типа, таким как, но без ограничения, коронарная болезнь сердца, сердечная недостаточность, болезнь сердца, атеросклероз, артериосклероз, тромбоз, гипертензия, инфаркт миокарда, аневризма, стенокардия, болезнь периферических сосудов и цереброваскулярное заболевание. Пациент с 10 нарушением функции почек может страдать сердечно-сосудистым осложнением, событием или заболеванием (ишемия, аритмия, инфаркт миокарда, инсульт и т.д.).

Важным является то, что различные нарушения, включая перечисленные в 15 предыдущих параграфах, можно лечить путем предупреждения, уменьшения или остановки прогрессирования кальцификации в случае присутствия уремии. Лечение заболевания, связанного с нарушениями кальциевого обмена, или кальцификации, индуцированной указанным заболеванием, можно проводить для уменьшения или 20 остановки прогрессирования заболевания в случае, если оно уже присутствует на момент начала лечения, или для предупреждения возникновения или проявления заболевания в случае, если оно еще не присутствует.

В настоящем изобретении термин «почечная недостаточность» или «нарушение 25 функции почек» относится к субъекту с ослабленной функцией почек (GFR) на любой из стадий с 1 по 5, с острой почечной недостаточностью или острой и хронической почечной недостаточностью.

В настоящем изобретении термин индивидуум или субъект относится к любым 30 разновидностям животного, включая человека.

В настоящем изобретении термин «пролонгированное высвобождение», медленное 35 высвобождение, неболусное, относится к лекарственной форме, которая медленно высвобождает соединение в кровоток, обеспечивая, таким образом, значительные уровни, поддерживающиеся в плазме крови в течение более длительного периода времени, чем в случае введения «болусного типа». Болусный тип введения включает 40 быстрое внутривенное вливание, например, в течение менее 10 секунд, или внутривенную инфузию в течение приблизительно менее 3 минут.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения пролонгированное 45 высвобождение обеспечивает терапевтически адекватные уровни, поддерживающиеся в крови в течение, по меньшей мере, 30 минут. В случае инозитолфосфатов, указанные адекватные уровни будут предпочтительно составлять выше, чем 0,15 микромолей (мкМ), более предпочтительно выше, чем 0,3 мкМ, и даже более предпочтительно выше, чем 0,6 мкМ.

Авторами изобретения было неожиданно обнаружено, и с помощью сравнительных 50 тестов, что эффективность лечения сосудистой кальцификации, которая может быть достигнута в условиях нормальной функции почек, отсутствует в случае присутствия у субъектов нарушения функции почек (уремии). Таким образом, впервые было описано, что для достижения адекватных терапевтических уровней и поддержания указанных уровней в течение адекватного периода времени неболусный тип введения является 55 особенного подходящим и обеспечивает также уменьшение побочных эффектов, улучшая тем самым профиль безопасности продукта. Указанное неболусное введение можно проводить в течение периода, составляющего 24 часа, предпочтительно в течение 4 часов, более предпочтительно в течение 20 минут и даже более предпочтительно в течение 5 минут. В любом случае, несмотря на то, что введение проводится в течение

короткого периода времени, наиболее важным аспектом является то, что высвобождение соединения в кровь является пролонгированным во времени, неболюсного типа, и должно обеспечить поддержание терапевтических уровней в крови в течение по меньшей мере 30 минут, предпочтительно в течение более 1 часа, более предпочтительно в течение более 3 часов, и даже более предпочтительно в течение более 4 часов.

Важный аспект настоящего изобретения состоит в лечении субъектов с нарушением функции почек для предупреждения или лечения заболевания, связанного с нарушением кальциевого обмена. Несмотря на то, что было описано, что соединения со связями С-О-Р ингибируют кристаллизацию кальцийсодержащих солей, их применение у субъектов с нарушением функции почек и с использованием неболюсного типа введения является новым. Например, было описано применение инозитолгексафосфата (IP6) для лечения камней в почках у крыс с нормальной функцией почек (F Grases, B Isern, P Sanchis, JJ Torres, A Costa-Bauzá, A. Phytate acts as an inhibitor of renal calculi. Front Biosci 2001; 12: 2580-2587), но его эффект на образование камней в почках у субъектов с нарушением функции почек никогда не был продемонстрирован для указанного применения, которое является совершенно новым. Различные недавние попытки продемонстрировать эффективность таких соединений при лечении заболеваний, связанных нарушением обмена кальция, в присутствии уремии, оказались неудачными, и специалистами в данной области был сделан вывод о том, что такие соединения являются неэффективными для лечения указанных заболеваний в присутствии нарушения функции почек.

Авторы изобретения неожиданно обнаружили, что когда соединения формулы I, содержащие С-О-Р связи, вводят животным с уремией, достигаются значительно более низкие уровни в крови и в течение более короткого периода времени. Данное открытие полностью противоречит представлениям специалиста в данной области. При введении соединения в условиях нарушения функции почек, выведение почками указанного соединения является более низким по сравнению с выведением в условиях нормальной функции почек, с более тяжелой дисфункцией почек, приводящей к более медленному выведению указанного соединения. Таким образом, специалист в данной области будет ожидать, что при введении соединения субъекту с нарушением функции почек будут получены более высокие уровни указанного соединения в крови в течение более длительного периода времени по сравнению с субъектом с нормальной функцией почек.

Авторы изобретения неожиданно обнаружили, что поведение соединений формулы I является прямо противоположным. Недавнее создание адекватных аналитических инструментов позволило обнаружить это удивительное поведение (Perello J, Maraschiello C, Lentheric I, Mendoza P, Tur F, Tur E, Encabo M, Martin E, Benito M, Isern B. Method for the direct detection and/or quantification of at least one compound with a molecular weight of at least 200. PCT/EP 2012/069878), поскольку ранее существующие методы не позволяли проводить корректную количественную оценку таких соединений в биологических матрицах, таких как кровь.

При введении соединения формулы I субъекту достигаются более низкие уровни указанного соединения в крови или плазме, и в некоторых случаях указанные уровни являются необнаруживаемыми. Введение таких же доз таким же путем введению субъекту с нормальной функцией почек приводит к более высоким уровням в крови в течение более длительного периода времени.

Авторы изобретения обнаружили, что выведение указанных соединений в присутствии уремии происходит гораздо быстрее вследствие более высокого метаболизма соединения. Данное открытие объясняет, почему различные попытки продемонстрировать

эффективность таких соединений в присутствии уремии потерпели неудачу, поскольку соединение разрушалось (метаболизировало) быстрее, чем в условиях нормальной функции почек, и не могло проявить свой терапевтический эффект в отношении определенного рецептора и заболевания, иными словами, более высокая скорость метаболизма препятствовала достижению и поддержанию терапевтических уровней в течение времени, достаточного для демонстрации эффективности.

Соединения или композиции согласно настоящему изобретению можно вводить любым подходящим способом, который вызывает высвобождение или эффект неболусного типа, таким как внутрисосудистая (например, внутривенная) инфузия, другими способами, такими как парентеральное введение (подкожное, подкожный депо-препарат, интраперитонеальное, внутримышечное, интрадермальное, интратекальное, эпидуральное, спинальное или т.п., известные специалисту в данной области), местное введение (интраназальное, ингаляционное, интравагинальное, трансдермальное или т.п., известные специалисту в данной области), энтеральное введение (пероральное, сублингвальное, ректальное и т.п.), пероральные, спинальные, интраперитонеальные препараты или т.п., известные специалисту в данной области.

В конкретном случае перорального введения методы доставки могут быть использованы для достижения более высоких уровней в крови или для поддержания указанных уровней в течение более длительного периода времени для достижения или усиления эффекта пролонгированного высвобождения (неболусного). В качестве примеров указанные методы доставки могут включать использование липосом, органических полимеров, формирование ассоциаций или ионных пар (например, четвертичные аммониевые соли). Кроме того, методы доставки могут замедлять или модулировать абсорбцию соединения и/или защищать указанное соединение от метаболизирования в желудочно-кишечном тракте или во время первого прохождения через печень перед достижением кровотока и/или соответствующего рецептора, который может способствовать поддержанию воздействия в течение длительного времени.

В конкретном случае пациентов, подвергнутых диализу, самым подходящим способом введения является неболусный тип введения соединения при помощи аппарата для диализа (до или после фильтра) вместо непосредственного внутривенного введения соединения пациенту. Таким образом, кровь пациента может быть обработана соединением, поскольку она покидает пациента и циркулирует по диализному контуру, и после возвращения содержащей соединение крови в организм соединение является введенным в кровь способом, который имеет ряд преимуществ.

Удивительным образом было обнаружено, что этот способ введения является возможным альтернативным способом. Специалист в данной области будет без сомнения полагать, что такое введение при помощи аппарата для диализа будет невозможным, так как эти соединения с относительно низкой молекулярной массой будут легко теряться при прохождении через мембрану для диализа. Соответственно, введение соединения посредством диализной системы, когда кровь находится вне организма, не будет являться альтернативным способом введения, так как соединение будет потеряно (диализировано) при прохождении через фильтр (мембрану для диализа) до возвращения в организм субъекта. В случае IP6, например, авторы изобретения неожиданно обнаружили, что указанное соединение не теряется, так как было открыто, что связывание IP6 с белками находилось в пределах 70-90%, означая, таким образом, что было диализировано только 10-30% соединения. Тем не менее, и в дополнение к этому, высокий отрицательный заряд соединения создает электростатическое отталкивание, которое значительно предотвращает их прохождение через фильтр.

Кроме того, авторы изобретения показали, что указанные соединения, предпочтительно инозитолфосфаты, могут хелатировать (секвестрировать) свободный или ионизированный кальций в кровотоке, снижая тем самым его концентрацию, которая необходима для выполнения указанным кальцием его биологической функции. Таким образом, хелатирование кальция представляет проблему, когда достигаются определенные концентрации в крови. Введение неболусного типа является гораздо более подходящим, так как указанное введение позволяет избежать пиков концентрации и эффект хелатирования кальция является устраненным.

Кроме того, в случае диализных пациентов введение при помощи аппарата для диализа позволяет уравновесить кровь с диализной жидкостью до возвращения в организм; таким образом, несмотря на то, что соединение, содержащее связи С-О-Р, может секвестрировать ионизированный кальций, этот факт компенсируется, когда кровь проходит через фильтр для диализа, устраняя, таким образом, указанный побочный эффект и значительно улучшая профиль безопасности.

Используемый в настоящем изобретении термин «лечение» относится к противодействию эффектам, вызванным заболеванием или патологическим состоянием у субъекта (предпочтительно млекопитающего, и более предпочтительно человека), включая:

- (i) ингибирование заболевания или патологического состояния, другими словами, замедление или остановку его развития или прогрессирования;
- (ii) ослабление заболевания или патологического состояния, другими словами, вызывание регрессии указанного заболевания или патологического состояния, или его симптомов;
- (iii) стабилизацию заболевания или патологического состояния.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения неожиданным образом наблюдался синергический эффект между соединением формулы I и другими терапиями в отношении нарушения функции почек, выбранного из указанного выше перечня, то есть при комбинировании соединения формулы I с другим соединением, которое модифицирует термодинамику образования или процесса роста калицийсодержащего кристалла, возникал синергический эффект. Кроме того, наблюдалось, что при комбинировании соединения формулы I с другим соединением, которое модифицирует кинетику указанного процесса (уменьшая стимулирующие факторы или увеличивая репрессорные факторы), также возникал указанный синергический эффект.

В целом, эффективное количество вводимого соединения согласно изобретению будет зависеть от относительной эффективности рассматриваемого соединения, тяжести подлежащего лечению нарушения и массы субъекта. Введение может изменяться от ежедневного до еженедельного, ежемесячного, двух раз в месяц или представлять любую другую частоту, известную специалисту в данной области.

Термин «содержит» и его варианты, используемые во всем описании и формуле изобретения, не предполагают исключения других технических признаков, добавок, компонентов или стадий. Для специалиста в данной области прочие объекты, преимущества и отличительные признаки изобретения будут отчасти следовать из описания и отчасти могут быть изучены при практическом применении изобретения. Следующие ниже примеры и чертежи приведены для иллюстрации и не предполагают ограничения настоящего изобретения.

Краткое описание чертежей

Фигура 1. Адсорбция IP6 в зависимости от различных концентраций кристаллов НАР после инкубации при 37°C, рН 7,4 в течение 8 ч.

Фигура 2. Адсорбция IP6 в зависимости от концентрации кристаллов НАР. IP6 (7,6 мкМ) инкубировали в присутствии 130 мг НАР при 37°C, pH 7,4 в течение от 5 минут до 8 часов.

5 Фигура 3. Кинетика высвобождения IP6 с поверхности НАР. IP6 (7,6 мкМ) инкубировали в присутствии 130 мг НАР, и IP6 высвобождался в различные моменты времени вплоть до 48 часов.

Фигура 4. Фармакокинетический профиль (PK) для IP6 после подкожного (s.c.) введения 10 мг/кг у нормальных крыс и крыс с уреимией.

10 Фигура 5. Фармакокинетический профиль (PK) для IP6 после внутривенной инфузии 10 и 50 мг/кг у нормальных крыс и крыс с уреимией в течение 4 ч.

Фигура 6. Содержание кальция в аорте (А) и сердце (В) после внутривенного введения IP6 у крыс с моделью индуцированной витамином D сердечно-сосудистой кальцификации (5×75000 ЕД/кг). Доза выражена в мг/кг; С = контрольная группа.

15 Фигура 7. Содержание кальция в аорте после подкожного (s.c.) введения IP6 у крыс с моделью индуцированной витамином D сердечно-сосудистой кальцификации (3×300000 ЕД/кг).

Фигура 8. (А) Прогрессирование сердечно-сосудистой кальцификации и (В) ингибирование прогрессирования указанной кальцификации после лечения путем подкожного (s.c.) введения 10 и 60 мг/кг IP6 на дни с 5 по 14. На дни 1, 2 и 3 вводили витамин D в дозе 100000 ЕД/кг.

Фигура 9. (А) Прогрессирование кальцификации почек и (В) ингибирование прогрессирования указанной кальцификации после лечения путем подкожного (s.c.) введения IP6 в дозе 10 и 60 мг/кг на дни с 5 по 14. На дни 1, 2 и 3 вводили витамин D в дозе 100000 ЕД/кг.

25 Фигура 10. Хелатирование ионизированного кальция с помощью IP6. Возрастающие концентрации IP6 добавляли в 2,5 мМ раствор кальция в 0,15 М NaCl, pH 7,4 и измеряли уровни ионизированного кальция.

Фигура 11. Увеличение интервала QTc после введения IP6 болюсного и неболюсного типа.

30 Фигура 12. Концентрации IP6 в крови человека после введения в течение 20 минут посредством диализного контура.

Фигура 13. Концентрации ионизированного кальция в крови человека после введения IP6 в течение 20 минут посредством диализного контура.

35 Фигура 14. Синергический эффект между IP6 и цинакальцетом (А) и севеламером (В).

#### Примеры

Изобретение проиллюстрировано далее с помощью нескольких тестов, выполненных авторами изобретения, которые показывают специфичность и эффективность описанного способа лечения.

40 Пример 1. Совместимая комбинация IP6 с другими терапиями при нарушении функции почек.

Цель: Оценка совместимости IP6 с другими терапиями при нарушении функции почек.

45 Экспериментальная часть: Крыс Wistar обрабатывали IP6 (подкожно, s.c), IP6 (s.c.) + севеламер (перорально), IP6 (s.c.) + цинакальцет (перорально), IP6 (s.c.) + Витамин D (s.c), IP6 (s.c.) + тиосульфат натрия (s.c), IP6 (s.c) + ибандронат (s.c).

Результаты и обсуждение: Значительного различия не наблюдалось между введением IP6 отдельно или параллельно с другой терапией. Было сделано заключение о том, что параллельное введение IP6 с другими терапиями при нарушении функции почек не

вызывает проблем, связанных с совместимостью.

Пример 2. Определение *in vitro* аффинности IP6 в отношении гидроксиапатита (НАР)

Цель: Целью данного исследования является анализ аффинности IP6 в отношении его мишени, с получением, таким образом, кривой аффинности IP6 в отношении НАР.

5 Экспериментальная часть: НАР в 4 разных количествах инкубировали с возрастающими концентрациями IP6 при 37°C, pH 7,4 в течение 4 часов при постоянном перемешивании. Определяли общее количество IP6, связанного с поверхностью мишени (НАР).

10 Результаты: Получена кривая зависимости адсорбции от дозы с насыщением при концентрации 7,6 мкМ или выше. Максимальная адсорбция IP6 на поверхности НАР изменяется от 4,8 мг при использовании 300 мг мишени до 6,42 мг при использовании 25 мг НАР, и эта максимальная адсорбция достигается в присутствии 7,6 мкМ IP6 в течение 8 часов. Для характеристики поведения связывания IP6 рассчитывали  $EC_{50}$  и  $E_{max}$  в отношении их адсорбции на НАР. Это выполняли с использованием модели  
15 нелинейной регрессии (Log[агонист] в зависимости от ответа - переменная крутизна; программное обеспечение GraphPad Prism). Рассчитанные значения  $EC_{50}$  составили 0,46 мкМ (25 мг НАР), 0,96 мкМ (75 мг НАР), 1,22 мкМ (130 мг НАР) и 2,09 мкМ (300 мг НАР). Значения  $E_{max}$  достигли насыщения при значении 6,42 мг/г. Результаты показаны  
20 на фигуре 1.

Заключение: IP6 обладает высокой аффинностью в отношении НАР, и его адсорбция на кристаллах НАР линейно увеличивается до 7,6 мкМ IP6, и в этой точке участки адсорбции на поверхность НАР являются насыщенными.

Пример 3. Определение *in vitro* кинетики связывания IP6 с НАР

25 Цель: Анализ скорости связывания IP6 с НАР

Экспериментальная часть: 130 мг НАР инкубировали (в трех повторностях) с 7,6 мкМ IP6 при 37°C, pH 7,4 в течение различных периодов времени при постоянном перемешивании.

30 Результаты и обсуждение: Наблюдалось быстрое связывание IP6 с НАР (фигура 2), при этом максимальная адсорбция достигалась через 60 минут. Максимальное связывание, составляющее около 80%, достигалось через 5 минут.

Пример 4. Аффинность *in vitro* IP6 в отношении НАР. Исследование высвобождения

Цель: Анализ скорости высвобождения IP6 из НАР

35 Экспериментальная часть: 130 мг НАР инкубировали в трех повторностях с 7,6 мкМ IP6 при 37°C, pH 7,4 в течение различных периодов времени при постоянном перемешивании. Затем НАР с адсорбированным IP6 помещали в раствор, не содержащий IP6, и оценивали количество IP6, высвобождаемое с его поверхности, в различные моменты времени.

40 Результаты и обсуждение: Наблюдалось относительно медленное высвобождение IP6 с поверхности НАР (фигура 3). После инкубации в течение 2 дней 80% IP6 оставалось связанным с поверхностью НАР.

Пример 5. Фармакокинетический (РК) профиль IP6, введенного подкожно (s.c.) крысам с нормальной функцией почек и ослабленной функцией почек

45 Цель: Оценка РК профиля у крыс с нормальной функцией почек и нарушенной функцией почек

Экспериментальная часть: Крысам с нормальной функцией почек вводили подкожно (s.c.) однократную дозу (10 мг/кг). Образцы плазмы получали в различные моменты времени вплоть до 60 минут. Другая группа мышей Wistar получала перорально (p.o.)

аденин в дозе 600 мг/кг в течение 10 дней для индукции нарушения функции почек. Альфа-кальцидол (300 нг/кг) вводили на дни 11 и 13, и образцы плазмы собирали в различные моменты времени вплоть до 60 минут на день 14. Для обеих групп количественно определяли концентрации IP6 в плазме.

5 Результаты и обсуждение: Нормальные крысы Wistar показывали измеряемые уровни в течение, по меньшей мере, 30 минут, при этом максимальная концентрация составила 7,4 мкМ через 15 минут после введения. Уремические крысы показали гораздо более низкую подверженность воздействию с гораздо более низкими уровнями во все моменты времени, и максимальную концентрацию, равную 1,8 мкМ, через 5 минут после введения  
10 (фигура 4). Низшие инозитолфосфаты (IP5, IP4, IP3, IP2, IP1) и инозитол были обнаружены в качестве метаболитов.

Выводы: Воздействие IP6 на уремиических животных было ниже, чем на нормальных животных, с более низкой максимальной концентрацией в течение более короткого периода времени. Этот эффект обусловлен более высокой скоростью метаболизма в  
15 присутствии уремии.

Пример 6. Фармакокинетический (PK) профиль IP6, вводимого крысам с нормальной функцией почек и нарушением функции почек (уремией) путем длительной инфузии

Цель: Оценка PK профиля IP6 у крыс с нормальной функцией почек и не повергнутых диализу крыс с нарушением функции почек после внутривенной инфузии.

20 Экспериментальная часть: Крыс Wistar с нормальной функцией почек обрабатывали ежедневно IP6 в дозе 10 или 50 мг/кг путем внутривенной инфузии в течение 4 ч. Образцы плазмы получали в различные моменты времени вплоть до 4 часов на день 0. Затем животных обрабатывали перорально (р.о.) аденином в дозе 600 мг/кг в течение 10 дней для индукции нарушения функции почек. Животных обрабатывали альфа-кальцидолом  
25 (300 нг/кг) на дни 11 и 13, и образцы плазмы собирали в различные моменты времени вплоть до 4 часов на день 14. Для обеих групп количественно определяли уровни IP6 в плазме.

Результаты: Нормальные крысы показали максимальную концентрацию, равную 8,4 и 68,4 мкМ при дозе 10 и 50 мг/кг, соответственно. Однако, когда крысы были  
30 уремическими, максимальная концентрация, достигнутая при дозе 10 мг/кг, составила 2,8 мкМ через 30 минут, несмотря на то, что указанная величина снизилась до 1,2 мкМ через 4 часа вследствие высокой скорости метаболизма. Метаболический эффект был частично ослаблен при дозе 50 мг/кг, при этом максимальная концентрацией в плазме, равная 24,6 мкМ, достигалась через 4 часа, и снижения концентрации в плазме через  
35 30 минут не наблюдалось, обеспечивая, таким образом, поддержание приблизительно постоянной концентрации в течение 3 часов (от часа 1 до часа 4) (фигура 5). Несмотря на то, что конечная концентрация в плазме была ниже, чем у нормальных крыс, воздействие оставалось значительным и возможно достаточным для того, чтобы быть эффективным, как объясняется в следующих далее примерах.

40 Выводы: Воздействие IP6 у уремиических животных было ниже, чем у нормальных животных, при этом более низкая концентрация достигалась через 4 часа. Однако, если доза является достаточно высокой, длительная инфузия обеспечивает достижение значительных уровней в течение длительного периода времени, частично ослабляя эффект, вызванный высокой скоростью метаболизма.

45 Пример 7. Эффективность IP6 при заболеваниях, связанных с кальцием, у животных с нормальной функцией почек

7а. Ингибирование индуцированной витамином D (75000 ЕД/кг × 5) сердечно-сосудистой кальцификации путем внутривенного введения IP6

Цель: Оценка эффективности внутривенного IP6 в отношении ингибирования индуцированной витамином D сердечно-сосудистой кальцификации у крыс

Экспериментальная часть: Крысиных самцов Sprague Dawley (SD) разделяли на 7 групп и IP6 вводили внутривенно ежедневно в течение 14 дней в дозе 0, 0,05, 0,1, 0,5, 1, 5 и 10 мг/кг. Кальцификацию индуцировали путем перорального введения 75000 ЕД/кг витамина D на лечебные дни с 3 по 7. Собирали образцы. На день 14 аорты и сердца животных собирали для количественного определения кальцификации.

Выводы и обсуждение: Введение витамина D индуцировало значительное увеличение кальцификации аорты и сердца. Внутривенное введение IP6 в дозе от 0,05 до 0,5 мг/кг не влияло на минеральное содержание аорты и сердца. Однако введение в дозе от 1 до 10 мг/кг уменьшило кальцификацию в обеих тканях вплоть до 60% в аорте и 68% в сердце (фигура 6).

7b. Ингибирование индуцированной витамином D (300000 ЕД/кг × 3) сердечнососудистой кальцификации путем подкожного (s.c.) введения IP6

Цель: Оценка эффективности s.c. IP6 в отношении ингибирования индуцированной витамином D сердечно-сосудистой кальцификации у крыс

Экспериментальная часть: Крысиных самцов SD разделяли на 9 групп. Две из указанных групп (группы плацебо и контроля) получали подкожно (s.c.) физиологический раствор в дозе 2 мл/кг; 6 групп получали подкожно (s.c.) IP6 в дозе 0,1, 1, 10, 60 и 100 мг/кг (2 мл/кг) и подкожно (s.c.) пирофосфат натрия PPi в дозе 35 мг/кг (2 мл/кг). Одной группе имплантировали подкожно (s.c.) осмотический насос Alzet, содержащий 200 мг/мл IP6. Кальцификацию индуцировали путем перорального введения 300000 ЕД/кг витамина D (2 мл/кг) в течение 3 дней, начиная с 3 дня обработки. Группу плацебо обрабатывали аналогичным образом физиологическим раствором. Содержание кальция в сердце, аорте и почках определяли после обработки в течение 7 дней.

Результаты и обсуждение: Вводимый подкожно (s.c.) IP6 дозозависимым образом ингибировал кальцификацию. Минимальная доза, вызывающая значительный эффект, составила 10 мг/кг, которая вызывала такой же эффект, что и 28 мг/кг пирофосфата, при этом IP6 показал более высокую активность. Дозы, равные 60 и 100 мг/кг, показали эффективность, составляющую около 60%. Лечение путем длительного введения с использованием насоса Alzet привело к уменьшению кальцификации на 85% (фигура 7).

Выводы: Вводимый подкожно (s.c.) IP6 ингибирует кальцификацию аорты дозозависимым образом, при этом величина EC<sub>50</sub> составляет 3,75 мг/кг и величина E<sub>max</sub> составляет 65,5%. PPi демонстрирует хорошую эффективность, но при более высоких дозах, чем IP6. Длительное введение с использованием насоса Alzet привело к значительному повышению эффективности.

7.c. Оценка влияния вводимого подкожно (s.c.) IP6 на прогрессирование индуцированной витамином D кальцификации (100000 ЕД/кг × 3) в крысиной модели в течение 2 недель

Цель: Оценка фармакологического профиля IP6 в отношении прогрессирования сосудистой кальцификации

Экспериментальная часть: 48 крыс SD обрабатывали ×3 витамином D (s.c. 100000 ЕД/кг) для индукции кальцификации ткани. Кальцификации позволяли прогрессировать в течение 5 дней и подкожно (s.c.) вводили IP6 в дозе 0, 10 или 60 мг/кг с дня 5 по день 14. Оценивали кальцификацию почек и сердца.

Результаты и обсуждение: Кальцификация ткани отчетливо прогрессировала с дня 5 по день 14. Лечение с помощью IP6 ингибировало прогрессирование кальцификации

сердца на 100% (фигура 8) и кальцификации почек на 95% (фигура 9) при самой высокой дозе. Эти обнаружения впервые показали, что IP6 может предотвращать рост образования кальция *in vivo*, даже когда указанный кальций уже сформирован и осажден в ткани.

5 Пример 8. Эффективность IP6 при нарушениях кальциевого обмена у животных с нарушением функции почек (уремией)

8a. Нефрэктомия и введение IP6 с использованием модели болюсного внутривенного (i.v.) введения

10 Цель: Определение эффективности внутривенного IP6 в отношении предупреждения кальцификации ткани в модели хронической почечной недостаточности (5/6 нефрэктомизированные крысы)

15 Экспериментальная часть: 48 крыс SD были 5/6 нефрэктомизированы путем полной правосторонней нефрэктомии и 2/3 частичной нефрэктомии левой почки. 16 животных на группу обрабатывали внутривенно (болюс) 2 мл/кг физиологического раствора, 1 мг/кг IP6 или 5 мг/кг IP6. Животные получали обогащенную фосфатом пищу (1% Ca, 1,2% P), содержащую 20% лактозы. Через 8 недель собирали аорту, сердце и остальную 1/3 почки, и определяли содержание в ткани кальция.

20 Результаты и выводы: Признаков ингибирования кальцификации не наблюдалось, когда животных обрабатывали IP6. Несмотря на то, что модель показывает высокую вариабельность, так как только незначительный процент контрольных животных показал кальцификацию, и хирургическая процедура по всей вероятности является не очень однородной, причиной отсутствия эффективности является высокая скорость метаболизма у уремических животных.

25 8.b. Индуцированная аденином модель и подкожное (s.c.) введение болюсного типа Цель: Определение эффективности IP6 в отношении предупреждения кальцификации ткани в животной модели хронической почечной недостаточности (аденин)

30 Экспериментальная часть: СКД индуцировали в 4 группах (n=12) мышинных самцов Wistar путем перорального (p.o.) введения аденина (600 мг/кг/день) ежедневно в течение 10 дней. После обработки аденина крысы получали альфа-кальцидол в дозе 300 нг/кг (3х/неделю, p.o.) до дня 28. С дня 0 до умерщвления (день 28) животных обрабатывали IP6 в дозе 0, 3, 10 и 30 мг/кг путем подкожного (s.c.) болюсного введения в объеме 2 мл/кг. При каждой обработке 3 дополнительных животных включали для оценки PL для IP6. Через 28 дней собирали аорту, сердце и правую почку, и определяли содержание кальция в ткани.

35 Результаты и выводы: Ни в одной из тканей не наблюдалось признаков ингибирования кальцификации. Хотя модель является воспроизводимой и с однородной кальцификацией ткани, причиной отсутствия эффективности является высокая скорость метаболизма IP6 у уремических животных.

40 8.c. Индуцированная аденином модель и внутрисосудистое введения неболюсного типа

Цель: Определение эффективности IP6 при неболюсном типе введения в отношении предупреждения кальцификации ткани у уремических животных

45 Экспериментальная часть: СКД индуцировали в 2 группах (n=12) крысиных самцов Wistar путем перорального (p.o.) введения аденина (600 мг/кг/день) ежедневно в течение 10 дней. После обработки аденином крысы получали альфа-кальцидол в дозе 300 нг/кг (3х/неделю, p.o.) до дня 28. С дня 0 до умерщвления (день 28) животных обрабатывали путем внутрисосудистой инфузии 50 мл/кг IP6 или физиологического раствора в течение 4 часов. Через 28 дней собирали аорту, сердце, и определяли содержание кальция в

ткани.

Результаты и выводы: Лечение с помощью IP6 привело к уменьшению средней кальцификации в аорте и сердце на 80% и 85%, соответственно. Несмотря на высокую скорость метаболизма, которая снижала уровни IP6 в плазме на 90% в конце эксперимента, пролонгированный небольшой тип введения компенсировал метаболический эффект, и впервые была обеспечена эффективность IP6 в лечении заболевания, связанного с кальцием, в условиях уремии.

Пример 9: Хелатирование кальция с помощью IP6 *in vitro*

Цель: Оценка способности IP6 в отношении хелатирования ионизированного кальция  
 Экспериментальная часть: 2,5 мМ кальция в 0,15 М NaCl, pH 7,40 пипетировали возрастающими концентрациями IP6. Количество свободного ионизированного кальция определяли потенциометрически с использованием кальций-селективного электрода и потенциометра.

Результаты и выводы: IP6 проявляет высокую хелатирующую способность в отношении ионизированного кальция выше 379 мкМ. Полулогарифмическая кривая доза-ответ (фигура 10) показывает сигмоидальный профиль с насыщением при 3788 мкМ и величиной EC<sub>50</sub>, равной 539 мкМ. Эти результаты показаны на фигуре 10.

Указанная концентрация согласуется с уровнями, наблюдаемыми в исследованиях *in vivo*, и объясняет, почему побочные эффекты IP6 связаны с гипокальциемией (хелатированием ионизированного кальция).

Пример 10. Хелатирование кальция с помощью IP6 *in vivo*

10.1. Эффекты IP6 на сердечно-сосудистую функцию после внутрисосудистой инфузии собакам в состоянии бодрствования в течение 2 часов путем телеметрии

Цель: Определение эффектов болюсного введения IP6 4 на электрокардиограмму (ECG) и концентрации ионизированного кальция в сыворотке.

Экспериментальная часть: Самцов собак обрабатывали IP6 в дозе 3, 10 и 30 мг/кг путем инфузии в течение 2 ч методом латинских квадратов (Latin square design). Период промывки, проводимый между дозированием, составлял одну неделю. ECG измеряли телеметрически за 1 ч и за 20 минут до инфузии, и через 5, 15, 30 и 45 минут, 1, 2, 6 и 24 ч после инфузии. На второй стадии брали образцы крови для РК, для этих же самых доз, за 20 минут до инфузии и через 5, 15, 30 минут и через 1, 1,5, 2, 3 и 6 ч после инфузии. В этом случае промывочный период между дозами составил 2 дня. Кроме того, измеряли общий и свободный кальций в образцах крови.

Результаты: Состояние здоровья, масса, функция кардиореспираторной системы, ECG, температура тела, а также общий и свободный калий в крови относительно не изменились под воздействием инфузии IP6, проводимой в течение 2 ч, для любой дозы. Средние концентрации в крови ионизированного кальция также не изменялись. Максимальные уровни IP6 составили 27, 150 и 484 мкМ для 3, 10 и 30 мг/кг, соответственно.

Выводы: Инфузия IP6 в дозе 3, 10 и 30 мг/кг в течение 2 ч не вызывала неблагоприятных эффектов у собак в описанных экспериментальных условиях.

10.2. Эффекты IP6 на сердечно-сосудистую функцию после внутривенного введения болюсного типа бодрствующим собакам путем телеметрии

Цель: Изучение эффектов болюсного введения IP6 на уровень ионизированного кальция в сыворотке, ECG и клинические признаки у собак

Экспериментальная часть: 4 самцам собак, 2 на дозу, вводили 10, 15 и 30 мг/кг. Два промывочных дня включали между введением разных доз. ECG записывали телеметрически. Концентрации в крови ионизированного кальция определяли в

различные дни для измерений ECG.

Результаты и выводы: При дозе 10 мг/кг IP6 не оказывал значительного влияния на параметры ECG или концентрации ионизированного кальция. Умеренную тахикардию и продленные интервалы QTc наблюдались при дозе выше 15 мг/кг, которые становились значительными при дозе выше 30 мг/кг (фигура 11). Этот эффект коррелировал с 30% уменьшением ионизированного кальция. Гипокальциемия является причиной продленного интервала QTc. Эти обнаружения, вместе с обнаружениями, касающимися инфузии в течение более 2 ч в предыдущем примере, подтверждают, что IP6 влияет на гипокальциемию и продлевает интервал QTc в зависимости от пиковой концентрации IP6 в плазме, так как IP6 может хелатировать ионизированный кальций. Указанный эффект может быть скорректирован путем увеличения периода неболюсного введения.

Пример 11. Введение IP6 посредством диализной системы

Цель: Установление способности IP6 выводиться из человеческой крови диализом с использованием системы диализа в режиме реального времени и его эффект на хелатирование кальция

Экспериментальная часть: 1 литр человеческой крови, полученной от пациентов, подвергшихся терапевтической флеботомии, вводили в сборник, формируя закрытый диализный контур для имитации диализа в режиме реального времени. Выполняли два эксперимента (введение перед и после диализатора, в режиме обхода и диализа), осуществляя введение IP6 в человеческую кровь в течение 20 минут снаружи сборника (который имитировал организм животного или человека) и циркуляцию по диализному контуру. Сборник, содержащий 1 литр цельной крови при контролируемой температуре, равной 37°C, соединяли с диализным аппаратом для формирования закрытого контура. Диализный аппарат находился подсоединенным в течение 1 часа (поток диализной жидкости 500 мл/мин и поток крови 350 мл/мин). Образцы крови собирали в различные моменты времени для определения IP6 и уровней ионизированного кальция.

Результаты и выводы: Введение IP6 по диализному контуру в течение 20 минут с использованием стандартного аппарата для диализа, имитирующее стандартную клиническую процедуру, показывает, что IP6 не теряется при прохождении через диализную мембрану (фигура 12).

Кроме того, подтверждено, что IP6 хелатирует (секвестрирует) свободный кальций (аппарат в режиме обхода), но этот отрицательный эффект хелатирования ослабляется при помещении указанного аппарат в режим диализа, так как уровни ионизированного кальция восстанавливаются за счет кальция, поставляемого диализной жидкостью (фигура 13), обеспечивая, таким образом, этот новый режим введения неболюсного типа или с пролонгированным высвобождением посредством диализной системы, которая является подходящей для достижения эффективности, как объясняется в предыдущих примерах, и улучшает профиль безопасности IP6.

Пример 12. Синергический эффект IP6 с другими терапиями при нарушении функции почек

Цель: Оценка возможного синергического эффекта между IP6 и другими терапиями при нарушении функции почек.

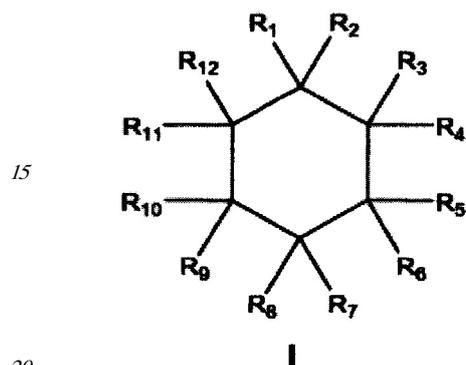
Экспериментальная часть: Гидроксипатит (НАР) кристаллизовали путем смешивания кальция и фосфата в подходящих концентрациях при pH 7,4. Действие цинакальцета и севеламера моделировали путем модификации подходящим образом концентраций кальция и фосфата. Индукционный период (время, требуемое для начала кристаллизации НАР) записывали в качестве аналитического сигнала.

Результаты и обсуждение: Индукционный период для контрольного эксперимента

составил 8 минут. При добавлении IP6 время индукции постепенно увеличилось до 28 минут для концентрации 11,4 мкМ. Затем IP6 при различных концентрациях в диапазоне 0-11,4 мкМ объединяли с постоянной смоделированной концентрацией цинакальцета и севеламера, модифицируя соответствующим образом концентрации кальция и фосфата. 5  
Время индукции (без IP6) составило 14 и 15 минут, соответственно, когда был смоделирован эффект цинакальцета и севеламера. Как видно из фигуры 14, четкий синергетический эффект наблюдается при добавлении IP6.

## (57) Формула изобретения

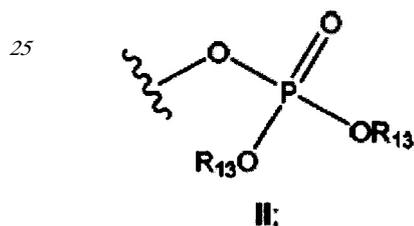
10 1. Применение соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли:



где

R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>9</sub> и R<sub>11</sub> независимо представляет собой H или соединение формулы

II:



каждый R<sub>13</sub> независимо представляет собой H;

R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>10</sub> и R<sub>12</sub> независимо представляют собой H; и

где по меньшей мере один из радикалов R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>9</sub> и R<sub>11</sub> представляет собой соединение формулы II,

35 для изготовления лекарственного средства для лечения и/или предупреждения заболевания, связанного с почечной недостаточностью, выбранного из группы, включающей почечно-каменную болезнь, сердечно-сосудистую кальцификацию, остеопороз, рак костей, подагру, кальцифицирующий тендинит, кальциноз кожи, кальцифилаксию и сердечно-сосудистые заболевания, у субъекта с почечной 40 недостаточностью, при этом указанное лекарственное средство представляет собой небольшую лекарственную форму с пролонгированным высвобождением для парентерального введения, обеспечивающую поддержание в крови в течение по меньшей мере 30 минут терапевтически адекватных уровней, составляющих выше чем 0,15 мкМ.

2. Применение по п. 1, в котором соединение формулы I представляет собой 45 инозитолгексафосфат.

3. Применение по любому из пп. 1, 2, в котором сердечно-сосудистые заболевания, связанные с почечной недостаточностью, выбраны из группы, включающей коронарную болезнь сердца, сердечную недостаточность, болезнь сердца, атеросклероз,

артериосклероз, тромбоз, гипертензию, инфаркт миокарда, аневризму, стенокардию, болезнь периферических сосудов, цереброваскулярное заболевание, ишемию, аритмию, инфаркт миокарда и инсульт.

5 4. Применение по любому из пп. 1, 2, в котором терапевтически адекватные уровни соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли составляют выше чем 0,3 мкМ.

5 5. Применение по любому из пп. 1, 2, в котором терапевтически адекватные уровни соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли составляют выше чем 0,6 мкМ.

10 6. Применение композиции, содержащей соединение формулы I по любому из пп. 1, 2 или его фармацевтически приемлемую соль и другое активное вещество, для изготовления лекарственного средства, предназначенного для лечения и/или предупреждения заболевания, связанного с почечной недостаточностью, выбранного из группы, включающей почечно-каменную болезнь, сердечно-сосудистую  
15 кальцификацию, остеопороз, рак костей, подагру, кальцифицирующий тендинит, кальциноз кожи, кальцифилаксию и сердечно-сосудистые заболевания, у субъекта с почечной недостаточностью, при этом указанное лекарственное средство вводят в виде небулюсной лекарственной формы с пролонгированным высвобождением, обеспечивающей поддержание в крови в течение по меньшей мере 30 минут  
20 терапевтически адекватных уровней, составляющих выше чем 0,15 мкМ, при этом небулюсное введение является парентеральным и при этом активное вещество выбрано из группы, включающей кальцимиметик, витамин, фосфат-связывающий препарат, тиосульфат, бифосфонат, пирофосфат, цитрат, диуретик, антигипертензивное средство и антихолестеринемическое средство.

25 7. Применение по п. 6, в котором сердечно-сосудистые заболевания, связанные с почечной недостаточностью, выбраны из группы, включающей коронарную болезнь сердца, сердечную недостаточность, болезнь сердца, атеросклероз, артериосклероз, тромбоз, гипертензию, инфаркт миокарда, аневризму, стенокардию, болезнь периферических сосудов, цереброваскулярное заболевание, ишемию, аритмию, инфаркт  
30 миокарда и инсульт.

8. Применение по п. 6, в котором терапевтически адекватные уровни соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли составляют выше чем 0,3 мкМ.

9. Применение по п. 6, в котором терапевтически адекватные уровни соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли составляют выше чем 0,6 мкМ.

35 10. Применение комбинированного препарата, содержащего соединение формулы I по любому из пп. 1, 2 или его фармацевтически приемлемой соли и соединение, выбранное из группы, включающей кальцимиметик, витамин D или витамин K, фосфат-связывающий препарат, тиосульфат, бифосфонат, пирофосфат, цитрат, диуретик, антигипертензивное средство и антихолестеринемическое средство, отдельно,  
40 одновременно или последовательно для лечения и/или предупреждения заболевания, связанного с почечной недостаточностью, выбранного из группы, включающей почечно-каменную болезнь, сердечно-сосудистую кальцификацию, остеопороз, рак костей, подагру, кальцифицирующий тендинит, кальциноз кожи, ревматоидный артрит, минеральное и костное нарушение, размягчение костей, адинамическую болезнь кости,  
45 кальцифилаксию и сердечно-сосудистые заболевания, у субъекта с почечной недостаточностью, при этом указанное лекарственное средство вводят в виде небулюсной лекарственной формы с пролонгированным высвобождением, обеспечивающей поддержание в крови в течение по меньшей мере 30 минут

терапевтически адекватных уровней, составляющих выше чем 0,15 мкМ.

11. Применение по п. 10, в котором сердечно-сосудистые заболевания, связанные с почечной недостаточностью, выбраны из группы, включающей коронарную болезнь сердца, сердечную недостаточность, болезнь сердца, атеросклероз, артериосклероз, 5 тромбоз, гипертензию, инфаркт миокарда, аневризму, стенокардию, болезнь периферических сосудов, цереброваскулярное заболевание, ишемию, аритмию, инфаркт миокарда и инсульт.

12. Применение по п. 10, в котором терапевтически адекватные уровни соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли составляют выше чем 0,3 мкМ.

10 13. Применение по п. 10, в котором терапевтически адекватные уровни соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли составляют выше чем 0,6 мкМ.

15

20

25

30

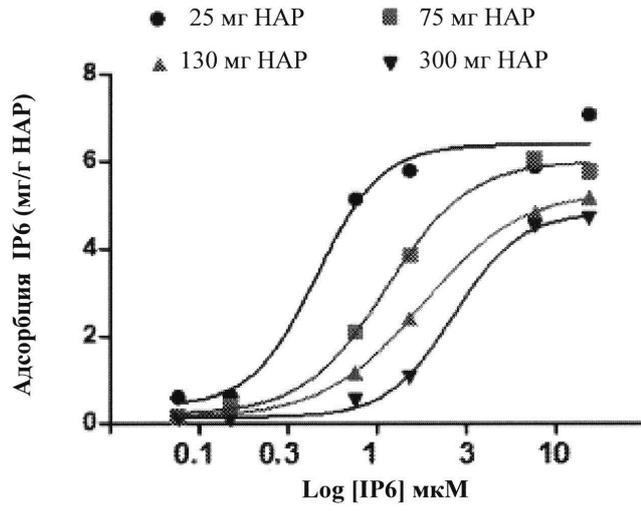
35

40

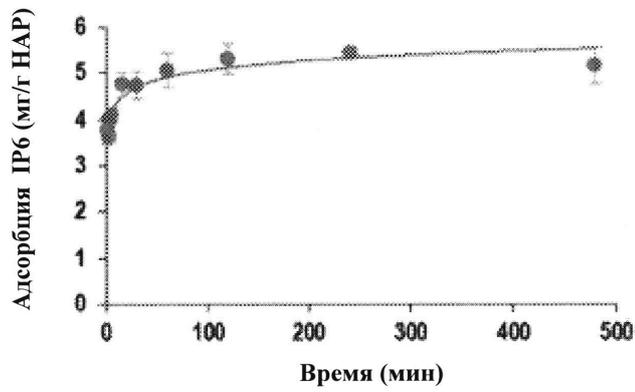
45

1

Фигура 1

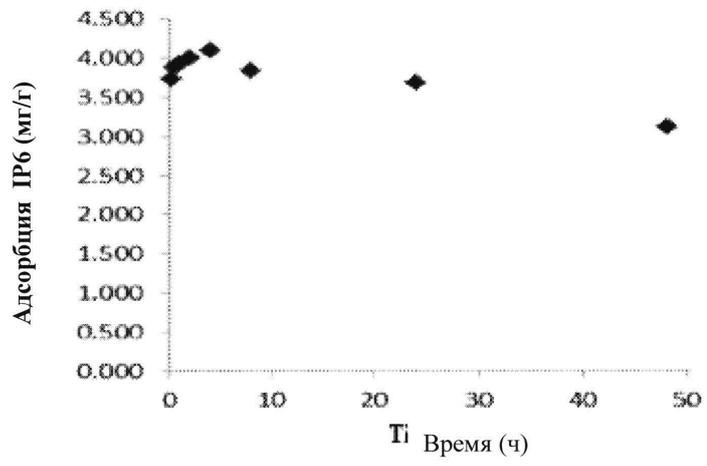


Фигура 2

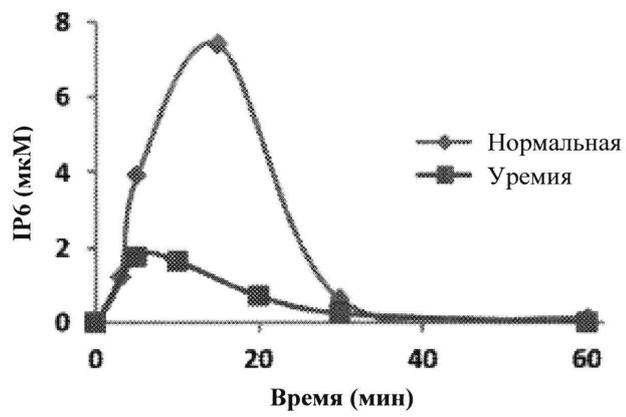


2

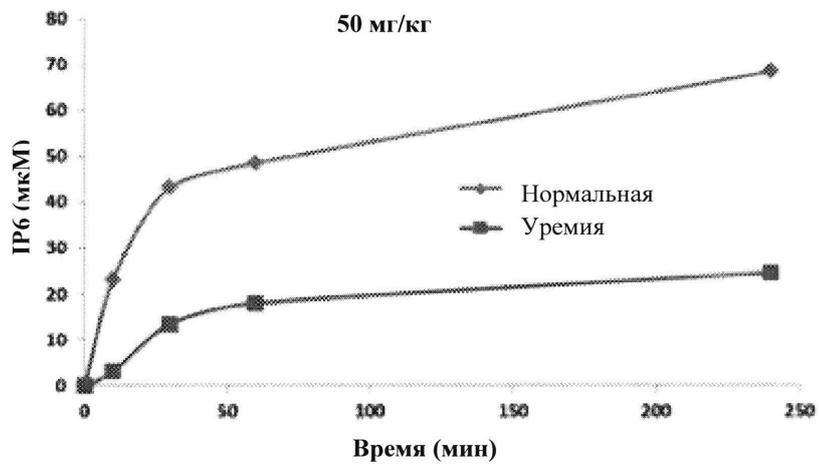
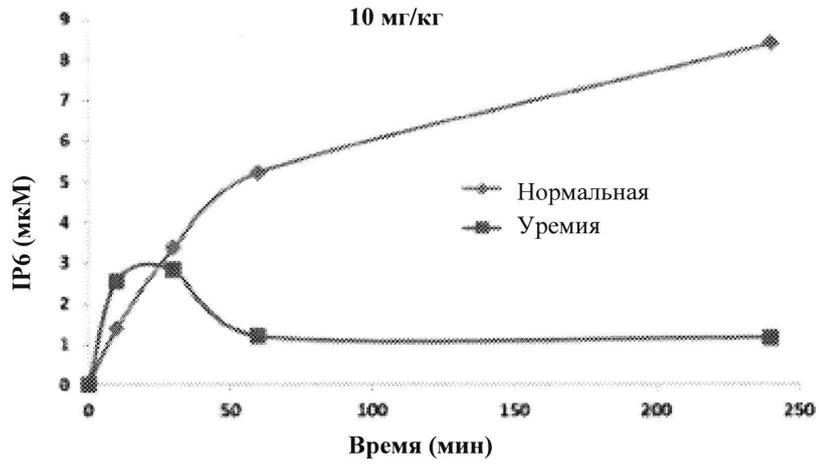
Фигура 3



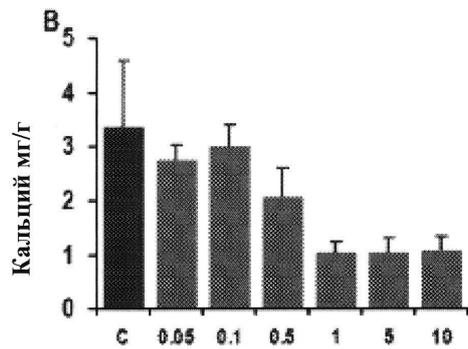
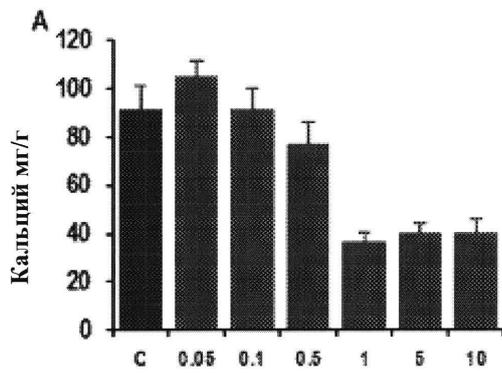
Фигура 4



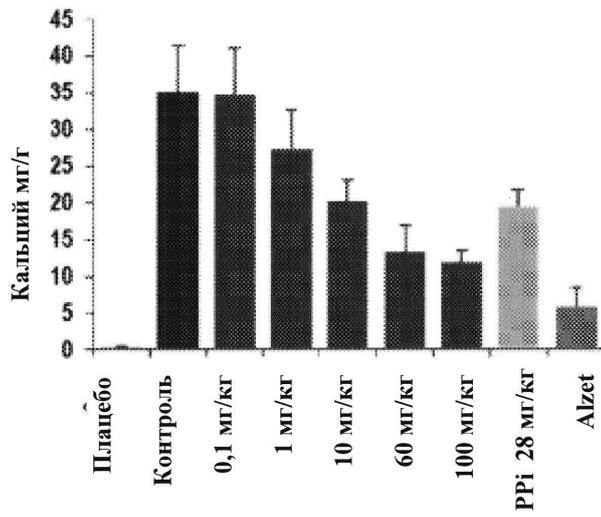
Фигура 5



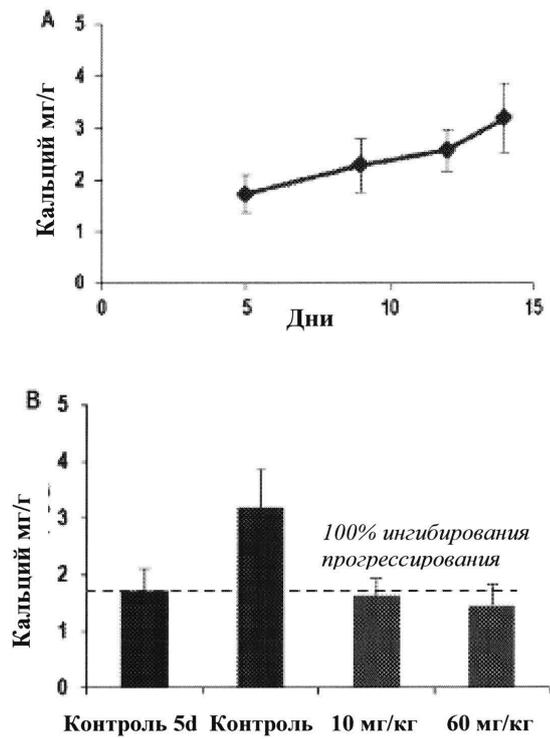
Фигура 6



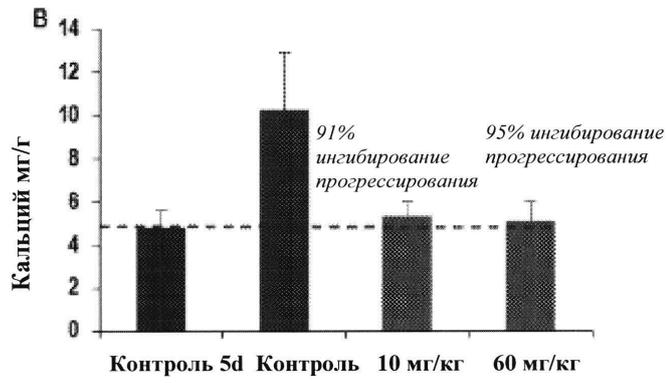
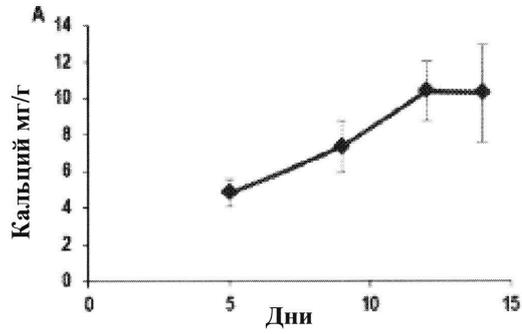
Фигура 7



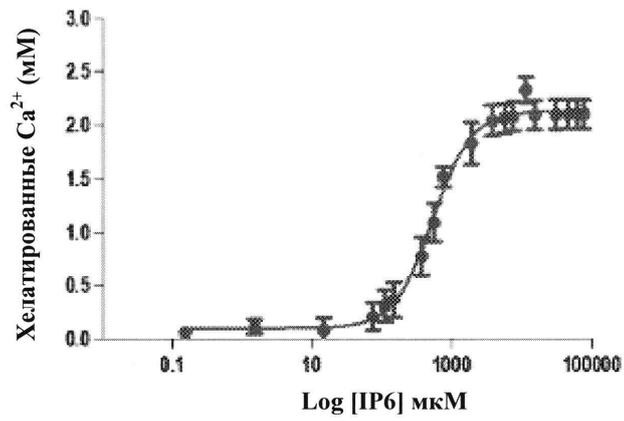
Фигура 8



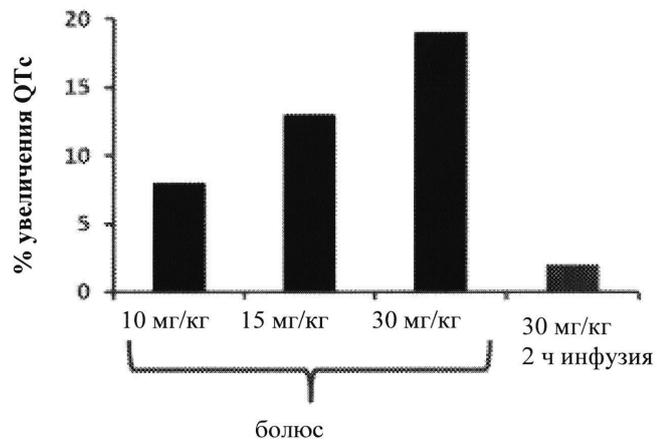
Фигура 9



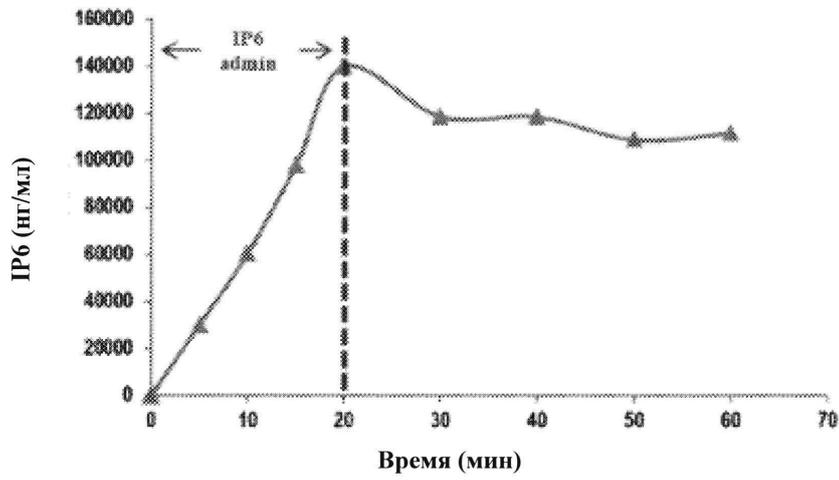
Фигура 10



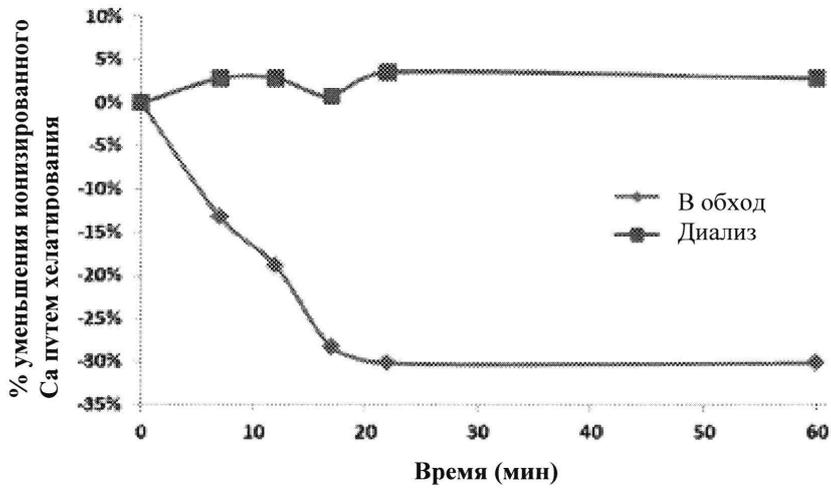
Фигура 11



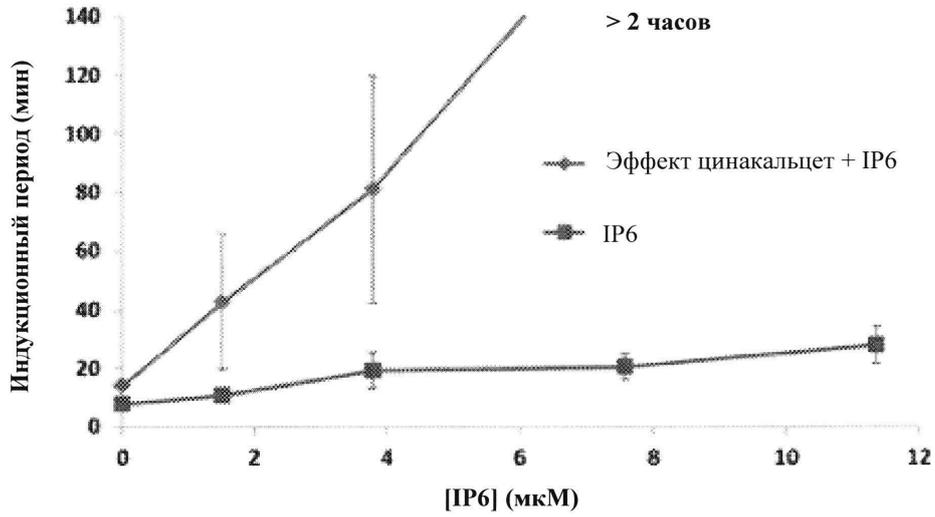
Фигура 12



Фигура 13



Фигура 14А



Фигура 14В

