

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202092953** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2021.04.12

(51) Int. Cl. *A61K 31/4439* (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2019.06.06

(54) **СПОСОБ ВВЕДЕНИЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИ ЭФФЕКТИВНОГО КОЛИЧЕСТВА 5-
[[4-[2-[5-(1-ГИДРОКСИЭТИЛ)ПИРИДИН-2-ИЛ]ЭТОКСИ]ФЕНИЛ]МЕТИЛ]-1,3-
ТИАЗОЛИДИН-2,4-ДИОНА**

(31) 18382398.8

(32) 2018.06.06

(33) EP

(86) PCT/IB2019/054743

(87) WO 2019/234689 2019.12.12

(71) Заявитель:

**МИНОРИКС ТЕРАПЬЮТИКС С.Л.
(ES)**

(72) Изобретатель:

**Мартинель Педемонте Марк,
Пискуэта Лаланса Мария Пилар,
Пина Лагуна Гильем, Мейа Уве (ES),
Бай Алан (GB)**

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к способам лечения заболевания или нарушения у пациента, включающим введение 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этоксифенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона ("соединение (1)") или его фармацевтически приемлемой соли пациенту, где пациент достигает пороговой концентрации в стационарном состоянии для соединения (1). Настоящее изобретение также относится к способам введения терапевтически эффективного количества соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли пациенту. Соединение (1) представляет собой агонист PPAR-γ, который используют для лечения различных заболеваний и нарушений, включая, но не ограничиваясь ими, неалкогольный стеатогепатит и заболевания центральной нервной системы, например X-сцепленную аденолейкодистрофию, атаксию Фридрейха.

A1

202092953

202092953

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420- 566230EA/019

СПОСОБ ВВЕДЕНИЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИ ЭФФЕКТИВНОГО КОЛИЧЕСТВА 5-[[4-[2-[5-(1-ГИДРОКСИЭТИЛ)ПИРИДИН-2-ИЛ]ЭТОКСИ]ФЕНИЛ]МЕТИЛ]-1,3-ТИАЗОЛИДИН-2,4-ДИОНА

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННУЮ ЗАЯВКУ

Для настоящей заявки испрашивается приоритет по европейской заявке № EP18382398.8, поданной 6 июня 2018 года, полное содержание которой включено в настоящее описание в качестве ссылки.

ОБЛАСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к способам лечения заболевания или нарушения у пациента, включающим введение 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона или его фармацевтически приемлемой соли пациенту, где пациент достигает пороговой концентрации 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона в плазме в стационарном состоянии. Настоящее изобретение также относится к способам введения терапевтически эффективного количества 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона или его фармацевтически приемлемой соли пациенту. 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-дион можно использовать для лечения различных заболеваний и нарушений, включая, но не ограничиваясь ими, неалкогольный стеатогепатит (NASH) и заболевания центральной нервной системы, например, X-сцепленную адренолейкодистрофию (X-ALD), атаксию Фридрейха.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОМУ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-дион (обозначаемый в настоящем описании как "соединение (1)") является метаболитом пиоглитазона, см., например, Sohda et al., Chem. Pharm. Bull. 43(12):2168-2172 (1995); Maeshiba et al., Arzneim.-Forsch/Drug Res. 47(I):29-35 (1997), обладающим активностью селективного агониста активируемого пролифератором пероксисом рецептора гамма (PPAR- γ). В WO 2015/150476 A1 описано соединение (1) и его фармацевтически приемлемые соли для применения для лечения заболеваний центральной нервной системы. В международной заявке № PCT/IB2017/057587 описано соединение (1) и его фармацевтически приемлемые соли для лечения неалкогольной жировой инфильтрации печени ("NAFLD"), неалкогольного стеатогепатита ("NASH") и других заболеваний и нарушений.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Соединение (1) и фармацевтически приемлемые соли являются перорально биодоступными и демонстрируют линейную фармакокинетику у человека. Однако заявитель обнаружил, что значительное варьирование клиренса лекарственного средства и концентрации в плазме среди отдельных пациентов неожиданно затрудняет введение

терапевтически эффективного количества соединения (1) пациентам с использованием общепринятых способов дозирования. Вследствие этой фармакокинетической вариабельности существует необходимость в усовершенствованных способах введения соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли пациентам, нуждающимся в этом, особенно в течение длительных периодов времени, например, недель, месяцев или лет, для лечения различных заболеваний, включающих Х-ALD, атаксию Фридрейха и NASH.

В одном аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения заболевания или нарушения у пациента, нуждающегося в этом, причем способ включает введение соединения (1), или его фармацевтически приемлемой соли пациенту, где:

(i) площадь под кривой в стационарном состоянии (AUC_{ss}) для соединения (1) в плазме пациента составляет от приблизительно 34 мкг.ч/мл до приблизительно 300 мкг.ч/мл;

(ii) минимальная плазменная концентрация лекарственного средства в стационарном состоянии ($C_{min ss}$) для соединения (1) в плазме пациента составляет от приблизительно 55 нг/мл до приблизительно 9126 нг/мл; или

(iii) AUC_{ss} для соединения (1) в плазме пациента составляет от приблизительно 34 мкг.ч/мл до приблизительно 300 мкг.ч/мл, и $C_{min ss}$ соединения (1) в плазме пациента составляет от приблизительно 55 нг/мл до приблизительно 9126 нг/мл; и

AUC_{ss} согласно (i), $C_{min ss}$ согласно (ii) или AUC_{ss} и $C_{min ss}$ согласно (iii) измеряют после по меньшей мере пяти суток перорального введения соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли пациенту каждые сутки.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к подходу контроля концентрации для введения терапевтически эффективного количества соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли пациенту, нуждающемуся в этом. Этот подход основан на измеренной экспозиции в стационарном состоянии, например, AUC_{ss} или $C_{min ss}$, для соединения (1) в плазме. С использованием этого подхода вычисленная коррекция первоначальной, например, в первые 5-14 суток, дозировки соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли уравнивает терапевтическую эффективность соединения (1) против токсичности и нежелательных побочных эффектов для обеспечения максимальной пользы для пациентов с течением времени, например, в течение недель, месяцев или лет. Основными такими пациентами являются люди.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к подходу контроля концентрации, в котором проводят периодический мониторинг экспозиции соединения (1) у пациента в ходе лечения пациента. С использованием этого подхода вычисленная коррекция дозировки соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли может быть проведена в любой момент времени, например, приблизительно через 4 недели, приблизительно через 6 недель, приблизительно через 8 недель, приблизительно через 10 недель, приблизительно через 12 недель, приблизительно через 4 месяца, приблизительно через 6 месяцев, приблизительно через 8 месяцев, приблизительно через 10 месяцев или

приблизительно через 1 год или более в ходе лечения соединением (1) или его фармацевтически приемлемой солью.

В другом аспекте изобретение относится к способу введения терапевтически эффективного количества соединения (1) пациенту, нуждающемуся в этом, причем способ включает:

(a) введение некоторого количества соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли пациенту в сутки;

(b) получение образца плазмы от пациента после по меньшей мере 5 суток введения согласно (a);

(c) определение плазменной концентрации соединения (1) в образце плазмы, полученном в (b); и

(d) введение перерасчитанного количества соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли в миллиграммах пациенту в сутки, как определяют согласно уравнению 1:

$$\text{новое количество в мг} = SD \times \left(\frac{CMT}{PC} \right)$$

Уравнение 1,

где:

SD представляет собой количество соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли, вводимое пациенту в (a) в мг;

CMT представляет собой C_{min} целевая в нг/мл;

C_{min} целевая = (целевая AUC нг.ч/мл \times 0,0341 \pm 20%) - 1104 \pm 20%; и

PC представляет собой плазменную концентрацию в нг/мл соединения (1), определенную в (c).

В другом аспекте изобретение относится к способу введения терапевтически эффективного количества соединения (1) пациенту, нуждающемуся в этом, на основе концентрации в плазме и/или цереброспинальной жидкости (CSF) биомаркера, например, действующего PPAR- γ биомаркера, в образце, полученном от пациента.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения заболевания или нарушения у пациента, нуждающегося в этом, причем способ включает введение первоначальной дозы от 1 до 20 миллилитров, например, 1 миллилитр, 2 миллилитра, 4 миллилитра, 5 миллилитров, 6 миллилитров, 7 миллилитров, 8 миллилитров, 9 миллилитров, 10 миллилитров, 11 миллилитров, 12 миллилитров, 13 миллилитров, 14 миллилитров, 15 миллилитров, 16 миллилитров, 17 миллилитров, 18 миллилитров, 19 миллилитров или 20 миллилитров пероральной суспензии, содержащей 15 мг гидрохлорида 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона на мл пациенту один раз в сутки в течение 5 суток или более; и

(a) введение более высокой дозы пероральной суспензии пациенту один раз в сутки, если плазменная концентрация 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-

ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона у пациента составляет менее 149 мкг.ч/мл;

(b) введение более низкой дозы пероральной суспензии пациенту один раз в сутки, если плазменная концентрация 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона у пациента составляет более 241 мкг.ч/мл; или

(c) введение неизменной дозы пероральной суспензии пациенту один раз в сутки, если плазменная концентрация 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона у пациента составляет от 150 мкг.ч/мл до 240 мкг.ч/мл.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения заболевания или нарушения у пациента, нуждающегося в этом, причем способ включает введение первоначальной дозы от 5 до 20 миллилитров пероральной суспензии, содержащей 15 мг гидрохлорида 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона на мл, пациенту один раз в сутки в течение 5 суток или более; и

(a) введение более высокой дозы пероральной суспензии пациенту один раз в сутки, если плазменная концентрация 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона у пациента составляет менее 149 мкг.ч/мл;

(b) введение более низкой дозы пероральной суспензии пациенту один раз в сутки, если плазменная концентрация 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона у пациента составляет более 241 мкг.ч/мл; или

(c) введение неизменной дозы пероральной суспензии пациенту один раз в сутки, если плазменная концентрация 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона у пациента составляет от 150 мкг.ч/мл до 240 мкг.ч/мл.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения заболевания или нарушения у педиатрического пациента, нуждающегося в этом, причем способ включает введение первоначальной дозы от 1 до 4 миллилитров пероральной суспензии, содержащей 15 мг гидрохлорида 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона на мл, пациенту один раз в сутки в течение 5 суток или более; и

(a) введение более высокой дозы пероральной суспензии пациенту-ребенку один раз в сутки, если плазменная концентрация 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-дион у пациента-ребенка составляет менее 149 мкг.ч/мл;

(b) введение более низкой дозы пероральной суспензии пациенту-ребенку один раз в сутки, если плазменная концентрация 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-дион у пациента-ребенка составляет более

241 мкг.ч/мл; или

(с) введение неизменной дозы пероральной суспензии пациенту-ребенку один раз в сутки, если плазменная концентрация 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона у пациента-ребенка составляет от 150 мкг.ч/мл до 240 мкг.ч/мл.

Дополнительные варианты осуществления и преимущества изобретения будут указаны, частично, в описании, которое следует далее, и будут вытекать из описания, или могут быть установлены путем применения изобретения на практике. Варианты осуществления и преимущества изобретения будут реализованы и достигнут посредством элементов и комбинаций, конкретно указанных в прилагаемой формуле изобретения.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

На фиг.1 представлен линейный график, демонстрирующий взаимосвязь между минимальной величиной в стационарном состоянии (обозначаемой C_{min} нг/мл на фиг.) и площадью под кривой в стационарном состоянии (обозначаемой AUC нг.ч/мл на фиг.) после ежедневного перорального дозирования 135 мг и 270 мг гидрохлорида 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона пациентам-людям.

На фиг.2 представлен линейный график, демонстрирующий сравнение эффектов соединения (1) HCl и пиоглитазона в отношении ингибирования MPC в модели активности ингибирования MPC *in vitro* с использованием анализа BRET в клетках НЕК.

На фиг.3А представлен линейный график, демонстрирующий эффект соединения (1) HCl на OCR в клетках Hela.

На фиг.3В представлен линейный график, демонстрирующий эффект соединения (1) HCl на OCR в клетках A549.

На фиг.4А представлен линейный график, демонстрирующий эффект соединения (1) HCl на OCR в клетках MDA MB231 дикого типа.

На фиг.4В представлен линейный график и столбиковая диаграмма, демонстрирующие эффект соединения (1) HCl на OCR в клетках MDA MB231 KO.

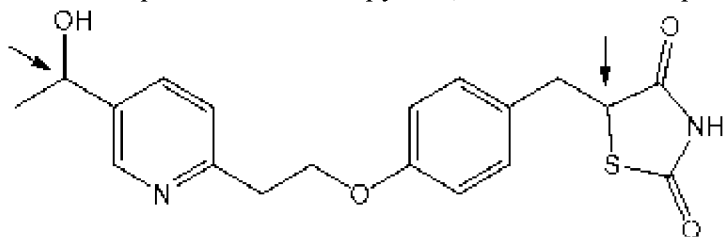
На фиг.5 представлено сравнение уровней адипонектина у крыс Sprague Dawley после введения соединения (1) HCl.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

I. Введение соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли

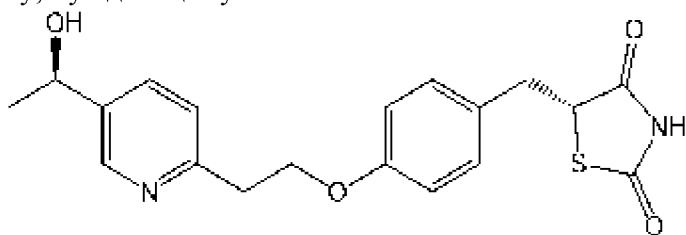
Способы по настоящему изобретению включают введение 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона или его фармацевтически приемлемой соли пациенту, нуждающемуся в этом. 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-дион также может быть указан как 5-(4-(2-(5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил)этокси)бензил)тиазолидин-2,4-дион, гидроксипиоглитазон, гидроксипиоглитазон или M-IV. См., например, Sohda et al., Chem. Pharm. Bull. 43(12):2168-2172 (1995) и Maeshiba et al., Arzneim.-Forsch/Drug Res. 47(I):29-35 (1997).

5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-дион имеет два хиральных центра. Один из них представляет собой атом углерода в 5 положении кольца тиазолидиндиона, и другой асимметричный атом находится в положении 1 гидроксиэтильной группы, как показано стрелками:



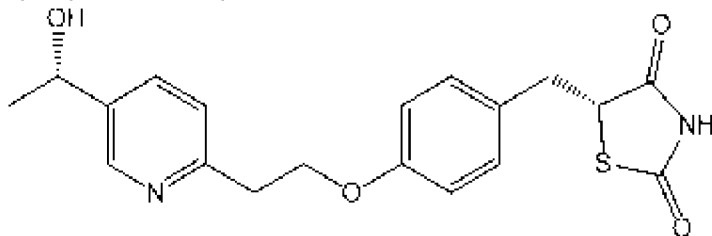
Как используют в рамках изобретения, термины "5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-дион" или "соединение (1)" включают все возможные стереоизомеры, включая энантиомеры, см. соединения (2)-(5), ниже, и диастереомеры, и их смеси, включая рацемические и диастереомерные смеси, 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона.

В одном варианте осуществления способы по настоящему изобретению включают введение (R)-5-[[4-[2-[5-(R)-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона (соединение (2)) или его фармацевтически приемлемой соли пациенту, нуждающемуся в этом.



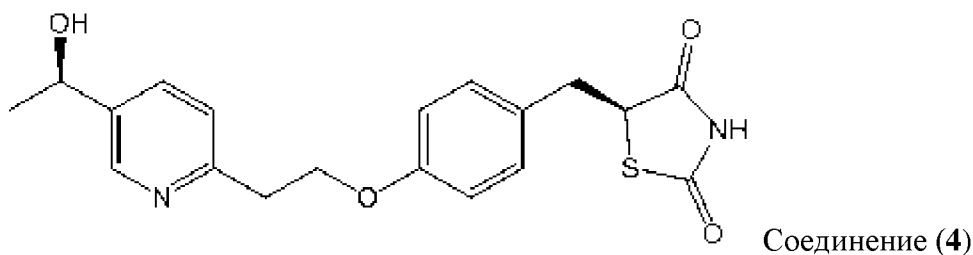
Соединение (2)

В другом варианте осуществления способы по настоящему изобретению включают введение (R)-5-[[4-[2-[5-(S)-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона (соединение (3)) или его фармацевтически приемлемой соли пациенту, нуждающемуся в этом.

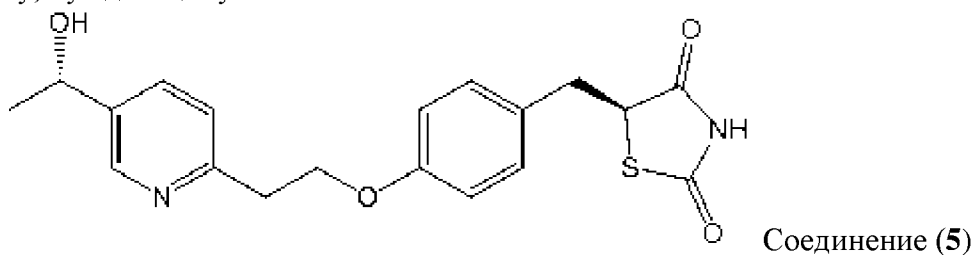


Соединение (3)

В другом варианте осуществления способы по настоящему изобретению включают введение (S)-5-[[4-[2-[5-(R)-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона (соединение (4)) или его фармацевтически приемлемой соли пациенту, нуждающемуся в этом,



В другом варианте осуществления способы по настоящему изобретению включают введение (S)-5-[[4-[2-[5-(S)-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона (соединение (5)) или его фармацевтически приемлемой соли пациенту, нуждающемуся в этом.



Соединения (2)-(5) были получены и выделены, см. WO 2015/150476 A1, однако их абсолютная (R/S) стереохимия еще не определена. Время удержания каждого энантиомера измеряли посредством хиральной ВЭЖХ.

Указание на соединения (1)-(5) в настоящем описании подразумевает эти соединения с атомами водорода, которые преимущественно имеют форму изотопа ^1H , т.е. не более 1% от общего количества атомов водорода на моль соединения имеют форму изотопа ^2H (дейтерий). В одном варианте осуществления не более 0,015% (что является природной распространенностью дейтерия) от общего количества атомов водорода на моль соединения имеют форму изотопа ^2H (дейтерий).

В одном варианте осуществления пациенту вводят смесь, содержащую неэквивалентное количество каждого из соединения (2) или его фармацевтически приемлемой соли; соединения (3) или его фармацевтически приемлемой соли; соединения (4) или его фармацевтически приемлемой соли и соединения (5) или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом варианте осуществления пациенту вводят смесь, содержащую каждое из соединения (2) или его фармацевтически приемлемой соли; соединения (3) или его фармацевтически приемлемой соли; соединения (4) или его фармацевтически приемлемой соли; и соединения (5) или его фармацевтически приемлемой соли в количестве $20\% \pm 10\%$ масс./масс.

В другом варианте осуществления пациенту вводят смесь, содержащую каждое из соединения (2) или его фармацевтически приемлемой соли; соединения (3) или его фармацевтически приемлемой соли; соединения (4) или его фармацевтически приемлемой соли и соединения (5) или его фармацевтически приемлемой соли в количестве $25\% \pm 5\%$ масс./масс.

В другом варианте осуществления пациенту вводят смесь, содержащую каждое из

соединения (2) или его фармацевтически приемлемой соли; соединения (3) или его фармацевтически приемлемой соли; соединения (4) или его фармацевтически приемлемой соли; и соединения (5) или его фармацевтически приемлемой соли, где смесь содержит энантиомерный избыток одного или нескольких из соединения (2), соединения (3), соединения (4) и соединения (5).

В другом варианте осуществления пациенту вводят смесь, содержащую эквимольное количество каждого из соединения (2) или его фармацевтически приемлемой соли; соединения (3) или его фармацевтически приемлемой соли; соединения (4) или его фармацевтически приемлемой соли; и соединения (5) или его фармацевтически приемлемой соли, т.е. каждое соединение или его фармацевтически приемлемую соль в количестве 25% масс./масс.

В одном варианте осуществления пациенту вводят смесь, содержащую неэквимольное количество соединения (2) или его фармацевтически приемлемой соли; соединения (3) или его фармацевтически приемлемой соли; соединения (4) или его фармацевтически приемлемой соли; и соединения (5) или его фармацевтически приемлемой соли, где смесь является оптически активной.

В другом варианте осуществления смесь содержит:

(a) соединение (2) или его фармацевтически приемлемую соль и соединение (3) или его фармацевтически приемлемую соль;

(b) соединение (4) или его фармацевтически приемлемую соль и соединение (5) или его фармацевтически приемлемую соль;

(c) соединение (2) или его фармацевтически приемлемую соль и соединение (4) или его фармацевтически приемлемую соль и

(d) соединение (3) или его фармацевтически приемлемую соль и соединение (5),

где каждое соединение или его фармацевтически приемлемая соль независимо присутствует в эквимольном или неэквимольном количестве.

В другом варианте осуществления пациенту вводят смесь (c) или смесь (d) в качестве этих смесей, как определено выше.

В другом варианте осуществления пациенту вводят смесь, по существу состоящую из:

(a) соединения (2) или его фармацевтически приемлемой соли и соединения (3) или его фармацевтически приемлемой соли в качестве активных веществ;

(b) соединения (4) или его фармацевтически приемлемой соли и соединения (5) или его фармацевтически приемлемой соли в качестве активных веществ;

(c) соединения (2) или его фармацевтически приемлемой соли и соединения (4) или его фармацевтически приемлемой соли в качестве активных веществ; и

(d) соединения (3) или его фармацевтически приемлемой соли и соединения (5) или его фармацевтически приемлемой соли в качестве активных веществ.

В другом варианте осуществления смесей (a)-(d), упомянутых выше, два соединения, упомянутых в каждой из смесей, присутствуют в эквимольных количествах.

Указанные смеси могут также содержать небольшие количества (например, менее 10 масс.%, менее 3 масс.%, менее 1 масс.% и менее 0,1 масс.% другого стереоизомера формулы (1)). Указанные смеси также могут быть энантиомерно обогащенными в отношении одного или нескольких из соединений (2), (3), (4) и (5).

В другом аспекте изобретения пациенту вводят фармацевтически приемлемую соль соединения (1). Подходящие фармацевтически приемлемые соли включают, например, фармацевтически приемлемые кислотно-аддитивные соли соединения (1), полученные из следующих кислот: муравьиная, уксусная, пропионовая, бензойная, уксусная, пропионовая, бензойная, янтарная, гликолевая, глюконовая, молочная, малеиновая, яблочная, виннокаменная, лимонная, азотная, аскорбиновая, глюкуроновая, малеиновая, фумаровая, пировиноградная, аспарагиновая, глутаминовая, бензойная, хлористоводородная, бромистоводородная, йодистоводородная, изолимонная, ксинафоевая, виннокаменная, трифторуксусный, памовая, пропионовая, антраниловая, мезиловая, нападизилат, щавелево-уксусная, олеиновая, стеариновая, салициловая, п-гидроксibenзойная, никотиновая, фенилуксусная, миндальная, эмбоновая (памовая), метансульфоновая, фосфорная, фосфоновая, этансульфоновая, бензолсульфоновая, пантотеновая, толуолсульфоновая, 2-гидроксиэтансульфоновая, сульфаниловая, серная, салициловая, циклогексиламиносульфоновая, альгеновая, β-гидроксимасляная, галактаровая и галактуронозная кислоты. В одном варианте осуществления фармацевтически приемлемые соли включают соли хлористоводородной кислоты и бромистоводородной кислоты. В одном варианте осуществления фармацевтически приемлемая соль соединения (1) представляет собой соль хлористоводородной кислоты, например, гидрохлорид 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона.

5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-дион можно получать любым подходящим способом, известным в данной области, например, посредством процессов, описанных в WO 2015/150476 A1 и WO 2018/116281 A1. 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-дион также является коммерчески доступным от, например, Santa Cruz Biotechnology и Toronto Research Chemicals (Toronto, Ontario, Канада).

II. Способы и применения изобретения

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способам лечения заболевания или нарушения у пациента, нуждающегося в этом, причем способ включает введение 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона (соединение (1)) или его фармацевтически приемлемой соли пациенту, где:

(i) AUC_{ss} соединения (1) в плазме пациента составляет от приблизительно 34 мкг.ч/мл до приблизительно 300 мкг.ч/мл;

(ii) $C_{min ss}$ соединения (1) в плазме пациента составляет от приблизительно 55 нг/мл до приблизительно 9126 нг/мл; или

(iii) AUC_{ss} соединения (**1**) в плазме пациента составляет от приблизительно 34 мкг.ч/мл до приблизительно 300 мкг.ч/мл, и $C_{min ss}$ соединения (**1**) в плазме пациента составляет от приблизительно 55 до приблизительно 9126 нг/мл; и

AUC_{ss} согласно (i), $C_{min ss}$ согласно (ii) или AUC_{ss} и $C_{min ss}$ согласно (iii) измеряют после по меньшей мере пяти суток введения соединения (**1**) или его фармацевтически приемлемой соли пациенту в сутки. В другом варианте осуществления AUC_{ss} согласно (i), $C_{min ss}$ согласно (ii) или AUC_{ss} и $C_{min ss}$ согласно (iii) измеряют после 3-15 суток, например, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 суток, введения соединения (**1**) или его фармацевтически приемлемой соли пациенту один раз в сутки. В другом варианте осуществления AUC_{ss} согласно (i), $C_{min ss}$ согласно (ii) или AUC_{ss} и $C_{min ss}$ согласно (iii) измеряют после 4 суток введения соединения (**1**) или его фармацевтически приемлемой соли пациенту один раз в сутки. В другом варианте осуществления AUC_{ss} согласно (i), $C_{min ss}$ согласно (ii) или AUC_{ss} и $C_{min ss}$ согласно (iii) измеряют после 5 суток введения соединения (**1**) или его фармацевтически приемлемой соли пациенту один раз в сутки.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способам лечения заболевания или нарушения, например, заболевания или нарушения ЦНС, у пациента, нуждающегося в этом, причем способ включает введение 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона (соединение (**1**)) или его фармацевтически приемлемой соли пациенту, где:

(i) AUC_{ss} соединения (**1**) в плазме пациента составляет от приблизительно 100 мкг.ч/мл до приблизительно 300 мкг.ч/мл;

(ii) $C_{min ss}$ соединения (**1**) в плазме пациента составляет от приблизительно 2306 нг/мл до приблизительно 9126 нг/мл; или

(iii) AUC_{ss} соединения (**1**) в плазме пациента составляет от приблизительно 100 мкг.ч/мл до приблизительно 300 мкг.ч/мл, и $C_{min ss}$ соединения (**1**) в плазме пациента составляет от приблизительно 2306 нг/мл до приблизительно 9126 нг/мл; и

AUC_{ss} согласно (i), $C_{min ss}$ согласно (ii) или AUC_{ss} и $C_{min ss}$ согласно (iii) измеряют после по меньшей мере пяти суток введения соединения (**1**) или его фармацевтически приемлемой соли пациенту в сутки. В другом варианте осуществления AUC_{ss} согласно (i), $C_{min ss}$ согласно (ii) или AUC_{ss} и $C_{min ss}$ согласно (iii) измеряют после 3-15 суток, например, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 суток, введения соединения (**1**) или его фармацевтически приемлемой соли пациенту один раз в сутки. В другом варианте осуществления AUC_{ss} согласно (i), $C_{min ss}$ согласно (ii) или AUC_{ss} и $C_{min ss}$ согласно (iii) измеряют после 4 суток введения соединения (**1**) или его фармацевтически приемлемой соли пациенту один раз в сутки. В другом варианте осуществления AUC_{ss} согласно (i), $C_{min ss}$ согласно (ii) или AUC_{ss} и $C_{min ss}$ согласно (iii) измеряют после 5 суток введения соединения (**1**) или его фармацевтически приемлемой соли пациенту один раз в сутки.

В другом варианте осуществления AUC_{ss} соединения (**1**) составляет от приблизительно 100 мкг.ч/мл до приблизительно 300 мкг.ч/мл для лечения заболевания или нарушения.

нарушения.

В другом варианте осуществления $C_{\min ss}$ соединения (1) составляет от приблизительно 5034 нг/мл до приблизительно 6569 нг/мл для лечения заболевания или нарушения.

В другом варианте осуществления $C_{\min ss}$ соединения (1) составляет от приблизительно 5375 нг/мл до приблизительно 6569 нг/мл для лечения заболевания или нарушения.

В другом варианте осуществления $C_{\min ss}$ соединения (1) составляет приблизительно 2306 нг/мл, приблизительно 2647 нг/мл, приблизительно 2988 нг/мл, приблизительно 3329 нг/мл, приблизительно 3670 нг/мл, приблизительно 4011 нг/мл, приблизительно 4352 нг/мл, приблизительно 4693 нг/мл, приблизительно 4864 нг/мл, приблизительно 5034 нг/мл, приблизительно 5375 нг/мл, приблизительно 5716 нг/мл, приблизительно 6569 нг/мл, приблизительно 7421 нг/мл, приблизительно 8274 нг/мл или приблизительно 9126 нг/мл для лечения заболевания или нарушения.

В другом варианте осуществления $C_{\min ss}$ соединения (1) составляет от приблизительно 1595 нг/мл до приблизительно 7421 нг/мл для лечения заболевания или нарушения.

В другом варианте осуществления $C_{\min ss}$ соединения (1) составляет от приблизительно 2306 нг/мл до приблизительно 5716 нг/мл для лечения заболевания или нарушения.

В другом варианте осуществления $C_{\min ss}$ соединения (1) составляет от приблизительно 3158 нг/мл до приблизительно 4863 нг/мл для лечения заболевания или нарушения.

В другом варианте осуществления $C_{\min ss}$ соединения (1) составляет приблизительно 4352 нг/мл для лечения заболевания или нарушения.

В другом варианте осуществления $C_{\min ss}$ соединения (1) составляет приблизительно 5716 нг/мл для лечения заболевания или нарушения.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способам лечения заболевания или нарушения, например, заболевания или нарушения не ЦНС или заболевания или нарушения у пациента-ребенка, нуждающегося в этом, причем способ включает введение 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона (соединение (1)) или его фармацевтически приемлемой соли пациенту, где:

(i) AUC_{ss} соединения (1) в плазме пациента составляет от приблизительно 34 мкг.ч/мл до приблизительно 80 мкг.ч/мл;

(ii) $C_{\min ss}$ соединения (1) в плазме пациента составляет от приблизительно 55 нг/мл до приблизительно 1624 нг/мл; или

(iii) AUC_{ss} соединения (1) в плазме пациента составляет от приблизительно 34 мкг.ч/мл до приблизительно 80 мкг.ч/мл, и $C_{\min ss}$ соединения (1) в плазме пациента составляет от приблизительно 55 нг/мл до приблизительно 1624 нг/мл; и

AUC_{ss} согласно (i), $C_{min ss}$ согласно (ii) или AUC_{ss} и $C_{min ss}$ согласно (iii) измеряют после по меньшей мере пяти суток введения соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли пациенту в сутки.

В другом варианте осуществления AUC_{ss} соединения (1) составляет приблизительно 40 мкг.ч/мл для заболевания или нарушения.

В другом варианте осуществления AUC_{ss} соединения (1) составляет приблизительно 50 мкг.ч/мл для заболевания или нарушения.

В другом варианте осуществления AUC_{ss} соединения (1) составляет приблизительно 60 мкг.ч/мл для заболевания или нарушения.

В другом варианте осуществления AUC_{ss} соединения (1) составляет приблизительно 70 мкг.ч/мл для заболевания или нарушения.

В другом варианте осуществления AUC_{ss} соединения (1) составляет приблизительно 80 мкг.ч/мл для заболевания или нарушения.

В другом варианте осуществления AUC_{ss} , $C_{min ss}$ или AUC_{ss} и $C_{min ss}$ измеряют после по меньшей мере четырех суток.

В другом варианте осуществления AUC_{ss} , $C_{min ss}$ или AUC_{ss} и $C_{min ss}$ измеряют после по меньшей мере семи суток.

В другом варианте осуществления AUC_{ss} , $C_{min ss}$ или AUC_{ss} и $C_{min ss}$ измеряют после по меньшей мере десяти суток.

В другом варианте осуществления AUC_{ss} , $C_{min ss}$ или AUC_{ss} и $C_{min ss}$ измеряют после по меньшей мере четырнадцати суток.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения заболевания или нарушения, например, заболевания или нарушения ЦНС, у пациента, нуждающегося в этом, причем способ включает введение 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона (соединение (1)) или его фармацевтически приемлемой соли пациенту, где:

(a) AUC_{ss} соединения (1) в плазме пациента составляет от приблизительно 30 мкг.ч/мл до приблизительно 300 мкг.ч/мл; и

(b) AUC_{ss} измеряют после введения соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли пациенту один раз в сутки в течение пяти или более суток.

В другом варианте осуществления AUC_{ss} соединения (1) в плазме пациента составляет от приблизительно 50 мкг.ч/мл до приблизительно 250 мкг.ч/мл.

В другом варианте осуществления AUC_{ss} соединения (1) в плазме пациента составляет от приблизительно 50 мкг.ч/мл до приблизительно 200 мкг.ч/мл.

В другом варианте осуществления AUC_{ss} соединения (1) в плазме пациента составляет от приблизительно 50 мкг.ч/мл до приблизительно 175 мкг.ч/мл.

В другом варианте осуществления AUC_{ss} соединения (1) в плазме пациента составляет от приблизительно 50 мкг.ч/мл до приблизительно 150 мкг.ч/мл.

В другом варианте осуществления AUC_{ss} соединения (1) в плазме пациента составляет от приблизительно 50 мкг.ч/мл до приблизительно 125 мкг.ч/мл.

В другом варианте осуществления AUC_{ss} соединения (1) в плазме пациента составляет от приблизительно 50 мкг.ч/мл до приблизительно 100 мкг.ч/мл.

В другом варианте осуществления AUC_{ss} соединения (1) в плазме пациента составляет от приблизительно 75 мкг.ч/мл до приблизительно 225 мкг.ч/мл.

В другом варианте осуществления AUC_{ss} соединения (1) в плазме пациента составляет от приблизительно 100 мкг.ч/мл до приблизительно 200 мкг.ч/мл.

В другом варианте осуществления AUC_{ss} соединения (1) в плазме пациента составляет от приблизительно 150 мкг.ч/мл до приблизительно 190 мкг.ч/мл.

В другом варианте осуществления AUC_{ss} соединения (1) в плазме пациента составляет от приблизительно 180 мкг.ч/мл до приблизительно 220 мкг.ч/мл.

В другом варианте осуществления AUC_{ss} соединения (1) в плазме пациента составляет от приблизительно 190 мкг.ч/мл до приблизительно 210 мкг.ч/мл.

В другом варианте осуществления AUC_{ss} соединения (1) в плазме пациента составляет приблизительно 30 мкг.ч/мл, приблизительно 40 мкг.ч/мл, приблизительно 50 мкг.ч/мл, приблизительно 60 мкг.ч/мл, приблизительно 70 мкг.ч/мл, приблизительно 80 мкг.ч/мл, приблизительно 90 мкг.ч/мл, приблизительно 100 мкг.ч/мл, приблизительно 110 мкг.ч/мл, приблизительно 120 мкг.ч/мл, приблизительно 130 мкг.ч/мл, приблизительно 140 мкг.ч/мл, приблизительно 150 мкг.ч/мл, приблизительно 160 мкг.ч/мл, приблизительно 170 мкг.ч/мл, приблизительно 180 мкг.ч/мл, приблизительно 190 мкг.ч/мл, приблизительно 200 мкг.ч/мл, приблизительно 210 мкг.ч/мл или приблизительно 220 мкг.ч/мл.

В другом варианте осуществления AUC_{ss} измеряют после введения соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли пациенту один раз в сутки в течение 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 или 14 суток.

В другом варианте осуществления гидрохлорид 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона вводят пациенту, нуждающемуся в этом. Гидрохлорид 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона также называют в настоящем описании "соединением (1) HCl".

В другом варианте осуществления соединение (1) HCl вводят пациенту в качестве суспензии, содержащей приблизительно 15 мг соединения (1) HCl на мл.

В другом варианте осуществления соединение (1) HCl вводят пациенту в качестве таблетки, капсулы или другой твердой формы, содержащей приблизительно 30 мг соединения (1) HCl, приблизительно 60 мг соединения (1) HCl, или приблизительно 90 мг соединения (1) HCl.

В другом аспекте изобретение относится к способу введения терапевтически эффективного количества соединения (1) пациенту, нуждающемуся в этом, причем способ включает:

(а) введение некоторого количества соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли пациенту в сутки;

(b) получение образца плазмы от пациента после по меньшей мере 5 суток введения согласно (a);

(c) определение плазменной концентрации соединения (1) в образце плазмы, полученном в (b); и

(d) введение перерасчитанного количества соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли в миллиграммах пациенту в сутки, как определяют согласно уравнению 1:

$$\text{новое количество в мг} = SD \times \left(\frac{CMT}{PC} \right)$$

Уравнение 1,

где:

SD представляет собой количество соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли, вводимое пациенту в (a) в мг;

CMT представляет собой $C_{\text{min целевая}}$ в нг/мл;

$C_{\text{min целевая}} = (\text{целевая AUC нг.ч/мл} \times 0,0341 \pm 20\%) - 1104 \pm 20\%$; и

PC представляет собой плазменную концентрацию в нг/мл соединения (1),

$$\text{новое количество в мг} = SD \times \left(\frac{CMT}{PC} \right)$$

определенную в (c).

Уравнение 1,

где:

SD представляет собой количество соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли, вводимое пациенту в (a) в мг;

CMT представляет собой $C_{\text{min целевая}}$ в нг/мл;

$C_{\text{min целевая}} = (\text{целевая AUC нг.ч/мл} \times 0,0341 \pm 20\%) - 1104 \pm 20\%$; и

PC представляет собой плазменную концентрацию в нг/мл соединения (1), определенную в (c).

В другом аспекте изобретение относится к способу введения терапевтически эффективного количества соединения (1) пациенту, нуждающемуся в этом, причем способ включает:

(a) введение некоторого количества соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли пациенту в сутки;

(b) получение образца плазмы от пациента после 3-15 суток, например, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 или 14 суток, введения согласно (a);

(c) определение плазменной концентрации соединения (1) в образце плазмы, полученном в (b); и

(d) введение перерасчитанного количества соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли в миллиграммах пациенту в сутки, как определяют согласно уравнению 1 выше.

В другом варианте осуществления СМТ или (C_{\min} целевая) = (целевая АUC нг.ч/мл \times 0,0341 \pm 10%) - 1104 \pm 10% в уравнении 1.

В другом варианте осуществления СМТ или (C_{\min} целевая) = (целевая АUC нг.ч/мл \times 0,0341 \pm 5%) - 1104 \pm 5% в уравнении 1.

В другом варианте осуществления СМТ или (C_{\min} целевая) = (целевая АUC нг.ч/мл \times 0,0341) - 1104 в уравнении 1.

В другом варианте осуществления целевая АUC составляет от приблизительно 100 мкг.ч/мл до приблизительно 300 мкг.ч/мл.

В другом варианте осуществления целевая АUC составляет от приблизительно 100 мкг.ч/мл до приблизительно 200 мкг.ч/мл.

В другом варианте осуществления целевая АUC составляет приблизительно 100 мкг.ч/мл, приблизительно 110 мкг.ч/мл, приблизительно 120 мкг.ч/мл, приблизительно 130 мкг.ч/мл, приблизительно 140 мкг.ч/мл, приблизительно 150 мкг.ч/мл, приблизительно 160 мкг.ч/мл, приблизительно 170 мкг.ч/мл, приблизительно 180 мкг.ч/мл, приблизительно 190 мкг.ч/мл или приблизительно 200 мкг.ч/мл.

В другом варианте осуществления количество соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли, вводимое пациенту в (а) составляет от приблизительно 100 мг до приблизительно 200 мг.

В другом варианте осуществления количество соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли, вводимое пациенту в (а) составляет приблизительно 90, приблизительно 100 мг, приблизительно 110 мг, приблизительно 120 мг, приблизительно 130 мг, приблизительно 140 мг, приблизительно 150 мг, приблизительно 160 мг, приблизительно 170 мг, приблизительно 180 мг, приблизительно 190 мг, приблизительно 200 мг или приблизительно 210 мг.

В другом варианте осуществления целевая АUC составляет приблизительно 200 мкг.ч/мл и количество соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли, вводимое пациенту в (а), составляет приблизительно 150 мг.

В другом варианте осуществления целевая АUC составляет приблизительно 200 мкг.ч/мл и количество соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли, вводимое пациенту в (а), составляет приблизительно 1850 мг.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу введения терапевтически эффективного количества соединения (1) пациенту, нуждающемуся в этом, причем способ включает:

(а) введение от приблизительно 90 мг до приблизительно 210 мг соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли пациенту в сутки;

(b) получение образца плазмы от пациента после по меньшей мере 5 суток введения согласно (а);

(с) определение плазменной концентрации соединения (1) в образце плазмы, полученном в (b); и

(d) введение перерасчитанного количества соединения (1) или его

фармацевтически приемлемой соли в миллиграммах пациенту в сутки, как определяют согласно уравнению 2:

$$\text{новое количество в мг} = \text{PD} \times \left(\frac{5716}{\text{PC}} \right) \text{ Уравнение 2,}$$

где PD представляет собой количество соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли, вводимое пациенту в (a); и PC представляет собой плазменную концентрацию в нг/мл соединения (1), определенную в (c).

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу введения терапевтически эффективного количества соединения (1) пациенту, нуждающемуся в этом, причем способ включает:

(a) введение от приблизительно 90 мг до приблизительно 210 мг соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли пациенту в сутки;

(b) получение образца плазмы от пациента после 3-15 суток, например, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 суток введения согласно (a);

(c) определение плазменной концентрации соединения (1) в образце плазмы, полученном в (b); и

(d) введение перерасчитанного количества соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли в миллиграммах пациенту в сутки при определении согласно уравнению 2, как определено выше.

В другом варианте осуществления образец плазмы получают от пациента после по меньшей мере 7 суток введения согласно (a).

В другом варианте осуществления образец плазмы получают от пациента после по меньшей мере 10 суток введения согласно (a).

В другом варианте осуществления образец плазмы получают от пациента после по меньшей мере 14 суток введения согласно (a).

В другом варианте осуществления соединение (1) или его фармацевтически приемлемую соль вводят перорально пациенту в (a) и (d).

В другом варианте осуществления Соединение (1) HCl вводят пациенту в сутки в (a) и (d).

В другом варианте осуществления приблизительно 90 мг соединения (1) или его фармацевтически приемлемую соль вводят пациенту в сутки в (a).

В другом варианте осуществления приблизительно 120 мг соединения (1) или его фармацевтически приемлемую соль вводят пациенту в сутки в (a).

В другом варианте осуществления приблизительно 150 мг соединения (1) или его фармацевтически приемлемую соль вводят пациенту в сутки в (a).

В другом варианте осуществления приблизительно 180 мг соединения (1) или его фармацевтически приемлемую соль вводят пациенту в сутки в (a).

В другом варианте осуществления приблизительно 210 мг соединения (1) или его фармацевтически приемлемую соль вводят пациенту в сутки в (a).

В другом варианте осуществления приблизительно 150 мг соединения (1) HCl

вводят пациенту в сутки в (а).

В другом варианте осуществления перерасчитанное количество соединения (1) HCl вводят пациенту в сутки в (d).

В другом варианте осуществления соединение (1) HCl вводят пациенту в (а) и (d) в качестве суспензии, содержащей приблизительно 15 мг соединения (1) HCl на мл.

В другом варианте осуществления соединение (1) HCl вводят пациенту в (а) и (d) в качестве таблетки, капсулы или другой твердой формы, содержащей приблизительно 30 мг соединения (1) HCl, приблизительно 60 мг соединения (1) HCl или приблизительно 90 мг соединения (1) HCl.

В другом варианте осуществления изобретение относится к способу перорального введения терапевтически эффективного количества 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона пациенту, нуждающемуся в этом, причем способ включает:

(а) пероральное введение приблизительно 150 мг соединения (1) HCl пациенту в сутки в качестве суспензии, содержащей приблизительно 15 мг соединения (1) HCl на мл;

(b) получение образца плазмы от пациента после по меньшей мере 14 суток введения согласно (а);

(с) определение плазменной концентрации 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона в образце плазмы, полученном в (b); и

(d) пероральное введение нового количества соединения (1) HCl в миллиграммах пациенту в сутки согласно уравнению 3:

$$\text{новое количество в мг} = 150 \times \left(\frac{5716}{PC} \right) \quad \text{Уравнение 3,}$$

где PC представляет собой плазменную концентрацию в нг/мл 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона, определенную в (с).

В другом варианте осуществления изобретение относится к способу введения терапевтически эффективного количества соединения (1) пациенту, нуждающемуся в этом, причем способ включает:

(а) определение концентрации биомаркера плазмы или цереброспинальной жидкости (CSF) в образце, полученном от пациента;

(b) введение некоторого количества соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли пациенту в сутки;

(с) получение образца плазмы или CSF от пациента после по меньшей мере 5 суток введения согласно (b);

(d) определение концентрации в плазме или CSF биомаркера в образце плазмы или CSF, полученном в (с); и

(е) введение перерасчитанного количества соединения (1) или его фармацевтически приемлемая соль в миллиграммах, исходя из концентрации биомаркера в образце плазмы

или CSF, полученном в (d).

В другом варианте осуществления биомаркер представляет собой задействующий PPAR- γ биомаркер в плазме.

В другом варианте осуществления биомаркер представляет собой задействующий PPAR- γ биомаркер в CSF.

В другом варианте осуществления задействующий PPAR- γ биомаркер в CSF представляет собой адипонектин или FABP4, и концентрация адипонектина и/или FABP4 возрастает в результате введения соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли пациенту.

В другом варианте осуществления биомаркер представляет собой биомаркер воспаления в CSF.

В другом варианте осуществления биомаркер воспаления в CSF представляет собой IP10, IL6, IL8, MMP9, MMP2 или MCP-1, и концентрация IP10, IL6, IL8, MMP-9; MMP-2 и/или MCP-1 снижается в результате введения соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли пациенту.

В другом варианте осуществления изобретение относится к способу введения терапевтически эффективного количества соединения (1) пациенту, нуждающемуся в этом, причем способ включает определение концентрации в плазме и/или CSF задействующего PPAR-гамма биомаркера, например, адипонектина, FABP4, PPAR-гамма, PGC-1 альфа, противовоспалительных маркеров, NfKb-зависимых генов, таких как IL-1, IL-6, VCAM-1, ICAM-1, IL-8; TNF-альфа; MMP-9; MMP-2 и IFN, биомаркеров выживания, таких как BCL-2, и дифференцировки олигодендроцитов, таких как Olig2, в образце, полученном от пациента, с получением исходной концентрации биомаркера; и

(a) введение некоторого количества соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли пациенту в сутки;

(b) получение образца плазмы и/или CSF от пациента после 5 суток или более введения согласно (a);

(c) определение концентрации в плазме и/или CSF биомаркера в образце плазмы и/или CSF, полученном в (b); и

(d) введение перерасчитанного количества соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли, в миллиграммах, на основе концентрации биомаркера в образце плазмы и/или CSF, полученном в (c), где:

(i) повышение уровня биомаркера, составляющее приблизительно 200% или менее, в (c) относительно исходной концентрации биомаркера включает введение большего количества соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли, в мг в сутки, пациенту;

(ii) повышение уровня биомаркера, составляющее приблизительно 600% или более, в (c) относительно исходной концентрации адипонектина включает введение меньшего количества соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли, в мг в сутки, пациенту; и

(iii) повышение уровня биомаркера, составляющее от приблизительно 200% до приблизительно 600%, в (с) относительно исходной концентрации биомаркера включает введение того же количества соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли, в мг в сутки, пациенту.

В другом варианте осуществления концентрацию биомаркера в плазме измеряют в образце, полученном от пациента.

В другом аспекте изобретение относится к способу введения терапевтически эффективного количества соединения (1) пациенту, нуждающемуся в этом, причем способ включает определение концентрации в плазме и/или CSF адипонектина в образце, полученном от пациента, с получением исходной концентрации адипонектина; и

(a) введение некоторого количества соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли пациенту в сутки;

(b) получение образца плазмы и/или CSF от пациента после по меньшей мере 5 суток введения согласно (a);

(c) определение концентрации в плазме и/или CSF адипонектина в образце плазмы и/или CSF, полученном в (b); и

(d) введение перерасчитанного количества соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли, в миллиграммах, на основе концентрации адипонектина в образце плазмы и/или CSF, полученном в (c), где:

(i) повышение уровня адипонектина, составляющее приблизительно 200% или менее, в (с) относительно исходной концентрации адипонектина включает введение большего количества соединения (1) или его фармацевтически приемлемая соль, в мг в сутки, пациенту;

(ii) повышение уровня адипонектина, составляющее приблизительно 600% или более, в (с) относительно исходной концентрации адипонектина включает введение меньшего количества соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли, в мг в сутки, пациенту; и

(iii) повышение уровня адипонектина, составляющее от приблизительно 200% до приблизительно 600%, в (с) относительно исходной концентрации адипонектина включает введение того же количества соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли, в мг в сутки, пациенту.

В другом варианте осуществления плазменную концентрацию адипонектина измеряют в образце, полученном от пациента.

В другом варианте осуществления повышение уровня адипонектина, составляющее от приблизительно 200% до приблизительно 300%, в (с) относительно (a) включает введение того же количества соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли, в мг в сутки, пациенту.

В другом варианте осуществления соединение (1) или его фармацевтически приемлемую соль, например, гидрохлорид 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона, вводят пациенту в (a) и (d), имеющему

заболевание или нарушение.

В другом варианте осуществления изобретение относится к способу введения терапевтически эффективного количества 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона пациенту, нуждающемуся в этом, причем способ включает:

(а) введение от 5 до 20 миллилитров пероральной суспензии гидрохлорида 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона пациенту в сутки, где пероральная суспензия содержит 15 мг гидрохлорида 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона на мл;

(b) получение образца плазмы от пациента после 5 суток или более введения согласно (а);

(с) определение $C_{\min ss}$ для 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона в образце плазмы, полученном в (b); и

(d) введение перерасчитанного количества, в миллилитрах, пероральной суспензии пациенту в сутки, как определяют согласно уравнению 4:

$$\text{Доза}_{V1} = \text{Доза}_{до-V1} \times \frac{C_{\min T_{LAK}}}{C_{\min V1}} \quad \text{Уравнение 4,}$$

где:

Доза_{V1} представляет собой перерасчитанное количество, в миллилитрах, пероральной суспензии, вводимое пациенту в сутки в (d);

$\text{Доза}_{до-V1}$ представляет собой количество, в миллилитрах, пероральной суспензии, вводимое пациенту в (a);

$C_{\min V1}$ представляет собой $C_{\min ss}$, в нг/мл, для 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона, определенную в (с) через 22-26 часа после последнего введения; и

$C_{\min T_{LAK}}$ представляет собой целевую концентрацию, в нг/мл, для 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона, где:

(A) $C_{\min T_{LAK}}$ вычисляют в соответствии с уравнением 5A:

$$C_{\min T_{LAK}} = 7700 - (88,5 \times \text{Доза}_{до-V1}) \quad \text{Уравнение 5A}$$

если образец плазмы в (b) получен через от 18 часов до 19,9 часа после последнего введения пероральной суспензии в (a);

(B) $C_{\min T_{LAK}}$ вычисляют в соответствии с уравнением 5B:

$$C_{\min T_{LAK}} = 7440 - (103,4 \times \text{Доза}_{до-V1}) \quad \text{Уравнение 5B}$$

если образец в плазме (b) был получен через от 20 часов до 21,9 часа после последнего введения пероральной суспензии в (a);

(C) $C_{min\ T_{AR}}$ составляет 5716, если образец плазмы в (b) получали через от 22 часов до 25,9 часа после последнего введения пероральной суспензии в (a);

(D) $C_{min\ T_{AR}}$ вычисляют в соответствии с уравнением **5D**:

$$C_{min\ T_{AR}} = 6740 - (138,6 \times \text{Доза}_{дл-1}) \quad \text{Уравнение 5D}$$

если образец плазмы в (b) был получен через от 26 часов до 27,9 часа после последнего введения пероральной суспензии в (a); или

(E) $C_{min\ T_{AR}}$ вычисляют в соответствии с уравнением **5E**:

$$C_{min\ T_{AR}} = 6520 - (148,0 \times \text{Доза}_{дл-1}) \quad \text{Уравнение 5E}$$

если образец в плазме в (b) был получен через от 28 часов до 30 часов после последнего введения пероральной суспензии в (a).

В другом варианте осуществления применительно к варианту осуществления, приведенному непосредственно выше, изобретение относится к способу, дополнительно включающему:

(i) получение образца плазмы от пациента после 5 суток или более введения перерасчитанного количества, в миллилитрах, пероральной суспензии гидрохлорида 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этоксифенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона пациенту в сутки в (d);

(ii) определение $C_{min\ вычисленная}$, в нг/мл, для 5-[[4-

2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этоксифенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона в образце плазмы, полученном в (i) в соответствии с уравнением **6**:

$$C_{min\ вычисленная} = \frac{\text{Доза}_{1} \times C_{min\ 1-2}}{\text{Доза}_{последняя\ полученная}} \quad \text{Уравнение 6};$$

(iii) определение $AUC_{вычисленная}$, в мкг·ч/мл, для 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этоксифенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона, исходя из

$C_{min\ вычисленная}$, определенной в

(ii), где:

(A) $AUC_{вычисленная}$ вычисляют в соответствии с уравнением **7A**:

$$AUC_{вычисленная} = \frac{C_{min\ вычисленная} + (88,5 \times \text{Доза}_{последняя\ полученная})}{38,5} \quad \text{Уравнение 7A,}$$

если образец плазмы в (i) получен через от 18 часов до 19,9 часа после последнего введения пероральной суспензии;

(B) $AUC_{вычисленная}$ вычисляют в соответствии с уравнением **7B**:

$$AUC_{\text{вычисленная}} = \frac{C_{\text{тпй вычисленная}} + (103,4 \times \text{Доза}_{\text{последняя полученная}})}{37,2}$$

Уравнение

7B,

если образец плазмы в (i) получен через от 20 часов до 21,9 часа после последнего введения пероральной суспензии;

(C) $AUC_{\text{вычисленная}}$ вычисляют в соответствии с уравнением **7C**:

$$AUC_{\text{вычисленная}} = \frac{C_{\text{тпй вычисленная}} + 1104,1}{34,1}$$

Уравнение **7C**,

если образец плазмы в (i) был получен через от 22 часов до 25,9 часа после последнего введения пероральной суспензии;

(D) $AUC_{\text{вычисленная}}$ вычисляют в соответствии с уравнением **7D**:

$$AUC_{\text{вычисленная}} = \frac{C_{\text{тпй вычисленная}} + (138,6 \times \text{Доза}_{\text{последняя полученная}})}{33,7}$$

Уравнение

7D,

если образец плазмы в (i) был получен через от 26 часов до 27,9 часа после последнего введения пероральной суспензии; или

(E) $AUC_{\text{вычисленная}}$ вычисляют в соответствии с уравнением **7E**:

$$AUC_{\text{вычисленная}} = \frac{C_{\text{тпй вычисленная}} + (148 \times \text{Доза}_{\text{последняя полученная}})}{32,6}$$

Уравнение

7E,

если образец плазмы в (i) был получен через от 28 часов до 30 часов после последнего введения пероральной суспензии; и

(iv) введение того же перерасчитанного количества, в миллилитрах, пероральной суспензии пациенту в сутки, что и в (i), в течение 5 суток или более, если

$AUC_{\text{вычисленная}}$ составляет от 150 до 240 мкг.ч/мл и, необязательно, повторение (i)-(iii); или

(v) введение нового количества, в миллилитрах, пероральной суспензии пациенту в сутки в (i), если $AUC_{\text{вычисленная}}$ составляет менее 150 или более 240 мкг.ч/мл.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения заболевания или нарушения у пациента, нуждающегося в этом, причем способ включает введение первоначальной дозы от 1 до 20 миллилитров, например, 1 миллилитра, 2 миллилитров, 4 миллилитров, 5 миллилитров, 6 миллилитров, 7 миллилитров, 8 миллилитров, 9 миллилитров, 10 миллилитров, 11 миллилитров, 12 миллилитров, 13 миллилитров, 14 миллилитров, 15 миллилитров, 16 миллилитров, 17 миллилитров, 18 миллилитров, 19 миллилитров или 20 миллилитров пероральной суспензии, содержащей 15 мг гидрохлорида 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-

тиазолидин-2,4-диона на мл пациенту один раз в сутки в течение 5 суток или более; и

(а) введение более высокой дозы пероральной суспензии пациенту один раз в сутки, если плазменная концентрация 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона у пациента составляет менее 149 мкг.ч/мл;

(b) введение более низкой дозы пероральной суспензии пациенту один раз в сутки, если плазменная концентрация 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона у пациента составляет более 241 мкг.ч/мл; или

(с) введение неизменной дозы пероральной суспензии пациенту один раз в сутки, если плазменная концентрация 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона у пациента составляет от 150 мкг.ч/мл до 240 мкг.ч/мл.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу введения терапевтически эффективного количества 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона пациенту, нуждающемуся в этом, причем способ включает введение первоначальной дозы от 5 до 20 миллилитров пероральной суспензии, содержащей 15 мг гидрохлорида 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона на мл, пациенту один раз в сутки в течение 5 суток или более; и

(а) введение более высокой дозы пероральной суспензии пациенту один раз в сутки, если плазменная концентрация 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона у пациента составляет менее 149 мкг.ч/мл;

(b) введение более низкой дозы пероральной суспензии пациенту один раз в сутки, если плазменная концентрация 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона у пациента составляет более 241 мкг.ч/мл; или

(с) введение неизменной дозы пероральной суспензии пациенту один раз в сутки, если плазменная концентрация 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона у пациента составляет от 150 мкг.ч/мл до 240 мкг.ч/мл.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу введения терапевтически эффективного количества 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона пациенту, нуждающемуся в этом, причем способ включает введение первоначальной дозы от 5 до 20 миллилитров пероральной суспензии, содержащей 15 мг гидрохлорида 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона на мл, пациенту один раз в сутки в течение 5 суток или более; и

(а) введение более высокой дозы пероральной суспензии пациенту один раз в

сутки, если плазменная концентрация 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона у пациента составляет менее 159 мкг.ч/мл;

(b) введение более низкой дозы пероральной суспензии пациенту один раз в сутки, если плазменная концентрация 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона у пациента составляет более 231 мкг.ч/мл; или

(c) введение неизменной дозы пероральной суспензии пациенту один раз в сутки, если плазменная концентрация 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона у пациента составляет от 160 мкг.ч/мл до 230 мкг.ч/мл.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу введения терапевтически эффективного количества 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона пациенту, нуждающемуся в этом, причем способ включает введение первоначальной дозы от 5 до 20 миллилитров пероральной суспензии, содержащей 15 мг гидрохлорида 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона на мл, пациенту один раз в сутки в течение 5 суток или более; и

(a) введение более высокой дозы пероральной суспензии пациенту один раз в сутки, если плазменная концентрация 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона у пациента составляет менее 179 мкг.ч/мл;

(b) введение более низкой дозы пероральной суспензии пациенту один раз в сутки, если плазменная концентрация 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона у пациента составляет более 221 мкг.ч/мл; или

(c) введение неизменной дозы пероральной суспензии пациенту один раз в сутки, если плазменная концентрация 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона у пациента составляет от 180 мкг.ч/мл до 220 мкг.ч/мл.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу введения терапевтически эффективного количества 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона пациенту, нуждающемуся в этом, причем способ включает введение первоначальной дозы от 5 до 20 миллилитров пероральной суспензии, содержащей 15 мг гидрохлорида 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона на мл, пациенту один раз в сутки в течение 5 суток или более; и

(a) введение более высокой дозы пероральной суспензии пациенту один раз в сутки, если плазменная концентрация 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона у пациента составляет менее 189

мкг.ч/мл;

(b) введение более низкой дозы пероральной суспензии пациенту один раз в сутки, если плазменная концентрация 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона у пациента составляет более 211 мкг.ч/мл; или

(c) введение неизменной дозы пероральной суспензии пациенту один раз в сутки, если плазменная концентрация 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-дион у пациента от 190 мкг.ч/мл до 210 мкг.ч/мл.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу введения терапевтически эффективного количества 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона пациенту, нуждающемуся в этом, причем способ включает введение первоначальной дозы от 5 до 20 миллилитров пероральной суспензии, содержащей 15 мг гидрохлорида 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона на мл, пациенту один раз в сутки в течение 5 суток или более; и

(a) увеличение первоначальной дозы пероральной суспензии, если плазменная концентрация 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона у пациента составляет менее 149 мкг.ч/мл;

(b) уменьшение первоначальной дозы пероральной суспензии, если плазменная концентрация 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона у пациента составляет более 241 мкг.ч/мл; или

(c) не изменение первоначальной дозы пероральной суспензии, если плазменная концентрация 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона у пациента составляет от 150 мкг.ч/мл до 240 мкг.ч/мл;

где увеличенную, сниженную или неизменную дозу пероральной суспензии вводят пациенту один раз в сутки в течение по меньшей мере пяти суток.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу введения терапевтически эффективного количества 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона пациенту, нуждающемуся в этом, причем способ включает введение первоначальной дозы от 5 до 20 миллилитров пероральной суспензии, содержащей 15 мг гидрохлорида 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона на мл, пациенту один раз в сутки в течение 5 суток или более; и

(a) увеличение первоначальной дозы пероральной суспензии, если плазменная концентрация 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона у пациента составляет менее 159 мкг.ч/мл;

(b) уменьшение первоначальной дозы пероральной суспензии, если плазменная концентрация 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона у пациента составляет более 231 мкг.ч/мл; или

(с) не изменение первоначальной дозы пероральной суспензии, если плазменная концентрация 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этоксифенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона у пациента составляет от 160 мкг.ч/мл до 230 мкг.ч/мл;

где увеличенную, уменьшенную или неизмененную дозу пероральной суспензии вводят пациенту один раз в сутки в течение по меньшей мере пяти суток.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу введения терапевтически эффективного количества 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этоксифенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона пациенту, нуждающемуся в этом, причем способ включает введение первоначальной дозы от 5 до 20 миллилитров пероральной суспензии, содержащей 15 мг гидрохлорида 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этоксифенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона на мл, пациенту один раз в сутки в течение 5 суток или более; и

(а) увеличение первоначальной дозы пероральной суспензии, если плазменная концентрация 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этоксифенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона у пациента составляет менее 179 мкг.ч/мл;

(b) уменьшение первоначальной дозы пероральной суспензии, если плазменная концентрация 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этоксифенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона у пациента составляет более 221 мкг.ч/мл; или

(с) не изменение первоначальной дозы пероральной суспензии, если плазменная концентрация 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этоксифенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона у пациента составляет от 180 мкг.ч/мл до 220 мкг.ч/мл;

где увеличенную, уменьшенную или неизмененную дозу пероральной суспензии вводят пациенту один раз в сутки в течение по меньшей мере пяти суток.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу введения терапевтически эффективного количества 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этоксифенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона пациенту, нуждающемуся в этом, причем способ включает введение первоначальной дозы от 5 до 20 миллилитров пероральной суспензии, содержащей 15 мг гидрохлорида 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этоксифенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона на мл, пациенту один раз в сутки в течение 5 суток или более; и

(а) увеличение первоначальной дозы пероральной суспензии, если плазменная концентрация 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этоксифенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона у пациента составляет менее 189 мкг.ч/мл;

(b) уменьшение первоначальной дозы пероральной суспензии, если плазменная концентрация 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этоксифенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона у пациента составляет более 211 мкг.ч/мл; или

(с) не изменение первоначальной дозы пероральной суспензии, если плазменная концентрация 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этоксифенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона у пациента составляет от 190 мкг.ч/мл до 210 мкг.ч/мл;

где увеличенную, уменьшенную или неизмененную дозу пероральной суспензии

вводят пациенту один раз в сутки в течение по меньшей мере пяти суток.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу, включающему введение 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона пациенту, нуждающемуся в этом, где:

(a) первоначальную дозу от 5 до 20 миллилитров пероральной суспензии, содержащей 15 мг гидрохлорида 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона на мл, вводят пациенту один раз в сутки в течение 5 суток или более;

(b) первоначальную дозу пероральной суспензии увеличивают, если плазменная концентрация 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона у пациента составляет менее 149 мкг.ч/мл;

(c) первоначальную дозу пероральной суспензии уменьшают, если плазменная концентрация 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона у пациента составляет более 241 мкг.ч/мл; или

(d) первоначальную дозу пероральной суспензии не изменяют, если плазменная концентрация 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона у пациента составляет от 150 мкг.ч/мл до 240 мкг.ч/мл; и

(e) увеличенную, уменьшенную или неизмененную дозу пероральной суспензии вводят пациенту один раз в сутки в течение 5 суток или более.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу, включающему введение 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона пациенту, нуждающемуся в этом, где:

(a) первоначальную дозу от 5 до 20 миллилитров пероральной суспензии, содержащей 15 мг гидрохлорида 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона на мл, вводят пациенту один раз в сутки в течение 5 суток или более;

(b) первоначальную дозу пероральной суспензии увеличивают, если плазменная концентрация 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона у пациента составляет менее 159 мкг.ч/мл;

(c) первоначальную дозу пероральной суспензии уменьшают, если плазменная концентрация 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона у пациента составляет более 231 мкг.ч/мл; или

(d) первоначальную дозу пероральной суспензии не изменяют, если плазменная концентрация 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона у пациента составляет от 160 мкг.ч/мл до 230 мкг.ч/мл; и

(e) увеличенную, уменьшенную или неизмененную дозу пероральной суспензии вводят пациенту один раз в сутки в течение 5 суток или более.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу, включающему введение 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона пациенту, нуждающемуся в этом, где:

(a) первоначальную дозу от 5 до 20 миллилитров пероральной суспензии, содержащей 15 мг гидрохлорида 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона на мл, вводят пациенту один раз в сутки в течение 5 суток или более;

(b) первоначальную дозу пероральной суспензии увеличивают, если плазменная концентрация 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона у пациента составляет менее 179 мкг.ч/мл;

(c) первоначальную дозу пероральной суспензии уменьшают, если плазменная концентрация 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона у пациента составляет более 221 мкг.ч/мл; или

(d) первоначальную дозу пероральной суспензии не изменяют, если плазменная концентрация 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона у пациента составляет от 180 мкг.ч/мл до 220 мкг.ч/мл; и

(e) увеличенную, уменьшенную или неизмененную дозу пероральной суспензии вводят пациенту один раз в сутки в течение 5 суток или более.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу, включающему введение 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона пациенту, нуждающемуся в этом, где:

(a) первоначальную дозу от 5 до 20 миллилитров пероральной суспензии, содержащей 15 мг гидрохлорида 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона на мл, вводят пациенту один раз в сутки в течение 5 суток или более;

(b) первоначальную дозу пероральной суспензии увеличивают, если плазменная концентрация 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона у пациента составляет менее 189 мкг.ч/мл;

(c) первоначальную дозу пероральной суспензии уменьшают, если плазменная концентрация 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона у пациента составляет более 211 мкг.ч/мл; или

(d) первоначальную дозу пероральной суспензии не изменяют, если плазменная концентрация 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона у пациента составляет от 190 мкг.ч/мл до 210 мкг.ч/мл; и

(e) увеличенную, уменьшенную или неизмененную дозу пероральной суспензии вводят пациенту один раз в сутки в течение 5 суток или более.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения заболевания или нарушения у пациента, нуждающегося в этом, причем способ включает введение первоначальной дозы от 5 до 20 миллилитров пероральной суспензии, содержащей 15 мг гидрохлорида 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона на мл, пациенту один раз в сутки в течение 5 суток или более; и

(a) введение более высокой дозы пероральной суспензии пациенту один раз в

сутки, если плазменная концентрация 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона у пациента составляет менее 149 мкг.ч/мл;

(b) введение более низкой дозы пероральной суспензии пациенту один раз в сутки, если плазменная концентрация 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона у пациента составляет более 241 мкг.ч/мл; или

(c) введение неизменной дозы пероральной суспензии пациенту один раз в сутки, если плазменная концентрация 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона у пациента составляет от 150 мкг.ч/мл до 240 мкг.ч/мл.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения заболевания или нарушения у пациента, нуждающегося в этом, причем способ включает введение первоначальной дозы от 5 до 20 миллилитров пероральной суспензии, содержащей 15 мг гидрохлорида 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона на мл, пациенту один раз в сутки в течение 5 суток или более; и

(a) введение более высокой дозы пероральной суспензии пациенту один раз в сутки, если плазменная концентрация 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона у пациента составляет менее 159 мкг.ч/мл;

(b) введение более низкой дозы пероральной суспензии пациенту один раз в сутки, если плазменная концентрация 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона у пациента составляет более 231 мкг.ч/мл; или

(c) введение неизменной дозы пероральной суспензии пациенту один раз в сутки, если плазменная концентрация 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона у пациента составляет от 160 мкг.ч/мл до 230 мкг.ч/мл.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения заболевания или нарушения у пациента, нуждающегося в этом, причем способ включает введение первоначальной дозы от 5 до 20 миллилитров пероральной суспензии, содержащей 15 мг гидрохлорида 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона на мл пациенту один раз в сутки в течение 5 суток или более; и

(a) введение более высокой дозы пероральной суспензии пациенту один раз в сутки, если плазменная концентрация 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона у пациента составляет менее 159 мкг.ч/мл;

(b) введение более низкой дозы пероральной суспензии пациенту один раз в сутки,

если плазменная концентрация 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона у пациента составляет более 231 мкг.ч/мл; или

(с) введение неизменной дозы пероральной суспензии пациенту один раз в сутки, если плазменная концентрация 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона у пациента составляет от 160 мкг.ч/мл до 230 мкг.ч/мл.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения заболевания или нарушения у пациента, нуждающегося в этом, причем способ включает введение первоначальной дозы от 5 до 20 миллилитров пероральной суспензии, содержащей 15 мг гидрохлорида 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона на мл, пациенту один раз в сутки в течение 5 суток или более; и

(а) введение более высокой дозы пероральной суспензии пациенту один раз в сутки, если плазменная концентрация 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона у пациента составляет менее 179 мкг.ч/мл;

(b) введение более низкой дозы пероральной суспензии пациенту один раз в сутки, если плазменная концентрация 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона у пациента составляет более 221 мкг.ч/мл; или

(с) введение неизменной дозы пероральной суспензии пациенту один раз в сутки, если плазменная концентрация 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона у пациента составляет от 180 мкг.ч/мл до 220 мкг.ч/мл.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения заболевания или нарушения у пациента, нуждающегося в этом, причем способ включает введение первоначальной дозы от 5 до 20 миллилитров пероральной суспензии, содержащей 15 мг гидрохлорида 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона на мл, пациенту один раз в сутки в течение 5 суток или более; и

(а) введение более высокой дозы пероральной суспензии пациенту один раз в сутки, если плазменная концентрация 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона у пациента составляет менее 189 мкг.ч/мл;

(b) введение более низкой дозы пероральной суспензии пациенту один раз в сутки, если плазменная концентрация 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона у пациента составляет более 211 мкг.ч/мл; или

(с) введение неизменной дозы пероральной суспензии пациенту один раз в сутки,

если плазменная концентрация 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона у пациента составляет от 190 мкг.ч/мл до 210 мкг.ч/мл.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения способы, кроме того, включают определение плазменной концентрации 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона у пациента, например, после введения первоначальной дозы соединения (1), например, в качестве пероральной суспензии, пациенту один раз в сутки в течение по меньшей мере 5 суток.

Также изобретение относится к следующим конкретным вариантам осуществления, касающимся способов лечения заболевания или нарушения у пациента, нуждающегося в этом.

Вариант осуществления IA. Способ лечения заболевания или нарушения у пациента, нуждающегося в этом, причем способ включает введение соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли пациенту, где пациент достигает AUC_{ss} соединения (1) в плазме от приблизительно 50 мкг.ч/мл до приблизительно 300 мкг.ч/мл после по меньшей мере пяти суток перорального введения соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли пациенту в сутки.

Вариант осуществления I. Способ лечения заболевания или нарушения у пациента, нуждающегося в этом, причем способ включает введение соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли пациенту, где пациент достигает AUC_{ss} соединения (1) в плазме от приблизительно 100 мкг.ч/мл до приблизительно 300 мкг.ч/мл после по меньшей мере пяти суток перорального введения соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли пациенту в сутки.

Вариант осуществления II. Способ согласно варианту осуществления I, где пациент достигает AUC_{ss} соединения (1) в плазме от приблизительно 150 мкг.ч/мл до приблизительно 250 мкг.ч/мл.

Вариант осуществления III. Способ согласно варианту осуществления II, где пациент достигает AUC_{ss} соединения (1) в плазме от приблизительно 175 мкг.ч/мл до приблизительно 225 мкг.ч/мл.

Вариант осуществления IV. Способ согласно варианту осуществления III, где пациент достигает AUC_{ss} соединения (1) в плазме приблизительно 200 мкг.ч/мл.

Вариант осуществления V. Способ лечения заболевания или нарушения у пациента, нуждающегося в этом, причем способ включает введение соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли пациенту, где пациент достигает $C_{min ss}$ соединения (1) в плазме от приблизительно 2306 нг/мл до приблизительно 9126 нг/мл после по меньшей мере пяти суток перорального введения соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли пациенту в сутки.

Вариант осуществления VI. Способ согласно варианту осуществления V, где пациент достигает $C_{min ss}$ соединения (1) в плазме от приблизительно 4011 нг/мл до приблизительно 7421 нг/мл.

Вариант осуществления VII. Способ согласно варианту осуществления VI, где пациент достигает $C_{\min ss}$ соединения (1) в плазме от приблизительно 4864 нг/мл до приблизительно 6569 нг/мл.

Вариант осуществления VIII. Способ согласно варианту осуществления VII, где пациент достигает $C_{\min ss}$ соединения (1) в плазме приблизительно 5716 нг/мл.

Вариант осуществления IX. Способ согласно любому из вариантов осуществления I-VIII, где заболевание или нарушение выбрано из группы, состоящей из заболевания или нарушения центральной нервной системы, митохондриального заболевания, неалкогольного стеатогепатита (NASH), неалкогольной жировой инфильтрации печени (NAFLD), хронического гранулематозного нарушения, синдрома поликистоза яичников, карциномы щитовидной железы, аутоиммунного нарушения щитовидной железы, аденомы гипофиза, атеросклероза, гипертензии, кожного заболевания, воспаления и аутоиммунного заболевания и воспалительного респираторного заболевания.

Вариант осуществления X. Способ согласно варианту осуществления IX, где заболевание или нарушение представляет собой заболевание или нарушение центральной нервной системы.

Вариант осуществления XI. Способ согласно варианту осуществления X, где заболевание или нарушение центральной нервной системы выбрано из группы, состоящей из нейродегенеративного заболевания, цереброваскулярного заболевания, судорожного припадка, эпилепсии, вирусного заболевания, нейровоспалительного заболевания, опухоли головного мозга, органических ацидемий, нарушений жирных кислот и генетического митохондриального нарушения.

Вариант осуществления XII. Способ согласно варианту осуществления XI, где заболевание или нарушение центральной нервной системы представляет собой нейродегенеративное заболевание.

Вариант осуществления XIII. Способ согласно варианту осуществления XII, где нейродегенеративное заболевание выбрано из группы, состоящей из болезни Альцгеймера, хореи Гентингтона, болезни Паркинсона, рассеянного склероза, лейкодистрофии, ALS, дегенеративной атаксии, мультисистемной атрофии и болезни двигательного нейрона.

Вариант осуществления XIV. Способ согласно варианту осуществления XIII, где лейкодистрофия представляет собой X-сцепленную адренолейкодистрофию.

Вариант осуществления XV. Способ согласно варианту осуществления XIII, где дегенеративная атаксия представляет собой атаксию Фридрейха.

Вариант осуществления XVI. Способ согласно варианту осуществления XIII, где болезнь двигательного нейрона выбрана из группы, состоящей из прогрессирующего бульбарного паралича, псевдобульбарного паралича, первичного латерального склероза (PLS), прогрессирующей мышечной атрофии, спинальной мышечной атрофии (SMA), постполиомиелитного синдрома (PPS)-болезни Мари-Тута, синдрома Гийена-Барре и адреномиелоневропатии (AMN).

Вариант осуществления XVII. Способ согласно варианту осуществления IX, где нарушение центральной нервной системы представляет собой цереброваскулярное заболевание, выбранное из группы, состоящей из глобальной или локальной ишемии, внутримозгового кровоизлияния, инсульта и сосудистой деменции.

Вариант осуществления XVIII. Способ согласно варианту осуществления IX, где нарушение центральной нервной системы представляет собой вирусное заболевание, выбранное из группы, состоящей менингита, энцефалита, бешенства, кори, свинки, полиомиелита, простого герпеса и ветрянки.

Вариант осуществления XIX. Способ согласно варианту осуществления IX, где редкое метаболическое заболевание выбрано из группы, состоящей из органических ацидемий, нарушений жирных кислот и генетических митохондриальных нарушений.

Вариант осуществления XX. Способ согласно варианту осуществления IX, где заболевание или нарушение представляет собой митохондриальное заболевание.

Вариант осуществления XXI. Способ согласно варианту осуществления XX, где митохондриальное заболевание представляет собой первичное митохондриальное нарушение, выбранное из группы, состоящей из синдрома Ретта, болезни Альперса; наследственной оптической нейропатии Лебера (LHON); синдрома Кирнса-Сейра (KSS); синдрома Лея; Лей-подобного синдрома; наследуемого по материнской линии синдрома Лея (MILS); синдрома митохондриального истощения (MDS); синдрома истощения митохондриальной ДНК (MDDS); митохондриальной энцефаломиопатии; митохондриальной энцефаломиопатии с молочным ацидозом и инсульт-подобными эпизодами (MELAS); миоклонической эпилепсии с разорванными красными волокнами (MERRF); синдрома митохондриальной нейрогастроинтестинальной энцефалопатии (MNGIE); невропатии, атаксии и пигментного ретинита (NARP); синдрома Пирсона; хронической прогрессирующей наружной офтальмоплегии (CPEO); доминантной атрофии оптического нерва (DOA); аутосомно-доминантной атрофии оптического нерва (ADOA); митохондриальной миопатии; кардиомиопатии; митохондриальной энцефалопатии; миоклонической эпилепсии; наследуемого по материнской линии диабета и глухоты (MIDD); группы атаксий-нейропатий; 3-метилглутаконовой ацидурии; нейросенсорной глухоты; нейрорентгенологических признаков Лей-подобного синдрома (MEGDEL); SURF1 (синдром Лея с дефицитом COX вследствие дефицита белка surfeit комплекса IV); нарушений окислительного фосфорилирования; синдрома Берта; летальной инфантильной кардиомиопатии (LIC); дефицита пируваткарбоксилазы; дефицита пируватдегидрогеназы; мутации POLG; изолированного или комбинированного дефицита OXPHOS с неустановленным до настоящего времени генетическим дефектом, включающего нарушение окисления пирувата и скоростей продуцирования АТФ плюс PCR; мутации POLG2; дефицита карнитин-ацилкарнитина; дефицита карнитина; синдромов дефицита креатинина; дефицита кофермента Q10; дефицита комплекса I; дефицита комплекса II; дефицита комплекса III; дефицита комплекса IV; дефицита комплекса V; молочного ацидоза; лейкоэнцефалопатии с вовлечением ствола головного мозга и спинного мозга и

повышением уровня лактата (LBSL); болезни Люфга; дефицита карнитинпальмитоилтрансферазы (CPT I или CPT II); дефицита короткоцепочечной ацил-CoA дегидрогеназы (SCAD); дефицита короткоцепочечной 3-гидроксиацетил-CoA дегидрогеназы (SCHAD); дефицита среднецепочечной ацил-CoA дегидрогеназы (MCAD); множественного дефицита ацил-CoA дегидрогеназ (MADD); дефицита длинноцепочечной ацил-CoA дегидрогеназы (LCAD); дефицита очень длинноцепочечной ацил-CoA дегидрогеназы (VLCAD); дефицита трифункционального белка (TFP); и глутаровой ацидурии типа II.

Вариант осуществления XXII. Способ согласно варианту осуществления XX, где митохондриальное заболевание выбрано из группы, состоящей из синдрома Ретта; доминантной атрофии оптического нерва (DOA); аутосомно-доминантной атрофии оптического нерва (ADOA); дефицита комплекса I; наследственной оптической нейропатии Лебера (LHON); синдрома Кирнса-Сейра (KSS); синдрома Лея; митохондриальной энцефаломиопатии с молочным ацидозом и инсульт-подобными эпизодами (MELAS); миоклонической эпилепсии с разорванными красными волокнами (MERRF); синдрома митохондриальной нейрогастроинтестинальной энцефалопатии (MNGIE); невропатии, атаксии и пигментного ретинита (NARP); синдрома Пирсона и хронической прогрессирующей наружной офтальмоплегии (CPEO).

Вариант осуществления XXIII. Способ согласно варианту осуществления XX, где митохондриальное заболевание представляет собой вторичное митохондриальное нарушение, выбранное из группы, состоящей из мышечной дистрофии Дюшенна (DMD); мышечной дистрофии Беккера (BMD); миотонической дистрофии (BMD); врожденных миопатий; болезней накопления гликогена; спинально-бульбарной мышечной атрофии (SBMA); аргинин-янтарной ацидурии; расстройств аутистического спектра (ASD); аутоиммунных заболеваний кожи (таких как пемфигус обыкновенный и волчанка); метилмалоновой и пропионовой ацидурии; нарушений синтеза пуринов и/или пиримидинов; плече-лопаточно-лицевой мышечной дистрофии (FSHD); врожденных мышечных дистрофий; мышечных дистрофий, обусловленных коллагеном VI (например, врожденная мышечная дистрофия Ульриха и миопатия Бетлема); синдрома Ди-Джорджи и нервно-мышечных нарушений (таких как конечностно-поясная мышечная дистрофия, воспалительные миопатии, невропатии Шарко-Мари-Тута (СМТ), и индуцированные лекарственными средствами периферические невропатии).

Вариант осуществления XXIV. Способ согласно варианту осуществления IX, где заболевание или нарушение представляет собой неалкогольный стеатогепатит (NASH).

Вариант осуществления XXV. Способ согласно любому из вариантов осуществления I-XXIV, где пациенту вводят соединение (1) HCl.

Вариант осуществления XXVI. Способ согласно варианту осуществления XXV, где соединение (1) HCl вводят пациенту в качестве суспензии, содержащей приблизительно 15 мг соединения (1) HCl на мл. В другом варианте осуществления соединение (1) HCl вводят пациенту в качестве таблетки, капсулы или другой твердой формы, содержащей

приблизительно 30 мг соединения (1) HCl, приблизительно 60 мг соединения (1) HCl, или приблизительно 90 мг соединения (1) HCl.

Также изобретение относится к следующим конкретным вариантам осуществления, касающимся соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли для применения для лечения заболевания или нарушения или для введения терапевтически эффективного количества этого лекарственного средства.

Вариант осуществления 1. Соединение (1) или его фармацевтически приемлемая соль для применения для лечения заболевания или нарушения у пациента, где:

(i) AUC_{ss} соединения (1) в плазме пациента составляет от приблизительно 34 мкг.ч/мл до приблизительно 300 мкг.ч/мл;

(ii) $C_{min ss}$ соединения (1) в плазме пациента составляет от приблизительно 55 нг/мл до приблизительно 9126 нг/мл; или

(iii) AUC_{ss} соединения (1) в плазме пациента составляет от приблизительно 34 мкг.ч/мл до приблизительно 300 мкг.ч/мл, и $C_{min ss}$ соединения (1) в плазме пациента составляет от приблизительно 55 нг/мл до приблизительно 9126 нг/мл; и

AUC_{ss} согласно (i), $C_{min ss}$ согласно (ii) или AUC_{ss} и $C_{min ss}$ согласно (iii) измеряют после по меньшей мере пяти суток перорального введения соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли пациенту в сутки.

Вариант осуществления 2. Соединение (1) или его фармацевтически приемлемая соль для применения согласно варианту осуществления 1, где AUC_{ss} соединения (1) составляет от приблизительно 100 мкг.ч/мл до приблизительно 300 мкг.ч/мл.

Вариант осуществления 3. Соединение (1) или его фармацевтически приемлемая соль для применения согласно варианту осуществления 2, где AUC_{ss} соединения (1) составляет от приблизительно 150 мкг.ч/мл до приблизительно 250 мкг.ч/мл.

Вариант осуществления 4. Соединение (1) или его фармацевтически приемлемая соль для применения согласно варианту осуществления 3, где AUC_{ss} соединения (1) составляет от приблизительно 175 мкг.ч/мл до приблизительно 225 мкг.ч/мл.

Вариант осуществления 5. Соединение (1) или его фармацевтически приемлемая соль для применения согласно варианту осуществления 5, где AUC_{ss} соединения (1) составляет приблизительно 200 мкг.ч/мл.

Вариант осуществления 6. Соединение (1) или его фармацевтически приемлемая соль для применения согласно любому из вариантов осуществления 1-5, где $C_{min ss}$ соединения (1) составляет от приблизительно 2306 нг/мл до приблизительно 9126 нг/мл.

Вариант осуществления 7. Соединение (1) или его фармацевтически приемлемая соль для применения согласно любому из вариантов осуществления 1-6, где $C_{min ss}$ соединения (1) составляет от приблизительно 4011 нг/мл до приблизительно 7421 нг/мл.

Вариант осуществления 8. Соединение (1) или его фармацевтически приемлемая соль для применения согласно любому из вариантов осуществления 1-7, где $C_{min ss}$ соединения (1) составляет от приблизительно 4864 нг/мл до приблизительно 6569 нг/мл.

Вариант осуществления 9. Соединение (1) или его фармацевтически приемлемая

соль для применения согласно любому из вариантов осуществления 1-8, где $C_{\min ss}$ соединения (1) составляет приблизительно 5716 нг/мл.

Вариант осуществления 10. Соединение (1) или его фармацевтически приемлемая соль для применения согласно любому из вариантов осуществления 1-9, где AUC_{ss} , $C_{\min ss}$ или AUC_{ss} и $C_{\min ss}$ измеряют после по меньшей мере семи суток.

Вариант осуществления 11. Соединение (1) или его фармацевтически приемлемая соль для применения согласно варианту осуществления 10, где AUC_{ss} , $C_{\min ss}$ или AUC_{ss} и $C_{\min ss}$ измеряют после по меньшей мере десяти суток.

Вариант осуществления 12. Соединение (1) или его фармацевтически приемлемая соль для применения согласно варианту осуществления 11, где AUC_{ss} , $C_{\min ss}$ или AUC_{ss} и $C_{\min ss}$ измеряют после по меньшей мере четырнадцати суток.

Вариант осуществления 13. Соединение (1) или его фармацевтически приемлемая соль для применения согласно любому из вариантов осуществления 1-12, где соединение (1) HCl вводят пациенту, нуждающемуся в этом.

Вариант осуществления 14. Соединение (1) HCl для применения согласно варианту осуществления 13, где соединение (1) HCl вводят пациенту в качестве суспензии, содержащей приблизительно 15 мг соединения (1) HCl на мл. В другом варианте осуществления соединение (1) HCl вводят пациенту в качестве таблетки, капсулы или другой твердой формы, содержащей приблизительно 30 мг соединения (1) HCl, приблизительно 60 мг соединения (1) HCl, или приблизительно 90 мг соединения (1) HCl.

Вариант осуществления 15. Соединение (1) или его фармацевтически приемлемая соль для применения для введения терапевтически эффективного количества соединения (1) пациенту, нуждающемуся в этом, где:

(a) некоторое количество соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли вводят пациенту в сутки;

(b) образец плазмы получают от пациента после по меньшей мере 5 суток введения согласно (a);

(c) определяют плазменную концентрацию соединения (1) в образце плазмы, полученном в (b); и

(d) вводят перерасчитанное количество соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли, в миллиграммах, в сутки, как определяют согласно уравнению 1:

$$\text{новое количество в мг} = SD \times \left(\frac{CMT}{PC} \right)$$

Уравнение 1,

где:

SD представляет собой количество соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли, вводимое пациенту в (a) в мг;

CMT представляет собой $C_{\min \text{ целевая}}$ в нг/мл;

$C_{\min \text{ целевая}} = (\text{целевая AUC нг.ч/мл} \times 0,0341 \pm 20\%) - 1104 \pm 20\%$; и

РС представляет собой плазменную концентрацию в нг/мл соединения (1), определенную в (с). В некоторых вариантах осуществления $C_{\min \text{ целевая}} = (\text{целевая AUC нг.ч/мл} \times 0,0341 \pm 10\%) - 1104 \pm 10\%$. В некоторых вариантах осуществления $C_{\min \text{ целевая}} = (\text{целевая AUC нг.ч/мл} \times 0,0341 \pm 5\%) - 1104 \pm 5\%$. В некоторых вариантах осуществления $C_{\min \text{ целевая}} = (\text{целевая AUC нг.ч/мл} \times 0,0341) - 1104$.

Вариант осуществления 16. Соединение (1) или его фармацевтически приемлемая соль для применения согласно варианту осуществления 15, где образец плазмы получают от пациента после по меньшей мере 7 суток введения согласно (а).

Вариант осуществления 17. Соединение (1) или его фармацевтически приемлемая соль для применения согласно варианту осуществления 16, где образец плазмы получают от пациента после по меньшей мере 10 суток введения согласно (а).

Вариант осуществления 18. Соединение (1) или его фармацевтически приемлемая соль для применения согласно варианту осуществления 17, где образец плазмы получают от пациента после по меньшей мере 14 суток введения согласно (а).

Вариант осуществления 19. Соединение (1) или его фармацевтически приемлемая соль для применения согласно любому из вариантов осуществления 15-18, где соединение (1) или его фармацевтически приемлемую соль вводят перорально пациенту в (а) и (d).

Вариант осуществления 20. Соединение (1) или его фармацевтически приемлемая соль для применения согласно любому из вариантов осуществления 15-19, где соединение (1) HCl вводят пациенту в сутки в (а) и (d).

Вариант осуществления 21. Соединение (1) HCl для применения согласно варианту осуществления 20, где приблизительно 150 мг соединения (1) HCl вводят пациенту в сутки в (а) и целевая AUC составляет приблизительно 200 мкг.ч/мл.

Вариант осуществления 22. Гидрохлорид 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона для применения согласно вариантам осуществления 20 или 21, где перерасчитанное количество соединения (1) HCl вводят пациенту в сутки в (d).

Вариант осуществления 23. Соединение (1) HCl для применения согласно любому из вариантов осуществления 20-22, где соединение (1) HCl вводят пациенту в (i) и (iv) в качестве суспензии, содержащей приблизительно 15 мг соединения (1) HCl на мл. В другом варианте осуществления соединение (1) HCl вводят пациенту в (i) и (iv) в качестве таблетки, капсулы или другой твердой формы, содержащей приблизительно 30 мг соединения (1) HCl, приблизительно 60 мг соединения (1) HCl или приблизительно 90 мг соединения (1) HCl.

Вариант осуществления 24. 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-дион или его фармацевтически приемлемая соль для применения согласно любому из вариантов осуществления 1-23, где пациент имеет заболевание или нарушение.

Вариант осуществления 25. Соединение (1) или его фармацевтически приемлемая соль для применения для лечения заболевания или нарушения у пациента, включающего

введения первоначальной дозы от 5 до 20 миллилитров пероральной суспензии, содержащей 15 мг гидрохлорида 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона на мл, пациенту один раз в сутки в течение по меньшей мере 5 суток; и

(а) введение более высокой дозы пероральной суспензии пациенту один раз в сутки, если плазменная концентрация соединения (1) у пациента составляет менее 149 мкг.ч/мл;

(b) введение более низкой дозы пероральной суспензии пациенту один раз в сутки, если плазменная концентрация соединения (1) у пациента составляет более 241 мкг.ч/мл; или

(с) введение неизменной дозы пероральной суспензии пациенту один раз в сутки, если плазменная концентрация 5 соединения (1) у пациента составляет от 150 мкг.ч/мл до 240 мкг.ч/мл.

Вариант осуществления 26. Соединение (1) или его фармацевтически приемлемая соль для применения для лечения заболевания или нарушения у пациента, включающего введение первоначальной дозы от 5 до 20 миллилитров пероральной суспензии, содержащей 15 мг гидрохлорида 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона на мл, пациенту один раз в сутки в течение 5 суток или более; и

(а) введение более высокой дозы пероральной суспензии пациенту один раз в сутки, если плазменная концентрация соединения (1) у пациента составляет менее 159 мкг.ч/мл;

(b) введение более низкой дозы пероральной суспензии пациенту один раз в сутки, если плазменная концентрация соединения (1) у пациента составляет более 231 мкг.ч/мл; или

(с) введение неизменной дозы пероральной суспензии пациенту один раз в сутки, если плазменная концентрация 5 соединения (1) у пациента составляет от 160 мкг.ч/мл до 230 мкг.ч/мл.

Вариант осуществления 27. Соединение (1) или его фармацевтически приемлемая соль для применения для лечения заболевания или нарушения у пациента, включающего введение первоначальной дозы от 5 до 20 миллилитров пероральной суспензии, содержащей 15 мг гидрохлорида 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона на мл, пациенту один раз в сутки в течение 5 суток или более; и

(а) введение более высокой дозы пероральной суспензии пациенту один раз в сутки, если плазменная концентрация соединения (1) у пациента составляет менее 179 мкг.ч/мл;

(b) введение более низкой дозы пероральной суспензии пациенту один раз в сутки, если плазменная концентрация соединения (1) у пациента составляет более 221 мкг.ч/мл; или

(с) введение неизменной дозы пероральной суспензии пациенту один раз в сутки, если плазменная концентрация соединения (1) у пациента составляет от 180 мкг.ч/мл до 220 мкг.ч/мл.

Вариант осуществления 28. Соединение (1) или его фармацевтически приемлемая соль для применения для лечения заболевания или нарушения у пациента, включающего введение первоначальной дозы от 5 до 20 миллилитров пероральной суспензии, содержащей 15 мг гидрохлорида 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона на мл, пациенту один раз в сутки в течение 5 суток или более; и

(а) введение более высокой дозы пероральной суспензии пациенту один раз в сутки, если плазменная концентрация соединения (1) у пациента составляет менее 189 мкг.ч/мл;

(b) введение более низкой дозы пероральной суспензии пациенту один раз в сутки, если плазменная концентрация соединения (1) у пациента составляет более 211 мкг.ч/мл; или

(с) введение неизменной дозы пероральной суспензии пациенту один раз в сутки, если плазменная концентрация соединения (1) у пациента составляет от 190 мкг.ч/мл до 210 мкг.ч/мл.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу введения терапевтически эффективного количества соединения (1) пациенту, нуждающемуся в этом, причем способ включает:

(а) введение первоначальной дозы гидрохлорида 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона пациенту один раз в сутки в течение 5 или более суток; и

(b) введение перерасчитанной дозы гидрохлорида 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона согласно:

(i) уравнению **8a**:

$$D_{\text{перерасчитанная}} = D_{\text{первоначальная}} * (AUC_{\text{Тар}} / AUC_{0t}) \text{ Уравнение 8a}$$

где:

$D_{\text{перерасчитанная}}$ представляет собой перерасчитанную дозу гидрохлорида 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона, вводимую пациенту, в миллиграммах;

$D_{\text{первоначальная}}$ представляет собой первоначальную дозу гидрохлорида 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона, вводимую пациенту, в миллиграммах;

$AUC_{\text{Тар}}$ представляет собой целевую экспозицию соединения (1) у пациента через 24 часа после последнего введения в (а), в нг.ч/мл; и

AUC_{0t} представляет собой вычисленную экспозицию соединения (1) у пациента через 24 часа после последнего введения в (а), в нг.ч/мл;

(ii) Уравнение **8b**:

$$AUC_{0t} = (28,31 + 0,472 * \Delta T) * C + (34410 + 2234 * \Delta T) * D_{\text{первоначальная}} / 150 \text{ Уравнение } \mathbf{8b}$$

где:

AUC_{0t} представляет собой вычисленную экспозицию соединения **(1)** у пациента через 24 часа после последнего введения в (а), в нг.ч/мл;

$D_{\text{первоначальная}}$ представляет собой первоначальную дозу гидрохлорида 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона, вводимую пациенту, в миллиграммах;

C представляет собой концентрацию в плазме соединения **(1)** у пациента в нг/мл, где взятие образца плазмы от пациента проводят через 24 ± 6 часов после последнего введения в (а); и

ΔT представляет собой разность между временем взятия образца плазмы от пациента и 24 часами после последнего введения в (а), в часах;

где целевая экспозиция составляет от 50000 нг.ч/мл до 250000 нг.ч/мл.

Например, что касается ΔT , если взятие образца плазмы проводят через 24,5 часа после последнего введения, ΔT составляет 0,5 часа. Аналогично, если взятие образца плазмы проводят через 23 часа после последнего введения, ΔT составляет 1 час.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу введения терапевтически эффективного количества соединения **(1)** пациенту, нуждающемуся в этом, причем способ включает:

(а) введение первоначальной дозы гидрохлорида 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона пациенту один раз в сутки в течение 5 суток или более; и

(б) введение перерасчитанной дозы гидрохлорида 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона, в соответствии с уравнениями **8a** и **8b**, где целевая экспозиция составляет от 100000 нг.ч/мл до 200000 нг.ч/мл.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу введения терапевтически эффективного количества соединения **(1)** пациенту, нуждающемуся в этом, причем способ включает:

(а) введение первоначальной дозы гидрохлорида 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона пациенту один раз в сутки в течение 5 суток или более; и

(б) введение перерасчитанной дозы гидрохлорида 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона в соответствии с уравнениями **8a** и **8b**, где целевая экспозиция составляет 100000 нг.ч/мл, 120000 нг.ч/мл, 130000 нг.ч/мл, 140000 нг.ч/мл, 150000 нг.ч/мл, 160000 нг.ч/мл, 175000 нг.ч/мл, 180000 нг.ч/мл, 190000 нг.ч/мл или 200000 нг.ч/мл.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения заболевания или нарушения у пациента, нуждающегося в этом, причем способ включает:

(a) введение первоначальной дозы гидрохлорида 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этоксифенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона пациенту один раз в сутки в течение 5 суток или более; и

(b) введение перерасчитанной дозы гидрохлорида 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этоксифенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона, в соответствии с уравнениями **8a** и **8b**, где целевая экспозиция составляет от 50000 нг.ч/мл до 250000 нг.ч/мл.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения заболевания или нарушения у пациента, нуждающегося в этом, причем способ включает:

(a) введение первоначальной дозы гидрохлорида 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этоксифенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона пациенту один раз в сутки в течение 5 суток или более; и

(b) введение перерасчитанной дозы гидрохлорида 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этоксифенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона в соответствии с уравнениями **8a** и **8b**, где целевая экспозиция составляет от 100000 нг.ч/мл до 200000 нг.ч/мл.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения заболевания или нарушения у пациента, нуждающегося в этом, причем способ включает:

(a) введение первоначальной дозы гидрохлорида 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этоксифенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона пациенту один раз в сутки в течение 5 суток или более; и

(b) введение перерасчитанной дозы гидрохлорида 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этоксифенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона в соответствии с уравнениями **8a** и **8b**, где целевая экспозиция составляет 100000 нг.ч/мл, 120000 нг.ч/мл, 130000 нг.ч/мл, 140000 нг.ч/мл, 150000 нг.ч/мл, 160000 нг.ч/мл, 175000 нг.ч/мл, 180000 нг.ч/мл, 190000 нг.ч/мл или 200000 нг.ч/мл.

III. Заболевания и нарушения

Способы и применения по настоящему изобретению включают введение соединения (**1**) или его фармацевтически приемлемой соли пациенту, нуждающемуся в этом, для лечения различных заболеваний или нарушений.

В одном варианте осуществления заболевание или нарушение регулируется активируемым пролифератором пероксисом рецептор гамма (PPAR- γ). PPAR- γ регулирует, среди прочего, запасание жирных кислот и метаболизм глюкозы, и вовлечен в патологию многочисленных заболеваний и нарушений.

В другом варианте осуществления заболевание или нарушение выбрано из группы, состоящей из заболевания или нарушения центральной нервной системы, митохондриального заболевания, неалкогольного стеатогепатита (NASH), неалкогольной жировой инфильтрации печени (NAFLD), хронического гранулематозного нарушения,

синдрома поликистоза яичников, карциномы щитовидной железы, аутоиммунного нарушения щитовидной железы, аденомы гипофиза, атеросклероза, гипертензии, кожного заболевания, воспаления и аутоиммунного заболевания и воспалительного респираторного заболевания.

В другом варианте осуществления заболевание или нарушение представляет собой заболевание или нарушение центральной нервной системы.

В другом варианте осуществления заболевание или нарушение центральной нервной системы выбрано из группы, состоящей из нейродегенеративного заболевания, цереброваскулярного заболевания, судорожного припадка, эпилепсии, вирусного заболевания, нейровоспалительного заболевания, опухоли головного мозга, органических ацидемий, нарушений жирных кислот и генетического митохондриального нарушения.

В другом варианте осуществления заболевание или нарушение представляет собой нейродегенеративное заболевание.

В другом варианте осуществления заболевание или нарушение выбран из группы, состоящей из болезни Альцгеймера, хореи Гентингтона, болезни Паркинсона, рассеянного склероза, лейкодистрофии, ALS, дегенеративной атаксии, мультисистемной атрофии и болезни двигательного нейрона.

В другом варианте осуществления заболевание или нарушение выбран из группы, состоящей из болезни Альцгеймера, хореи Гентингтона, болезни Паркинсона, рассеянного склероза, нейромиеелита зрительного нерва, лейкодистрофии, ALS, дегенеративной атаксии, мультисистемной атрофии, NBIA (нейродегенерация с накоплением железа в головном мозге), нейромиопатии и болезни двигательного нейрона.

В другом варианте осуществления заболевание или нарушение представляет собой X-сцепленную аденолейкодистрофию.

В другом варианте осуществления заболевание или нарушение представляет собой дегенеративную атаксию. В другом варианте осуществления дегенеративная атаксия представляет собой атаксию Фридрейха.

В другом варианте осуществления заболевание или нарушение представляет собой болезнь двигательного нейрона.

В другом варианте осуществления болезнь двигательного нейрона выбрана из группы, состоящей из прогрессирующего бульбарного паралича, псевдобульбарного паралича, первичного латерального склероза (PLS), прогрессирующей мышечной атрофии, спинальной мышечной атрофии (SMA), постполиомиелитного синдрома (PPS)-болезни Мари-Тута, синдрома Гийена-Барре и аденомиелоневропатии (AMN).

В другом варианте осуществления заболевание или нарушение представляет собой нарушение центральной нервной системы. В другом варианте осуществления нарушение центральной нервной системы представляет собой цереброваскулярное заболевание, выбранное из группы, состоящей из глобальной или локальной ишемии, внутримозгового кровоизлияния, инсульта и сосудистой деменции. В другом варианте осуществления нарушение центральной нервной системы представляет собой вирусное заболевание,

выбранное из группы, состоящей менингита, энцефалита, бешенства, кори, свинки, полиомиелита, простого герпеса и ветрянки.

В другом варианте осуществления заболевание или нарушение представляет собой редкое метаболическое заболевание. В другом варианте осуществления редкое метаболическое заболевание выбрано из группы, состоящей из органических ацидемий, нарушений жирных кислот и генетических митохондриальных нарушений.

В другом варианте осуществления заболевание или нарушение представляет собой митохондриальное заболевание.

Митохондрии представляют собой мельчайшие субчастицы, присутствующие внутри каждой клетки организма человека за исключением эритроцитов. Основная роль митохондрий состоит в преобразовании кислорода, который попадает в клетки, в полезную энергию. Поглощение пирувата через внутреннюю мембрану митохондрий является центральной точкой ветвления в метаболизме клеточной энергии, способной к уравниванию гликолиза и окислительного фосфорилирования и стабилизации катаболического и анаболического метаболизма (см., например, Divakaruni et al., PNAS 110(14):5422-5427 (2013)). Митохондриальный переносчик пирувата (MPC) представляет собой переносчик внутренней мембраны, который облегчает захват пирувата из цитоплазмы в митохондрии. Он является центральным регулятором митохондриальной утилизации субстратов, и ограничения митохондриального поглощения пирувата могут способствовать использованию жирных кислот и ряда аминокислот для обеспечения клеточной энергетики и биосинтеза (См., например, Divakaruni et al., J. Cell Biol. (2017)).

MPC содержит два белка, MPC1 и MPC2, которые формируют комплекс переносчиков на внутренней митохондриальной мембране. MPC транспортирует пируват на митохондриальный матрикс, который требуется для метаболизма пирувата и является критически важным для метаболических каскадов (см., например, McCommis et al., Biochem. J. 466: 443-454 (2015)).

Митохондриальные заболевания представляют собой группу нарушений, каждое из которых вовлекает митохондриальную дисфункцию. Митохондриальные заболевания представляют собой хронические, генетические и часто наследственные нарушения, которые возникают, когда митохондрии не продуцируют достаточно энергии для надлежащего функционирования организма. Митохондриальные заболевания могут проявляться при рождении, но также могут возникать в любом возрасте. Эти заболевания могут поражать клетки головного мозга, нервы, мышцы, почки, печень, глаза, уши и/или поджелудочную железу. Митохондриальная дисфункция возникает, когда митохондрии не функционируют, а также она может быть следствием другого заболевания или состояния. Митохондриальное заболевание относится к гетерогенной группе нарушений, которая включает первичные и вторичные митохондриальные нарушения (см., например, Niyazov et al., Mol. Syndromol. 7:122-137 (2016)). Первичные митохондриальные нарушения могут быть следствием герминативных мутаций в генах митохондриальной ДНК (мтДНК) и/или ядерной ДНК (ядДНК), либо кодирующих белки OXPHOS (окислительное

фосфорилирования) прямо, либо воздействующих на функцию OXPHOS путем воздействия на продуцирование комплексного аппарата, необходимого для осуществления процесса OXPHOS. Вторичные митохондриальные нарушения, напротив, возникают при многих патологических процессах, не вовлекающих OXPHOS, включая наследственные заболевания с герминативными мутациями в генах не OXPHOS. Вторичные митохондриальные нарушения также могут быть приобретенными на фоне неблагоприятных воздействий внешней среды, которые могут вызывать окислительный стресс. Многие состояния могут приводить к вторичной митохондриальной дисфункции, включая аутизм, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, мышечную дистрофию, болезнь Лу Геринга, диабет и злокачественную опухоль.

В другом варианте осуществления митохондриальное заболевание представляет собой первичное митохондриальное нарушение, выбранное из группы, состоящей из синдрома Ретта, болезни Альперса; наследственной оптической нейропатии Лебера (LHON); синдрома Кирнса-Сейра (KSS); синдрома Лея; Лей-подобного синдрома; наследуемого по материнской линии синдрома Лея (MILS); синдрома митохондриального истощения (MDS); синдрома истощения митохондриальной ДНК (MDDS); митохондриальной энцефаломиопатии; митохондриальной энцефаломиопатии с молочным ацидозом и инсульт-подобными эпизодами (MELAS); миоклонической эпилепсии с разорванными красными волокнами (MERRF); синдрома митохондриальной нейрогастроинтестинальной энцефалопатии (MNGIE); невропатии, атаксии и пигментного ретинита (NARP); синдрома Пирсона; хронической прогрессирующей наружной офтальмоплегии (CPEO); доминантной атрофии оптического нерва (DOA); аутосомно-доминантной атрофии оптического нерва (ADOA); митохондриальной миопатии; кардиомиопатии; митохондриальной энцефалопатии; миоклонической эпилепсии; наследуемого по материнской линии диабета и глухоты (MIDD); группы атаксий-нейропатий; 3-метилглутаконовой ацидурии; нейросенсорной глухоты; нейрорентгенологических признаков Лей-подобного синдрома (MEGDEL); SURF1 (синдром Лея с дефицитом COX вследствие дефицита белка surfeit комплекса IV); нарушений окислительного фосфорилирования; синдрома Берта; летальной инфантильной кардиомиопатии (LIC); дефицита пируваткарбоксилазы; дефицита пируватдегидрогеназы; мутации POLG; изолированного или комбинированного дефицита OXPHOS с неустановленным до настоящего времени генетическим дефектом, включающего нарушение окисления пирувата и скоростей продуцирования АТФ плюс PCR; мутации POLG2; дефицита карнитин-ацилкарнитина; дефицита карнитина; синдромов дефицита креатинина; дефицита кофермента Q10; дефицита комплекса I; дефицита комплекса II; дефицита комплекса III; дефицита комплекса IV; дефицита комплекса V; молочного ацидоза; лейкоэнцефалопатии с вовлечением ствола головного мозга и спинного мозга и повышением уровня лактата (LBSL); болезни Люфта; дефицита карнитинпальмитойлтрансферазы (CPT I или CPT II); дефицита короткоцепочечной ацил-СоА дегидрогеназы (SCAD); дефицита короткоцепочечной 3-гидроксиацетил-СоА

дегидрогеназы (SCHAD); дефицита среднецепочечной ацил-CoA дегидрогеназы (MCAD); множественного дефицита ацил-CoA дегидрогеназ (MADD); дефицита длинноцепочечной ацил-CoA дегидрогеназы (LCAD); дефицита очень длинноцепочечной ацил-CoA дегидрогеназы (VLCAD); дефицита трифункционального белка (TFP); и глутаровой ацидурии типа II.

В другом варианте осуществления митохондриальное заболевание выбрано из группы, состоящей из синдрома Ретта; доминантной атрофии оптического нерва (DOA); аутосомно-доминантной атрофии оптического нерва (ADOA); дефицита комплекса I; наследственной оптической нейропатии Лебера (LHON); синдрома Кирнса-Сейра (KSS); синдрома Лея; митохондриальной энцефаломиопатии с молочным ацидозом и инсульт-подобными эпизодами (MELAS); миоклонической эпилепсии с разорванными красными волокнами (MERRF); синдрома митохондриальной нейрогастроинтестинальной энцефалопатии (MNGIE); невропатии, атаксии и пигментного ретинита (NARP); синдрома Пирсона и хронической прогрессирующей наружной офтальмоплегии (CPEO).

В другом варианте осуществления митохондриальное заболевание представляет собой вторичное митохондриальное нарушение, выбранное из группы, состоящей из мышечной дистрофии Дюшенна (DMD); мышечной дистрофии Беккера (BMD); миотонической дистрофии (BMD); врожденных миопатий; болезней накопления гликогена; спинально-бульбарной мышечной атрофии (SBMA); аргинин-янтарной ацидурии; расстройств аутистического спектра (ASD); аутоиммунных заболеваний кожи (таких как пемфигус обыкновенный и волчанка); метилмалоновой и пропионовой ацидурии; нарушений синтеза пуринов и/или пиримидинов; плече-лопаточно-лицевой мышечной дистрофии (FSHD); врожденных мышечных дистрофий; мышечных дистрофий, обусловленных коллагеном VI (например, врожденная мышечная дистрофия Ульриха и миопатия Бетлема); синдрома Ди-Джорджи и нервно-мышечных нарушений (таких как конечностно-поясная мышечная дистрофия, воспалительные миопатии, невропатии Шарко-Мари-Тута (CMT), и индуцированные лекарственными средствами периферические невропатии).

В другом варианте осуществления заболевание или нарушение представляет собой неалкогольный стеатогепатит (NASH).

IV. Фармацевтические композиции и применение в качестве лекарственного средства

Фармацевтические композиции, содержащие соединение (I) или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый эксципиент, можно вводить любым подходящим путем введения. Например, может быть пригодным любой из перорального, внутриорального, местного, накожного, подкожного, трансдермального, внутримышечного, парентерального, глазного, ректального, вагинального, ингаляционного, буккального, сублингвального и интраназального путей доставки.

Настоящее изобретение также относится к применению соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли для производства лекарственного средства для

лечения заболевания или нарушения у пациента, нуждающегося в этом.

В одном варианте осуществления соединение (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят пероральным путем. Пероральные формы фармацевтических композиций могут быть твердыми или жидкими. Подходящие пероральные дозированные формы включают таблетки, капсулы, пилюли, гранулы, суспензии, эмульсии, сиропы или растворы. Фармацевтические композиции могут представлять собой твердую форму, выбранную, например, из таблеток, капсул, пилюль или гранул. В одном варианте осуществления пероральная форма представляет собой таблетку. В другом варианте осуществления пероральная форма представляет собой пероральный раствор или суспензию. Они являются преимущественными, когда пациент имеет затрудненное глотание, например, в результате заболевания, или для применения у пожилых и детей. Также являются преимущественными сублингвальные препараты.

Количество, которое является "эффективным", варьируется от индивидуума к индивидууму в зависимости от возраста и общего состояния индивидуума, конкретного активного вещества или веществ, и т.п. Таким образом, не всегда возможно указать точное "эффективное количество". Однако надлежащее "эффективное" количество в любом индивидуальном случае может быть определено специалистом в данной области с использованием стандартного экспериментирования. Таким образом, доза активного вещества зависит от природы и степени состояния, возраста и состояния пациента, и других факторов, известных специалистам в данной области. Типичная суточная дозировка составляет от 0,1 до 200 мг, например, от 20 до 200 мг, например, для взрослого 10-100 мг, вводимые в качестве однократной дозы без дальнейшего дозирования или в качестве многократных доз, например, от одного до трех раз в сутки. Соединения, описанные в настоящем описании также можно вводить в пероральных дозах от 80 до 600 мг. В одном варианте осуществления суточная доза для взрослого составляет от приблизительно 50 мг до приблизительно 300 мг. В другом варианте осуществления суточная доза для взрослого составляет приблизительно 90 мг, 120 мг, 150 мг, 180 мг или приблизительно 210 мг. Суточная доза для ребенка составляет от приблизительно 0,1 до приблизительно 200 мг. В другом варианте осуществления суточная доза для ребенка составляет от приблизительно 10 мг до приблизительно 100 мг.

Фармацевтические композиции могут содержать общепринятые эксципиенты, известные в данной области, и могут быть получены общепринятыми способами. Конкретное соединение или смесь соединений могут быть выбраны для конкретного пути доставки. Также могут быть пригодными некоторые соединения или смеси соединений на основе их применения для лечения NAFLD и NASH, X-ALD, или другого заболевания или нарушения.

Пероральные дозированные формы можно получать путем комбинирования соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли в однородную смесь по меньшей мере с одним эксципиентом согласно общепринятым способам составления фармацевтических препаратов. Эксципиенты могут иметь различные формы в

зависимости от формы композиции, желаемой для введения. Например, эксципиенты, пригодные для применения в пероральных жидких или аэрозольных дозированных формах, включают, но не ограничиваются ими, воду, гликоли, масла, спирты, вкусовые добавки, консерванты и красители. Примеры эксципиентов, пригодных для применения в твердых пероральных дозированных формах (например, порошки, таблетки, капсулы и капли) включают, но не ограничиваются ими, крахмалы, сахара, микрокристаллическую целлюлозу, каолин, разбавители, гранулирующие вещества, смазывающие вещества, связующие вещества, стабилизаторы и разрыхлители.

Вследствие простоты введения, таблетки, капли и капсулы (такие как твердые желатиновые, НРМС или крахмальные капсулы) иллюстрируют вариант осуществления твердых пероральных единичных дозированных форм, в случае которых используют твердые фармацевтические эксципиенты. Если желательно, таблетки или капли могут быть покрытыми с использованием стандартных водных или неводных способов. Эти дозированные формы можно получать любым из способов фармацевтики. Как правило, фармацевтические композиции и дозированные формы получают путем однородного и равномерного смешения одного или нескольких соединений по настоящему изобретению с жидкими носителями, тонко измельченными твердыми носителями, или и с теми, и с другими, а затем при необходимости придания продукту желаемого внешнего вида.

Например, таблетку можно получать прессованием или формованием. Прессованные таблетки можно получать путем прессования в подходящем устройстве соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли в свободнотекущей форме, такой как порошок или гранулы, необязательно смешанных с одним или несколькими эксципиентами. Формованные таблетки можно получать путем формования в подходящем устройстве смеси порошкового соединения, смоченного инертным жидким разбавителем.

Фармацевтические композиции, кроме того, могут содержать одно или несколько других терапевтических средств. Комбинированное лечение можно проводить одновременно, последовательно или отдельно, посредством одного и того же или различных путей, или до, в ходе и после хирургических процедур или вмешательства.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение (1) HCl, в виде водной суспензии.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение (1) HCl, полисорбат 80, карбоксиметилцеллюлозу натрий и воду.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение (1) HCl, коллоидную микрокристаллическую целлюлозу и карбоксиметилцеллюлозу натрий.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению, содержащие соединение (1) HCl, также необязательно могут содержать подсластители, например, порошковый сорбит, сахарин натрий, консерванты, например, бензоат натрия, вкусовые

добавки, регуляторы рН, например, цитрат натрия, моногидрат лимонной кислоты.

Соединение (1) или его фармацевтически приемлемую соль можно использовать согласно изобретению, когда пациенту также вводят или в комбинации с одним или несколькими другими терапевтическими средствами, выбранными из противовоспалительных и обезболивающих средств, противодиабетических средств (например, метформин), агонистов дофамина (например, леводопа), ингибиторов МАО-В, ингибиторов катехол-О-метилтрансферазы (COMT), антихолинергических средств, других противопаркинсонических средств (например, амантадин), средств против рецепторов NMDA (например, мемантин), ингибиторов холинэстеразы, ингибиторов АСЕ, антагониста глутамата (например, рилузол), антиоксидантов, иммуномодуляторов (например, финголимод, моноклональные антитела против CD52, CD25 и CD20, интерферон- β -1a, натализумаб, лаквинимод, диметилфумарат), химиотерапевтических средств, средств фермент-заместительной терапии, средств субстрат-редуцирующей терапии, кортикостероидов, антипролиферативных средств (например, метотрексат), противосудорожных препаратов, антикоагулянтов, антигипертензивных средств и нейропротекторов. Соединения по настоящему изобретению также можно использовать, когда пациенту проводят генную терапию, трансплантацию костного мозга, глубокую стимуляцию головного мозга и лучевую терапию.

Одно или несколько терапевтических средств включают сульфонилмочевину (например, глимепирид, глипизид, глибурид), глинидин (также известный как меглитиниды), тиазолидиндион (например, пиоглитазон, розиглитазон, лобеглитазон), ингибитор дипептидилпептидазы 4 (DPP4) (например, ситаглиптин, вилдаглиптин, саксаглиптин, линаглиптин, гемиглиптин, анаглиптин, тенелиглиптин, алоглиптин, трелаглиптин, дутоглиптин, омариглиптин), ингибитор котранспортера 2 натрия/глюкозы (SGLT2) (например, канаглифозин, дапаглифозин), агонист рецептора глюкагон-подобного пептида-1 (GLP1) (например, эксенатид, лираглутид, ликсисенатид, альбиглутид, дулаглутид, таспоглутид, семаглутид), глюкагон-подобный пептид-1 (GLP-1) и инсулин (например, препараты животного инсулина, экстрагированного из поджелудочной железы крупного рогатого скота или свиней; препараты инсулина человека, синтезированные способами генной инженерии с использованием *Escherichia coli* или дрожжей; инсулин цинк; протамин инсулин цинк; фрагменты или производные инсулина (например, INS-1) и пероральные препараты инсулина.

V. Определения

Различные примеры и варианты осуществления объекта изобретения, описанного в настоящем описании, возможны и будут очевидны специалисту в данной области, учитывая преимущества настоящего изобретения. В настоящем описании указание на "некоторые варианты осуществления", "определенные варианты осуществления", "определенные иллюстративные варианты осуществления", "конкретные варианты осуществления" и сходные фразы в каждом случае означает, что эти варианты осуществления являются неограничивающими примерами объекта изобретения, и

существуют альтернативные варианты осуществления, которые не исключены.

Форму единственного числа используют в настоящем описании для обозначения одного или более чем одного (т.е. по меньшей мере одного) грамматического объекта в единственном числе. В качестве примера, "элемент" означает один элемент или более одного элемента.

Термин "приблизительно", как используют в рамках изобретения, включает указанное количество $\pm 10\%$. Таким образом, "приблизительно 10" означает от 9 до 11.

Слово "содержащий" используют в соответствии с его открытым значением, т.е. для обозначения того, что данный продукт или процесс необязательно также может иметь дополнительные признаки или элементы помимо тех, что явно описаны. Понятно, что, когда варианты осуществления описаны с использованием формулировки "содержащий", аналогичные в остальном варианты осуществления, описанные терминами "состоящий из" и/или "по существу состоящий из" также предусматриваются и входят в объем настоящего изобретения.

Под термином "смягчать" в контексте настоящего изобретения подразумевают любое улучшение ситуации у подвергаемого лечению пациента.

Термин "введение bid" или "BID" означает введение терапевтического средства два раза в сутки.

Термин "SAD" означает введение однократной пероральной дозы терапевтического средства.

Под "эффективным" количеством или "терапевтически эффективным количеством" лекарственного средства или фармакологически активного вещества подразумевают нетоксичное, но достаточное количество лекарственного средства или вещества для обеспечения желаемого эффекта. Количество, которое является "эффективным", варьируется от индивидуума к индивидууму в зависимости от возраста и общего состояния индивидуума, конкретного активного вещества или веществ и т.п. Таким образом, не всегда возможно определить точное "эффективное количество". Однако надлежащее "эффективное" количество в любом индивидуальном случае может быть определено специалистом в данной области с использованием стандартного экспериментирования.

Термин "лечение" или "лечить" и сходные термины в контексте настоящего описания означают смягчение или устранение заболевания или одного или нескольких симптомов, ассоциированных с указанным заболеванием. "Лечение" также охватывает смягчение или устранение физиологических последствий заболевания.

Термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к солям, полученным из фармацевтически приемлемых неорганических и органических кислот.

Термин "предупреждение" или "предупреждать" относится к снижению риска приобретения или развития данного заболевания или нарушения, или к снижению или ингибированию рецидива заболевания или нарушения.

Как используют в рамках изобретения, выражение "вариабельность РК" или

"фармакокинетическая вариабельность" относятся к межиндивидуальному варьированию фармакокинетических параметров лекарственных средств, которое приводит к различным профилям концентрации в плазме-время после введения одной и той же дозы различным пациентам.

Как используют в рамках изобретения, термин "стационарное состояние" относится к фармакокинетической ситуации, когда скорость введения лекарственного средства равна скорости выведения лекарственного средства.

Как используют в рамках изобретения, термины "AUC в стационарном состоянии" или "AUC_{ss}" относятся к общему количеству лекарственного средства в плазме в стационарном состоянии.

Как используют в рамках изобретения, термины "минимальная величина в стационарном состоянии" или "C_{min ss}" относятся к минимальной концентрации лекарственного средства в стационарном состоянии в ходе интервала дозирования.

Как используют в рамках изобретения, термин "стереоизомеры" является общим термином для всех изомеров индивидуальных молекул, которые различаются только ориентацией их атомов в пространстве. Он включает энантиомеры и изомеры соединений с более чем одним хиральным центром, которые не являются зеркальными отображениями друг друга (диастереомеры).

Термин "хиральный центр" или "асимметричный атом углерода" относится к атому углерода, с которым связаны четыре различных группы.

Термины "энантиомер" и "энантиомерный" относятся к молекуле, которая не может быть наложена на ее зеркальное отображение и, таким образом, является оптически активной, где энантиомер вращает плоскость поляризованного света в одном направлении, а соединение его зеркального отображения вращает плоскость поляризованного света в противоположном направлении.

Термин "рацемический" относится к смеси равных частей энантиомеров, которая является оптически неактивной.

Термин "абсолютная конфигурация" относится к пространственному расположению атомов хиральной молекулярной структуры (или группы) и его стереохимическому описанию, например, R или S.

Подразумевается, что стереохимические термины и правила, используемые в описании, согласуются с теми, которые описаны в *Pure & Appl. Chem* 68:2193 (1996), если нет иных указаний.

Термин "энантиомерный избыток" или "эи" относится к показателю того, сколько одного энантиомера присутствует по сравнению с другим. Для смеси R- и S-энантиомеров, процентный энантиомерный избыток определяют как $|R - S| * 100$, где R и S представляют собой соответствующие молярные или весовые доли энантиомеров в смеси, так что $R+S=1$. Зная оптическое вращение хирального вещества, процентный энантиомерный избыток определяют как $([\alpha]_{\text{obs}}/[\alpha]_{\text{max}})*100$, где $[\alpha]_{\text{obs}}$ представляет собой оптическое вращение смеси энантиомеров и $[\alpha]_{\text{max}}$ представляет собой оптическое

вращение чистого энантиомера. Определение энантиомерного избытка является возможным с использованием различных аналитических способов, включая ЯМР-спектроскопию, хиральную колоночную хроматографию или оптическую поляризацию.

Термины "энантиомерно чистый" или "энантиочистый" относятся к образцу хирального вещества, молекулы которого (в пределах детекции) имеют одну и ту же хиральность.

Термины "энантиомерно обогащенный" или "энантиобогащенный" относятся к образцу хирального вещества, чье энантиомерное соотношение превышает 50:50. Энантиомерно обогащенные соединения могут быть энантиомерно чистыми.

Термин "первичное митохондриальное нарушение" или "PMD" относится к митохондриальному заболеванию, которое может возникать в результате герминативных мутаций в генах митохондриальной ДНК (мтДНК) и/или ядерной ДНК (ядДНК), кодирующих белки цепи переноса электронов (ЕТС) и, таким образом, обуславливающих продуцирование аденозинтрифосфата (АТФ), основного клеточного носителя энергии.

Термин "вторичное митохондриальное нарушение" или "SMD" относится к митохондриальному заболеванию, сопровождающему многие патологические процессы, не вовлекающие окислительное фосфорилирование (OXPHOS), включая наследственные заболевания с герминативными мутациями в генах не OXPHOS. SMD также может быть приобретенным на фоне неблагоприятных эффектов внешней среды, которые могут вызывать оксидативный стресс.

ПРИМЕРЫ

Способы лечения или предупреждения и применения, описанные в настоящем описании, далее подробно описаны с помощью следующего примера. Эти примеры предоставлены только для цели иллюстрации и варианты осуществления, описанные в настоящем описании, никоим образом не следует истолковывать как ограниченные этими примерами. Вместо этого, следует истолковывать, что варианты осуществления охватывают любые и все изменения, которые станут очевидными из указаний, приведенных в настоящем описании.

Пример 1

Данные исследования с многократной возрастающей дозой (MAD) для соединения (1) HCl у человека в дозе 135 мг и 270 мг подтвердили, что не происходило изменения клиренса с течением времени. В случае 135 мг среднюю $AUC_{0-tau_{ss}}$ (%CV) (135 мкг.ч/мл (20) и $C_{max_{ss}}$ (%CV) (9488 нг/мл (17) определяли в стационарном состоянии на 8 сутки. В случае 270 мг среднюю $AUC_{0-tau_{ss}}$ (%CV) (299 мкг.ч/мл (21) и $C_{max_{ss}}$ (%CV) (17200 нг/мл (18) определяли в стационарном состоянии на 8 сутки.

Данные исследования MAD на 8 сутки показали, что $C_{min_{ss}}$ и $AUC_{0-tau_{ss}}$ коррелировали, как показано на фиг.1. Уравнение, описывающее кривую наилучшей аппроксимации, указывает на то, что $C_{min_{ss}}$, ассоциированная с целевой $AUC_{0-tau_{ss}}$ (200 мкг.ч/мл) для достижения эффекта, составляет 5716 нг/мл.

Среди всех исследований возрастающей дозы у человека, увеличение дозы

линейно связано с увеличением AUC. Вследствие межиндивидуальной вариабельности клиренса необходимо выбирать начальную дозу, которая не превышает в значительной степени целевую AUC_{ss} 200 мкг.ч/мл.

Данные PK из исследования MAD использовали для получения начальной дозы, которая наиболее вероятно не вызовет токсичности или неблагоприятных явлений у индивидуума. Была выбрана доза 150 мг, поскольку она может обеспечить геометрическое среднее значение AUC_{tau} 167 мкг.ч/мл SD 33 с 95% доверительным интервалом 102-232 мкг.ч/мл. В этой дозе приблизительно у 75% пациентов она составляет менее 200 мкг.ч/мл и маловероятно, что у какого-либо из пациентов она превысит 240 мкг.ч/мл.

После дозирования в течение 2 недель проводят взятие образцов плазмы для определения $C_{min ss}$ от каждого пациента, и результат используют для коррекции дозы соединения (1) HCl с использованием уравнения 3:

$$\text{новое количество в мг} = 150 \times \left(\frac{5716}{PC} \right) \quad \text{Уравнение 3,}$$

где PC представляет собой плазменную концентрацию в нг/мл 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона.

Дозировка суспензии составляет 15 мг соединения (1) HCl на мл и, таким образом, новую дозу округляют до ближайшей 0,1 мл.

Пример 2

Оценка активности гидрохлорида 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона в отношении ингибирования митохондриального переносчика пирувата (MPC).

Анализ BRET

Для мониторинга активности MPC в реальном времени, т.е. активности ингибирования MPC (IC_{50}) использовали анализ BRET после трансфекции соответствующих химерных белков в клетки НЕК, как описано в Comran et al., *Molecular Cell* 59:491-501 (2015).

MPC представляет собой гетеродимер, состоящий из двух субъединиц: MPC1 и MPC2. MPC1 и MPC2 взаимодействуют с образованием активного переносчика. В этом анализе проводили слияние MPC2 с Rluc8 (Донор) и MPC1 с Venus (Акцептор). Эти химерные белки стабильно экспрессировали в клетках НЕК. Активность BRET определяли после добавления коэлюцентеразина в культуральную среду. Коэлюцентеразин проникает в клетки и в контакте с люциферазой Rluc8 испускает свет, который активирует испускание флуоресценции акцептором при условии, что расстояние между донором и акцептором составляет < 100 нм. Если расстояние между донором и акцептором составляет > 100 нм, активность BRET не определяется. Уровень активности BRET отражает изменение конформации MPC: она является высокой, когда переносчик находится в закрытой конформации, низкой, когда переносчик находится в покое, и

промежуточной, когда он транспортирует пируват. В этом случае, активность BRET представляет собой среднюю величину между величиной BRET, когда переносчик находится в покое (максимальное расстояние между донором и акцептором) и величиной BRET, когда он является закрытым (кратчайшее расстояние между донором и акцептором).

Использовали широкий диапазон концентраций каждого из тестируемых соединений от 1 нМ до 100 мкМ. Кривые доза-эффект для тестируемых соединений, соединения (1) HCl и пиоглитазона, представлены на фиг.2.

[0402] Активность BRET, измеренную для каждого из тестируемых соединений, сравнивали с активностью BRET, полученной, когда клетки HEK инкубировали в PBS (состояние покоя) и в PBS+пируват, что соответствует промежуточной величине между состоянием покоя и закрытым состоянием (максимальное закрытие достигалось посредством UK5099). В таблице 1 ниже приведены величины IC₅₀ для тестируемых соединений, соединения (1) HCl, пиоглитазона, розиглитазона и UK5099, полученные в анализе BRET, описанном выше.

Таблица 1

Соединение	IC ₅₀
MIN-102	4,1 мкМ
Розиглитазон	2 мкМ
UK5099	17 нМ
Пиоглитазон	>100 мкМ

Соединение (1) HCl ингибирует активность MPC в анализе BRET с величиной IC₅₀ 4,1 мкМ. Активность соединения (1) HCl является несколько более низкой, чем активность розиглитазона (IC₅₀=2 мкМ). Таким образом, соединение (1) HCl является ингибитором MPC с IC₅₀ 4,1 мкМ, в то время как пиоглитазон не ингибирует MPC с величиной IC₅₀ более 100 мкМ.

Митохондриальное дыхание

Для определения того, имеет ли соединение (1) HCl какой-либо эффект на опосредуемое пируватом митохондриальное дыхание использовали устройства для анализа внеклеточных потоков Seahorse, как описано в Comran et al. Эксперименты с Seahorse проводили для следующих клеточных линий: HeLa (рак шейки матки), A549 (клетки рака легкого), MDA MB 231 дикого типа и MDA MB 231 с делецией MPC2, вызывающей инактивацию MPC (MDA MB231 KO). Клетки MDA MB231 представляют собой клетки эпителиального рака молочной железы. Клетки инкубировали с возрастающими концентрациями соединений в течение одного часа при 37°C, а затем проводили измерение скорости потребления кислорода (OCR). Устройство для анализа

Seahorse позволяет измерение базальное и максимальное дыхание, определяемое при деполяризации с использованием 1 мкМ СССР.

Эффекты соединения (1) HCl на скорости потребления кислорода (OCR) определяли в клетках HeLa (фиг.3А) и клетках A549 (фиг.3В) в репрезентативном эксперименте с $n=3$. Величины OCR выражали в качестве соотношений OCR в присутствии различных концентраций соединений относительно OCR только в PBS. IC_{50} в обеих клеточных линиях составляла приблизительно 5 мкМ.

На фиг.4А представлены эффекты соединения (1) HCl на клетки MDA MB231 дикого типа и на фиг.4В представлены эффекты соединения (1) HCl на клетки MDA MB231 КО. В клетках КО удален ген MPC2 и, таким образом, они не демонстрируют активности MPC. На верхней панели представлен репрезентативный эксперимент для клеточных линий либо дикого типа (WT), либо с КО. На нижней панели представлены средние величины максимальной OCR в 3 различных экспериментах. Величины OCR выражали в качестве соотношений OCR в присутствии различных концентраций тестируемого соединения относительно OCR в PBS отдельно.

Заключение

Соединение (1) HCl ингибирует активность MPC с величиной IC_{50} 4,1 мкМ и ингибирует потребление кислорода зависимым от MPC образом. Соединение (1) HCl не ингибирует потребление кислорода, когда активность MPC генетически устранена, подтверждая что соединение (1) HCl является специфическим ингибитором MPC. Ингибиторная активность соединения (1) HCl в отношении MPC является низкой по сравнению с активностью UK5099 ($IC_{50}=17$ нМ), химического соединения, являющегося мощным ингибитором MPC, и является несколько более низкой, но в том же диапазоне, что и активность розиглитазона ($IC_{50}=2$ мкМ). Соединение (1) HCl является значительно более эффективным, чем пиоглитазон.

На основе результатов можно сделать заключение, что соединение (1) HCl обеспечивает значительно лучшее лечение, чем пиоглитазон, для заболеваний, при которых модифицируются энергетические потребности.

Пример 3

Гидрохлорид 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона значительно увеличивает уровни адипонектина в плазме

Митохондриальная функция связана с синтезом адипонектина в адипоцитах, и митохондриальная дисфункция в жировой ткани может объяснить снижение уровней адипонектина в плазме при ожирении. Снижение митохондриальной функции активирует серию механизмов, вовлекающих ER-стресс, JNK и ATF3, для снижения синтеза адипонектина. См., Eun Hee Koh et al., *Diabetes* 56(12):2973-2981 (2007). Кроме того, уровни рецепторов адипонектина в печени снижены у пациентов с NASH и у мышей с нокаутом адипонектина развивается более выраженный фиброз печени по сравнению с животными дикого типа, в то время как опосредуемая аденовирусом сверхэкспрессия адипонектина смягчает повреждение печени у мышей дикого типа (см., например, Kamada

et al., *Gastroenterology* 125:1796-1807 (2003)).

Оценку эффекта соединения (1) HCl на адипонектин проводили у крыс Sprague Dawley дикого типа в качестве показателя задействования PPAR-гамма. Крысам вводили в течение 7 суток возрастающие дозы соединения (1) HCl в количестве 54 мг/кг/сутки. Плазму получали через 1 ч после последнего введения соединения (1) HCl. Уровни адипонектина измеряли посредством ELISA. Результаты представлены в качестве среднего значения+стандартная ошибка среднего значения для n=8. Данные анализировали с использованием критерия Крускала-Уоллиса, а затем апостериорного критерия против группы носителя (****, $p < 0,0001$).

Соединение (1) HCl значительно увеличивало уровни адипонектина (фиг.5).

Пример 4

Эффекты гидрохлорида 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона у мышей, которых кормили рационом с дефицитом метионина и холина

Профилактические эффекты соединения (1) HCl оценивали в модели NASH на мышцах с рационом с дефицитом метионина и холина (MCD) в течение 7 недель (Verdelho Machado et al.). После периода акклиматизации самцов мышей C57BL6/J (n=20) взвешивали и случайным образом распределяли на 2 однородных группы лечения на основе массы тела (n=10/группа), переводили на рацион MCD, и проводили пероральное введение ВД носителя или соединения (1) HCl в течение 7 недель.

Соединение (1) HCl дозировали в количестве 62,5мг/кг ВД перорально посредством принудительного скармливания.

Когда мышей C57BL6/J кормили кормом MCD, у них быстро развивался стеатоз, воспаление и фиброз печени с сопутствующим повышением уровней аланинтрансаминазы (ALT)/аспартатаминотрансферазы (AST) в плазме.

Материалы и способы

[0415] После периода акклиматизации самцов мышей C57BL6/J (n=20) взвешивали и случайным образом распределяли на 2 однородных группы лечения на основе массы тела (n=10/группа), переводили на рацион MCD, и проводили пероральное введение ВД носителя или соединения (1) HCl (125 мг/кг/сутки) в течение 7 недель. Массу тела измеряли 3 раза/неделя до конца экспериментальной фазы.

[0416] После диеты/лечения в течение 7 недель мышей взвешивали и им проводили введение ~08:00, а затем проводили взятие крови (максимальный объем/EDTA) в ~13:00. Затем плазму сразу выделяли и хранили при -80°C перед анализом ALT и AST в плазме. Оставшийся объем плазмы хранили при -80°C для конечного дополнительного анализа.

[0417] После взятия крови мышей умерщвляли путем смещения шейных позвонков под анестезией изофлураном и обескровливали с использованием стерильного физиологического раствора.

[0418] Использовали оценочную систему для NAFLD (NAS), адаптированную из Kleiner et al. (*Hepatology*. 41(6):1313-1321 (2005)) с использованием критериев, описанных

в таблице 1 ниже:

Таблица 2

Оценочная система для NAFLD ("NAS")

Показатель	Стеатоз	Воспаление	Фиброз	Баллонирование гепатоцитов
0	<5% паренхимы печени	Без очагов	Нет	Нет
1	5-33% паренхимы печени	<2 очагов в поле 20х	Зона 3 или перисинусоидальный фиброз	От минимального до слабого с вовлечением менее 3 гепатоцитов на поле
2	34-66% паренхимы печени	2-4 очага в поле 20х	Как для степени 1 и портальный фиброз	Умеренное многоочаговое с вовлечением более 3 гепатоцитов на поле
3	>66% паренхимы печени	>4 очагов в поле 20х	Как для степени 2 и мостовидный фиброз	Выраженное многоочаговое с вовлечением большого количества гепатоцитов
4	Не применимо	Не применимо	Цирроз	Не применимо

Некоторые другие гистопатологические наблюдения, описанные для клинических случаев у человека и первоначально указанные в оценочной системе NAS, опубликованной Kleiner et al., не наблюдались в этом исследовании на животных, такие как липогранулема, ацидофильные тельца, мегамитохондрии и пигментированные макрофаги. Таким образом, было решено не включать их в оценочную систему, описанную выше. Индивидуальный общий показатель NAS для мышей вычисляли для каждого животного путем суммирования показателя для (1) печеночно-клеточного стеатоза, (2) воспаления печени, (3) долевого фиброза и (4) баллонирования гепатоцитов.

Результаты

Мыши на рационе MCD продемонстрировали значительное снижение массы тела. Однако мыши, которым вводили соединение (1) HCl, продемонстрировали менее выраженное снижение массы тела с 14 по 50 сутки, что привело к значимым отличиям между 30 сутками и 50 сутками.

Также рацион MCD привел к очень высоким уровням ALT и AST в плазме (средние значения 480 Е/л и 455 Е/л, соответственно) в конце лечения. Соединение (1) HCl значительно снижало уровни как ALT, так и AST в плазме на 78% и 55%, соответственно (в обоих случаях $p < 0,01$ против носителя).

Также мыши, которым вводили соединение (1) HCl, не продемонстрировали изменения уровней холестерина в печени, а продемонстрировали значительное снижение уровней триглицеридов в печени на 92% ($p < 0,001$ против носителя).

Гистологический анализ проводили (окрашивание масляным красным O, H&E и Sirius Red) для оценочной системы для NAFLD (NAS) в отношении стеатоза печени, воспаления, фиброза и баллонирования гепатоцитов.

Средние показатели NAS для групп составляли $3,40 \pm 0,3$ и $0,44 \pm 0,1$ в группах носителя и соединения (1) HCl, соответственно ($p < 0,001$ против носителя). Выявленное снижение показателя NAS было связано со снижением показателя стеатоза ($p < 0,001$ против носителя), что было подтверждено посредством чрезвычайно низкого % окрашивания масляным красным о по сравнению с носителем ($p < 0,001$), и полным исчезновением воспаления.

В заключение, настоящее исследование демонстрирует снижение стеатоза печени и воспаления у мышей MCD, которым вводили соединение (1) HCl.

После полного описания настоящего изобретения специалистам в данной области будет понятно, что указанное выше можно проводить в широком и эквивалентном диапазоне условий, составов и других параметров без изменения объема изобретения или какого-либо его варианта осуществления.

Другие варианты осуществления изобретения станут понятными специалистам в данной области после рассмотрения описания и при применении на практике изобретения, описанного в настоящем описании. Подразумевается, что описание и примеры считаются только иллюстративными, и истинный объем и сущность изобретения указаны в формуле изобретения ниже.

Все патенты, патентные заявки и публикации, цитированные в настоящем описании, полностью включены в настоящее описание в качестве ссылок в полном объеме.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения заболевания или нарушения у пациента, нуждающегося в этом, причем способ включает введение 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона или его фармацевтически приемлемой соли пациенту, где:

(i) AUC_{ss} для 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона в плазме пациента составляет от приблизительно 34 мкг.ч/мл до приблизительно 300 мкг.ч/мл;

(ii) $C_{min ss}$ для 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона в плазме пациента составляет от приблизительно 55 нг/мл до приблизительно 9126 нг/мл; или

(iii) AUC_{ss} для 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона в плазме пациента составляет от приблизительно 34 мкг.ч/мл до приблизительно 300 мкг.ч/мл, и $C_{min ss}$ для 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона в плазме пациента составляет от приблизительно 55 нг/мл до приблизительно 9126 нг/мл; и

AUC_{ss} согласно (i), $C_{min ss}$ согласно (ii) или AUC_{ss} и $C_{min ss}$ согласно (iii) измеряют после по меньшей мере четырех суток перорального введения 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона или его фармацевтически приемлемой соли пациенту в сутки.

2. Способ по п.1, где AUC_{ss} для 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона составляет от приблизительно 50 мкг.ч/мл до приблизительно 250 мкг.ч/мл.

3. Способ по п.2, где AUC_{ss} для 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона составляет от приблизительно 100 мкг.ч/мл до приблизительно 200 мкг.ч/мл.

4. Способ по п.3, где AUC_{ss} для 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона составляет от приблизительно 125 мкг.ч/мл до приблизительно 175 мкг.ч/мл.

5. Способ по п.1, где AUC_{ss} для 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона составляет приблизительно 200 мкг.ч/мл.

6. Способ по любому из пп.1-5, где $C_{min ss}$ для 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона составляет от приблизительно 1595 до приблизительно 7421 нг/мл.

7. Способ по любому из пп.1-6, где $C_{min ss}$ для 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона составляет от приблизительно 2306 нг/мл до приблизительно 5716 нг/мл.

8. Способ по любому из пп.1-7, где $C_{min ss}$ для 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона составляет от приблизительно 3158

нг/мл до приблизительно 4863 нг/мл.

9. Способ по любому из пп.1-8, где $C_{\min ss}$ для 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона составляет приблизительно 5716 нг/мл.

10. Способ по любому из пп.1-9, где AUC_{ss} , $C_{\min ss}$, или AUC_{ss} и $C_{\min ss}$ измеряют после по меньшей мере семи суток.

11. Способ по п.10, где AUC_{ss} , $C_{\min ss}$ или AUC_{ss} и $C_{\min ss}$ измеряют после по меньшей мере десяти суток.

12. Способ по п.11, где AUC_{ss} , $C_{\min ss}$ или AUC_{ss} и $C_{\min ss}$ измеряют после по меньшей мере четырнадцати суток.

13. Способ по любому из пп.1-12, где гидрохлорид 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона вводят пациенту, нуждающемуся в этом.

14. Способ по п.13, где гидрохлорид 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона вводят пациенту в качестве суспензии, содержащей приблизительно 15 мг гидрохлорида 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона на мл.

15. Способ введения терапевтически эффективного количества 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона пациенту, нуждающемуся в этом, причем способ включает:

(а) введение некоторого количества 5-[[4-[2-[5-ацетилпиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона или его фармацевтически приемлемой соли пациенту в сутки;

(b) получение образца плазмы от пациента после по меньшей мере 4 суток введения согласно (i);

(c) определение плазменной концентрации 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона в образце плазмы, полученном в (ii); и

(d) введение перерасчитанного количества 5-[[4-[2-[5-ацетилпиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона или его фармацевтически приемлемой соли, в миллиграммах, пациенту в сутки, как определяют согласно уравнению 1:

$$\text{новое количество в мг} = SD \times \left(\frac{CMT}{PC} \right)$$

Уравнение 1,

где:

SD представляет собой количество 5-[[4-[2-[5-ацетилпиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона или его фармацевтически приемлемой соли, вводимое пациенту в (a) в мг;

CMT представляет собой $C_{\min \text{ целевая}}$ в нг/мл;

$C_{\min \text{ целевая}} = (\text{целевая AUC нг.ч/мл} \times 0,0341 \pm 20\%) - 1104 \pm 20\%$; и

РС представляет собой плазменную концентрацию в нг/мл 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона, определенную в (с).

16. Способ введения терапевтически эффективного количества 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона пациенту, нуждающемуся в этом, причем способ включает определение плазменной концентрации действующего PPAR- γ биомаркера в образце, полученном от пациента, с получением исходной концентрации действующего PPAR- γ биомаркера; и

(a) введение некоторого количества 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона или его фармацевтически приемлемой соли пациенту в сутки;

(b) получение образца плазмы от пациента после по меньшей мере четырех суток введения согласно (a);

(c) определение плазменной концентрации действующего PPAR- γ биомаркера в образце плазмы, полученном в (b); и

(d) введение перерасчитанного количества 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона или его фармацевтически приемлемой соли, в миллиграммах, на основе концентраций действующего PPAR- γ биомаркера в образце плазмы, полученном в (c), где:

(i) повышение уровня действующего PPAR- γ биомаркера, составляющее приблизительно 200% или менее, в (c) относительно исходной концентрации действующего PPAR- γ биомаркера включает введение большего количества 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона или его фармацевтически приемлемой соли, в мг в сутки, пациенту;

(ii) повышение уровня действующего PPAR- γ биомаркера, составляющее приблизительно 600% или более, в (c) относительно исходной концентрации действующего PPAR- γ биомаркера включает введение меньшего количества 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона или его фармацевтически приемлемой соли, в мг в сутки, пациенту; и

(iii) повышение уровня действующего PPAR- γ биомаркера, составляющее от приблизительно 200% до приблизительно 600%, в (c) относительно исходной концентрации действующего PPAR- γ биомаркера включает введение того же количества 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона или его фармацевтически приемлемой соли, в мг в сутки, пациенту.

17. Способ по п.15 или 16, где образец плазмы получают от пациента после по меньшей мере 7 суток введения согласно (a).

18. Способ по п.17, где образец плазмы получают от пациента после по меньшей мере 10 суток введения согласно (a).

19. Способ по п.18, где образец плазмы получают от пациента после по меньшей мере 14 суток введения согласно (a).

20. Способ по любому из пп.15-19, где 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-дион или его фармацевтически приемлемую соль вводят перорально пациенту в (a) и (d).

21. Способ по любому из пп.15-20, где гидрохлорид 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона вводят пациенту в сутки в (a) и (d).

22. Способ по п.21, где приблизительно 180 мг гидрохлорида 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона вводят пациенту в сутки в (a) и целевая AUC составляет приблизительно 200 нг.ч/мл.

23. Способ по п.21 или 22, где перерасчитанное количество гидрохлорида 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона вводят пациенту в сутки в (d).

24. Способ по любому из пп.20-23, где гидрохлорид 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона вводят пациенту в (a) и (d) в качестве суспензии, содержащей приблизительно 15 мг гидрохлорида 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона на мл.

25. Способ по любому из пп.16-24, где действующим PPAR-γ биомаркером является адипонектин.

26. Способ введения терапевтически эффективного количества 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона пациенту, нуждающемуся в этом, причем способ включает:

(a) введение от 5 до 20 миллилитров пероральной суспензии гидрохлорида 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона пациенту в сутки, где пероральная суспензия содержит 15 мг гидрохлорида 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона на мл;

(b) получение образца плазмы от пациента после 5 суток или более введения согласно (a);

(c) определение $C_{\min ss}$ для 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона в образце плазмы, полученном в (b); и

(d) введение перерасчитанного количества, в миллилитрах, пероральной суспензии пациенту в сутки, как определяют согласно уравнению 4:

$$\text{Доза}_{d0-v1} = \text{Доза}_{d1-v1} \times \frac{C_{\min_{d1R}}}{C_{\min_{d1}}} \quad \text{Уравнение 4,}$$

где:

Доза_{d1} представляет собой перерасчитанное количество, в миллилитрах, пероральной суспензии, вводимое пациенту в сутки в (d);

Доза_{d0-v1} представляет собой количество, в миллилитрах, пероральной суспензии, вводимое пациенту в (a);

$C_{min\ V1}$ представляет собой $C_{min\ ss}$, в нг/мл, для 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона, определенную в (с) через 22-26 часа после последнего введения; и

$C_{min\ TAR}$ представляет собой целевую концентрацию, в нг/мл, для 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона, где:

(А) $C_{min\ TAR}$ вычисляют в соответствии с уравнением **5А**:

$$C_{min\ TAR} = 7700 - (88,5 \times \text{Доза}_{\text{длн-V1}}) \quad \text{Уравнение 5А}$$

если образец плазмы в (b) получен через от 18 часов до 19,9 часа после последнего введения пероральной суспензии в (a);

(В) $C_{min\ TAR}$ вычисляют в соответствии с уравнением **5В**:

$$C_{min\ TAR} = 7440 - (103,4 \times \text{Доза}_{\text{длн-V1}}) \quad \text{Уравнение 5В}$$

если образец в плазме (b) был получен через от 20 часов до 21,9 часа после последнего введения пероральной суспензии в (a);

(С) $C_{min\ TAR}$ составляет 5716, если образец плазмы в (b) получали через от 22 часов до 25,9 часа после последнего введения пероральной суспензии в (a);

(D) $C_{min\ TAR}$ вычисляют в соответствии с уравнением **5D**:

$$C_{min\ TAR} = 6740 - (138,6 \times \text{Доза}_{\text{длн-V1}}) \quad \text{Уравнение 5D}$$

если образец плазмы в (b) был получен через от 26 часов до 27,9 часа после последнего введения пероральной суспензии в (a); или

(E) $C_{min\ TAR}$ вычисляют в соответствии с уравнением **5E**:

$$C_{min\ TAR} = 6520 - (148,0 \times \text{Доза}_{\text{длн-V1}}) \quad \text{Уравнение 5E}$$

если образец в плазме в (b) был получен через от 28 часов до 30 часов после последнего введения пероральной суспензии в (a).

27. Способ по п.26, дополнительно включающий:

(i) получение образца плазмы от пациента после 5 суток или более введения перерасчитанного количества, в миллилитрах, пероральной суспензии гидрохлорида 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона пациенту в сутки в (d);

(ii) определение

$C_{min\ \text{вычисленная}}$, в нг/мл, для 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона в образце плазмы, полученном в (i) в соответствии с уравнением **6**:

$$C_{\text{min}}^{\text{вычисленная}} = \frac{\text{Доза}_{\text{1}} \times C_{\text{min}, \text{1-2}}}{\text{Доза}_{\text{последняя полученная}}} \quad \text{Уравнение 6;}$$

(iii) определение $AUC_{\text{вычисленная}}$, в мкг·ч/мл, для 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этоксифенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона, исходя из

$C_{\text{min}}^{\text{вычисленная}}$, определенной в (ii),

где:

(A) $AUC_{\text{вычисленная}}$ вычисляют в соответствии с уравнением 7А:

$$AUC_{\text{вычисленная}} = \frac{C_{\text{min}}^{\text{вычисленная}} + (88,5 \times \text{Доза}_{\text{последняя полученная}})}{38,5} \quad \text{Уравнение}$$

7А,

если образец плазмы в (i) получен через от 18 часов до 19,9 часа после последнего введения пероральной суспензии;

(B) $AUC_{\text{вычисленная}}$ вычисляют в соответствии с уравнением 7В:

$$AUC_{\text{вычисленная}} = \frac{C_{\text{min}}^{\text{вычисленная}} + (103,4 \times \text{Доза}_{\text{последняя полученная}})}{37,2} \quad \text{Уравнение}$$

7В,

если образец плазмы в (i) получен через от 20 часов до 21,9 часа после последнего введения пероральной суспензии;

(C) $AUC_{\text{вычисленная}}$ вычисляют в соответствии с уравнением 7С:

$$AUC_{\text{вычисленная}} = \frac{C_{\text{min}}^{\text{вычисленная}} + 1104,1}{34,1} \quad \text{Уравнение 7С,}$$

если образец плазмы в (i) был получен через от 22 часов до 25,9 часа после последнего введения пероральной суспензии;

(D) $AUC_{\text{вычисленная}}$ вычисляют в соответствии с уравнением 7D:

$$AUC_{\text{вычисленная}} = \frac{C_{\text{min}}^{\text{вычисленная}} + (138,6 \times \text{Доза}_{\text{последняя полученная}})}{33,7} \quad \text{Уравнение}$$

7D,

если образец плазмы в (i) был получен через от 26 часов до 27,9 часа после последнего введения пероральной суспензии; или

(E) $AUC_{\text{вычисленная}}$ вычисляют в соответствии с уравнением 7Е:

$$AUC_{\text{вычисленная}} = \frac{C_{\text{min}}^{\text{вычисленная}} + (148 \times \text{Доза}_{\text{последняя полученная}})}{32,6} \quad \text{Уравнение}$$

7Е,

если образец плазмы в (i) был получен через от 28 часов до 30 часов после

последнего введения пероральной суспензии; и

(iv) введение того же перерасчитанного количества, в миллилитрах, пероральной суспензии пациенту в сутки, что и в (i), в течение 5 суток или более, если $AUC_{\text{вычисленная}}$ составляет от 150 до 240 мкг.ч/мл и, необязательно, повторение (i)-(iii); или

(v) введение нового количества, в миллилитрах, пероральной суспензии пациенту в сутки в (i), если $AUC_{\text{вычисленная}}$ составляет менее 150 или более 240 мкг.ч/мл.

28. Способ введения терапевтически эффективного количества 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона пациенту, нуждающемуся в этом, причем способ включает введение первоначальной дозы от 5 до 20 миллилитров пероральной суспензии, содержащей 15 мг гидрохлорида 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона на мл, пациенту один раз в сутки в течение 5 суток или более; и

(a) введение более высокой дозы пероральной суспензии пациенту один раз в сутки, если плазменная концентрация 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона у пациента составляет менее 149 мкг.ч/мл;

(b) введение более низкой дозы пероральной суспензии пациенту один раз в сутки, если плазменная концентрация 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона у пациента составляет более 241 мкг.ч/мл; или

(c) введение неизменной дозы пероральной суспензии пациенту один раз в сутки, если плазменная концентрация 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона у пациента составляет от 150 мкг.ч/мл до 240 мкг.ч/мл.

29. Способ по любому из пп.15-28, где пациент имеет заболевание или нарушение.

30. Способ по любому из пп.1-14 или 29, где заболевание или нарушение выбрано из группы, состоящей из заболевания или нарушения центральной нервной системы, митохондриального заболевания, неалкогольного стеатогепатита (NASH), неалкогольной жировой инфильтрации печени (NAFLD), хронического гранулематозного нарушения, синдрома поликистоза яичников, карциномы щитовидной железы, аутоиммунного нарушения щитовидной железы, аденомы гипофиза, атеросклероза, гипертензии, кожного заболевания, воспаления и аутоиммунного заболевания и воспалительного респираторного заболевания.

31. Способ по п.30, где заболевание или нарушение представляет собой заболевание или нарушение центральной нервной системы.

32. Способ по п.31, где заболевание или нарушение центральной нервной системы выбрано из группы, состоящей из нейродегенеративного заболевания,

цереброваскулярного заболевания, судорожного припадка, эпилепсии, вирусного заболевания, нейровоспалительного заболевания, опухоли головного мозга, органических ацидемий, нарушений жирных кислот и генетического митохондриального нарушения.

33. Способ по п.32, где заболевание или нарушение центральной нервной системы представляет собой нейродегенеративное заболевание.

34. Способ по п.33, где нейродегенеративное заболевание выбрано из группы, состоящей из болезни Альцгеймера, хореи Гентингтона, болезни Паркинсона, рассеянного склероза, лейкодистрофии, ALS, дегенеративной атаксии, мультисистемной атрофии, NBIA (нейродегенерация и нарушения накопления железа в головном мозге), нейромиопатии и болезни двигательного нейрона.

35. Способ по п.34, где лейкодистрофия представляет собой X-сцепленную адренолейкодистрофию.

36. Способ по п.34, где дегенеративная атаксия представляет собой атаксию Фридрейха.

37. Способ по п.34, где болезнь двигательного нейрона выбрана из группы, состоящей из прогрессирующего бульбарного паралича, псевдобульбарного паралича, первичного латерального склероза (PLS), прогрессирующей мышечной атрофии, спинальной мышечной атрофии (SMA), постполиомиелитного синдрома (PPS)-болезни Мари-Тута, синдрома Гийена-Барре и адреномиелоневропатии (AMN).

38. Способ по п.32, где нарушение центральной нервной системы представляет собой цереброваскулярное заболевание, выбранное из группы, состоящей из глобальной или локальной ишемии, внутримозгового кровоизлияния, инсульта и сосудистой деменции.

39. Способ по п.32, где нарушение центральной нервной системы представляет собой вирусное заболевание, выбранное из группы, состоящей менингита, энцефалита, бешенства, кори, свинки, полиомиелита, простого герпеса и ветрянки.

40. Способ по п.32, где редкое метаболическое заболевание выбрано из группы, состоящей из органических ацидемий, нарушений жирных кислот и генетических митохондриальных нарушений.

41. Способ по п.30, где заболевание или нарушение представляет собой митохондриальное заболевание.

42. Способ по п.41, где митохондриальное заболевание представляет собой первичное митохондриальное нарушение, выбранное из группы, состоящей из синдрома Ретта, болезни Альперса; наследственной оптической нейропатии Лебера (LHON); синдрома Кирнса-Сейра (KSS); синдрома Лея; Лей-подобного синдрома; наследуемого по материнской линии синдрома Лея (MILS); синдрома митохондриального истощения (MDS); синдрома истощения митохондриальной ДНК (MDDS); митохондриальной энцефаломиопатии; митохондриальной энцефаломиопатии с молочным ацидозом и инсульт-подобными эпизодами (MELAS); миоклонической эпилепсии с разорванными красными волокнами (MERRF); синдрома митохондриальной нейрогастроинтестинальной

энцефалопатии (MNGIE); невропатии, атаксии и пигментного ретинита (NARP); синдрома Пирсона; хронической прогрессирующей наружной офтальмоплегии (CPEO); доминантной атрофии оптического нерва (DOA); аутосомно-доминантной атрофии оптического нерва (ADOA); митохондриальной миопатии; кардиомиопатии; митохондриальной энцефалопатии; миоклонической эпилепсии; наследуемого по материнской линии диабета и глухоты (MIDD); группы атаксий-нейропатий; 3-метилглутаконовой ацидурии; нейросенсорной глухоты; нейрорентгенологических признаков Лей-подобного синдрома (MEGDEL); SURF1 (синдром Лея с дефицитом COX вследствие дефицита белка *surfeit* комплекса IV); нарушений окислительного фосфорилирования; синдрома Берта; летальной инфантильной кардиомиопатии (LIC); дефицита пируваткарбоксилазы; дефицита пируватдегидрогеназы; мутации POLG; изолированного или комбинированного дефицита OXPHOS с неустановленным до настоящего времени генетическим дефектом, включающего нарушение окисления пирувата и скоростей продуцирования ATP плюс PCR; мутации POLG2; дефицита карнитин-ацилкарнитина; дефицита карнитина; синдромов дефицита креатинина; дефицита кофермента Q10; дефицита комплекса I; дефицита комплекса II; дефицита комплекса III; дефицита комплекса IV; дефицита комплекса V; молочного ацидоза; лейкоэнцефалопатии с вовлечением ствола головного мозга и спинного мозга и повышением уровня лактата (LBSL); болезни Люфта; дефицита карнитинпальмитойлтрансферазы (CPT I или CPT II); дефицита короткоцепочечной ацил-CoA дегидрогеназы (SCAD); дефицита короткоцепочечной 3-гидроксиацетил-CoA дегидрогеназы (SCHAD); дефицита среднецепочечной ацил-CoA дегидрогеназы (MCAD); множественного дефицита ацил-CoA дегидрогеназ (MADD); дефицита длинноцепочечной ацил-CoA дегидрогеназы (LCAD); дефицита очень длинноцепочечной ацил-CoA дегидрогеназы (VLCAD); дефицита трифункционального белка (TFP); и глутаровой ацидурии типа II.

43. Способ по п.41, где митохондриальное заболевание выбрано из группы, состоящей из синдрома Ретта; доминантной атрофии оптического нерва (DOA); аутосомно-доминантной атрофии оптического нерва (ADOA); дефицита комплекса I; наследственной оптической нейропатии Лебера (LHON); синдрома Кирнса-Сейра (KSS); синдрома Лея; митохондриальной энцефаломиопатии с молочным ацидозом и инсульт-подобными эпизодами (MELAS); миоклонической эпилепсии с разорванными красными волокнами (MERRF); синдрома митохондриальной нейрогастроинтестинальной энцефалопатии (MNGIE); невропатии, атаксии и пигментного ретинита (NARP); синдрома Пирсона и хронической прогрессирующей наружной офтальмоплегии (CPEO).

44. Способ по п.41, где митохондриальное заболевание представляет собой вторичное митохондриальное нарушение, выбранное из группы, состоящей из мышечной дистрофии Дюшенна (DMD); мышечной дистрофии Беккера (BMD); миотонической дистрофии (BMD); врожденных миопатий; болезней накопления гликогена; спинально-бульбарной мышечной атрофии (SBMA); аргинин-янтарной ацидурии; расстройств

аутистического спектра (ASD); аутоиммунных заболеваний кожи (таких как пемфигус обыкновенный и волчанка); метилмалоновой и пропионовой ацидурии; нарушений синтеза пуринов и/или пиримидинов; плече-лопаточно-лицевой мышечной дистрофии (FSHD); врожденных мышечных дистрофий; мышечных дистрофий, обусловленных коллагеном VI (например, врожденная мышечная дистрофия Ульриха и миопатия Бетлема); синдрома Ди-Джорджи и нервно-мышечных нарушений (таких как конечностно-поясная мышечная дистрофия, воспалительные миопатии, невропатии Шарко-Мари-Тута (СМТ), и индуцированные лекарственными средствами периферические neuropatii).

45. Способ по п.30, где заболевание или нарушение представляет собой неалкогольный стеатогепатит (NASH).

46. Способ введения терапевтически эффективного количества соединения (1) пациенту, нуждающемуся в этом, причем способ включает:

(а) введение первоначальной дозы гидрохлорида 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона пациенту один раз в сутки в течение 5 или более суток; и

(b) введение перерасчитанной дозы гидрохлорида 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона согласно:

(i) уравнению **8a**:

$$D_{\text{перерасчитанная}} = D_{\text{первоначальная}} * (AUC_{\text{Тар}} / AUC_{0t}) \text{ Уравнение } \mathbf{8a}$$

где:

$D_{\text{перерасчитанная}}$ представляет собой перерасчитанную дозу гидрохлорида 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона, вводимую пациенту, в миллиграммах;

$D_{\text{первоначальная}}$ представляет собой первоначальную дозу гидрохлорида 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона, вводимую пациенту, в миллиграммах;

$AUC_{\text{Тар}}$ представляет собой целевую экспозицию соединения (1) у пациента через 24 часа после последнего введения в (а), в нг.ч/мл; и

AUC_{0t} представляет собой вычисленную экспозицию соединения (1) у пациента через 24 часа после последнего введения в (а), в нг.ч/мл;

(ii) Уравнение **8b**:

$$AUC_{0t} = (28,31 + 0,472 * \Delta T) * C + (34410 + 2234 * \Delta T) * D_{\text{первоначальная}} / 150 \text{ Уравнение } \mathbf{8b}$$

где:

AUC_{0t} представляет собой вычисленную экспозицию соединения (1) у пациента через 24 часа после последнего введения в (а), в нг.ч/мл;

$D_{\text{первоначальная}}$ представляет собой первоначальную дозу гидрохлорида 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона, вводимую пациенту, в миллиграммах;

C представляет собой концентрацию в плазме соединения (1) у пациента в нг/мл,

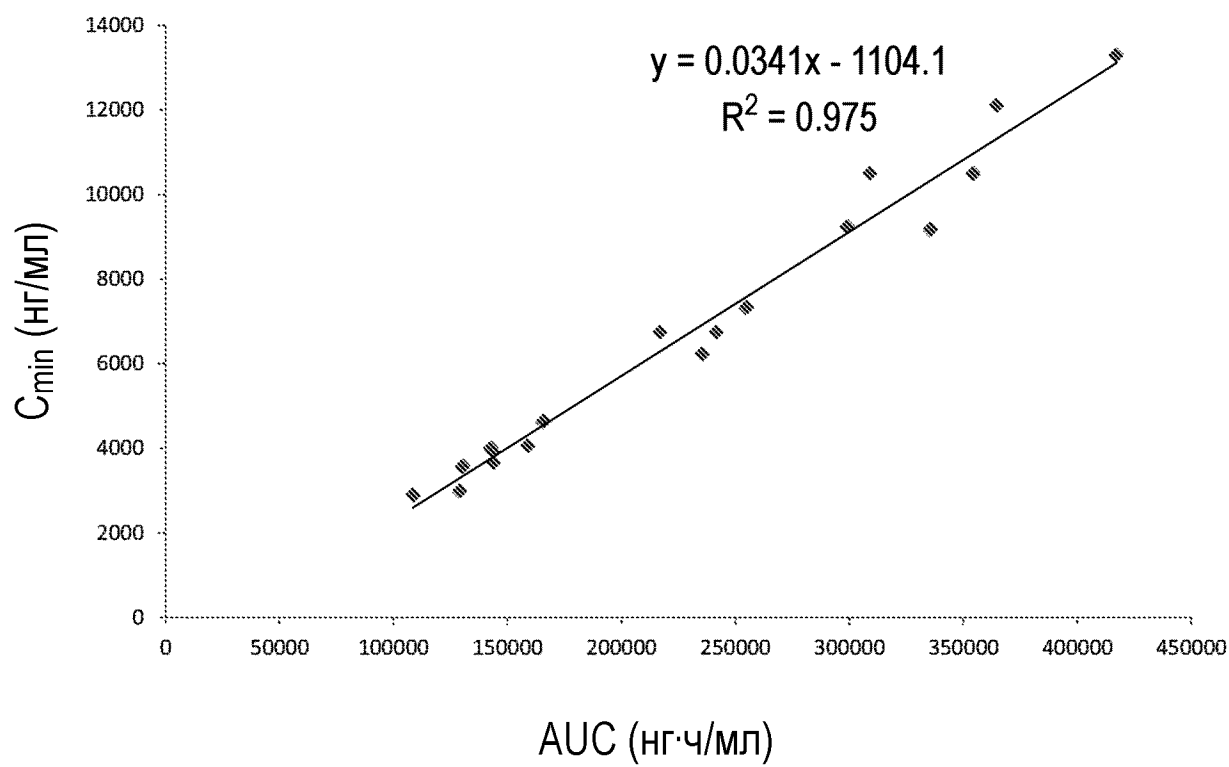
где взятие образца плазмы от пациента проводят через 24 ± 6 часов после последнего введения в (а); и

ΔT представляет собой разность между временем взятия образца плазмы от пациента и 24 часами после последнего введения в (а), в часах;

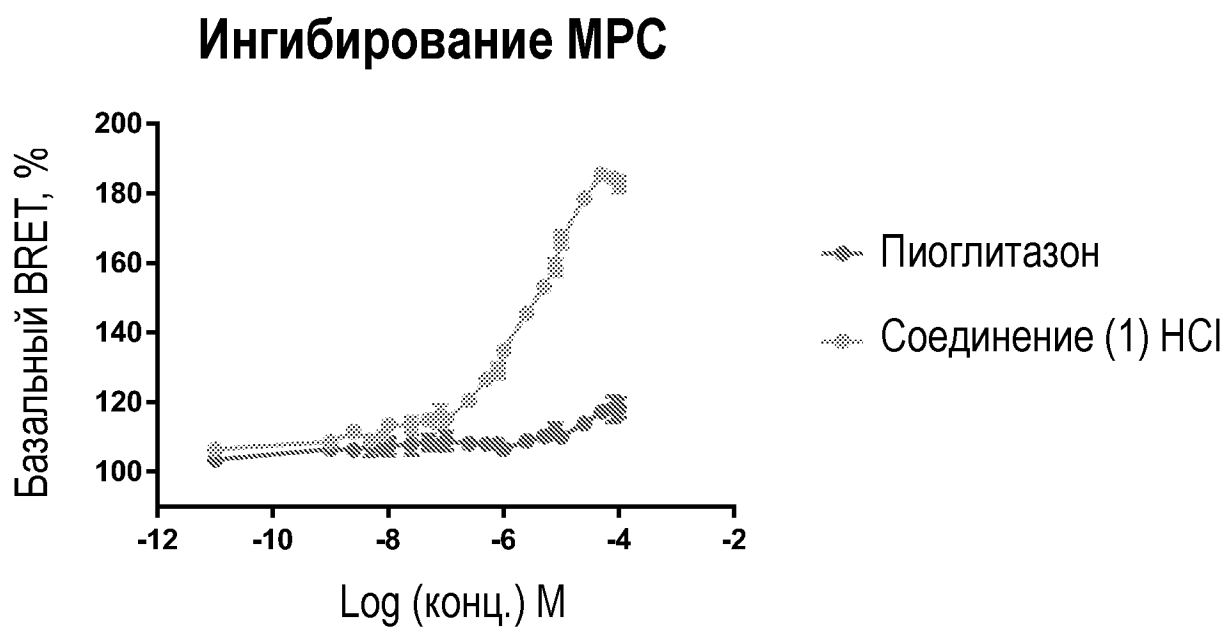
где целевая экспозиция составляет от 50000 нг.ч/мл до 250000 нг.ч/мл.

По доверенности

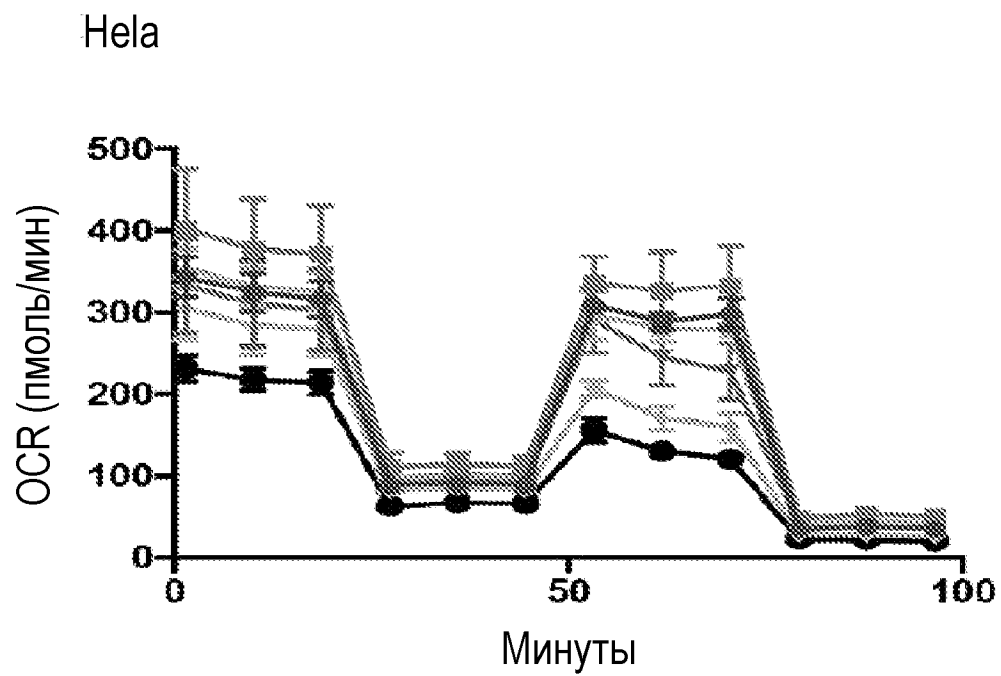
ФИГ.1



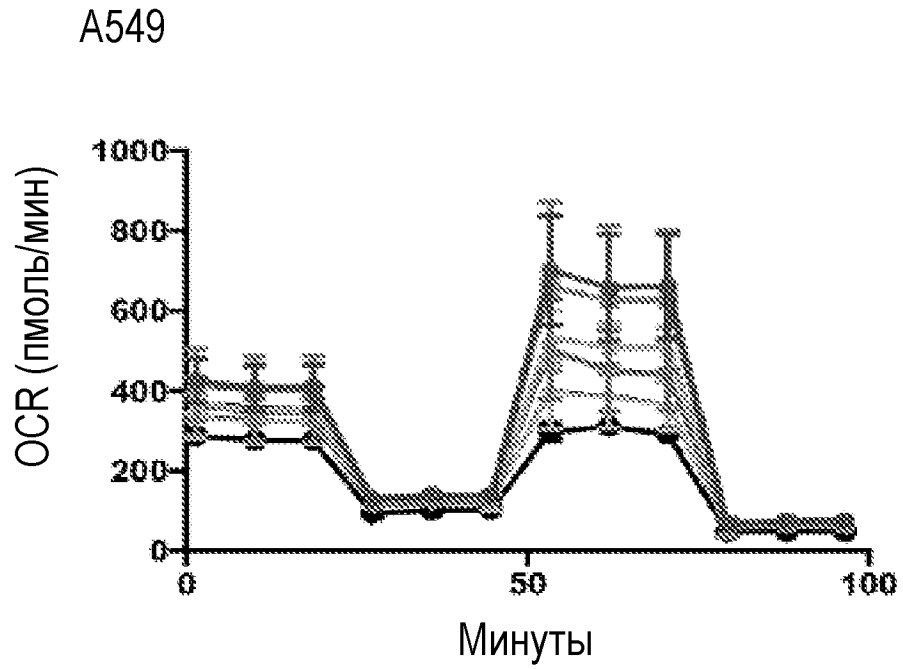
ФИГ.2



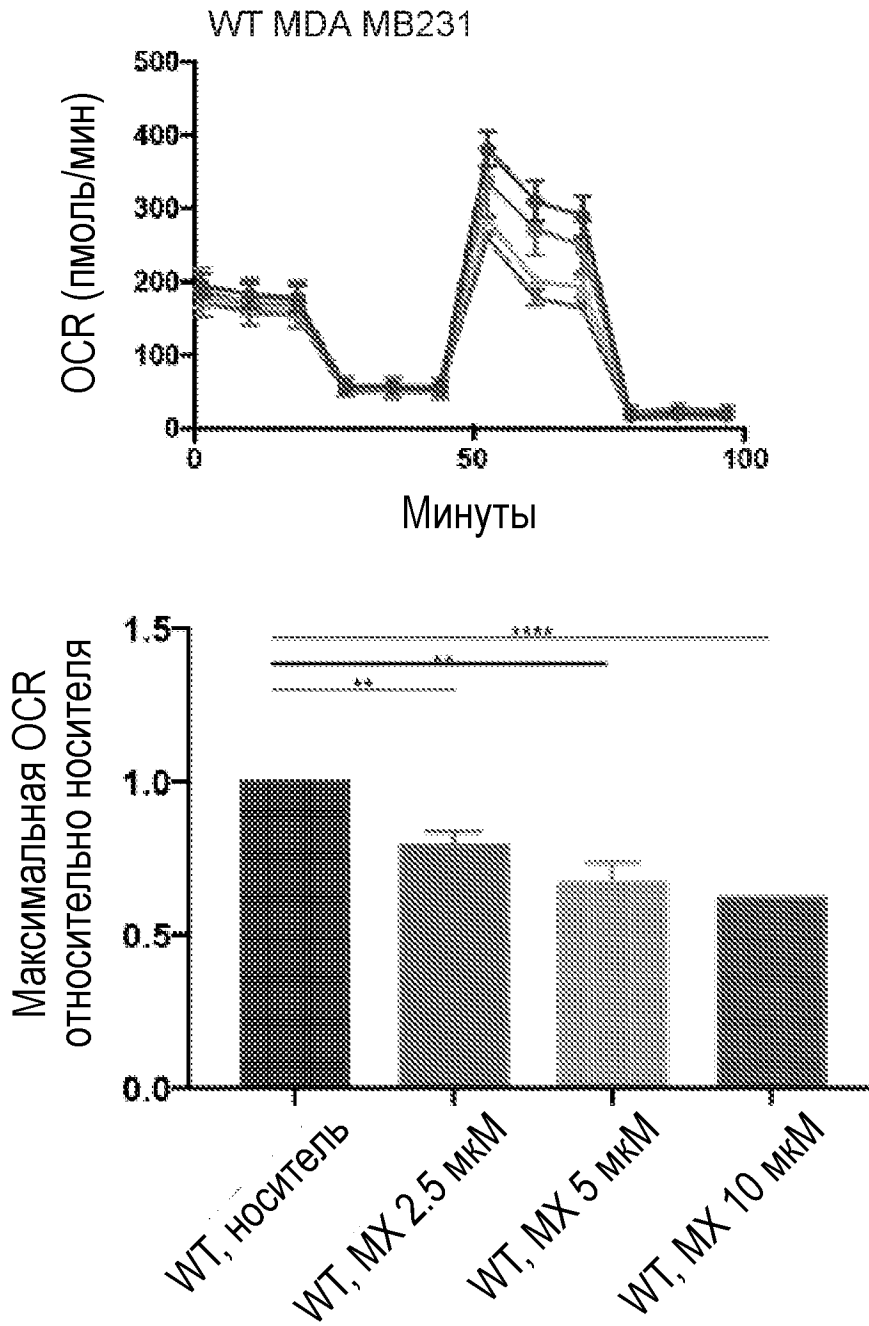
ФИГ.3А



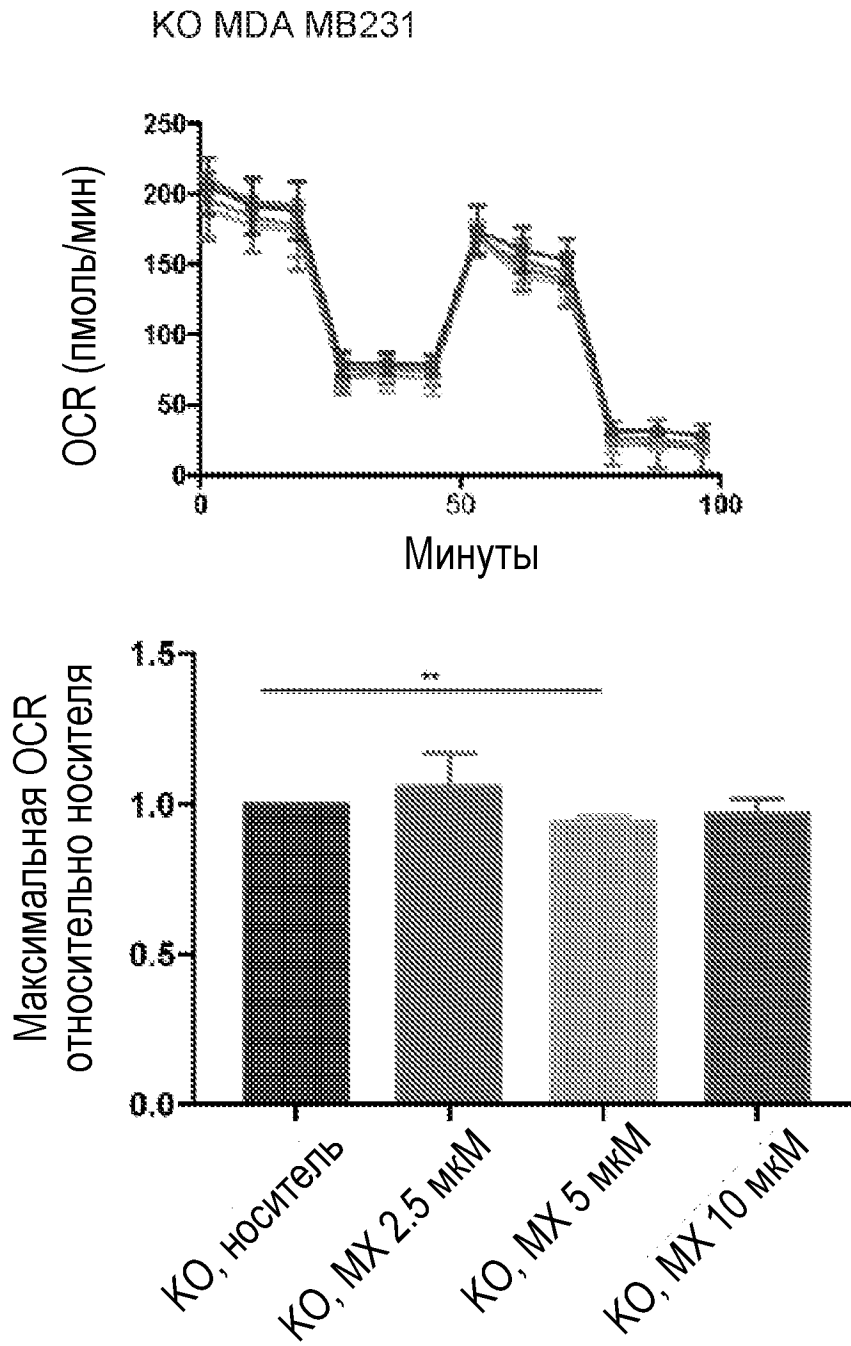
ФИГ.3В



ФИГ.4А



ФИГ.4В



ФИГ.5

