



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 107716

(13) C2

(51) МПК

A61K 31/426 (2006.01)

A61P 9/12 (2006.01)

A61P 13/12 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки: а 2013 00872
(22) Дата подання заявки: 24.06.2011
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 10.02.2015
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 2010-145056
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 25.06.2010
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: JP
(41) Публікація відомостей про заявку: 25.02.2013, Бюл. № 4
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.02.2015, Бюл. № 3
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: РСТ/JP2011/064569, 24.06.2011

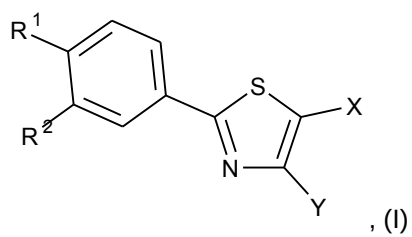
(72) Винахідник(и):
Сіракура Такасі (JP),
Тамура Мідзухо (JP),
Такахасі Йосімася (JP),
Кувахара Іппей (JP)
(73) Власник(и):
ТЕЙДЗІН ФАРМА ЛІМІТЕД,
2-1, Kasumigaseki 3-chome, Chiyoda-ku,
Tokyo 100-0013, Japan (JP)
(74) Представник:
Слободянюк Алла Василівна, реєстр.
№25
(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:
JP 2009-503094 A, 29.01.2009
JP 2010-509372 A, 25.03.2010
CN 101658505 A, 03.03.2010
US 2009/110726 A1, 30.04.2009
KHOSRAVAN REZA ET AL:
"Pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of febuxostat, a non-purine selective inhibitor of xanthine oxidase, in a dose escalation study in healthy subjects", CLINICAL PHARMACOKINETICS, ADIS INTERNATIONAL LTD., AUCKLAND, NZ, vol. 45, no. 8, 2006, pages 821-841
BECKER M A ET AL: "Febuxostat, a Novel Nonpurine Selective Inhibitor of Xanthine Oxidase", ARTHRITIS & RHEUMATISM, JOHN WILEY & SONS, INC, US, vol. 52, no. 3, March 2005 (2005-03), pages 916-923

(54) ТЕРАПЕВТИЧНИЙ ЗАСІБ ЗІ СПОВІЛЬНЕНИМ ВИВІЛЬНЕННЯМ НА ОСНОВІ СПОЛУКИ 2-ФЕНІЛТІАЗОЛУ ДЛЯ ГІПЕРТОНІЇ ТА НИРКОВОЇ ДИСФУНКЦІЇ

(57) Реферат:

У даному винаході розроблений терапевтичний або профілактичний засіб для лікування гіпертонії або зазвичай високого артеріального тиску та ниркової дисфункції. У винаході розроблена фармацевтична композиція зі сповільненим вивільненням, яка містить як активний компонент сполуку 2-фенілтіазолу, представлену наступною хімічною формулою (I)

UA 107716 C2



або її фармацевтично прийнятну сіль.

Область техніки, до якої відноситься винахід

Даний винахід відноситься до фармацевтичної композиції зі сповільненим вивільненням для лікування або попередження гіпертонії або зазвичай високого артеріального тиску, і до терапевтичного або профілактичного способу застосування зазначеної композиції.

Крім того, даний винахід відноситься до фармацевтичної композиції зі сповільненим вивільненням для лікування або попередження ниркової дисфункції, і до терапевтичного або профілактичного способу застосування композиції.

Рівень техніки

Інгібітори ксантиноксидази дають ефект зниження рівня сечової кислоти в крові шляхом інгібування синтезу сечової кислоти, і таким чином, поліпшується стан гіперурікемії і подагри.

В той же час було показано, що гіперурікемія зв'язана з гіпертонією, і тому повідомлялося, що гіперурікемія є чинником ризику для розвитку гіпертонії (непатентний документ 1). Отже, інгібітори ксантиноксидази, які покращують стан гіперурікемії, можуть бути сильними терапевтичними засобами проти гіпертонії.

Крім того, було встановлено, що гіперурікемія зв'язана з нирковою дисфункцією, і на основі експериментів на тваринах, було показано, що гіперурікемія грає патогенну роль в розвитку і прогресі ниркової дисфункції, і на основі клінічного дослідження показано, що гіперурікемія є чинником ризику для несприятливого прогнозу функції нирок (непатентні документи 2, 3). Тому інгібітори ксантиноксидази, які покращують стан гіперурікемії, можуть бути сильними терапевтичними засобами при нирковій дисфункції.

З іншого боку, відомо, що інгібітори ксантиноксидази є не тільки інгібіторами синтезу сечової кислоти, але також пригнічують утворення реакційноздатних частинок кисню (непатентний документ 4). Припускають, що реакційноздатні частинки кисню, які є цитотоксичними, можуть брати участь в розвитку гіпертонії і ниркової дисфункції (непатентний документ 5). Отже, інгібітори ксантиноксидази можуть давати ефект поліпшення стану гіпертонії і ниркової дисфункції, незалежно від ефекту зниження рівня сечової кислоти, оскільки вони інгібують утворення реакційноздатних частинок кисню.

Відомо, що сполуки 2-фенілтіазолу, вживані в даному винаході, такі як 2-(3-ціано-4-ізобутилоксибензил)-4-метил-5-тіазолкарбонова кислота, надають ефект зниження рівня сечової кислоти шляхом інгібування ксантиноксидази, і є сильними терапевтичними засобами при гіперурікемії і подагрі (непатентний документ 6). Крім того, відомо, що ці сполуки надають ефект зниження рівня кров'яного тиску і є сильними терапевтичними засобами при гіпертонії, і надають оберігаючу дію на функції нирок і є сильними терапевтичними засобами при нирковій дисфункції (непатентні документи 1, 2). Проте не було відомо, що зазначені ефекти значно посилюються при введенні зазначених вище сполук способом сповільненого вивільнення.

Документи рівня техніки

Патентний документ 1. Публікація міжнародної заявки № WO/2008/064015

Патентний документ 2. Публікація міжнародної заявки № WO/2007/019153

Непатентний документ 1. Hypertension, 2006; 48: 1031-1036

Непатентний документ 2. American Journal of Kidney Diseases, 2004; 44: 642-650

Непатентний документ 3. Hypertension, 2003; 41: 1183-1190

Непатентний документ 4. Journal of Physiology, 2004; 555: 589-606

Непатентний документ 5. Journal of Nephrology, 2008; 21(2): 175-179

Непатентний документ 6. Arthritis and Rheumatism, 2005; 52: 916-923

Розкриття винаходу

Проблеми, що вирішуються в даному винаході

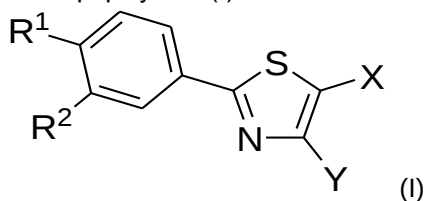
Метою даного винаходу є надання терапевтичного або профілактичного засобу для лікування гіпертонії або зазвичай високого артеріального тиску, який є ефективнішим, ніж існуючі лікарські препарати. Крім того, метою даного винаходу є розробка способу лікування або попередження гіпертонії або зазвичай високого артеріального тиску, який є ефективнішим, ніж існуючі способи.

Іншою метою даного винаходу є розробка терапевтичного або профілактичного засобу для лікування ниркової дисфункції, який є ефективнішим, ніж існуючі лікарські препарати. Крім того, іншою метою даного винаходу є розробка способу лікування або попередження ниркової дисфункції, який є ефективнішим, ніж існуючі способи.

Способи вирішення проблем

В результаті проведення ретельних досліджень для досягнення поставлених цілей, автори даного винаходу виявили, що набагато значніші лікарські ефекти виходять при введенні сполук 2-фенілтіазолу, вживаних в даному винаході, в рамках способу сповільненого вивільнення, чим при введенні зазначених сполук методом негайного вивільнення.

Таким чином, даний винахід відноситься до фармацевтичної композиції зі сповільненим вивільненням для лікування або попередження гіпертонії або зазвичай високого артеріального тиску, яка містить як активний компонент сполуку 2-фенілтіазолу, представлену наступною хімічною формулою (I)



5

де
R¹ означає C₁₋₈ алкоксигрупу, морфоліно-групу, 4-метилпіперазин-1-ільну групу, або піперидино-групу;

R² означає нітро-групу або ціано-групу;

10 X означає карбоксильну групу або C₂₋₇ алкоксикарбонільну групу; і

Y означає атом водню або C₁₋₆ алкільну групу

або її фармацевтично прийнятну сіль.

Даний винахід також відноситься до фармацевтичної композиції зі сповільненим вивільненням для лікування або попередження ниркової дисфункції, яка містить як активний компонент сполуку 2-фенілтіазолу, представлену вищезгаданою формулою (I), або її фармацевтично прийнятну сіль.

Крім того, даний винахід відноситься до способу лікування або попередження гіпертонії або зазвичай високого артеріального тиску, який включає введення сполуки 2-фенілтіазолу, представлені вищезгаданою формулою (I), або її фармацевтично прийнятній солі, в ефективній кількості для лікування або попередження гіпертонії або зазвичай високого артеріального тиску, способом сповільненого вивільнення.

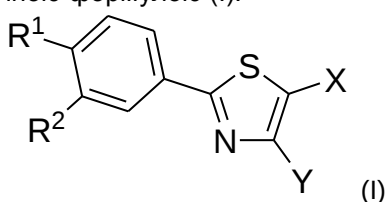
Крім того, даний винахід відноситься до способу лікування або попередження ниркової дисфункції, який включає введення сполуки 2-фенілтіазолу, представлені вищезгаданою формулою (I), або її фармацевтично прийнятної солі, в ефективній кількості для лікування або попередження ниркової дисфункції, способом сповільненого вивільнення.

Ефекти винаходу

Відповідно до даного винаходу, може бути досягнутий набагато сильніший терапевтичний або профілактичний ефект шляхом введення сполуки 2-фенілтіазолу або її фармацевтично прийнятної солі способом сповільненого вивільнення, ніж при введенні сполуки способом негайного вивільнення.

Здійснення винаходу

У даному винаході використовується сполука 2-фенілтіазолу, представлена наступною хімічною формулою (I):



35

де
R¹ означає C₁₋₈ алкоксигрупу, морфоліно-групу, 4-метилпіперазин-1-ільну групу, або піперидино-групу;

R² означає нітро-групу або ціано групу;

X означає карбоксильну групу або C₂₋₇ алкоксикарбонільну групу; і

40 Y означає атом водню або C₁₋₆ алкільну групу

або її фармацевтично прийнятна сіль. Прикладом зазначеної сполуки є 2-(3-ціано-4-ізобутилоксифеніл)-4-метил-5-тіазолкарбонова кислота, причому ця сполука може бути отримана відомим способом, таким який описаний у документі WO/92/09279.

У разі потреби, сполуку, представлену вищезгаданою формулою (I), можна перетворити на фармацевтично прийнятні солі. Приклади зазначених солей включають: солі неорганічних кислот, наприклад, хлористоводневої кислоти, бромистоводневої кислоти, йодистоводневої кислоти, сірчаної кислоти, азотної кислоти, фосфорної кислоти та вугільної кислоти; солі органічних кислот, наприклад, мурашиної кислоти, оцтової кислоти, пропіонової кислоти, трифтороцтової кислоти, фталевої кислоти, щавлевої кислоти, маленової кислоти, бурштинової

кислоти, фумарової кислоти, малеїнової кислоти, молочної кислоти, яблучної кислоти, винної кислоти, лимонної кислоти, бензойної кислоти, метансульфонокислоти, етансульфонокислоти, бензолсульфонокислоти і пара-толуолсульфонокислоти; солі амінокислот, таких як лізин, аргінін, орнітин, глутамінова кислота і аспартикова кислота; солі лужних металів, таких як натрій, калій і літій; солі лужноземельних металів, таких як кальцій і магній; солі таких металів, як алюміній, цинк і залізо; солі органічних основ, таких як метиламін, етиламін, трет-октиламін, диетиламін, триметиламін, триетиламін, етилендіамін, піперидин, піперазин, піридин, піколін, етаноламін, діетаноламін, триетаноламін, циклогексиламін, дицикогексиламін, N-метилглюкамін, трис(гідроксиметил) амінометан і N,N'-добензилетиленадіамін; амонійні солі, і тому подібне.

Дозування активного компоненту даного винаходу означає кількість, яка є ефективною для лікування або попередження гіпертонії або зазвичай високого артеріального тиску, гіпертонії або зазвичай високого артеріального тиску з гіперурікемією або подагрою, гіпертонії або зазвичай високого артеріального тиску з нирковою дисфункцією, ниркової дисфункції, ниркової дисфункції з гіперурікемією або подагрою, або ниркової дисфункції з гіпертонією або зазвичай високим артеріальним тиском. Дозування може змінюватися залежно від віку та маси тіла пацієнта, типу супутнього лікування, частоти обробки, характеру бажаного ефекту, способу застосування або тому подібного.

Терапевтичний або профілактичний засіб за винаходом може призначатися щодня або періодично, причому вся щоденна доза може вводитися відразу або розділятися на 2 або 3 дози.

У контексті даного винаходу, вираз "фармацевтична композиція зі сповільненим вивільненням" відноситься до композиції, яка може підтримувати ефективний вміст у крові протягом тривалого періоду часу, наприклад, протягом 13 годин або більше, переважно 16 годин або більше, і переважніше протягом 18 годин або більше.

У контексті даного винаходу, вираз "введення способом сповільненого вивільнення" означає, що введення здійснюється таким чином, що ефективний вміст сполуки в крові підтримується протягом тривалого часу, наприклад, протягом 13 годин або більше, переважно 16 годин, і переважніше 18 годин або більше. Форми дозування фармацевтичної композиції зі сповільненим вивільненням і форми дозування для забезпечення введення способом сповільненого вивільнення включають форми дозування сповільненого вивільнення.

Вираз "ефективний вміст у крові", який тільки що згаданий вище, відноситься до вмісту сполуки у крові, ефективного щодо захворювання, яке підлягає лікуванню або попередженню. Фахівець в цій області техніки може визначити ефективний вміст сполуки у крові експериментально або клінічно.

По суті форм дозування сповільненого вивільнення, можуть бути використані будь-які форми дозування, такі як тверді препарати, напівтверді препарати і рідкі препарати, і навіть рецептури для будь-якого способу застосування ліків, такі як пероральні рецептури і парентеральні рецептури (ін'єкції, черезшкірні рецептури, очні краплі, свічки, внутрішньовенні рецептури, засоби для інгаляції і тому подібне). Такі препарати можуть бути отримані відомими способами.

Зазвичай зазначені форми дозування зі сповільненим вивільненням отримують шляхом додавання засобу сповільненого вивільнення до добавок, які традиційно застосовуються при складанні рецептури фармацевтичних препаратів. У контексті даного винаходу, термін «засіб сповільненого вивільнення» відноситься до добавки, введеної з метою регулювання розчинення активного компоненту з препарату в організмі. Приклади засобу сповільненого вивільнення можуть включати водорозчинні полімери, такі як гідроксипропілметилцелюлоза, не розчинні у воді полімери, такі як етилцелюлоза, ентеральні полімери, такі як співполімери(мет)акрилової кислоти, полімери, що піддаються біологічному розкладанню, такі як полілактат і тому подібне. Добавки, які традиційно застосовуються при складанні рецептури фармацевтичних препаратів, можуть включати: наповнювачі, такі як лактоза, сахароза, глюкоза, кукурудзяний крохмаль, картопляний крохмаль, кристалічна целюлоза, легка безводна кремнієва кислота, синтетичний силікат алюмінію, метасилікат магнію-алюмінію та гідрофосфат кальцію; зв'язуючі, такі як кристалічна целюлоза, карбоксиметилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза, натрій-карбоксиметилцелюлоза, і полівінілпіролідон; подрібнювачі, такі як крохмаль, натрій-карбоксиметилцелюлоза, кальцій-карбоксиметилцелюлоза, зшита натрій-карбоксиметилцелюлоза і натрій-карбоксиметил крохмалю; змащуючі речовини, такі як тальк і стеарати; глазурувальні засоби, такі як гідроксиметилпропілцелюлоза, фталат гідроксипропіл-метилцелюлози і етилцелюлоза; барвники; у разі напівтвердих препаратів, основа, така як медичний вазелін; у разі рідких препаратів, розчинники, такі як етанол, розчинювальні засоби, такі як етанол, запобіжні засоби, такі як ефіри пара-гідроксибензойної кислоти, ізотонічні засоби,

такі як глюкоза, буферні агенти, такі як лимонна кислота, антиоксиданти, такі як L-аскорбінова кислота, хелатні агенти, такі як EDTA, і суспендуючі або емульгуючі агенти, полісорбат 80, і тому подібне. Фахівець в цій області техніки може вибрати відповідні форми дозування зі сповільненим вивільненням, засоби і добавки сповільненого вивільнення, включаючи, як

5 приклад, рецептури матричного типу, що містять активний компонент даного винаходу і агент сповільненого вивільнення, такий як гідроксипропілметилцелюлоза, в якому засіб сповільненого вивільнення розподілений по всій матриці рецептури; гранули, в яких серцевина частинки, що містить кристалічну целюлозу і тому подібне, покрита шаром, що містить активний компонент даного винаходу і засіб сповільненого вивільнення, такий як гідроксипропілметил-целюлоза;

10 пігулки з плівковим покриттям, в яких плоска пігулка, що містить активний компонент даного винаходу і наповнювача, такий як лактоза, покрита агентом сповільненого вивільнення, таким як етилцелюлоза.

У контексті даного винаходу гіпертонія визначається як кров'яний тиск систоли, рівний 140 мм рт.ст. або вище, та/або кров'яний тиск діастоли 90 мм рт.ст. або вище. У контексті даного

15 винаходу зазвичай високий артеріальний тиск, в контексті даного винаходу визначається як кров'яний тиск систоли, рівний 130 мм рт.ст. або вище, але менше ніж 140 мм рт.ст., та/або кров'яний тиск діастоли, рівний 85 мм рт.ст. або вище, але менше ніж 90 мм рт.ст.

Крім того, в контексті даного винаходу гіпертонія включає гіпертонію або зазвичай високий артеріальний тиск з гіперурікемією або подагрою, і гіпертонію або зазвичай високий

20 артеріальний тиск з нирковою дисфункцією.

Ниркова дисфункція, в контексті даного винаходу, визначається (незалежно від типу ниркового захворювання, що викликає дисфункцію) як стан, в якому білки або альбумін постійно виділяються в сечу на рівні вище за норму; при легкому ступені захворювання, наприклад, стани, в яких рівень виділення сечового альбуміну складає 30 міліграм/добу або більше,

25 20 мкг/хв. або більше, або 30 мг/г креатиніну (міліграм/г Cr, відношення сечового альбуміну до креатиніну) або більше, та/або стани, в яких номінальна швидкість клубочкової фільтрації (eGFR), розрахована з величин сироваткового креатиніну відповідно до стандартів в кожній країні, складає менше або рівна 60 мл/хв./1,73 м²; при ступені захворювання від помірного до серйозного, наприклад, стани, в яких рівень виділення сечового альбуміну складає 0,5 г/добу

30 або більше, або рівень виділення сечового альбуміну складає 300 мг/добу або більше, 200 мкг/хв. або більше, або 300 мг/г креатиніну (мг/гCr, відношення сечового альбуміну до креатиніну) або більше, та/або стани, в яких номінальна швидкість клубочкової фільтрації (eGFR), розрахована з величин сироваткового креатиніну відповідно до стандартів в кожній країні, складає менше або рівна 30 мл/хв./1,73 м².

35 Шляхом лікування або попередження ниркової дисфункції з використанням даного винаходу, можуть бути вилікувані або попереджені захворювання, які викликають ниркову дисфункцію, такі як діабетична нефропатія, хронічний гломерулонефрит, нефротичний синдром, IgA нефропатія та ін.

Крім того, в контексті даного винаходу ниркова дисфункція включає ниркову дисфункцію з

40 гіперурікемією або подагрою, і ниркову дисфункцію з гіпертонією або зазвичай високим артеріальним тиском.

Приклади

Приклад 1

Були встановлені ефекти введення фебуксостату з негайним вивільненням і сповільненим

45 вивільненням в моделі мимовільної гіпертонії. Самців щурів з мимовільною гіпертонією (SHR) віком 12 тижнів піддавали карантину протягом тижня або більше до використання як об'єкт дослідження. Починаючи з віку 13 тижнів, протягом двох тижнів, виробляли звикання тварин до вимірювання кров'яного тиску за допомогою сфігмоманометра з хвостовою манжетою (BP-2000, Visitech systems, Napa Place, NC, USA). У віці 15 тижнів, після завершення адаптації,

50 вимірювали кров'яний тиск, і тварин розділяли на три групи (по 10 в кожній групі), так щоб значення кров'яного тиску систоли були розподілені рівномірно. Потім починали введення препаратів. Контрольна група 1 отримувала водопровідну воду. Група 2 отримувала фебуксостат з питною водою. Група 3 отримувала фебуксостат за допомогою перорального зонда.

55 Введення з питною водою здійснювали шляхом надання тваринам вільного доступу до водного розчину фебуксостату. Таким чином, може бути здійснена тривала дія фебуксостату на кров, тобто, введення зі сповільненим вивільненням, у порівнянні з одноразовим пероральним введенням. З іншого боку, пероральне введення може бути здійснене шляхом надання тваринам суспензії фебуксостату в 0,5% MC розчині (з концентрацією фебуксостату 2 мг/мл)

60 при 5 мл/кг за допомогою перорального зонда. Вміст фебуксостату в крові швидко збільшується

після введення і потім знижується. Таким чином, введення з негайним вивільненням може бути здійснене зазначеним способом. Після 18 днів введення вимірюють кров'яний тиск систоли з використанням методу з хвостовою манжетою. У таблиці 1 показаний склад груп, дозування фебуксостату і дані вимірювань кров'яного тиску систоли (середнє значення $\pm$ середньоквадратична погрішність в мм рт.ст.).

Ці вимірювання підтверджують, що при введенні фебуксостату способом сповільненого вивільнення кров'яний тиск знижується значніше, ніж при введенні фебуксостату з негайним вивільненням.

Таблиця 1

Склад груп і зміни кров'яного тиску, завдяки введенню фебуксостату зі сповільненим вивільненням або негайним вивільненням

Група	Дозування і введення випробовуваної сполуки
Група 1	Водопровідна вода
Група 2 - введення фебуксостату зі сповільненим вивільненням	Введення 1,5 мг/кг/сутки фебуксостату з питною водою
Група 3 - введення фебуксостату з негайним вивільненням	Пероральне введення 10 мг/кг/сутки фебуксостату

Найменування групи	Група 1	Група 2	Група 3
До лікування	202 $\pm$ 3	203 $\pm$ 3	201 $\pm$ 4
На 18-й день лікування	221 $\pm$ 3	199 $\pm$ 3	217 $\pm$ 3

Приклад 2

Були встановлені ефекти введення фебуксостату з негайним вивільненням і сповільненим вивільненням у мишачій моделі нефропатії, викликаній доксорубіцином. Модельна нефропатія, викликана доксорубіцином відома як модель ниркової дисфункції, в якій відбувається враження гломерулярних епітеліальних клітин і спостерігається підвищений вміст білка в сечі.

Самців миші BALB/cAnNCrCrIj віком 7 тижнів піддавали карантину протягом тижня або більше до використання як об'єкт дослідження.

У віці 8 тижнів здійснюють 24-годинний збір сечі і вимірюють концентрацію альбуміну в зібраній сечі методом імуноферментного твердофазного аналізу ELISA. Тварин розділяють на три групи, так щоб кількість альбуміну, що виділився, була розподілена рівномірно. Потім починають введення препаратів. Контрольна група 1 отримувала водопровідну воду. Група 2 отримувала фебуксостат з питною водою. Група 3 отримувала фебуксостат за допомогою перорального зонда.

Введення з питною водою здійснювали шляхом надання тваринам вільного доступу до водного розчину фебуксостату. Таким чином, може бути здійснена тривала дія фебуксостату на кров, тобто, введення зі сповільненим вивільненням, у порівнянні з одноразовим пероральним введенням. З іншого боку, пероральне введення може бути здійснене шляхом надання тваринам суспензії фебуксостату в 0,5% МС розчині за допомогою перорального зонда і трубки. Вміст фебуксостату в крові швидко збільшується після введення і потім знижується. Таким чином, введення з негайним вивільненням може бути здійснене зазначеним способом. Після початку дозування в перший день, мишам через хвостову вену дають доксорубіцин в кількості 10 мг/кг. Потім введення здійснюють протягом 5 днів. Через 5 днів після початку введення фебуксостату здійснюють 24-годинний збір сечі і вимірюють кількість альбуміну в зібраній сечі, як описано вище. У таблиці 2 показаний склад груп, дозування фебуксостату і кількість альбуміну в сечі тварин відповідних груп, скоректоване на об'єм сечі (середнє значення $\pm$ середньоквадратична погрішність в мг/добу).

Ці вимірювання підтверджують, що при введенні фебуксостату способом сповільненого вивільнення стан ниркової дисфункції поліпшується ефективніше, ніж при введенні фебуксостату з негайним вивільненням.

Таблиця 2

Склад груп і зміни виділення сечового альбуміну, завдяки введенню фебуксостату зі сповільненим вивільненням або негайним вивільненням

Група	Дозування і введення випробовуваного сполуку
Група 1	Водопровідна вода
Група 2 - введення фебуксостату зі сповільненим вивільненням	Введення 3 мг/кг/сутки фебуксостату з питною водою
Група 3 - введення фебуксостату з негайним вивільненням	Пероральне введення 3 мг/кг/сутки фебуксостату

	Виділення сечового альбуміну (мг/добу)		
Група	1	2	3
День 0	0,1 ±0,1	0,1 ±0,1	0,1 ±0,1
День 5	26,9±12,0	9,5±3,9	18,4±9,7

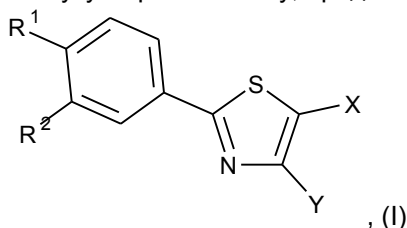
Промислова застосовність

- 5 Даний винахід може бути використаний для лікування або попередження гіпертонії або зазвичай високого артеріального тиску. Крім того, даний винахід може бути використаний для лікування або попередження ниркової дисфункції.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

10

1. Фармацевтична композиція зі сповільненим вивільненням для лікування або попередження гіпертонії або зазвичай високого артеріального тиску, яка містить як активний компонент сполуку 2-фенілтіазолу, представлену наступною хімічною формулою (I):



15

де
 R¹ означає C₁₋₈ алкоксигрупу, морфоліногрупу, 4-метилпіперазин-1-ільну групу або піперидиногрупу;
 R² означає нітрогрупу або ціаногрупу;
 X означає карбоксильну групу або C₂₋₇ алкоксикарбонільну групу; та
 20 Y означає атом водню або C₁₋₆ алکیلну групу
 або її фармацевтично прийнятну сіль.

2. Фармацевтична композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що гіпертонія або зазвичай високий артеріальний тиск означає гіпертонію або зазвичай високий артеріальний тиск з гіперурикемією або подагрою.

25 3. Фармацевтична композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що гіпертонія або зазвичай високий артеріальний тиск означає гіпертонію або зазвичай високий артеріальний тиск з нирковою дисфункцією.

4. Фармацевтична композиція зі сповільненим вивільненням для лікування або попередження ниркової дисфункції, яка містить як активний компонент сполуку 2-фенілтіазолу, представлену формулою (I) або її фармацевтично прийнятною сіллю.

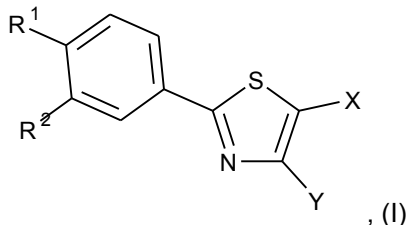
30 5. Фармацевтична композиція зі сповільненим вивільненням за п. 4, де ниркова дисфункція означає ниркову дисфункцію з гіперурикемією або подагрою.

6. Фармацевтична композиція за п. 4, яка **відрізняється** тим, що ниркова дисфункція означає ниркову дисфункцію з гіпертонією або зазвичай високим артеріальним тиском.

35 7. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 4-6, яка **відрізняється** тим, що ниркова дисфункція означає діабетичну нефропатію, хронічний гломерулонефрит, нефротичний синдром або IgA нефропатію.

8. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-7, яка **відрізняється** тим, що сполука 2-фенілтіазолу, представлена формулою (I), є 2-(3-ціано-4-ізобутилоксифеніл)-4-метил-5-тіазолкарбоною кислотою або її фармацевтично прийнятною сіллю.

9. Спосіб лікування або попередження гіпертонії або зазвичай високого артеріального тиску, який включає введення, в ефективній кількості для лікування або попередження гіпертонії або зазвичай високого артеріального тиску, і способом сповільненого вивільнення, сполуки 2-фенілтіазолу, представленої наступною формулою (I):



де

10 R¹ означає C₁₋₈ алкоксигрупу, морфоліногрупу, 4-метилпіперазин-1-ільну групу або піперидиногрупу; R² означає нітрогрупу або ціаногрупу; X означає карбоксильну групу або C₂₋₇ алкоксикарбонільну групу; та

Y означає атом водню або C₁₋₆ алкільну групу або її фармацевтично прийнятну сіль.

10. Спосіб за п. 9, який **відрізняється** тим, що гіпертонія або зазвичай високий артеріальний тиск означає гіпертонію або зазвичай високий артеріальний тиск з гіперурикемією або подагрою.

11. Спосіб за п. 9, який **відрізняється** тим, що гіпертонія або зазвичай високий артеріальний тиск означає гіпертонію або зазвичай високий артеріальний тиск з нирковою дисфункцією.

12. Спосіб лікування або попередження ниркової дисфункції, який включає введення, в ефективній кількості для лікування або попередження ниркової дисфункції, і способом сповільненого вивільнення, сполуки 2-фенілтіазолу, представленої формулою (I) або її фармацевтично прийнятною сіллю.

13. Спосіб за п. 12, який **відрізняється** тим, що ниркова дисфункція означає ниркову дисфункцію з гіперурикемією або подагрою.

14. Спосіб за п. 12, який **відрізняється** тим, що ниркова дисфункція означає ниркову дисфункцію з гіпертонією або зазвичай високим артеріальним тиском.

15. Спосіб за будь-яким з пп. 12-14, який **відрізняється** тим, що ниркова дисфункція означає діабетичну нефропатію, хронічний гломерулонефрит, нефротичний синдром, або IgA нефропатію.

16. Спосіб за будь-яким з пп. 9-15, який **відрізняється** тим, що сполука 2-фенілтіазолу, представлена формулою (I), є 2-(3-ціано-4-ізобутилоксифеніл)-4-метил-5-тіазолкарбоною кислотою або її фармацевтично прийнятною сіллю.