

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202290242 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.06.15

(22) Дата подачи заявки
2020.07.20

(51) Int. Cl. *A61K 31/56* (2006.01)
A61K 31/57 (2006.01)
A61K 38/22 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61P 5/38 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)

(54) СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ ВРОЖДЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ НАДПОЧЕЧНИКОВ

(31) 62/876,176; 63/047,822

(32) 2019.07.19; 2020.07.02

(33) US

(86) PCT/US2020/042820

(87) WO 2021/016208 2021.01.28

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

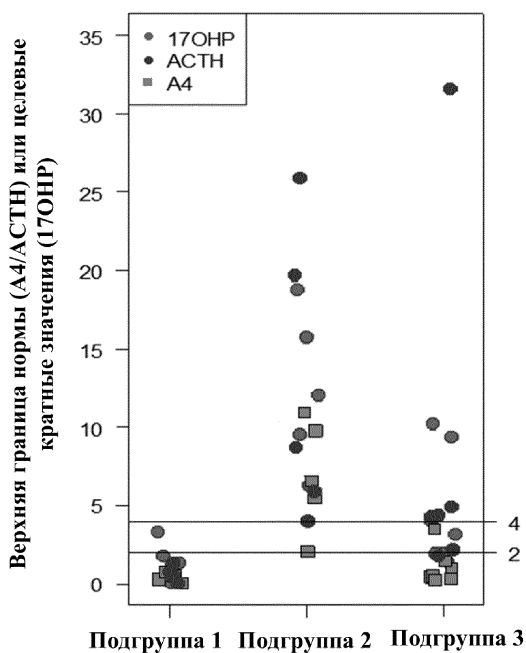
(72) Изобретатель:

Гхош Сангита, Барнс Кристофер,
Хуанг Майкл (US)

(74) Представитель:

Строкова О.В., Гизатуллин Ш.Ф.,
Гизатуллина Е.М., Прищепный С.В.,
Парамонова К.В., Джермакян Р.В.,
Христофоров А.А., Угрюмов В.М.,
Костюшенкова М.Ю. (RU)

(57) Пациенты с врожденной гиперплазией надпочечников (САН) нуждаются в надлежащем уходе и лечении для того, чтобы вести нормальную жизнь. Следовательно, существует потребность в новых способах лечения САН. Изобретение относится к новым соединениям, их солям, композициям и применениям в лечении САН.



202290242 A1

202290242

A1

СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ ВРОЖДЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Описание

Ссылка

[0001] Согласно настоящей заявке испрашивается приоритет по предварительной заявке на патент США № 62/876176, поданной 19 июля 2019 года, и по предварительной заявке на патент США № 63/047822, поданной 2 июля 2020 года, каждая из которых полностью включена в настоящий документ посредством ссылки.

Предшествующий уровень техники настоящего изобретения

[0002] Врожденная гиперплазия надпочечников (САН) представляет собой группу редких наследственных аутосомно-рецессивных нарушений, характеризующихся недостаточностью одного из ферментов, необходимых для образования конкретных гормонов. САН поражает надпочечные железы, располагающиеся сверху каждой почки. В норме надпочечные железы отвечают за выработку трех различных гормонов: 1) глюкокортикоиды, которые регулируют ответ организма на стресс, болезнь или повреждение; 2) минералокортикоиды, которые регулируют уровни соли и воды; и 3) андрогены, которые представляют собой мужские половые гормоны. Недостаточность фермента может сделать организм неспособным к выработке одного или нескольких из этих гормонов, что, в свою очередь, может приводить в результате к сверхсинтезу другого типа предшественника гормона для того, чтобы компенсировать потерю.

Сущность настоящего изобретения

[0003] Пациенты с врожденной гиперплазией надпочечников (САН) нуждаются в надлежащем уходе и лечении для того, чтобы вести нормальную жизнь. Следовательно, существует потребность в новых способах лечения САН. Настоящее раскрытие относится к новым соединениям, их солям, композициям и применениям в лечении САН.

[0004] В соответствии с аспектом настоящее раскрытие относится к способам лечения врожденной гиперплазии надпочечников (САН). Способ предусматривает введение субъекту стероида или его фармацевтически приемлемой соли и антагониста кортикотропин-рилизинг-фактора 1 типа (CRF₁) или его фармацевтически приемлемой соли, причем, если указанный субъект имеет уровень по меньшей мере одного стероидного гормона, который является меньшим, чем значение, двукратно превышающее верхнюю границу референтного диапазона для уровня указанного по меньшей мере одного

стероидного гормона, дозу указанного стероида или его фармацевтически приемлемой соли снижают по сравнению с дозой указанного стероида или его фармацевтически приемлемой соли, вводимой пациенту с САН, который не получает указанный антагонист CRF_1 или его фармацевтически приемлемую соль.

[0005] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления субъект имеет уровень второго и отличающегося стероидного гормона, который является меньшим, чем значение, двукратно превышающее верхнюю границу референтного диапазона для уровня указанного второго и отличающегося стероидного гормона. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления стероидный гормон является выбранным из группы, состоящей из адренокортикотропного гормона (АСТН), андростендиона (А4), 17-гидроксипрогестерона (17-ОНР), дезоксикортикостерона, 11-дезоксикортизола, кортизола, кортикостерона, альдостерона, прегненолона, 17α -гидроксипрегненолона, прогестерона, дегидроэпиандростерона, андростендиола, тестостерона, дигидротестостерона, эстрона, эстрадиола и эстриола.

[0006] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления субъект имеет уровень 17-ОНР, который является меньшим, чем значение, двукратно превышающее верхнюю границу референтного диапазона для 17-ОНР, и уровень АСТН, который является меньшим, чем значение, двукратно превышающее верхнюю границу референтного диапазона для АСТН. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления субъект имеет уровень 17-ОНР, который является меньшим, чем значение, двукратно превышающее верхнюю границу референтного диапазона для 17-ОНР, и уровень А4, который является меньшим, чем значение, двукратно превышающее верхнюю границу референтного диапазона для А4. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления субъект имеет уровень А4, который является меньшим, чем значение, двукратно превышающее верхнюю границу референтного диапазона для А4, и уровень АСТН, который является меньшим, чем значение, двукратно превышающее верхнюю границу референтного диапазона для АСТН. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления субъект имеет уровень 17-ОНР, который является меньшим, чем значение, 1,75-кратно превышающее верхнюю границу референтного диапазона для 17-ОНР, и уровень АСТН, который является меньшим, чем значение, 1,75-кратно превышающее верхнюю границу референтного диапазона для АСТН. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления субъект имеет уровень 17-ОНР, который является меньшим, чем значение, 1,75-кратно превышающее верхнюю границу референтного диапазона для 17-ОНР, и уровень А4, который является меньшим, чем значение, 1,75-кратно превышающее верхнюю границу референтного диапазона для А4. В соответствии с некоторыми

[illegible]

значение, однократно превышающее верхнюю границу референтного диапазона для А4. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления субъект имеет уровень А4, который является меньшим, чем значение, однократно превышающее верхнюю границу референтного диапазона для А4, и уровень АСТН, который является меньшим, чем значение, однократно превышающее верхнюю границу референтного диапазона для АСТН.

[0007] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления способы предусматривают снижение указанной дозы указанного стероида или его фармацевтически приемлемой соли с шагом 5 мг.

[0008] В соответствии с еще одним аспектом настоящее раскрытие относится к способам лечения врожденной гиперплазии надпочечников (САН). Способы предусматривают введение субъекту стероида или его фармацевтически приемлемой соли и антагониста кортикотропин-рилизинг-фактора 1 типа (CRF₁) или его фармацевтически приемлемой соли, причем, если указанный субъект имеет уровень по меньшей мере одного стероидного гормона, который является большим, чем верхняя граница референтного диапазона для уровня указанного по меньшей мере одного стероидного гормона, дозу указанного стероида или его фармацевтически приемлемой соли не снижают по сравнению с дозой указанного стероида или его фармацевтически приемлемой соли, вводимой пациенту с САН, который не получает указанный антагонист CRF₁ или его фармацевтически приемлемую соль.

[0009] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления субъект имеет уровень указанного по меньшей мере одного стероидного гормона, который является большим, чем значение, двукратно превышающее верхнюю границу референтного диапазона для уровня указанного по меньшей мере одного стероидного гормона. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления субъект имеет уровень указанного по меньшей мере одного стероидного гормона, который является большим, чем значение, 1,75-кратно превышающее верхнюю границу референтного диапазона для уровня указанного по меньшей мере одного стероидного гормона. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления субъект имеет уровень указанного по меньшей мере одного стероидного гормона, который является большим, чем значение, 1,5-кратно превышающее верхнюю границу референтного диапазона для уровня указанного по меньшей мере одного стероидного гормона. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления субъект имеет уровень указанного по меньшей мере одного стероидного гормона, который является большим, чем значение, 1,25-кратно превышающее верхнюю границу референтного диапазона для уровня указанного по меньшей мере одного стероидного гормона.

[0010] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления стероидный гормон является выбранным из группы, состоящей из адренокортикотропного гормона (АСТН),

андростендиона (А4), 17-гидроксипрогестерона (17-ОНР), дезоксикортикостерона, 11-дезоксикортизола, кортизола, кортикостерона, альдостерона, прегненолона, 17 α -гидроксипрегненолона, прогестерона, дегидроэпиандростерона, андростендиола, тестостерона, дигидротестостерона, эстрона, эстрадиола и эстриола.

[0011] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления способы дополнительно предусматривают сохранение указанной дозы указанного стероида или его фармацевтически приемлемой соли до тех пор, пока указанные уровни по меньшей мере двух стероидных гормонов не станут меньшими, чем значение, 2-кратно превышающее указанную верхнюю границу указанных референтных диапазонов для указанных двух стероидных гормонов, соответственно. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления способы дополнительно предусматривают снижение указанной дозы указанного стероида или его фармацевтически приемлемой соли с шагом 5 мг, если указанные уровни по меньшей мере двух стероидных гормонов являются меньшими, чем значение, 2-кратно превышающее указанную верхнюю границу указанных референтных диапазонов для указанных двух стероидных гормонов, соответственно.

[0012] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления по меньшей мере два стероидных гормона представляют собой 17-ОНР и АСТН. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления по меньшей мере два стероидных гормона представляют собой 17-ОНР и А4. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления по меньшей мере два стероидных гормона представляют собой А4 и АСТН. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления референтный диапазон для уровня АСТН или А4 у указанного субъекта обусловлен фактором, выбранным из группы, состоящей из возраста, пола, менопаузального статуса, лабораторных условий, времени суток и их комбинаций.

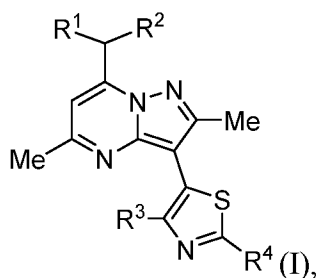
[0013] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления уровень АСТН или А4 2-кратно, 1,5-кратно, 1,25-кратно или 1-кратно превышает указанную верхнюю границу указанного диапазона нормальных значений для уровня АСТН или А4 у указанного субъекта. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления количество указанного стероида или его фармацевтически приемлемой соли содержит диапазон от приблизительно 10 мг до приблизительно 80 мг эквивалентов гидрокортизона, причем указанный стероид или его фармацевтически приемлемую соль вводят ежедневно. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления количество указанного антагониста CRF₁ или его фармацевтически приемлемой соли содержит диапазон от приблизительно 10 мг до приблизительно 200 мг, причем указанный антагонист CRF₁ или его фармацевтически приемлемую соль вводят ежедневно.

[0014] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления субъект получает лечение в течение периода от приблизительно 4 недель до приблизительно 36 недель.

[0015] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления субъект получает лечение в течение периода от приблизительно 4 недель до приблизительно 36 недель, указанного субъекта подвергают повторному исследованию для определения того, следует ли назначать отличающийся способ лечения САН.

[0016] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антагонист CRF_1 или его фармацевтически приемлемая соль являются выбранными из группы, состоящей из: анталамина гидрохлорида, Pfizer CP 154526, CP 376395 гидрохлорида, NBI 27914 гидрохлорида, NBI 35965 гидрохлорида, NGD 98-2 гидрохлорида, пексацерфонта, R 121919 гидрохлорида, SN003.

[0017] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антагонист CRF_1 представляет собой соединение с формулой (I):



или его фармацевтически приемлемую соль, причем:

R^1 и R^2 независимо представляет собой этил или н-пропил;

R^3 представляет собой водород, Cl, Br, метил, трифторметил или метокси; и

R^4 представляет собой водород, Br, R^aR^bN- , метоксиметил, н-бутил, ацетиамидо,

пиридин-4-ил, морфолин-4-ил, ;
и

R^a и R^b независимо представляют собой водород, C_1 - C_3 алкил, $H_2NCH_2CH_2-$, $(CH_3)_3COC(O)NHCH_2CH_2-$ или $CH_3CH_2CH_2NHCH_2CH_2-$.

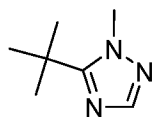
[0018] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^3 представляет собой Cl, Br, метил или трифторметил.

[0019] Способ по п. 38 или п. 39, причем R^3 представляет собой Cl, Br или метил.

[0020] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^4 представляет собой Br,

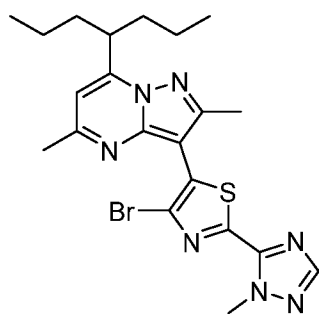
R^aR^bN- , пиридин-4-ил, морфолин-4-ил или .

[0021] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^4 представляет собой морфолин-4-ил или



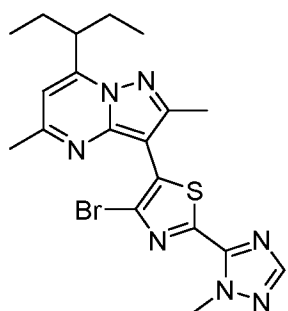
[0022] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^4 представляет собой водород, Br, $R^a R^b N-$, и R^a и R^b независимо представляют собой C_1 - C_3 алкил.

[0023] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение представляет собой



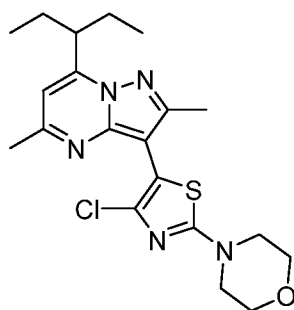
или его фармацевтически приемлемую соль.

[0024] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение представляет собой



или его фармацевтически приемлемую соль.

[0025] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение представляет собой



или его фармацевтически приемлемую соль.

[0026] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антагонист CRF_1 или фармацевтически приемлемую соль вводят субъекту в дозе, составляющей общую суточную дозу от приблизительно 50 мг до приблизительно 200 мг.

[0027] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антагонист CRF₁ или фармацевтически приемлемую соль вводят субъекту в дозе, составляющей общую суточную дозу приблизительно 200 мг. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антагонист CRF₁ или фармацевтически приемлемую соль вводят субъекту в дозе, составляющей общую суточную дозу приблизительно 150 мг.

[0028] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антагонист CRF₁ или фармацевтически приемлемую соль вводят субъекту в дозе, составляющей общую суточную дозу приблизительно 100 мг. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антагонист CRF₁ или фармацевтически приемлемую соль вводят субъекту в дозе, составляющей общую суточную дозу приблизительно 50 мг.

[0029] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антагонист CRF₁ или фармацевтически приемлемая соль присутствуют в форме микрочастиц. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления средний размер микрочастиц составляет от приблизительно 1 мкм до приблизительно 20 мкм. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления средний размер микрочастиц составляет от приблизительно 1 мкм до приблизительно 20 мкм. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления средний размер микрочастиц составляет от приблизительно 5 мкм до приблизительно 15 мкм. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления средний размер микрочастиц составляет менее чем приблизительно 10 мкм.

[0030] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антагонист CRF₁ или его фармацевтически приемлемую соль вводят в виде фармацевтической композиции. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления стероид или его фармацевтически приемлемую соль вводят в виде фармацевтической композиции.

[0031] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления фармацевтическая композиция присутствует в форме капсулы или таблетки. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления капсула представляет собой твердую желатиновую капсулу. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления капсула представляет собой мягкую желатиновую капсулу. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления капсулу образуют с применением материалов, выбранных из группы, состоящей из натурального желатина, синтетического желатина, пектина, казеина, коллагена, белка, модифицированного крахмала, поливинилпирролидона, акриловых полимеров, производных целлюлозы и любых их комбинаций.

[0032] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления фармацевтическая композиция не содержит дополнительные вспомогательные вещества. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления фармацевтическая композиция дополнительно

содержит одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления фармацевтическая композиция имеет форму таблетки. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления фармацевтическая композиция дополнительно содержит одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления стероид или его фармацевтически приемлемая соль представляют собой глюкокортикоид или его фармацевтически приемлемую соль. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления глюкокортикоид или его фармацевтически приемлемая соль представляют собой преднизон, кортизон, преднизолон, триамцинолон, метилпреднизолон, бетаметазон, дексаметазон, гидрокортизон или их фармацевтически приемлемую соль. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления уровни стероидных гормонов у субъекта определяют в биологическом образце от субъекта. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления биологический образец является выбранным из группы крови, фракций крови, плазмы крови, сыворотки крови и слюны. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления биологический образец получают неинвазивно.

[0033] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления субъекта подвергают исследованию утром. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления субъект подвергают исследованию для определения утренних уровней A4 и АСТН. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления субъект представляет собой пациента-ребенка. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления субъект имеет возраст от приблизительно возраста новорожденного до приблизительно 18 лет.

[0034] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления субъект представляет собой взрослого пациента. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления стероид и антагонист CRF_1 вводят одновременно. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления стероид и антагонист CRF_1 вводят в одной фармацевтической композиции.

[0035] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления стероид и антагонист CRF_1 вводят одновременно в отдельных фармацевтических композициях. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления стероид и антагонист CRF_1 вводят последовательно. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления стероид и антагонист CRF_1 вводят последовательно в течение 24 часов. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления стероид и антагонист CRF_1 вводят последовательно в течение 8 часов. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления стероид и антагонист CRF_1 вводят последовательно в течение 2 часов. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления стероид и антагонист CRF_1 вводят последовательно в течение 10 минут.

[0036] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления САН представляет собой классическую САН. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления САН представляет собой неклассическую САН.

[0037] В соответствии с другими аспектами настоящее раскрытие относится к композициям, содержащим стероид или его фармацевтически приемлемую соль и антагонист кортикотропин-рилизинг-фактора 1 типа (CRF₁) или его фармацевтически приемлемую соль, причем указанный антагонист CRF₁ или его фармацевтически приемлемая соль являются выбранными из группы, состоящей из: анталамина гидрохлорида, Pfizer CP 154526, CP 376395 гидрохлорида, NBI 27914 гидрохлорида, NBI 35965 гидрохлорида, NGD 98-2 гидрохлорида, пексацерфонта, R 121919 гидрохлорида, SN003. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления стероид или его фармацевтически приемлемая соль представляют собой экзогенные глюкокортикоиды (GC) или их фармацевтически приемлемую соль.

[0038] Дополнительные аспекты и преимущества настоящего раскрытия будут хорошо понятны специалистам в данной области техники из следующего подробного описания, в котором показаны и описаны только иллюстративные варианты осуществления настоящего раскрытия. Как будет понятно, настоящее раскрытие может иметь другие и отличающиеся варианты осуществления, и некоторые его детали допускают модификации в различных очевидных аспектах, при этом не отступая от настоящего раскрытия. Соответственно, чертежи и описание следует рассматривать как иллюстративные, а не ограничивающие по своей природе.

Включение посредством ссылки

[0039] Все публикации, патенты и патентные заявки, упоминаемые в данном описании, включены в настоящий документ посредством ссылки в той же мере, как если бы было указано, что каждая отдельная публикация, патент или патентная заявка была специально и отдельно включена посредством ссылки. В тех случаях, когда публикации и патенты или патентные заявки, включенные посредством ссылки, противоречат раскрытию, содержащемуся в настоящем описании, предполагается, что настоящее описание превалирует и/или имеет преимущественную силу над любым таким противоречащим материалом.

Краткое описание чертежей

[0040] Новые признаки настоящего изобретения изложены с характерными деталями в пунктах прилагаемой формулы изобретения. Лучшее понимание признаков и преимуществ

настоящего изобретения будет достигнуто с учетом следующего подробного описания, в котором изложены иллюстративные варианты осуществления, в которых используются принципы настоящего изобретения, и прилагаемых чертежей (также называемых «фигурами» и «фиг.»), в которых:

[0041] на фиг. 1 представлена верхняя граница диапазона нормальных значений (ULN)/целевые кратные значения для уровней 17-ОНР, АСТН и А4 в сыворотке крови в исходный момент времени по подгруппам;

[0042] на фиг. 2А и 2В иллюстрируется согласованный по времени профиль изменения уровня гормона АСТН;

[0043] на фиг. 3А и 3В иллюстрируется согласованный по времени профиль изменения уровня гормона 17-ОНР; и

[0044] на фиг. 4А и 4В иллюстрируется согласованный по времени профиль изменения уровня гормона АСТН;

Подробное раскрытие настоящего изобретения

[0045] Несмотря на то, что различные варианты осуществления настоящего изобретения были показаны и описаны в данном документе, специалисту в данной области техники будет очевидно, что такие варианты осуществления представлены только в качестве примера. Специалистам в данной области техники могут прийти в голову многочисленные варианты, изменения и замены без отступления от настоящего изобретения. Следует понимать, что могут быть использованы различные альтернативы вариантам осуществления настоящего изобретения, описанным в данном документе.

Врожденная гиперплазия надпочечников

[0046] Врожденная гиперплазия надпочечников (САН) представляет собой группу редких наследственных аутосомно-рецессивных нарушений, характеризующихся недостаточностью одного из ферментов, необходимых для образования конкретных гормонов. САН поражает надпочечные железы, располагающиеся сверху каждой почки. В норме надпочечные железы отвечают за выработку трех различных гормонов: 1) глюкокортикоиды, которые регулируют ответ организма на стресс, болезнь или повреждение; 2) минералокортикоиды, которые регулируют уровни соли и воды; и 3) андрогены, которые представляют собой мужские половые гормоны. Недостаточность фермента делает организм неспособным к выработке одного или нескольких из этих гормонов, что, в свою очередь, будет приводить в результате к сверхсинтезу другого типа предшественника гормона для того, чтобы компенсировать потерю.

[0047] Наиболее частой причиной САН является отсутствие фермента 21-гидроксилазы. Разные мутации в гене, отвечающем за 21-гидроксилазу, приводят в результате к разным уровням фермента, что вызывает спектр эффектов. САН вследствие недостаточности 21-гидроксилазы ответственна за 95% всех случаев САН и дополнительно делится на две подкатегории: классическая САН, которую можно подразделить на сольтерющую форму или простую вирилизирующую форму, и неклассическая САН. Классическая САН определенно является более тяжелой формой и может приводить в результате к острой недостаточности коры надпочечников и смерти при отсутствии выявления и лечения. Неклассическая САН является более легкой, и симптомы могут присутствовать или не присутствовать. Поскольку отсутствие 21-гидроксилазы делает этих индивидов неспособными к образованию гормона кортизола, глюкокортикоида, и, в случае сольтерющей САН, альдостерона (минералокортикоида), избыточные предшественники стероидов, а именно 17-гидроксипрогестерон (17-ОНР), накапливаются и направляются дальше по пути синтеза андрогенов, что приводит в результате к чрезмерной выработки андрогенов, которые вызывают ряд симптомов, таких как аномальное развитие половых органов у девочек в младенческом возрасте. Также существуют другие намного более редкие формы САН, в том числе недостаточность 11-β гидроксилазы, недостаточность 17α-гидроксилазы, недостаточность 3-β-гидроксистероид-дегидрогеназы, липоидная врожденная гиперплазия коры надпочечников и недостаточность оксидоредуктазы p450, все из которых имеют разные симптомы. Пациенты с САН нуждаются в надлежащем уходе и лечении для того, чтобы вести нормальную жизнь.

Кортикотропин-рилизинг-фактор

[0048] Кортикотропин-рилизинг-фактор (CRF) представляет собой 41-аминокислотный пептид, который представляет собой главный физиологический регулятор секреции пептида, происходящего из проопиомеланокортина (POMC), из передней доли гипофиза. Помимо его эндокринной роли в гипофизе иммуногистохимическая локализация CRF продемонстрировала, что гормон имеет широкую внегипоталамическую распространенность в центральной нервной системе и вызывает широкий спектр воздействий на автономную нервную систему, электрофизиологических и поведенческих эффектов, соответствующих роли нейромедиатора или нейромодулятора в головном мозге. Также существуют доказательства того, что CRF играет значимую роль в интеграции ответа в иммунной системе на физиологические, психологические и иммунологические стрессогенные факторы.

[0049] CRF был вовлечен в психические расстройства и неврологические заболевания, в том числе в депрессию и тревожность, а также в следующие заболевания: болезнь Альцгеймера, болезнь Хантингтона, прогрессирующий надъядерный паралич, боковой амиотрофический склероз, болезнь Паркинсона, эпилепсия, мигрень, злоупотребление алкоголем и наркотическими веществами и ассоциированные симптомы абстиненции, ожирение, метаболический синдром, врожденная гиперплазия надпочечников (САН), болезнь Кушинга, гипертензия, инсульт, синдром раздраженного кишечника, вызванная стрессом язва желудка, предменструальный синдром, половая дисфункция, преждевременные роды, воспалительные нарушения, аллергии, рассеянный склероз, висцеральная боль, расстройства сна, опухоли гипофиза или эктопические опухоли гипофизарного происхождения, синдром хронической усталости и фибромиалгия.

[0050] Были идентифицированы подтипы рецепторов CRF - CRF₁ и CRF₂, и они неравномерно распределены в головном мозге, что, следовательно, говорит о потенциальном функциональном разнообразии. Например, широко распространенные в головном мозге рецепторы CRF₁ сильно вовлечены в изменения эмоционального состояния, сопутствующие воздействию стрессогенных факторов окружающей среды. Оказалось, что рецепторы CRF₁, а не CRF₂, в значительной степени опосредуют выбор поведенческих моделей, подобных анксиогенным.

[0051] Лечение САН основывается на нормализации уровней гормона и стероида с применением ряда хронических методов лекарственной терапии с момента постановки диагноза в младенчестве до взрослого возраста. Глюкокортикоиды в настоящее время являются стандартным средством лечения при САН, и их применяют как для коррекции недостаточности эндогенного кортизола, так и для снижения повышенных уровней АСТН из гипофиза, который обуславливает повышенную выработку андрогенов. В отличие от болезни Аддисона (недостаточность коры надпочечников), при которой достаточным является замещение кортизола, лечение САН также должно снижать выработку АСТН, контролируя также последующий избыток андрогенов. Таким образом, цели лечения глюкокортикоидами включают в себя замещение кортизола и подавление АСТН для предупреждения вирилизации и нарушений менструального цикла у женщин. Замещение минералокортикоидов необходимо для достижения нормальной активности ренина в плазме крови для поддержания нормального кровяного давления, водно-солевого баланса и степени дегидратации у пациентов с сольтеряющей формой САН.

[0052] Схема лечения глюкокортикоидами должна поддерживать нормальное физиологическое состояние, а также обеспечивать, чтобы достаточное количество кортизола было доступно во время явлений, которые могут вызывать сильную стрессовую

реакцию (например, случайная болезнь, физическая нагрузка, гипотензия). Также необходим тщательный мониторинг для избежания развития болезни Аддисона вследствие недостаточного лечения. Передозировка минералокортикоидов может вызывать гипертензию, в то время как недостаточное лечение может приводить к низкому кровяному давлению, потере соли, усталости и повышенным потребностям в глюкокортикоидах. Типичные лабораторные исследования для мониторинга эффективности лечения включают в себя измерение концентраций в плазме крови для 17-ОНР, андростендиона (А4), тестостерона, активности ренина и уровней электролитов.

[0053] Взрослые пациенты с САН имеют повышенную распространенность факторов риска для сердечно-сосудистого заболевания, в том числе ожирения, гипертензии, отсутствия падения систолического кровяного давления в крайнюю нижнюю точку ночью и резистентности к инсулину. Исследование крупной когорты пациентов-детей и взрослых пациентов с САН (n=244) демонстрировало, что пациенты, которым прописывают ряд схем лечения глюкокортикоидами, при этом часто страдают от слабого контроля уровня гормонов и вышеупомянутых неблагоприятных результатов. Лечение САН включает в себя попытки нормализации недостаточности кортизола с помощью глюкокортикоидов (обычно гидрокортизона у детей и взрослых). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления существует потребность в имеющих большую продолжительность действия и более активных средствах с узкими терапевтическими индексами, таких как дексаметазон или преднизолон/преднизон, у взрослых и, если необходимо в случае сольтеряющей формы, в минералокортикоидах (обычно флудрокортизон). Дозы глюкокортикоида, требующиеся для достижения достаточного подавления избытка андрогенов, тем не менее, обычно значительно выше нормальной физиологической дозы, применяемой отдельно для замещения кортизола, как у пациентов с болезнью Аддисона. Это повышенное воздействие глюкокортикоидов может приводить к повышенным факторам риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, нарушения толерантности к глюкозе и пониженной минеральной плотности кости у пациентов с САН.

[0054] Полагают, что CRF является основным физиологическим регулятором базального и индуцированного стрессом высвобождения адренокортикотропного гормона («АСТН»), β -эндорфина и других пептидов, происходящих из проопиомеланокортина («ПОМС»), из передней доли гипофиза. Секреция CRF вызывает высвобождение АСТН из кортикотрофов в передней доле гипофиза посредством связывания с рецептором CRF₁ - членом класса В семейства сопряженных с G-белком рецепторов.

[0055] Вследствие физиологической значимости CRF₁ разработка биологически активных малых молекул, которые имеют значительную активность связывания с рецептором CRF и

которые способны проявлять антагонизм к рецептору CRF_1 , остается желаемой целью и была объектом постоянного изучения и разработки для лечения тревожности, депрессии, синдрома раздраженного кишечника, посттравматического стрессового расстройства и злоупотребления наркотическими веществами.

[0056] Гормон гипофиза АСТН под контролем гипоталамического кортикотропин-рилизинг-фактора (CRF) стимулирует поглощение холестерина и запускает синтез прегненолона, инициирующего стероидогенез в надпочечной железе. Кора надпочечника состоит из трех зон, которые продуцируют разные классы гормонов, синтез многих из которых запускается АСТН, мобилизирующим холестерин посредством этого пути. Недостаточности этих ферментов в результате мутации или делеции вызывают повышение концентраций субстратов. При наиболее распространенной форме САН, являющейся результатом мутаций или делеций в гене 21-гидроксилазы (CYP21A2), высокоактивные андрогены вырабатываются надпочечниками вследствие накопления стероидных предшественников - прогестерона и 17-ОНР. В этих случаях уровни 17-ОНР в плазме крови могут достигать значений, 10-1000-кратно превышающих нормальную концентрацию. Эти повышения приводят в результате к чрезмерной выработке андрогенов, в частности, андростендиона (А4), тестостерона и дигидрокситестостерона, вызывающих вирилизацию у женщин. Кроме того, недостаточность 21-гидроксилазы при САН вызывает недостаточный биосинтез глюкокортикоидов и минералокортикоидов, в частности, кортизола и альдостерона. Кортизол является критически важным регулятором в петле отрицательной обратной связи для секреции гипоталамического CRF и высвобождения АСТН в гипофизе. Недостаток синтеза и высвобождения глюкокортикоидов устраняет ограничение для гипоталамуса и гипофиза, что вызывает повышение уровней АСТН. Чрезмерная стимуляция АСТН вызывает гипертрофию пучковой зоны и сетчатой зоны, приводящую в результате к гиперплазии надпочечников.

Некоторые определения

[0057] Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, имеют те же значения, которые обычно понятны квалифицированному специалисту в данной области техники. Несмотря на то что любые способы и материалы, подобные или эквивалентные описанным в настоящем документе, можно применять при практическом осуществлении или тестировании вариантов осуществления, описанных в данном документе, далее будут описаны определенные способы, устройства и материалы.

[0058] В контексте настоящего документа и прилагаемой формулы изобретения формы единственного числа включают в себя соответствующие формы множественного числа, если контекст явно не предписывает иное. Таким образом, например, упоминание «вспомогательного вещества» представляет собой упоминание одного или нескольких вспомогательных средств и их эквивалентов, известных специалистам в данной области техники, и так далее.

[0059] Термин «приблизительно» используют для указания на то, что значение включает в себя 10% уровень погрешности для устройства или метода, используемого для определения значения.

[0060] Использование термина «или» в пунктах формулы изобретения обычно означает «и/или», если явно не указывается, что он относится только к альтернативам, или альтернативы являются взаимоисключающими, хотя настоящим раскрытием обосновывается определение, которое относится только к альтернативам и к «и/или».

[0061] «Алкил» относится к углеводородному радикалу с линейной или разветвленной цепью, состоящему исключительно из атомов углерода и водорода, не содержащему ненасыщенных связей и, предпочтительно, имеющему от одного до пяти атомов углерода (т.е. C1-C5алкил). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления алкил содержит от одного до четырех атомов углерода (т.е. C1-C4алкил). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления алкил содержит от одного до трех атомов углерода (т.е. C1-C3алкил). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления алкил содержит от одного до двух атомов углерода (т.е. C1-C2алкил). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления алкил содержит один атом углерода (т.е. C1алкил). В соответствии с определенными вариантами осуществления алкильная группа является выбранной из метила, этила, 1-пропила (н-пропила), 1-метилэтила (изо-пропила), 1-бутила (н-бутила), 1-метилпропила (втор-бутила), 2-метилпропила (изобутила), 1,1-диметилэтила (трет-бутила) или 1-пентила (н-пентила). Алкил прикреплен к остальной части молекулы посредством одинарной связи. Если в данном описании не указано иное, алкильная группа является необязательно замещенной одним или несколькими заместителями, такими как описанные в настоящем документе.

[0062] Термины «содержат», «имеют» и «включают в себя» являются открытыми глаголами-связками. Любые формы или временные формы одного или нескольких из этих глаголов, такие как «содержит», «содержащий», «имеет», «имеющий», «включает в себя» и «включающий в себя» также являются открытыми. Например, любой способ, который «предусматривает», «имеет» или «включает в себя» одну или несколько стадий, не

ограничивается содержанием только этой одной или несколькими стадиями, а также распространяется на другие не включенные в список стадии.

[0063] «Введение» при использовании совместно с терапевтическим средством означает введение терапевтического средства системно или локально, как например, непосредственно в целевую ткань или нанесение на целевую ткань, или введение терапевтического средства пациенту, при этом терапевтическое средство оказывает положительное воздействие на ткань, на которую оно нацелено. «Введение» фармацевтической композиции можно осуществлять посредством инъекции, местного введения и перорального введения или посредством других способов отдельно или в комбинации с другими известными методиками.

[0064] Под «фармацевтически приемлемым» подразумевают, что носитель, разбавитель или вспомогательное средство должны быть совместимыми с другими ингредиентами композиции и не вредными для их реципиента.

[0065] Термин «фармацевтическая композиция» означает композицию, содержащую по меньшей мере один активный ингредиент, такой как стероид или его фармацевтически приемлемая соль или антагонист CRF₁ или его фармацевтически приемлемая соль, при этом композицию подвергают изучению для достижения определенного эффективного результата у млекопитающего (например, без ограничения, человека). Квалифицированные специалисты в данной области техники поймут и оценят методики, подходящие для определения того, характеризуется ли активный ингредиент желаемым эффективным результатом, исходя из потребностей специалиста.

[0066] Термин «сверхфизиологическое количество» описывает уровни дозы глюкокортикоида, которые превышают суточную потребность в глюкокортикоиде (показатель выработки), обнаруживаемую у здоровых индивидов.

[0067] Термин «физиологическое количество» описывает уровни дозы глюкокортикоида, которые удовлетворяют суточную потребность в глюкокортикоиде (показатель выработки), обнаруживаемую у здоровых индивидов.

[0068] Используемый в контексте настоящего документа термин «эквиваленты гидрокортизона» понятен квалифицированному специалисту в данной области техники как расчеты для преобразования, которые необходимо учитывать при замене одного глюкокортикоида на другой, поскольку активность и продолжительность действия различных глюкокортикоидов могут варьировать. Следовательно, термин «эквиваленты гидрокортизона» представляет собой стандарт, применяемый для сравнения активности глюкокортикоида.

[0069] «Терапевтически эффективное количество» или «эффективное количество» в контексте данного документа относится к количеству активного соединения или фармацевтического средства, вызывающему в ткани, системе, у животного, индивида или человека биологический или лечебный ответ, которого добивается исследователь, ветеринар, врач или другой клинический специалист, и который включает в себя одно или несколько из следующего: (1) предупреждение заболевания; например, предупреждение заболевания, состояния или нарушения у индивида, который может быть предрасположен к заболеванию, состоянию или нарушению, но еще не испытывает или проявляет патологию или симптоматику заболевания, (2) подавление заболевания; например, подавление заболевания, состояния или нарушения у индивида, который испытывает или проявляет патологию или симптоматику заболевания, состояния или нарушения (т.е. задержку дальнейшего развития патологии и/или симптоматики), и (3) ослабление заболевания; например, ослабление заболевания, состояния или нарушения у индивида, который испытывает или проявляет патологию или симптоматику заболевания, состояния или нарушения (т.е. обращение развития патологии и/или симптоматики).

[0070] Термины «лечить», «получающий лечение», «лечение» или «осуществление лечения» в контексте данного документа относятся как к терапевтическому лечению в соответствии с некоторыми вариантами осуществления, так и к профилактическим или предупредительным мерам в соответствии с другими вариантами осуществления, при этом цель заключается в предупреждении или замедлении (облегчении) нежелательного физиологического состояния, нарушения или заболевания или в получении благоприятных или желаемых клинических результатов. В контексте, описанном в данном документе, благоприятные или желаемые клинические результаты включают в себя, без ограничения, облегчение симптомов; снижение степени выраженности состояния, нарушения или заболевания; стабилизацию (т.е. отсутствие ухудшения) состояния при состоянии, нарушении или заболевании; задержку появления или замедление развития состояния, нарушения или заболевания; ослабление состояния, нарушения или болезненного состояния и ремиссию (или частичную, или полную), либо выявляемую, либо невыявляемую, или усиление или улучшение состояния, нарушения или заболевания. Лечение включает в себя обеспечение клинически значимого ответа без избыточных уровней побочных эффектов. Лечение также включает в себя продление жизни по сравнению с ожидаемой продолжительностью жизни при отсутствии получения лечения. Профилактическое благоприятное воздействие лечения включает в себя предупреждение состояния, замедление развития состояния, стабилизацию состояния или снижение вероятности возникновения состояния. В контексте данного документа «лечить»,

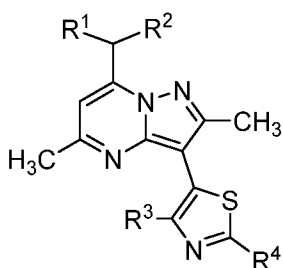
«получающий лечение», «лечение» или «осуществление лечения» включает в себя профилактику в соответствии с некоторыми вариантами осуществления.

Соединения

[0071] В настоящем документе раскрыты антагонисты CRF_1 или их фармацевтически приемлемая соль, такие как антальармина гидрохлорид, Pfizer CP 154526, CP 376395 гидрохлорид, NBI 27914 гидрохлорид, NBI 35965 гидрохлорид, NGD 98-2 гидрохлорид, пексацерфонт, R 121919 гидрохлорид, SN003 и SSR125543.

[0072] В соответствии с одним аспектом антагонист CRF_1 или его фармацевтически приемлемая соль являются выбранными из группы, состоящей из: N-бутил-N-этил-2,5,6-триметил-7-(2,4,6-триметилфенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин гидрохлорида (антальармина гидрохлорида), N-бутил-N-этил-2,5-диметил-7-(2,4,6-триметилфенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин гидрохлорида (Pfizer CP154526), N-(1-этилпропил)-3,6-диметил-2-(2,4,6-триметилфенокси)-4-пиридинамина гидрохлорида (Pfizer CP376395 гидрохлорида), 5-хлор-N-(циклопропилметил)-2-метил-N-пропил-N'-(2,4,6-трихлорфенил)-4,6-пиримидиндиамина гидрохлорида (NBI27914 гидрохлорида), (7S)-6-(циклопропилметил)-2-(2,4-дихлорфенил)-7-этил-7,8-дигидро-4-метил-6H-1,3,6,8a-тетраазааценафтилена гидрохлорида (NBI35965 гидрохлорида), N-(1-этилпропил)-3-метокси-5-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенил]-6-метил-2-пиразинамина гидрохлорида (NGD 98-2 гидрохлорида), 8-(6-метокси-2-метил-3-пиридинил)-2,7-диметил-N-[(1R)-1-метилпропил]пиразоло[1,5-a]-1,3,5-триазин-4-амин (пексацерфонта), 3-[6-(диметиламино)-4-метил-3-пиридинил]-2,5-диметил-N,N-дипропилпиразоло[1,5-a]пиримидин-7-амин гидрохлорида (R 121919 гидрохлорида) и N-(4-метокси-2-метилфенил)-1-[1-(метоксиметил)пропил]-6-метил-1H-1,2,3-триазоло[4,5-c]пиридин-4-амин (SN003), (S)-4-(2-хлор-4-метокси-5-метилфенил)-N-(2-циклопропил-1-(3-фтор-4-метилфенил)этил)-5-метил-N-(проп-2-ин-1-ил)тиазол-2-амин (SSR125543).

[0073] В настоящем документе раскрыто соединение с формулой (I):



[0074]

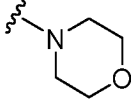
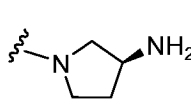
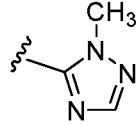
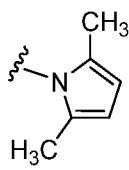
[0075] Формула (I)

[0076] или его фармацевтически приемлемая соль, причем

[0077] R^1 и R^2 независимо представляют собой этил или н-пропил;

[0078] R^3 представляет собой H, Cl, Br, метил, трифторметил или метокси;

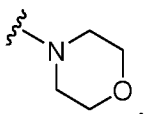
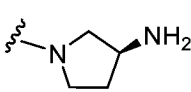
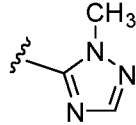
[0079] R^4 представляет собой H, Br, R^aR^bN- , метоксиметил, н-бутил, ацетиамидо, пиридин-

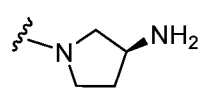
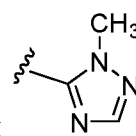
4-ил, морфолин-4-ил, , ,  или ; и

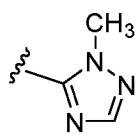
[0080] R^a и R^b независимо представляют собой водород, C_1 - C_3 алкил, $H_2NCH_2CH_2-$, $(CH_3)_3COC(O)NHCH_2CH_2-$ или $CH_3CH_2CH_2NHCH_2CH_2-$.

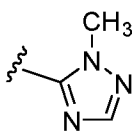
[0081] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^3 представляет собой водород, Cl, Br, метил или трифторметил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^3 представляет собой водород, Cl, Br или метил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^3 представляет собой водород, Cl или Br. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^3 представляет собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^3 представляет собой Cl. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^3 представляет собой Br.

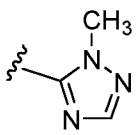
[0082] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^4 представляет собой водород, Br, R^aR^bN- , метоксиметил, н-бутил, ацетиамидо, пиридин-4-ил, морфолин-4-ил,

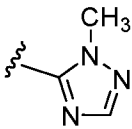
,  или . В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^4 представляет собой Br, R^aR^bN- , метоксиметил, н-бутил, ацетиамидо,

пиридин-4-ил, морфолин-4-ил,  или . В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^4 представляет собой R^aR^bN- , метоксиметил, н-бутил,

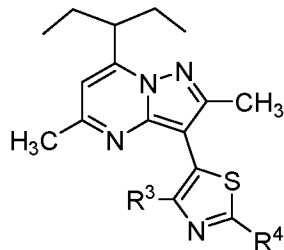
ацетиамидо, пиридин-4-ил, морфолин-4-ил или . В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^4 представляет собой R^aR^bN- , н-бутил, ацетиамидо, пиридин-4-

ил, морфолин-4-ил или . В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^4 представляет собой R^aR^bN- , пиридин-4-ил, морфолин-4-ил или

. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^4 представляет собой

морфолин-4-ил или . В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^4 представляет собой $R^a R^b N$ -, и R^a и R^b независимо представляют собой C_1 - C_3 алкил.

[0083] В настоящем документе раскрыто соединение с формулой (II):

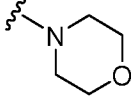
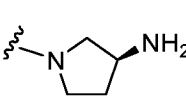
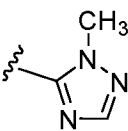
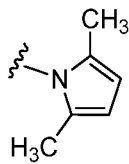


[0084] формула (II)

[0085] или его фармацевтически приемлемая соль, причем

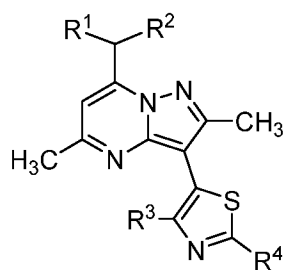
[0086] R^3 представляет собой H, Cl, Br, метил, трифторметил или метокси;

[0087] R^4 представляет собой H, Br, $R^a R^b N$ -, метоксиметил, н-бутил, ацетамидо, пиридин-

4-ил, морфолин-4-ил, , ,  или ; и

[0088] R^a и R^b независимо представляют собой водород, C_1 - C_3 алкил, $H_2NCH_2CH_2$ -, $(CH_3)_3COC(O)NHCH_2CH_2$ - или $CH_3CH_2CH_2NHCH_2CH_2$.

[0089] В настоящем документе раскрыто соединение с формулой (III):



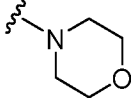
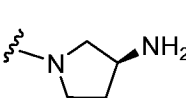
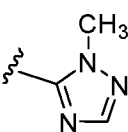
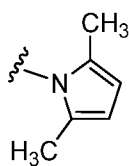
[0090] формула (III)

[0091] или его фармацевтически приемлемая соль, причем

[0092] R^1 и R^2 представляют собой н-пропил;

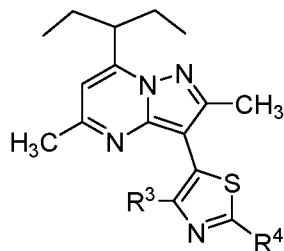
[0093] R^3 представляет собой H, Cl, Br, метил, трифторметил или метокси;

[0094] R^4 представляет собой H, Br, $R^a R^b N$ -, метоксиметил, н-бутил, ацетамидо, пиридин-

4-ил, морфолин-4-ил, , ,  или ; и

[0095] R^a и R^b независимо представляют собой водород, C₁-C₃алкил, H₂NCH₂CH₂-, (CH₃)₃COC(O)NHCH₂CH₂- или CH₃CH₂CH₂NHCH₂CH₂.

[0096] В настоящем документе раскрыто соединение с формулой (IV):

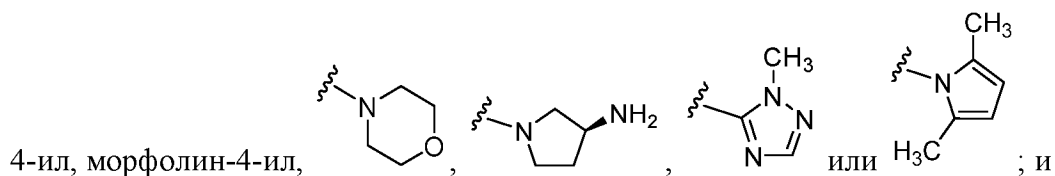


[0097] формула IV

[0098] или его фармацевтически приемлемая соль, причем

[0099] R³ представляет собой Cl, Br, метил, трифторметил или метокси;

[0100] R⁴ представляет собой H, Br, R^aR^bN-, метоксиметил, н-бутил, ацетамидо, пиридин-

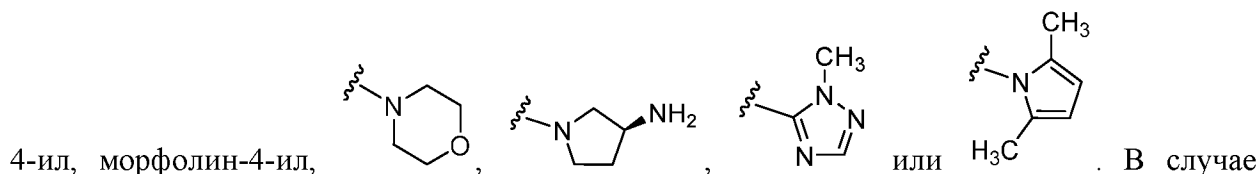


[0101] R^a и R^b независимо представляют собой водород, C₁-C₃алкил, H₂NCH₂CH₂-, (CH₃)₃COC(O)NHCH₂CH₂- или CH₃CH₂CH₂NHCH₂CH₂.

[0102] В случае соединения или фармацевтически приемлемой соли с формулой (I), (II), (III) и (IV) R³ может представлять собой водород, Cl, Br, метил, трифторметил или метокси.

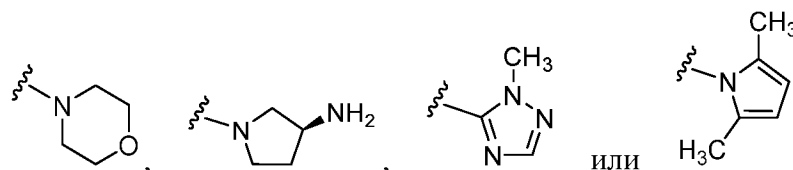
В случае соединения или фармацевтически приемлемой соли с формулой (I), (II), (III) и (IV) R³ может представлять собой Cl, Br, метил, трифторметил или метокси. В случае соединения или фармацевтически приемлемой соли с формулой (I), (II), (III) и (IV) R³ может представлять собой Cl, Br, метил или трифторметил. В случае соединения или фармацевтически приемлемой соли с формулой (I), (II), (III) и (IV) R³ может представлять собой Cl, Br или метил. В случае соединения или фармацевтически приемлемой соли с формулой (I), (II), (III) и (IV) R³ может представлять собой Cl. В случае соединения или фармацевтически приемлемой соли с формулой (I), (II), (III) и (IV) R³ может представлять собой Br. В случае соединения или фармацевтически приемлемой соли с формулой (I), (II), (III) и (IV) R³ может представлять собой метил.

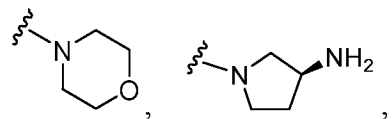
[0103] В случае соединения или фармацевтически приемлемой соли с формулой (I), (II), (III) и (IV) R⁴ представляет собой Br, R^aR^bN-, метоксиметил, н-бутил, ацетамидо, пиридин-

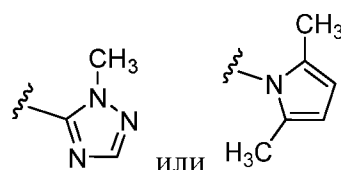


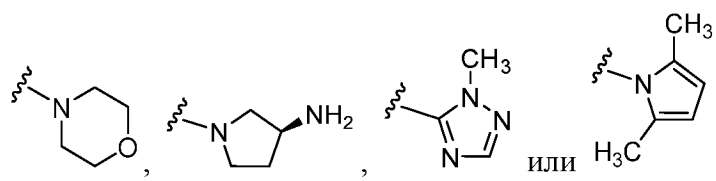
. В случае

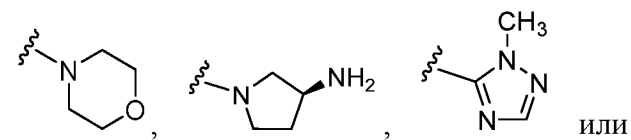
соединения или фармацевтически приемлемой соли с формулой (I), (II), (III) и (IV) R^4 представляет собой Br, метоксиметил, н-бутил, ацетиамидо, пиридин-4-ил, морфолин-4-ил,

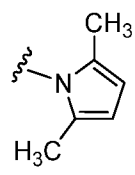
 . В случае соединения или фармацевтически приемлемой соли с формулой (I), (II), (III) и (IV) R^4 представляет собой

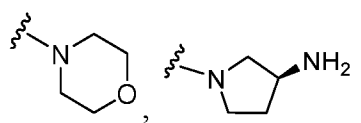
Br, н-бутил, ацетиамидо, пиридин-4-ил, морфолин-4-ил, ,

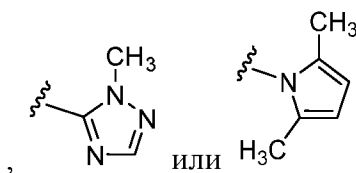
 . В случае соединения или фармацевтически приемлемой соли с формулой (I), (II), (III) и (IV) R^4 представляет собой Br, ацетиамидо, пиридин-4-ил,

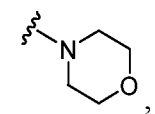
морфолин-4-ил,  . В случае соединения или фармацевтически приемлемой соли с формулой (I), (II), (III) и (IV) R^4 представляет

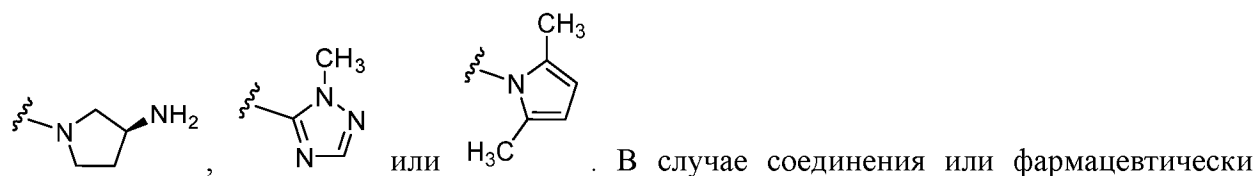
собой Br, пиридин-4-ил, морфолин-4-ил,  или

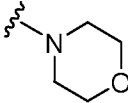
 . В случае соединения или фармацевтически приемлемой соли с формулой (I), (II),

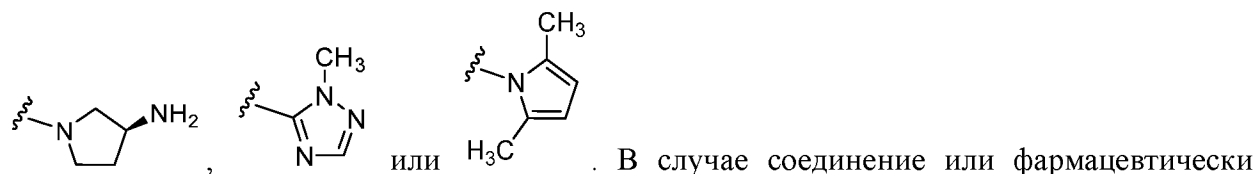
(III) и (IV) R^4 представляет собой пиридин-4-ил, морфолин-4-ил, ,

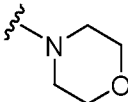
 . В случае соединения или фармацевтически приемлемой соли с

формулой (I), (II), (III) и (IV) R^4 представляет собой морфолин-4-ил, ,

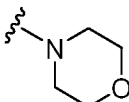
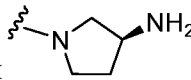


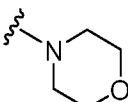
приемлемой соли с формулой (I), (II), (III) и (IV) R⁴ представляет собой ,



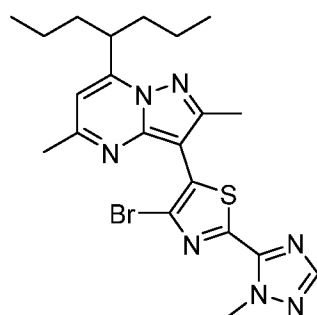
приемлемой соли с формулой (I), (II), (III) и (IV) R⁴ представляет собой ,



с формулой (I), (II), (III) и (IV) R⁴ представляет собой  или . В случае соединения или фармацевтически приемлемой соли с формулой (I), (II), (III) и (IV) R⁴

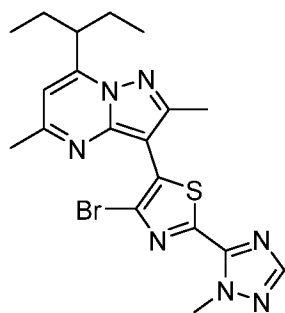
представляет собой .

[0104] В настоящем документе раскрыт 3-[4-бром-2-(2-метил-2Н-[1,2,4]триазол-3-ил)-тиазол-5-ил]-2,5-диметил-7-(1-пропил-бутил)-пиразоло[1,5-а]пиримидин или его фармацевтически приемлемая соль:



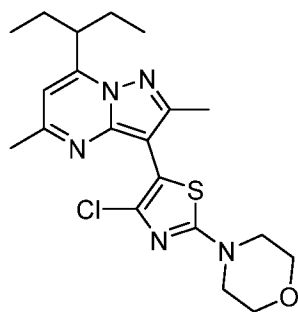
соединение 1

[0105] В настоящем документе раскрыт 3-(4-бром-2-(2-метил-2Н-[1,2,4]триазол-3-ил)-тиазол-5-ил)-7-(1-этил-пропил)-2,5-диметил-пиразоло[1,5-а]пиримидин или его фармацевтически приемлемая соль:



соединение 2

[0106] В настоящем документе раскрыт 3-(4-хлор-2-(морфолин-4-ил)тиазол-5-ил)-7-(1-этилпропил)-2,5-диметилпиразоло(1,5-а)пиримидин (или, в качестве альтернативы, 4-(4-хлор-5-(2,5-диметил-7-(пентан-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)тиазол-2-ил)морфолин) его фармацевтически приемлемая соль:



соединение 3

[0107] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления 4-(4-хлор-5-(2,5-диметил-7-(пентан-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)тиазол-2-ил)морфолин называется соединением 3. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления 3-(4-хлор-2-(морфолин-4-ил)тиазол-5-ил)-7-(1-этилпропил)-2,5-диметилпиразоло(1,5-а)пиримидин называется соединением 3.

[0108] В соответствии с одним аспектом антагонист CRF_1 или его фармацевтически приемлемая соль могут представлять собой астрессин. Астрессин, в целом, относится к неселективному антагонисту кортикотропин-рилизинг-гормона, который снижает синтез АСТН и кортизола.

Фармацевтические композиции

[0109] В настоящем документе раскрыты фармацевтические композиции, содержащие соединение или фармацевтически приемлемую соль, описанные в настоящем документе. В соответствии с определенными вариантами осуществления композиция содержит стероид или его фармацевтически приемлемую соль и антагонист CRF_1 или его фармацевтически приемлемую соль, которые раскрыты выше. В соответствии с некоторыми вариантами

осуществления стероид или его фармацевтически приемлемая соль представляют собой экзогенные глюкокортикоиды (GC) или их фармацевтически приемлемую соль.

Лекарственная форма

[0110] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления фармацевтические композиции, описанные в данном документе, обеспечены в стандартной лекарственной форме. При использовании в контексте настоящего документа «стандартная лекарственная форма» представляет собой композицию, содержащую количество соединения или фармацевтически приемлемой соли, описанной в настоящем документе, которое является подходящим для введения субъекту-животному, предпочтительно, млекопитающему, в однократной дозе, в соответствии с надлежащей медицинской практикой. Препарат в единичной или стандартной лекарственной формы, нем не менее, не предполагает, что лекарственную форму вводят один раз в сутки или один раз за период осуществления терапии. Предполагается, что такие лекарственные формы вводят один, два, три или большее число раз в сутки, и их можно вводить в виде инфузии в течение периода времени (например, от приблизительно 30 минут до приблизительно 2-6 часов) или можно вводить в виде непрерывной инфузии, и их можно давать более чем один раз в течение периода осуществления терапии, хотя однократное введение специально не исключается.

[0111] Фармацевтические композиции вводят способом, подходящим для заболевания, подлежащего лечению (или предупреждению). Соответствующая доза и подходящая продолжительность и частота введения будут определяться такими факторами, как состояние пациента, тип и тяжесть заболевания пациента, конкретная форма активного ингредиента и способ введения. В целом, соответствующая доза и схема лечения обеспечивают композицию(композиции) в количестве, достаточном для обеспечения терапевтического и/или профилактического благоприятного воздействия (например, улучшенный клинический результат, такой как более частые случаи полной или частичной ремиссии, или более продолжительный период дожития без признаков заболевания и/или общая выживаемость, или уменьшение тяжести симптома. Оптимальные дозы обычно определяют с применением экспериментальных моделей и/или в клинических испытаниях. Оптимальная доза зависит от массы тела, массы или объема крови у пациента.

[0112] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, составлены в виде пероральных лекарственных форм. Подходящие пероральные лекарственные формы включают в себя, например, таблетки, пилюли, саше или капсулы. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления фармацевтическая композиция содержит одно или несколько

дополнительных фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ. См., например, Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Gennaro, 21st Ed. Mack Pub. Co., Easton, PA (2005), для получения перечня фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

Капсула

[0113] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления фармацевтическая композиция составлена в виде капсулы. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления фармацевтическая композиция составлена в виде твердой гелевой капсулы. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления фармацевтическая композиция составлена в виде мягкой гелевой капсулы.

[0114] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления капсулу образуют с применением материалов, которые включают в себя, без ограничения, натуральный или синтетический желатин, пектин, казеин, коллаген, белок, модифицированный крахмал, поливинилпирролидон, акриловые полимеры, производные целлюлозы или любые их комбинации. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления капсулу образуют с применением консервантов, окрашивающих и опалесцирующих средств, ароматизаторов и подсластителей, сахаров, веществ, резистентных к действию желудочного сока, или любых их комбинаций. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления капсула имеет покрытие. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления покрытие, покрывающее капсулу, включает в себя, без ограничения, покрытия с немедленным высвобождением, защитные покрытия, кишечнорастворимые покрытия или покрытия с отсроченным высвобождением, покрытия с замедленным высвобождением, барьерные покрытия, герметизирующие покрытия или их комбинации. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления капсула в настоящем документе является твердой или мягкой. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления капсула является цельной. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления капсулу разламывают таким образом, чтобы частицы высыпались на мягкие пищевые продукты и проглатывались без разжевывания. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления форма и размер капсулы также варьируют. Примеры формы капсулы включают в себя, без ограничения, круглую, овальную, трубчатую, продолговатую, скрученную или нестандартную форму. Размер капсулы может варьировать в зависимости от объема частиц. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления размер капсулы корректируют, исходя из объема частиц и порошков. Твердые или мягкие желатиновые капсулы можно производить в соответствии с общепринятыми способами в виде единой дискретной единицы, имеющей стандартную форму капсулы. Единая дискретная мягкая желатиновая капсула, как правило,

может быть обеспечена, например, в размерах от 3 до 22 миним (1 миним равен 0,0616 мл) и в овальной, продолговатой или других формах. Желатиновую капсулу также можно производить в соответствии с общепринятыми способами, например, в виде состоящей из двух частей твердой желатиновой капсулы, запечатанной или незапечатанной, как правило, со стандартной формой и различными стандартными размерами, традиционно обозначаемыми (000), (00), (0), (1), (2), (3), (4) и (5). Наибольшее число соответствует наименьшему размеру. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления фармацевтическую композицию, описанную в настоящем документе, (например, капсулу) проглатывают целиком.

[0115] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления капсула содержит одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления капсула не содержит дополнительные вспомогательные вещества.

[0116] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления разрабатывают, производят и вводят в коммерческий оборот капсулу для лекарственного вещества, которое является нерастворимым. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления лекарственное вещество является нерастворимым, если растворимость в воде составляет менее чем 0,002 мг/мл. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления капсула имеет величину дозы вплоть до 200 мг. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления лекарственное вещество в капсуле немедленно высвобождается в среде растворения с применением аппарата I согласно Фармакопее США (USP). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления лекарственное вещество в капсуле немедленно высвобождается в среде растворения с применением аппарата II согласно Фармакопее США (USP).

Таблетка

[0117] Составы слаборастворимых лекарственных средств может быть сложно получать с применением стандартных технологий, таких как влажное гранулирование с высоким сдвиговым усилием. Оптимальная доставка слаборастворимых лекарственных средств может требовать сложных технологий, таких как аморфные дисперсии твердых растворов (экструзия горячего расплава или распылительная сушки), наносоставы или составы на основе липидов. Гидрофобные лекарственные вещества можно считать слаборастворимыми согласно критериям Фармакопеи США (USP), и, как известно, может иметь место сложность при их гранулировании с водой и другими вспомогательными веществами. Вероятно, это обусловлено тем, что большинство известных вспомогательных

веществ для составов с немедленным высвобождением являются водорастворимыми или набухающими в воде. Получение таблетки с высокой дозой лекарственного вещества, которое является слаборастворимым, может требовать высокой концентрации лекарственного вещества. Тем не менее, когда концентрацию лекарственного средства повышают выше определенного уровня, образование гранул может становиться все более и более затруднительным. Более того, при определенном содержании лекарственного средства, оно может стать невозможным.

[0118] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления фармацевтическая композиция составлена в виде таблетки.

[0119] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления таблетку получают посредством прессования, формования или экструзии, необязательно, с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления прессованные таблетки получают посредством прессования соединения или фармацевтически приемлемой соли, описанной в настоящем документе, в свободнотекущей форме, необязательно, смешанной с фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления формованные таблетки получают посредством формования смеси порошкового соединения или фармацевтически приемлемой соли, описанных в настоящем документе, увлажненной инертным жидким разбавителем. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления таблетку получают посредством экструзии горячего расплава. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления экструдированные таблетки получают посредством продавливания смеси, содержащей соединение или фармацевтически приемлемую соль, описанные в настоящем документе, через отверстие или головку при контролируемых условиях. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления таблетка имеет покрытие или насечки. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления таблетка составлена таким образом, чтобы обеспечивать медленное или контролируемое высвобождение соединения или фармацевтически приемлемой соли, описанных в настоящем документе. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления разрабатывают, производят и вводят в коммерческий оборот таблетку для лекарственного вещества, которое является нерастворимым. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления лекарственное вещество является нерастворимым, если растворимость в воде составляет менее чем 0,002 мг/мл. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления таблетка имеет величину дозы вплоть до 200 мг. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления лекарственное вещество в таблетке немедленно высвобождается в среде растворения с

применением аппарата I согласно Фармакопее США (USP). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления лекарственное вещество в таблетке немедленно высвобождается в среде растворения с применением аппарата II согласно Фармакопее США (USP).

[0120] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления размер таблетки составляет менее чем приблизительно 1000 мг, менее чем приблизительно 800 мг, менее чем приблизительно 600 мг, менее чем приблизительно 400 мг или менее чем приблизительно 200 мг. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления таблетка имеет величину дозы, составляющую более чем приблизительно 50 мг, более чем приблизительно 100 мг, более чем приблизительно 150 мг, более чем приблизительно 200 мг или более чем приблизительно 250 мг. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления размер таблетки составляет менее чем приблизительно 1000 мг в случае величины дозы, составляющей более чем приблизительно 50 мг. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления размер таблетки составляет менее чем 800 мг в случае величины дозы, составляющей более чем приблизительно 100 мг. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления размер таблетки составляет менее чем 600 мг в случае величины дозы, составляющей более чем приблизительно 150 мг. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления размер таблетки составляет менее чем 400 мг в случае величины дозы, составляющей более чем приблизительно 200 мг. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления размер таблетки составляет менее чем 400 мг в случае величины дозы, составляющей 200 мг.

[0121] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления более чем приблизительно 20% таблетки растворяется в общепринятой среде растворения. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления более чем приблизительно 40% таблетки растворяется в общепринятой среде растворения. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления более чем приблизительно 50% таблетки растворяется в общепринятой среде растворения. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления более чем приблизительно 60% таблетки растворяется в общепринятой среде растворения. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления более чем приблизительно 70% таблетки растворяется в общепринятой среде растворения. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления более чем приблизительно 80% таблетки растворяется в общепринятой среде растворения. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления более чем приблизительно 20% таблетки растворяется менее чем за 24 часа в общепринятой среде растворения. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления более чем приблизительно 20% таблетки растворяется менее чем за 12 часов

в общепринятой среде растворения. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления более чем приблизительно 20% таблетки растворяется менее чем за 6 часов в общепринятой среде растворения. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления более чем приблизительно 20% таблетки растворяется менее чем за 3 часа в общепринятой среде растворения. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления более чем приблизительно 20% таблетки растворяется менее чем за 2 часа в общепринятой среде растворения. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления более чем приблизительно 20% таблетки растворяется менее чем за 60 минут в общепринятой среде растворения. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления более чем приблизительно 40% таблетки растворяется менее чем за 60 минут в общепринятой среде растворения. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления более чем приблизительно 50% таблетки растворяется менее чем за 60 минут в общепринятой среде растворения. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления более чем приблизительно 60% таблетки растворяется менее чем за 60 минут в общепринятой среде растворения. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления более чем приблизительно 70% таблетки растворяется менее чем за 60 минут в общепринятой среде растворения. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления более чем приблизительно 80% таблетки растворяется менее чем за 60 минут в общепринятой среде растворения. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления более чем 70% таблетки растворяется за 60 минут в общепринятой среде растворения.

[0122] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления таблетку получают в коммерческом масштабе.

[0123] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления таблетка содержит одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

[0124] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления таблетку покрывают материалом для покрытия, например, герметизирующим материалом. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления материал для покрытия является водорастворимым. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления материал для покрытия содержит полимер, пластификатор, пигмент или любую их комбинацию. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления материал для покрытия присутствует в форме пленочного покрытия, например, блестящей пленки, pH-независимого пленочного покрытия, водного пленочного покрытия, пленочного покрытия в форме сухого порошка (например, полного пленочного покрытия в форме сухого порошка) или любой их комбинации. В соответствии с некоторыми вариантами

осуществления материал для покрытия является сильно клейким. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления материал для покрытия обеспечивает низкий уровень проникновения воды. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления материал для покрытия обеспечивает барьер для защиты от кислорода. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления материал для покрытия обеспечивает возможность немедленного распада для быстрого высвобождения соединения или фармацевтически приемлемой соли, описанных в настоящем документе. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления материал для покрытия является окрашенным пигментами, прозрачным или белым. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления покрытие представляет собой кишечнорастворимое покрытие. Иллюстративные материалы для покрытия включают в себя, без ограничения, поливинилпирролидон, поливиниловый спирт, сополимер акрилата и метакриловой кислоты, сополимер метакрилата и метакриловой кислоты, ацетофталат целлюлозы, ацетосукцинат целлюлозы, фаталат гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетосукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы, поливинилацетатфаталат, шеллак, ацетотримеллитат целлюлозы, альгинат натрия, зеин и любые их комбинации.

Фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества

[0125] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления фармацевтическая композиция содержит фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления композиция не содержит фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества. Термин «фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество» в контексте данного документа означает одно или несколько совместимых твердых или инкапсулирующих веществ, которые являются подходящими для введения млекопитающему. Термин «совместимый» в контексте данного документа означает, что компоненты композиции способны смешиваться с данным соединением и друг с другом таким образом, чтобы не было взаимодействия, которое будет существенно снижать фармацевтическую эффективность композиции в ситуациях обычного применения. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество имеет достаточно высокую чистоту и достаточно низкую токсичность, чтобы это делало его подходящим для введения, предпочтительно, животному, предпочтительно млекопитающему, получающему лечение.

[0126] Некоторые примеры веществ, которые могут служить в качестве фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, включают в себя:

- Аминокислоты, такие как аланин, аргинин, аспарагин, аспарагиновая кислота, цистеин, глутамин, глутаминовая кислота, глицин, гистидин, изолейцин, лейцин, лизин, метионин, фенилаланин, пролин, серин, треонин, триптофан, тирозин и валин. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления аминокислота представляет собой аргинин. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления аминокислота представляет собой L-аргинин.
- Моносахариды, такие как глюкоза (декстроза), арабиноза, маннит, фруктоза (левулоза) и галактоза.
- Целлюлоза и ее производные, такие как карбоксиметилцеллюлоза натрия, этилцеллюлоза и метилцеллюлоза.
- Твердые смазывающие средства, такие как тальк, стеариновая кислота, стеарат магния и стеарилфумарат натрия.
- Полиолы, такие как пропиленгликоль, глицерин, сорбит, маннит и полиэтиленгликоль.
- Эмульгаторы, такие как полисорбаты.
- Смачивающие средства, такие как лаурилсульфат натрия, Tween[®], Span, алкилсульфаты и этоксилированные алкилсульфаты.
- Разбавители, такие как карбонат кальция, микрокристаллическая целлюлоза, фосфат кальция, крахмал, предварительно клейстеризованный крахмал, карбонат натрия, маннит и лактоза.
- Связующие средства, такие как крахмалы (кукурузный крахмал и картофельный крахмал), желатин, сахароза, гидроксипропилцеллюлоза (HPC), поливинилпирролидон (PVP) и гидроксипропилметилцеллюлоза (HPMC).
- Разрыхлители, такие как крахмал и альгиновая кислота.
- Суперразрыхлители, такие как ac-di-sol, кроскармеллоза натрия, крахмалгликолят натрия и кросповидон.
- Средства, способствующие скольжению, такие как диоксид кремния.
- Окрашивающие вещества, такие как красители для химической и пищевой промышленности (FD&C).
- Подсластители и ароматизаторы, такие как аспартам, сахарин, ментол, мята перечная и фруктовые ароматизаторы.
- Консерванты, такие как хлорид бензалкония, PHMB, хлорбутанол, тимеросал, фенолртуть, ацетат, нитрат фенолртути, парабены и бензоат натрия.
- Регуляторы тоничности, такие как хлорид натрия, хлорид калия, маннит и глицерин.

- Антиоксиданты, такие как бисульфит натрия, соединение ацетона и бисульфита натрия, формальдегид натрия, сульфоксилат, тиомочевина и EDTA.
- Регулятор pH, такой как NaOH, карбонат натрия, ацетат натрия, HCl и лимонная кислота.
- Криопротекторы, такие как фосфаты натрия или калия, лимонная кислота, винная кислота, желатин и углеводы, такие как декстроза, маннит и декстран.
- Катионные поверхностно-активные вещества, такие как цетримид, хлорид бензалкония и хлорид цетилпиридиния.
- Анионные поверхностно-активные вещества, такие как алкилсульфаты, этоксилированные алкилсульфаты, мыла, карбоксилаты, сульфаты и сульфонаты.
- Неионные поверхностно-активные вещества, такие как производные полиоксиэтилена, производные полиоксипропилена, производные полиола, сложные эфиры полиолов, сложные эфиры полиоксиэтилена, полоксамеры, гликолевые сложные эфиры, сложные эфиры глицерина, производные сорбитана, полиэтиленгликоль (PEG-40, PEG-50, PEG-55) и простые эфиры жирных спиртов.
- Органические материалы, такие как углеводы и модифицированные углеводы, лактоза, моногидрат α-лактозы, подвергнутая распылительной сушке лактоза и безводная лактоза, крахмал и предварительной клейстеризованный крахмал, сахароза, маннит, сорбит, целлюлоза, порошковая целлюлоза и микрокристаллическая целлюлоза.
- Неорганические материалы, такие как фосфаты кальция (безводный двухосновный фосфат кальция, двухосновный фосфат кальция и трехосновный фосфат кальция).
- Совместно обрабатываемые разбавители.
- Поверхностно-активные вещества, такие как лаурилсульфат натрия.
- Вспомогательные добавки для прессования.
- Средства, препятствующие прилипанию, такие как диоксид кремния и тальк

Количества

[0127] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления фармацевтическая композиция в форме таблетки или капсулы содержит от приблизительно 1 мг до приблизительно 500 мг соединения или фармацевтически приемлемой соли, описанных в настоящем документе. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления фармацевтическая композиция в форме таблетки или капсулы содержит от приблизительно 1 мг до приблизительно 400 мг соединения или фармацевтически приемлемой соли,

или капсулы содержит от приблизительно 1 мг до приблизительно 10 мг соединения или фармацевтически приемлемой соли, описанных в настоящем документе.

[illegible]

фармацевтически приемлемой соли, описанных в настоящем документе. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления фармацевтическая композиция в форме таблетки или капсулы содержит от приблизительно 10 мг до приблизительно 30 мг соединения или фармацевтически приемлемой соли, описанных в настоящем документе. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления фармацевтическая композиция в форме таблетки или капсулы содержит от приблизительно 10 мг до приблизительно 20 мг соединения или фармацевтически приемлемой соли, описанных в настоящем документе.

Размер частиц

[0129] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления фармацевтическая композиция в форме таблетки или капсулы содержит соединение или фармацевтически приемлемую соль, описанные в настоящем документе, в форме микрочастиц. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления микрочастицы имеют средний размер от приблизительно 1 мкм до приблизительно 100 мкм. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления микрочастицы имеют средний размер от приблизительно 1 мкм до приблизительно 50 мкм. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления микрочастицы имеют средний размер от приблизительно 1 мкм до приблизительно 30 мкм. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления микрочастицы имеют средний размер от приблизительно 1 мкм до приблизительно 20 мкм. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления микрочастицы имеют средний размер от приблизительно 5 мкм до приблизительно 15 мкм. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления микрочастицы имеют средний размер от приблизительно 1 мкм до приблизительно 10 мкм. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления микрочастицы имеют средний размер от приблизительно 3 мкм до приблизительно 10 мкм. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления микрочастицы имеют средний размер от приблизительно 4 мкм до приблизительно 9 мкм.

Способы лечения

[0130] В настоящем документе раскрыты способы лечения врожденной гиперплазии надпочечников (САН) у субъекта, нуждающегося в этом, предусматривающие введение соединения или фармацевтически приемлемой соли, описанных в настоящем документе. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления способы, описанные в настоящем документе, приводят к снижению уровня гормона. Такие гормоны включают в себя дезоксикортикостерон, 11-дезоксикортизол, кортизол, кортикостерон, альдостерон, прегненолон, 17 α -гидрокси прегненолон, прогестерон, 17-ОНР, дегидроэпиандростерон,

андростендиол, А4, тестостерон, дигидротестостерон, эстрон, эстрадиол, эстриол и АСТН. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления способы, описанные в настоящем документе, приводят в результате к снижению уровней 17-ОНР. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления способы, описанные в настоящем документе, приводят в результате к снижению уровней А4. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления способы, описанные в настоящем документе, приводят к снижению уровней АСТН, также известного как кортикотропин.

[0131] Кроме того, в соответствии с некоторыми вариантами осуществления способы, описанные в настоящем документе, приводят в результате к сохранению снижения уровней 17-ОНР, А4 и/или АСТН. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления снижения уровней 17-ОНР, А4 и/или АСТН может продолжаться в течение по меньшей мере 24 часов, 36 часов, 48 часов, 60 часов, 72 часов, 4 суток, 5 суток, 6 суток, 7 суток, 8 суток, 9 суток, 10 суток, 11 суток, 12 суток, 13 суток, 2 недель, 3 недель, 4 недель, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель, 12 недель, 13 недель, 14 недель, 15 недель, 16 недель, 17 недель, 18 недель, 19 недель, 20 недель, 21 недель, 22 недель, 23 недель, 24 недель, 25 недель, 26 недель, 27 недель, 28 недель, 29 недель, 30 недель, 31 недель, 32 недель, 33 недель, 34 недель, 35 недель, 36 недель, 37 недель, 38 недель, 39 недель, 40 недель, 41 недель, 42 недель, 43 недель, 44 недель, 45 недель, 46 недель, 47 недель, 48 недель, 49 недель, 50 недель, 51 недель, 52 недель, 2 лет, 5 лет, 10 лет, 15 лет, 20 лет, 25 лет, 30 лет, 35 лет, 40 лет, 45 лет, 50 лет, 55 лет, 60 лет, 65 лет, 70 лет, 75 лет, 80 лет, 85 лет, 90 лет, 95 лет или 100 лет.

[0132] Более того, настоящее раскрытие относится к схемам лечения пациентов для пациентов с различными подтипами врожденной гиперплазии надпочечников (САН). В соответствии с одним аспектом настоящее раскрытие относится к способу лечения врожденной гиперплазии надпочечников (САН), предусматривающему введение эффективного количества стероида или его фармацевтически приемлемой соли и антагониста кортикотропин-рилизинг-фактора 1 типа (CRF₁) или его фармацевтически приемлемой соли субъекту, т.е., пациенту/индивиду с САН, в течение 24-часового периода, причем эффективное количество стероида зависит от уровней стероидных гормонов, таких как АСТН, А4, 17-ОНР или любые их комбинации, у субъекта, измеряемых в момент начала лечения САН, как правило, до полудня. Перед осуществлением способа лечения, раскрытого в настоящем документе, пациента с САН можно подвергнуть исследованию для определения уровней стероидных гормонов в плазме крови пациента.

[0133] Обычно диапазон нормальных значений, лабораторный референтный диапазон нормальных значений или референтный диапазон для уровня АСТН или уровня А4 у

субъекта может являться широким и может зависеть от многих различных факторов. Например, АСТН, 17-ОНР или А4 секретируется у субъекта импульсно с суточным ритмом. Образцы плазмы крови, собранные в 8 часов до полудня утром, могут демонстрировать отличающийся диапазон уровней АСТН или А4 у субъекта по сравнению с образцами плазмы крови, собранными в 2 часа после полудня, 4 часа после полудня или в полночь в течение суток. Кроме того, нормальный диапазон значений для уровней АСТН или А4 зависит от такого фактора, как лабораторные условия. Лабораторные условия могут содержать различные типы анализов для выявления уровней АСТН или А4, оборудование, используемое в лаборатории, персонал в лаборатории, осуществляющий анализы, и различные партии реактивов, применяемых в ходе анализов. Различные возрасты субъекта также могут обеспечивать и различные диапазоны нормальных значений для уровней АСТН или А4. Более того, диапазон нормальных значений для уровня АСТН или уровня А4 у субъекта может зависеть от пола субъекта. Например, не предполагая ограничение, диапазон нормальных значений для уровня АСТН у субъекта-мужчины может составлять от 7 до 63,3 пг/мл при оценке до полудня, как правило, до 10 часов до полудня, и для уровня А4, также оцениваемого до полудня, как правило, до 10 часов до полудня, он может составлять от 50 до 220 нг/дл для мужчин возрастом от 18 до 30 лет, от 40 до 190 нг/дл для мужчин возрастом от 31 до 50 лет и от 50 до 220 нг/дл для мужчин возрастом от 51 до 60 лет. Кроме того, диапазон нормальных значений для уровня АСТН или уровня А4 у субъекта-женщины может зависеть от менопаузального статуса субъекта-женщины. Например, не предполагая ограничение, диапазон нормальных значений для уровня АСТН у субъекта-женщины в пременопаузальном периоде может составлять от 7 до 63 пг/мл при оценке до полудня, как правило, в 10 часов до полудня, и для уровня А4 он может составлять от 51 до 213 нг/дл для женщин в середине фолликулярной фазы, от 73 до 230 нг/дл для женщин в овуляторной фазе, от 73 до 184 для женщин в середине лютеиновой фазы. Диапазон нормальных значений для уровня АСТН у субъекта-женщины в постменопаузальном периоде может составлять от 7 до 63,3 пг/мл, а для уровня А4 он может составлять от 20 до 75 нг/дл. Диапазоны нормальных значений для исследований АСТН и А4 РМ (после полудня) не были установлены.

[0134] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, если субъект имеет уровни, которые являются меньшими, чем значение, в два (2) раза превышающие верхнюю границу диапазонов нормальных значений или лабораторных референтных диапазонов нормальных значений для уровня АСТН и А4, соответственно, процент общей суточной дозы GC, как правило, выполняют снижение на 5 мг эквивалентов гидрокортизона, с эффективным количеством стероида или его фармацевтически приемлемой соли снижают

по сравнению с дозой с эффективным количеством стероида или его фармацевтически приемлемой соли, вводимой пациенту с САН без получения антагониста CRF_1 (т.е. соединения, раскрытого в настоящем документе) или его фармацевтически приемлемой соли. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления субъект имеет уровень, который является меньшим, чем значение, 2-кратно превышающее верхнюю границу диапазона нормальных значений для уровня АСТН или А4. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления субъект имеет уровень, который является меньшим, чем значение, 1,75-кратно превышающее верхнюю границу диапазона нормальных значений для уровня АСТН или А4. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления субъект имеет уровень, который является меньшим, чем значение, 1,5-кратно превышающее верхнюю границу диапазона нормальных значений для уровня АСТН или А4. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления субъект имеет уровень, который является меньшим, чем значение, 1,25-кратно превышающее верхнюю границу диапазона нормальных значений для уровня АСТН или А4. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления субъект имеет уровень, который является меньшим, чем значение, 1,0-кратно превышающее верхнюю границу диапазона нормальных значений для уровня АСТН или А4.

[0135] В соответствии с определенными вариантами осуществления до тех пор, пока уровни как АСТН, так и А4 являются меньшими, чем значение, 2-кратно превышающее верхнюю границу референтных диапазонов нормальных значений для АСТН и А4, соответственно, дозу стероида или его фармацевтически приемлемой соли снижают. Например, биологический образец от пациента с САН можно подвергнуть измерению для того, чтобы показать, что уровень АСТН у пациента является меньшим, чем значение, 1,75-кратно превышающее верхнюю границу диапазона нормальных значений для АСТН, и уровень А4 является меньшим, чем значение, 1,25-кратно превышающее верхнюю границу диапазона нормальных значений для А4. Кроме того, биологический образец от пациента с САН можно подвергнуть измерению для того, чтобы показать, что уровень АСТН у пациента является меньшим, чем значение, 1,25-кратно превышающее верхнюю границу диапазона нормальных значений для АСТН, и уровень А4 является меньшим, чем значение, 1,5-кратно превышающее верхнюю границу диапазона нормальных значений для А4. Более того, биологический образец от пациента с САН можно подвергнуть измерению для того, чтобы показать, что уровень АСТН у пациента является меньшим, чем значение, 1,5-кратно превышающее верхнюю границу диапазона нормальных значений для АСТН, и уровень А4 является меньшим, чем значение, 1,5-кратно превышающее верхнюю границу диапазона нормальных значений для А4. Кроме того, биологический образец от пациента с САН

можно подвергнуть измерению для того, чтобы показать, что уровень АСТН у пациента является меньшим, чем значение, 1,25-кратно превышающее верхнюю границу диапазона нормальных значений для АСТН, и уровень А4 является меньшим, чем значение, 1,25-кратно превышающее верхнюю границу диапазона нормальных значений для А4. Можно использовать схему лечения уменьшенным количеством стероида или его фармацевтически приемлемой соли по сравнению с количеством стероида или его фармацевтически приемлемой соли, вводимым пациенту с САН без получения антагониста CRF₁ (т.е. соединения, раскрытого в настоящем документе) или его фармацевтически приемлемой соли. Снижение суточной дозы GC можно выполнять на 5 мг эквивалентов гидрокортизона, на 4 мг эквивалентов гидрокортизона, на 3 мг эквивалентов гидрокортизона, на 2 мг эквивалентов гидрокортизона, на 1 мг эквивалентов гидрокортизона или на 0,5 мг эквивалентов гидрокортизона.

[0136] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, если субъект имеет уровни, которые являются меньшими, чем значение, в два (2) раза превышает верхнюю границу диапазонов нормальных значений или лабораторных референтных диапазонов нормальных значений для уровней АСТН и 17-ОНР, соответственно, процент общей суточной дозы GC с эффективным количеством стероида или его фармацевтически приемлемой соли снижают, как правило, выполняют снижение на 5 мг эквивалентов гидрокортизона, по сравнению с дозой с эффективным количеством стероида или его фармацевтически приемлемой соли, вводимой пациенту с САН без получения антагониста CRF₁ (т.е. соединения, раскрытого в настоящем документе) или его фармацевтически приемлемой соли. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления субъект имеет уровень, который является меньшим, чем значение, 2-кратно превышающее верхнюю границу диапазона нормальных значений для уровня АСТН или 17-ОНР. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления субъект имеет уровень, который является меньшим, чем значение, 1,75-кратно превышающее верхнюю границу диапазона нормальных значений для уровня АСТН или 17-ОНР. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления субъект имеет уровень, который является меньшим, чем значение, 1,5-кратно превышающее верхнюю границу диапазона нормальных значений для уровня АСТН или 17-ОНР. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления субъект имеет уровень, который является меньшим, чем значение, 1,25-кратно превышающее верхнюю границу диапазона нормальных значений для уровня АСТН или 17-ОНР. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления субъект имеет уровень, который является меньшим, чем значение, 1,0-кратно превышающее верхнюю границу диапазона нормальных значений для уровня АСТН или 17-ОНР. До тех пор, пока уровни

как АСТН, так и 17-ОНР являются меньшими, чем значение, 2-кратно превышающее верхнюю границу референтных диапазонов нормальных значений для АСТН и 17-ОНР, соответственно, дозу стероида или его фармацевтически приемлемой соли снижают. Например, биологический образец от пациента с САН можно подвергнуть измерению для того, чтобы показать, что уровень АСТН у пациента является меньшим, чем значение, 1,5-кратно превышающее верхнюю границу диапазона нормальных значений для АСТН, и уровень 17-ОНР является меньшим, чем значение, 1,75-кратно превышающее верхнюю границу диапазона нормальных значений для 17-ОНР. Кроме того, биологический образец от пациента с САН можно подвергнуть измерению для того, чтобы показать, что уровень АСТН у пациента является меньшим, чем значение, 1-кратно превышающее верхнюю границу диапазона нормальных значений для АСТН, и уровень 17-ОНР является меньшим, чем значение, 1,25-кратно превышающее верхнюю границу диапазона нормальных значений для 17-ОНР. Можно использовать схему лечения уменьшенным количеством стероида или его фармацевтически приемлемой соли по сравнению с количеством стероида или его фармацевтически приемлемой соли, вводимым пациенту с САН без получения антагониста CRF_1 (т.е. соединения, раскрытого в настоящем документе) или его фармацевтически приемлемой соли.

[0137] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, если субъект имеет уровни, которые являются меньшими, чем значение, в два (2) раза превышает верхнюю границу диапазонов нормальных значений или лабораторных референтных диапазонов нормальных значений для уровней А4 и 17-ОНР, соответственно, процент общей суточной дозы GC с эффективным количеством стероида или его фармацевтически приемлемой соли снижают, как правило, выполняют снижение на 5 мг эквивалентов гидрокортизона, по сравнению с дозой с эффективным количеством стероида или его фармацевтически приемлемой соли, вводимой пациенту с САН без получения антагониста CRF_1 (т.е. соединения, раскрытого в настоящем документе) или его фармацевтически приемлемой соли. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления субъект имеет уровень, который является меньшим, чем значение, 2-кратно превышающее верхнюю границу диапазона нормальных значений для уровня А4 или 17-ОНР. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления субъект имеет уровень, который является меньшим, чем значение, 1,75-кратно превышающее верхнюю границу диапазона нормальных значений для уровня А4 или 17-ОНР. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления субъект имеет уровень, который является меньшим, чем значение, 1,5-кратно превышающее верхнюю границу диапазона нормальных значений для уровня А4 или 17-ОНР. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления субъект имеет уровень,

который является меньшим, чем значение, 1,25-кратно превышающее верхнюю границу диапазона нормальных значений для уровня А4 или 17-ОНР. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления субъект имеет уровень, который является меньшим, чем значение, 1,0-кратно превышающее верхнюю границу диапазона нормальных значений для уровня А4 или 17-ОНР. До тех пор, пока уровни как А4, так и 17-ОНР являются меньшими, чем значение, 2-кратно превышающее верхнюю границу референтных диапазонов нормальных значений для А4 и 17-ОНР, соответственно, дозу стероида или его фармацевтически приемлемой соли снижают. Например, биологический образец от пациента с САН можно подвергнуть измерению для того, чтобы показать, что уровень А4 у пациента является меньшим, чем значение, 1-кратно превышающее верхнюю границу диапазона нормальных значений для А4, и уровень 17-ОНР является меньшим, чем значение, 1,75-кратно превышающее верхнюю границу диапазона нормальных значений для 17-ОНР. Кроме того, биологический образец от пациента с САН можно подвергнуть измерению для того, чтобы показать, что уровень А4 у пациента является меньшим, чем значение, 1,5-кратно превышающее верхнюю границу диапазона нормальных значений для А4, и уровень 17-ОНР является меньшим, чем значение, 1,25-кратно превышающее верхнюю границу диапазона нормальных значений для 17-ОНР. Можно использовать схему лечения уменьшенным количеством стероида или его фармацевтически приемлемой соли по сравнению с количеством стероида или его фармацевтически приемлемой соли, вводимым пациенту с САН без получения антагониста CRF_1 (т.е. соединения, раскрытого в настоящем документе) или его фармацевтически приемлемой соли.

[0138] Когда антагонист CRF_1 не вводят, для лечения пациентов с САН требуется замещение недостаточности кортизола и нормализация избыточной выработки андрогенов, которая является последствием недостаточности фермента при САН, посредством введения экзогенных глюкокортикоидов (GC) в дозе, которая обычно значительно выше нормальной физиологической дозы, применяемой для замещения кортизола у пациентов с другими заболеваниями, такими как болезнь Аддисона. Пониженные уровни воздействия стероидов от сверхфизиологических к физиологическим уровням могут оказывать благоприятное воздействие на пациентов САН. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления дозу от приблизительно 10 мг до приблизительно 80 мг GC вводят пациенту с САН, когда антагонист CRF_1 не вводят. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления дозу GC вводят пациентам САН один раз, два раза, три раза или четыре раза ежедневно.

[0139] Например, не предполагая ограничение, дозу, составляющую приблизительно 80 мг GC, можно вводить пациенту с САН, если антагонист CRF_1 не вводят. Если уровень АСТН и уровень А4 у этого пациента с САН являются меньшими, чем значение, 2-, 1,5- или 1,25-

кратно превышающее верхнюю границу диапазона нормальных значений для уровня АСТН и уровней А4, соответственно, после учета таких факторов, как возраст, пол, менопаузальный статус, лабораторные условия, дозу 80 мг GC можно снижать с шагом 5 мг эквивалента гидрокортизона при введении вместе с антагонистом CRF₁ (т.е. соединением, раскрытым в настоящем документе). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления субъекту вводят антагонист кортикотропин-рилизинг-фактора 1 типа (CRF₁) или его фармацевтически приемлемой соли в дозе, составляющей общую суточную дозу от приблизительно 10 мг до приблизительно 200 мг. Пациент с САН может получать дозу 75 мг GC в ходе схемы лечения, если соединение вводят совместно. После определенного периода, когда уровень АСТН и уровни А4 у пациента с САН остаются меньшими, чем значение, 2-, 1,5- или 1,25-кратно превышающее верхнюю границу диапазона нормальных значений для уровней АСТН и А4, соответственно, дозу 75 мг GC можно дополнительно снижать с шагом 5 мг до 70 мг при введении с антагонистом CRF₁. Дозу GC можно непрерывно снижать с шагом 5 мг эквивалента гидрокортизона при введении вместе с антагонистом CRF₁ в течение 24-часового периода до тех пор, пока уровень АСТН или А4 у субъекта не будет меньшим, чем значение, 2-, 1,5- или 1,25-кратно превышающее верхнюю границу диапазона нормальных значений для уровня АСТН или А4.

[0140] Более того, если уровень АСТН у этого пациента с САН является меньшим, чем значение, 1,75-кратно превышающее верхнюю границу нормального диапазона для уровня АСТН, и уровень А4 является меньшим, чем значение, 1,5-кратно превышающее верхнюю границу диапазона нормальных значений для уровня А4, после учета таких факторов, как возраст, пол, менопаузальный статус, лабораторные условия, дозу 80 мг GC можно снижать с шагом 5 мг при введении вместе с антагонистом CRF₁ (т.е. соединением, раскрытым в настоящем документе). Если уровень АСТН у этого пациента с САН является меньшим, чем значение, 1,5-кратно превышающее верхнюю границу диапазона нормальных значений для уровня АСТН, и уровень А4 является меньшим, чем значение, 1,75-кратно превышающее верхнюю границу диапазона нормальных значений для уровня А4, после учета таких факторов, как возраст, пол, менопаузальный статус, лабораторные условия, дозу 80 мг GC можно снижать с шагом 5 мг при введении вместе с антагонистом CRF₁ (т.е. соединением, раскрытым в настоящем документе). Если уровень АСТН у этого пациента с САН является меньшим, чем значение, 1,25-кратно превышающее верхнюю границу диапазона нормальных значений для уровня АСТН, и уровень А4 является меньшим, чем значение, 1,25-кратно превышающее верхнюю границу диапазона нормальных значений для уровня А4, после учета таких факторов, как возраст, пол, менопаузальный статус,

лабораторные условия, дозу 80 мг GC можно снижать с шагом 5 мг при введении вместе с антагонистом CRF₁ (т.е. соединением, раскрытым в настоящем документе). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, если уровень АСТН у этого пациента с САН является меньшим, чем значение, 1,0-кратно превышающее верхнюю границу диапазона нормальных значений для уровня АСТН, и уровень А4 является меньшим, чем значение, 1,0-кратно превышающее верхнюю границу диапазона нормальных значений для уровня А4, после учета таких факторов, как возраст, пол, менопаузальный статус, лабораторные условия, дозу 80 мг GC можно снижать с шагом 5 мг при введении вместе с антагонистом CRF₁ (т.е. соединением, раскрытым в настоящем документе).

[0141] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления субъект будет получать лечение в течение периода от приблизительно 1 недели до приблизительно 40 недель. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления субъект будет получать лечение в течение периода от приблизительно 2 недель до приблизительно 39 недель. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления субъект будет получать лечение в течение периода от приблизительно 3 недель до приблизительно 38 недель. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления субъект будет получать лечение в течение периода от приблизительно 4 недель до приблизительно 36 недель. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, если субъект получил лечение в течение периода времени, описанного в настоящем документе, и имеет уровень А4 и АСТН меньший, чем нижняя граница лабораторного референтного диапазона нормальных значений, субъект может продолжать снижение уровня стероида до тех пор, пока у субъекта устойчиво сохраняются уровни гормонов в пределах диапазона нормальных значений А4 и АСТН.

[0142] Кроме того, в соответствии с некоторыми вариантами осуществления, если субъект имеет уровень, который является большим, чем верхняя граница диапазона нормальных значений или лабораторного референтного диапазона нормальных значений для уровня АСТН или А4, общую суточную дозу с эффективным количеством стероида или его фармацевтически приемлемой соли не снижают по сравнению с дозой с эффективным количеством стероида или его фармацевтически приемлемой соли, вводимой пациенту с САН без получения антагониста CRF₁ (т.е. соединения, раскрытого в настоящем документе) или его фармацевтически приемлемой соли. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления субъект имеет уровень, который является большим, чем значение, 2-кратно превышающее верхнюю границу диапазона нормальных значений для уровня АСТН или А4. Некоторых субъектов можно дополнительно классифицировать как имеющих сильные проблемы с контролем, если субъекты имеют уровни более чем 4-кратно превышающие верхнюю границу диапазона нормальных значений для уровней как АСТН,

так и А4. Более того, некоторых субъектов можно дополнительно классифицировать как имеющих умеренные проблемы с контролем, если субъекты имеют уровень, больший, чем значение, 2-кратно превышающее верхнюю границу диапазона нормальных значений для уровня АСТН, но меньший, чем значение, 4-кратно превышающее верхнюю границу нормального диапазона для уровня А4. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления субъект имеет уровень, который является большим, чем значение, 1,75-кратно превышающее верхнюю границу диапазона нормальных значений для уровня АСТН или А4. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления субъект имеет уровень, который является большим, чем значение, 1,5-кратно превышающее верхнюю границу диапазона нормальных значений для уровня АСТН или А4. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления субъект имеет уровень, который является большим, чем значение, 1,25-кратно превышающее верхнюю границу диапазона нормальных значений для уровня АСТН или А4. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления субъект имеет уровень, который является большим, чем значение, 1,0-кратно превышающее верхнюю границу диапазона нормальных значений для уровня АСТН или А4.

[0143] Кроме того, в соответствии с некоторыми вариантами осуществления, если субъект имеет уровень АСТН, который является большим, чем верхняя граница диапазона нормальных значений или лабораторного референтного диапазона нормальных значений для уровня АСТН, и уровень А4, который является большим, чем верхняя граница диапазона нормальных значений или лабораторного референтного диапазона нормальных значений для А4, общую суточную дозу с эффективным количеством стероида или его фармацевтически приемлемой соли не снижают по сравнению с дозой с эффективным количеством стероида или его фармацевтически приемлемой соли, вводимой пациенту с САН без получения антагониста CRF_1 (т.е. соединения, раскрытого в настоящем документе) или его фармацевтически приемлемой соли. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления субъект имеет уровень АСТН, который является большим, чем значение, 1,75-кратно превышающее верхнюю границу диапазона нормальных значений для АСТН, и уровень А4, который является большим, чем значение, 1,5-кратно превышающее верхнюю границу диапазона нормальных значений для А4. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления субъект имеет уровень АСТН, который является большим, чем значение, 1,5-кратно превышающее верхнюю границу диапазона нормальных значений для АСТН, и уровень А4, который является большим, чем значение, 1,25-кратно превышающее верхнюю границу диапазона нормальных значений для А4. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления субъект имеет уровень АСТН,

который является большим, чем значение, 1,25-кратно превышающее верхнюю границу диапазона нормальных значений для АСТН, и уровень А4, который является большим, чем значение, 1-кратно превышающее верхнюю границу диапазона нормальных значений для А4. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления субъект имеет уровень АСТН, который является большим, чем значение, 1-кратно превышающее верхнюю границу диапазона нормальных значений для АСТН, и уровень А4, который является большим, чем значение, 1,25-кратно превышающее верхнюю границу диапазона нормальных значений для А4. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления субъект имеет уровень АСТН, который является большим, чем значение, 1,25-кратно превышающее верхнюю границу диапазона нормальных значений для АСТН, и уровень А4, который является большим, чем значение, 1,5-кратно превышающее верхнюю границу диапазона нормальных значений для А4. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления субъект имеет уровень АСТН, который является большим, чем значение, 1,5-кратно превышающее верхнюю границу диапазона нормальных значений для АСТН, и уровень А4, который является большим, чем значение, 1,75-кратно превышающее верхнюю границу диапазона нормальных значений для А4.

[0144] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления дозу от приблизительно 10 мг до приблизительно 80 мг GC вводят пациенту с САН, когда антагонист CRF_1 не вводят. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления дозу GC вводят при САН ежесуточно один раз, два раза, три раза или четыре раза. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления субъекту вводят антагонист кортикотропин-рилизинг-фактора 1 типа (CRF_1) или его фармацевтически приемлемой соли в дозе, составляющей общую суточную дозу от приблизительно 10 мг до приблизительно 200 мг. Например, не предполагая ограничение, дозу, составляющую приблизительно 80 мг GC, вводят пациенту с САН, если антагонист CRF_1 не вводят. Если уровень АСТН или уровень А4 у этого пациента с САН является большим, чем верхняя граница диапазона нормальных значений для уровня АСТН или уровня А4 после учета таких факторов, как возраст, пол, менопаузальный статус, лабораторные условия, дозу 80 мг GC можно сохранять при введении вместе с антагонистом CRF_1 (т.е. соединением, раскрытым в настоящем документе). Кроме того, если уровень АСТН и уровни А4 у этого пациента с САН являются большими, чем верхняя граница диапазона нормальных значений для уровня АСТН и уровня А4, соответственно, после учета таких факторов, как возраст, пол, менопаузальный статус, лабораторные условия, дозу 80 мг GC можно сохранять при введении вместе с антагонистом CRF_1 (т.е. соединением, раскрытым в настоящем документе).

[0145] Во время лечения с введением сохраненной дозы GC вместе с антагонистом CRF₁ отслеживают уровни АСТН и А4 у пациента с САН. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, после того как уровень АСТН и А4 у пациента с САН становится меньшим, чем значение, 2-кратно превышающее верхнюю границу диапазона нормальных значений для уровня АСТН и А4, соответственно, дозу GC можно снижать с шагом 5 мг эквивалента гидрокортизона для пациента с САН при введении вместе с антагонистом CRF₁. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, после того как уровни АСТН и А4 у пациента с САН становятся меньшими, чем значение, 1,75-кратно превышающее верхнюю границу диапазона нормальных значений для уровня АСТН и А4, соответственно, дозу GC можно снижать с шагом 5 мг эквивалента гидрокортизона для пациента с САН при введении вместе с антагонистом CRF₁. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, после того как уровни АСТН и А4 у пациента с САН становятся меньшими, чем значение, 1,5-кратно превышающее верхнюю границу диапазона нормальных значений для уровня АСТН и А4, соответственно, дозу GC можно снижать с шагом 5 мг эквивалента гидрокортизона для пациента с САН при введении вместе с антагонистом CRF₁. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, после того как уровни АСТН и А4 у пациента с САН становятся меньшими, чем значение, 1,25-кратно превышающее верхнюю границу диапазона нормальных значений для уровней АСТН и А4, соответственно, дозу GC можно снижать с шагом 5 мг эквивалента гидрокортизона для пациента с САН при введении вместе с антагонистом CRF₁. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, после того как уровни АСТН и А4 у пациента с САН становятся меньшими, чем значение, 1,0-кратно превышающее верхнюю границу диапазона нормальных значений для уровней АСТН и А4, соответственно, дозу GC можно снижать с шагом 5 мг эквивалента гидрокортизона для пациента с САН при введении вместе с антагонистом CRF₁. Более того, дозу GC можно непрерывно снижать с шагом 5 мг при введении вместе с антагонистом CRF₁ до тех пор, пока уровни АСТН и А4 у субъекта не будут меньшими, чем значение, 2-, 1,5- или 1,25-кратно превышающее верхнюю границу диапазона нормальных значений для уровней АСТН и А4, соответственно.

[0146] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления субъект будет получать лечение в течение периода от приблизительно 1 недели до приблизительно 40 недель. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления субъект будет получать лечение в течение периода от приблизительно 2 недель до приблизительно 39 недель. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления субъект будет получать лечение в течение периода от приблизительно 3 недель до приблизительно 38 недель. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления субъект будет получать лечение в течение периода

от приблизительно 4 недель до приблизительно 36 недель. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, после того как субъект получил лечение в течение периода времени, описанного в настоящем документе, субъекта можно подвергнуть повторной оценке для определения того, может ли схема быть применимой для пациента с отличающимся подтипом.

[0147] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления доза стероида или его фармацевтически приемлемой соли составляет от приблизительно 10 мг до приблизительно 80 мг эквивалентов гидрокортизона. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления стероид представляет собой глюкокортикоид или его фармацевтически приемлемую соль. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления субъекта подвергают исследованию утром для определения утренних уровней А4 и АСТН.

[0148] Со специфичностью, обеспечиваемой в конкретных лабораторных условиях, в соответствии с некоторыми вариантами осуществления значение, двукратно превышающее верхнюю границу лабораторного референтного диапазона нормальных значений для А4 у субъекта-мужчины, составляет более чем приблизительно 440 нг/дл, более чем приблизительно 430 нг/дл, более чем приблизительно 420 нг/дл, более чем приблизительно 410 нг/дл, более чем приблизительно 400 нг/дл, более чем приблизительно 390 нг/дл, более чем приблизительно 380 нг/дл, более чем приблизительно 370 нг/дл. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления лабораторный референтный диапазон нормальных значений для А4 у субъекта-мужчины составляет от приблизительно 40 нг/дл до приблизительно 190 нг/дл. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления лабораторный референтный диапазон нормальных значений для А4 у субъекта-мужчины составляет от приблизительно 50 нг/дл до приблизительно 220 нг/дл.

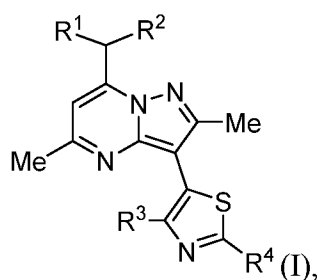
[0149] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления значение, двукратно превышающее верхнюю границу лабораторного референтного диапазона нормальных значений для А4 у субъекта-женщины, составляет более чем приблизительно 560 нг/дл, более чем приблизительно 550 нг/дл, более чем приблизительно 540 нг/дл, более чем приблизительно 530 нг/дл, более чем приблизительно 520 нг/дл, более чем приблизительно 510 нг/дл, 500 нг/дл, более чем приблизительно 490 нг/дл, более чем приблизительно 480 нг/дл, более чем приблизительно 470 нг/дл, более чем приблизительно 460 нг/дл, более чем приблизительно 450 нг/дл, более чем приблизительно 430 нг/дл, более чем приблизительно 420 нг/дл, более чем приблизительно 410 нг/дл, 400 нг/дл, более чем приблизительно 390 нг/дл, более чем приблизительно 380 нг/дл, более чем приблизительно 370 нг/дл, более чем приблизительно 360 нг/дл, более чем приблизительно 350 нг/дл или более чем приблизительно 340 нг/дл. В соответствии с некоторыми вариантами

осуществления лабораторный референтный диапазон нормальных значений для А4 у субъекта-женщины составляет от приблизительно 51 нг/дл до приблизительно 213 нг/дл. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления лабораторный референтный диапазон нормальных значений для А4 у субъекта-женщины составляет от приблизительно 73 нг/дл до приблизительно 230 нг/дл. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления лабораторный референтный диапазон нормальных значений для А4 у субъекта-женщины составляет от приблизительно 73 нг/дл до приблизительно 184 нг/дл.

[0150] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления значение, двукратно превышающее верхнюю границу лабораторного референтного диапазона нормальных значений для АСТН, составляет более чем приблизительно 110 пг/дл, более чем приблизительно 120 пг/дл, более чем приблизительно 130 пг/дл, более чем приблизительно 140 пг/дл или более чем приблизительно 150 пг/дл. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления лабораторный референтный диапазон нормальных значений для АСТН составляет от приблизительно 7 пг/дл до приблизительно 70 пг/дл.

[0151] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антагонист CRF_1 или его фармацевтически приемлемая соль являются выбранными из группы, состоящей из: анталаармина гидрохлорида, Pfizer CP 154526, CP 376395 гидрохлорида, NBI 27914 гидрохлорида, NBI 35965 гидрохлорида, NGD 98-2 гидрохлорида, пексацерфонта, R 121919 гидрохлорида, SN003.

[0152] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антагонист CRF_1 представляет собой соединение с формулой (I):

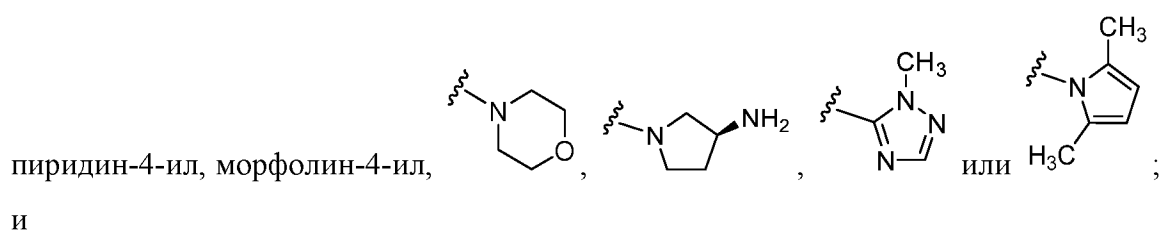


или его фармацевтически приемлемую соль, причем:

R^1 и R^2 независимо представляет собой этил или н-пропил;

R^3 представляет собой водород, Cl, Br, метил, трифторметил или метокси; и

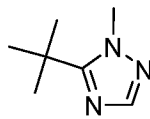
R^4 представляет собой водород, Br, $R^a R^b N-$, метоксиметил, н-бутил, ацетамидо,



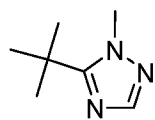
R^a и R^b независимо представляют собой водород, C_1 - C_3 алкил, $H_2NCH_2CH_2-$, $(CH_3)_3COC(O)NHCH_2CH_2-$ или $CH_3CH_2CH_2NHCH_2CH_2-$.

[0153] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^3 представляет собой Cl, Br, метил или трифторметил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^3 представляет собой Cl, Br или метил.

[0154] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^4 представляет собой Br,

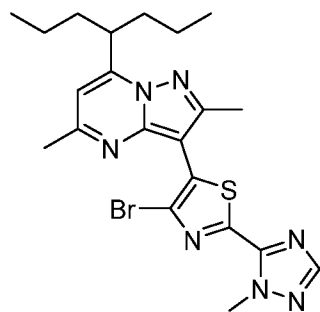


R^aR^bN- , пиридин-4-ил, морфолин-4-ил или . В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^4 представляет собой морфолин-4-ил или



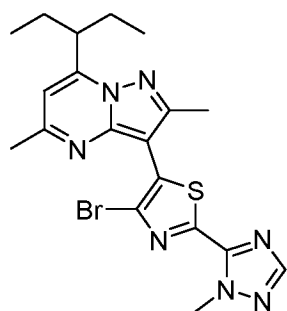
. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^4 представляет собой водород, Br, R^aR^bN- , и R^a и R^b независимо представляют собой C_1 - C_3 алкил.

[0155] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение представляет собой



или его фармацевтически приемлемую соль.

[0156] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение представляет собой



или его фармацевтически приемлемую соль.

[0157] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение представляет собой

вариантами осуществления антагонист CRF_1 или фармацевтически приемлемую соль вводят субъекту в дозе, составляющей общую суточную дозу приблизительно 5 мг.

[0160] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антагонист CRF_1 или фармацевтически приемлемая соль присутствует в форме микрочастиц. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления средний размер микрочастиц составляет от приблизительно 1 мкм до приблизительно 20 мкм. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления средний размер микрочастиц составляет от приблизительно 5 мкм до приблизительно 15 мкм. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления средний размер микрочастиц составляет менее чем приблизительно 10 мкм.

[0161] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антагонист CRF_1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят в виде фармацевтической композиции. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления стероид или его фармацевтически приемлемую соль вводят в виде фармацевтической композиции.

[0162] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления фармацевтическая композиция присутствует в форме капсулы или таблетки. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления капсула представляет собой твердую желатиновую капсулу. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления капсула представляет собой мягкую желатиновую капсулу. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления капсулу образуют с применением материалов, выбранных из группы, состоящей из натурального желатина, синтетического желатина, пектина, казеина, коллагена, белка, модифицированного крахмала, поливинилпирролидона, акриловых полимеров, производных целлюлозы и любых их комбинаций.

[0163] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления фармацевтическая композиция не содержит дополнительные вспомогательные вещества. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления фармацевтическая композиция дополнительно содержит одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления фармацевтическая композиция имеет форму таблетки. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления фармацевтическая композиция дополнительно содержит одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

[0164] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антагонист CRF_1 или фармацевтически приемлемую соль составляют в виде капсулы или таблетки, чтобы обеспечить T_{max} от приблизительно 1 до приблизительно 8 часов у субъекта. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антагонист CRF_1 или фармацевтически приемлемую соль составляют в виде капсулы или таблетки, чтобы

обеспечить T_{max} от приблизительно 2 до приблизительно 7 часов у субъекта. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антагонист CRF_1 или фармацевтически приемлемую соль составляют в виде капсулы или таблетки, чтобы обеспечить T_{max} от приблизительно 2 до приблизительно 6 часов у субъекта. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антагонист CRF_1 или фармацевтически приемлемую соль составляют в виде капсулы или таблетки, чтобы обеспечить T_{max} от приблизительно 3 до приблизительно 5 часов у субъекта.

[0165] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антагонист CRF_1 или фармацевтически приемлемую соль составляют в виде капсулы или таблетки, чтобы обеспечить T_{max} приблизительно 8 часов у субъекта. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антагонист CRF_1 или фармацевтически приемлемую соль составляют в виде капсулы или таблетки, чтобы обеспечить T_{max} приблизительно 7 часов у субъекта. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антагонист CRF_1 или фармацевтически приемлемую соль составляют в виде капсулы или таблетки, чтобы обеспечить T_{max} приблизительно 6 часов у субъекта. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антагонист CRF_1 или фармацевтически приемлемую соль составляют в виде капсулы или таблетки, чтобы обеспечить T_{max} приблизительно 5 часов у субъекта. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антагонист CRF_1 или фармацевтически приемлемую соль составляют в виде капсулы или таблетки, чтобы обеспечить T_{max} приблизительно 4 часов у субъекта. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антагонист CRF_1 или фармацевтически приемлемую соль составляют в виде капсулы или таблетки, чтобы обеспечить T_{max} приблизительно 3 часов у субъекта. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антагонист CRF_1 или фармацевтически приемлемую соль составляют в виде капсулы или таблетки, чтобы обеспечить T_{max} приблизительно 2 часов у субъекта. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антагонист CRF_1 или фармацевтически приемлемую соль составляют в виде капсулы или таблетки, чтобы обеспечить T_{max} приблизительно 1 час у субъекта.

[0166] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления способы, описанные в настоящем документе, включают в себя введение фармацевтической композиции, содержащей антагонист CRF_1 или фармацевтически приемлемую соль, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, один раз в месяц, два раза в месяц, три раза в месяц, один раз в неделю, два раза в неделю, три раза в неделю, один раз в двое суток, один раз в сутки, два раза в сутки, три раза в сутки или четыре раза в сутки. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в способах, описанных в настоящем документе,

антагонист CRF₁ или фармацевтически приемлемую соль, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват вводят один раз в сутки. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в способах, описанных в настоящем документе, антагонист CRF₁ или фармацевтически приемлемую соль, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват вводят два раза в сутки.

[illegible]

антагониста CRF₁ или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в сутки вводят от приблизительно 200 мг до приблизительно 600 мг антагониста CRF₁ или фармацевтически приемлемой соли. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в сутки вводят от приблизительно 300 мг до приблизительно 600 мг антагониста CRF₁ или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в сутки вводят от приблизительно 100 мг до приблизительно 400 мг антагониста CRF₁ или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в сутки вводят от приблизительно 200 мг до приблизительно 400 мг антагониста CRF₁ или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления каждые сутки вводят от приблизительно 300 мг до приблизительно 400 мг антагониста CRF₁ или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

[illegible]

антагониста CRF₁ или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в сутки вводят менее чем приблизительно 200 мг антагониста CRF₁ или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

[0171] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления способы, описанные в настоящем документе, включают в себя введение фармацевтических композиций, описанных в настоящем документе, причем субъект находится в сытом состоянии. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления способы, описанные в настоящем документе, включают в себя введение фармацевтических композиций, описанных в настоящем документе, причем субъект находится в состоянии воздержания от приема пищи.

[0172] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления способы, описанные в настоящем документе, включают в себя введение фармацевтических композиций, описанных в настоящем документе, во время отхода ко сну.

[0173] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления способы, описанные в настоящем документе, включают в себя введение фармацевтических композиций, описанных в настоящем документе, менее чем приблизительно за 4 часа до сна. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления способы, описанные в настоящем документе, включают в себя введение фармацевтических композиций, описанных в настоящем документе, менее чем приблизительно за 3 часа до сна. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления способы, описанные в настоящем документе, включают в себя введение фармацевтических композиций, описанных в настоящем документе, менее чем приблизительно за 2 часа до сна. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления способы, описанные в настоящем документе, включают в себя введение фармацевтических композиций, описанных в настоящем документе, менее чем приблизительно за 1 час до сна. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления способы, описанные в настоящем документе, включают в себя введение фармацевтических композиций, описанных в настоящем документе, менее чем приблизительно за 30 минут до сна.

[0174] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления способы, описанные в настоящем документе, включают в себя введение фармацевтических композиций, описанных в настоящем документе, вечером.

[0175] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления способы, описанные в настоящем документе, включают в себя введение фармацевтических композиций, описанных в настоящем документе, приблизительно в 11 часов после полудня ночью. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления способы, описанные в настоящем

документе, включают в себя введение фармацевтических композиций, описанных в настоящем документе, приблизительно в 10 часов после полудня ночью. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления способы, описанные в настоящем документе, включают в себя введение фармацевтических композиций, описанных в настоящем документе, приблизительно в 9 часов после полудня ночью. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления способы, описанные в настоящем документе, включают в себя введение фармацевтических композиций, описанных в настоящем документе, приблизительно в 8 часов после полудня ночью.

[0176] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления стероид или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой глюкокортикоид или его фармацевтически приемлемую соль. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления глюкокортикоид или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой преднизон, кортизон, преднизолон, триамцинолон, метилпреднизолон, бетаметазон, дексаметазон, гидрокортизон или их фармацевтически приемлемую соль.

[0177] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления уровни A4 и АСТН у субъекта определяют в биологическом образце от субъекта. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления биологический образец является выбранным из группы крови, фракций крови, плазмы крови, сыворотки крови, мочи, других типов выделений организма и слюны. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления биологический образец получают неинвазивно.

[0178] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления субъект представляет собой пациента-ребенка. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления субъект имеет возраст от приблизительно 0 лет до приблизительно 18 лет. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления субъект представляет собой взрослого пациента.

[0179] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления стероид и антагонист CRF_1 вводят одновременно. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления стероид и антагонист CRF_1 вводят в одной фармацевтической композиции. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления стероид и антагонист CRF_1 вводят одновременно в отдельных фармацевтических композициях. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления стероид и антагонист CRF_1 вводят последовательно.

[0180] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления стероид и антагонист CRF_1 вводят последовательно в течение 24 часов. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления стероид и антагонист CRF_1 вводят последовательно в течение 8 часов. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления стероид и антагонист CRF_1 вводят

последовательно в течение 2 часов. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления стероид и антагонист CRF_1 вводят последовательно в течение 10 минут.

[0181] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления САН представляет собой классическую САН. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления САН представляет собой неклассическую САН.

[0182] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления глюкокортикоид представляет собой беклометазон, бетаметазон, будезонид, кортизон, дексаметазон, гидрокортизон, метилпреднизолон, преднизолон, преднизон или триамцинолон. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления глюкокортикоид представляет собой гидрокортизон.

[0183] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления глюкокортикоид представляет собой гидрокортизон, и вводимая доза является меньшей, чем рекомендованная доза, составляющая 15-25 мг/сутки.

[0184] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления глюкокортикоид представляет собой преднизон, и вводимая доза является меньшей, чем рекомендованная доза, составляющая 5-7,5 мг/сутки.

[0185] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления глюкокортикоид представляет собой преднизолон, и вводимая доза является меньшей, чем рекомендованная доза, составляющая 4-6 мг/сутки.

[0186] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления глюкокортикоид представляет собой дексаметазон, и вводимая доза является меньшей, чем рекомендованная доза, составляющая 0,25-0,5 мг/сутки.

ПРИМЕРЫ

[0187] Следующие примеры дополнительно иллюстрируют настоящее изобретение, но их не следует толковать как ограничивающие его объем каким-либо образом. В частности, условия обработки являются только иллюстративными и могут быть легко изменены квалифицированным специалистом в данной области техники.

[0188] Все способы, описанные в данном документе, можно осуществлять в подходящем порядке, если в данном документе не указано иное, или контекст явно не указывает на иное. Использование любых и всех примеров или иллюстративных выражений (например, «такой как») предназначено только для лучшего освещения настоящего изобретения и не накладывает ограничений на объем настоящего изобретения, если иное не определяется формулой изобретения. Если не указано иное, технические и научные термины,

применяемые в данном документе, имеют то же значение, которое обычно понятно специалисту в области техники, к которой относится настоящее изобретение.

Пример 1. Идентификация дискретных подгрупп пациентов с САН на основании уровней А4 и АСТН у субъекта, который имеет САН

[0189] В исследовании соединения 3 - открытом исследовании фазы 2 с приоритетом для пациентов с САН для экспериментальной проверки концепции, определения диапазона доз оценивали безопасность и эффективность повторяющихся доз SPR001 у взрослых с классической САН. Популяция (n=24; причем 2 субъектов включали в 2 когорты) состояла из субъектов с классической САН, которую не удавалось достаточно контролировать, несмотря на схему со стабильным введением глюкокортикоидов, исходя из оценки одного гормона при скрининге для исследования, 17-ОНР > 800 нг/дл, что в 4 раза превышает верхнюю границу референтного диапазона нормальных значений для уровня 17-ОНР. 17-ОНР выбрали в качестве гормона для критерия включения, поскольку на данный момент он представляет известный в уровне техники показатель при САН для оценки тяжести заболевания и достаточности терапии глюкокортикоидом. Исследование включало 3 когорты: когорта А проходила 6-недельный период лечения с увеличением дозы каждому участвующему субъекту с тремя 2-недельными периодами лечения 200 мг глюкокортикоида (QD) (один раз в сутки), 600 мг QD и 1000 мг QD без отмывочного периода между периодами лечения. Когорты В и С проходили 2-недельные периоды лечения либо 100 мг дважды в день (BID) (два раза в сутки) (когорта С), либо 200 мг BID (когорта В). В исходный момент времени оценивали следующие гормоны: 17-ОНР, АСТН и А4. Те же гормоны оценивали в конце каждого 2-недельного периода лечения.

[0190] Исходя из текущего уровня техники, ожидалось, что повышенный уровень 17-ОНР (>800 нг/дл) будет являться критерием включения для включения субъектов с повышенным уровнем АСТН - предшественника для 17-ОНР, и повышенным уровнем А4 - последующего андрогена, образующегося из 17-ОНР. Повышенный уровень 17-ОНР соответствовал как повышенным и неповышенным уровням гормонов, предшествующего ему соединения (АСТН) и следующего за ним (А4) в пути синтеза. Это подтверждено в таблице 1. Все когорты соответствовали критерию в виде повышенного уровня 17-ОНР, о чем свидетельствуют средние геометрические значения. Субъекты в когорте В, несмотря на то что они имели повышенный уровень 17-ОНР, не имели повышенный уровень АСТН или повышенный уровень А4. Когорты А и С имели повышенные уровни всех 3 гормонов, что соответствует уровню техники.

Таблица 1. Когорты, оцениваемые в открытом исследовании фазы 2 с приоритетом для пациентов с САН для экспериментальной проверки концепции и определения диапазона доз

	Когорта А Соединение 3 200/600/1000 QD (N=10)	Когорта В Соединение 3 200 BID (N=8)	Когорта С Соединение 3 100 BID (N=7)
17-ОНР при скрининге, нг/дл			
Среднее геометрическое значение (CV%)	3887,3 (125,6)	3157,8 (109,1)	6106,8 (113,6)
17-ОНР в исходный момент времени (8 часов до полудня), нг/дл			
Среднее геометрическое значение (CV%)	7362,0 (95,2)	1954,2 (344,2)	6753,4 (96,0)
АСТН в исходный момент времени (8 часов до полудня), пг/мл			
Среднее геометрическое значение (CV%)	306,72 (97,1)	27,17 (190,6)	292,45 (100,9)
А4 в исходный момент времени (8 часов до полудня), нг/дл			
Среднее геометрическое значение (CV%)	286,9 (168,1)	93,0 (194,6)	242,2 (121,8)

[0191] Кластерный подход, подкрепляемый и направляемый клиническими данными, применяли для определения подгрупп на основании контрольных значений в исходный момент времени для гормонов А4 и АСТН. Включение 17-ОНР в качестве исходных данных препятствовало идентификации четких подгрупп, которая была неочевидной.

[0192] Эти подгруппы идентифицировали (см. фиг. 1):

- Подгруппа один: Субъекты с уровнями А4 и АСТН, которые обычно ниже, чем значение, двукратно превышающее верхнюю границу нормы для каждого лабораторного исследования, соответственно.
- Подгруппа два: Субъекты с уровнями А4 и АСТН, которые обычно выше, чем значение, двукратно превышающее верхнюю границу нормы для каждого лабораторного исследования, соответственно.

- Подгруппа три: Субъекты, у которых уровень одного из А4 или АСТН выше, чем значение, двукратно превышающее верхнюю границу нормы, а другого - ниже, чем значение, двукратно превышающее верхнюю границу нормы для каждого лабораторного исследования, соответственно.
- Подгруппы 2 и 3 можно объединить в одну подгруппу.

[0193] Посредством классификации пациентов по типам подгрупп на основании А4 и АСТН обеспечен альтернативный способ оценки тяжести заболеваний у субъектов на основании 17-ОНР и А4. Кроме того, эти подгруппы обеспечивают основу для отличающихся, хотя и имеющих логическую связь способов лечения.

Пример 2. Клинические исследования фазы 2

[0194] Проводят клиническое исследование, включающее до 52 недель лечения соединением 3 с одновременной ежедневной терапией глюкокортикоидом для лечения взрослых с классической САН. После скрининга с применением критерия в виде уровня А4 и АСТН подходящих пациентов включают в продолжающееся до 12 недель плацебо-контролируемое лечение с последующими 40 неделями лечения без контроля плацебо и 4-недельным отмывочным периодом/периодом последующего наблюдения для оценки безопасности.

[0195] Популяция состояла из субъектов из подгруппы 2 в количестве примерно n=18 на группу обработки и с диапазоном доз от 50 мг до 200 мг и плацебо. Каждый субъект получает соединение 3 или плацебо и глюкокортикоид ежедневно в течение периода до 12 недель в двойном слепом формате. После плацебо-контролируемого периода все субъекты получают соединение 3 без контроля плацебо в различных дозах, и глюкокортикоид будут вводить в виде пероральной суточной дозы, как в двойном слепом периоде. Пациенты самостоятельно принимают соединение 3 в течение периода до 52 недель. Максимальный период лечения в случае плацебо составляет 12 недель.

[0196] План исследования

- Тип исследования: интервенционный
- Основная цель: лечение
- Фаза исследования: фаза 2
- Модель интервенционного исследования: двойное слепое, плацебо-контролируемое (12 недель), открытое (до 40 недель)
- Распределение: равнозначная рандомизация
- Включение в исследование: примерно до 72

Конечные показатели

Основные конечные показатели:

1. Оценить снижения уровней ключевых гормонов, таких как АСТН, А4 и 17-ОНР.

Вторичные конечные показатели:

2. Оценить нормализацию соотношений для ключевых гормонов, таких как АСТН, А4 и 17-ОНР.

Возможность включения

- Минимальный возраст: 16 лет
- Максимальный возраст: 65 лет
- Пол: все
- На основании гендера: нет
- Принимаются здоровые добровольцы: нет
- Критерии: включение

Критерии

Критерии включения:

- Пациенты-мужчины и пациенты-женщины возрастом 18 лет или старше.
- Документально подтвержденный диагноз классическая САН вследствие недостаточности 21-гидроксилазы
- Повышенные уровни А4 и АСТН большие, чем значение, двукратно превышающее верхнюю границу лабораторного референтного диапазона нормальных значений при скрининге и в исходный момент времени
- Лечение согласно схеме со стабильным замещением глюкокортикоида в течение минимум 30 суток

Критерии исключения:

- Клинически значимое нестабильное состояние здоровья, болезнь или хроническое заболевание
- Клинически значимое психическое расстройство.
- Клинически значимые аномальные данные лабораторных анализов или исследования
- Двусторонняя адреналэктомия или недостаточность функции гипофиза в анамнезе
- Беременные или кормящие женщины

- Применение любого другого проходящего клинические испытания лекарственного препарата в течение 30 суток
- Неспособность к пониманию и выполнению процедур в исследовании, пониманию рисков и/или нежелание дать письменное информированное согласие.

[0197] Раскрытое соединение 3 является ингибитором пути с участием CYP3A4, а дексаметазон (DEX) преимущественно метаболизируется посредством пути с участием CYP3A4. В рамках исследования измеряли концентрации DEX и кортизола до и после введения. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления анализ снижения уровней биологических маркеров предусмотрен для всех субъектов. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления анализ снижения уровней биологических маркеров не предусмотрен для субъектов, получающих лечение DEX.

[0198] Как показано на фиг. 2А и 2В, согласованные по времени изменения уровня АСТН у разных групп обработки, которые измеряли с 10 часов после полудня в предшествующие сутки до 8 часов до полудня на следующие сутки, проиллюстрированы у субъектов, не получавших дексаметазон. Объединенные значения в исходный момент времени (пунктир) и 2 линии (сплошные), представляющие две группы доз (дозы = 200 мг и дозы >200 мг) при использовании выраженного в процентах изменения относительно группы доз в исходный момент времени, представлены в виде выраженного в процентах изменения относительно объединенных значений в исходный момент времени. Фигуры разделены по группам с контролем заболевания: группа с плохим контролем заболевания с сильно повышенными уровнями АСТН и А4 и группа с хорошим контролем заболеванием с уровнями АСТН и А4, которые находятся вблизи нормальных диапазонов или ниже нормальных диапазонов. Каждая группа имеет повышенный уровень 17-ОНР.

[0199] В соответствии с фиг. 2А в группе с плохим контролем заболевания средние геометрические значения после 4 часов до полудня сильно повышены, достигая значений, больших чем 400 пг/мл или 6-кратно больших, чем верхняя граница нормы (ULN) (63,3 пг/мл). Лечение с помощью соединения 3 снижало величину повышения АСТН после 3 часов до полудня, демонстрируя улучшение профиля серийного измерения уровня гормона. В соответствии с фиг. 2В в группе с хорошим контролем заболевания профиль серийного измерения уровня гормона в исходный момент времени был ниже ULN в течение всего оцениваемого периода времени. Лечение с помощью соединения 3 обычно поддерживало профиль серийного измерения уровней гормона ниже ULN. Наблюдаемые изменения, вероятно, являются типичными для суточных колебаний в рамках одного субъекта.

[0200] Как показано на фиг. 3А и 3В, согласованные по времени изменения уровня 17-ОНР у разных групп обработки, которые измеряли с 10 часов после полудня в предшествующие сутки до 8 часов до полудня на следующие сутки, проиллюстрированы у субъектов, не получавших дексаметазон. Объединенные значения в исходный момент времени (пунктир) и 2 линии (сплошные), представляющие две группы доз (дозы = 200 мг и дозы >200 мг) при использовании выраженного в процентах изменения относительно группы доз в исходный момент времени, представлены в виде выраженного в процентах изменения относительно объединенных значений в исходный момент времени. Фигуры разделены по группам с контролем заболевания: группа с плохим контролем заболевания с сильно повышенными уровнями АСТН и А4 и группа с хорошим контролем заболеванием с уровнями АСТН и А4, которые находятся вблизи нормальных диапазонов или ниже нормальных диапазонов. В обеих группах уровень 17-ОНР повышен выше его целевого уровня (1200 нг/дл). Значение на оси Y отличается, у группы с плохим контролем заболевания превышая 8000 нг/дл на фиг. 3А, а группа с хорошим контролем заболевания находилась вблизи верхней границы примерно 3000 нг/дл на фиг. 3В. В обеих группах лечение с помощью соединения 3 снижало величину повышения уровня 17-ОНР после 3 часов до полудня, демонстрируя улучшение профиля серийного измерения уровня гормона.

[0201] Как показано на фиг. 4А и 4В, согласованные по времени изменения уровня А4 у разных групп обработки, которые измеряли с 6 часов до полудня до 8 часов до полудня в одни сутки у субъектов, не получавших дексаметазон. Объединенные значения в исходный момент времени (пунктир) и 2 линии (сплошные), представляющие две группы доз (дозы =200 мг и дозы >200 мг) при использовании выраженного в процентах изменения относительно группы доз в исходный момент времени, представлены в виде выраженного в процентах изменения относительно объединенных значений в исходный момент времени. Фигуры разделены по группам с контролем заболевания: группа с плохим контролем заболевания с сильно повышенными уровнями АСТН и А4 и группа с хорошим контролем заболеванием с уровнями АСТН и А4, которые находятся вблизи нормальных диапазонов или ниже нормальных диапазонов. Каждая группа имеет повышенный уровень 17-ОНР.

[0202] Как показано на фиг. 4А, профиль в исходный момент времени для группы с плохим контролем заболевания выше ULN с учетом смешанного гендерного фактора, составляющей примерно 212 нг/дл. Лечение с помощью соединения 3 улучшает профиль для А4 у субъектов в сторону ULN с учетом смешанного гендерного фактора, составляющей примерно 212 нг/дл. Как показано на фиг. 4В, профиль в исходный момент времени для группы с хорошим контролем заболевания значительно ниже ULN с учетом смешанного гендерного фактора, составляющей примерно 212 нг/дл. Лечение с помощью

соединения 3 было способно дополнительно снижать уровень А4 по сравнению с уровнем в исходный момент времени. Небольшие колебания относительно значения в исходный момент времени, вероятно, являются типичными для суточных колебаний у одного субъекта.

Пример 3. Клинические исследования фазы 2

[0203] Проводят исследование фазы 2, включающее до 52 недель исследования с лечением несколькими дозами соединения 3 и глюкокортикоида для лечения взрослых с классической САН. После скрининга с использованием критерия, раскрытого в настоящем документе, подходящих пациентов включают в продолжающееся до 52 недель лечения с последующим 4-недельным отмывочным периодом/периодом последующего наблюдения для оценки безопасности.

[0204] Популяция состоит из субъектов подгруппы один, примерно $n=30$ с дозой 200 мг и $n=30$ с плацебо. Каждый субъект получает соединение 3 или плацебо и глюкокортикоид ежедневно в течение периода до 24 недель в двойном слепом формате. Соединение 3 и глюкокортикоид вводят в виде пероральной суточной дозы. После периода в двойном слепом формате все субъекты будут получать немаскированное соединение 3 в количестве 200 мг. Пациенты самостоятельно принимают соединение 3 в течение периода до 52 недель. После продолжающегося минимум 2 недели одновременного лечения соединением 3 и глюкокортикоидом субъекты получают возможность снижать свои дозы глюкокортикоида. Снижение происходит с шагом 5 мг эквивалента гидрокортизона в течение периода 24 недель, причем субъекты могут достигать до 5 снижений дозы до конца исследования.

[0205] План исследования

- Тип исследования: интервенционный
- Основная цель: лечение
- Фаза исследования: Фаза 2
- Модель интервенционного исследования: двойное слепое (24 недели), открытое (28 недель)
- Распределение: равнозначная рандомизация
- Включение в исследование: До примерно 60 [$n=30$ на группу]

Конечные показатели

Основные конечные показатели:

1. Снижение дозы глюкокортикоида

Вторичные конечные показатели:

2. Оценить нормализацию соотношений для каждого ключевого гормона

3. Оценить воздействие снижений дозы глюкокортикоида на признаки и симптомы САН

4. Оценить воздействие снижений дозы глюкокортикоида на индекс общей токсичности глюкокортикоида.

Возможность включения

- Минимальный возраст: 18 лет
- Максимальный возраст: 65
- Пол: все
- На основании гендера: нет
- Принимаются здоровые добровольцы: нет
- Критерии: включение

Критерии

Критерии включения:

- Пациенты-мужчины и пациенты-женщины возрастом 18 лет или старше.
- Документально подтвержденный диагноз классической САН вследствие недостаточности 21-гидроксилазы
- Повышенные уровни А4 и АСТН, $<1,5$ -кратно выше верхней границы нормы при скрининге и в исходный момент времени
- Лечение согласно схеме со стабильным замещением глюкокортикоида в течение минимум 30 суток

Критерии исключения:

- Клинически значимое нестабильное состояние здоровья, болезнь или хроническое заболевание
- Клинически значимое психическое расстройство.
- Клинически значимые аномальные данные лабораторных анализов или исследования
- Двусторонняя адреналэктомия или недостаточность функции гипофиза в анамнезе
- Беременные или кормящие женщины
- Применение любого другого проходящего клинические испытания лекарственного препарата в течение 30 суток
- Неспособность к пониманию и выполнению процедур в исследовании, пониманию рисков и/или нежелание дать письменное информированное согласие.

[0206] Несмотря на то, что предпочтительные варианты осуществления настоящего изобретения были показаны и описаны в данном документе, специалисту в данной области техники будет очевидно, что такие варианты осуществления представлены только в качестве примера. Не предполагают, что настоящее изобретение ограничивается конкретными примерами, представленными в настоящем описании. Несмотря на то что настоящее изобретение было описано со ссылкой на вышеупомянутое описание, не подразумевается, что описания и иллюстрации вариантов осуществления в настоящем документе следует толковать в ограничивающем смысле. Специалистам в данной области техники встретятся многочисленные варианты, изменения и замены, не отступающие от настоящего изобретения. Более того, будет понятно, что все аспекты настоящего изобретения не ограничиваются конкретными изображениями, конфигурациями или относительными соотношениями, изложенными в настоящем документе, которые зависят от ряда условий и переменных факторов. Следует понимать, что различные альтернативы вариантам осуществления настоящего изобретения, описанным в данном документе, могут быть использованы при практическом осуществлении настоящего изобретения. Таким образом, предполагают, что настоящее изобретение также будет охватывать любые такие альтернативы, модификации, варианты или эквиваленты. Предполагается, что следующими пунктами формулы изобретения определяется объем настоящего изобретения, и что ими охватываются способы и структуры в пределах объема этих пунктов формулы, а также их эквиваленты.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения врожденной гиперплазии надпочечников (САН), предусматривающий введение субъекту стероида или его фармацевтически приемлемой соли и антагониста кортикотропин-рилизинг-фактора 1 типа (CRF_1) или его фармацевтически приемлемой соли, причем, если указанный субъект имеет уровень по меньшей мере одного стероидного гормона, который является меньшим, чем значение, двукратно превышающее верхнюю границу референтного диапазона для уровня указанного по меньшей мере одного стероидного гормона, дозу указанного стероида или его фармацевтически приемлемой соли снижают по сравнению с дозой указанного стероида или его фармацевтически приемлемой соли, вводимой пациенту с САН, который не получает указанный антагонист CRF_1 или его фармацевтически приемлемую соль.

2. Способ по п. 1, причем указанный субъект имеет уровень второго и отличающегося стероидного гормона, который является меньшим, чем значение, двукратно превышающее верхнюю границу референтного диапазона для уровня указанного второго и отличающегося стероидного гормона.

3. Способ по п. 0 или п. 2, причем указанный стероидный гормон является выбранным из группы, состоящей из адренокортикотропного гормона (АСТН), андростендиона (А4), 17-гидроксипрогестерона (17-ОНР), дезоксикортикостерона, 11-дезоксикортизола, кортизола, кортикостерона, альдостерона, прегненолона, 17 α -гидроксипрегненолона, прогестерона, дегидроэпиандростерона, андростендиола, тестостерона, дигидротестостерона, эстрона, эстрадиола и эстриола.

4. Способ по одному из пп. 1-3, причем указанный субъект имеет уровень 17-ОНР, который является меньшим, чем значение, двукратно превышающее верхнюю границу референтного диапазона для 17-ОНР, и уровень АСТН, который является меньшим, чем значение, двукратно превышающее верхнюю границу референтного диапазона для АСТН.

5. Способ по одному из пп. 1-3, причем указанный субъект имеет уровень 17-ОНР, который является меньшим, чем значение, двукратно превышающее верхнюю границу референтного диапазона для 17-ОНР, и уровень А4, который является меньшим, чем значение, двукратно превышающее верхнюю границу референтного диапазона для А4.

6. Способ по одному из пп. 1-3, причем указанный субъект имеет уровень А4, который является меньшим, чем значение, двукратно превышающее верхнюю границу референтного диапазона для А4, и уровень АСТН, который является меньшим, чем значение, двукратно превышающее верхнюю границу референтного диапазона для АСТН.

референтного диапазона для А4, и уровень АСТН, который является меньшим, чем значение, 1,25-кратно превышающее верхнюю границу референтного диапазона для АСТН.

16. Способ по одному из пп. 1-3, причем указанный субъект имеет уровень 17-ОНР, который является меньшим, чем значение, однократно превышающее верхнюю границу референтного диапазона для 17-ОНР, и уровень АСТН, который является меньшим, чем значение, однократно превышающее верхнюю границу референтного диапазона для АСТН.

17. Способ по одному из пп. 1-3, причем указанный субъект имеет уровень 17-ОНР, который является меньшим, чем значение, однократно превышающее верхнюю границу референтного диапазона для 17-ОНР, и уровень А4, который является меньшим, чем значение, однократно превышающее верхнюю границу референтного диапазона для А4.

18. Способ по одному из пп. 1-3, причем указанный субъект имеет уровень А4, который является меньшим, чем значение, однократно превышающее верхнюю границу референтного диапазона для А4, и уровень АСТН, который является меньшим, чем значение, однократно превышающее верхнюю границу референтного диапазона для АСТН.

19. Способ по любому из пп. 1-18, дополнительно предусматривающий снижение указанной дозы указанного стероида или его фармацевтически приемлемой соли с шагом 5 мг.

20. Способ лечения врожденной гиперплазии надпочечников (САН), предусматривающий введение субъекту стероида или его фармацевтически приемлемой соли и антагониста кортикотропин-рилизинг-фактора 1 типа (CRF₁) или его фармацевтически приемлемой соли, причем, если указанный субъект имеет уровень по меньшей мере одного стероидного гормона, который является большим, чем верхняя граница референтного диапазона для уровня указанного по меньшей мере одного стероидного гормона, дозу указанного стероида или его фармацевтически приемлемой соли не снижают по сравнению с дозой указанного стероида или его фармацевтически приемлемой соли, вводимой пациенту с САН, который не получает указанный антагонист CRF₁ или его фармацевтически приемлемую соль.

21. Способ по п. 20, причем указанный субъект имеет уровень указанного по меньшей мере одного стероидного гормона, который является большим, чем значение, двукратно превышающее верхнюю границу референтного диапазона для уровня указанного по меньшей мере одного стероидного гормона.

22. Способ по п. 20, причем указанный субъект имеет уровень указанного по меньшей мере одного стероидного гормона, который является большим, чем значение, 1,75-кратно превышающее верхнюю границу референтного диапазона для уровня указанного по меньшей мере одного стероидного гормона.

23. Способ по п. 20, причем указанный субъект имеет уровень указанного по меньшей мере одного стероидного гормона, который является большим, чем значение, 1,5-кратно превышающее верхнюю границу референтного диапазона для уровня указанного по меньшей мере одного стероидного гормона.

24. Способ по п. 20, причем указанный субъект имеет уровень указанного по меньшей мере одного стероидного гормона, который является большим, чем значение, 1,25-кратно превышающее верхнюю границу референтного диапазона для уровня указанного по меньшей мере одного стероидного гормона.

25. Способ по п. 20, причем указанный стероидный гормон является выбранным из группы, состоящей из адренокортикотропного гормона (АСТН), андростендиона (А4), 17-гидроксипрогестерона (17-ОНР), дезоксикортикостерона, 11-дезоксикортизола, кортизола, кортикостерона, альдостерона, прегненолона, 17 α -гидроксиpregненолона, прогестерона, дегидроэпиандростерона, андростендиола, тестостерона, дигидротестостерона, эстрона, эстрадиола и эстриола.

26. Способ по любому из пп. 20-25, дополнительно предусматривающий сохранение указанной дозы указанного стероида или его фармацевтически приемлемой соли до тех пор, пока указанные уровни по меньшей мере двух стероидных гормонов не станут меньшими, чем значение, 2-кратно превышающее указанную верхнюю границу указанных референтных диапазонов для указанных двух стероидных гормонов, соответственно.

27. Способ по любому из пп. 20-25, дополнительно предусматривающий снижение указанной дозы указанного стероида или его фармацевтически приемлемой соли с шагом 5 мг, если указанные уровни по меньшей мере двух стероидных гормонов являются меньшими, чем значение, 2-кратно превышающее указанную верхнюю границу указанных референтных диапазонов для указанных двух стероидных гормонов, соответственно.

28. Способ по п. 27, причем указанные по меньшей мере два стероидных гормона представляют собой 17-ОНР и АСТН.

29. Способ по п. 27, причем указанный по меньшей мере два стероидных гормона представляют собой 17-ОНР и А4.

30. Способ по п. 27, причем указанные по меньшей мере два стероидных гормона представляют собой А4 и АСТН.

31. Способ по любому из пп. 1-30, причем указанный референтный диапазон для уровня АСТН или А4 у указанного субъекта обусловлен фактором, выбранным из группы, состоящей из возраста, пола, менопаузального статуса, лабораторных условий, времени суток и их комбинаций.

32. Способ по любому из пп. 1-30, причем указанный уровень АСТН или А4 2-кратно, 1,5-кратно, 1,25-кратно или 1-кратно превышает указанную верхнюю границу указанного диапазона нормальных значений для уровня АСТН или А4 у указанного субъекта.

33. Способ по любому из пп. 1-30, причем указанное количество указанного стероида или его фармацевтически приемлемой соли включает диапазон от приблизительно 10 мг до приблизительно 80 мг эквивалентов гидрокортизона, причем указанный стероид или его фармацевтически приемлемую соль вводят ежедневно.

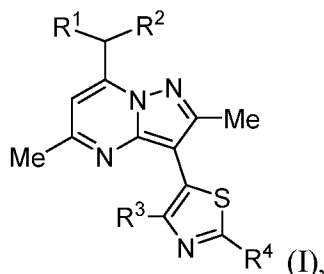
34. Способ по любому из пп. 1-30, причем указанное количество указанного антагониста CRF_1 или его фармацевтически приемлемой соли включает диапазон от приблизительно 10 мг до приблизительно 200 мг, причем указанный антагонист CRF_1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят ежедневно.

35. Способ по любому из пп. 1-34, причем указанный субъект получает лечение в течение периода от приблизительно 4 недель до приблизительно 36 недель.

36. Способ по любому из пп. 1-34, причем после того как указанный субъект получает лечение в течение периода от приблизительно 4 недель до приблизительно 36 недель, указанного субъекта подвергают повторному исследованию для определения того, следует ли назначать отличающийся способ лечения САН.

37. Способ по любому из пп. 1-36, причем указанный антагонист CRF_1 или его фармацевтически приемлемая соль являются выбранными из группы, состоящей из: анталаармина гидрохлорида, Pfizer CP 154526, CP 376395 гидрохлорида, NBI 27914 гидрохлорида, NBI 35965 гидрохлорида, NGD 98-2 гидрохлорида, пексацерфонта, R 121919 гидрохлорида, SN003.

38. Способ по любому из пп. 1-37, причем указанный антагонист CRF_1 представляет собой соединение с формулой (I):



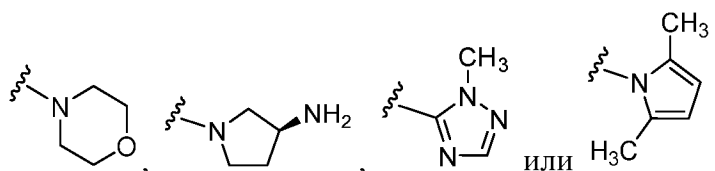
или его фармацевтически приемлемую соль, причем:

R^1 и R^2 независимо представляет собой этил или н-пропил;

R^3 представляет собой водород, Cl, Br, метил, трифторметил или метокси; и

R^4 представляет собой водород, Br, $R^a R^b N-$, метоксиметил, н-бутил, ацетиамидо,

пиридин-4-ил, морфолин-4-ил,



и

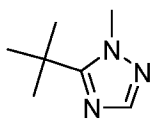
R^a и R^b независимо представляют собой водород, C_1 - C_3 алкил, $H_2NCH_2CH_2-$, $(CH_3)_3COC(O)NHCH_2CH_2-$ или $CH_3CH_2CH_2NHCH_2CH_2-$.

39. Способ по п. 38, причем R^3 представляет собой Cl, Br, метил или трифторметил.

40. Способ по п. 38 или п. 39, причем R^3 представляет собой Cl, Br или метил.

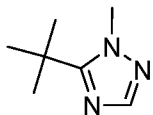
41. Способ по любому из пп. 38-40, причем R^4 представляет собой Br, $R^a R^b N-$,

пиридин-4-ил, морфолин-4-ил или



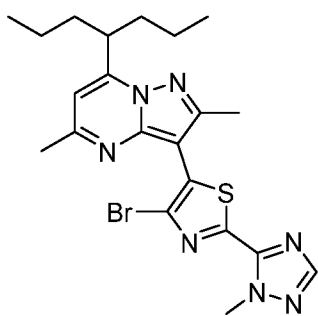
42. Способ по любому из пп. 38-40, причем R^4 представляет собой морфолин-4-ил

или



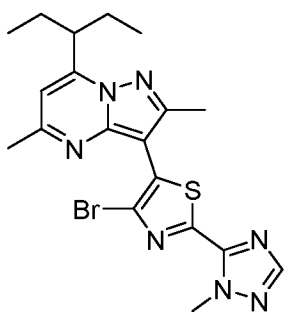
43. Способ по любому из пп. 38-40, причем R^4 представляет собой водород, Br, $R^a R^b N-$, и R^a и R^b независимо представляют собой C_1 - C_3 алкил.

44. Способ по п. 38, причем соединение представляет собой



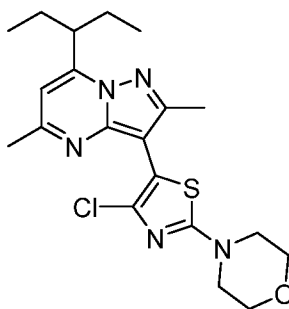
или его фармацевтически приемлемую соль.

45. Способ по п. 38, причем соединение представляет собой



или его фармацевтически приемлемую соль.

46. Способ по п. 38, причем соединение представляет собой



или его фармацевтически приемлемую соль.

47. Способ по любому из пп. 1-46, причем антагонист CRF₁ или фармацевтически приемлемую соль вводят субъекту в дозе, составляющей общую суточную дозу от приблизительно 50 мг до приблизительно 200 мг.

48. Способ по любому из пп. 1-46, причем антагонист CRF₁ или фармацевтически приемлемую соль вводят субъекту в дозе, составляющей общую суточную дозу приблизительно 200 мг.

49. Способ по любому из пп. 1-46, причем антагонист CRF₁ или фармацевтически приемлемую соль вводят субъекту в дозе, составляющей общую суточную дозу приблизительно 150 мг.

50. Способ по любому из пп. 1-46, причем антагонист CRF₁ или фармацевтически приемлемую соль вводят субъекту в дозе, составляющей общую суточную дозу приблизительно 100 мг.

51. Способ по любому из пп. 1-46, причем антагонист CRF₁ или фармацевтически приемлемую соль вводят субъекту в дозе, составляющей общую суточную дозу приблизительно 75 мг.

52. Способ по любому из пп. 1-46, причем антагонист CRF₁ или фармацевтически приемлемую соль вводят субъекту в дозе, составляющей общую суточную дозу приблизительно 50 мг.

53. Способ по любому из пп. 1-46, причем антагонист CRF₁ или фармацевтически приемлемая соль вводят субъекту в дозе, составляющей общую суточную дозу приблизительно 25 мг.

54. Способ по любому из пп. 1-46, причем антагонист CRF₁ или фармацевтически приемлемая соль присутствуют в форме микрочастиц.

55. Способ по п. 54, причем средний размер микрочастиц составляет от приблизительно 1 мкм до приблизительно 20 мкм.

56. Способ по п. 54, причем средний размер микрочастиц составляет от приблизительно 5 мкм до приблизительно 15 мкм.

57. Способ по п. 54, причем средний размер микрочастиц составляет менее чем приблизительно 10 мкм.

58. Способ по любому из пп. 1-56, причем антагонист CRF_1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят в виде фармацевтической композиции.

59. Способ по любому из пп. 1-56, причем стероид или его фармацевтически приемлемую соль вводят в виде фармацевтической композиции.

60. Способ по п. 58 или п. 59, причем фармацевтическая композиция присутствует в форме капсулы или таблетки.

61. Способ по п. 60, причем капсула представляет собой твердую желатиновую капсулу.

62. Способ по п. 60, причем капсула представляет собой мягкую желатиновую капсулу.

63. Способ по любому из пп. 60-62, причем капсулу образуют с применением материалов, выбранных из группы, состоящей из натурального желатина, синтетического желатина, пектина, казеина, коллагена, белка, модифицированного крахмала, поливинилпирролидона, акриловых полимеров, производных целлюлозы и любых их комбинаций.

64. Способ по любому из пп. 58-63, причем фармацевтическая композиция не содержит дополнительные вспомогательные вещества.

65. Способ по любому из пп. 58-63, причем фармацевтическая композиция дополнительно содержит одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

66. Способ по п. 60, причем фармацевтическая композиция присутствует в форме таблетки.

67. Способ по п. 66, причем фармацевтическая композиция дополнительно содержит одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

68. Способ по любому из пп. 1-66, причем стероид или его фармацевтически приемлемая соль представляют собой глюкокортикоид или его фармацевтически приемлемую соль.

69. Способ по п. 68, причем глюкокортикоид или его фармацевтически приемлемая соль представляют собой преднизон, кортизон, преднизолон, триамцинолон, метилпреднизолон, бетаметазон, дексаметазон, гидрокортизон или их фармацевтически приемлемую соль.

70. Способ по любому из пп. 1-69, причем уровни стероидных гормонов у субъекта определяют в биологическом образце от субъекта.

71. Способ по п. 70, причем биологический образец является выбранным из группы крови, фракций крови, плазмы крови, сыворотки крови и слюны.

72. Способ по п. 70, причем биологический образец получают неинвазивно.

73. Способ по любому из пп. 1-72, причем указанного субъекта подвергают исследованию утром.

74. Способ по любому из пп. 1-72, причем указанного субъекта подвергают исследованию для определения утренних уровней A4 и АСТН.

75. Способ по любому из пп. 1-72, причем субъект представляет собой пациента-ребенка.

76. Способ по любому из пп. 1-72, причем субъект имеет возраст от приблизительно 0 лет до приблизительно 18 лет.

77. Способ по любому из пп. 1-72, причем субъект представляет собой взрослого пациента.

78. Способ по любому из пп. 1-77, причем стероид и антагонист CRF₁ вводят одновременно.

79. Способ по любому из пп. 1-77, причем стероид и антагонист CRF₁ вводят в одной фармацевтической композиции.

80. Способ по любому из пп. 1-77, причем стероид и антагонист CRF₁ вводят одновременно в отдельных фармацевтических композициях.

81. Способ по любому из пп. 1-77, причем стероид и антагонист CRF₁ вводят последовательно.

82. Способ по п. 81, причем стероид и антагонист CRF₁ вводят последовательно в течение 24 часов.

83. Способ по п. 81, причем стероид и антагонист CRF₁ вводят последовательно в течение 8 часов.

84. Способ по п. 81, причем стероид и антагонист CRF₁ вводят последовательно в течение 2 часов.

85. Способ по п. 81, причем стероид и антагонист CRF₁ вводят последовательно в течение 10 минут.

86. Способ по любому из пп. 1-85, причем САН представляет собой классическую САН.

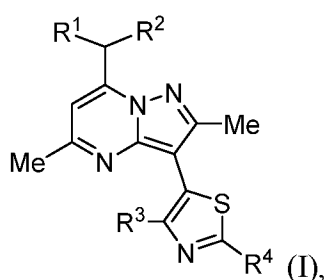
87. Способ по любому из пп. 1-85, причем САН представляет собой неклассическую САН.

88. Композиция, содержащая стероид или его фармацевтически приемлемую соль и антагонист кортикотропин-рилизинг-фактора 1 типа (CRF₁) или его фармацевтически

приемлемую соль, причем указанный антагонист CRF_1 или его фармацевтически приемлемая соль являются выбранными из группы, состоящей из: антальармина гидрохлорида, Pfizer CP 154526, CP 376395 гидрохлорида, NBI 27914 гидрохлорида, NBI 35965 гидрохлорида, NGD 98-2 гидрохлорида, пексацерфонта, R 121919 гидрохлорида, SN003.

89. Композиция по п. 88, причем указанный стероид или его фармацевтически приемлемая соль представляют собой экзогенные глюкокортикоиды (GC) или их фармацевтически приемлемую соль.

90. Композиция по п. 88 или п. 89, причем указанный антагонист CRF_1 представляет собой соединение с формулой (I):

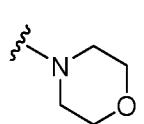
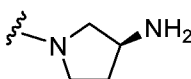
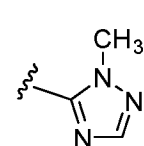
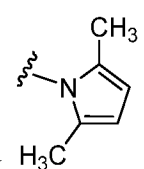


или его фармацевтически приемлемую соль, причем:

R^1 и R^2 независимо представляет собой этил или н-пропил;

R^3 представляет собой водород, Cl, Br, метил, трифторметил или метокси; и

R^4 представляет собой водород, Br, $R^a R^b N-$, метоксиметил, н-бутил, ацетиамидо,

пиридин-4-ил, морфолин-4-ил, , ,  или  ;

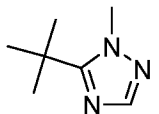
и

R^a и R^b независимо представляют собой водород, C_1 - C_3 алкил, $H_2NCH_2CH_2-$, $(CH_3)_3COC(O)NHCH_2CH_2-$ или $CH_3CH_2CH_2NHCH_2CH_2-$.

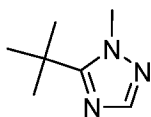
91. Композиция по п. 90, причем R^3 представляет собой Cl, Br, метил или трифторметил.

92. Композиция по п. 90 или п. 91, причем R^3 представляет собой Cl, Br или метил.

93. Композиция по любому из пп. 90-92, причем R^4 представляет собой Br, $R^a R^b N-$,

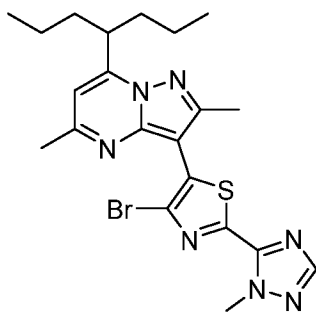
пиридин-4-ил, морфолин-4-ил или .

94. Композиция по любому из пп. 90-92, причем R^4 представляет собой морфолин-4-ил или



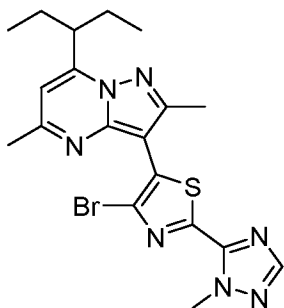
95. Композиция по любому из пп. 90-92, причем R^4 представляет собой водород, Br, $R^a R^b N-$, и R^a и R^b независимо представляют собой C_1 - C_3 алкил.

96. Композиция по п. 90, причем соединение представляет собой



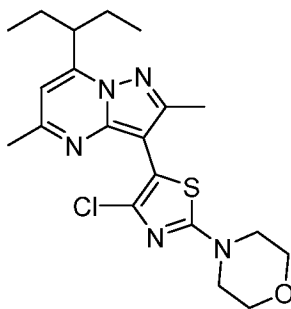
или его фармацевтически приемлемую соль.

97. Композиция по п. 90, причем соединение представляет собой



или его фармацевтически приемлемую соль.

98. Композиция по п. 90, причем соединение представляет собой



или его фармацевтически приемлемую соль.

99. Композиция по любому из пп. 90-98, причем антагонист CRF_1 или фармацевтически приемлемая соль вводится субъекту в дозе, составляющей общую суточную дозу от приблизительно 50 мг до приблизительно 200 мг.

100. Композиция по любому из пп. 90-98, причем антагонист CRF_1 или фармацевтически приемлемая соль вводится субъекту в дозе, составляющей общую суточную дозу приблизительно 200 мг.

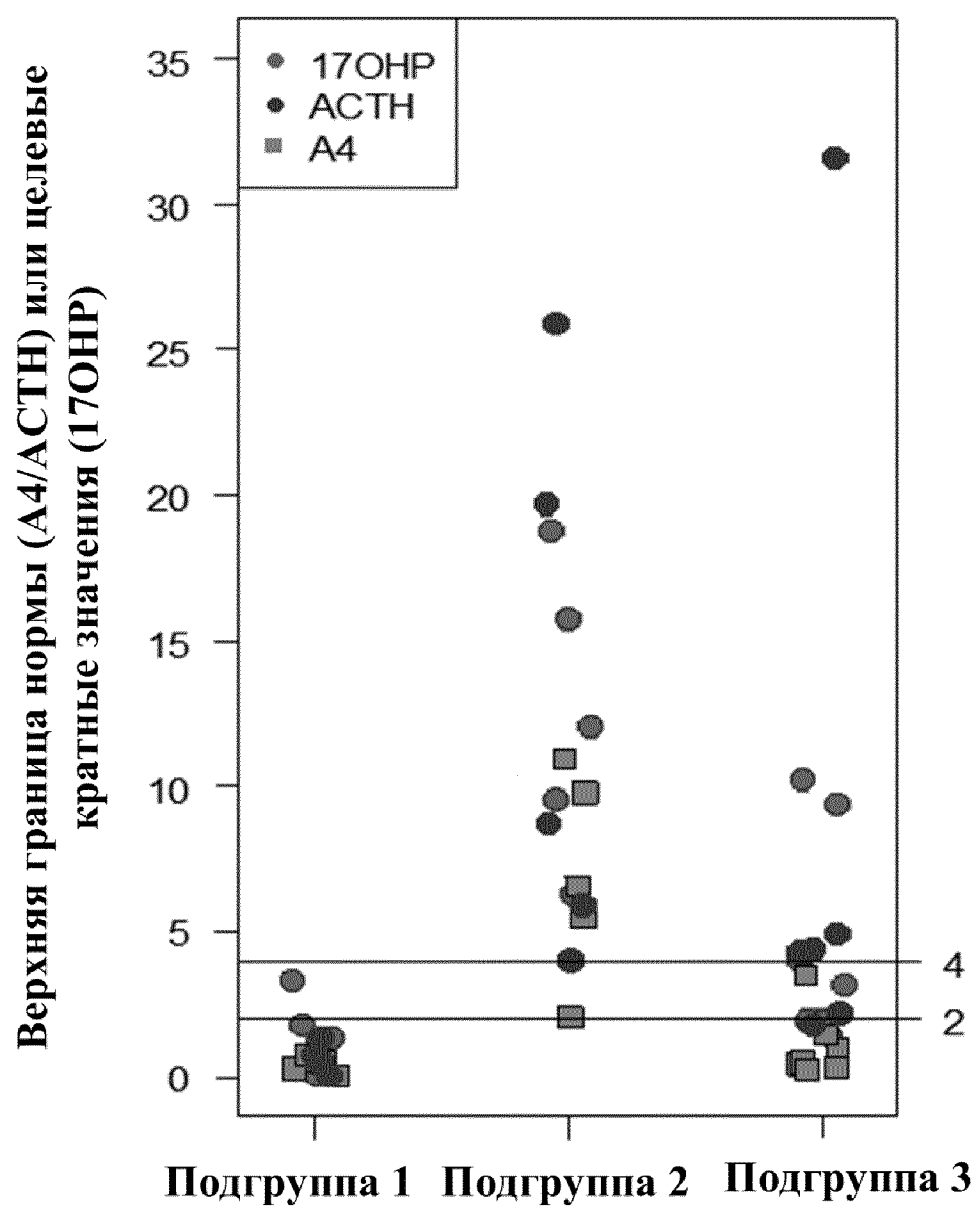
101. Композиция по любому из пп. 90-98, причем антагонист CRF_1 или фармацевтически приемлемая соль вводится субъекту в дозе, составляющей общую суточную дозу приблизительно 150 мг.

102. Композиция по любому из пп. 90-98, причем антагонист CRF_1 или фармацевтически приемлемая соль вводится субъекту в дозе, составляющей общую суточную дозу приблизительно 100 мг.

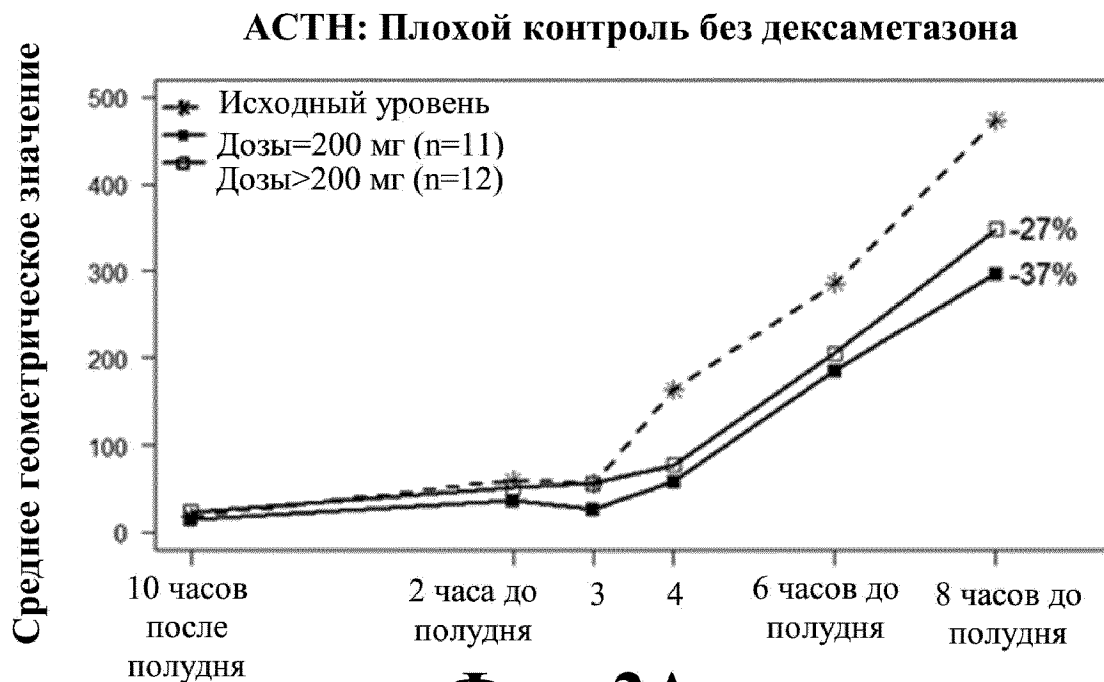
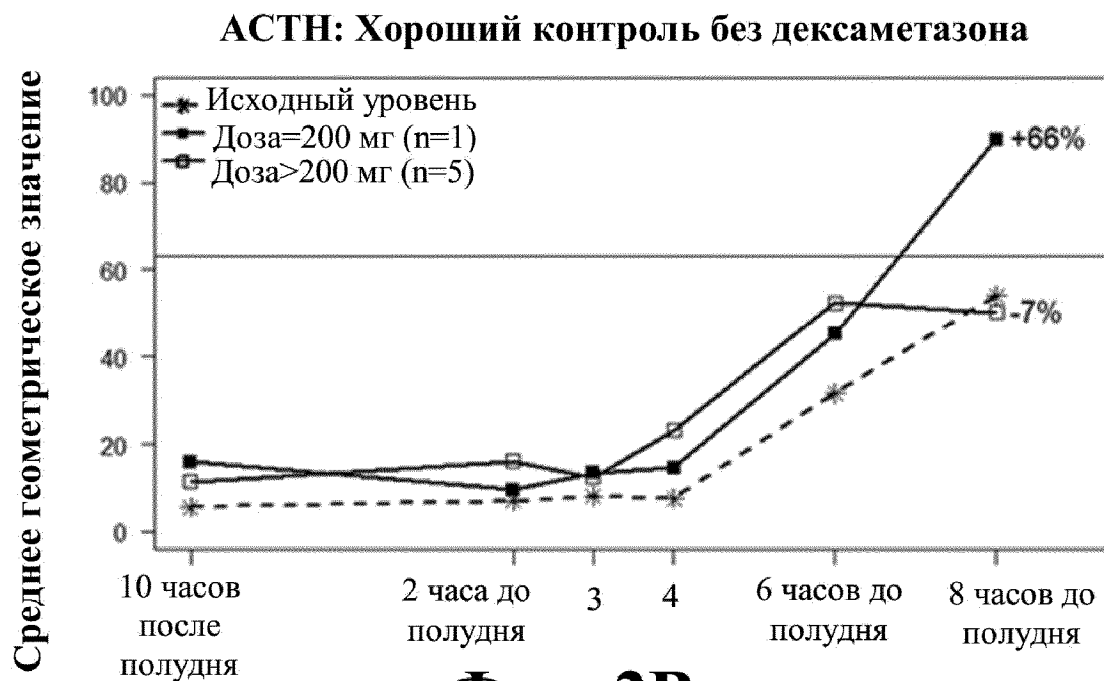
103. Композиция по любому из пп. 90-98, причем антагонист CRF_1 или фармацевтически приемлемая соль вводится субъекту в дозе, составляющей общую суточную дозу приблизительно 75 мг.

104. Композиция по любому из пп. 90-98, причем антагонист CRF_1 или фармацевтически приемлемая соль вводится субъекту в дозе, составляющей общую суточную дозу приблизительно 50 мг.

105. Композиция по любому из пп. 90-98, причем антагонист CRF_1 или фармацевтически приемлемая соль вводится субъекту в дозе, составляющей общую суточную дозу приблизительно 25 мг.

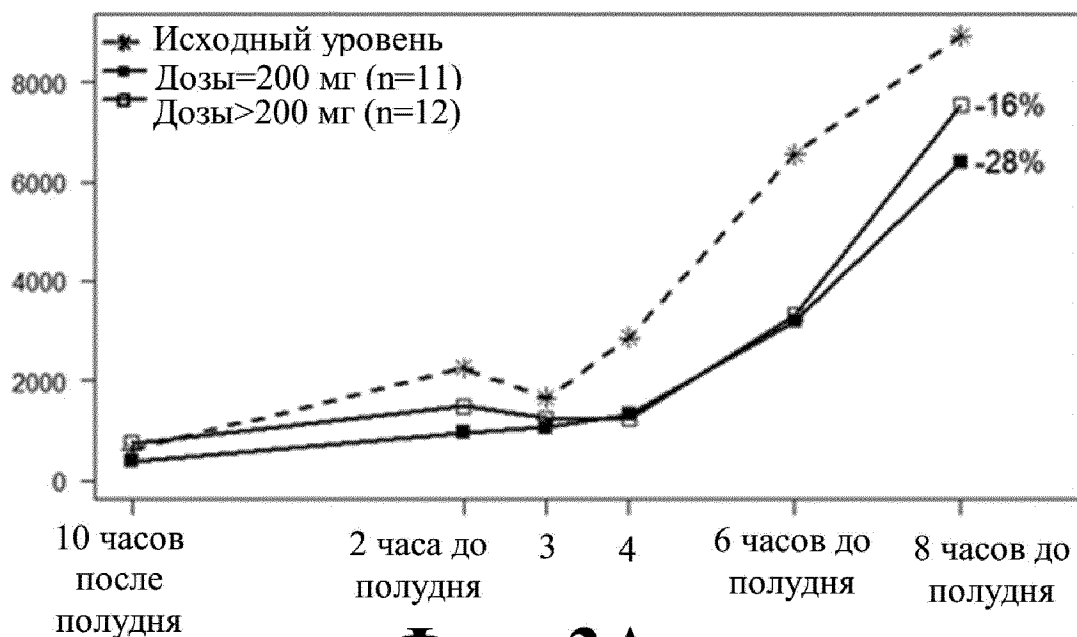


Фиг. 1

**Фиг. 2А****Фиг. 2В**

17-ОНР: Плохой контроль без дексаметазона

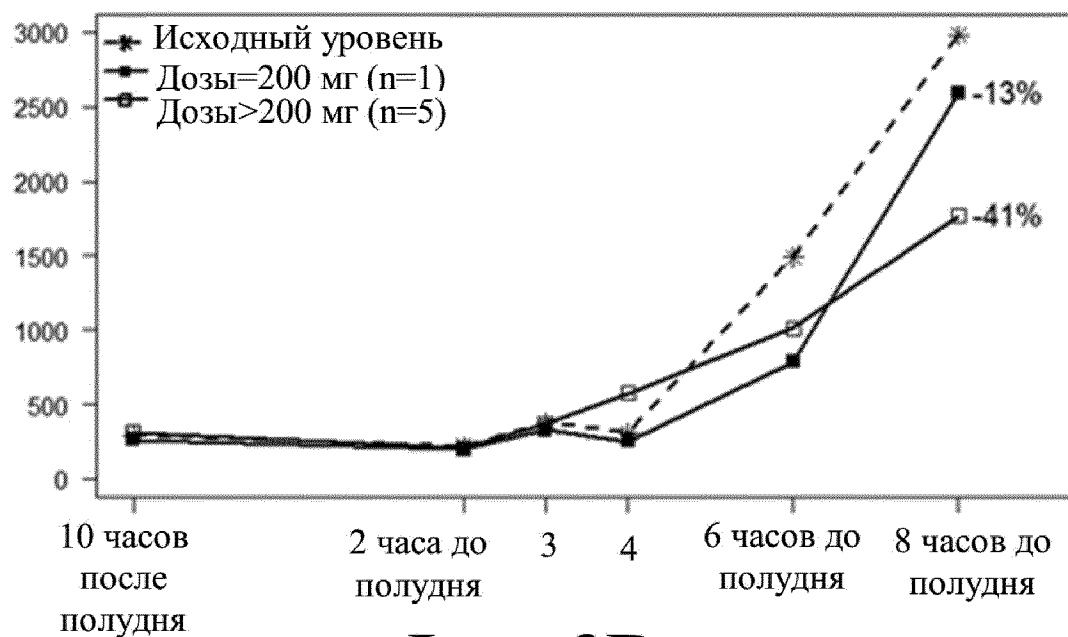
Среднее геометрическое значение



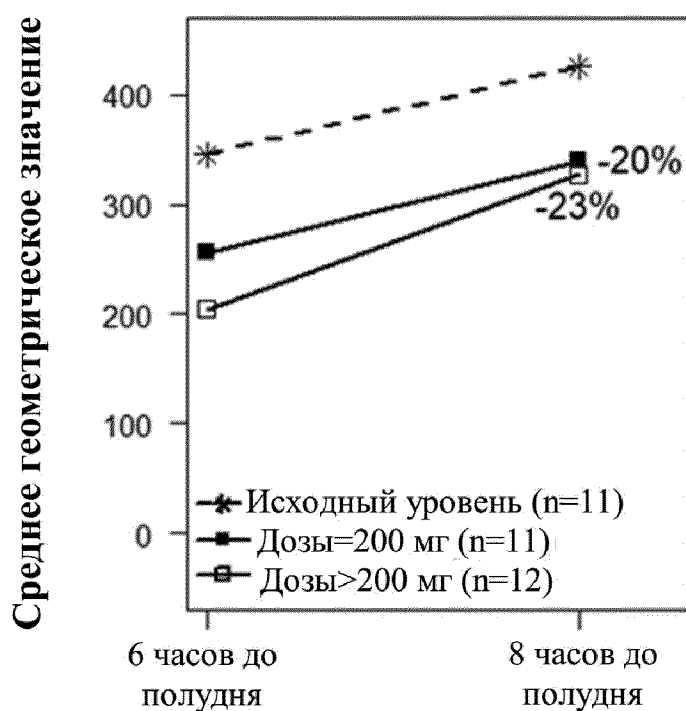
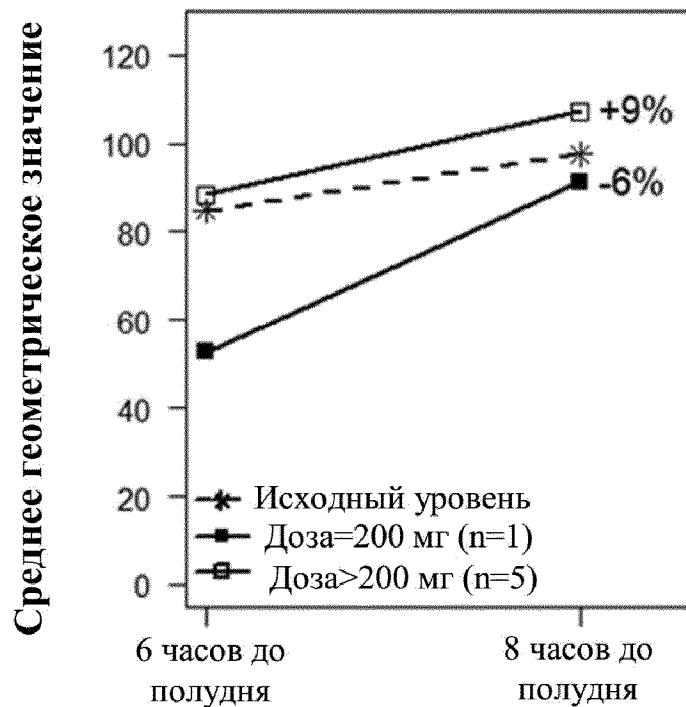
Фиг. 3А

17-ОНР: Хороший контроль без дексаметазона

Среднее геометрическое значение



Фиг. 3В

А4: Плохой контроль без дексаметазона**Фиг. 4А****А4: Хороший контроль без дексаметазона****Фиг. 4В**