

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202090450** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.09.24

(22) Дата подачи заявки
2018.08.14

(51) Int. Cl. *A61K 31/415* (2006.01)
A61K 31/425 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
A61P 5/24 (2006.01)

(54) АНТАГОНИСТЫ РЕЦЕПТОРА КОРТИКОТРОПИН-РЕЛИЗИНГ ФАКТОРА

(31) **62/545,406**

(32) **2017.08.14**

(33) **US**

(86) **PCT/US2018/046760**

(87) **WO 2019/036503 2019.02.21**

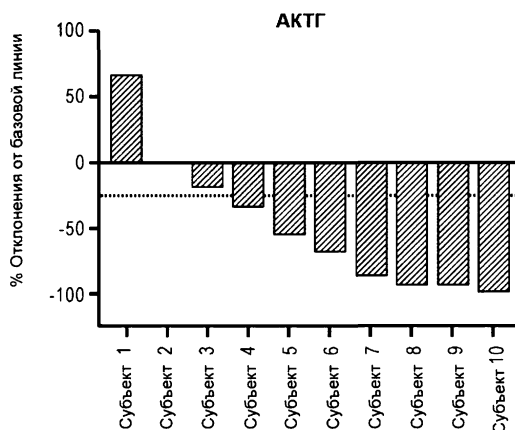
(71) Заявитель:
СПРЮС БИОСАЙНСЕС, ИНК. (US)

(74) Представитель:

**Строкова О.В., Угрюмов В.М., Лыу
Т.Н., Глухарёва А.О., Гизатуллина
Е.М., Гизатуллин Ш.Ф., Христофоров
А.А., Костюшенкова М.Ю., Лебедев
В.В., Парамонова К.В., Джермакян
Р.В. (RU)**

(72) Изобретатель:
**Ховертон Алексис, Гербер Хал, Хуанг
Михаэль (US)**

(57) Данное изобретение предлагает новые фармацевтические композиции, содержащие 3-(4-хлор-2-(морфолин-4-ил)тиазол-5-ил)-7-(1-этилпропил)-2,5-диметилпиразоло[1,5-а]пиримидин и способы их применения для лечения врожденной гиперплазии коры надпочечников (ВГКН).



A1

202090450

202090450

A1

АНТАГОНИСТЫ РЕЦЕПТОРА КОРТИКОТРОПИН-РИЛИЗИНГ ФАКТОРА

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННУЮ ЗАЯВКУ

[0001] Данная патентная заявка заявляет приоритет предварительной патентной заявки США № 62/545406, поданной 14 августа 2017 года, описание которой включено в данный документ в полном объеме посредством ссылки.

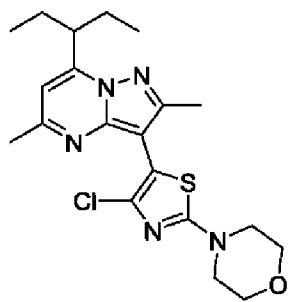
УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0002] Кортикотропин-рилизинг фактор (CRF) представляет собой пептид из 41 аминокислоты, который является основным физиологическим регулятором секреции пептида, полученного из проопиомеланокортина (ПОМК), из передней доли гипофиза. Помимо своей эндокринной роли в гипофизе, иммуногистохимическая локализация CRF продемонстрировала, что данный гормон имеет широкое экстрагипоталамическое распределение в центральной нервной системе и производит широкий спектр автономных, электрофизиологических и поведенческих эффектов, согласующихся с ролью нейротрансмиттера или нейромодулятора в мозге. Имеются также доказательства того, что CRF играет важную роль в интеграции ответа иммунной системы на физиологические, психологические и иммунологические стрессоры.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0003] Данное изобретение предлагает новые фармацевтические композиции, содержащие 3-(4-хлор-2-(морфолин-4-ил)тиазол-5-ил)-7-(1-этилпропил)-2,5-диметилпиразоло[1,5-а]пиримидин и способы лечения врожденной гиперплазии коры надпочечников (ВГКН) с использованием таких фармацевтических композиций.

[0004] В одном аспекте в данном описании предложен способ лечения врожденной гиперплазии коры надпочечников (ВГКН) у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение фармацевтической композиции, содержащей Соединение 1.



; или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, где Соединение 1 вводят при дозе от около 50 мг в сутки до около 1600 мг в сутки.

[0005] В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение 1, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, вводят при дозе от около 50 мг в сутки до около 1200 мг в сутки. В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение 1, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, вводят при дозе от около 50 мг в сутки до около 1000 мг в сутки. В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение 1, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, вводят при дозе от около 50 мг в сутки до около 800 мг в сутки. В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение 1, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, вводят при дозе от около 100 мг в сутки до около 600 мг в сутки. В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение 1, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, вводят при дозе от около 200 мг в сутки до 400 мг в сутки. В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение 1, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, вводят при дозе около 200 мг в сутки.

[0006] В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение 1, или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, находится в форме микрочастиц. В некоторых вариантах реализации изобретения средний размер микрочастиц составляет от около 1 мкм до около 20 мкм. В некоторых вариантах реализации изобретения средний размер микрочастиц составляет от около 5 мкм до около 15 мкм. В некоторых вариантах реализации изобретения средний размер микрочастиц составляет менее чем около 10 мкм.

[0007] В некоторых вариантах реализации изобретения фармацевтическая композиция находится в форме капсулы или таблетки. В некоторых вариантах реализации изобретения фармацевтическая композиция находится в форме капсулы. В некоторых вариантах реализации изобретения капсула представляет собой твердую желатиновую капсулу. В некоторых вариантах реализации изобретения капсула представляет собой мягкую желатиновую капсулу. В некоторых вариантах реализации изобретения капсулу формируют с применением материалов, выбранных из группы, состоящей из природного

желатина, синтетического желатина, пектина, казеина, коллагена, белка, модифицированного крахмала, поливинилпирролидона, акриловых полимеров, производных целлюлозы и любых их комбинаций.

[0008] В некоторых вариантах реализации изобретения данная фармацевтическая композиция не содержит дополнительных вспомогательных веществ. В некоторых вариантах реализации изобретения данная фармацевтическая композиция дополнительно содержит одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

[0009] В некоторых вариантах реализации изобретения фармацевтическая композиция находится в форме таблетки. В некоторых вариантах реализации изобретения данная фармацевтическая композиция дополнительно содержит одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ. В некоторых вариантах реализации изобретения данная фармацевтическая композиция содержит от около 1 мг до около 500 мг Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В некоторых вариантах реализации изобретения данная фармацевтическая композиция содержит от около 5 мг до около 500 мг Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В некоторых вариантах реализации изобретения данная фармацевтическая композиция содержит от около 10 мг до около 500 мг Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В некоторых вариантах реализации изобретения данная фармацевтическая композиция содержит от около 10 мг до около 300 мг Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В некоторых вариантах реализации изобретения данная фармацевтическая композиция содержит от около 10 мг до около 100 мг Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В некоторых вариантах реализации изобретения данная фармацевтическая композиция содержит от около 50 мг до около 500 мг Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В некоторых вариантах реализации изобретения данная фармацевтическая композиция содержит от около 100 мг до около 400 мг Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В некоторых вариантах реализации изобретения данная фармацевтическая композиция содержит от около 100 мг до около 300 мг Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В некоторых вариантах реализации изобретения данная фармацевтическая композиция содержит от около 150 мг до около 250 мг Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

[0011] В некоторых вариантах реализации изобретения данная фармацевтическая композиция обеспечивает $T_{\max}$ Соединения 1 у субъекта от около 2 до около 6 часов. В некоторых вариантах реализации изобретения данная фармацевтическая композиция обеспечивает $T_{\max}$ Соединения 1 у субъекта от около 3 до около 5 часов. В некоторых вариантах реализации изобретения данная фармацевтическая композиция обеспечивает $T_{\max}$ Соединения 1 у субъекта около 6 часов. В некоторых вариантах реализации изобретения данная фармацевтическая композиция обеспечивает $T_{\max}$ Соединения 1 у субъекта около 5 часов. В некоторых вариантах реализации изобретения данная фармацевтическая композиция обеспечивает $T_{\max}$ Соединения 1 у субъекта около 4 часов. В некоторых вариантах реализации изобретения данная фармацевтическая композиция обеспечивает $T_{\max}$ Соединения 1 у субъекта около 3 часов.

[0012] В некоторых вариантах реализации изобретения фармацевтическую композицию вводят после еды. В некоторых вариантах реализации изобретения фармацевтическую композицию вводят натощак. В некоторых вариантах реализации изобретения фармацевтическую композицию вводят один раз в день. В некоторых вариантах реализации изобретения фармацевтическую композицию вводят два раза в день. В некоторых вариантах реализации изобретения фармацевтическую композицию вводят три раза в день.

[0013] В некоторых вариантах реализации изобретения данный способ дополнительно включает введение глюкокортикоида. В некоторых вариантах реализации изобретения количество вводимого глюкокортикоида уменьшают по сравнению со способом, не включающим введение Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В некоторых вариантах реализации изобретения количество вводимого глюкокортикоида уменьшается от супрафизиологического количества до физиологического количества. В некоторых вариантах реализации изобретения количество глюкокортикоида уменьшают на около 5%, около 10%, около 15%, около 20%, около 25%, около 30%, около 35%, около 40%, около 45%, около 50%, около 55%, или около 60%.

[0014] В некоторых вариантах реализации изобретения симптомы, связанные с глюкокортикоидной терапией высоких доз уменьшают. В некоторых вариантах реализации изобретения указанные симптомы, связанные с глюкокортикоидной терапией высоких доз, представляют собой ожирение, резистентность к инсулину, метаболические нарушения, гипертонию, сердечно-сосудистые заболевания или остеопороз. В некоторых вариантах реализации изобретения указанный глюкокортикоид представляет собой беклометазон, бетаметазон, будесонид, кортизон, дексаметазон, гидрокортизон, метилпреднизолон, преднизолон, преднизон, или триамцинолон.

[0015] В некоторых вариантах реализации изобретения указанный глюкокортикоид представляет собой гидрокортизон. В некоторых вариантах реализации изобретения данный гидрокортизон вводят в дозе менее чем около 15 мг/сутки. В некоторых вариантах реализации изобретения данный гидрокортизон вводят в дозе менее чем около 10 мг/сутки. В некоторых вариантах реализации изобретения данный гидрокортизон вводят в дозе менее чем около 5 мг/сутки.

[0016] В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение 1, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и указанный глюкокортикоид вводят одновременно. В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение 1, или его

фармацевтически приемлемую соль или сольват, и указанный глюкокортикоид вводят последовательно. В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение 1, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и указанный глюкокортикоид вводят последовательно в течение 24 часов друг от друга. В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение 1, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и указанный глюкокортикоид вводят последовательно в течение 8 часов друг от друга. В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение 1, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и указанный глюкокортикоид вводят последовательно в течение 2 часов друг от друга. В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение 1, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и указанный глюкокортикоид вводят последовательно в течение 30 минут друг от друга.

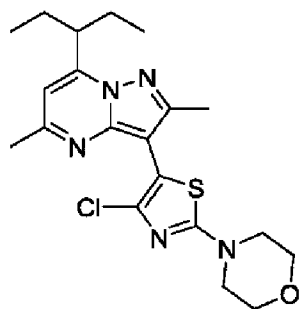
[0017] В некоторых вариантах реализации изобретения данный способ дополнительно включает введение минералокортикоида. В некоторых вариантах реализации изобретения указанный минералокортикоид представляет собой флудрокортизон.

[0018] В некоторых вариантах реализации изобретения фармацевтическую композицию вводят перед сном. В некоторых вариантах реализации изобретения данную фармацевтическую композицию вводят за менее чем около 4 часов до сна. В некоторых вариантах реализации изобретения данную фармацевтическую композицию вводят за менее чем около 2 часов до сна. В некоторых вариантах реализации изобретения данную фармацевтическую композицию вводят за менее чем около 30 минут до сна. В некоторых вариантах реализации изобретения фармацевтическую композицию вводят вечером. В некоторых вариантах реализации изобретения фармацевтическую композицию вводят в около 10 часов ночи. В некоторых вариантах реализации изобретения данную фармацевтическую композицию вводят во время или до ожидаемого циркадного высвобождения адренокортикотропного гормона (АКТГ). В некоторых вариантах реализации изобретения данную фармацевтическую композицию вводят за 3-4 часа до ожидаемого циркадного высвобождения адренокортикотропного гормона (АКТГ).

[0019] В некоторых вариантах реализации изобретения ВГКН представляет собой классическую ВГКН. В некоторых вариантах реализации изобретения ВГКН представляет собой неклассическую ВГКН.

[0020] В одном аспекте в данном описании предложен способ лечения врожденной гиперплазии коры надпочечников (ВГКН) у субъекта, нуждающегося в этом, включающий:

(i) измерение уровня гормона у субъекта, нуждающегося в этом; (ii) введение Соединения 1:



или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата; и

(iii) повторение стадий (i) и (ii) пока уровень гормона не достигнет предварительно определенного диапазона, с последующей поддерживающей терапией ежедневного дозирования Соединения 1.

[0021] В некоторых вариантах реализации изобретения данный гормон представляет собой 17 α -гидроксипрогестерон (17-ОНР), аденокортикотропный гормон (АКТГ), тестостерон, или андростендион. В некоторых вариантах реализации изобретения данный гормон представляет собой 17-ОНР, и данный заранее определенный диапазон составляет от около 200 нг/дл до около 400 нг/дл. В некоторых вариантах реализации изобретения данный гормон представляет собой АКТГ, и данный заранее определенный диапазон составляет менее чем около 100 пг/мл. В некоторых вариантах реализации изобретения данный гормон представляет собой тестостерон, и данный заранее определенный диапазон составляет от около 14 нг/дл до около 76 нг/дл. В некоторых вариантах реализации изобретения данный гормон представляет собой андростендион, и данный заранее определенный диапазон составляет от около 30 нг/дл до около 150 нг/дл у мужчин. В некоторых вариантах реализации изобретения данный гормон представляет собой андростендион, и данный заранее определенный диапазон составляет от около 40 нг/дл до около 200 нг/дл у женщин.

[0022] В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение 1, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, вводят при дозе от около 200 мг в сутки до около 1600 мг в сутки. В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение 1, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, вводят при дозе от около 200 мг в сутки до около 1200 мг в сутки. В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение 1, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, вводят при дозе от около 200 мг в сутки до около 1000 мг в сутки. В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение 1, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, вводят

при дозе от около 200 мг в сутки до около 800 мг в сутки. В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение 1, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, вводят при дозе от около 200 мг в сутки до около 600 мг в сутки. В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение 1, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, вводят при дозе от около 200 мг в сутки до 400 мг в сутки. В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение 1, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, вводят при дозе около 200 мг в сутки.

[0023] В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение 1, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, вводят при дозе от около 50 мг в сутки до около 1600 мг в сутки. В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение 1, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, вводят при дозе от около 50 мг в сутки до около 1200 мг в сутки. В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение 1, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, вводят при дозе от около 50 мг в сутки до около 1000 мг в сутки. В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение 1, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, вводят при дозе от около 50 мг в сутки до около 800 мг в сутки. В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение 1, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, вводят при дозе от около 50 мг в сутки до около 600 мг в сутки. В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение 1, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, вводят при дозе от около 50 мг в сутки до 400 мг в сутки. В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение 1, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, вводят при дозе от 50 мг в сутки до 200 мг в сутки. В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение 1, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, вводят при дозе около 50 мг в сутки.

[0024] В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение 1, или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, находится в форме микрочастиц. В некоторых вариантах реализации изобретения средний размер микрочастиц составляет от около 1 мкм до около 20 мкм. В некоторых вариантах реализации изобретения средний размер микрочастиц составляет от около 5 мкм до около 15 мкм. В некоторых вариантах реализации изобретения средний размер микрочастиц составляет менее чем около 10 мкм.

[0025] В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение 1 составлено в фармацевтической композиции в форме капсулы или таблетки. В некоторых вариантах реализации изобретения фармацевтическая композиция находится в форме капсулы. В

некоторых вариантах реализации изобретения капсула представляет собой твердую желатиновую капсулу. В некоторых вариантах реализации изобретения капсула представляет собой мягкую желатиновую капсулу. В некоторых вариантах реализации изобретения капсулу формируют с применением материалов, выбранных из группы, состоящей из природного желатина, синтетического желатина, пектина, казеина, коллагена, белка, модифицированного крахмала, поливинилпирролидона, акриловых полимеров, производных целлюлозы и любых их комбинаций.

[0026] В некоторых вариантах реализации изобретения данная фармацевтическая композиция не содержит дополнительных вспомогательных веществ. В некоторых вариантах реализации изобретения данная фармацевтическая композиция дополнительно содержит одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ. В некоторых вариантах реализации изобретения фармацевтическая композиция находится в форме таблетки. В некоторых вариантах реализации изобретения данная фармацевтическая композиция дополнительно содержит одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

[0027] В некоторых вариантах реализации изобретения данная фармацевтическая композиция содержит от около 1 мг до около 500 мг Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В некоторых вариантах реализации изобретения данная фармацевтическая композиция содержит от около 5 мг до около 500 мг Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В некоторых вариантах реализации изобретения данная фармацевтическая композиция содержит от около 10 мг до около 500 мг Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В некоторых вариантах реализации изобретения данная фармацевтическая композиция содержит от около 10 мг до около 300 мг Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В некоторых вариантах реализации изобретения данная фармацевтическая композиция содержит от около 10 мг до около 100 мг Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В некоторых вариантах реализации изобретения данная фармацевтическая композиция содержит от около 50 мг до около 500 мг Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В некоторых вариантах реализации изобретения данная фармацевтическая композиция содержит от около 100 мг до около 400 мг Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В некоторых вариантах реализации изобретения данная фармацевтическая композиция содержит от около 100 мг до около 300 мг Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В некоторых

[0029] В некоторых вариантах реализации изобретения данная фармацевтическая композиция обеспечивает $T_{\max}$ Соединения 1 у субъекта от около 2 до около 6 часов. В некоторых вариантах реализации изобретения данная фармацевтическая композиция обеспечивает $T_{\max}$ Соединения 1 у субъекта от около 3 до около 5 часов. В некоторых вариантах реализации изобретения данная фармацевтическая композиция обеспечивает $T_{\max}$ Соединения 1 у субъекта около 6 часов. В некоторых вариантах реализации изобретения данная фармацевтическая композиция обеспечивает $T_{\max}$ Соединения 1 у субъекта около 5 часов. В некоторых вариантах реализации изобретения данная фармацевтическая композиция обеспечивает $T_{\max}$ Соединения 1 у субъекта около 4 часов.

В некоторых вариантах реализации изобретения данная фармацевтическая композиция обеспечивает $T_{\max}$ Соединения 1 у субъекта около 3 часов.

[0030] В некоторых вариантах реализации изобретения фармацевтическую композицию вводят после еды. В некоторых вариантах реализации изобретения фармацевтическую композицию вводят натощак. В некоторых вариантах реализации изобретения фармацевтическую композицию вводят один раз в день. В некоторых вариантах реализации изобретения фармацевтическую композицию вводят два раза в день. В некоторых вариантах реализации изобретения фармацевтическую композицию вводят три раза в день.

[0031] В некоторых вариантах реализации изобретения данный способ дополнительно включает введение глюкокортикоида. В некоторых вариантах реализации изобретения количество вводимого глюкокортикоида уменьшают по сравнению со способом, не включающим введение Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В некоторых вариантах реализации изобретения количество вводимого глюкокортикоида уменьшается от супрафизиологического количества до физиологического количества. В некоторых вариантах реализации изобретения количество глюкокортикоида уменьшают на около 5%, около 10%, около 15%, около 20%, около 25%, около 30%, около 35%, около 40%, около 45%, около 50%, около 55%, или около 60%.

[0032] В некоторых вариантах реализации изобретения симптомы, связанные с глюкокортикоидной терапией высоких доз снижены. В некоторых вариантах реализации изобретения указанные симптомы, связанные с глюкокортикоидной терапией высоких доз, представляют собой ожирение, резистентность к инсулину, метаболические нарушения, гипертонию, сердечно-сосудистые заболевания или остеопороз. В некоторых вариантах реализации изобретения указанный глюкокортикоид представляет собой беклометазон, бетаметазон, будесонид, кортизон, дексаметазон, гидрокортизон, метилпреднизолон, преднизолон, преднизон, или триамцинолон. В некоторых вариантах реализации изобретения указанный глюкокортикоид представляет собой гидрокортизон.

[0033] В некоторых вариантах реализации изобретения данный гидрокортизон вводят в дозе менее чем около 15 мг/сутки. В некоторых вариантах реализации изобретения данный гидрокортизон вводят в дозе менее чем около 10 мг/сутки. В некоторых вариантах реализации изобретения данный гидрокортизон вводят в дозе менее чем около 5 мг/сутки.

[0034] В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение 1, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и указанный глюкокортикоид вводят

одновременно. В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение 1, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и указанный глюкокортикоид вводят последовательно. В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение 1, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и указанный глюкокортикоид вводят последовательно в течение 24 часов. В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение 1, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и указанный глюкокортикоид вводят последовательно в течение 8 часов. В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение 1, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и указанный глюкокортикоид вводят последовательно в течение 2 часов. В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение 1, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и указанный глюкокортикоид вводят последовательно в течение 30 минут.

[0035] В некоторых вариантах реализации изобретения данный способ дополнительно включает введение минералокортикоида. В некоторых вариантах реализации изобретения указанный минералокортикоид представляет собой флудрокортизон.

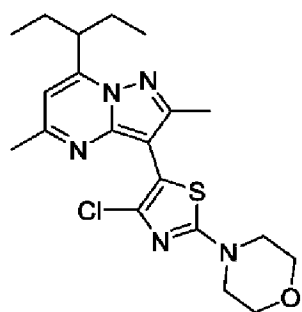
[0036] В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение 1, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, вводят перед сном. [0036] В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение 1, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, вводят за менее чем около 4 часов до сна. [0036] В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение 1, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, вводят менее чем около 2 часов до сна. [0036] В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение 1, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, вводят менее чем около 30 минут до сна. В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение 1, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, вводят вечером. В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение 1, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, вводят в 10 часов ночи.

[0037] В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение 1, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, вводят во время или до ожидаемого циркадного высвобождения адренокортикотропного гормона (АКТГ). В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение 1, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, вводят за 3-4 часа до ожидаемого циркадного высвобождения адренокортикотропного гормона (АКТГ).

[0038] В некоторых вариантах реализации изобретения ВГКН представляет собой классическую ВГКН. В некоторых вариантах реализации изобретения ВГКН представляет собой неклассическую ВГКН.

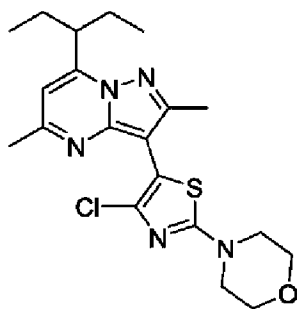
[0039] В некоторых вариантах реализации изобретения данный субъект, нуждающийся в этом, имеет возраст от около 12 лет до около 20 лет.

[0040] В одном аспекте в данном описании предложен способ улучшения гиперандрогенных симптомов у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение фармацевтической композиции, содержащей Соединение 1:



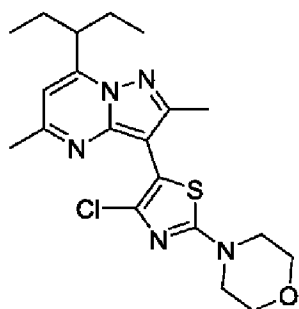
; или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, где Соединение 1 вводят при дозе от около 50 мг в сутки до около 1600 мг в сутки. В некоторых вариантах реализации изобретения данные гиперандрогенные симптомы выбраны из группы, включающей акне, гирсутизм и алопецию.

[0041] В одном аспекте в данном описании предложен способ лечения менструальной нерегулярности, дисфункции овуляции или бесплодия у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение фармацевтической композиции,



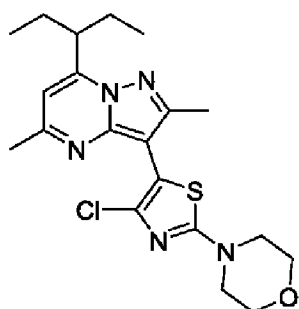
содержащей Соединение 1: ; или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, где Соединение 1 вводят при дозе от около 50 мг в сутки до около 1600 мг в сутки.

[0042] В одном аспекте в данном описании предложен способ улучшения метаболических симптомов у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение фармацевтической композиции, содержащей Соединение 1:



; или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, где Соединение 1 вводят при дозе от около 50 мг в сутки до около 1600 мг в сутки. В некоторых вариантах реализации изобретения метаболические симптомы выбраны из группы, включающей массу тела, индекс массы тела, окружность талии, кровяное давление и гликемический контроль.

[0043] В одном аспекте в данном описании предложен способ улучшения качества жизни у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение фармацевтической композиции, содержащей Соединение 1:



; или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, где Соединение 1 вводят при дозе от около 50 мг в сутки до около 1600 мг в сутки, где лечение приводит к улучшению качества жизни.

ВКЛЮЧЕНИЕ ПОСРЕДСТВОМ ССЫЛКИ

[0044] Все публикации, патенты и заявки на патент, упомянутые в данном описании, включены в данный документ посредством ссылки в той же степени, как если бы каждая отдельная публикация, патент или заявка на патент была конкретно и индивидуально указана для включения посредством ссылки.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0045] Новые признаки данного изобретения подробно изложены в прилагаемой формуле изобретения. Лучшее понимание признаков и преимуществ данного изобретения может быть достигнуто посредством ссылки на следующее подробное описание, в котором изложены иллюстративные варианты реализации, в которых применены принципы данного изобретения, и прилагаемые графические материалы:

[0046] На ФИГ. 1 показано Соединение 1 у пациентов с ВГКН после 14-днев дозирования один раз в день на каждом уровне;

[0047] На ФИГ. 2 продемонстрировано ослабление АКТГ среди различных субъектов в связи с введением Соединения 1;

[0048] На ФИГ. 3 продемонстрировано снижение 17-ОНР в связи с введением Соединения 1;

[0049] На ФИГ. 4 продемонстрировано снижение Андростендиона в связи с введением Соединения 1;

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0050] CRF имеет отношение к психическим расстройствам и неврологическим заболеваниям, включая депрессию и тревожное расстройство, а также следующие: болезнь Альцгеймера, болезнь Хантингтона, прогрессирующий надъядерный паралич, латеральный амиотрофический склероз, болезнь Паркинсона, эпилепсия, мигрень, алкогольная и наркотическая зависимость и связанные с ней симптомы абстиненции, ожирение, метаболический синдром, врожденная гиперплазия коры надпочечников (ВГКН), болезнь Кушинга, гипертония, инсульт, синдром раздраженного кишечника, вызванное стрессом изъязвление желудка, предменструальный синдром, сексуальная дисфункция, преждевременные роды, воспалительные расстройства, аллергии, рассеянный склероз, висцеральная боль, расстройства сна, опухоли гипофиза или эктопические опухоли гипофиза, синдром хронической усталости и фибромиалгия.

[0051] Подтипы рецепторов CRF, CRF1 и CRF2, идентифицированы и распределены в мозге гетерогенно, что предполагает потенциальное функциональное разнообразие. Например, широко распространенные мозговые рецепторы CRF1 сильно задействованы в возникновении эмоциональности, сопровождающей воздействие стрессовых факторов окружающей среды. Примечательно, что CRF1, а не CRF2, рецепторы, по-видимому, опосредуют отдельные анксиогенные типы поведения. Более дискретное перегородочное

гипоталамическое распределение и наличие альтернативных эндогенных лигандов указывают на другую функциональную роль рецептора CRF2. Например, сообщается, что новый нейропептид семейства CRF, с преимущественным сродством к CRF2 рецепторам относительно CRF1, подавляет аппетит без создания профиля поведенческой активации, наблюдаемого при селективном агонизме CRF1. В других случаях, агонизм CRF2 вызывает эффекты, аналогичные тем, о которых сообщалось для антагонистов CRF1, или делецию гена CRF1. Например, в то время как агонисты CRF2 были предложены в качестве средств против ожирения, антагонисты CRF1 также могут служить важным средством лечения ожирения.

[0052] Лечение ВГКН основано на нормализации уровня гормонов и стероидов с применением различных лекарственных средств от диагностики в младенчестве и на протяжении взрослой жизни. Глюкокортикоиды являются современным стандартным средством лечения при ВГКН и применяются как для коррекции эндогенного дефицита кортизола, так и для снижения повышенных уровней АКТГ в гипофизе, что приводит к увеличению выработки андрогенов. В отличие от лечения болезни Аддисона (надпочечниковой недостаточности), при которой достаточно замены кортизола, лечение ВГКН также должно снижать выработку АКТГ, чтобы контролировать последующий избыток андрогенов. Таким образом, целью лечения глюкокортикоидами является замена кортизола и супрессия АКТГ для предотвращения вирилизации и нарушения менструального цикла у женщин. Замена минералокортикоидами необходима для достижения нормальной активности ренина плазмы для поддержания нормального кровяного давления, электролитного баланса и состояния объема у пациентов с солевым истощением.

[0053] Режим лечения глюкокортикоидами должен поддерживать в норме физиологию, а также обеспечивать достаточное количество кортизола в случае событий, которые могут вызывать сильную стрессовую реакцию (например, интеркуррентное заболевание, физические упражнения, гипотония). Тщательный мониторинг также необходим, чтобы избежать развития синдрома Аддисона из-за недостаточного лечения. Чрезмерное лечение минералокортикоидами может вызвать гипертонию, в то время как недостаточное лечение может привести к пониженному кровяному давлению, потере соли, усталости и повышенной потребности в глюкокортикоидах. Типичные лабораторные тесты для мониторинга эффективности лечения включают измерение концентрации 17-ОНР, андростендиона, тестостерона, активности ренина и электролитов в плазме крови.

[0054] Взрослые пациенты с ВГКН имеют повышенную распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, включая ожирение, гипертонию и резистентность к инсулину. Исследование большой группы детей и взрослых пациентов с ВГКН (n=244) продемонстрировало, что при назначении пациентам различных схем лечения глюкокортикоидами, у них часто наблюдают недостаточный уровень гормонов и вышеупомянутые неблагоприятные состояния. Лечение ВГКН включает попытки нормализации дефицита кортизола с помощью глюкокортикоидов (обычно это гидрокортизон у детей, но часто более сильнодействующие препараты с узкими терапевтическими показателями, такие как дексаметазон у взрослых) и, при необходимости, при солевом истощении, минералокортикоидов (обычно флудрокортизон). Однако дозы глюкокортикоидов, необходимые для достижения достаточной супрессии избытка андрогенов, обычно значительно превышают нормальную физиологическую дозу, применяемую только для замены кортизола, как у пациентов с болезнью Аддисона. Такое повышенное воздействие глюкокортикоидов может привести к увеличению факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, непереносимости глюкозы и снижению минеральной плотности костной ткани у пациентов с ВГКН.

[0055] Считается, что CRF является основным физиологическим регулятором базального и индуцированного стрессом высвобождения адренокортикотропного гормона («АКТГ»), β -эндорфина и других проопиомеланокортин («ПОМК»)-производных пептидов из передней доли гипофиза. Секреция CRF вызывает высвобождение АКТГ из кортикотрофов в передней доле гипофиза посредством связывания с рецептором CRF1, членом семейства рецепторов, связанных с G-белком, класса В.

[0056] Благодаря физиологической значимости CRF1, разработка биологически активных малых молекул, обладающих значительной активностью связывания с рецептором CRF и способных конкурировать с рецептором CRF1, является приоритетной целью и предметом постоянных исследований и разработок для лечения тревожного расстройства, депрессии, синдрома раздраженного кишечника, посттравматического стрессового расстройства и наркотической зависимости.

[0057] Гормон гипофиза АКТГ, находящийся под контролем гипоталамического кортикотропин-рилизинг фактора (CRF), стимулирует усвоение холестерина и активирует синтез прегненолона, инициирующего образование стероидов в надпочечниках. Кора надпочечников состоит из трех зон, которые производят различные классы гормонов, многих из которых стимулирует АКТГ, задействуя холестерин. Недостаток данных

ферментов в результате мутации или делеции приводит к увеличению концентрации субстрата. При наиболее распространенной форме ВГКН, являющейся результатом мутаций или делеций в гене CYP21 A2, кодирующем 21-гидроксилазу, андрогены сверхвырабатываются надпочечниками из-за накопления предшественников стероидов, прогестерона и 17-гидроксипрогестерона (17-ОНР). В таких случаях уровень 17-ОНР в плазме может в 10-1000 раз превышать нормальную концентрацию. Такое увеличение приводит к сверхвыработке андрогенов, в частности андростендиона, тестостерона и дигидрокситестостерона, вызывающих вирилизацию у женщин. Кроме того, дефицит 21-гидроксилазы при ВГКН обуславливает недостаточный биосинтез глюкокортикоидов и минералокортикоидов, в частности кортизола и альдостерона. Кортизол является критическим регулятором секреции CRF в гипоталамусе и высвобождения АКТГ из гипофиза по принципу отрицательной обратной связи. Недостаточный синтез и высвобождение глюкокортикоидов устраняет ограничение на гипоталамус и гипофиз, что вызывает повышение уровня АКТГ. Чрезмерная стимуляция АКТГ вызывает гипертрофию пучковой зоны и сетчатой зоны надпочечников, что приводит к гиперплазии надпочечников.

[0058] В одном варианте реализации изобретения, антагонист рецептора CRF, пригодный для лечения ВГКН, представляет собой 3-(4-хлор-2-(морфолин-4-ил)тиазол-5-ил)-7-(1-этилпропил)-2,5-диметилпиразоло[1,5-a]пиримидин.

Некоторые Определения

[0059] Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в данном документе, имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом в данной области техники. Не смотря на то, что при практическом применении или испытании вариантов реализации, описанных в данном документе, могут быть использованы любые способы и материалы, подобные или эквивалентные тем, которые описаны в данном документе, далее описаны определенные предпочтительные способы, устройства и материалы.

[0060] Как используется в данном документе и в прилагаемой формуле изобретения, употребление терминов в единственном числе предполагает также множественное число для данных терминов, если в контексте явно не указано иное. Таким образом, например, ссылка на «вспомогательное вещество» представляет собой ссылку на одно или более

вспомогательных веществ и их эквивалентов, известных специалистам в данной области техники, и так далее.

[0061] Термин «около» используется для указания того, что значение включает стандартный уровень ошибки для данного устройства или метода, которые используют для определения значения.

[0062] Использование термина «или» в формуле изобретения используется для обозначения «и/или», если явно не указано обозначение только альтернатив или альтернативы являются взаимоисключающими, хотя данное описание поддерживает определение, которое относится только к альтернативам и к «и/или».

[0063] Термины «включать», «иметь» и «содержать» являются неограничивающими связующими глаголами. Любые формы или времена одного или нескольких из данных глаголов, такие как «содержит», «содержащий», «имеет», «имеющий», «включает» и «включающий», также являются неограничивающими. Например, любой способ, который «содержит», «имеет» или «включает» одну или более стадий, не ограничивается только данной одной или более стадиями, а охватывает также другие неописанные стадии.

[0064] «Введение» при использовании в сочетании с терапевтическими средствами означает введение терапевтических средств системно или местно, непосредственно в или на поверхность ткани мишени, или введение терапевтического средства пациенту в результате чего терапевтическое средство положительно влияет ткань, на которую оно нацелено. «Введение» фармацевтической композиции может быть осуществлено путем инъекции, местного введения и перорального введения, или другими способами в отдельности или в сочетании с другими известными методами.

[0065] "Фармацевтически приемлемый", означает, что носитель, разбавитель или вспомогательное вещество должно быть совместимо с другими ингредиентами указанной композиции и не вредно для реципиента.

[0066] Термин «фармацевтическая композиция» означает композицию, содержащую, по меньшей мере, один активный ингредиент, такой как Соединение 1, в результате чего композиция поддается исследованию на определенный, результативный результат у млекопитающего (например, не ограничиваясь этим, у человека). Специалисты в данной области техники поймут и оценят соответствующие методы для определения того, имеет

ли активный ингредиент желаемый эффективный результат, основанный на потребности данного специалиста.

[0067] Термин «супрафизиологическое количество» описывает уровни гормонов, которые являются повышенными, по сравнению со средними уровнями у здоровых индивидуумов.

[0068] Термин «физиологическое количество» описывает средние уровни гормонов у здоровых индивидуумов.

[0069] Как используется в данном документе, «терапевтически эффективное количество» или «эффективное количество» относится к количеству активного соединения или фармацевтического средства, которое вызывает биологический или лекарственный ответ в ткани, системе, животном, индивидууме или человеке, который ожидается исследователем, ветеринаром, медицинским врачом или другим врачом, который включает одно или более из следующего: (1) предупреждение заболевания; например, предупреждение заболевания, состояния или расстройства у индивидуума, который может быть предрасположен к заболеванию, состоянию или расстройству, но еще не испытывает или не показывает патологию или симптоматику данного заболевания, (2) подавление заболевания; например, подавление заболевания, состояния или расстройства у индивидуума, который испытывает или демонстрирует патологию или симптоматику указанного заболевания, состояния или расстройства (то есть прекращает дальнейшее развитие патологии и/или симптоматики); и (3) облегчение заболевания; например, облегчение заболевания, состояния или расстройства у индивидуума, который испытывает или демонстрирует патологию или симптоматику заболевания, состояния или расстройства (то есть устраняет патологию и/или симптоматику).

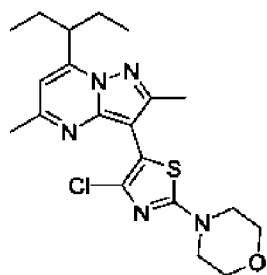
[0070] Термины «лечить», «лечили», «лечение» или «лечащий», как используется в данном документе, относятся как к терапевтическому лечению В некоторых вариантах реализации изобретения так и профилактическим или превентивным мерам в других вариантах реализации изобретения, где задача состоит в предотвращении или замедлении (уменьшении) нежелательного физиологического состояния, расстройства или заболевания, или в получении полезных или желаемых клинических результатов. Для целей, описанных в данном документе, благоприятные или желаемые клинические результаты включают, но не ограничиваются ими, облегчение симптомов; умаление степени состояния, расстройства или заболевания; стабилизацию (т. е., отсутствие ухудшения) состояния, расстройства или заболевания; задержку начала или замедление

прогрессирования состояния, расстройства или заболевания; улучшение состояния, расстройства или болезненного состояния; и ремиссию (частичную или полную), обнаруживаемую или необнаруживаемую, или повышение или улучшение состояния, расстройства или заболевания. Лечение включает вызов клинически значимого результата без чрезмерных уровней побочных эффектов. Лечение также включает продление жизни по сравнению с ожидаемой выживаемостью при отсутствии лечения. Профилактическое преимущество лечения включает предупреждение состояния, замедление прогрессирования состояния, стабилизацию состояния, или уменьшение вероятности возникновения состояния. Как используется в данном документе, «лечить», «лечили», «лечение», или «лечащий» включают профилактику в некоторых вариантах реализации.

[0071] В то время как предпочтительные варианты реализации данного изобретения были показаны и описаны в данном документе, специалисту в данной области техники будет очевидно, что такие варианты осуществления приведены в только качестве примера. Многочисленные варианты, изменения и замены будут очевидны специалистам в данной области техники без отступления от сущности данного изобретения. Следует понимать, что различные альтернативы вариантам реализации изобретения, описанные в данном документе, могут быть использованы в практической реализации данного изобретения. Предполагается, что следующая формула изобретения определяет объем данного изобретения, и что способы и структуры в пределах объема данной формулы и их эквиваленты охватываются ею.

Соединение

[0072] Соединение, описанное в данном документе, представляет собой 3-(4-хлор-2-(морфолин-4-ил)тиазол-5-ил)-7-(1-этилпропил)-2,5-диметилпиразоло[1,5-а]пиримидин (или в альтернативном варианте 4-(4-хлор-5-(2,5-диметил-7-(пентан-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)тиазол-2-ил)морфолин), его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват:



. В некоторых вариантах реализации изобретения 4-(4-хлор-5-(2,5-диметил-7-(пентан-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)тиазол-2-ил)морфолин называют

Соединение 1. В некоторых вариантах реализации изобретения 3-(4-хлор-2-(морфолин-4-ил)тиазол-5-ил)-7-(1-этилпропил)-2,5-диметилпиразоло[1,5-a]пиримидин называют Соединение 1.

Фармацевтические Композиции

[0073] В данном документе описана фармацевтическая композиция, содержащая Соединение 1, его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват.

Дозированная Форма

[0074] В некоторых вариантах реализации изобретения фармацевтические композиции, описанные в данном документе, представлены в виде единичной дозированной формы. Как используется в данном документе, «единичная дозированная форма» представляет собой композицию, содержащую количество Соединения 1, пригодное для введения животному субъекту, предпочтительно млекопитающему, в однократной дозе в соответствии с надлежащей медицинской практикой. Однако, получение однократной или единичной дозированной формы не означает, что данную дозированную форму принимают один раз в день или один раз за курс терапии. Предполагается, что такие дозированные формы принимают один, два, три или более раз в день и могут вводить в виде инфузии в течение периода времени (например, от около 30 минут до около 2-6 часов), или вводить в виде непрерывной инфузии, и могут быть назначены более одного раза в течение курса терапии, хотя одноразовое введение специально не исключается.

[0075] Фармацевтические композиции вводят способом, соответствующим заболеванию, которое подлежит лечению (или предупреждению). Соответствующая доза и пригодная длительность и частота введения будут определяться такими факторами, как состояние пациента, тип и тяжесть заболевания пациента, конкретная форма активного ингредиента и способ введения. В целом, подходящая доза и режим лечения обеспечивает данную композицию (композиции) в количестве, достаточном для обеспечения терапевтической и/или профилактической выгоды (например, улучшенный клинический результат, такой как более частые полные или частичные ремиссии, или более длительная выживаемость без признаков заболевания и/или общая выживаемость, или ослабление тяжести симптомов. Оптимальные дозы, как правило, определяются с использованием экспериментальных моделей и/или клинических испытаний. Оптимальная доза зависит от массы, веса тела, или объема крови пациента.

[0076] В некоторых вариантах реализации изобретения фармацевтические композиции, описанные в данном документе, составлены в виде пероральных дозированных форм. Пригодные пероральные лекарственные формы включают, например, таблетки, пилюли, саше или капсулы. В некоторых вариантах реализации изобретения данная фармацевтическая композиция содержит одно или более дополнительных фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ. См, например, Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Gennaro, 21st Ed. Mack Pub. Co., Истон, Пенсильвания (2005) для списка фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

Капсула

[0077] В некоторых вариантах реализации изобретения фармацевтическая композиция изготовлена в виде капсулы. В некоторых вариантах реализации изобретения данная фармацевтическая композиция изготовлена в виде твердой желатиновой капсулы. В некоторых вариантах реализации изобретения данная фармацевтическая композиция изготовлена в виде мягкой желатиновой капсулы.

[0078] В некоторых вариантах реализации изобретения капсулу формируют с применением материалов, которые включают, но не ограничиваются ими, природный или синтетический желатин, пектин, казеин, коллаген, белок, модифицированный крахмал, поливинилпирролидон, акриловые полимеры, производные целлюлозы и любые их комбинации. В некоторых вариантах реализации изобретения капсулу формируют с применением консервантов, красителей и матирующих веществ, ароматизаторов и подсластителей, сахаров, гастрорезистентных веществ или любых их комбинаций. В некоторых вариантах реализации изобретения капсула покрыта оболочкой. В некоторых вариантах реализации изобретения оболочка, покрывающая капсулу, включает, но не ограничивается ими, оболочки с немедленным высвобождением, защитные оболочки, оболочки с энтеросолюбильным или отсроченным высвобождением, оболочки с замедленным высвобождением, барьерные оболочки, герметизирующие оболочки, или их комбинации. В некоторых вариантах реализации изобретения капсула по данному изобретению является твердой или мягкой. В некоторых вариантах реализации изобретения капсула является цельной. В некоторых вариантах реализации изобретения капсула распадается таким образом, что частицы разбрызгиваются на мягкую пищу и проглатываются без разжевывания. В некоторых вариантах реализации изобретения форма и размер капсулы также варьируются. Примеры форм капсул включают, но не ограничиваются ими, круглую, овальную, трубчатую, продолговатую, скрученную, или

нестандартную форму. Размер капсулы может варьироваться в соответствии с объемом частиц. В некоторых вариантах реализации изобретения размер капсулы регулируется на основании объема частиц и порошков. Твердые или мягкие желатиновые капсулы могут быть изготовлены в соответствии с общепринятыми способами как единое целое, имеющее стандартную форму капсулы. Цельная мягкая желатиновая капсула как правило может быть представлена, например, в размерах от 3 до 22 минимов (1 миним равен 0,0616 мл) и в форме овала, продолговатой или другой. Желатиновые капсулы также могут быть изготовлены в соответствии с обычными способами, например, в виде капсулы из двух частей из твердого желатина, запечатанной или незапечатанной, как правило, стандартной формы и различных стандартных размеров, условно обозначаемых как (000), (00), (0), (1), (2), (3), (4), и (5). Наибольшее число соответствует наименьшему размеру. В некоторых вариантах реализации изобретения фармацевтическую композицию, описанную в данном документе (например, капсулу) проглатывают целиком.

[0079] В некоторых вариантах реализации изобретения данная капсула содержит одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ. В некоторых вариантах реализации изобретения капсула не содержит дополнительных вспомогательных веществ.

[0080] В некоторых вариантах реализации изобретения разрабатывают, изготавливают и продают капсулу для лекарственного вещества, которое является нерастворимым. В некоторых вариантах реализации изобретения лекарственное вещество является нерастворимым, если его растворимость меньше, чем 0,002 мг/мл в воде. В некоторых вариантах реализации изобретения данная капсула имеет дозировку вплоть до 200 мг. В некоторых вариантах реализации изобретения лекарственное вещество в капсуле немедленно высвобождается в среде растворения с использованием USP Apparatus I. В некоторых вариантах реализации изобретения лекарственное вещество в капсуле немедленно высвобождается в среде растворения с использованием USP Apparatus II.

Таблетка

[0081] Плохо растворимые лекарственные средства может быть трудно изготавливать с применением обычной технологии, такой как влажное гранулирование с высоким сдвигом. Для оптимальной доставки нерастворимых лекарственных средств могут потребоваться сложные технологии изготовления твердых растворов или аморфных дисперсий (экструзия горячего расплава или распылительная сушка), нано-составов или составов на основе липидов. Гидрофобные лекарственные вещества, которые можно считать

труднорастворимыми в соответствии с критериями USP, могут быть известны как трудно гранулируемые с водой и другими вспомогательными веществами. Это происходит, вероятно, из-за того, что большинство известных вспомогательных веществ для состава с немедленным высвобождением являются водорастворимыми или набухающими в воде. При изготовлении таблетки с высокой дозой лекарственного вещества, которое является труднорастворимым, может потребоваться высокая концентрация такого лекарственного вещества. Однако, если концентрация лекарственного средства увеличена выше определенного уровня, образование гранул может стать все более трудным. Более того, при определенном содержании лекарственного средства оно может стать невозможным.

[0082] В некоторых вариантах реализации изобретения фармацевтическая композиция изготовлена в виде таблетки.

[0083] В некоторых вариантах реализации изобретения таблетку получают прессованием, формованием или экструзией, необязательно с одним или более фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом. В некоторых вариантах реализации изобретения прессованные таблетки получают путем прессования Соединения 1 в свободно текущей форме, необязательно смешанного с фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами. В некоторых вариантах реализации изобретения формованные таблетки получают путем формования смеси порошкообразного Соединения 1, увлажненного инертным жидким разбавителем. В некоторых вариантах реализации изобретения таблетку получают экструзией горячего расплава. В некоторых вариантах реализации изобретения экструдированные таблетки получают путем продавливания смеси, содержащей Соединение 1 через отверстие или в пресс-форму в контролируемых условиях. В некоторых вариантах реализации изобретения данная таблетка имеет покрытие или является рифленой. В некоторых вариантах реализации изобретения таблетку составляют таким образом, чтобы обеспечить медленное или контролируемое высвобождение Соединения 1. В некоторых вариантах реализации изобретения разрабатывают, изготавливают и продают таблетку для лекарственного вещества, которое является нерастворимым. В некоторых вариантах реализации изобретения лекарственное вещество является нерастворимым, если его растворимость меньше, чем 0,002 мг/мл в воде. В некоторых вариантах реализации изобретения данная таблетка имеет дозировку вплоть до 200 мг. В некоторых вариантах реализации изобретения лекарственное вещество в таблетке немедленно высвобождается в среде растворения с использованием USP Apparatus I. В некоторых вариантах реализации изобретения лекарственное вещество в таблетке немедленно высвобождается в среде растворения с использованием USP Apparatus II.

[illegible]

обычных средах растворения. В некоторых вариантах реализации изобретения более чем около 40% данной таблетки растворяется в течение менее чем 60 минут в обычных средах растворения. В некоторых вариантах реализации изобретения более чем около 50% данной таблетки растворяется в течение менее чем 60 минут в обычных средах растворения. В некоторых вариантах реализации изобретения более чем около 60% данной таблетки растворяется в течение менее чем 60 минут в обычных средах растворения. В некоторых вариантах реализации изобретения более чем около 70% данной таблетки растворяется в течение менее чем 60 минут в обычных средах растворения. В некоторых вариантах реализации изобретения более чем около 80% данной таблетки растворяется в течение менее чем 60 минут в обычных средах растворения. В некоторых вариантах реализации изобретения более чем 70% данной таблетки растворяется в течение 60 минут в обычных средах растворения.

[0085] В некоторых вариантах реализации изобретения данную таблетку получают в промышленном масштабе.

[0086] В некоторых вариантах реализации изобретения данная таблетка содержит одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

[0087] В некоторых вариантах реализации изобретения данная таблетка покрыта материалом покрытия, например, герметиком. В некоторых вариантах реализации изобретения данный материал покрытия является водорастворимым. В некоторых вариантах реализации изобретения данный материал покрытия содержит полимер, пластификатор, пигмент, или любую их комбинацию. В некоторых вариантах реализации изобретения материал покрытия находится в форме пленочного покрытия, например, глянцевого пленочного покрытия, не зависящего от pH пленочного покрытия, водного пленочного покрытия, пленочного покрытия сухого порошка (например, пленочного покрытия полностью сухого порошка) или любой их комбинации. В некоторых вариантах реализации изобретения данный материал покрытия является высокоадгезивным. В некоторых вариантах реализации изобретения данный материал покрытия обеспечивает низкий уровень проникновения воды. В некоторых вариантах реализации изобретения данный материал покрытия обеспечивает барьер, защищающий от кислорода. В некоторых вариантах реализации изобретения данный материал покрытия позволяет немедленный распад для быстрого высвобождения Соединения 1. В некоторых вариантах реализации изобретения данный материал покрытия является окрашенным, бесцветным или белым. В некоторых вариантах реализации изобретения данное покрытие представляет собой

энтеросолюбильное покрытие. Типичные материалы покрытий включают, без ограничения, поливинилпирролидон, поливиниловый спирт, сополимер акрилат-метакриловой кислоты, сополимер метилметакрилата и метакриловой кислоты, ацетат-фталат целлюлозы, ацетат-сукцинат целлюлозы, фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетат сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы, поливинилацетат фталат, шеллак, ацетат тримеллитат целлюлозы, альгинат натрия, зеин, и любые их комбинации.

Фармацевтически Приемлемые Вспомогательные Вещества

[0088] В некоторых вариантах реализации изобретения данная фармацевтическая композиция содержит фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. В некоторых вариантах реализации изобретения указанная композиция не содержит фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ. Термин «фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество», как используется в данном документе, означает один или несколько совместимых твердых или инкапсулирующих веществ, которые пригодны для введения млекопитающему. Термин «совместимый», как используется в данном документе, означает, что компоненты композиции способны смешиваться с соединением по изобретению и друг с другом таким образом, что не существует никакого взаимодействия, которое могло бы существенно снизить фармацевтическую эффективность композиции при обычных условиях применения. В некоторых вариантах реализации изобретения фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество имеет достаточно высокую степень чистоты и достаточно низкую токсичность для его признания пригодным для введения предпочтительно животному, предпочтительно млекопитающему, которое подвергается лечению.

[0089] Некоторые примеры веществ, которые могут служить в качестве фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, включают:

- Аминокислоты, такие как аланин, аргинин, аспарагин, аспарагиновая кислота, цистеин, глутамин, глутаминовая кислота, глицин, гистидин, изолейцин, лейцин, лизин, метионин, фенилаланин, пролин, серин, треонин, триптофан, тирозин, и валин. В некоторых вариантах реализации изобретения данная аминокислота представляет собой аргинин. В некоторых вариантах реализации изобретения данная аминокислота представляет собой L-аргинин.
- Моносахариды, такие как глюкоза (декстроза), арабинозы, маннит, фруктоза (левулоза), и галактоза.

- Целлюлоза и ее производные, такие как натрий карбоксиметилцеллюлоза, этилцеллюлоза и метилцеллюлоза.
- Твердые смазочные вещества, такие как тальк, стеариновая кислота, стеарат магния и стеарилфумарат натрия.
- Полиолы, такие как пропиленгликоль, глицерин, сорбит, маннит и полиэтиленгликоль.
- Эмульгаторы, такие как полисорбаты.
- Смачивающие агенты, такие как лаурилсульфат натрия, Tween[®], Span, алкилсульфаты, и алкилэтоксилат сульфаты.
- Разбавители, такие как карбонат кальция, микрокристаллическая целлюлоза, фосфат кальция, крахмал, прежелатинизированный крахмал, карбонат натрия, маннит и лактоза.
- Связующие вещества, такие как крахмалы (кукурузный крахмал и картофельный крахмал), желатин, сахароза, гидроксипропилцеллюлоза (ГПЦ), поливинилпирролидон (ПВП) и гидроксипропилметилцеллюлоза (ГПМЦ).
- Разрыхлители, такие как крахмал, и альгиновая кислота.
- Супер-разрыхлители, такие как ac-di-sol, натрий кроскармеллоза, натрий крахмалгликолят и кросповидон.
- Вещества, способствующие скольжению, такие как диоксид кремния.
- Красители, такие как красители FD&C.
- Подсластители и вкусовые добавки, такие как аспартам, сахарин, ментол, перечная мята и фруктовые отдушки.
- Консерванты, такие как хлорид бензалкония, ПГМБ, хлорбутанол, тимеросал, ацетат фенилртути, нитрат фенилртути, парабены, и бензоат натрия.
- Агенты, поддерживающие изотоничность, такие как хлорид натрия, хлорид калия, маннит и глицерин.
- Антиоксиданты, такие как гидросульфит натрия, ацетонгидросульфит натрия, формальдегидсульфоксилат натрия, тиомочевина и ЭДТА.

- Регулятор pH, такой как NaOH, карбонат натрия, ацетат натрия, HCl, и лимонная кислота.
- Криопротекторы, такие как фосфаты натрия или калия, лимонная кислота, винная кислота, желатин и углеводы, такие как декстроза, маннит и декстран.
- Катионные поверхностно-активные вещества, такие как цетримид, хлорид бензалкония и хлорид цетилпиридиния.
- Анионные поверхностно-активные вещества, такие как алкилсульфаты, алкилэтоксилат сульфаты, мыла, карбоксилаты, сульфаты и сульфонаты.
- Неионные поверхностно-активные вещества, такие как производные полиоксиэтилена, производные полиоксипропилена, производные полиолов, сложные эфиры полиолов, сложные эфиры полиоксиэтилена, полуксамеры, сложные эфиры гликоля, сложные эфиры глицерина, производные сорбита, полиэтиленгликоль (ПЭГ-40, ПЭГ-50 ПЭГ-55) и простые эфиры жирных спиртов.
- Органические материалы, такие как углеводы и модифицированные углеводы, лактоза, моногидрат α -лактозы, лактоза, высушенная распылительной сушкой и безводная лактоза, крахмал и прежелатинизированный крахмал, сахароза, маннит, сорбит, целлюлоза, порошкообразная целлюлоза и микрокристаллическая целлюлоза.
- Неорганические материалы, такие как фосфаты кальция (безводный двухосновный фосфат кальция, двухосновный фосфат кальция и трехосновный фосфат кальция).
- Совместно обрабатываемые разбавители.
- Поверхностно-активные вещества, такие как лаурилсульфат натрия.
- Добавки для прессования.
- Антиадгезивные агенты, такие как диоксид кремния и тальк.

Количества

[0090] В некоторых вариантах реализации изобретения данная фармацевтическая композиция в форме таблетки или капсулы содержит от около 1 мг до около 500 мг Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В некоторых вариантах реализации изобретения данная фармацевтическая композиция в форме таблетки или капсулы содержит от около 1 мг до около 500 мг Соединения 1, или его

[illegible]

[illegible]

[0093] В некоторых вариантах реализации изобретения данная фармацевтическая композиция в форме таблетки или капсулы содержит от около 30 мг до около 500 мг Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В некоторых

[0097] В некоторых вариантах реализации изобретения данная фармацевтическая композиция содержит около 500 мг Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В некоторых вариантах реализации изобретения данная фармацевтическая композиция содержит около 400 мг Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В некоторых вариантах реализации изобретения данная фармацевтическая композиция содержит около 300 мг Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В некоторых вариантах реализации изобретения данная фармацевтическая композиция содержит около 250 мг Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В некоторых вариантах реализации изобретения данная фармацевтическая композиция содержит около 200 мг Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В некоторых вариантах реализации изобретения данная фармацевтическая композиция содержит около 150 мг Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В некоторых вариантах реализации изобретения данная фармацевтическая композиция содержит около 100 мг Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В некоторых вариантах реализации изобретения данная фармацевтическая композиция содержит около 90 мг Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В некоторых вариантах реализации изобретения данная фармацевтическая композиция содержит около 80 мг Соединения 1,

Стабильность

[0102] Фармацевтические композиции, описанные в данном документе, являются стабильными в различных условиях хранения включая холодильник, окружающую среду и ускоренные условия. Стабильный, как используется в данном документе, относится к фармацевтическим композициям, имеющим около 95% или более от начального количества Соединения 1 и около 5% мас./мас. или менее общего количества примесей или родственных веществ в конце данного периода хранения. Процентное содержание примесей рассчитывается исходя из количества примесей по отношению к количеству Соединения 1. Стабильность оценивали с помощью ВЭЖХ или любым другим известным способом тестирования. В некоторых вариантах реализации изобретения стабильные фармацевтические композиции имеют около 5% мас./мас., около 4% мас./мас., около 3% мас./мас., около 2,5% мас./мас., около 2% мас./мас., около 1,5% мас./мас., около 1% мас./мас., или около 0,5% мас./мас. общего количества примесей или родственных веществ. В других вариантах реализации изобретения, стабильные фармацевтические композиции имеют около 5% мас./мас. общего количества примесей или родственных веществ. В еще других вариантах реализации изобретения, стабильные фармацевтические композиции имеют около 4% мас./мас. общего количества примесей или родственных веществ. В еще других вариантах реализации изобретения, стабильные фармацевтические композиции имеют около 3% мас./мас. общего количества примесей или родственных веществ. В еще других вариантах реализации изобретения, стабильные фармацевтические композиции имеют около 2% мас./мас. общего количества примесей или родственных веществ. В еще других вариантах реализации изобретения, стабильные фармацевтические композиции имеют около 1% мас./мас. общего количества примесей или родственных веществ.

[0103] В условиях холодильника, фармацевтические композиции, описанные в данном документе, являются стабильными в течение по меньшей мере 1 месяца, по меньшей мере, 2 месяцев, по меньшей мере, 3 месяцев, по меньшей мере, 6 месяцев, по меньшей мере, 9 месяцев, по меньшей мере, 12 месяцев, по меньшей мере, 15 месяцев, по меньшей мере, 18 месяцев, по меньшей мере, 24 месяцев, по меньшей мере, 30 месяцев и, по меньшей мере, 36 месяцев. В некоторых вариантах реализации изобретения условия в холодильнике представляют собой 5 ± 5 °C. В некоторых вариантах реализации изобретения условия в холодильнике представляют собой около 0 °C, около 0,1 °C, около 0,2 °C, около 0,3 °C, около 0,4 °C, около 0,5 °C, около 0,6 °C, около 0,7 °C, около 0,8 °C, около 0,9 °C, около 1 °C, около 1,1 °C, около 1,2 °C, около 1,3 °C, около 1,4 °C, около 1,5 °C, около 1,6 °C, около 1,7 °C, около 1,8 °C, около 1,9 °C, около 2 °C, около 2,1 °C, около 2,2 °C, около 2,3 °C, около

2,4 °C, около 2,5 °C, около 2,6 °C, около 2,7 °C, около 2,8 °C, около 2,9 °C, около 3 °C, около 3,1 °C, около 3,2 °C, около 3,3 °C, около 3,4 °C, около 3,5 °C, около 3,6 °C, около 3,7 °C, около 3,8 °C, около 3,9 °C, около 4 °C, около 4,1 °C, около 4,2 °C, около 4,3 °C, около 4,4 °C, около 4,5 °C, около 4,6 °C, около 4,7 °C, около 4,8 °C, около 4,9 °C, около 5 °C, около 5,1 °C, около 5,2 °C, около 5,3 °C, около 5,4 °C, около 5,5 °C, около 5,6 °C, около 5,7 °C, около 5,8 °C, около 5,9 °C, около 6 °C, около 6,1 °C, около 6,2 °C, около 6,3 °C, около 6,4 °C, около 6,5 °C, около 6,6 °C, около 6,7 °C, около 6,8 °C, около 6,9 °C, около 7 °C, около 7,1 °C, около 7,2 °C, около 7,3 °C, около 7,4 °C, около 7,5 °C, около 7,6 °C, около 7,7 °C, около 7,8 °C, около 7,9 °C, около 8 °C, около 8,1 °C, около 8,2 °C, около 8,3 °C, около 8,4 °C, около 8,5 °C, около 8,6 °C, около 8,7 °C, около 8,8 °C, около 8,9 °C, около 9 °C, около 9,1 °C, около 9,2 °C, около 9,3 °C, около 9,4 °C, около 9,5 °C, около 9,6 °C, около 9,7 °C, около 9,8 °C, около 9,9 °C, или около 10 °C. В ускоренных условиях, фармацевтические композиции, описанные в данном документе, являются стабильными в течение по меньшей мере 1 месяца, по меньшей мере, 2 месяцев, по меньшей мере, 3 месяцев, по меньшей мере, 4 месяцев, по меньшей мере, 5 месяцев, по меньшей мере, 6 месяцев, по меньшей мере, 7 месяцев, по меньшей мере, 8 месяцев, по меньшей мере, 9 месяцев, по меньшей мере, 10 месяцев, по меньшей мере, 11 месяцев, по меньшей мере, 12 месяцев, по меньшей мере, 18 месяцев, или по меньшей мере 24 месяцев. Ускоренные условия для фармацевтических композиций, описанных в данном документе, включают температуры, примерно равные или выше уровня окружающей среды (например, 25 ± 5 °C). В некоторых случаях, ускоренное условие представляет собой около 40 ± 2 °C. В некоторых случаях, ускоренное условие представляет собой около 35 °C, около 40 °C, около 45 °C, около 50 °C, около 55 °C, или около 60 °C. Ускоренные условия для фармацевтических композиций, описанных в данном документе, включают относительную влажность (ОВ), которая находится на уровне или выше уровня окружающей среды ($55 \pm 10\%$ ОВ). В других случаях, ускоренное условие представляет собой выше, чем около 65% ОВ, около 70% ОВ, около 75% ОВ, или около 80% ОВ. В других случаях, ускоренное условие представляет собой около 40 °C или 60 °C при влажности окружающей среды. В еще других случаях, ускоренное условие представляет собой около 40 ± 2 °C при $75 \pm 5\%$ ОВ.

[0104] В некоторых вариантах реализации изобретения данные фармацевтические композиции стабильны при от около 5 ± 5 °C до около 25 ± 5 °C в течение по меньшей мере 12 месяцев. В одном варианте реализации изобретения, данные фармацевтические композиции стабильны при около 5 ± 5 °C в течение по меньшей мере 12 месяцев. В одном варианте реализации изобретения, данные фармацевтические композиции стабильны при

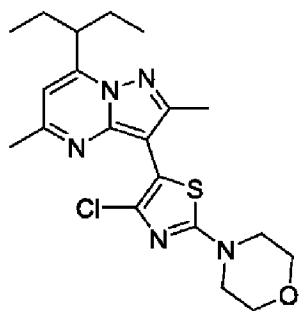
около 25 ± 5 °C в течение по меньшей мере 12 месяцев. В одном варианте реализации изобретения, данные фармацевтические композиции стабильны при около 5 ± 5 °C в течение по меньшей мере 24 месяцев. В одном варианте реализации изобретения, данные фармацевтические композиции стабильны при около 25 ± 5 °C в течение по меньшей мере 24 месяцев.

Способы Применения

[0105] В данном документе описан способ лечения врожденной гиперплазии коры надпочечников (ВГКН) у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение фармацевтической композиции, содержащей Соединение 1, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват. В некоторых вариантах реализации изобретения ВГКН представляет собой классическую ВГКН. В некоторых вариантах реализации изобретения ВГКН представляет собой неклассическую ВГКН. В некоторых вариантах реализации изобретения способы, описанные в данном документе, приводят к снижению уровня гормона. Такие гормоны включают дезоксикортикостерон, 11-дезоксикортизол, кортизол, кортикостерон, альдостерон, прегненолон, 17α -гидрокси прегненолон, прогестерон, 17α -гидрокси прогестерон (17-ОНР), дегидроэпиандростерон, андростендиол, андростендион, тестостерон, дигидротестостерон, эстрон, эстрадиол, эстриол, и адренокортикотропный гормон (АКТГ). В некоторых вариантах реализации изобретения способы, описанные в данном документе, приводят к снижению уровня 17α -гидрокси прогестерона (17-ОНР). В некоторых вариантах реализации изобретения способы, описанные в данном документе, приводят к снижению уровня адренокортикотропного гормона (АКТГ), также известного как кортикотропин.

[0106] Также в данном документе описан способ лечения врожденной гиперплазии коры надпочечников (ВГКН) у субъекта, нуждающегося в этом, включающий:

- (i) измерение уровня гормона у субъекта, нуждающегося в этом;
- (ii) введение Соединения 1:



; или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата; (iii) повторение стадий (i) и (ii) пока уровень гормона не достигнет предварительно определенного диапазона, с последующей поддерживающей терапией ежедневного дозирования Соединения 1.

[0107] В некоторых вариантах реализации изобретения данный гормон представляет собой 17 α -гидроксипрогестерон (17-ОНР), аденокортикотропный гормон (АКТГ), тестостерон, или андростендион.

[0108] В некоторых вариантах реализации изобретения данный гормон представляет собой 17-ОНР, и данный заранее определенный диапазон составляет от около 200 нг/дл до около 400 нг/дл. В некоторых вариантах реализации изобретения данный гормон представляет собой 17-ОНР, и данный заранее определенный диапазон составляет менее чем около 400 нг/дл, менее чем около 350 нг/дл, менее чем около 300 нг/дл, менее чем около 250 нг/дл, или менее чем около 200 нг/дл.

[0109] В некоторых вариантах реализации изобретения данный гормон представляет собой АКТГ, и данный заранее определенный диапазон составляет менее чем около 100 пг/мл. В некоторых вариантах реализации изобретения данный гормон представляет собой АКТГ, и данный заранее определенный диапазон составляет менее чем около 100 пг/мл, менее чем около 90 пг/мл или менее чем около 80 пг/мл.

[0110] В некоторых вариантах реализации изобретения данный гормон представляет собой тестостерон, и данный заранее определенный диапазон составляет от около 14 нг/дл до около 76 нг/дл. В некоторых вариантах реализации изобретения данный гормон представляет собой тестостерон, и данный заранее определенный диапазон составляет менее чем около 76 нг/дл, менее чем около 70 нг/дл, менее чем около 65 нг/дл, менее чем около 60 нг/дл, менее чем около 55 нг/дл, менее чем около 50 нг/дл, менее чем около 45 нг/дл, менее чем около 40 нг/дл, менее чем около 35 нг/дл, менее чем около 30 нг/дл, менее чем около 25 нг/дл, менее чем около 20 нг/дл, или менее чем около 15 нг/дл.

[0111] В некоторых вариантах реализации изобретения данный гормон представляет собой андростендион, и данный заранее определенный диапазон составляет от около 30 нг/дл до около 200 нг/дл у мужчин. В некоторых вариантах реализации изобретения данный гормон представляет собой андростендион, и данный заранее определенный диапазон составляет менее чем около 200 нг/дл, менее чем около 150 нг/дл, менее чем около 100 нг/дл, менее чем около 50 нг/дл, или менее чем около 30 нг/дл у мужчин.

[0112] В некоторых вариантах реализации изобретения данный гормон представляет собой андростендион, и данный заранее определенный диапазон составляет от около 40 нг/дл до около 150 нг/дл у женщин. В некоторых вариантах реализации изобретения данный гормон представляет собой андростендион, и данный заранее определенный диапазон составляет менее чем около 150 нг/дл, менее чем около 100 нг/дл, менее чем около 50 нг/дл, менее чем около 50 нг/дл, или менее чем около 40 нг/дл у женщин.

[0113] В некоторых вариантах реализации изобретения способы, описанные в данном документе, включают введение фармацевтической композиции, содержащей Соединение 1, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, один раз в месяц, два раза в месяц, три раза в месяц, один раз в неделю, два раза в неделю, три раза в неделю, один раз в два дня, один раз в день, два раза в день, три раза в день или четыре раза в день. В некоторых вариантах реализации изобретения в способах, описанных в данном документе, Соединение 1, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, вводят один раз в сутки. В некоторых вариантах реализации изобретения в способах, описанных в данном документе, Соединение 1, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, вводят дважды в сутки.

[0114] В некоторых вариантах реализации изобретения способы, описанные в данном документе, включают введение один раз в сутки от около 1 мг до около 2000 мг Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение 1 вводят в дозе от около 50 мг/сутки до около 1600 мг/сутки. В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение 1 вводят в дозе от около 50 мг/сутки до около 1500 мг/сутки. В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение 1 вводят в дозе от около 50 мг/сутки до около 1400 мг/сутки. В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение 1 вводят в дозе от около 50 мг/сутки до около 1300 мг/сутки. В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение 1 вводят в дозе от около 50 мг/сутки до около 1200 мг/сутки. В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение 1 вводят в дозе от около 50 мг/сутки до около 1100 мг/сутки. В

[0116] В некоторых вариантах реализации изобретения в сутки вводят от около 100 мг до около 1600 мг Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В некоторых вариантах реализации изобретения в сутки вводят от около 200 мг до около 1600 мг Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В некоторых вариантах реализации изобретения в сутки вводят от около 200 мг до около 1200 мг Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В некоторых вариантах реализации изобретения в сутки вводят от около 200 мг до около 1000 мг Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В некоторых

около 500 мг Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В некоторых вариантах реализации изобретения в сутки вводят менее чем около 400 мг Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В некоторых вариантах реализации изобретения в сутки вводят менее чем около 300 мг Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В некоторых вариантах реализации изобретения в сутки вводят менее чем около 200 мг Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

[0118] В некоторых вариантах реализации изобретения способы, описанные в данном документе, включают введение фармацевтических композиций, описанных в данном документе, где субъект находится после еды. В некоторых вариантах реализации изобретения способы, описанные в данном документе, включают введение фармацевтических композиций, описанных в данном документе, где субъект находится натощак.

[0119] В некоторых вариантах реализации изобретения способы, описанные в данном документе, включают введение фармацевтических композиций, описанных в данном документе, перед сном.

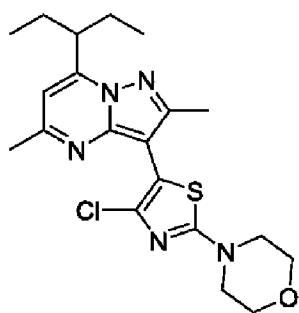
[0120] В некоторых вариантах реализации изобретения способы, описанные в данном документе, включают введение фармацевтических композиций, описанных в данном документе, за менее чем около 4 часов до сна. В некоторых вариантах реализации изобретения способы, описанные в данном документе, включают введение фармацевтических композиций, описанных в данном документе, за менее чем около 3 часов до сна. В некоторых вариантах реализации изобретения способы, описанные в данном документе, включают введение фармацевтических композиций, описанных в данном документе, за менее чем около 2 часов до сна. В некоторых вариантах реализации изобретения способы, описанные в данном документе, включают введение фармацевтических композиций, описанных в данном документе, за менее чем около 1 часа до сна. В некоторых вариантах реализации изобретения способы, описанные в данном документе, включают введение фармацевтических композиций, описанных в данном документе, за менее чем около 30 минут до сна.

[0121] В некоторых вариантах реализации изобретения способы, описанные в данном документе, включают введение фармацевтических композиций, описанных в данном документе, вечером.

[0122] В некоторых вариантах реализации изобретения способы, описанные в данном документе, включают введение фармацевтических композиций, описанных в данном документе, в около 11 часов ночи. В некоторых вариантах реализации изобретения способы, описанные в данном документе, включают введение фармацевтических композиций, описанных в данном документе, в около 10 часов ночи. В некоторых вариантах реализации изобретения способы, описанные в данном документе, включают введение фармацевтических композиций, описанных в данном документе, в около 9 часов ночи. В некоторых вариантах реализации изобретения способы, описанные в данном документе, включают введение фармацевтических композиций, описанных в данном документе, в около 8 часов ночи.

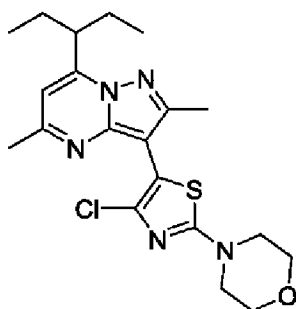
[0123] В некоторых вариантах реализации изобретения способы, описанные в данном документе, включают введение фармацевтических композиций, описанных в данном документе, во время или перед ожидаемым циркадным высвобождением адренокортикотропного гормона (АКТГ). В некоторых вариантах реализации изобретения способы, описанные в данном документе, включают введение фармацевтических композиций, описанных в данном документе, за 3-4 часа до ожидаемого циркадного высвобождения адренокортикотропного гормона (АКТГ). В некоторых вариантах реализации изобретения данный субъект, нуждающийся в этом, имеет возраст от около 12 лет до около 20 лет.

[0124] В одном аспекте в данном описании предложен способ улучшения гиперандрогенных симптомов у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение фармацевтической композиции, содержащей Соединение 1:



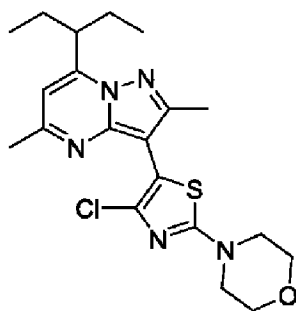
; или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, где Соединение 1 вводят при дозе от около 50 мг в сутки до около 1600 мг в сутки. В некоторых вариантах реализации изобретения данные гиперандрогенные симптомы выбраны из группы, включающей акне, гирсутизм и алопецию.

[0125] В одном аспекте в данном описании предложен способ лечения менструальной нерегулярности, дисфункции овуляции или бесплодия у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение фармацевтической композиции,



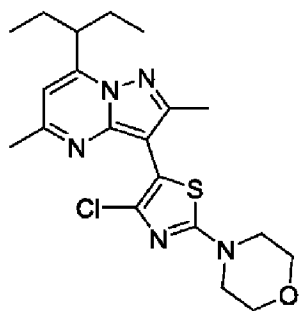
содержащей Соединение 1: ; или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, где Соединение 1 вводят при дозе от около 50 мг в сутки до около 1600 мг в сутки.

[0126] В одном аспекте в данном описании предложен способ улучшения метаболических симптомов у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение фармацевтической



композиции, содержащей Соединение 1: ; или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, где Соединение 1 вводят при дозе от около 50 мг в сутки до около 1600 мг в сутки. В некоторых вариантах реализации изобретения метаболические симптомы выбраны из группы, включающей массу тела, индекс массы тела, окружность талии, кровяное давление и гликемический контроль.

[0127] В одном аспекте в данном описании предложен способ улучшения качества жизни у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение фармацевтической композиции, содержащей Соединение 1:



; или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, где Соединение 1 вводят при дозе от около 50 мг в сутки до около 1600 мг в сутки, где лечение приводит к улучшению качества жизни.

Комбинированная терапия

[0128] В данном документе описан способ лечения врожденной гиперплазии коры надпочечников (ВГКН) у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение комбинации Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата; и глюкокортикоида. В некоторых вариантах реализации изобретения количество вводимого глюкокортикоида уменьшают по сравнению со способом, не включающим введение Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

[0129] В некоторых вариантах реализации изобретения способы, описанные в данном документе, уменьшают количество вводимого глюкокортикоида от супрафизиологического количества до физиологического количества.

[0130] В некоторых вариантах реализации изобретения способы, описанные в данном документе, уменьшают симптомы, связанные с глюкокортикоидной терапией высоких доз. В некоторых вариантах реализации изобретения указанные симптомы, связанные с глюкокортикоидной терапией высоких доз, представляют собой ожирение, резистентность к инсулину, метаболические нарушения, гипертонию, сердечно-сосудистые заболевания или остеопороз.

[0131] В некоторых вариантах реализации изобретения количество вводимого глюкокортикоида уменьшают на около 5%, около 10%, около 15%, около 20%, около 25%, около 30%, около 35%, около 40%, около 45%, около 50%, около 55%, около 60%, около 65%, около 70%, около 80, или около 90% по сравнению со способом, не включающим введение Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В некоторых вариантах реализации изобретения количество вводимого глюкокортикоида уменьшают на около 5%, около 10%, около 15%, около 20%, около 25%, около 30%, около

35%, около 40%, около 45%, около 50%, около 55%, или около 60% по сравнению со способом, не включающим введение Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

[0132] В некоторых вариантах реализации изобретения количество вводимого глюкокортикоида уменьшают на от около 1% до около 90%, от около 1% до около 60%, от около 1% до около 30%, от около 1% до около 10%, от около 10% до около 50%, от около 10% до около 40%, от около 10% до около 30%, от около 15% до около 25%, от около 20% до около 30%, от около 5% до около 25%, от около 20% до около 50%, от около 30% до около 60%, или от около 40% до около 70% по сравнению со способом, не включающим введение Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

[0133] В некоторых вариантах реализации изобретения указанный глюкокортикоид вводят в дозе от около 0,1 мг/сутки до около 25 мг/сутки. В некоторых вариантах реализации изобретения указанный глюкокортикоид вводят в дозе от около 1 мг/сутки до около 20 мг/сутки. В некоторых вариантах реализации изобретения указанный глюкокортикоид вводят в дозе от около 1 мг/сутки до около 15 мг/сутки. В некоторых вариантах реализации изобретения указанный глюкокортикоид вводят в дозе от около 1 мг/сутки до около 12 мг/сутки. В некоторых вариантах реализации изобретения указанный глюкокортикоид вводят в дозе от около 1 мг/сутки до около 11 мг/сутки. В некоторых вариантах реализации изобретения указанный глюкокортикоид вводят в дозе от около 1 мг/сутки до около 10 мг/сутки. В некоторых вариантах реализации изобретения указанный глюкокортикоид вводят в дозе от около 1 мг/сутки до около 9 мг/сутки. В некоторых вариантах реализации изобретения указанный глюкокортикоид вводят в дозе от около 1 мг/сутки до около 8 мг/сутки. В некоторых вариантах реализации изобретения указанный глюкокортикоид вводят в дозе от около 1 мг/сутки до около 7 мг/сутки. В некоторых вариантах реализации изобретения указанный глюкокортикоид вводят в дозе от около 1 мг/сутки до около 6 мг/сутки. В некоторых вариантах реализации изобретения указанный глюкокортикоид вводят в дозе от около 1 мг/сутки до около 5 мг/сутки. В некоторых вариантах реализации изобретения указанный глюкокортикоид вводят в дозе от около 1 мг/сутки до около 4 мг/сутки. В некоторых вариантах реализации изобретения указанный глюкокортикоид вводят в дозе от около 1 мг/сутки до около 3 мг/сутки. В некоторых вариантах реализации изобретения указанный глюкокортикоид вводят в дозе от около 1 мг/сутки до около 2 мг/сутки. В некоторых вариантах реализации изобретения указанный глюкокортикоид вводят в дозе от около 3 мг/сутки до около 13 мг/сутки. В некоторых вариантах реализации изобретения указанный глюкокортикоид вводят в дозе от около 5 мг/сутки до около 11

[0135] В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение 1, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и указанный глюкокортикоид вводят последовательно. В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение 1, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и указанный глюкокортикоид вводят в течение 24 часов. В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение 1, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и указанный глюкокортикоид вводят в течение 12 часов. В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение 1, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и указанный глюкокортикоид вводят в течение 8 часов. В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение 1, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и указанный глюкокортикоид вводят в течение 6 часов. В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение 1, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и указанный глюкокортикоид вводят в течение 4 часов. В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение 1, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и указанный глюкокортикоид вводят в течение 2 часов. В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение 1, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и указанный глюкокортикоид вводят в течение 1 часа друг от друга. В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение 1, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и указанный глюкокортикоид вводят в течение 30 минут. В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение 1,

или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и указанный глюкокортикоид вводят в течение 10 минут.

[0136] В некоторых вариантах реализации изобретения указанный глюкокортикоид представляет собой беклометазон, бетаметазон, будесонид, кортизон, дексаметазон, гидрокортизон, метилпреднизолон, преднизолон, преднизон, или триамцинолон. В некоторых вариантах реализации изобретения указанный глюкокортикоид представляет собой гидрокортизон.

[0137] В некоторых вариантах реализации изобретения указанный глюкокортикоид представляет собой гидрокортизон и вводимая доза меньше рекомендуемой дозы на 15-25 мг/сутки.

[0138] В некоторых вариантах реализации изобретения указанный глюкокортикоид представляет собой преднизон и вводимая доза меньше рекомендуемой дозы на 5-7,5 мг/сутки.

[0139] В некоторых вариантах реализации изобретения указанный глюкокортикоид представляет собой преднизолон и вводимая доза меньше рекомендуемой дозы на 4-6 мг/сутки.

[0140] В некоторых вариантах реализации изобретения указанный глюкокортикоид представляет собой дексаметазон и вводимая доза меньше рекомендуемой дозы на 0,25-0,5 мг/сутки.

[0141] В данном документе описан способ лечения врожденной гиперплазии коры надпочечников (ВГКН) у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение комбинации Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата; глюкокортикоида; и необязательно минералокортикоида. В некоторых вариантах реализации изобретения указанный минералокортикоид представляет собой флудрокортизон и вводимая доза меньше рекомендуемой дозы на 0,05-0,2 мг/сутки.

ПРИМЕРЫ

[0142] Следующие примеры дополнительно иллюстрируют данное изобретение, но не должны быть истолкованы как каким-либо образом ограничивающие его объем. В частности, условия обработки являются лишь примерами и могут легко варьироваться обычным специалистом в данной области техники.

[0143] Все способы, описанные в данном документе, могут быть выполнены в пригодном порядке, если не указано иное или иным образом явно противоречит контексту. Использование любого и всех примеров или указания на примеры (например, «такой как») в данном описании, предназначено только для лучшего освещения данного изобретения и не накладывает ограничения на объем данного изобретения, если не заявлено иное. Если не указано иное, технические и научные термины, используемые в данном документе, имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом в данной области техники, к которой относится данное изобретение.

Пример 1: Фармацевтическая Композиция

[0144] Данная фармацевтическая композиция изготовлена в виде белых твердых желатиновых капсул размера 1, содержащих 200 мг Соединения 1, измельченного до среднего размера 10 микрон или менее. Данная фармацевтическая композиция не содержит дополнительных вспомогательных веществ.

Пример 2: Стабильность Фармацевтической Композиции

Резюме Данных Стабильности

[0145] Резюме исследований стабильности фармацевтической композиции представлены в Таблице 1. Фармацевтическая композиция представляет собой Соединение 1 полностью заполняющее капсулу размера 0 без добавления вспомогательных веществ, в 3-х конфигурациях дозировки: 1-мг, 5-мг, и 50-мг. Капсулы были упакованы в блистер из пленки на основе поливинилхлорида (ПВХ).

[0146] При долгосрочных и ускоренных условиях, не наблюдалось значимой тенденции в трех партиях для любого из оцененных атрибутов на протяжении всего исследования устойчивости.

Таблица 1. Обзор Стабильности

Номер партии	Дозировка	СЗК	Условия стабильности	Имеющиеся данные
#1	1-мг	Блистерная упаковка на основе ПВХ	25 °C/60% ОВ	6 месяцев
			40 °C/75% ОВ	6 месяцев
#2	5-мг	Блистерная упаковка на основе ПВХ	25 °C/60% ОВ	6 месяцев
			40 °C/75% ОВ	6 месяцев
#3	50-мг	Блистерная упаковка на основе ПВХ	25 °C/60% ОВ	6 месяцев
			40 °C/75% ОВ	6 месяцев
#4	200-мг	Бутылка из ПЭВП 75 мл	25 °C/60% ОВ	1 месяцев
			40 °C/75% ОВ	9 месяцев
#5	200-мг	Бутылка из ПЭВП 30 мл	25 °C/60% ОВ	6 месяцев
			40 °C/75% ОВ	6 месяцев
#6	200-мг	Бутылка из ПЭВП 30 мл	25 °C/60% ОВ	6 месяцев
			40 °C/75% ОВ	6 месяцев

СЗК = Система закрывания контейнера; ЗНД = закрывание, недоступное детям; ДИ = Дата изготовления; ПЭВП = полиэтилен высокой плотности; ПВХ = поливинил хлорид

Протоколы Стабильности

[0147] Протокол стабильности для различных фармацевтических композиций приведен в Таблице 2, 3, и 4.

Таблица 2. Протокол Стабильности

Испытание	Критерии Приемки	Время (месяцы)			
		T ₀	1	3	6
Внешний вид	Синяя капсула размера 0, содержащая порошок желтого цвета, блистерная упаковка и покровный слой фольги без повреждений	X	A,B	A,B	A,B
Анализ	Отчет (%заявленного содержания)	X	A,B	A,B	A,B
Родственные вещества	Отчет ОВУ и % каждого отдельного вещества и общее содержание	X	A,B	A,B	A,B
Расщепление	Отчет	X	A,B	A,B	A,B

ОВУ = относительное время удержания

Х-испытания, проведенные во время начала исследования

А-образцы, которые хранили в долгосрочных условиях 25 ± 2 °C/ 60 ± 5 % ОВ

В-образцы, которые хранили в ускоренных условиях 40 ± 2 °C/ 75 ± 5 % ОВ

Таблица 3. Протокол Стабильности (200-мг капсулы в 30 мл бутылках из ПЭВП)

Испытание	Критерии Приемки	Время (месяцы)			
		T ₀	1	3	6
Внешний вид	Белая капсула размера 1, содержащая порошок от сероватого до желтого цвета	X	A,B	A,B	A,B
Анализ (%ЗС)	90.0 – 110.0	X	A,B	A,B	A,B
Родственные вещества					
Любая Неуказанная Примесь (%)	≤1.0	X	A,B	A,B	A,B
Общее Содержание Примесей (%)	≤2.0				
Расщепление (мин)	НБЧ 15	X	A,B	A,B	A,B
Активность Воды	Отчет о результатах	X	A,B	A,B	A,B

ЗС = заявленное содержание; НБЧ = не более чем

Х-испытания, проведенные во время начала исследования

А-образцы, которые хранили в долгосрочных условиях 25 ± 2 °C/ 60 ± 5 % ОВ

В-образцы, которые хранили в ускоренных условиях 40 ± 2 °C/ 75 ± 5 % ОВ

Таблица 4. Протокол Стабильности (200-мг капсулы в 30 мл бутылках из НОРЕ)

Испытание	Критерии Приемки	Время (месяцы)					
		T ₀	1	3	6	9	12
Внешний вид	Белая капсула размера 1, содержащая порошок от сероватого до желтого цвета	X	B	A,B	A,B	A	A
Анализ (%ЗС)	90.0 – 110.0	X	B	A,B	A,B	A	A
Родственные вещества Любая Неуказанная Примесь (%) Общее Содержание Примесей (%)	≤1.0 ≤2.0	X	B	A,B	A,B	A	A
Распадаемость (мин)	НБЧ 15	X	B	A,B	A,B	A	A
Активность Воды	Отчет о результатах	X	н/т	н/т	н/т	A	A
Подсчет Микроорганизмов Общее Число Аэробных Микроорганизмов (КОЕ/г) Общее Суммарное Число Дрожжей и Плесени (КОЕ/г)	НБЧ 200 КОЕ/г НБЧ 200 КОЕ/г	X	н/т	н/т	н/т	A	A
Испытание на конкретные микроорганизмы <i>E.Coli</i> (/g)	Отсутствует	X	н/т	н/т	н/т	A	A

КОЕ = колониеобразующие единицы; ЗС = заявленное содержание; н/т = не требуется; НБЧ = не более чем

X-испытания, проведенные во время начала исследования

A-образцы, которые хранили в долгосрочных условиях 25 ± 2 °C/ 60 ± 5 % ОВ

B-образцы, которые хранили в ускоренных условиях 40 ± 2 °C/ 75 ± 5 % ОВ

[0148] Приложенные данные показывают, что данная фармацевтическая композиция является стабильной в течение как минимум 6 месяцев (конец исследования). Никакие неблагоприятные тенденции не наблюдались при долгосрочных и ускоренных условиях. Результаты анализа были согласующимися на всем протяжении исследования и в ходе исследования устойчивости не были обнаружены какие-либо новые виды родственных веществ. Документированные результаты стабильности для партий, хранимых в конфигурации блистерной упаковки считаются благоприятными для обновленной

конфигурации упаковки, бутылки 30-мл из ПЭВП, индукционно запаянной прокладкой и крышки с защитой от вскрытия детьми. В любой конфигурации отсутствуют вспомогательные вещества, и обе конфигурации обеспечивают защиту от света.

Пример 3: Клинические исследования Фазы 1

[0149] Соединение 1 было исследовано в 2 исследованиях Фазы 1 среди здоровых взрослых добровольцев.

[0150] Исследование 1 было первым исследованием на людях, в котором исследовали безопасность, переносимость и ФК одиночных повышающихся доз Соединения 1, вводимого перорально здоровым взрослым субъектам. Оценки безопасности и переносимости были сделаны в широком диапазоне единичных пероральных доз, а увеличение дозы не проводилось до тех пор, пока данные о безопасности предшествующих доз не были рассмотрены. Данные данного исследования были использованы для отбора доз для Исследования 2.

[0151] В исследовании многократных доз из 2 частей, Исследовании 2, определяли безопасность и переносимость повторных ежедневных доз Соединения 1, и исследовали влияние на биомаркеры релевантности для лечения алкогольной зависимости. В Части В исследовали взаимодействие Соединения 1 с мидазоломом (субстратом цитохрома P450 3 A4 [CYP3 A4]), и определяли, является ли Соединение 1 значительно ингибирующим метаболизм лекарственных средств, которые метаболизируются CYP3 A4.

[0152] В Исследовании 1, Соединение 1 вводили здоровым взрослым субъектам в виде единой пероральной дозы 2, 10, 50, 150, 400, или 800 мг после еды и 150 мг натощак. Абсорбция происходила относительно поздно, достигая пика $C_{\max}$ между 4 и 6 часами после дозирования после еды.

[0153] В Таблице 5 представлено резюме параметров ФК на каждом уровне дозы. Когда Соединение 1 вводили после еды, медианное время достижения максимальной концентрации в плазме ($T_{\max}$) представляло собой от 4 до 6 часов. Медианное $T_{\max}$ представляло собой 10,05 часов когда Соединение 1 вводили натощак при 150 мг, и варьировало в диапазоне от 6 до 12 часов, что свидетельствует о возможном замедленном поглощении натощак. Средний период полувыведения ($t_{1/2}$) после однократной пероральной дозы (в сытом и голодном состоянии) представлял собой между 31 и 44 часами, и варьировал от 11 до 101 часов. Кажущийся объем распределения (V_z/F) был

большой и, по видимому, сильно варьировал с наибольшей изменчивостью, наблюдаемой при 2 наивысших уровнях доз 400 мг и 800 мг.

Таблица 5. Резюме фармакокинетических параметров Соединения 1 После Однократного Перорального Введения Дозы у Здоровых Добровольцев (все После Еды)

Параметры ФК	Среднее геометрическое (КВ%)					
	Аналит = Соединение 1 в Плазме					
	2мг	10мг	50мг	150мг	400мг	800мг
N	6	6	6	6	6	6
$C_{\max}$ (нг/мл)	0.867 (53)	3.01 (87)	19.5 (39)	93.4 (22)	207 (92)	382 (110)
$T_{\max}^a$ (ч)	6.00 (4.00-6.00)	4.00 (2.00 -6.00)	4.00 (3.00 - 6.00)	4.00 (3.00 - 6.00)	4.00 (3.00 - 6.00)	6.00 (4.00 - 6.00)
$t_{1/2}^b$ (ч)	НВ (НВ)	НВ (НВ)	31 (10.8-53.4)	29.2 (20.0 - 41.5)	44.2 (20.2 - 101)	41.9 (24.1 - 67.8)
$AUC_{0-t_{\text{посл}}}$ (нг•ч/мл)	НВ (НВ)	НВ (НВ)	152 (60)	891 (26)	2300 (103)	4390 (100)
$AUC_{0-\infty}$ (нг•ч/мл)	НВ (НВ)	НВ (НВ)	165 (64)	956 (25)	2580 (93)	4850 (95)
CL/F (л/ч)	НВ (НВ)	НВ (НВ)	302 (64)	157 (25)	155 (93)	165 (95)
V_z/F (л)	НВ (НВ)	НВ (НВ)	13500 (45)	6620 (38)	9890 (212)	9970 (144)
V_{ss}/F (л)	НВ (НВ)	НВ (НВ)	8080 (36)	4600 (33)	6580 (152)	6820 (120)

AUC = площадь под кривой концентрации в плазме от времени; CL/F = клиренс при пероральном приеме; $C_{\max}$ = максимальная концентрация в плазме; КВ = коэффициент вариации; НВ = не вычислимо; $t_{1/2}$ = период полувыведения; $T_{\max}$ = время достижения максимальной концентрации в плазме; V_{ss}/F = объем распределения в стационарном состоянии; V_z/F = объем распределения в терминальной фазе

a Медиана (диапазон)

b Среднее геометрическое (диапазон)

[0154] В рамках данного исследования увеличения разовой дозы, исследование ФК эффекта пищи было проведено с целью изучения действия Соединения 1 после еды и натощак при уровне дозы 150 мг. Всего 6 субъектам вводили 150 мг Соединения 1 в каждой из данных 2 групп дозирования. Из данных 6 субъектов, 4 субъекта получали Соединение 1 в той же дозе после еды и натощак. Введение Соединения 1 натощак приводило к гораздо более плоскому среднему профилю концентрация-время (т. е., со значительно более низкой абсорбцией) по сравнению со средним профилем при той же дозе, вводимой в течение 5

минут после стандартного завтрака. Средние значения $AUC_{0-\infty}$, и $C_{\max}$ для дозы 150-мг после еды составляли примерно 3- и 11-кратно выше, чем натощак, соответственно. В таблице 6 представлено резюме параметров ФК на уровне дозы 150 мг при условиях после еды и натощак.

Таблица 6. Резюме фармакокинетических параметров Соединения 1 После Однократного Перорального Введения Дозы у Здоровых Добровольцев - После Еды против Натощак

Параметры Фармакокинетики	Среднее геометрическое (КВ%)	
	Аналит = Соединение 1 в Плазме	
	150 мг После еды	150 мг Натощак
N	6	6
$C_{\max}$ (нг/мл)	93.4 (22)	8.22 (83)
$T_{\max}^a$ (ч)	4.00 (3.00 – 6.00)	10.05 (6.00 – 12.00)
$t_{1/2}^b$ (ч)	29.2 (20.0 – 41.5)	38.4 (24.2 – 88.5)
$AUC_{0-t_{\text{пост}}}$ (нг•ч/мл)	891 (26)	288 (48)
$AUC_{0-\infty}$ (нг•ч/мл)	956 (25)	331 (44)
CL/F (л/ч)	157 (25)	454 (44)
V_z/F (л)	6620 (38)	25100 (81)
V_{ss}/F (л)	4600 (33)	25200 (68)

AUC = площадь под кривой концентрации в плазме от времени; CL/F = кажущийся общий клиренс;

$C_{\max}$ = максимальная концентрация в плазме; КВ = коэффициент вариации; N = количество субъектов; НВ = не вычислимо; ФК = фармакокинетика; $T_{\max}$ = время достижения максимальной концентрации в плазме; $t_{1/2}$ = период полувыведения; V_{ss}/F = кажущийся объем распределения в стационарном состоянии во время терминальной фазы после

внесосудистого введения; V_z/F = кажущийся объем распределения во время терминальной фазы после внесосудистого введения.

а Медиана (диапазон)

б Среднее геометрическое (диапазон)

[0155] Параметры ФК $AUC_{0-\infty}$ и $C_{\max}$ были проанализированы отдельно на пропорциональность дозы для Соединения 1, от 50 до 800 мг при введении после еды. Результаты анализа показали, что для каждого удвоения дозы, $AUC_{0-\infty}$ ожидается увеличение в 1,74 раза большее, чем можно было бы ожидать при пропорциональности дозы. $C_{\max}$ оказалась большей, чем пропорциональная дозе, но формальный тест был неоднозначным, так как 90% доверительный интервал частично был в пределах интервала 0,8 - 1,25 интервале. Заключение пропорциональности дозе среди вводимых доз после еды не могло быть сделано на основании $AUC_{0-\infty}$ или $C_{\max}$.

[0156] ФК также оценивали в исследовании многократных доз, увеличения доз, Исследовании 2. В части А данного исследования, субъекты были разделены на 3 группы и получили 50, 150, или 200 мг Соединения 1 или плацебо в течение 14 последовательных дней (по крайней мере 6 субъектов получали Соединение 1 и 2 субъекта получали плацебо в каждой группе). Концентрации в крови Соединения 1 были близки к уровням стабильного состояния после 2 недель дозирования и коэффициент накопления составлял от 2,51 до 3,65. В части В исследовали взаимодействие Соединения 1 с мидазоламом (субстратом CYP3 A4), определяя тем самым существенно ли данное соединение ингибирует метаболизм лекарственных средств, которые метаболизируются CYP3 A4. Последовательно собирали образцы крови для определения концентрации исследуемого препарата в плазме после введения однократной дозы Соединения 1 и в стабильном состоянии. Все дозирования происходили после еды. Также была проведена оценка суточных уровней кортизола, а также, в условиях клэмпа глюкозы, до и в течение периода дозирования.

[0157] Суммарные профили концентрация-время Соединения 1 показали, что поглощение умеренно задерживалось с $C_{\max}$ достигающей в среднем через 5 часов после перорального приема препарата. В соответствии с исследованием единичной дозы (Исследование 1), концентрации, по видимому, снижались би-экспоненциальным образом, характеризуемым быстрым снижением в течение первых 24 часов. После многократного суточного приема в течение 2 недель, $t_{1/2}$ Соединения 1 превышает 100 часов; таким образом, коэффициент накопления Соединения 1 был между 2,51 и 3,65 (см Таблицу 7). $T_{\max}$ оказался

согласующимся при всех дозах. Суммарный период полувыведения, нормализованный к массе CL/F и F/V были согласующимися при 150 и 200 мг. Однако, значения для данных последних 2-х параметров при уровне дозы 50 мг были почти в два раза выше. Изменчивость (КВ%) для кажущегося клиренса и объема распределения были большими и не уменьшались с нормализацией к массе.

Таблица 7. Резюме некомпартментных фармакокинетических параметров Соединения 1 После Однократных (День 1) и Многократных (День 14) Пероральных доз 50 мг, 150 мг, и 200 мг Соединения 1 в Части А указанного Исследования

	Среднее геометрическое (КВ%)					
	50мг День 1	150мг День 1	200мг День 1	50мг День 14	150мг День 14	200мг День 14
N	8	9	7	8	9	6
C_{max} (нг/мл)	22.7 (59)	127 (52)	143 (62)	50.3 (56)	222 (58)	314 (93)
T_{max}^a (ч)	4.52 (3.00 – 10.00)	5.00 (5.00 - 6.00)	5.00 (2.00 - 5.00)	5.00 (3.00 - 5.00)	5.00 (3.00 - 5.03)	5.00 (3.00 - 5.00)
Эффективный $t_{1/2}^b$ (ч)	НВ НВ	НВ НВ	НВ НВ	37.7 (27.4)	32.7 (29.7)	52.0
$AUC_{0-\infty}$ (нг•ч/мл)	НВ НВ	НВ НВ	НВ НВ	980 (53.8)	4680 (104)	5660 (122)
$AUC_{0-24ч}$ (нг•ч/мл)	97.6 (58)	590 (56)	559 (55°)	273 (56)	1480 (66)	2040 (98)
CL_{avg} (мл/ч)	НВ НВ	НВ НВ	НВ НВ	11.4 (56)	61.7 (66)	85.0 (98)
CL_{aa}/F (л/ч)	НВ НВ	НВ НВ	НВ НВ	183 (56)	101 (66)	98 (98)
Вес-норм						
CL_{aa}/F (л/ч/кг)	НВ НВ	НВ НВ	НВ НВ	2.88 (46.9)	1.42 (72.9)	1.50 (89.9)
V_z/F (л)	НВ НВ	НВ НВ	НВ НВ	33500 (90)	17600 (59)	16300 (76)
V_{ss}/F (л)	НВ НВ	НВ НВ	НВ НВ	12900 (91)	6170 (40)	5080 (78)
Вес-норм						
V_{ss}/F (л/кг)	НВ НВ НВ	НВ НВ НВ	НВ НВ НВ	204 (71.3) 2.80	86.5 (41.0) 2.51	77.4 (68.6) 3.65
K_H	НВ	НВ	НВ	(27.4)	(29.7)	(34.4)

AUC = площадь под кривой концентрации в плазме от времени; CL/F = кажущийся клиренс;

$C_{\max}$ = максимальная концентрация в плазме; КН = коэффициент накопления рассчитанный как AUC_{0-24} День 14/ AUC_{0-24} День 1; $t_{1/2}$ = терминальный период полувыведения; эффективный $t_{1/2}$ = период полувыведения рассчитанный по коэффициенту накопления; $T_{\max}$ = время достижения максимальной концентрации в плазме; V_{ss}/F = объем распределения в стационарном состоянии; V_z/F = объем распределения в терминальной фазе; Вес-норм = нормализовано к весу

а Медиана (диапазон)

б Среднее геометрическое (диапазон)

с n = 6, Выпадающий Субъект 306 не включен в расчет сводных статистических данных.

[0158] В Таблице 8 представлены результаты оценки пропорциональности дозе для AUC_{0-24} и $C_{\max}$ среди исследуемого диапазона доз. Для AUC_{0-24} и $C_{\max}$, скорректированный средний наклон на День 1 и День 14 был выше значения 1, предполагая, немного большее, чем пропорциональное увеличение значений AUC_{0-24} и $C_{\max}$ с увеличением дозы.

Таблица 8. Резюме Оценки Пропорциональности Дозе, Вычисленные в Степенной Модели для Соединения 1 в Плазме

Параметр	День	Средний Уклон	Среднеквадратичная Погрешность	90% ДИ для Уклона	КВ%
AUC_{0-24} (нг•ч/мл)	1	1.40	0.194	(1.069, 1.737)	59.3
	14	1.48	0.221	(1.104, 1.864)	69.1
$C_{\max}$ (нг/мл)	1	1.41	0.185	(1.092, 1.728)	57.5
	14	1.33	0.210	(0.972, 1.693)	64.8

AUC = площадь под кривой концентрации в плазме от времени; $C_{\max}$ = максимальная концентрация в плазме Безопасность

[0159] Безопасность Соединения 1 оценивали в 2 исследованиях Фазы 1 у здоровых взрослых добровольцев (Исследование 1 и Исследование 2). В обоих исследованиях оценивали нежелательные явления (НЯ), клинические лабораторные исследования, жизненно важные признаки (артериальное давление в положении лёжа на спине и частота

пульса) и электрокардиограммы (ЭКГ). В целом, в Исследовании 1, Соединение 1 хорошо переносилось.

[0160] Соединение 1, при введении в виде многократных доз до 200 мг, как правило, хорошо переносилось в исследуемой здоровой популяции субъектов. В Исследовании 1 были исследованы эффекты на значимых биомаркерах для лечения алкогольной зависимости. Пять кластеров Вопросника Addiction Research Center Inventory (ARCI-49) были использованы для сравнения эффекта Соединения 1 с плацебо: Шкала Группы Морфина-Фенамина измеряющая эйфорию; Шкала Группы Лизергиновой-кислоты-Диэтиламида оценивающая дисфорические и соматические изменения; Шкала Группы Пентобарбитала-Аминазина-Алкоголя измеряющая седацию; Шкала Группы Фенамина (BG) измеряющая интеллектуальную эффективность и энергию; Шкала Группы Амфетамина измеряющая эффекты влияния d-амфетамина, соответственно. Не наблюдалось систематического характера или реакция на дозу для отличия от базовой линии или для разницы по сравнению с плацебо в каждом кластере.

[0161] Таким образом, одиночные, пероральные дозы до 800 мг и многократные дозы до 200 мг Соединения 1 были хорошо переносимыми здоровыми мужскими и женскими субъектами.

Пример 4: Клинические исследования Фазы 2

[0162] Группа А Исследования Фазы 2 включает 6-недельное исследование многократных доз, увеличения доз Соединения 1 для лечения взрослых с классической ВГКН. После обследования пациенты, удовлетворяющие критериям, будут включены в 6-недельный период лечения с последующим 4-недельным отмывочным периодом/периодом последующего наблюдения.

[0163] Данная группа будет состоять приблизительно из 9 пациентов, которые будут принимать Соединение 1 ежедневно в течение 6 недель. Соединение 1 будут вводить в виде пероральной суточной дозы. У пациентов будут проводить определение Соединения 1 титрованием среди трех возрастающих дозировок с интервалом в 2 недели. Пациенты будут получать оценки ФК/ФД в течение ночи, выполненные в начале исследования, которые включают оценку в течение ночи перед введением дозы и оценку в течение ночи для ФК/ФД после введения первой дозы. В конце каждого 2-недельного периода дозирования пациенты возвращаются для однократного посещения в течение ночи для оценок стационарных ФК/ФД. Последующее амбулаторное посещение произойдет через 30 дней после введения

последней дозы. После завершения начальной группы (Группа А), исследование перейдет к схеме многократных нарастающих доз (МНД), включающей до 3 последовательных групп (Группы В, С и D) для дополнительной оценки безопасности, ФК и ФД для различных режимов дозирования SPR001 и определения оптимального режима дозирования. Каждая группа будет проходить 2-недельный подготовительный период, 2-недельный период лечения и 30-дневный отмывочный период/период последующего наблюдения. Во время подготовительного периода, который будет проходить во время обследования, субъекты будут регистрировать в бумажном дневнике каждую дозу принимаемого глюкокортикоидного лекарства, время каждого приема пищи и время, когда они ложились спать и просыпались каждый день, чтобы обеспечить соблюдение фонового уровня глюкокортикоидов и стабильность их распорядка дня.

[0164] Пациенты в Когорте В будут получать исследуемый препарат в дозе 200 мг два раза в день, с дозой утром и дозой вечером, во время еды или употребления стандартизированного перекуса. Для Групп С и D уровень дозы, а также частота и время дозирования будут определены на основе промежуточных данных предыдущих групп. Однако уровень дозы каждой последующей когорты будет ограничен вдвое дневным уровнем дозы предыдущей когорты.

Схема Исследования

- Тип Исследования: Интервенционный
- Основная Цель: Обработка
- Фаза Исследования: Фаза 2
- Интервенционная Модель Исследования: Последовательное назначение
- Количество Когорт: До 4
- Маскировка: Нет маскировки
- Размещение: Нерандомизированное
- Зачисление: До около 27 [Ожидаемое количество]

Группы и Вмешательства

Группы	Назначенные Вмешательства
Экспериментальная: Когорта А Первой когорте из 9 пациентов будут вводить Соединение 1 при дозировке 200 мг ежедневно в течение 2 недель и повышать до 600 мг в сутки в течение 2 недель и до 1000 мг в сутки в течение 2 недель.	Лекарственное Средство: Соединение 1 Капсулы 200 мг
Экспериментальная: Когорта В Пациентам Когорты В будут вводить Соединение 1 при дозировке 200 мг дважды в день (2 р/сут) в течение 2 недель.	Лекарственное Средство: Соединение 1 Капсулы 200 мг
Экспериментальная: Когорта С Доза/режим дозирования для Когорты С будут определены на основе промежуточного обзора данных безопасности и ФК/ФД из предыдущих Когорт.	Лекарственное Средство: Соединение 1 Капсулы 50 мг или 200 мг
Экспериментальная: Когорта D Доза/режим дозирования для Когорты С будут определены на основе промежуточного обзора данных безопасности и ФК/ФД из предыдущих Когорт.	Лекарственное Средство: Соединение 1 Капсулы 50 мг или 200 мг

Критерии Эффективности

Первичный Критерий Эффективности:

1. Оценить безопасность Соединения 1 у пациентов с ВГКН.
2. Оценить эффективность Соединения 1 у субъектов с классическим ВГКН, измеренную в процентном и абсолютном изменении 17-ОНР по сравнению с исходным уровнем.

Вторичный Критерий Эффективности:

3. Исследовать дозу (дозы) Соединения 1, которые вызывают изменения в фармакодинамике концентрации АКТГ, андростендиона и тестостерона в плазме, измеренную в абсолютном и процентном изменении от базовой линии в зависимости от дозы.
4. Определить фармакокинетику Соединения 1 у пациентов с ВГКН.
5. Изучить возможные связи между фармакодинамикой и фармакокинетикой.

Поисковый

6. Исследовать дозу (дозы) Соединения 1, которые вызывают изменения в фармакодинамике биомаркеров в моче, измеренную в абсолютном и процентном изменении от базовой линии в зависимости от дозы.

Пригодность

- Минимальный возраст: 18 лет
- Максимальный возраст:
- Пол: Все
- Гендерный: №
- Допускаются здоровые добровольцы: №
- Критерии: Включение

Критерии:

Критерии Включения:

- пациенты мужского и женского пола в возрасте 18 лет или старше.
- Документированный диагноз классической ВГКН из-за дефицита 21-гидроксилазы
- Повышенный 17-ОНР при скрининге
- На стабильном режиме замены глюкокортикоидов в течение как минимум 30 дней

Критерии Исключения:

- Клинически значимое неустойчивое состояние, болезнь или хроническое заболевание
- Клинически значимое психическое расстройство.
- Клинически значимое абнормальное лабораторное заключение или оценка
- История двусторонней адреналэктомии или гипопитуитаризма
- Беременные или кормящие женщины
- Использование любого другого исследуемого препарата в течение 30 дней
- Неспособность понять и соблюдать процедуры исследования, понять риски, и/или нежелание предоставить письменное информированное согласие.

Результаты:

Исследование Фазы 2 показало, что Соединение 1 в целом хорошо переносимо. В Исследовании был установлен диапазон безопасных доз после изучения широкого спектра доз (5-кратный диапазон) (см. ФИГ. 1).

[0165] Что касается реакции уровня пациента на Соединение 1, 80% показали снижение АКТГ (см. ФИГ. 2). Как правило, ослабление АКТГ свидетельствует о взаимодействии с мишенью и функциональном антагонизме CRF1. 80% испытуемых пациентов продемонстрировали снижение АКТГ. 70% субъектов продемонстрировали снижение АКТГ более чем на 25%. 40% субъектов находились в нормальном диапазоне после лечения.

[0166] Снижение 17-ОНР демонстрирует «контроль» заболевания на основе стандартных принципов клинической рекомендации. Это позволяет снизить дозы стероидов. 80% субъектов продемонстрировали снижение 17-ОНР (см. ФИГ. 3). 50% субъектов продемонстрировали снижение 17-ОНР более чем на 25%. 50% субъектов находились в пределах диапазона клинической рекомендации (1200 нг/дл) после лечения.

[0167] Соединение 1 угнетает утренний рост А4, что указывает на способность контролировать избыточное продуцирование андрогенов и связанные с этим симптомы (см. ФИГ. 4). 100% субъектов продемонстрировали снижение Андростендиона (при различных дозах). 60% субъектов продемонстрировали снижение Андростендиона более чем на 25%. 50% субъектов находились в пределах диапазона нормальных значений после лечения.

Пример 5: 3 Месячное Исследование Фазы 2

[0168] Ниже представлено 3-месячное исследование Фазы 2 с целью оценки безопасности и эффективности Соединения 1 у субъектов с классической ВГКН. В данном исследовании будет исследовано расширенное применение Соединения 1 в течение периода 3 месяцев в комбинации с глюкокортикоидами и минералокортикоидами замены в лечении ВГКН.

[0169] В данном исследовании будут включены до около 24 правомочных субъектов, удовлетворяющих критериям, которые будут получать Соединение 1 ежедневно в течение периода до 3 месяцев. Соединение 1 будут вводить в виде пероральной суточной дозы. В конце каждого 2-недельного периода дозирования пациенты возвращаются для утреннего посещения для лабораторных оценок. Последующее амбулаторное посещение произойдет через 30 дней после введения последней дозы.

Схема Исследования

- Тип Исследования: Интервенционный
- Основная Цель: Обработка
- Фаза Исследования: Фаза 2
- Интервенционная Модель Исследования: Последовательное назначение
- Количество Групп: 1
- Маскировка: Нет маскировки
- Размещение: Нерандомизированное
- Зачисление: До около 24 [Ожидаемое количество]

Критерии Эффективности

Первичный Критерий Эффективности:

1. Оценить безопасность Соединения 1 у пациентов с ВГКН.

Вторичный Критерий Эффективности:

2. Оценить эффективность Соединения 1 у пациентов с ВГКН с точки зрения замены гормонов.

Поисковой

3. Оценить влияние Соединения 1 на качество жизни, метаболические параметры, поисковые гормоны коры надпочечников, а также на анализ спермы у субъектов с ВГКН.

Пригодность

- Минимальный возраст: 18 лет
- Максимальный возраст:
- Пол: Все
- Гендерный: №
- Допускаются здоровые добровольцы: №

• Критерии: Включение

Критерии:

Критерии Включения:

- пациенты мужского и женского пола в возрасте 18 лет или старше.
- Документированный диагноз классической ВГКН из-за дефицита 21-гидроксилазы
- Повышенный 17-ОНР при скрининге
- На стабильном режиме замены глюкокортикоидов в течение как минимум 30 дней

Критерии Исключения:

- Клинически значимое неустойчивое состояние, болезнь или хроническое заболевание
- Клинически значимое психическое расстройство.
- Клинически значимое абнормальное лабораторное заключение или оценка
- История двусторонней адреналэктомии или гипопитуитаризма
- Беременные или кормящие женщины
- Использование любого другого исследуемого препарата в течение 30 дней
- Неспособность понять и соблюдать процедуры исследования, понять риски, и/или нежелание предоставить письменное информированное согласие.

Пример 6: Исследование среди Подростков

[0170] Ниже представлено открытое исследование многократных доз Фазы 2, разработанное для обеспечения доказательства концепции применения Соединения 1 для лечения подростков от 12 до 17 лет с классическим ВГКН. В данном исследовании будет оценена безопасность, эффективность и ФК 2 недель лечения Соединением 1. Каждый субъект будет проходить 2-недельный подготовительный период во время скрининга, 2-недельный период лечения и 30-дневный отмывочный период/период последующего наблюдения.

[0171] Адаптивный дизайн с вплоть до 3 когорт последовательных доз (Когорты 1, 2, и 3) спланирован для определения оптимальной дозировки и режима у подростков с классической ВГКН. Каждая когорта первоначально будет включать 3 субъекта, а затем может включать еще 3 субъекта на основе промежуточных данных от первых 3 субъектов, в общей сложности на 6 субъектов в когорте. Однако, если безопасность, эффективность и результаты ФК 6 субъектов не являются окончательными, когорта может быть расширена до максимум 12 субъектов. Когорта 1 будет получать исследуемый препарат в дозе 200 мг 1 раз в сутки. Когорты 2 и 3 будут последовательно подключаться только тогда, когда потребуются дальнейшее исследование оптимальной дозировки или оптимального режима; дозировка, частота и время дозирования для данных когорт будут определяться на основе промежуточных данных из предыдущей когорты (когорт). Тем не менее, дозировка каждой последующей когорты будет ограничена двукратной суточной дозировкой, вводимой в предыдущей когорте.

[0172] Данное исследование будет включать пациентов с недостаточно контролируемой ВГКН, несмотря на существующий режим глюкокортикоидов (ГК) (включая любой режим, доступный в настоящее время: гидрокортизон, преднизон/преднизолон, и/или дексаметазон). На практике, пациентов с ВГКН, как правило, лечат супрафизиологическими дозами ГК, которые являются токсичными и неэффективными у многих пациентов подросткового возраста. В данной популяции ГК связаны с несколькими хорошо описанными краткосрочной и долгосрочной токсичностью, включая: замедление роста, увеличение веса, гипертонию, гипергликемию, гиперлипидемию и синдром Кушингоида.

[0173] Целью лечения данной популяции пациентов Соединением 1 является сокращение (или нормализация) ключевых гормональных критериев эффективности, которые могли бы позволить снижение потребности замены ГК, что будет способствовать улучшению клинических результатов, представляющих интерес, в том числе скорости роста. Ожидается, что совершенствование гормональных критериев эффективности в данной популяции также задержит преждевременное половое созревания и созревание костей, в конечном счете, приводя к повышению роста у подростков с ВГКН.

Критерии Эффективности

Первичные Критерии Эффективности:

1. Оценить безопасность Соединения 1 у субъектов подросткового возраста с ВГКН.

Вторичные Критерии Эффективности:

2. Оценить дозу (дозы) Соединения 1, которая вызывает изменения в ключевой фармакодинамике биомаркеров в крови у субъектов подросткового возраста с ВГКН.
3. Исследовать влияние Соединения 1 на качество жизни у субъектов подросткового возраста с ВГКН.
4. Определить фармакокинетику Соединения 1 у субъектов подросткового возраста с ВГКН.
5. Исследовать возможные связи между фармакодинамикой и фармакокинетикой у субъектов подросткового возраста с ВГКН.

Поисковой

6. Исследовать дозу (дозы) Соединения 1, которая вызывает изменения в поисковой фармакодинамике биомаркеров в крови и моче у субъектов подросткового возраста с ВГКН.

Критерии Пригодности

Критерии Включения:

- Субъекты мужского и женского пола возрастом от 12 до 17 лет включительно
- Документированный диагноз классической ВГКН из-за дефицита 21-гидроксилазы
- Повышенный 17-ОНР при скрининге
- На стабильном режиме замены глюкокортикоидов в течение как минимум 30 дней

Критерии Исключения:

- Клинически значимое неустойчивое состояние, болезнь или хроническое заболевание
- Клинически значимое психическое расстройство.
- Клинически значимое абнормальное лабораторное заключение или оценка
- История двусторонней адреналэктомии или гипопитуитаризма

- Беременные или кормящие женщины
- Использование любого другого исследуемого препарата в течение 30 дней
- Неспособность понять и соблюдать процедуры исследования, понять риски, и/или нежелание предоставить письменное информированное согласие.

Пример 7: Клинические исследования Фазы 3

[0174] Ниже представлено 24-недельное, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование Соединения 1 для лечения классической ВГКН. После обследования пациенты, удовлетворяющие критериям, будут включены в 24-недельный период лечения с последующим 4-недельным периодом последующего наблюдения.

[0175] Субъекты в данном исследовании будут рандомизированы в соотношении 1:1 для получения либо Соединения 1 или соответствующего плацебо в течение вплоть до 24 недель. Соединение 1 или плацебо будут вводить в виде пероральной суточной дозы. Пациенты будут возвращаться примерно раз в месяц для посещения для исследований. Последующее амбулаторное посещение произойдет через 30 дней после введения последней дозы. Изначально планировалось, что будет включено до около 150 пациентов.

[0176] В соответствии с дизайном исследования Фазы 2, клиническое исследование Фазы 3 будет стремиться к включению пациентов с недостаточно контролируемой ВГКН, несмотря на существующий режим глюкокортикоидов (ГК) (включая любой режим, доступный в настоящее время: гидрокортизон, преднизон/преднизолон, и/или дексаметазон). На практике, пациентов с ВГКН, как правило, лечат супрафизиологическими дозами ГК, которые являются токсичными и неэффективными у большинства пациентов. ГК связаны с несколькими хорошо описанными краткосрочной и долгосрочной токсичностью у взрослых, включая: чрезмерное увеличение веса, гипертонию, гипергликемию, гиперлипидемию и синдром Кушингоида. Схема Исследования:

- Тип Исследования: Интервенционный
- Основная Цель: Обработка
- Фаза Исследования: Фаза 3
- Интервенционная Модель Исследования: Рандомизированное контролируемое исследование

- Размещение: Рандомизированное
- Зачисление: 150 [Ожидаемое количество]

Критерии Эффективности

Первичные Критерии Эффективности:

1. Оценить эффективность Соединения 1 в снижении А4 и 17-ОНР у больных с ВГКН.

Вторичные Критерии Эффективности:

2. Оценить эффективность Соединения 1 у пациентов с ВГКН с точки зрения замены ключевых гормонов.
3. Оценить эффективность Соединения 1 в улучшении качества жизни и/или настроения у пациентов с ВГКН.
4. Оценить эффективность Соединения 1 в улучшении гиперандрогенных симптомов у пациентов с ВГКН.
5. Оценить эффективность Соединения 1 в улучшении метаболических параметров у пациентов с ВГКН.
6. Оценить безопасность Соединения 1 у пациентов с ВГКН.

Пригодность

- Минимальный возраст: 16 лет
- Максимальный возраст:
- Пол: Все
- Гендерный: №
- Допускаются здоровые добровольцы: №
- Критерии: Включение

Критерии

Критерии Включения:

- пациенты мужского и женского пола в возрасте 16 лет или старше.
- Документированный диагноз классической ВГКН из-за дефицита 21-гидроксилазы
- Повышенный 17-ОНР
- На стабильном режиме замены глюкокортикоидов в течение как минимум 30 дней

Критерии Исключения:

- Клинически значимое неустойчивое состояние, болезнь или хроническое заболевание
- Клинически значимое психическое расстройство.
- Клинически значимое абнормальное лабораторное заключение или оценка
- История двусторонней адреналэктомии или гипопитуитаризма
- Беременные или кормящие женщины
- Использование любого другого исследуемого препарата в течение 30 дней
- Неспособность понять и соблюдать процедуры исследования, понять риски, и/или нежелание предоставить письменное информированное согласие.

Пример 8: ОРИ Фазы 3 и исследования стероидсбережения

[0177] По завершении исследования, описанного в Примере 7, подходящим пациентам затем будет предложена возможность включиться в расширенное открытое исследование продолжительностью вплоть до 1 года. Открытое исследование позволит всем подходящим пациентам получать исследуемый препарат во время их участия в программе Фазы 3. Пациенты будут проходить оценку исследования каждые 1-3 месяца во время открытой фазы и будут оцениваться для долгосрочной безопасности и эффективности (включая гормональные конечные критерии оценки и долгосрочные клинические критерии эффективности, представляющие интерес в данной популяции).

[0178]

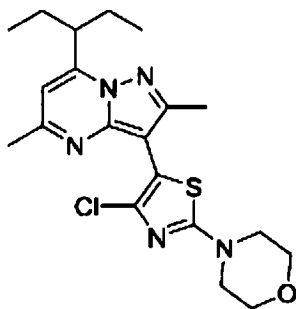
[0179] Дальнейшее исследование может стремиться к включению пациентов с недостаточно контролируемой ВГКН, несмотря на существующий режим глюкокортикоидов (ГК) (включая любой режим, доступный в настоящее время: гидрокортизон, преднизон/преднизолон, и/или дексаметазон). Таких пациентов с ВГКН, как правило, лечат супрафизиологическими дозами ГК, которые являются токсичными и неэффективными у большинства пациентов. ГК связаны с несколькими хорошо описанными краткосрочной и долгосрочной токсичностью у взрослых, включая: чрезмерное увеличение веса, гипертонию, гипергликемию, гиперлипидемию и Кушингоид.

[0180] После периода лечения (например, 12 недель), в течение которого доза ГК будет поддерживаться стабильной, пациентам в данном исследовании, будут постепенно уменьшать дозу ГК от супрафизиологической дозы до более низкой дозы на уровне или близко к дозе, эквивалентной физиологической дозе ГК.

[0181] В то время как предпочтительные варианты реализации данного изобретения были показаны и описаны в данном документе, специалисту в данной области техники будет очевидно, что такие варианты осуществления приведены в только качестве примера. Многочисленные варианты, изменения и замены будут очевидны специалистам в данной области техники без отступления от сущности данного изобретения. Следует понимать, что различные альтернативы вариантам реализации изобретения, описанные в данном документе, могут быть использованы в практической реализации данного изобретения. Предполагается, что следующая формула изобретения определяет объем данного изобретения, и что способы и структуры в пределах объема данной формулы и их эквиваленты охватываются ею.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения врожденной гиперплазии коры надпочечников (ВГКН) у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение фармацевтической композиции, содержащей Соединение 1:



; или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, где Соединение 1 вводят при дозе от около 50 мг в сутки до около 1600 мг в сутки.

2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что Соединение 1, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, вводят при дозе от около 50 мг в сутки до около 1200 мг в сутки.

3. Способ по пп. 1-2, отличающийся тем, что Соединение 1, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, вводят при дозе от около 50 мг в сутки до около 1000 мг в сутки.

4. Способ по любому из пп. 1-3, отличающийся тем, что Соединение 1, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, вводят при дозе от около 50 мг в сутки до около 800 мг в сутки.

5. Способ по любому из пп. 1-4, отличающийся тем, что Соединение 1, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, вводят при дозе от около 100 мг в сутки до около 600 мг в сутки.

6. Способ по любому из пп. 1-5, отличающийся тем, что Соединение 1, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, вводят при дозе от около 200 мг в сутки до 400 мг в сутки.

7. Способ по любому из пп. 1-6, отличающийся тем, что Соединение 1, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, вводят при дозе около 200 мг в сутки.

8. Способ по любому из пп. 1-7, отличающийся тем, что Соединение 1, или его фармацевтически приемлемая соль или сольват находится в форме микрочастиц.
9. Способ по п. 8, отличающийся тем, что средний размер микрочастиц составляет от около 1 мкм до около 20 мкм.
10. Способ по пп. 8-9, отличающийся тем, что средний размер микрочастиц составляет от около 5 мкм до около 15 мкм.
11. Способ по любому из пп. 8-10, отличающийся тем, что средний размер микрочастиц составляет менее чем около 10 мкм.
12. Способ по любому из пп. 1-11, отличающийся тем, что указанная фармацевтическая композиция находится в форме капсулы или таблетки.
13. Способ по любому из пп. 1-12, отличающийся тем, что указанная фармацевтическая композиция находится в форме капсулы.
14. Способ по п. 13, отличающийся тем, что указанная капсула представляет собой твердую желатиновую капсулу.
15. Способ по п. 13, отличающийся тем, что указанная капсула представляет собой мягкую желатиновую капсулу.
16. Способ по любому из пп. 13-15, отличающийся тем, что капсулу формируют с применением материалов, выбранных из группы, состоящей из природного желатина, синтетического желатина, пектина, казеина, коллагена, белка, модифицированного крахмала, поливинилпирролидона, акриловых полимеров, производных целлюлозы и любых их комбинаций.
17. Способ по любому из пп. 13-16, отличающийся тем, что указанная фармацевтическая композиция не содержит дополнительных вспомогательных веществ.
18. Способ по любому из пп. 13-16, где указанная фармацевтическая композиция дополнительно содержит одно или более фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.
19. Способ по любому из пп. 1-12, отличающийся тем, что указанная фармацевтическая композиция находится в форме таблетки.

20. Способ по п. 19, отличающийся тем, что указанная фармацевтическая композиция дополнительно содержит одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.
21. Способ по любому из пп. 1-20, отличающийся тем, что указанная фармацевтическая композиция содержит от около 1 мг до около 500 мг Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.
22. Способ по любому из пп. 1-21, отличающийся тем, что указанная фармацевтическая композиция содержит от около 5 мг до около 500 мг Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.
23. Способ по любому из пп. 1-22, отличающийся тем, что указанная фармацевтическая композиция содержит от около 10 мг до около 500 мг Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.
24. Способ по любому из пп. 1-23, отличающийся тем, что указанная фармацевтическая композиция содержит от около 10 мг до около 300 мг Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.
25. Способ по любому из пп. 1-24, отличающийся тем, что указанная фармацевтическая композиция содержит от около 10 мг до около 100 мг Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.
26. Способ по любому из пп. 1-23, отличающийся тем, что указанная фармацевтическая композиция содержит от около 50 мг до около 500 мг Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.
27. Способ по любому из пп. 1-23, отличающийся тем, что указанная фармацевтическая композиция содержит от около 100 мг до около 400 мг Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.
28. Способ по любому из пп. 1-24, отличающийся тем, что указанная фармацевтическая композиция содержит от около 100 мг до около 300 мг Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.
29. Способ по любому из пп. 1-24, отличающийся тем, что указанная фармацевтическая композиция содержит от около 150 мг до около 250 мг Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

30. Способ по любому из пп. 1-23, отличающийся тем, что указанная фармацевтическая композиция содержит около 400 мг Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.
31. Способ по любому из пп. 1-24, отличающийся тем, что указанная фармацевтическая композиция содержит около 300 мг Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.
32. Способ по любому из пп. 1-24, отличающийся тем, что указанная фармацевтическая композиция содержит около 250 мг Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.
33. Способ по любому из пп. 1-24, отличающийся тем, что указанная фармацевтическая композиция содержит около 200 мг Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.
34. Способ по любому из пп. 1-24, отличающийся тем, что указанная фармацевтическая композиция содержит около 150 мг Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.
35. Способ по любому из пп. 1-25, отличающийся тем, что указанная фармацевтическая композиция содержит около 100 мг Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.
36. Способ по любому из пп. 1-25, отличающийся тем, что указанная фармацевтическая композиция содержит около 80 мг Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.
37. Способ по любому из пп. 1-25, отличающийся тем, что указанная фармацевтическая композиция содержит около 60 мг Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.
38. Способ по любому из пп. 1-25, отличающийся тем, что указанная фармацевтическая композиция содержит около 50 мг Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.
39. Способ по любому из пп. 1-25, отличающийся тем, что указанная фармацевтическая композиция содержит около 30 мг Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

40. Способ по любому из пп. 1-39, отличающийся тем, что указанная фармацевтическая композиция обеспечивает $T_{\max}$ Соединения 1 у субъекта от около 2 до около 6 часов.
41. Способ по любому из пп. 1-40, отличающийся тем, что указанная фармацевтическая композиция обеспечивает $T_{\max}$ Соединения 1 у субъекта от около 3 до около 5 часов.
42. Способ по любому из пп. 1-40, отличающийся тем, что указанная фармацевтическая композиция обеспечивает $T_{\max}$ Соединения 1 у субъекта около 6 часов.
43. Способ по любому из пп. 1-41, отличающийся тем, что указанная фармацевтическая композиция обеспечивает $T_{\max}$ Соединения 1 у субъекта около 5 часов.
44. Способ по любому из пп. 1-41, отличающийся тем, что указанная фармацевтическая композиция обеспечивает $T_{\max}$ Соединения 1 у субъекта около 4 часов.
45. Способ по любому из пп. 1-41, отличающийся тем, что указанная фармацевтическая композиция обеспечивает $T_{\max}$ Соединения 1 у субъекта около 3 часов.
46. Способ по любому из пп. 1-45, отличающийся тем, что указанную фармацевтическую композицию вводят после еды.
47. Способ по любому из пп. 1-45, отличающийся тем, что указанную фармацевтическую композицию вводят натощак.
48. Способ по любому из пп. 1-47, отличающийся тем, что указанную фармацевтическую композицию вводят один раз в сутки.
49. Способ по любому из пп. 1-47, отличающийся тем, что указанную фармацевтическую композицию вводят два раза в сутки.
50. Способ по любому из пп. 1-47, отличающийся тем, что указанную фармацевтическую композицию вводят три раза в сутки.
51. Способ по любому из пп. 1-50, дополнительно включающий введение глюкокортикоида.
52. Способ по п. 51, отличающийся тем, что количество вводимого глюкокортикоида уменьшают по сравнению со способом, не включающим введение Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

53. Способ по п. 52, отличающийся тем, что количество вводимого глюкокортикоида уменьшается от супрафизиологического количества до физиологического количества.
54. Способ по п. 52, отличающийся тем, что количество глюкокортикоида уменьшают на около 5%, около 10%, около 15%, около 20%, около 25%, около 30%, около 35%, около 40%, около 45%, около 50%, около 55%, или около 60%.
55. Способ по любому из пп. 52-54, отличающийся тем, что указанные симптомы, связанные с высокой дозой глюкокортикоидной терапии, уменьшаются.
56. Способ по п. 55, отличающийся тем, что указанные симптомы, связанные с глюкокортикоидной терапией высоких доз, представляют собой ожирение, резистентность к инсулину, метаболические нарушения, гипертонию, сердечно-сосудистые заболевания или остеопороз.
57. Способ по любому из пп. 51-56, отличающийся тем, что указанный глюкокортикоид представляет собой беклометазон, бетаметазон, будесонид, кортизон, дексаметазон, гидрокортизон, метилпреднизолон, преднизолон, преднизон, или триамцинолон.
58. Способ по любому из пп. 51-57, отличающийся тем, что указанный глюкокортикоид представляет собой гидрокортизон.
59. Способ по п. 58, отличающийся тем, что указанный гидрокортизон вводят в дозе менее чем около 15 мг/сутки.
60. Способ по пп. 58-59, отличающийся тем, что указанный гидрокортизон вводят в дозе менее чем около 10 мг/сутки.
61. Способ по любому из пп. 58-60, отличающийся тем, что указанный гидрокортизон вводят в дозе менее чем около 5 мг/сутки.
62. Способ по любому из пп. 51-61, отличающийся тем, что Соединение 1, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и указанный глюкокортикоид вводят одновременно.
63. Способ по любому из пп. 51-62, отличающийся тем, что Соединение 1, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и указанный глюкокортикоид вводят последовательно.

64. Способ по любому из пп. 51-62, отличающийся тем, что Соединение 1, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и указанный глюкокортикоид вводят последовательно в течение 24 часов.
65. Способ по любому из пп. 51-62, отличающийся тем, что Соединение 1, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и указанный глюкокортикоид вводят последовательно в течение 8 часов.
66. Способ по любому из пп. 51-62, отличающийся тем, что Соединение 1, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и указанный глюкокортикоид вводят последовательно в течение 2 часов.
67. Способ по любому из пп. 51-62, отличающийся тем, что Соединение 1, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и указанный глюкокортикоид вводят последовательно в течение 30 минут.
68. Способ по любому из пп. 1-67, дополнительно включающий введение минералокортикоида.
69. Способ по п. 68, отличающийся тем, что указанный минералокортикоид представляет собой флудрокортизон.
70. Способ по любому из пп. 1-69, отличающийся тем, что указанную фармацевтическую композицию вводят перед сном.
71. Способ по любому из пп. 1-70, отличающийся тем, что указанную фармацевтическую композицию вводят за менее чем около 4 часов до сна.
72. Способ по любому из пп. 1-70, отличающийся тем, что указанную фармацевтическую композицию вводят за менее чем около 2 часов до сна.
73. Способ по любому из пп. 1-70, отличающийся тем, что указанную фармацевтическую композицию вводят за менее чем около 30 минут до сна.
74. Способ по любому из пп. 1-70, отличающийся тем, что указанную фармацевтическую композицию вводят вечером.
75. Способ по любому из пп. 1-70, отличающийся тем, что указанную фармацевтическую композицию вводят в около 10 часов ночи.

76. Способ по любому из пп. 1-70, отличающийся тем, что данную фармацевтическую композицию вводят во время или до ожидаемого циркадного высвобождения адренокортикотропного гормона (АКТГ).

77. Способ по любому из пп. 1-70, отличающийся тем, что данную фармацевтическую композицию вводят за 3-4 часа до ожидаемого циркадного высвобождения адренокортикотропного гормона (АКТГ).

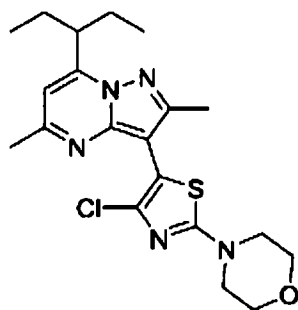
78. Способ по любому из пп. 1-77, отличающийся тем, что ВГКН представляет собой классическую ВГКН.

79. Способ по любому из пп. 1-77, отличающийся тем, что ВГКН представляет собой неклассическую ВГКН.

80. Способ лечения врожденной гиперплазии коры надпочечников (ВГКН) у субъекта, нуждающегося в этом, включающий:

(iv) измерение уровня гормона у субъекта, нуждающегося в этом;

(v) введение Соединения 1:



; или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

(vi) повторение стадий (i) и (ii) пока уровень гормона не достигнет предварительно определенного диапазона, с последующей поддерживающей терапией ежедневного дозирования Соединения 1.

81. Способ по п. 80, отличающийся тем, что указанный гормон представляет собой 17 α -гидроксипрогестерон (17-ОНР), адренокортикотропный гормон (АКТГ), тестостерон, или андростендион.

82. Способ по п. 81, отличающийся тем, что указанный гормон представляет собой 17-ОНР, и заранее определенный диапазон составляет от около 200 нг/дл до около 400 нг/дл.

83. Способ по п. 81, отличающийся тем, что указанный гормон представляет собой АКТГ, и заранее определенный диапазон составляет менее чем около 100 пг/мл.
84. Способ по п. 81, отличающийся тем, что указанный гормон представляет собой тестостерон, и заранее определенный диапазон составляет от около 14 нг/дл до около 76 нг/дл.
85. Способ по п. 81, отличающийся тем, что указанный гормон представляет собой андростендион, и заранее определенный диапазон составляет от около 30 нг/дл до около 150 нг/дл у мужчин.
86. Способ по п. 81, отличающийся тем, что указанный гормон представляет собой андростендион, и заранее определенный диапазон составляет от около 40 нг/дл до около 200 нг/дл у женщин.
87. Способ по любому из пп. 80-86, отличающийся тем, что Соединение 1, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, вводят при дозе от около 200 мг в сутки до около 1600 мг в сутки.
88. Способ по любому из пп. 80-87, отличающийся тем, что Соединение 1, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, вводят при дозе от около 200 мг в сутки до около 1200 мг в сутки.
89. Способ по любому из пп. 80-88, отличающийся тем, что Соединение 1, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, вводят при дозе от около 200 мг в сутки до около 1000 мг в сутки.
90. Способ по любому из пп. 80-89, отличающийся тем, что Соединение 1, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, вводят при дозе от около 200 мг в сутки до около 800 мг в сутки.
91. Способ по любому из пп. 80-90, отличающийся тем, что Соединение 1, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, вводят при дозе от около 200 мг в сутки до около 600 мг в сутки.
92. Способ по любому из пп. 80-91, отличающийся тем, что Соединение 1, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, вводят при дозе от около 200 мг в сутки до 400 мг в сутки.

93. Способ по любому из пп. 80-92, отличающийся тем, что Соединение 1, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, вводят при дозе около 200 мг в сутки.
94. Способ по любому из пп. 80-86, отличающийся тем, что Соединение 1, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, вводят при дозе от около 50 мг в сутки до около 1600 мг в сутки.
95. Способ по п. 94, отличающийся тем, что Соединение 1, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, вводят при дозе от около 50 мг в сутки до около 1200 мг в сутки.
96. Способ по пп. 94-95, отличающийся тем, что Соединение 1, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, вводят при дозе от около 50 мг в сутки до около 1000 мг в сутки.
97. Способ по любому из пп. 94-96, отличающийся тем, что Соединение 1, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, вводят при дозе от около 50 мг в сутки до около 800 мг в сутки.
98. Способ по любому из пп. 94-97, отличающийся тем, что Соединение 1, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, вводят при дозе от около 50 мг в сутки до около 600 мг в сутки.
99. Способ по любому из пп. 94-98, отличающийся тем, что Соединение 1, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, вводят при дозе от около 50 мг в сутки до 400 мг в сутки.
100. Способ по любому из пп. 94-99, отличающийся тем, что Соединение 1, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, вводят при дозе от 50 мг в сутки до 200 мг в сутки.
101. Способ по любому из пп. 94-99, отличающийся тем, что Соединение 1, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, вводят при дозе около 50 мг в сутки.
102. Способ по любому из пп. 80-101, отличающийся тем, что Соединение 1, или его фармацевтически приемлемая соль или сольват находится в форме микрочастиц.
103. Способ по п. 102, отличающийся тем, что средний размер микрочастиц составляет от около 1 мкм до около 20 мкм.

104. Способ по пп. 102-103, отличающийся тем, что средний размер микрочастиц составляет от около 5 мкм до около 15 мкм.
105. Способ по любому из пп. 102-104, отличающийся тем, что средний размер микрочастиц составляет менее чем около 10 мкм.
106. Способ по любому из пп. 80-105, отличающийся тем, что Соединение 1 составлено в фармацевтической композиции в форме капсулы или таблетки.
107. Способ по п. 106, отличающийся тем, что указанная фармацевтическая композиция находится в форме капсулы.
108. Способ по п. 107, отличающаяся тем, что указанная капсула представляет собой твердую желатиновую капсулу.
109. Способ по п. 107, отличающаяся тем, что указанная капсула представляет собой мягкую желатиновую капсулу.
110. Способ по любому из пп. 106-109, отличающийся тем, что капсулу формируют с применением материалов, выбранных из группы, состоящей из природного желатина, синтетического желатина, пектина, казеина, коллагена, белка, модифицированного крахмала, поливинилпирролидона, акриловых полимеров, производных целлюлозы и любых их комбинаций.
111. Способ по любому из пп. 106-110, отличающийся тем, что указанная фармацевтическая композиция не содержит дополнительных вспомогательных веществ.
112. Способ по любому из пп. 106-110, где указанная фармацевтическая композиция дополнительно содержит одно или более фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.
113. Способ по п. 106, отличающийся тем, что указанная фармацевтическая композиция находится в форме таблетки.
114. Способ по п. 113, где указанная фармацевтическая композиция дополнительно содержит одно или более фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.
115. Способ по любому из пп. 106-114, отличающийся тем, что указанная фармацевтическая композиция содержит от около 1 мг до около 500 мг Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

116. Способ по любому из пп. 106-115, отличающийся тем, что указанная фармацевтическая композиция содержит от около 5 мг до около 500 мг Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

117. Способ по любому из пп. 106-116, отличающийся тем, что указанная фармацевтическая композиция содержит от около 10 мг до около 500 мг Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

118. Способ по любому из пп. 106-117, отличающийся тем, что указанная фармацевтическая композиция содержит от около 10 мг до около 300 мг Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

119. Способ по любому из пп. 106-118, отличающийся тем, что указанная фармацевтическая композиция содержит от около 10 мг до около 100 мг Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

120. Способ по любому из пп. 106-117, отличающийся тем, что указанная фармацевтическая композиция содержит от около 50 мг до около 500 мг Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

121. Способ по любому из пп. 106-117, отличающийся тем, что указанная фармацевтическая композиция содержит от около 100 мг до около 400 мг Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

122. Способ по любому из пп. 106-118, отличающийся тем, что указанная фармацевтическая композиция содержит от около 100 мг до около 300 мг Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

123. Способ по любому из пп. 106-118, отличающийся тем, что указанная фармацевтическая композиция содержит от около 150 мг до около 250 мг Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

124. Способ по любому из пп. 106-117, отличающийся тем, что указанная фармацевтическая композиция содержит около 400 мг Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

125. Способ по любому из пп. 106-118, отличающийся тем, что указанная фармацевтическая композиция содержит около 300 мг Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

126. Способ по любому из пп. 106-118, отличающийся тем, что указанная фармацевтическая композиция содержит около 250 мг Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

127. Способ по любому из пп. 106-118, отличающийся тем, что указанная фармацевтическая композиция содержит около 200 мг Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

128. Способ по любому из пп. 106-118, отличающийся тем, что указанная фармацевтическая композиция содержит около 150 мг Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

129. Способ по любому из пп. 106-118, отличающийся тем, что указанная фармацевтическая композиция содержит около 100 мг Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

130. Способ по любому из пп. 106-118, отличающийся тем, что указанная фармацевтическая композиция содержит около 80 мг Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

131. Способ по любому из пп. 106-118, отличающийся тем, что указанная фармацевтическая композиция содержит около 60 мг Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

132. Способ по любому из пп. 106-118, отличающийся тем, что указанная фармацевтическая композиция содержит около 50 мг Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

133. Способ по любому из пп. 106-118, отличающийся тем, что указанная фармацевтическая композиция содержит около 30 мг Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

134. Способ по любому из пп. 106-133, отличающийся тем, что указанная фармацевтическая композиция обеспечивает $T_{\max}$ Соединения 1 у субъекта от около 2 до около 6 часов.

135. Способ по любому из пп. 106-118, отличающийся тем, что указанная фармацевтическая композиция обеспечивает $T_{\max}$ Соединения 1 у субъекта от около 3 до около 5 часов.

136. Способ по любому из пп. 106-118, отличающийся тем, что указанная фармацевтическая композиция обеспечивает $T_{\max}$ Соединения 1 у субъекта около 6 часов.
137. Способ по любому из пп. 106-135, отличающийся тем, что указанная фармацевтическая композиция обеспечивает $T_{\max}$ Соединения 1 у субъекта около 5 часов.
138. Способ по любому из пп. 106-135, отличающийся тем, что указанная фармацевтическая композиция обеспечивает $T_{\max}$ Соединения 1 у субъекта около 4 часов.
139. Способ по любому из пп. 106-135, отличающийся тем, что указанная фармацевтическая композиция обеспечивает $T_{\max}$ Соединения 1 у субъекта около 3 часов.
140. Способ по любому из пп. 106-139, отличающийся тем, что указанную фармацевтическую композицию вводят после еды.
141. Способ по любому из пп. 106-140, отличающийся тем, что указанную фармацевтическую композицию вводят натощак.
142. Способ по любому из пп. 106-141, отличающийся тем, что указанную фармацевтическую композицию вводят один раз в сутки.
143. Способ по любому из пп. 106-141, отличающийся тем, что указанную фармацевтическую композицию вводят два раза в сутки.
144. Способ по любому из пп. 106-141, отличающийся тем, что указанную фармацевтическую композицию вводят три раза в сутки.
145. Способ по любому из пп. 80-144, дополнительно включающий введение глюкокортикоида.
146. Способ по п. 145, отличающийся тем, что количество вводимого глюкокортикоида уменьшают по сравнению со способом, не включающим введение Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.
147. Способ по п. 145, отличающийся тем, что количество вводимого глюкокортикоида уменьшается от супрафизиологического количества до физиологического количества.
148. Способ по п. 145, отличающийся тем, что количество глюкокортикоида уменьшают на около 5%, около 10%, около 15%, около 20%, около 25%, около 30%, около 35%, около 40%, около 45%, около 50%, около 55%, или около 60%.

149. Способ по любому из пп. 145-148, отличающийся тем, что указанные симптомы, связанные с высокой дозой глюкокортикоидной терапии уменьшаются.
150. Способ по п. 149, отличающийся тем, что указанные симптомы, связанные с глюкокортикоидной терапией высоких доз, представляют собой ожирение, резистентность к инсулину, метаболические нарушения, гипертонию, сердечно-сосудистые заболевания или остеопороз.
151. Способ по любому из пп. 145-150, отличающийся тем, что указанный глюкокортикоид представляет собой беклометазон, бетаметазон, будесонид, кортизон, дексаметазон, гидрокортизон, метилпреднизолон, преднизолон, преднизон, или триамцинолон.
152. Способ по любому из пп. 145-151, отличающийся тем, что указанный глюкокортикоид представляет собой гидрокортизон.
153. Способ по п. 152, отличающийся тем, что указанный гидрокортизон вводят в дозе менее чем около 15 мг/сутки.
154. Способ по пп. 152 или 153, отличающийся тем, что указанный гидрокортизон вводят в дозе менее чем около 10 мг/сутки.
155. Способ по любому из пп. 152-154, отличающийся тем, что указанный гидрокортизон вводят в дозе менее чем около 5 мг/сутки.
156. Способ по любому из пп. 152-155, отличающийся тем, что Соединение 1, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и указанный глюкокортикоид вводят одновременно.
157. Способ по любому из пп. 152-155, отличающийся тем, что Соединение 1, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и указанный глюкокортикоид вводят последовательно.
158. Способ по любому из пп. 152-155, отличающийся тем, что Соединение 1, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и указанный глюкокортикоид вводят последовательно в течение 24 часов.

159. Способ по любому из пп. 152-155, отличающийся тем, что Соединение 1, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и указанный глюкокортикоид вводят последовательно в течение 8 часов.

160. Способ по любому из пп. 152-155, отличающийся тем, что Соединение 1, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и указанный глюкокортикоид вводят последовательно в течение 2 часов.

161. Способ по любому из пп. 152-155, отличающийся тем, что Соединение 1, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и указанный глюкокортикоид вводят последовательно в течение 30 минут.

162. Способ по любому из пп. 80-161, дополнительно включающий введение минералокортикоида.

163. Способ по п. 162, отличающийся тем, что указанный минералокортикоид представляет собой флудрокортизон.

164. Способ по любому из пп. 80-163, отличающийся тем, что Соединение 1, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват вводят перед сном.

165. Способ по любому из пп. 80-163, отличающийся тем, что Соединение 1, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват вводят за менее чем около 4 часов до сна.

166. Способ по любому из пп. 80-163, отличающийся тем, что Соединение 1, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват вводят за менее чем около 2 часов до сна.

167. Способ по любому из пп. 80-163, отличающийся тем, что Соединение 1, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват вводят за менее чем около 30 минут до сна.

168. Способ по любому из пп. 80-163, отличающийся тем, что Соединение 1, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват вводят вечером.

169. Способ по любому из пп. 80-163, отличающийся тем, что Соединение 1, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват вводят в 10 часов ночи.

170. Способ по любому из пп. 80-163, отличающийся тем, что Соединение 1, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват вводят во время или до ожидаемого циркадного высвобождения адренокортикотропного гормона (АКТГ).

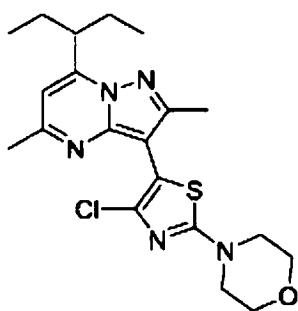
171. Способ по любому из пп. 80-163, отличающийся тем, что Соединение 1, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват вводят за 3-4 часа до ожидаемого циркадного высвобождения адренокортикотропного гормона (АКТГ).

172. Способ по любому из пп. 80-171, отличающийся тем, что ВГКН представляет собой классическую ВГКН.

173. Способ по любому из пп. 80-171, отличающийся тем, что ВГКН представляет собой неклассическую ВГКН.

174. Способ по любому из пп. 1-173, отличающийся тем, что указанный субъект, нуждающийся в этом, имеет возраст от около 12 лет до около 20 лет.

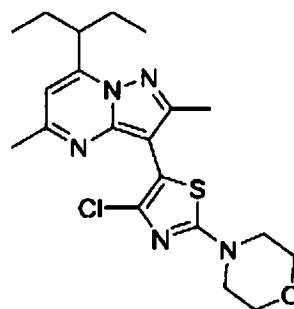
175. Способ улучшения гиперандрогенных симптомов у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение фармацевтической композиции, содержащей Соединение 1



; или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, где Соединение 1 вводят при дозе от около 50 мг в сутки до около 1600 мг в сутки.

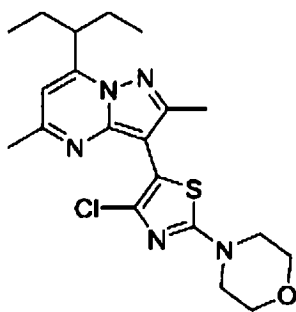
176. Способ по п. 175, отличающийся тем, что указанные гиперандрогенные симптомы выбраны из группы, включающей акне, гирсутизм и алопецию.

177. Способ лечения менструальной нерегулярности, дисфункции овуляции или бесплодия у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение фармацевтической



композиции, содержащей Соединение 1: ; или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, где Соединение 1 вводят при дозе от около 50 мг в сутки до около 1600 мг в сутки.

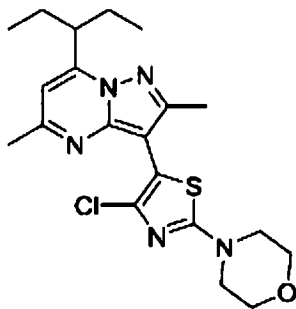
178. Способ улучшения метаболических симптомов у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение фармацевтической композиции, содержащей Соединение 1:



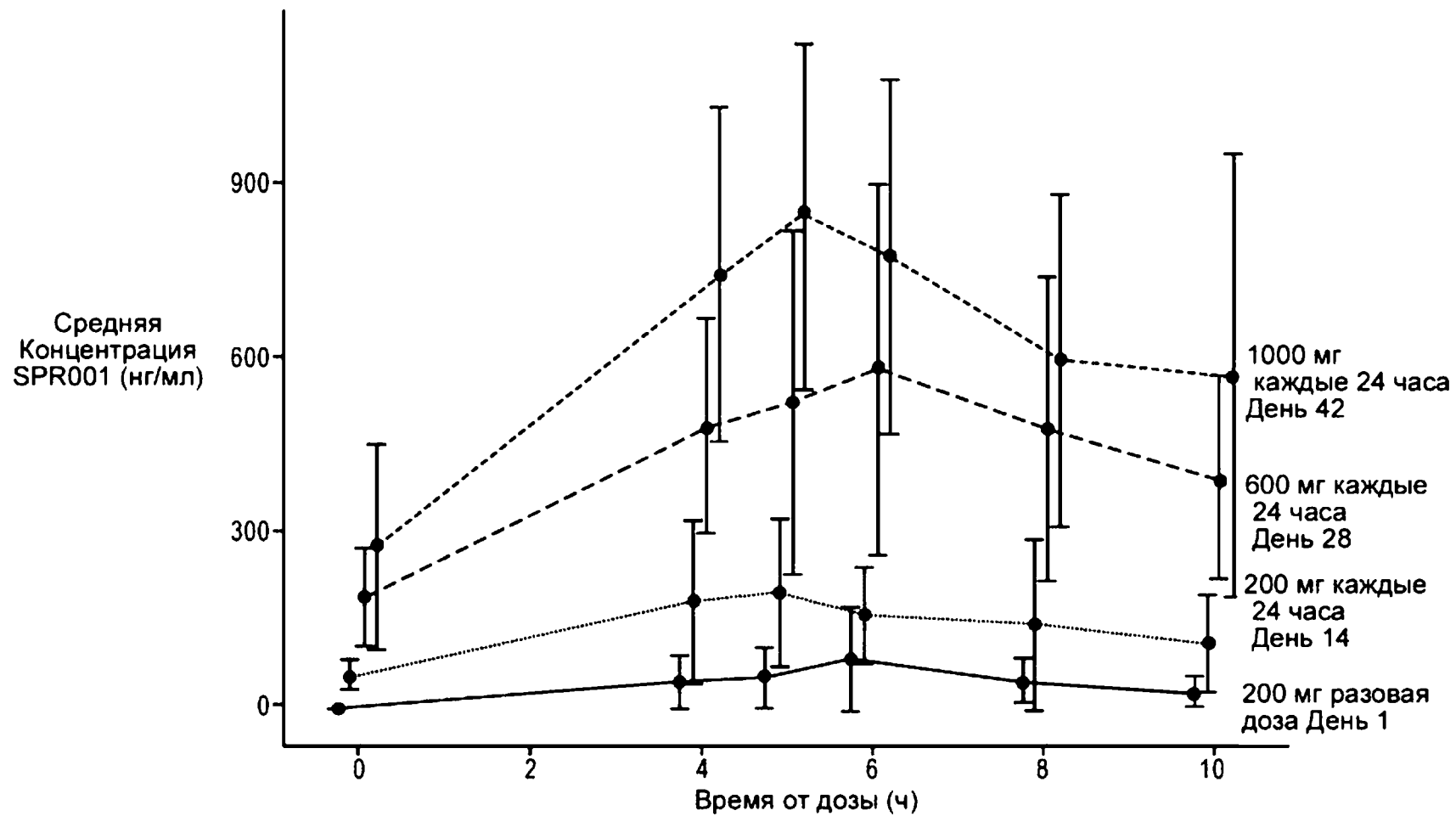
; или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, где Соединение 1 вводят при дозе от около 50 мг в сутки до около 1600 мг в сутки.

179. Способ по п. 178, отличающийся тем, что метаболические симптомы выбраны из группы, включающей массу тела, индекс массы тела, окружность талии, кровяное давление и гликемический контроль.

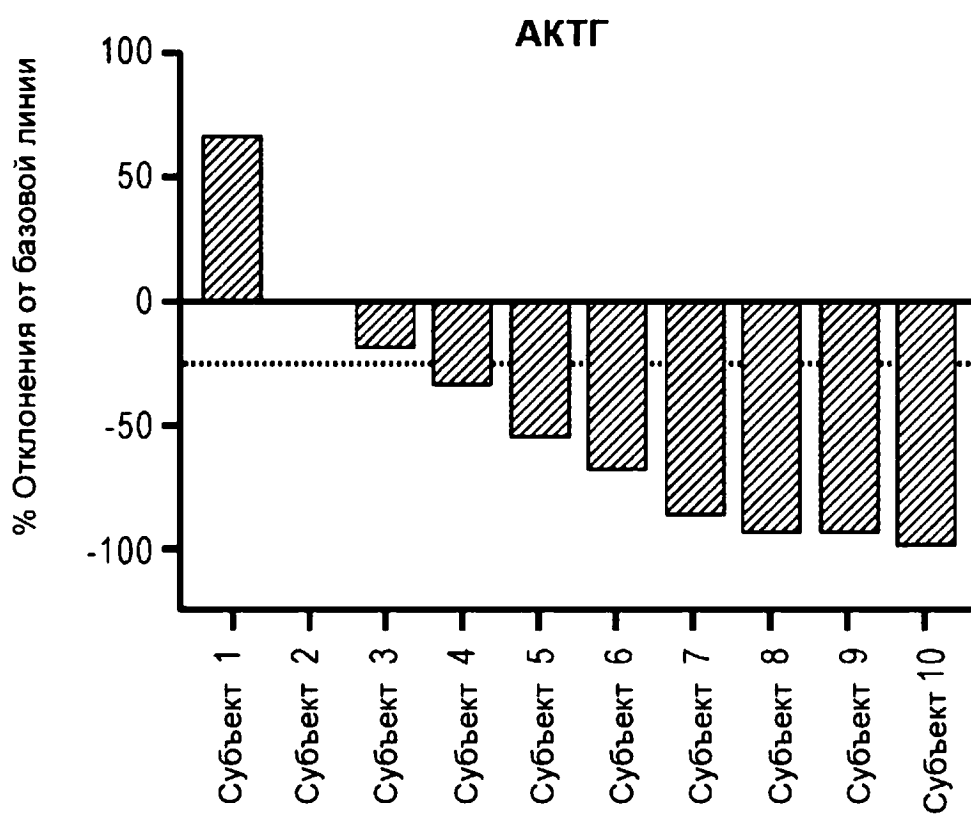
180. Способ улучшения качества жизни у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение фармацевтической композиции, содержащей Соединение 1:



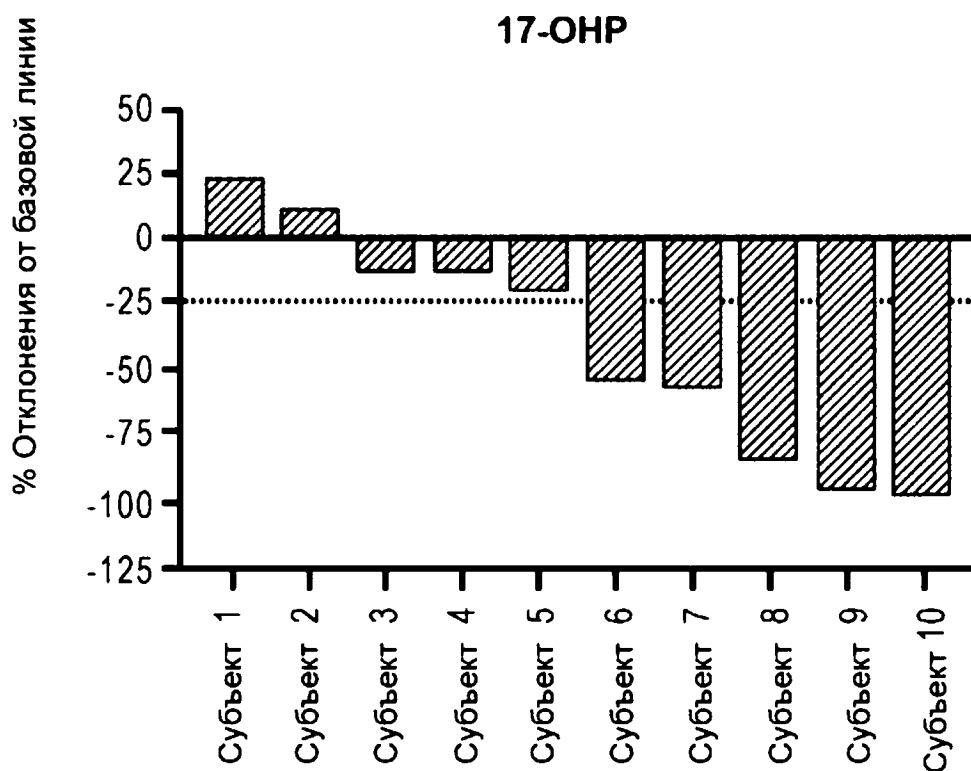
; или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, где Соединение 1 вводят при дозе от около 50 мг в сутки до около 1600 мг в сутки, где лечение приводит к улучшению качества жизни.



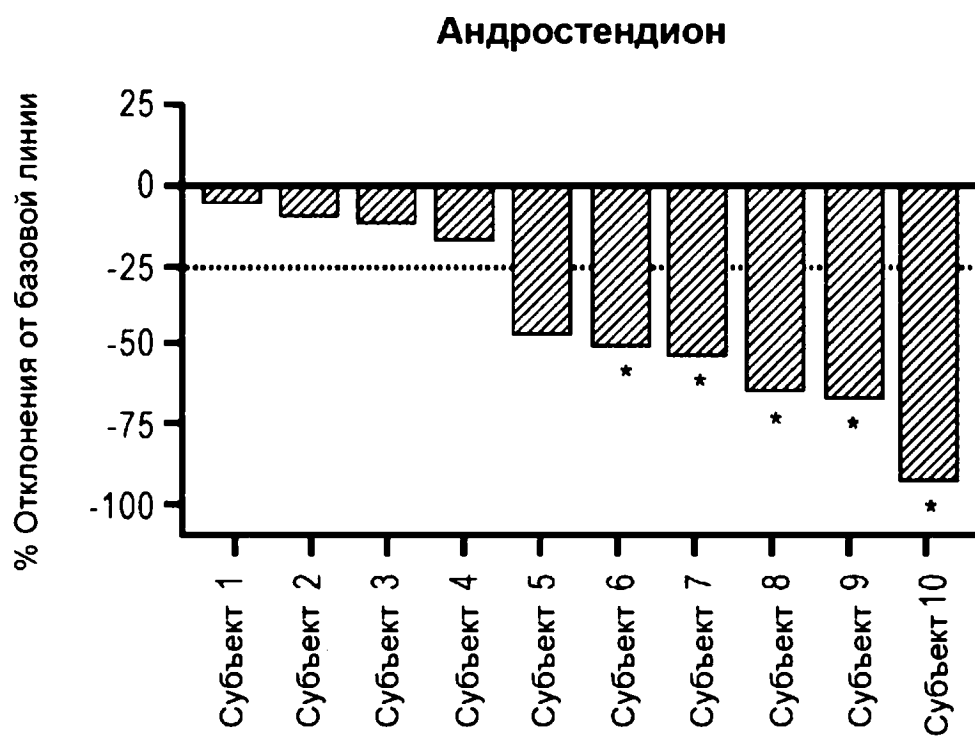
Фиг. 1



Фиг. 2



Фиг. 3



Фиг. 4