

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202390012** (13) **A1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**(43) Дата публикации заявки
2023.04.10(22) Дата подачи заявки
2021.06.09(51) Int. Cl. *A61K 31/426* (2006.01)
A61K 31/573 (2006.01)
A61P 5/38 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)(54) **АНТАГОНИСТ РЕЦЕПТОРА CRF1 ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВРОЖДЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ
НАДПОЧЕЧНИКОВ**(31) **FR2006039**(32) **2020.06.10**(33) **FR**(86) **PCT/US2021/036668**(87) **WO 2021/252669 2021.12.16**(71) Заявитель:
**НЬЮРОКРАЙН БАЙОСАЙЕНСИЗ,
ИНК. (US); САНОФИ (FR)**

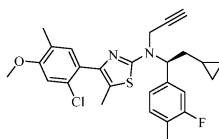
(72) Изобретатель:

**Фарбер Роберт Х., Чан Джин Л.,
Робертс Эйри, Катлер, Джр Гордон Б.,
Наканиши Арлин (US), Шарлье
Анн (FR), Лёвен Гордон Рафаэль,
Чжан Сяопин, Гири Нагдип, Стирн
Скотт, Сэйерс Брайан, Тейлор Грэм,
Коста Кристина Мари, Паркс Стейси,
Викери Энтони Д., Даунинг Кристи М.
(US), Айоха Кингсли, Нгвеня-Джоунс
Айянда, Мехтон Гурвиндер (GB)**

(74) Представитель:

**Гизатуллина Е.М., Угрюмов В.М.,
Строкова О.В., Гизатуллин Ш.Ф.,
Костюшенкова М.Ю., Джермакян Р.В.
(RU)**

(57) Изобретение относится к способам, относящимся к лечению врожденной гиперплазии надпочечников у субъекта, нуждающегося в этом, предусматривающим введение субъекту соединения формулы (I)



или его фармацевтически приемлемой соли.

A1**202390012****202390012****A1**

АНТАГОНИСТ РЕЦЕПТОРА CRF1 ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВРОЖДЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ НАДПОЧЕЧНИКОВ

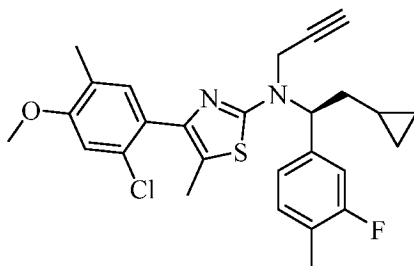
ОПИСАНИЕ

Область техники настоящего изобретения

Настоящее изобретение относится к 4-(2-хлор-4-метокси-5-метилфенил)-N-[(1S)-2-циклопропил-1-(3-фтор-4-метилфенил)этил]-5-метил-N-проп-2-инил-1,3-тиазол-2-амину или его фармацевтически приемлемой соли (т.е., соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, также упоминаемому в настоящем документе как кринецерфонт) для лечения врожденной гиперплазии надпочечников (САН).

Предшествующий уровень техники настоящего изобретения

Соединение формулы (I)



(I),

4-(2-хлор-4-метокси-5-метилфенил)-N-[(1S)-2-циклопропил-1-(3-фтор-4-метилфенил)этил]-5-метил-N-проп-2-инил-1,3-тиазол-2-амин представляет собой селективный антагонист рецептора рилизинг-фактора 1 кортикотропина (CRF1), который разрабатывают для лечения врожденной гиперплазии надпочечников, связанной с высоким уровнем адренокортикотропина и стероидной недостаточностью надпочечников. Соединение формулы (I) может быть получено в соответствии со способами, описанными в патентах США № 6586456 и 8314249, каждый из которых включен в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Одним из клинических проявлений отсутствия кортизола, возникающего при врожденной гиперплазии надпочечников (САН), является отсутствие ингибирования по принципу обратной связи секреции гипоталамическим адренокортикотропного гормона (АСТН). Повышенные уровни АСТН вызывают гиперплазию надпочечников, а блокирование фермента вызывает параллельное включение стероидов-предшественников кортизола по альтернативным путям. В частности, параллельное включение андрогенов приводит к вирилизации и другим осложнениям развития у женщин, а повышенные уровни АСТН

связаны с образованием опухолей яичек в надпочечниках у мужчин. Кроме того, поскольку тот же фермент (21-гидроксилаза) используется в пути биосинтеза минералокортикоидов, некоторые из этих пациентов страдают дефицитом альдостерона, который может привести к обезвоживанию и смерти из-за потери солей.

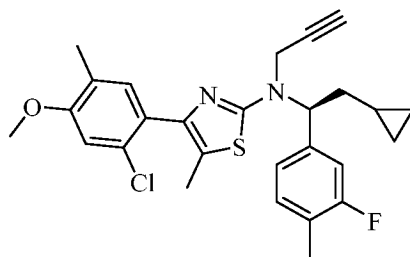
В то время как выживаемость должным образом обеспечивается стратегиями заместительной терапии стероидами, основанными на физиологических дозах глюкокортикоидов (например, гидрокортизона) и минералокортикоидов (например, флудрокортизона), эти дозы часто недостаточны для подавления сверхпродукции АСТН, прогестагенов и андрогенов (например, 17-гидроксипрогестерона [17-ОНР], андростендиона и тестостерона). Неконтролируемые симптомы избытка андрогенов действительно оказывают существенное влияние на повседневное функционирование и развитие этих пациентов. Дозы глюкокортикоидов, необходимые для лечения избытка андрогенов, обычно значительно превышают нормальные физиологические дозы, используемые только для замещения кортизола (как у пациентов с болезнью Аддисона). Это повышенное воздействие глюкокортикоидов может привести к ятрогенному синдрому Кушинга, увеличению факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, непереносимости глюкозы и снижению минеральной плотности костей у пациентов с САН (Elnecave et al., *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2008 Dec, 21(12):1155-62, King et al., *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Mar, 91(3):865-9, Migeon and Wisniewski, *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2001 Mar, 30(1):193-206).

Кортикотропин-рилизинг фактор представляет собой гипоталамический гормон, высвобождаемый непосредственно в гипофизарную портальную сосудистую систему и воздействующий на специфические рецепторы CRF₁ на кортикотропах в передней доле гипофиза, чтобы стимулировать высвобождение АСТН. Было показано, что блокада этих рецепторов снижает высвобождение АСТН как у животных, так и у людей. Следовательно, соединения, которые блокируют рецепторы CRF₁, обладают потенциалом прямого ингибирования избыточного высвобождения АСТН, которое происходит при САН, и тем самым позволяют нормализовать продукцию андрогенов при использовании более низких, более физиологических доз гидрокортизона. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль могут обеспечить важный терапевтический подход к лечению пациентов с САН.

Краткое раскрытие настоящего изобретения

Настоящее изобретение относится к соединениям, фармацевтическим композициям и способам, связанным с лечением врожденной гиперплазии надпочечников у субъекта.

Настоящее изобретение относится к соединению формулы (I):



(I),

или его фармацевтически приемлемой соли

для применения в способе лечения врожденной гиперплазии надпочечников у субъекта,

где соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят при частоте не менее два раза в день, и

где количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли при первом введении меньше количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли при втором и любых последующих введениях.

Настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли для применения в способе лечения врожденной гиперплазии надпочечников у субъекта,

где соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят при частоте не менее два раза в день, и

где количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, вводимое ежедневно, составляет более 200 мг на основе массы свободного основания.

Настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли для применения в способе снижения тяжести одного или нескольких симптомов, выбранных из гирсутизма, преждевременного полового созревания, расстройств детородной функции, акне и нарушения роста у субъекта, страдающего классической врожденной гиперплазией надпочечников,

где соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят при частоте не менее два раза в день, и

где количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли при первом введении меньше количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли при втором и любых последующих введениях.

Настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли для применения в способе снижения уровня одного или нескольких биомаркеров врожденной гиперплазии надпочечников у субъекта,

страдающего врожденной гиперплазией надпочечников,

где соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят при частоте не менее два раза в день, и

где количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли при первом введении меньше количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли при втором и любых последующих введениях.

Настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли для применения в способе снижения дозы кортикостероида, вводимой субъекту, страдающему врожденной гиперплазией надпочечников, для контроля врожденной гиперплазии надпочечников,

где соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят при частоте не менее два раза в день, и

где количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли при первом введении меньше количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли при втором и любых последующих введениях.

Настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли для применения в способе снижения тяжести одного или нескольких побочных эффектов лечения глюкокортикоидом у субъекта, страдающего врожденной гиперплазией надпочечников,

где соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят при частоте не менее два раза в день,

где количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли при первом введении меньше количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли при втором и любых последующих введениях, и

где побочный эффект выбран из остеопороза, аваскулярного некроза костей, миопатии, гипергликемии, сахарного диабета, дислипидемии, набора массы тела, болезни Кушинга, кушингоидных признаков, подавления роста, угнетения функции надпочечников, гастрита, язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, желудочно-кишечного кровотечения, висцеральной перфорации, жировой дегенерации печени, панкреатита, гипертензии, коронарной болезни сердца, ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности, дерматопороза, атрофии кожи, экхимоза, пурпуры, эрозии, стрий, заживления раны вторичным натяжением, легкого травмирования, акне, гирсутизма, выпадения волос, смены настроения, депрессивного синдрома, эйфории, лабильности настроения, раздражимости, акатизии, нервозности, когнитивного нарушения, психотического расстройства, деменции, делириозного синдрома, катаракты, глаукомы, птоза, мидриаза, оппортунистических

глазных инфекций, центральной серозной хориоретинопатии, подавления клеточно-опосредованного иммунитета, предрасположения к инфекциям и повторной активации латентных инфекций.

Настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли для применения в способе лечения врожденной гиперплазии надпочечников у субъекта, причем способ предусматривает:

(а) отбор субъекта, у которого доза глюкокортикоида превышает 11 мг/м²/день после периода времени введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в количестве приблизительно 100 мг два раза в день на основе массы свободного основания,

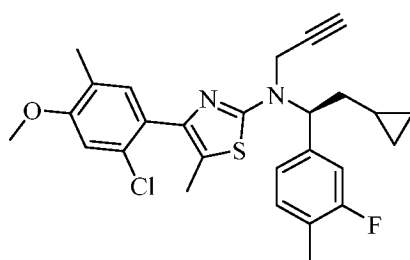
и

(b) введение субъекту соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли при частоте два раза в день,

где количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли при первом введении меньше количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли при втором введении,

и где количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, вводимое ежедневно, составляет более или равно приблизительно 200 мг на основе массы свободного основания.

Настоящее изобретение относится к способу лечения врожденной гиперплазии надпочечников у субъекта, нуждающегося в этом, предусматривающему введение субъекту соединения формулы (I):



(I),

или его фармацевтически приемлемой соли,

где соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят при частоте не менее два раза в день, и

где количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли при первом введении меньше количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли при втором и любых последующих введениях.

Настоящее изобретение относится к способу лечения врожденной гиперплазии

надпочечников у субъекта, нуждающегося в этом, предусматривающему введение субъекту соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли,

где соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят при частоте не менее два раза в день, и

где количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, вводимое ежедневно, составляет более 200 мг на основе массы свободного основания.

Настоящее изобретение относится к способу снижения тяжести одного или нескольких симптомов, выбранных из гирсутизма, преждевременного полового созревания, расстройств детородной функции, акне и нарушения роста у субъекта, страдающего классической врожденной гиперплазией надпочечников,

предусматривающему введение субъекту соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли,

где соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят при частоте не менее два раза в день, и

где количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли при первом введении меньше количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли при втором и любых последующих введениях.

Способ снижения уровня одного или нескольких биомаркеров врожденной гиперплазии надпочечников у субъекта, страдающего врожденной гиперплазией надпочечников, предусматривающий введение субъекту соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли,

где соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят при частоте не менее два раза в день, и

где количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли при первом введении меньше количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли при втором и любых последующих введениях.

Настоящее изобретение относится к способу снижения дозы кортикостероида, вводимой субъекту, страдающему врожденной гиперплазией надпочечников, для контроля врожденной гиперплазии надпочечников, предусматривающему введение субъекту соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли,

где соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят при частоте не менее два раза в день, и

где количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли при первом введении меньше количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли при втором и любых последующих введениях.

Настоящее изобретение относится к способу снижения тяжести одного или нескольких побочных эффектов лечения глюкокортикоидом у субъекта, страдающего врожденной гиперплазией надпочечников, предусматривающему введение субъекту соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли,

где соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят при частоте не менее два раза в день,

где количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли при первом введении меньше количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли при втором и любых последующих введениях, и

где побочный эффект выбран из остеопороза, аваскулярного некроза костей, миопатии, гипергликемии, сахарного диабета, дислипидемии, набора массы тела, болезни Кушинга, кушингоидных признаков, подавления роста, угнетения функции надпочечников, гастрита, язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, желудочно-кишечного кровотечения, висцеральной перфорации, жировой дегенерации печени, панкреатита, гипертензии, коронарной болезни сердца, ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности, дерматопороза, атрофии кожи, экхимоза, пурпуры, эрозии, стрий, заживления раны вторичным натяжением, легкого травмирования, акне, гирсутизма, выпадения волос, смены настроения, депрессивного синдрома, эйфории, лабильности настроения, раздражимости, акатии, нервозности, когнитивного нарушения, психотического расстройства, деменции, делириозного синдрома, катаракты, глаукомы, птоза, мидриаза, оппортунистических глазных инфекций, центральной серозной хориоретинопатии, подавления клеточно-опосредованного иммунитета, предрасположения к инфекциям и повторной активации латентных инфекций.

Настоящее изобретение относится к способу лечения врожденной гиперплазии надпочечников у субъекта, причем способ предусматривает:

(а) отбор субъекта, у которого доза глюкокортикоида превышает $11 \text{ мг/м}^2/\text{день}$ после периода времени введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в количестве приблизительно 100 мг два раза в день на основе массы свободного основания, и

(b) введение субъекту соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли при частоте два раза в день,

где количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли при первом введении меньше количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли при втором введении, и

где количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли,

вводимое ежедневно, составляет более или равно приблизительно 200 мг на основе массы свободного основания.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим соединение формулы (I) для применения в любом из способов, раскрытых в настоящем документе.

Другие признаки и преимущества способов, процессов, составов и применений, предусмотренных в настоящем документе, очевидны из следующего подробного описания и чертежей, а также из формулы изобретения.

Краткое описание чертежей

На фиг. 1 показана эффективность растворения нескольких составов на основе дисперсии, высушенной распылением, в 0,5 масс.% искусственного кишечного сока (SIF) в фосфатно-солевом буфере (PBS), pH 6,5.

На фиг. 2 показана вертикальная ячейка потока через мембрану, встроенная в μ Diss Profiler™, используемая для анализа потока через мембрану.

На фиг. 3 показаны данные растворения без погружения для нескольких составов дисперсий, высушенных распылением, и соединения формулы (I) в 0,5 масс.% SIF в PBS, pH 6,5.

На фиг. 4 представлен график, показывающий поток через мембрану 1 мг/мл GB/IB 0,5 масс.% SIF доз соединения формулы (I) и различных составов на основе дисперсии, высушенной распылением, с течением времени. Сплошные линии указывают на поток ($\text{мкг мин}^{-1}\text{см}^{-2}$), а пунктирные линии указывают концентрацию (мкг/мл) в 0,5% SIF.

На фиг. 5 показана блок-схема производственного процесса распылительной сушки, используемого для приготовления партии SDD 1000 грамм, содержащей 25% соединения формулы (I) и 75% PVP/VA 64.

На фиг. 6A и 6B представлены линейные графики, показывающие фармакокинетические результаты исследования биодоступности и влияния приема пищи у собак. На фиг. 6A показаны результаты для группы 1, а на фиг. 6B показаны результаты для группы 2.

На фиг. 7 представлена блок-схема, показывающая план исследования фазы 1 фармакокинетики и влияния приема пищи для соединения формулы (I) у здоровых взрослых субъектов.

На фиг. 8A и 8B представлены линейные графики, показывающие профили зависимости средней концентрации в плазме от времени для соединения формулы (I) натощак и при приеме пищи, соответственно, у здоровых взрослых субъектов.

На фиг. 9А-9С представлены спагетти-графики фармакокинетики соединения формулы (I) у здоровых взрослых субъектов натощак и при приеме пищи. На фиг. 9А показаны значения AUC_{0-last} . На фиг. 9В показаны значения $AU_{0-\infty}$. На фиг. 9С показаны значения C_{max} .

На фиг. 10 представлена блок-схема, показывающая план исследования фазы 1 биодоступности, фармакокинетики и воздействия приема пищи для соединения формулы (I) у здоровых взрослых субъектов.

На фиг. 11 показан план исследования фазы 2 соединения формулы (I) у взрослых субъектов с врожденной гиперплазией надпочечников.

На фиг. 12А и 12В показаны средние арифметические значения адренокортикотропного гормона (АСТН) (фиг. 12А) и 17-гидроксипрогестерона (17-ОНР) (фиг. 12В) для всех 8 субъектов группы 1, нанесенные на график в каждый момент времени для исходного уровня до лечения (круги), в день 1 (квадраты) и в день 14 (треугольники).

На фиг. 13А и 13В показаны средние арифметические значения андростендиона (фиг. 13А) и тестостерона (фиг. 13В) для всех 8 субъектов группы 1, нанесенные на график в каждый момент времени для исходного уровня до лечения (круги), в день 1 (квадраты) и в день 14. (треугольники).

На фиг. 14А и 14В показано снижение уровня АСТН в моменты времени через 8, 10 и 12 часов после введения дозы. На фиг. 14А показаны значения для каждой временной точки по сравнению с исходным уровнем. На фиг. 14В показаны средние значения для всех трех моментов времени.

На фиг. 15А и 15В показано снижение уровня 17-ОНР в моменты времени через 8, 10 и 12 часов после введения дозы. На фиг. 15А показаны значения для каждой временной точки по сравнению с исходным уровнем. На фиг. 15В показаны средние значения для всех трех моментов времени.

На фиг. 16А и 16В показано снижение уровня андростендиона в моменты времени через 8, 10 и 12 часов после введения дозы. На фиг. 16А показаны значения для каждой временной точки по сравнению с исходным уровнем. На фиг. 16В показаны средние значения для всех трех моментов времени.

На фиг. 17А показаны средние концентрации АСТН в плазме крови после приема соединения формулы (I) в дозе 50 мг qhs (время отхода ко сну) (группа 1, n=8). Столбики погрешностей представляют собой стандартную ошибку среднего значения для каждой временной точки утреннего окна. Нормальные диапазоны АСТН: у женщин от 6 до 58 пг/мл, у мужчин от 7 до 69 пг/мл.

На фиг. 17В показаны средние концентрации 17-ОНР в сыворотке крови после

приема соединения формулы (I) в дозе 50 мг qhs (группа 1, n=8). Столбики погрешностей представляют собой стандартную ошибку среднего значения для каждой временной точки утреннего окна. Нормальные диапазоны 17-ОНР: у женщин < 207 нг/дл, у мужчин < 139 нг/дл.

На фиг. 17С: показаны средние концентрации андростендиона в сыворотке крови после приема соединения формулы (I) в дозе 50 мг qhs (группа 1, n=8). Столбики погрешностей представляют собой стандартную ошибку среднего значения для каждой временной точки утреннего окна. Нормальные диапазоны андростендиона: у женщин от 26 до 214 нг/мл, у мужчин от 33 до 134 нг/мл.

На фиг. 18А показаны средние концентрации АСТН в плазме крови после приема соединения формулы (I) в дозе 100 мг qhs (группа 2, n=4). Столбики погрешностей представляют собой стандартную ошибку среднего значения для каждой временной точки утреннего окна. Нормальные диапазоны АСТН: у женщин от 6 до 58 пг/мл, у мужчин от 7 до 69 пг/мл.

На фиг. 18В показаны средние концентрации 17-ОНР в сыворотке крови после приема соединения формулы (I) в дозе 100 мг qhs (группа 2, n=4). Столбики погрешностей представляют собой стандартную ошибку среднего значения для каждой временной точки утреннего окна. Нормальные диапазоны 17-ОНР: у женщин < 207 нг/дл, у мужчин < 139 нг/дл.

На фиг. 18С показаны средние концентрации андростендиона в сыворотке крови после введения соединения формулы (I) в дозе 100 мг qhs (группа 2, n=4). Столбики погрешностей представляют собой стандартную ошибку среднего значения для каждой временной точки утреннего окна. Нормальные диапазоны андростендиона: у женщин от 26 до 214 нг/мл, у мужчин от 33 до 134 нг/мл.

На фиг. 19А показаны средние концентрации АСТН в плазме крови после приема соединения формулы (I) в дозе 100 мг с вечерним приемом пищи (группа 3). Столбики погрешностей представляют собой стандартную ошибку среднего значения для каждой временной точки утреннего окна. Нормальные диапазоны АСТН: у женщин от 6 до 58 пг/мл, у мужчин от 7 до 69 пг/мл.

На фиг. 19В показаны средние концентрации 17-ОНР в сыворотке крови после приема соединения формулы (I) в дозе 100 мг с вечерним приемом пищи (группа 3). Столбики погрешностей представляют собой стандартную ошибку среднего значения для каждой временной точки утреннего окна. Нормальные диапазоны 17-ОНР: у женщин < 207 нг/дл, у мужчины < 139 нг/дл.

На фиг. 19С показаны средние концентрации андростендиона в сыворотке крови

после приема соединения формулы (I) в дозе 100 мг с вечерним приемом пищи (группа 3). Столбики погрешностей представляют собой стандартную ошибку среднего значения для каждой временной точки утреннего окна. Нормальные диапазоны андростендиона: у женщин от 26 до 214 нг/мл, у мужчин от 33 до 134 нг/мл.

На фиг. 20 представлена схема, показывающая процесс составления капсул 50 мг соединения формулы (I).

На фиг. 21 представлена альтернативная схема, показывающая процесс изготовления капсул 50мг соединения формулы (I).

На фиг. 22А и 22В показана схема, показывающая производственный процесс составления гранул SDD соединения формулы (I).

На фиг. 23 приведена схема, показывающая процесс составления жидкого состава 1 с концентрацией 50 мг/мл соединения формулы (I).

На фиг. 24 приведена схема, показывающая процесс составления жидкого состава 2 с концентрацией 50 мг/мл соединения формулы (I).

На фиг. 25 представлен спектр XRPD соединения формулы (I) в виде свободного основания кристаллической формы I.

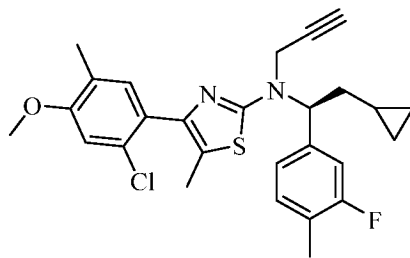
На фиг. 26 представлен спектр DSC кристаллической формы I соединения формулы (I) в виде свободного основания.

На фиг. 27 представлен спектр XRPD кристаллической формы 1 тозилата соединения формулы (I).

На фиг. 28 представлен спектр DSC и TGA кристаллической формы 1 тозилата соединения формулы (I).

Подробное раскрытие настоящего изобретения

Как описано в настоящем документе, 4-(2-хлор-4-метокси-5-метилфенил)-N-[(1S)-2-циклопропил-1-(3-фтор-4-метилфенил)этил]-5-метил-N-проп-2-инил-1,3-тиазол-2-амин, имеющий формулу (I):



(I)

или его фармацевтически приемлемая соль являются селективным антагонистом рецептора CRF1, который, как было обнаружено, эффективен при лечении врожденной

гиперплазии надпочечников. В частности, было обнаружено, что соединение формулы (I) эффективно снижает несколько биомаркеров, связанных с врожденной гиперплазией надпочечников. В контексте настоящего изобретения термин «кринецерфонт» относится к соединению формулы (I) и включает любые его фармацевтически приемлемые соли и/или полиморфы. В дополнение к химическому названию, описанному выше, кринецерфонт также может иметь название 4-(2-хлор-4-метокси-5-метилфенил)-N-[(1S)-2-циклопропил-1-(3-фтор-4-метилфенил)этил]-5-метил-N-(проп-2-ин-1-ил)-1,3-тиазол-2-амин (см. International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN), WHO Drug Information, Vol. 32, No. 4, 2018). Кринецерфонт имеет присвоенный CAS № 752253-39-7 с названием CAS 2-тиазоламин, 4-(2-хлор-4-метокси-5-метилфенил)-N-((1S)-2-циклопропил-1-(3-фтор-4-метилфенил)этил)-5-метил-N-2-пропин-1-ил-(НАЗВАНИЕ согласно CA INDEX). Кринецерфонт также упоминается в данной области техники как «SSR125543» и «NBI-74788».

Скрининг новорожденных на САН проводится с помощью иммуноанализа для измерения уровней 17-ОНР в образцах капиллярной крови пяточного прокола, полученных в течение первых 72 часов жизни. Образец крови анализируют на 17-ОНР с помощью коммерчески доступного флюороиммуноанализа с усиленной диссоциацией лантанидов (DELFIА; PerkinElmer, Waltham Massachusetts) (White et al., *J. Pediatr.* 163:10-12 (2013)). Скрининговые тесты второго уровня с использованием методов биохимического и молекулярно-генетического тестирования, проводимые между 8 и 14 днями жизни, используются в девяти штатах США и настоятельно рекомендуются еще в 5 штатах. Биохимический метод включает иммуноанализ с экстракцией органическим растворителем или жидкостной хроматографией с последующей tandemной масс-спектрометрией для измерения отношений стероидов 17-ОНР, андростендиона и 21-дезоксикортизола к кортизолу (см., например, Speiser et al., *Int. J. Pediatr. Endocrinol.* 2010:494173, 2010). Генетический скрининг ищет мутации *CYP21A2*, связанные с САН. Хотя это и не получило широкого распространения в США, добавление второго скрининга потенциально может повысить чувствительность всего процесса скрининга, где чувствительность одного только первого скрининга составляет приблизительно 72%.

При отсутствии результатов скрининга новорожденных у грудных детей женского пола классическую САН обычно выявляют из-за наличия гениталий с отклонениями. У грудных детей мужского пола при рождении гениталии без отклонений, и поэтому диагноз не ставится, если не проводится скрининг новорожденных или не обращают внимания на другие медицинские осложнения. Грудные дети, у которых изначально не диагностирована САН и которые страдают формой заболевания с потерей солей, позже подвергаются

диагностированию на фоне плохой прибавки массы тела, рвоты, гиперкалиемии и гипонатриемии в течение первых нескольких недель жизни.

Лечение САН основано на нормализации уровней гормонов и стероидов с помощью различных лекарственных средств, начиная с постановки диагноза в младенчестве и заканчивая взрослой жизнью. Глюкокортикоиды в настоящее время являются стандартным лечением САН и используются как для коррекции дефицита эндогенного кортизола, так и для снижения повышенных уровней АСТН в гипофизе, что приводит к увеличению продукции андрогенов. В отличие от лечения болезни Аддисона (недостаточность надпочечников), при котором достаточно замещение кортизола, лечение САН должно также снижать продукцию АСТН, чтобы также контролировать последующий избыток андрогенов. Таким образом, цели лечения глюкокортикоидами включают заместительную терапию кортизолом и подавление АСТН для предотвращения вирилизации и нарушений менструального цикла у женщин и ингибирования опухолей яичек в надпочечниках у мужчин. Минералокортикоидная заместительная терапия необходима для достижения нормальной активности ренина в плазме для поддержания регулярного кровяного давления, электролитного баланса и объема жидкости у пациентов с сольтеряющей формой САН.

Схема лечения глюкокортикоидами должна поддерживать нормальную физиологию, а также обеспечивать наличие достаточного количества кортизола во время событий, которые могут вызвать сильную реакцию на стресс (например, сопутствующие заболевания, физические нагрузки, гипотензия). Тщательный мониторинг также необходим для того, чтобы избежать развития ятрогенного синдрома Кушинга из-за чрезмерного лечения глюкокортикоидами с целью адекватного подавления продукции андрогенов или болезни Аддисона из-за недостаточного лечения.

Чрезмерное лечение минералокортикоидами может вызвать гипертензию, в то время как недостаточное лечение может привести к снижению кровяного давления, потере солей, утомляемости и увеличению потребности в глюкокортикоидах. Типичные лабораторные тесты для мониторинга эффективности лечения включают измерение концентрации в плазме 17-ОНР, андростендиона, тестостерона, активности ренина и электролитов.

Взрослые пациенты с САН имеют повышенную распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, включая ожирение, гипертензию и резистентность к инсулину (см., например, Kim et al., *Semin. Reprod. Med.* 27(4):316-21 (2009)). Исследование большой когорты детей и взрослых пациентов с САН (n=244) показало, что пациентам назначают различные схемы лечения глюкокортикоидами, но они часто страдают от плохого гормонального контроля и вышеупомянутых неблагоприятных исходов (см., например, Finkelstein et al., *J. Clin. Endocrinol Metab.* 97(12):4429-38 (2012)).

Лечение САН включает усилия по нормализации дефицита кортизола глюкокортикоидами (обычно гидрокортизоном у детей, но часто более сильнодействующими препаратами с узкими терапевтическими диапазонами, такими как дексаметазон у взрослых) и при необходимости, при потере солей, минералокортикоидами (обычно флудрокортизоном). Однако дозы глюкокортикоидов, необходимые для достижения достаточного подавления избытка андрогенов, обычно значительно превышают нормальные физиологические дозы, используемые только для замещения кортизола, как у пациентов с болезнью Аддисона. Это повышенное воздействие глюкокортикоидов может привести к ятрогенному синдрому Кушинга, увеличению сердечно-сосудистых факторов риска, непереносимости глюкозы и снижению минеральной плотности костей у пациентов с САН (см., например, Elnecave et al., *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 21:1155-62 (2008), King et al., *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 91(3):8656-59 (2006), Migeon et al., *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 30:193-206 (2001)). Недавно лучшие практики клинического лечения врожденной гиперплазии надпочечников были опубликованы в *the Journal of Clinical Endocrinology u Metabolism* (Speiser, P.W., et al. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* November 2018, 103(11): 1-46). Эта статья включена в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Кортикотропин-рилизинг фактор (CRF) был выделен из гипоталамуса овец и идентифицирован как пептид из 41 аминокислоты. Было обнаружено, что CRF вызывает глубокие изменения в функциях эндокринной, нервной и иммунной систем. Считается, что CRF является основным физиологическим регулятором базального и вызванного стрессом высвобождения адренокортикотропного гормона («АСТН»), β-эндорфина и других производных проопиомеланокортина («POMC») пептидов из передней доли гипофиза (см. например, Vale et al., *Science* 213:1394-1397, 1981). Секреция CRF вызывает высвобождение АСТН из кортикотрофов в передней доле гипофиза посредством связывания с рецептором CRF₁, членом семейства рецепторов, связанных с G-белком, класса В.

Из-за физиологического значения CRF разработка биологически активных малых молекул, обладающих значительной активностью связывания с рецептором CRF₁ и способных противодействовать рецептору CRF₁, остается желаемой целью и является предметом текущих исследований и разработок для лечения нервозности, депрессивного синдрома, синдрома раздраженного кишечника, посттравматического стрессового расстройства и злоупотребления психоактивными веществами.

Гормон гипофиза АСТН под контролем гипоталамического кортикотропин-рилизинг-фактора (CRF) стимулирует всасывание холестерина и управляет синтезом прегненолона, иницируя стероидогенез в надпочечниках. Кора надпочечников состоит из

трех зон, которые продуцируют различные классы гормонов, многие из которых активируются АСТН, мобилизирующим холестерин по этому пути. Дефицит этих ферментов в результате мутации или делеции приводит к увеличению концентрации субстрата. При наиболее распространенной форме САН, возникающей в результате мутаций или делеций гена 21-гидроксилазы (CYP21A2), мощные андрогены вырабатываются надпочечниками из-за накопления предшественников стероидов, прогестерона и 17-гидроксипрогестерона (17-ОНР). В этих случаях уровни 17-ОНР в плазме могут в 10-1000 раз превышать нормальную концентрацию. Это увеличение приводит к перепроизводству андрогенов, особенно андростендиона, тестостерона и дигидрокситестостерона, что вызывает вирилизацию у женщин. Кроме того, дефицит 21-гидроксилазы при САН вызывает недостаточный биосинтез глюкокортикоидов и минералокортикоидов, особенно кортизола и альдостерона. Кортизол является важным регулятором с отрицательной обратной связью гипоталамической секреции CRF и высвобождения АСТН гипофизом. Отсутствие синтеза и высвобождения глюкокортикоидов устраняет ограничение на гипоталамус и гипофиз, что вызывает повышение уровня АСТН. Чрезмерная стимуляция АСТН вызывает гипертрофию пучковой и ретикулярной зоны, что приводит к гиперплазии надпочечников.

Определения

Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом в области техники, к которой относится настоящее раскрытие. Способы и материалы описаны в настоящем документе для использования в настоящем раскрытии, также могут быть использованы другие подходящие способы и материалы, известные в данной области техники. Материалы, способы и примеры являются только иллюстративными и не предназначены для ограничения. Все публикации, патентные заявки, патенты, последовательности, записи в базе данных и другие ссылки, упомянутые в настоящем документе, полностью включены посредством ссылки. В случае конфликта настоящее описание, включая определения, будет иметь преимущественную силу.

Термин «приблизительно», предшествующий значению DSC, TGA или T_g , которые указываются в градусах Цельсия, имеет допустимую вариабельность $\pm 5^\circ\text{C}$. Во всех других случаях, если не указано иное, термин «приблизительно», предшествующий указанному значению, включает указанное значение, а также включает $\pm 20\%$ от указанного значения, а точнее включает значения $\pm 10\%$, $\pm 5\%$, $\pm 2\%$ и $\pm 1\%$ от указанного значения.

Для того, чтобы обеспечить более краткое описание, некоторые из количественных выражений в данном документе приведены в виде диапазона от приблизительного

количества X до приблизительного количества Y. Понятно, что когда указан диапазон, диапазон не ограничивается указанными верхним и нижним пределами, а скорее включает в себя полный диапазон от приблизительного количества X до приблизительного количества Y или в любом их диапазоне.

«Комнатная температура» или «КТ» относится к температуре окружающей среды в типичной лаборатории, которая обычно составляет около 25°C.

«Распылительная сушка» относится к способу получения сухого порошка из раствора или суспензии. Раствор или суспензию распыляют или быстро сушат горячим газом, *например*, воздухом или азотом, что вызывает быстрое и однородное испарение растворителя. «Дисперсия, высушенная распылением» относится к порошку, полученному в процессе распылительной сушки.

Термин «фармацевтически приемлемый носитель» или «фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество» включает любые и все растворители, соразтворители, комплексообразователи, дисперсионные среды, покрытия, антибактериальные и противогрибковые средства, изотонические агенты и средства, замедляющие абсорбцию, и т.п., которые не являются биологически активными или иным образом нежелательными. Применение таких сред и средств для фармацевтически активных веществ хорошо известно в данной области техники. За исключением случаев, когда какие-либо обычные среды или агенты несовместимы с активным ингредиентом, предполагается их использование в терапевтических составах. В составы также могут быть включены дополнительные активные ингредиенты. Кроме того, могут быть включены различные вспомогательные вещества, такие как обычно используемые в данной области техники. Эти и другие подобные соединения описаны в литературе, например, в the Merck Index, Merck & Company, Rahway, NJ. Соображения по включению различных компонентов в фармацевтические композиции описаны, например, в Gilman *et al.* (Eds.) (2010), *Goodman u Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 12th Ed., The McGraw-Hill Companies.

В контексте настоящего изобретения «субъект» означает человека или отличное от человека млекопитающее, например, собаку, кошку, мышь, крысу, корову, овцу, свинью, козу, отличное от человека примата или птицу, например, курицу, а также любое другое позвоночное или беспозвоночное. Согласно некоторым вариантам осуществления субъектом является человек.

Согласно некоторым вариантам осуществления у субъекта наблюдался и/или проявлялся по меньшей мере один симптом заболевания или нарушения, которые необходимо лечить и/или предотвратить. Согласно некоторым вариантам осуществления у субъекта была идентифицирована или диагностирована врожденная гиперплазия

надпочечников (САН). Согласно некоторым вариантам осуществления у субъекта подозревают САН. Согласно некоторым вариантам осуществления у субъекта есть история болезни, указывающая на то, что у субъекта имеется САН (и необязательно история болезни указывает, что субъект подлежит лечению любой из представленных в настоящем документе композиций). Согласно некоторым вариантам осуществления субъектом является субъект детского возраста.

В контексте настоящего изобретения термин «субъект детского возраста» относится к субъекту в возрасте до 21 года на момент постановки диагноза или лечения. Термин «детский возраст» можно дополнительно разделить на различные подгруппы, включая: новорожденных (от рождения до первого месяца жизни), грудные дети (от 1 месяца до двух лет), дети (от двух лет до 12 лет) и подростки (от 12 лет до 21 года (до, но не включая, день исполнения двадцатидвухлетия)). Berhman et al., *Textbook of Pediatrics*, 15th Ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1996, Rudolph et al., *Rudolph's Pediatrics*, 21st Ed. New York: McGraw-Hill, 2002, и Avery et al., *Pediatric Medicine*, 2nd Ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1994. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект детского возраста находится в возрасте от рождения до первых 28 дней жизни, в возрасте от 29 дней до менее двух лет, в возрасте от двух лет до менее 12 лет или в возрасте от 12 лет до 21 года (до, но не включая, день исполнения двадцатидвухлетия). Согласно некоторым вариантам осуществления субъект детского возраста находится в возрасте от рождения до первых 28 дней жизни, в возрасте от 29 дней до менее 1 года, в возрасте от одного месяца до менее четырех месяцев, в возрасте от трех месяцев до семи месяцев, в возрасте от шести месяцев до 1 года, от 1 года до 2 лет, от 2 лет до 3 лет, от 2 лет до семи лет, от 3 лет до 5 лет, от 5 лет до 10 лет, от 6 лет до 13 лет, от 10 лет до 15 лет или в возрасте от 15 до 22 лет.

В контексте настоящего изобретения термины «лечить» или «лечение» относятся к терапевтическим или паллиативным мерам. Благоприятные или желаемые клинические результаты включают без ограничения полное или частичное облегчение симптомов, связанных с заболеванием, нарушением или состоянием, уменьшением степени заболевания, стабилизированное (т.е. не ухудшающееся) состояние заболевания, задержку или замедление прогрессирования заболевания, улучшение или временное облегчение болезненного состояния (например, одного или нескольких симптомов заболевания) и ремиссию (частичную или полную), выявляемые или неопределяемые. «Лечение» также может означать увеличение выживаемости по сравнению с ожидаемой выживаемостью, если лечение не проводится.

В контексте настоящего изобретения термины «предотвращение» означает предотвращение возникновения, рецидива или распространения, полностью или частично,

заболевания или состояния, описанного в настоящем документе, или его симптома.

Термин «введение» или «ввод» относится к способу введения дозы соединения или фармацевтического состава позвоночному или беспозвоночному, включая млекопитающее, птицу, рыбу или амфибию. Предпочтительный способ введения может варьироваться в зависимости от различных факторов, например, компонентов фармацевтической композиции, локализации заболевания и тяжести заболевания.

В контексте настоящего изобретения термины «терапевтически эффективное количество» представляет собой количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, или количество фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I), достаточное для достижения желаемого эффекта, и может варьироваться в зависимости от характера и тяжести болезненного состояния, а также эффективности соединения. Терапевтический эффект представляет собой облегчение до некоторой степени одного или нескольких симптомов заболевания и может включать излечение заболевания. «Излечение» означает устранение симптомов активного заболевания. Однако некоторые долговременные или постоянные последствия заболевания могут существовать даже после достижения излечения (такие как, например, обширное повреждение тканей).

Термин «аморфный» означает твердое вещество в твердом состоянии, которое является некристаллическим состоянием. Аморфные твердые вещества представляют собой неупорядоченное расположение молекул и, следовательно, не обладают различной кристаллической решеткой или элементарной ячейкой и, следовательно, не имеют определяемого дальнего порядка. Твердое состояние твердого вещества может быть определено микроскопией в поляризованном свете, порошковой рентгеновской дифракцией (XRPD), дифференциальной сканирующей калориметрией (DSC) или другими стандартными методами, известными специалистам в данной области техники.

В контексте настоящего изобретения термин «временное окно» относится к периоду времени, определяемому временем начала окна и временем окончания окна. Все эти моменты времени относятся к моментам местного времени, когда был взят образец. Фраза «одно и то же время временного окна» применительно к образцам, взятым у субъекта, означает, например, что образец, взятый в 8:15 до полудня, и образец, взятый в 9:15 до полудня, считаются взятыми в одно и то же время временного окна, например, с 2 часа до полудня до 10 часов до полудня или с 6 часов до полудня до 10 часов до полудня.

Способы

Настоящее изобретение относится к способам лечения врожденной гиперплазии

надпочечников (САН). Способы предусматривают введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят при частоте не менее два раза в день, и количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли при первом введении меньше количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли при втором и любых последующих введениях. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят при частоте не менее два раза в день, и количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, вводимое ежедневно, составляет более 200 мг на основе массы свободного основания.

Настоящее изобретение относится к способу лечения врожденной гиперплазии надпочечников (САН), предусматривающему введение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли для того, чтобы нормализовать или частично нормализовать уровни биомаркеров, связанных с врожденной гиперплазией надпочечников. Согласно некоторым вариантам осуществления нормализация или частичная нормализация уровней биомаркеров предусматривает снижение уровней повышенных биомаркеров или повышение уровней пониженных биомаркеров по сравнению с субъектом без САН.

Настоящее изобретение относится к способу лечения врожденной гиперплазии надпочечников у субъекта, нуждающегося в этом, предусматривающему введение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в количестве, достаточном для снижения уровня одного или нескольких биомаркеров, связанных с врожденной гиперплазией надпочечников. Согласно некоторым вариантам осуществления биомаркеры выбраны из (a) 17-гидроксипрогестерона (17-ОНР), (b) адренокортикотропного гормона (АСТН) и (c) андростендиона у субъекта.

Согласно некоторым вариантам осуществления снижение уровня любого из биомаркеров (например, любого из 17-ОНР, АСТН и андростендиона) определяют путем сравнения уровня биомаркера, как измерено в ходе циркадианного высвобождения в день до введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, и уровня биомаркера, как измерено в ходе циркадианного высвобождения в день после введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. День до введения соединения формулы (I) относится к субъекту, которому ранее не вводили соединение формулы (I) в течение по меньшей мере последних 24 часов.

Согласно некоторым вариантам осуществления циркадианное высвобождение биомаркеров, связанных с САН, происходит между часами 2 часа до полудня и 10 часов до полудня. Согласно другим вариантам осуществления циркадианное высвобождение биомаркеров, связанных с САН, происходит между часами 6 часов до полудня и 10 часов до полудня.

Согласно некоторым вариантам осуществления любого из способов, раскрытых в настоящем документе, соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят субъекту в ночное время или перед сном (т.е., введение перед сном). Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят за от трех до восьми часов до циркадианного высвобождения биомаркера. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят за от шести до восьми часов до циркадианного высвобождения биомаркера. Введение до циркадианного высвобождения может быть адаптировано для сменных работников (например, для тех, кто работает ночью и спит днем), и в этом случае введение не обязательно будет происходить в ночное время. Таким образом, введение зависит от ожидаемого циркадианного высвобождения биомаркера и может варьироваться в зависимости от особенностей работы и сна индивидуума (*m.e.*, субъекта, пациента).

Согласно некоторым вариантам осуществления способов, раскрытых в настоящем документе, уровень 17-гидроксипрогестерона снижается на по меньшей мере 10%, по меньшей мере 15%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 35%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 55% или по меньшей мере 60% от уровней до введения. Согласно некоторым вариантам осуществления уровень 17-гидроксипрогестерона снижается на по меньшей мере 25%. Согласно некоторым вариантам осуществления уровень 17-гидроксипрогестерона снижается на по меньшей мере 50%. Согласно некоторым вариантам осуществления способов, раскрытых в настоящем документе, уровень 17-гидроксипрогестерона снижается на количество от приблизительно 10% до приблизительно 90%, от приблизительно 15% до приблизительно 90%, от приблизительно 20% до приблизительно 90%, от приблизительно 25% до приблизительно 90%, от приблизительно 30% до приблизительно 90%, от приблизительно 35% до приблизительно 90%, от приблизительно 40% до приблизительно 90%, от приблизительно 50% до приблизительно 90%, от приблизительно 55% до приблизительно 90% или от приблизительно 60% до приблизительно 90% от уровней до введения.

Согласно некоторым вариантам осуществления уровень 17-гидроксипрогестерона

снижается до уровня в пределах диапазона 17-гидроксипрогестерона, ожидаемого для субъекта без САН, т.е., менее 1000 нг/дл или менее 200 нг/дл.

Согласно некоторым вариантам осуществления способов, раскрытых в настоящем документе, уровень адренокортикотропного гормона снижается на по меньшей мере 10%, по меньшей мере 15%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 35%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 55% или по меньшей мере 60% от уровней до введения. Согласно некоторым вариантам осуществления уровень адренокортикотропного гормона снижается на по меньшей мере 25%. Согласно некоторым вариантам осуществления уровень адренокортикотропного гормона снижается на по меньшей мере 40%. Согласно некоторым вариантам осуществления уровень адренокортикотропного гормона снижается на по меньшей мере 50%.

Согласно некоторым вариантам осуществления способов, раскрытых в настоящем документе, уровень адренокортикотропного гормона снижается на количество от приблизительно 10% до приблизительно 90%, от приблизительно 15% до приблизительно 90%, от приблизительно 20% до приблизительно 90%, от приблизительно 25% до приблизительно 90%, от приблизительно 30% до приблизительно 90%, от приблизительно 35% до приблизительно 90%, от приблизительно 40% до приблизительно 90%, от приблизительно 50% до приблизительно 90%, от приблизительно 55% до приблизительно 90% или от приблизительно 60% до приблизительно 90% от уровней до введения.

Согласно некоторым вариантам осуществления уровень адренокортикотропного гормона снижается до уровня в пределах диапазона адренокортикотропного гормона, ожидаемого для субъекта без САН.

Согласно некоторым вариантам осуществления способов, раскрытых в настоящем документе, уровень андростендиона снижается на по меньшей мере 10%, по меньшей мере 15%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 35%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 55% или по меньшей мере 60% от уровней до введения. Согласно некоторым вариантам осуществления уровень андростендиона снижается на по меньшей мере 25%. Согласно некоторым вариантам осуществления уровень андростендиона снижается на по меньшей мере 30%. Согласно некоторым вариантам осуществления уровень андростендиона снижается на по меньшей мере 50%.

Согласно некоторым вариантам осуществления способов, раскрытых в настоящем документе, уровень андростендиона снижается на количество от приблизительно 10% до приблизительно 90%, от приблизительно 15% до приблизительно 90%, от приблизительно

20% до приблизительно 90%, от приблизительно 25% до приблизительно 90%, от приблизительно 30% до приблизительно 90%, от приблизительно 35% до приблизительно 90%, от приблизительно 40% до приблизительно 90%, от приблизительно 50% до приблизительно 90%, от приблизительно 55% до приблизительно 90% или от приблизительно 60% до приблизительно 90% от уровней до введения.

Согласно некоторым вариантам осуществления уровень андростендиона снижается до уровня в пределах диапазона андростендиона, ожидаемого для субъекта без САН, т.е., менее 200 нг/дл.

Настоящее изобретение также относится к способу снижения тяжести одного или нескольких симптомов, выбранных из гирсутизма, преждевременного полового созревания, расстройств детородной функции, акне и нарушения роста у субъекта, страдающего классической врожденной гиперплазией надпочечников, предусматривающему введение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в количестве, достаточном для снижения одного или нескольких биомаркеров САН у субъекта, например, снижения андростендиона у субъекта. Нарушение роста может относиться к, например, увеличенной скорости увеличения роста, увеличенной скорости увеличения массы и/или увеличенной скорости увеличения костного возраста.

Настоящее изобретение относится к способу снижения уровня одного или нескольких биомаркеров врожденной гиперплазии надпочечников у субъекта, страдающего врожденной гиперплазией надпочечников, предусматривающему введение субъекту соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам осуществления один или несколько биомаркеров врожденной гиперплазии надпочечников выбраны из (a) 17-гидроксипрогестерона (17-ОНР), (b) адренокортикотропного гормона (АСТН) и (c) андростендиона.

Настоящее изобретение относится к способу снижения дозы кортикостероида, вводимой субъекту, страдающему врожденной гиперплазией надпочечников, для контроля врожденной гиперплазии надпочечников, предусматривающему введение субъекту соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам осуществления кортикостероид представляет собой глюкокортикоид.

Настоящее изобретение также относится к способу снижения тяжести одного или нескольких побочных эффектов лечения глюкокортикоидом у субъекта, страдающего врожденной гиперплазией надпочечников, предусматривающему введение субъекту соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. Долгосрочные эффекты лечения глюкокортикоидом хорошо задокументированы в данной области техники (см., например, Oray, M. et al. (2016): Long-term effect of glucocorticoids, *Expert*

Opinion on Drug Safety. DOI: 10.1517/14740338.2016.1140743). Такие побочные эффекты связаны с каждой биологической системой, например, со скелетно-мышечной (например, остеопороз, аваскулярный некроз костей, и миопатия), эндокринной и метаболической (например, гипергликемия, сахарный диабет, дислипидемия, набор массы тела, болезнь Кушинга, кушингоидные признаки, подавление роста, угнетение функции надпочечников), желудочно-кишечной (например, гастрит, язва желудка и двенадцатиперстной кишки, желудочно-кишечное кровотечение, висцеральная перфорация, жировая дегенерация печени, панкреатит), сердечно-сосудистой (например, гипертензия, коронарная болезнь сердца, ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность), дерматологической (например, дерматопороз, атрофия кожи, экхимоз, пурпура, эрозия, стрии, заживление раны вторичным натяжением, легкое травмирование, акне, гирсутизм и выпадение волос), нервно-психической (например, смены настроения, депрессивный синдром, эйфория, лабильность настроения, раздражимость, акатизия, нервозность, когнитивное нарушение, психотическое расстройство, деменция и делириозный синдром), офтальмологической (например, катаракта, глаукома, птоз, мидриаз, оппортунистические глазные инфекции и центральная серозная хориоретинопатия) и иммунной (например, подавление клеточно-опосредованного иммунитета, предрасположение к инфекциям и повторная активация латентных инфекций).

Соответственно, согласно некоторым вариантам осуществления, побочные эффекты лечения глюкокортикоидом выбраны из остеопороза, аваскулярного некроза костей, миопатии, гипергликемии, сахарного диабета, дислипидемии, набора массы тела, болезни Кушинга, кушингоидных признаков, подавления роста, угнетения функции надпочечников, гастрита, язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, желудочно-кишечного кровотечения, висцеральной перфорации, жировой дегенерации печени, панкреатита, гипертензии, коронарной болезни сердца, ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности, дерматопороза, атрофии кожи, экхимоза, пурпур, эрозий, стрий, заживления раны вторичным натяжением, легкого травмирования, акне, гирсутизма, выпадения волос, смены настроения, депрессивного синдрома, эйфории, лабильности настроения, раздражимости, акатизии, нервозности, когнитивного нарушения, психотического расстройства, деменции, делириозного синдрома, катаракты, глаукомы, птоза, мидриаза, оппортунистических глазных инфекций, центральной серозной хориоретинопатии, подавления клеточно-опосредованного иммунитета, предрасположения к инфекциям, повторной активации латентных инфекций и любой их комбинации.

Настоящее изобретение относится к способу лечения врожденной гиперплазии надпочечников у субъекта, предусматривающему

(i) измерение уровня одного или нескольких биомаркеров, выбранных из (a) 17-гидроксипрогестерона (17-ОНР), (b) аденокортикотропного гормона (АСТН) и (c) андростендиона, в биологическом образце, полученном у субъекта,

(ii) анализ уровня одного или нескольких биомаркеров для определения, повышен ли уровень одного или нескольких биомаркеров по сравнению со здоровым субъектом, не страдающим врожденной гиперплазией надпочечников, и

(iii) введение субъекту соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, если определено, что у субъекта повышены уровни одного или более биомаркеров.

Согласно некоторым вариантам осуществления способ дополнительно предусматривает (iv) измерение уровня одного или нескольких биомаркеров после введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в биологическом образце, полученном у субъекта, для того, чтобы определить, имеет ли субъект пониженные уровни одного или нескольких биомаркеров по сравнению с измерением на стадии (i). Согласно некоторым вариантам осуществления способ дополнительно предусматривает (v) продолжение введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, если у субъекта понижены уровни одного или нескольких биомаркеров.

Согласно некоторым вариантам осуществления стадии (i) и (iv) проводят на биологических образцах, полученных у субъекта подобным образом и в одно и то же время дня. Согласно некоторым вариантам осуществления стадии (i) и (iv) проводят на биологических образцах, полученных у субъекта в течение временного окна дня от 2 часов до полудня до 10 часов до полудня. Согласно некоторым вариантам осуществления стадии (i) и (iv) проводят на биологических образцах, полученных у субъекта в течение временного окна дня от 6 часов до полудня до 10 часов до полудня

Согласно некоторым вариантам осуществления стадии (i) и (iv) предусматривают измерение уровней по меньшей мере двух биомаркеров, выбранных из (a) 17-гидроксипрогестерона (17-ОНР), (b) аденокортикотропного гормона (АСТН) и (c) андростендиона.

Согласно некоторым вариантам осуществления стадии (i) и (iv) предусматривают измерение уровней (a) 17-гидроксипрогестерона (17-ОНР), (b) аденокортикотропного гормона (АСТН) и (c) андростендиона.

Согласно некоторым вариантам осуществления стадия (i) предусматривает измерение уровня 17-гидроксипрогестерона (17-ОНР), где уровень 17-гидроксипрогестерона (17-ОНР) является повышенным, когда он составляет более или равен 1000 нг/дл.

Согласно некоторым вариантам осуществления стадия (i) предусматривает измерение уровня андростендиона, где уровень андростендиона является повышенным, когда он составляет более 200 нг/дл.

Согласно некоторым вариантам осуществления способов согласно настоящему изобретению соединение формулы (I) вводят в количестве, эквивалентном от приблизительно 25 мг до приблизительно 150 мг свободного основания соединения формулы (I). Согласно некоторым вариантам осуществления соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят в количестве, эквивалентном приблизительно 50 мг или приблизительно 100 мг свободного основания соединения формулы (I).

Согласно некоторым вариантам осуществления способов, раскрытых в настоящем документе, соединение Формулы (I) вводят в форме свободного основания.

Согласно некоторым вариантам осуществления способов, раскрытых в настоящем документе, соединение формулы (I) вводят два раза в день (*m.e.*, в виде первого и второго введения). Согласно некоторым вариантам осуществления количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли при первом введении меньше количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли при втором введении.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения врожденной гиперплазии надпочечников у субъекта, причем способ предусматривает:

(a) отбор субъекта, у которого доза глюкокортикоида превышает $11 \text{ мг/м}^2/\text{день}$ после периода времени введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в количестве приблизительно 100 мг два раза в день на основе массы свободного основания, и

(b) введение субъекту соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли при частоте два раза в день,

где количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли при первом введении меньше количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли при втором введении.

Согласно некоторым вариантам осуществления количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, вводимое ежедневно, на стадии (b) составляет более или равно приблизительно 200 мг на основе массы свободного основания.

Согласно некоторым вариантам осуществления дозу глюкокортикоида согласно стадии (a) измеряют в эквивалентах гидрокортизона (которые могут быть скорректированы с учетом площади поверхности тела (BSA)).

Согласно некоторым вариантам осуществления период времени введения на стадии (а) составляет по меньшей мере приблизительно 4 недели. Согласно некоторым вариантам осуществления период времени введения на стадии (а) составляет по меньшей мере приблизительно 24 недели. Согласно некоторым вариантам осуществления период времени введения на стадии (а) составляет по меньшей мере приблизительно 6 месяцев. Согласно некоторым вариантам осуществления период времени введения на стадии (а) составляет по меньшей мере приблизительно один год.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения САН у субъекта детского возраста. Способы предусматривают введение субъекту детского возраста терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам осуществления масса субъекта детского возраста составляет более или равна приблизительно 55 кг, и терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли составляет приблизительно 100 мг, вводимых два раза в день (т.е., общее суточное количество приблизительно 200 мг на основе свободного основания). Согласно некоторым вариантам осуществления масса субъекта детского возраста составляет от приблизительно 10 кг до приблизительно 20 кг, и терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли составляет приблизительно 25 мг, вводимых два раза в день (т.е., общее суточное количество приблизительно 50 мг на основе свободного основания). Согласно некоторым вариантам осуществления масса субъекта детского возраста составляет от приблизительно 20 кг до приблизительно 55 кг, и терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли составляет приблизительно 50 мг, вводимых два раза в день (т.е., общее суточное количество приблизительно 100 мг на основе свободного основания). Согласно некоторым вариантам осуществления способ предусматривает введение субъекту детского возраста терапевтически эффективного количества SDD согласно настоящему изобретению, которая включает полимер и соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль. Согласно некоторым вариантам осуществления способ предусматривает введение субъекту детского возраста терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению, которая содержит SDD, которая включает полимер и соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль. Согласно некоторым вариантам осуществления субъектом детского возраста является новорожденный. Согласно некоторым вариантам осуществления субъектом детского возраста является грудной ребенок. Согласно некоторым вариантам осуществления субъектом детского возраста

является ребенок. Согласно некоторым вариантам осуществления субъектом детского возраста является подросток.

Согласно некоторым вариантам осуществления способов согласно настоящему изобретению соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят субъекту в состоянии при приеме пищи. В контексте настоящего изобретения термин «состояние при приеме пищи» относится к введению соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли от приблизительно 1 часа до потребления пищи или питательной композиции до приблизительно 1 часа после потребления пищи или питательной композиции. В контексте настоящего изобретения термин «состояние натошак» относится к промежутку по меньшей мере два часа между потреблением пищи или питательной композиции и введением соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят субъекту с пищей или питательной композицией, такой как пищевая добавка или состав, напиток-заменитель пищи, жидкая пищевая добавка или высококалорийная жидкая пища. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят субъекту в течение приблизительно 1 часа до потребления субъектом пищи или питательной композиции. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят субъекту в течение приблизительно 1 часа после потребления субъектом пищи или питательной композиции. Примеры подходящих питательных композиций включают без ограничения детские смеси, пищевые добавки, пищевые заменители и композиции для регидратации. Согласно некоторым вариантам осуществления пища представляет собой продукт, содержащий концентрированные калории и белок. Согласно некоторым вариантам осуществления питательная композиция представляет собой композицию, используемую для энтерального и парентерального питания грудных детей, специальные составы для грудных детей, добавки для пожилых людей и добавки для людей с желудочно-кишечными расстройствами и/или мальабсорбцией. Питательные составы для взрослых и детей хорошо известны в данной области техники и коммерчески доступны (*например*, Similac®, Ensure®, Jevity® и Alimentum® от Ross Products Division, Abbott Laboratories, Columbus, Ohio).

Согласно некоторым вариантам осуществления питательная композиция находится в жидкой форме. Энергетическая ценность питательных композиций, когда они находятся в жидкой форме, может быть в интервале от приблизительно 0,6 ккал до приблизительно 3 ккал на мл. Согласно некоторым вариантам осуществления питательная композиция

находится в твердой или порошкообразной форме. В твердой или порошкообразной форме пищевые добавки могут содержать от приблизительно 1,2 до более 9 ккал на грамм, как например, приблизительно от 3 до 7 ккал на грамм.

Согласно некоторым вариантам осуществления питательная композиция представляет собой батончик, заменяющий питание. Примеры включают PowerBar®, батончики Glucerna®, батончики Choice DM®, батончики Ensure® и батончики Boost®. Согласно некоторым вариантам осуществления питательная композиция представляет собой питательный коктейль или напиток-заменитель пищи. Коммерчески доступные примеры включают продукты для взрослых под торговой маркой Ensure® (такие как Ensure® Original, Ensure® Plus, Ensure® Enlive, Ensure® High Protein, Ensure® Clear и Ensure® Light), Glucerna®, Choice DM®, Slim Fast®, Pediasure®, Glytrol® и Resource®. Согласно некоторым вариантам осуществления питательная композиция представляет собой Ensure® Plus. Согласно некоторым вариантам осуществления питательная композиция представляет собой Sure® Plus со вкусом ванили. Sure Plus® представляет собой высококалорийную жидкую пищевую добавку, которая содержит 1500 калорий на литр с распределением калорий: 14,7 % белков, 32 % жиров и 53,3 % углеводов.

Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытых способов соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят субъекту с 8 жидкими унциями (237 мл) Ensure® Plus. Согласно некоторым вариантам осуществления Ensure® Plus имеет вкус ванили.

Согласно некоторым вариантам осуществления способов соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят субъекту после введения питательной композиции. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят субъекту до введения питательной композиции. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят субъекту в одно и то же время с введением питательной композиции.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят субъекту с последующим введением питательной композиции. Согласно некоторым вариантам осуществления питательную композицию вводят через приблизительно 1 минуту, приблизительно 5 минут, приблизительно 10 минут, приблизительно 15 минут, приблизительно 20 минут, приблизительно 25 минут, приблизительно 30 минут, приблизительно 35 минут, приблизительно 40 минут, приблизительно 45 минут, или приблизительно 60 минут или в диапазоне, определенным любым из предшествующих значений, после введения

соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам осуществления питательную композицию вводят через 1 минуту, 5 минут, 10 минут, 15 минут, 20 минут, 25 минут, 30 минут, 35 минут, 40 минут, 45 минут или 60 минут, или в диапазоне, определенным любым из предшествующих значений, после введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам осуществления питательную композицию вводят в течение 30 минут от введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытых способов соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят субъекту с 8 жидкими унциями (237 мл) Sure® Plus. Согласно некоторым вариантам осуществления Sure® Plus имеет вкус ванили.

Согласно некоторым вариантам осуществления питательную композицию вводят субъекту с последующим введением соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение Формулы (I), или его фармацевтически приемлемую соль вводят через приблизительно 1 минуту, приблизительно 5 минут, приблизительно 10 минут, приблизительно 15 минут, приблизительно 20 минут, приблизительно 25 минут, приблизительно 30 минут, приблизительно 35 минут, приблизительно 40 минут, приблизительно 45 минут, или приблизительно 60 минут, или в диапазоне, определенным любым из предшествующих значений, после введения питательной композиции. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят через 1 минуту, 5 минут, 10 минут, 15 минут, 20 минут, 25 минут, 30 минут, 35 минут, 40 минут, 45 минут или 60 минут, или в диапазоне, определенным любым из предшествующих значений, после введения питательной композиции. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят в течение 30 минут от введения питательной композиции. Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытых способов соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят субъекту с 8 жидкими унциями (237 мл) Sure® Plus. Согласно некоторым вариантам осуществления Sure® Plus имеет вкус ванили.

Согласно некоторым вариантам осуществления способов влияние приема пищи наблюдается между введением соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в состоянии при приеме пищи по сравнению с состоянием натощак. В контексте настоящего изобретения термин «влияние приема пищи» относится к относительной разнице в AUC (площадь под кривой $AUC_{(0-t)}$ и/или $AUC_{(0-\infty)}$) или C_{max} (максимальная концентрация в плазме или пиковая концентрация в плазме) активного вещества, когда соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят

субъекту перорально, одновременно с пищей или в состоянии при приеме пищи по сравнению с теми же значениями, когда такое же соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят в состоянии натошак. Влияние приема пищи (F) вычисляют как:

$$F\% = [(X_{\text{натошак}} - X_{\text{при приеме пищи}}) / X_{\text{натошак}}] \times 100$$

где $X_{\text{при приеме пищи}}$ и $X_{\text{натошак}}$ представляют собой значения AUC ($AUC_{(0-t)}$ и/или $AUC_{(0-\infty)}$) или C_{max} в состоянии при приеме пищи и состоянии натошак, соответственно. Согласно некоторым вариантам осуществления повышенное или положительное влияние приема пищи наблюдается, когда соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят субъекту в состоянии при приеме пищи. Согласно некоторым вариантам осуществления введение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли приводит к повышенному или положительному влиянию приема пищи, при этом наблюдают повышенные C_{max} и/или AUC при введении перорально в состоянии при приеме пищи по сравнению с состоянием натошак.

Согласно некоторым вариантам осуществления способов соотношение AUC в состоянии при приеме пищи и AUC в состоянии натошак составляет от приблизительно 5 до приблизительно 10, как например, от приблизительно 5 до приблизительно 9, от приблизительно 5 до приблизительно 8, от приблизительно 5 до приблизительно 7, от приблизительно 5 до приблизительно 6, от приблизительно 6 до приблизительно 10, от приблизительно 6 до приблизительно 9, от приблизительно 6 до приблизительно 8, от приблизительно 6 до приблизительно 7, от приблизительно 7 до приблизительно 10, от приблизительно 7 до приблизительно 9, от приблизительно 7 до приблизительно 8, от приблизительно 8 до приблизительно 10, от приблизительно 8 до приблизительно 9 или от приблизительно 8 до приблизительно 10. Согласно некоторым вариантам осуществления соотношение AUC в состоянии при приеме пищи и AUC в состоянии натошак составляет приблизительно 5, приблизительно 6, приблизительно 7, приблизительно 8, приблизительно 9, или приблизительно 10 или в диапазоне, определенным любым из предшествующих значений. Согласно некоторым вариантам осуществления способов соотношение AUC в состоянии при приеме пищи и AUC в состоянии натошак составляет от приблизительно 10 до приблизительно 20.

Согласно некоторым вариантам осуществления способов соотношение AUC в состоянии при приеме пищи и AUC в состоянии натошак составляет от 5 до 10, как например, от 5 до 9, от 5 до 8, от 5 до 7, от 5 до 6, от 6 до 10, от 6 до 9, от 6 до 8, от 6 до 7, от 7 до 10, от 7 до 9, от 7 до 8, от 8 до 10, от 8 до 9 или от 8 до 10. Согласно некоторым вариантам осуществления соотношение AUC в состоянии при приеме пищи и AUC в

состоянии натошак составляет 5, 6, 7, 8, 9 или 10, или в диапазоне, определенным любым из предшествующих значений.

Согласно некоторым вариантам осуществления способов соотношение $C_{\max}$ в состоянии при приеме пищи и $C_{\max}$ в состоянии натошак составляет от приблизительно 5 до приблизительно 10, как например, от приблизительно 5 до приблизительно 9, от приблизительно 5 до приблизительно 8, от приблизительно 5 до приблизительно 7, от приблизительно 5 до приблизительно 6, от приблизительно 6 до приблизительно 10, от приблизительно 6 до приблизительно 9, от приблизительно 6 до приблизительно 8, от приблизительно 6 до приблизительно 7, от приблизительно 7 до приблизительно 10, от приблизительно 7 до приблизительно 9, от приблизительно 7 до приблизительно 8, от приблизительно 8 до приблизительно 10, от приблизительно 8 до приблизительно 9 или от приблизительно 8 до приблизительно 10. Согласно некоторым вариантам осуществления соотношение $C_{\max}$ в состоянии при приеме пищи и $C_{\max}$ в состоянии натошак составляет приблизительно 5, приблизительно 6, приблизительно 7, приблизительно 8, приблизительно 9, или приблизительно 10 или в диапазоне, определенным любым из предшествующих значений. Согласно некоторым вариантам осуществления средняя $C_{\max}$ соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в от приблизительно 1,5 до приблизительно 3 раза выше в состоянии при приеме пищи по сравнению с состоянием натошак. Согласно некоторым вариантам осуществления способов соотношение $C_{\max}$ в состоянии при приеме пищи и $C_{\max}$ в состоянии натошак составляет от 5 до 10, как например, от 5 до 9, от 5 до 8, от 5 до 7, от 5 до 6, от 6 до 10, от 6 до 9, от 6 до 8, от 6 до 7, от 7 до 10, от 7 до 9, от 7 до 8, от 8 до 10, от 8 до 9 или от 8 до 10. Согласно некоторым вариантам осуществления соотношение $C_{\max}$ в состоянии при приеме пищи и $C_{\max}$ в состоянии натошак составляет 5, 6, 7, 8, 9 или 10, или в диапазоне, определенным любым из предшествующих значений. Согласно некоторым вариантам осуществления средняя $C_{\max}$ соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в от приблизительно 1,5 до приблизительно 3 раза выше в состоянии при приеме пищи по сравнению с состоянием натошак. Согласно некоторым вариантам осуществления средняя $C_{\max}$ соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в приблизительно 2 раза выше в состоянии при приеме пищи по сравнению с состоянием натошак. Согласно некоторым вариантам осуществления способов соотношение $C_{\max}$ в состоянии при приеме пищи и $C_{\max}$ в состоянии натошак составляет от приблизительно 10 до приблизительно 20.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят субъекту с пищей. Согласно некоторым вариантам осуществления пищей является высококалорийная пища с высоким

содержанием жира. Согласно некоторым вариантам осуществления пищей является низкокалорийная пища с низким содержанием жира. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят в течение приблизительно 5 минут после начала приема пищи. Согласно некоторым вариантам осуществления пищей является вечерний прием пищи. Согласно некоторым вариантам осуществления пищей является утренний прием пищи. Согласно некоторым вариантам осуществления прием пищи завершают в течение приблизительно 30 минут после введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

Согласно некоторым вариантам осуществления способов, раскрытых в настоящем документе, (например, когда соединение формулы (I) вводят при частоте два раза в день) первое введение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли происходит с утренним приемом пищи. Согласно некоторым вариантам осуществления способов, раскрытых в настоящем документе, второе введение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли происходит с вечерним приемом пищи. Согласно некоторым вариантам осуществления способов, раскрытых в настоящем документе, первое введение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли происходит с утренним приемом пищи, и второе введение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли происходит с вечерним приемом пищи. Согласно некоторым вариантам осуществления способов, раскрытых в настоящем документе, (например, когда соединение формулы (I) вводят при частоте два раза в день) от приблизительно 6 до приблизительно 14 часов проходит между утренним и вечерним приемами пищи. Согласно некоторым вариантам осуществления от приблизительно 8 до приблизительно 14 часов проходит между утренним и вечерним приемами пищи. Согласно некоторым вариантам осуществления от приблизительно 11 до приблизительно 13 часов проходит между утренним и вечерним приемами пищи. Согласно некоторым вариантам осуществления приблизительно 12 часов проходит между утренним и вечерним приемами пищи.

Согласно некоторым вариантам осуществления состояние после приема соответствует приему пищи с высоким содержанием жира. Согласно некоторым вариантам осуществления состояние после приема соответствует приему пищи с низким содержанием жира. FDA представило проект руководства по пище с высоким и низким содержанием жира (“Assessing the Effects of Food on Drugs in INDs и NDAs – Clinical Pharmacology Considerations Guidance for Industry,” U.S. Department of Health и Human Services, Food и Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), February 2019, Clinical Pharmacology). В таблице 1 приведены определения иллюстративной пищи, приведенной в

руководстве FDA.

Таблица 1

Тип пищи	Всего ккал	Жир		
		ккал	грамм	процент
с высоким содержанием жира	800-1000	500-600	55-65	50
с низким содержанием жира	400-500	100-125	11-14	25

Состав пищи с высоким содержанием жира, приведенной в руководстве FDA, приведен в Таблице 2.

Таблица 2. Состав пищи с высоким содержанием жира*

Всего калорий	800-1000
Калории от белка	150
Калории от углеводов	250
Калории от жира	500-600
Пример завтрака с высоким содержанием жира	• Два яйца, обжаренные на масле • Две полоски бекона • Два ломтика тоста с маслом • Четыре унции картофельного пюре • Восемь унций цельного молока

*50 процентов калорий получены из жира. Эту пищу можно заменить при сохранении содержания, объема и вязкости.

Состав пищи с низким содержанием жира, приведенной в руководстве FDA, представлен в Таблице 3.

Таблица 3. Состав пищи с низким содержанием жира

Всего калорий	400-500
Жир (г)	250
Процент калорий от жира	25

Пример обезжиренного завтрака*	• Восемь унций молока (1 процент жирности) • Одно вареное яйцо • Один пакет ароматизированных овсяных хлопьев быстрого приготовления, приготовленных на воде.
--------------------------------	---

* Этот обезжиренный завтрак содержит 387 калорий и 10 граммов жира.

Согласно некоторым вариантам осуществления пища с высоким содержанием жира содержит 800-1000 всего ккал и 500-600 ккал жира. Согласно некоторым вариантам осуществления пища с низким содержанием жира содержит 400-500 всего ккал и 100-125 ккал жира.

Настоящее изобретение также относится к способу улучшения желудочно-кишечного всасывания соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли у субъекта. Способ предусматривают пероральное введение субъекту фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению, где улучшение происходит относительно перорального введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, которые не были получены в виде дисперсии, высушенной распылением. Согласно некоторым вариантам осуществления субъектом является субъект детского возраста.

Настоящее изобретение также относится к способу улучшения пероральной биодоступности соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли у субъекта. Способ предусматривает пероральное введение субъекту фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению, где улучшение происходит относительно перорального введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, которые не были получены в виде дисперсии, высушенной распылением.

Согласно некоторым вариантам осуществления способов, раскрытых в настоящем документе, субъектом является субъект детского возраста.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения врожденной гиперплазии надпочечников (САН), у субъекта, нуждающегося в этом, предусматривающему введение субъекту фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению, где фармацевтическая композиция содержит терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция представляет собой липидный полутвердый состав. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция представляет собой жидкий состав. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическую композицию вводят

субъекту в состоянии при приеме пищи.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению для применения в способе лечения врожденной гиперплазии надпочечников (САН) у субъекта. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект находится в состоянии при приеме пищи.

Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическую композицию вводят субъекту с питательной композицией. Согласно некоторым вариантам осуществления питательная композиция представляет собой жидкую пищевую добавку, содержащую от приблизительно 1000 до приблизительно 2000 калорий на литр с содержанием жира более приблизительно 30%. Согласно некоторым вариантам осуществления питательная композиция представляет собой жидкую пищевую добавку, содержащую 1500 калорий на литр с распределением калорий 14,7% белков, 32% жиров и 53,3% углеводов. Согласно некоторым вариантам осуществления питательную композицию вводят в количестве от приблизительно 6 до приблизительно 12 жидких унций. Согласно некоторым вариантам осуществления питательную композицию вводят в количестве приблизительно 8 жидких унций. Согласно некоторым вариантам осуществления питательную композицию вводят в течение 30 минут от введения фармацевтической композиции.

Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция проявляет положительное влияние приема пищи. Согласно некоторым вариантам осуществления положительное влияние приема пищи измеряют как $C_{\max}$, AUC или их комбинацию соединения формулы (I) при сравнении перорального введения фармацевтической композиции в состоянии при приеме пищи и в состоянии натощак. Согласно некоторым вариантам осуществления соотношение AUC соединения формулы (I) в состоянии при приеме пищи и AUC соединения формулы (I) в состоянии натощак составляет приблизительно 5 к приблизительно 10. Согласно некоторым вариантам осуществления соотношение $C_{\max}$ соединения формулы (I) в состоянии при приеме пищи и $C_{\max}$ соединения формулы (I) в состоянии натощак составляет приблизительно 5 к приблизительно 10. Согласно некоторым вариантам осуществления соотношение AUC соединения формулы (I) в состоянии при приеме пищи и AUC соединения формулы (I) в состоянии натощак составляет приблизительно 10 к приблизительно 20. Согласно некоторым вариантам осуществления соотношение $C_{\max}$ соединения формулы (I) в состоянии при приеме пищи и $C_{\max}$ соединения формулы (I) в состоянии натощак составляет приблизительно 10 к приблизительно 20. Согласно некоторым вариантам осуществления соотношение AUC соединения формулы (I) в состоянии при приеме пищи

и AUC соединения формулы (I) в состоянии натощак составляет приблизительно 1 к приблизительно 4 или приблизительно 5 к приблизительно 10. Согласно некоторым вариантам осуществления соотношение $C_{\max}$ соединения формулы (I) в состоянии при приеме пищи и $C_{\max}$ соединения формулы (I) в состоянии натощак составляет приблизительно 1 к приблизительно 4 или приблизительно 5 к приблизительно 10. Согласно некоторым вариантам осуществления соотношение AUC соединения формулы (I) в состоянии при приеме пищи и AUC соединения формулы (I) в состоянии натощак составляет приблизительно 1 к приблизительно 4. Согласно некоторым вариантам осуществления соотношение $C_{\max}$ соединения формулы (I) в состоянии при приеме пищи и $C_{\max}$ соединения формулы (I) в состоянии натощак составляет приблизительно 1 к приблизительно 4. Согласно некоторым вариантам осуществления соотношение AUC соединения формулы (I) в состоянии при приеме пищи и AUC соединения формулы (I) в состоянии натощак составляет приблизительно 1,5 к приблизительно 3. Согласно некоторым вариантам осуществления соотношение $C_{\max}$ соединения формулы (I) в состоянии при приеме пищи и $C_{\max}$ соединения формулы (I) в состоянии натощак составляет приблизительно 1,5 к приблизительно 3. Согласно некоторым вариантам осуществления соотношение AUC соединения формулы (I) в состоянии при приеме пищи и AUC соединения формулы (I) в состоянии натощак составляет 1 к 4 или 5 к 10. Согласно некоторым вариантам осуществления соотношение $C_{\max}$ соединения формулы (I) в состоянии при приеме пищи и $C_{\max}$ соединения формулы (I) в состоянии натощак составляет 1 к 4 или 5 к 10. Согласно некоторым вариантам осуществления соотношение AUC соединения формулы (I) в состоянии при приеме пищи и AUC соединения формулы (I) в состоянии натощак составляет 1 к 4. Согласно некоторым вариантам осуществления соотношение $C_{\max}$ соединения формулы (I) в состоянии при приеме пищи и $C_{\max}$ соединения формулы (I) в состоянии натощак составляет 1 к 4. Согласно некоторым вариантам осуществления соотношение AUC соединения формулы (I) в состоянии при приеме пищи и AUC соединения формулы (I) в состоянии натощак составляет 1,5 к 3. Согласно некоторым вариантам осуществления соотношение $C_{\max}$ соединения формулы (I) в состоянии при приеме пищи и $C_{\max}$ соединения формулы (I) в состоянии натощак составляет 1,5 к 3.

Согласно некоторым вариантам осуществления субъектом является субъект детского возраста.

Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция составлена для перорального введения и проявляет положительное влияние приема пищи при пероральном введении. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение

Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическую композицию вводят субъекту с пищей. Согласно некоторым вариантам осуществления пищей является пища с высоким содержанием жира. Согласно некоторым вариантам осуществления пищей является пища с низким содержанием жира. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическую композицию вводят в течение приблизительно 5 минут после начала приема пищи. Согласно некоторым вариантам осуществления пищей является вечерний прием пищи. Согласно некоторым вариантам осуществления пищей является утренний прием пищи.

Согласно некоторым вариантам осуществления введение фармацевтической композиции проявляет положительное влияние приема пищи. Согласно некоторым вариантам осуществления положительное влияние приема пищи измеряют как $C_{\max}$, AUC или их комбинации соединения формулы (I) при сравнении перорального введения фармацевтической композиции в состоянии при приеме пищи и в состоянии натощак. Согласно некоторым вариантам осуществления соотношение AUC соединения формулы (I) в состоянии при приеме пищи и AUC соединения формулы (I) в состоянии натощак составляет приблизительно 5 к приблизительно 10. Согласно некоторым вариантам осуществления соотношение $C_{\max}$ соединения формулы (I) в состоянии при приеме пищи и $C_{\max}$ соединения формулы (I) в состоянии натощак составляет приблизительно 5 к приблизительно 10. Согласно некоторым вариантам осуществления соотношение AUC соединения формулы (I) в состоянии при приеме пищи и AUC соединения формулы (I) в состоянии натощак составляет приблизительно 10 к приблизительно 20. Согласно некоторым вариантам осуществления соотношение $C_{\max}$ соединения формулы (I) в состоянии при приеме пищи и $C_{\max}$ соединения формулы (I) в состоянии натощак составляет приблизительно 10 к приблизительно 20. Согласно некоторым вариантам осуществления соотношение AUC соединения формулы (I) в состоянии при приеме пищи и AUC соединения формулы (I) в состоянии натощак составляет приблизительно 1 к приблизительно 4 или приблизительно 5 к приблизительно 10. Согласно некоторым вариантам осуществления соотношение $C_{\max}$ соединения формулы (I) в состоянии при приеме пищи и $C_{\max}$ соединения формулы (I) в состоянии натощак составляет приблизительно 1 к приблизительно 4 или приблизительно 5 к приблизительно 10. Согласно некоторым вариантам осуществления соотношение AUC соединения формулы (I) в состоянии при приеме пищи и AUC соединения формулы (I) в состоянии натощак составляет приблизительно 1 к приблизительно 4. Согласно некоторым вариантам осуществления соотношение $C_{\max}$ соединения формулы (I) в состоянии при приеме пищи и $C_{\max}$ соединения формулы (I) в состоянии натощак составляет приблизительно 1 к

приблизительно 4. Согласно некоторым вариантам осуществления соотношение AUC соединения формулы (I) в состоянии при приеме пищи и AUC соединения формулы (I) в состоянии натощак составляет приблизительно 1,5 к приблизительно 3. Согласно некоторым вариантам осуществления соотношение $C_{\max}$ соединения формулы (I) в состоянии при приеме пищи и $C_{\max}$ соединения формулы (I) в состоянии натощак составляет приблизительно 1,5 к приблизительно 3. Согласно некоторым вариантам осуществления соотношение AUC соединения формулы (I) в состоянии при приеме пищи и AUC соединения формулы (I) в состоянии натощак составляет 1 к 4 или 5 к 10. Согласно некоторым вариантам осуществления соотношение $C_{\max}$ соединения формулы (I) в состоянии при приеме пищи и $C_{\max}$ соединения формулы (I) в состоянии натощак составляет 1 к 4 или 5 к 10. Согласно некоторым вариантам осуществления соотношение AUC соединения формулы (I) в состоянии при приеме пищи и AUC соединения формулы (I) в состоянии натощак составляет 1 к 4. Согласно некоторым вариантам осуществления соотношение $C_{\max}$ соединения формулы (I) в состоянии при приеме пищи и $C_{\max}$ соединения формулы (I) в состоянии натощак составляет 1 к 4. Согласно некоторым вариантам осуществления соотношение AUC соединения формулы (I) в состоянии при приеме пищи и AUC соединения формулы (I) в состоянии натощак составляет 1,5 к 3. Согласно некоторым вариантам осуществления соотношение $C_{\max}$ соединения формулы (I) в состоянии при приеме пищи и $C_{\max}$ соединения формулы (I) в состоянии натощак составляет 1,5 к 3.

Настоящим уточняется, что настоящее изобретение также относится к соответствующему соединению Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, или соответствующей фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, для применения в соответствующих способах, как описано в настоящем документе.

Настоящим уточняется, что настоящее изобретение также относится к применению соответствующего соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для применения в соответствующих способах, как описано в настоящем документе.

Настоящим уточняется, что настоящее изобретение также относится к применению соответствующей фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, для получения лекарственного средства для применения в соответствующих способах, как описано в настоящем документе.

Снижение глюкокортикоидной нагрузки, надпочечниковых андрогенов и предшественников

Глюкокортикоиды представляют собой класс кортикостероидов, которые представляют собой класс стероидных гормонов. Глюкокортикоиды представляют собой кортикостероиды, которые связываются с глюкокортикоидным рецептором, присутствующим почти во всех клетках позвоночных животных. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект одновременно получает дозу глюкокортикоида. Согласно некоторым вариантам осуществления глюкокортикоид выбран из кортизола (гидрокортизона), кортизона, преднизона, преднизолон, метилпреднизолон, дексаметазон, бетаметазон, триамцинолон, ацетата флудрокортизона и ацетата дезоксикортикостерона. Согласно некоторым вариантам осуществления глюкокортикоид представляет собой кортизол (гидрокортизон). Согласно некоторым вариантам осуществления глюкокортикоид представляет собой кортизон. Согласно некоторым вариантам осуществления глюкокортикоид представляет собой преднизолон. Согласно некоторым вариантам осуществления глюкокортикоид представляет собой дексаметазон.

Согласно некоторым вариантам осуществления дозу глюкокортикоида измеряют в эквивалентах гидрокортизона. Согласно некоторым вариантам осуществления дозу глюкокортикоидов измеряют как величину, кратную верхнему пределу нормы физиологической дозы в эквивалентах гидрокортизона. Любой глюкокортикоид можно назначать в дозе, обеспечивающей приблизительно такие же глюкокортикоидные эффекты, как при нормальной выработке кортизола, это называется физиологической, заместительной или поддерживающей дозой.

Согласно некоторым вариантам осуществления доза глюкокортикоида представляет собой физиологическую дозу, измеренную после периода времени введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам осуществления доза глюкокортикоидов представляет собой физиологическую дозу от приблизительно 4 до приблизительно 12 мг/м²/день, как измерено после периода времени введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам осуществления доза глюкокортикоида представляет собой физиологическую дозу от приблизительно 4 до приблизительно 9 мг/м²/день, как измерено после периода времени введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам осуществления доза глюкокортикоида представляет собой физиологическую дозу, которая составляет менее приблизительно 8 мг/м²/день, как измерено после периода времени введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

Согласно некоторым вариантам осуществления доза глюкокортикоида представляет собой физиологическую дозу, как измерено после периода времени введения фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль. Согласно некоторым вариантам осуществления доза глюкокортикоида представляет собой физиологическую дозу от приблизительно 4 до приблизительно 12 мг/м²/день, как измерено после периода времени введения фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль. Согласно некоторым вариантам осуществления доза глюкокортикоида представляет собой физиологическую дозу от приблизительно 4 до приблизительно 9 мг/м²/день, как измерено после периода времени введения фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль. Согласно некоторым вариантам осуществления доза глюкокортикоида представляет собой физиологическую дозу, которая составляет менее приблизительно 8 мг/м²/день, как измерено после периода времени введения фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль.

Согласно некоторым вариантам осуществления доза глюкокортикоида, одновременно вводимая субъекту, представляет собой нормальную физиологическую дозу эквивалентов гидрокортизона. Согласно некоторым вариантам осуществления дозу глюкокортикоида, одновременно вводимую субъекту, определяют после периода времени введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам осуществления дозу глюкокортикоида, одновременно вводимую субъекту, определяют после периода времени введения фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль. Согласно некоторым вариантам осуществления нормальная физиологическая доза эквивалентов гидрокортизона составляет от приблизительно 2 до приблизительно 16 мг/м²/день. Согласно некоторым вариантам осуществления нормальная физиологическая доза эквивалентов гидрокортизона составляет от приблизительно 4 до приблизительно 12 мг/м²/день. Согласно некоторым вариантам осуществления нормальная физиологическая доза эквивалентов гидрокортизона составляет от приблизительно 5 до приблизительно 11 мг/м²/день. Согласно некоторым вариантам осуществления нормальная физиологическая доза эквивалентов гидрокортизона составляет от приблизительно 6 до приблизительно 10 мг/м²/день. Согласно некоторым вариантам осуществления нормальная физиологическая доза эквивалентов гидрокортизона составляет от приблизительно 7 до приблизительно 9 мг/м²/день. Согласно некоторым вариантам осуществления нормальная физиологическая

доза эквивалентов гидрокортизона составляет от приблизительно 4 до приблизительно 9 мг/м²/день. Согласно некоторым вариантам осуществления нормальная физиологическая доза эквивалентов гидрокортизона составляет приблизительно 8 мг/м²/день. Согласно некоторым вариантам осуществления нормальная физиологическая доза эквивалентов гидрокортизона составляет приблизительно 12 мг/м²/день. Согласно некоторым вариантам осуществления нормальная физиологическая доза эквивалентов гидрокортизона составляет менее приблизительно 8 мг/м²/день. Согласно некоторым вариантам осуществления нормальная физиологическая доза эквивалентов гидрокортизона составляет приблизительно 2, приблизительно 3, приблизительно 4, приблизительно 5, приблизительно 6, приблизительно 7, приблизительно 8, приблизительно 9, приблизительно 10, приблизительно 11, приблизительно 12, приблизительно 13, приблизительно 14, приблизительно 15 или приблизительно 16 мг/м²/день, или в диапазоне, определенным любым из предшествующих значений.

Согласно некоторым вариантам осуществления доза глюкокортикоида, одновременно вводимая субъекту, находится на верхнем пределе нормы нормальной физиологической дозы эквивалентов гидрокортизона. Согласно некоторым вариантам осуществления дозу глюкокортикоида, одновременно вводимую субъекту, определяют после периода времени введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам осуществления дозу глюкокортикоида, одновременно вводимую субъекту, определяют после периода времени введения фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль. Согласно некоторым вариантам осуществления верхний предел нормы в 1,5 раза превышает нормальную физиологическую дозу. Согласно некоторым вариантам осуществления верхний предел нормы приблизительно в 1,5 раза превышает нормальную физиологическую дозу. Согласно некоторым вариантам осуществления верхний предел нормы приблизительно в 1,5 раза превышает нормальную физиологическую дозу. Согласно некоторым вариантам осуществления верхний предел нормы приблизительно в 2 раза превышает нормальную физиологическую дозу. Согласно некоторым вариантам осуществления верхний предел нормы приблизительно в 2,5 раз превышает нормальную физиологическую дозу. Согласно некоторым вариантам осуществления верхний предел нормы в приблизительно 1,0, приблизительно 1,1, приблизительно 1,2, приблизительно 1,3, приблизительно 1,4, приблизительно 1,5, приблизительно 1,6, приблизительно 1,7, приблизительно 1,8, приблизительно 1,9, приблизительно 2,0, приблизительно 2,1, приблизительно 2,2, приблизительно 2,3, приблизительно 2,4, приблизительно 2,5, приблизительно 2,6, приблизительно 2,7,

[illegible]

Согласно некоторым вариантам осуществления уровень 17-гидроксипрогестерона

снижается на по меньшей мере 25% после периода времени введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, где снижение уровня 17-гидроксипрогестерона относится к уровню 17-гидроксипрогестерона до введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам осуществления уровень 17-гидроксипрогестерона снижается на по меньшей мере 50% после периода времени введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, где снижение уровня 17-гидроксипрогестерона относится к уровню 17-гидроксипрогестерона до введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам осуществления уровень 17-гидроксипрогестерона в менее 1,5 раза превышает верхний предел нормы после периода времени введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам осуществления уровень 17-гидроксипрогестерона находится в пределах нормы после периода времени введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

Согласно некоторым вариантам осуществления уровень 17-гидроксипрогестерона снижается на по меньшей мере приблизительно 25% после периода времени введения фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, где снижение уровня 17-гидроксипрогестерона относится к уровню 17-гидроксипрогестерона до введения фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль. Согласно некоторым вариантам осуществления уровень 17-гидроксипрогестерона снижается на по меньшей мере приблизительно 50% после периода времени введения фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, где снижение уровня 17-гидроксипрогестерона относится к уровню 17-гидроксипрогестерона до введения фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль. Согласно некоторым вариантам осуществления уровень 17-гидроксипрогестерона в менее приблизительно 1,5 раза превышает верхний предел нормы после периода времени введения фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль. Согласно некоторым вариантам осуществления уровень 17-гидроксипрогестерона находится в пределах нормы после периода времени введения фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль.

Согласно некоторым вариантам осуществления уровень 17-гидроксипрогестерона субъекта снижается в диапазоне, определенным любым из предшествующих значений.

фармацевтически приемлемую соль, где снижение уровня адренокортикотропного гормона относится к уровню адренокортикотропного гормона до введения фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль. Согласно некоторым вариантам осуществления уровень адренокортикотропного гормона в менее приблизительно 1,5 раза превышает верхний предел нормы после периода времени введения фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль. Согласно некоторым вариантам осуществления уровень адренокортикотропного гормона находится в пределах нормы после периода времени введения фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль.

Согласно некоторым вариантам осуществления уровень адренокортикотропного гормона субъекта снижается в диапазоне, определенным любым из предшествующих значений.

Согласно некоторым вариантам осуществления уровень андростендиона снижается на по меньшей мере 25% после периода времени введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, где снижение уровня андростендиона относится к уровню андростендиона до введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам осуществления уровень андростендиона снижается на по меньшей мере 30% после периода времени введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, где снижение уровня андростендиона относится к уровню андростендиона до введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам осуществления уровень андростендиона снижается на по меньшей мере 50% после периода времени введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, где снижение уровня андростендиона относится к уровню андростендиона до введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам осуществления уровень андростендиона в менее 1,5 раза превышает верхний предел нормы после периода времени введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам осуществления уровень андростендиона находится в пределах нормы после периода времени введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

Согласно некоторым вариантам осуществления уровень андростендиона снижается на по меньшей мере приблизительно 25% после периода времени введения фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, где снижение уровня андростендиона относится к

уровню андростендиона до введения фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль. Согласно некоторым вариантам осуществления уровень андростендиона снижается на по меньшей мере приблизительно 30% после периода времени введения фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, где снижение уровня андростендиона относится к уровню андростендиона до введения фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль. Согласно некоторым вариантам осуществления уровень андростендиона снижается на по меньшей мере приблизительно 50% после периода времени введения фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, где снижение уровня андростендиона относится к уровню андростендиона до введения фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль. Согласно некоторым вариантам осуществления уровень андростендиона в менее приблизительно 1,5 раза превышает верхний предел нормы после периода времени введения фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль. Согласно некоторым вариантам осуществления уровень андростендиона находится в пределах нормы после периода времени введения фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль.

Согласно некоторым вариантам осуществления уровень андростендиона субъекта снижается в диапазоне, определенным любым из предшествующих значений.

Согласно некоторым вариантам осуществления уровень тестостерона снижается на по меньшей мере 25% после периода времени введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, где снижение уровня тестостерона относится к уровню тестостерона до введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам осуществления уровень тестостерона снижается на по меньшей мере 30% после периода времени введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, где снижение уровня тестостерона относится к уровню тестостерона до введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам осуществления уровень тестостерона снижается на по меньшей мере 50% после периода времени введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, где снижение уровня тестостерона относится к уровню тестостерона до введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам осуществления уровень тестостерона в менее 1,5 раза

превышает верхний предел нормы после периода времени введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам осуществления уровень тестостерона находится в пределах нормы после периода времени введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

Согласно некоторым вариантам осуществления уровень тестостерона снижается на по меньшей мере приблизительно 25% после периода времени введения фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, где снижение уровня тестостерона относится к уровню тестостерона до введения фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль. Согласно некоторым вариантам осуществления уровень тестостерона снижается на по меньшей мере приблизительно 30% после периода времени введения фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, где снижение уровня тестостерона относится к уровню тестостерона до введения фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль. Согласно некоторым вариантам осуществления уровень тестостерона снижается на по меньшей мере приблизительно 50% после периода времени введения фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, где снижение уровня тестостерона относится к уровню тестостерона до введения фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль. Согласно некоторым вариантам осуществления уровень тестостерона в менее приблизительно 1,5 раза превышает верхний предел нормы после периода времени введения фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль. Согласно некоторым вариантам осуществления уровень тестостерона находится в пределах нормы после периода времени введения фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль.

Согласно некоторым вариантам осуществления уровень тестостерона субъекта снижается в диапазоне, определенным любым из предшествующих значений.

Согласно некоторым вариантам осуществления уровень 17-гидроксипрогестерона снижается на по меньшей мере 50% и уровень андростендиона снижается на по меньшей мере 50% после периода времени введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, где снижение уровня 17-гидроксипрогестерона и уровня андростендиона относится к уровню 17-гидроксипрогестерона и уровня андростендиона до введения соединения формулы (I) или его фармацевтически

приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам осуществления уровень 17-гидроксипрогестерона в менее 1,5 раза превышает верхний предел нормы и уровень андростендиона в менее 1,5 раза превышает верхний предел нормы после периода времени введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам осуществления уровень 17-гидроксипрогестерона находится в пределах нормы и уровень андростендиона находится в пределах нормы после периода времени введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

Согласно некоторым вариантам осуществления уровень 17-гидроксипрогестерона снижается на по меньшей мере приблизительно 50% и уровень андростендиона снижается на по меньшей мере приблизительно 50% после периода времени введения фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, где снижение уровня 17-гидроксипрогестерона и уровня андростендиона относится к уровню 17-гидроксипрогестерона и уровень андростендиона до введения фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль. Согласно некоторым вариантам осуществления уровень 17-гидроксипрогестерона в менее приблизительно 1,5 раза превышает верхний предел нормы и уровень андростендиона в менее приблизительно 1,5 раза превышает верхний предел нормы после периода времени введения фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль. Согласно некоторым вариантам осуществления уровень 17-гидроксипрогестерона находится в пределах нормы и уровень андростендиона находится в пределах нормы после периода времени введения фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль.

Согласно некоторым вариантам осуществления уровень 17-гидроксипрогестерона и андростендион субъекта снижается в диапазоне, определенным любым из предшествующих значений.

Согласно некоторым вариантам осуществления субъект проявляет снижение глюкокортикоидной нагрузки после периода времени введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, где снижение глюкокортикоидной нагрузки происходит относительно глюкокортикоидной нагрузки до введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам осуществления один или несколько симптомов, выбранных из качества жизни, утомляемости, сна, резистентности к инсулину, толерантности к глюкозе, контроля глюкозы, дислипидемии, гиперлипидемии, минеральной плотности костей, метаболизма костной ткани, жировой массы, массы тела, центрального ожирения, кровяного давления,

тяжести гирсутизма, менструального цикла, контроля опухоли эктопической ткани надпочечника в яичке (TART), контроля опухолей добавочного надпочечника яичника (OART) и фертильности, улучшаются после периода времени введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, где улучшение одного или нескольких симптомов происходит относительно статуса одного или нескольких симптомов до введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

Согласно некоторым вариантам осуществления субъект проявляет снижение глюкокортикоидной нагрузки после периода времени введения фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, где снижение глюкокортикоидной нагрузки происходит относительно глюкокортикоидной нагрузки до введения фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль. Согласно некоторым вариантам осуществления один или несколько симптомов, выбранных из качества жизни, утомляемости, сна, резистентности к инсулину, толерантности к глюкозе, контроля глюкозы, дислипидемии, гиперлипидемии, минеральной плотности костей, метаболизма костной ткани, жировой массы, массы тела, центрального ожирения, кровяного давления, тяжести гирсутизма, менструального цикла, контроля опухоли эктопической ткани надпочечника в яичке (TART), контроля опухолей добавочного надпочечника яичника (OART) и фертильности, улучшаются после периода времени введения фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, где улучшение одного или нескольких симптомов происходит относительно статуса одного или нескольких симптомов до введения фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль.

Согласно некоторым вариантам осуществления уровень одного или нескольких стероидов надпочечников или их предшественника, снижается на по меньшей мере 25% после периода времени введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, где снижение уровня стероида надпочечников или их предшественника, относится к уровню стероидов надпочечников или их предшественника, до введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам осуществления уровень стероидов надпочечников или их предшественника, снижается на по меньшей мере 50% после периода времени введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, где снижение уровня стероидов надпочечников или их предшественника, относится к уровню стероидов надпочечников или их предшественника, до введения соединения формулы (I) или его фармацевтически

приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам осуществления уровень стероида надпочечников или их предшественника, в менее 1,5 раза превышает верхний предел нормы после периода времени введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам осуществления уровень стероида надпочечников или их предшественника, находится в пределах нормы после периода времени введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

Согласно некоторым вариантам осуществления качество жизни, измеренное с помощью EuroQol 5 Dimensions 5 Levels (EQ-5D-5L), у субъекта улучшается после определенного периода времени введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, где улучшение согласно EuroQol 5 Dimensions 5 Levels (EQ-5D-5L) происходит относительно результатов EuroQol 5 Dimensions 5 Levels (EQ-5D-5L) до введения соединения формулы (I) или фармацевтически его приемлемая соль.

Согласно некоторым вариантам осуществления утомляемость снижается у субъекта после периода времени введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, где снижение утомляемости происходит относительно утомляемости до введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

Согласно некоторым вариантам осуществления сон улучшается у субъекта после периода времени введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, где улучшение сна происходит относительно сна до введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. Улучшение сна может предусматривать одно или несколько из следующего: уменьшение латентного периода до начала сна, увеличение общего времени сна и/или улучшение качества сна.

Согласно некоторым вариантам осуществления резистентность к инсулину снижается у субъекта после периода времени введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, где снижение резистентности к инсулину происходит относительно резистентности к инсулину до введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

Согласно некоторым вариантам осуществления толерантность к глюкозе (*например*, нарушенная толерантность к глюкозе) улучшается у субъекта после периода времени введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, где улучшение толерантности к глюкозе происходит относительно толерантности к глюкозе до введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

Согласно некоторым вариантам осуществления контроль глюкозы повышается у субъекта после периода времени введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, где повышение контроля глюкозы происходит

относительно контроля глюкозы до введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

Согласно некоторым вариантам осуществления уровни липидов, отражающие дислипидемию, улучшаются (например, снижаются) у субъекта после периода времени введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, где улучшение уровней липидов происходит относительно уровней липидов до введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

Согласно некоторым вариантам осуществления уровни липидов, отражающие гиперлипидемию, снижаются у субъекта после периода времени введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, где снижение уровней липидов происходит относительно уровней липидов до введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

Согласно некоторым вариантам осуществления минеральная плотность костей увеличивается у субъекта после периода времени введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, где увеличение минеральной плотности костей происходит относительно минеральной плотности костей до введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

Согласно некоторым вариантам осуществления метаболизм костной ткани улучшается (например, увеличение маркеров метаболизма костной ткани, согласующееся со снижением потери костной массы) у субъекта после периода времени введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, где улучшение метаболизма костной ткани происходит относительно метаболизма костной ткани до введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

Согласно некоторым вариантам осуществления жировая масса снижается у субъекта после периода времени введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли где снижение жировой массы происходит относительно жировой массы до введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

Согласно некоторым вариантам осуществления масса тела снижается у субъекта (например, у субъекта с избыточной массой тела, ожирением и/или с центральным ожирением) после периода времени введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, где снижение массы тела происходит относительно массы тела до введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

Согласно некоторым вариантам осуществления центральное ожирение снижается у субъекта после периода времени введения соединения формулы (I) или его

фармацевтически приемлемой соли, где снижение центрального ожирения происходит относительно центрального ожирения до введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

Согласно некоторым вариантам осуществления кровяное давление улучшается у субъекта (например, снижение кровяного давления у субъекта с гипертензией) после периода времени введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, где улучшение кровяного давления происходит относительно кровяного давления до введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

Согласно некоторым вариантам осуществления тяжесть гирсутизма снижается у субъекта после периода времени введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, где снижение тяжести гирсутизма происходит относительно тяжести гирсутизма до введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

Согласно некоторым вариантам осуществления регулярность менструального цикла улучшается или восстанавливается у субъекта после периода времени введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, где улучшение или восстановление регулярности менструального цикла происходит относительно менструального цикла до введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам осуществления овуляторный менструальный цикл восстанавливается у субъекта после периода времени введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

Согласно некоторым вариантам осуществления контроль опухоли эктопической ткани надпочечника в яичке (TART) улучшается у субъекта после периода времени введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, где улучшение контроля опухоли эктопической ткани надпочечника в яичке происходит относительно контроля опухоли эктопической ткани надпочечника в яичке до введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

Согласно некоторым вариантам осуществления частота и/или тяжесть опухоли эктопической ткани надпочечника в яичке (TART) снижается у субъекта после периода времени введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

Согласно некоторым вариантам осуществления контроль опухоли добавочного надпочечника яичника (OART) улучшается у субъекта после периода времени введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, где улучшенный контроль опухоли добавочного надпочечника яичника происходит относительно контроля опухоли добавочного надпочечника яичника до введения соединения формулы (I) или его

фармацевтически приемлемой соли.

Согласно некоторым вариантам осуществления частота и/или тяжесть опухоли добавочного надпочечника яичника (OART) снижается у субъекта после периода времени введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

Согласно некоторым вариантам осуществления фертильность улучшается и/или восстанавливается у субъекта после периода времени введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, где улучшение и/или восстановление фертильности происходит относительно фертильности до введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

Согласно некоторым вариантам осуществления уровни гонадотропина (включая, например, LH и FSH) улучшаются и/или нормализуются у субъекта после периода времени введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, где улучшение и/или нормализация уровней гонадотропина происходит относительно уровней гонадотропина до введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

Согласно некоторым вариантам осуществления уровни прогестерона снижаются у субъекта после периода времени введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, где снижение уровней прогестерона происходит относительно уровней прогестерона до введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

Согласно некоторым вариантам осуществления качество спермы (например, концентрация сперматозоидов, морфология, подвижность, жизнеспособность и объем) улучшается у субъекта после периода времени введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, где улучшение качества спермы происходит относительно качества спермы до введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

Согласно некоторым вариантам осуществления уровни LH (лютеинизирующего гормона) увеличиваются у субъекта после периода времени введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, где увеличение уровней LH происходит относительно уровней LH до введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

Согласно некоторым вариантам осуществления период времени введения составляет по меньшей мере приблизительно 4 недели. Согласно некоторым вариантам осуществления период времени введения составляет по меньшей мере приблизительно 24 недели. Согласно некоторым вариантам осуществления период времени введения составляет по меньшей

мере приблизительно один год. Согласно некоторым вариантам осуществления период времени введения составляет по меньшей мере 4 недели. Согласно некоторым вариантам осуществления период времени введения составляет по меньшей мере 24 недели. Согласно некоторым вариантам осуществления период времени введения составляет по меньшей мере один год. Согласно некоторым вариантам осуществления период времени введения составляет менее приблизительно 1 день. Согласно некоторым вариантам осуществления период времени введения составляет приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 дней, или в диапазоне любых из предшествующих значений. Согласно некоторым вариантам осуществления период времени введения составляет приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 или 24 недели, или в диапазоне любых из предшествующих значений. Согласно некоторым вариантам осуществления период времени введения составляет приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, или 12 месяцев, или в диапазоне любых из предшествующих значений. Понятно, что сравнительные измерения предпочтительно проводить утром.

Согласно некоторым вариантам осуществления субъектом является субъект детского возраста. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект детского возраста находится в возрасте менее или равно шесть лет. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект детского возраста находится в возрасте более шести лет и менее одиннадцати лет. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект детского возраста находится в возрасте более десяти лет и менее пятнадцати лет. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект детского возраста находится в возрасте более четырнадцати лет и менее девятнадцати лет. Согласно некоторым вариантам осуществления масса субъекта детского возраста составляет менее 55 кг. Согласно некоторым вариантам осуществления масса субъекта детского возраста составляет от приблизительно 20 кг до приблизительно 55 кг. Согласно некоторым вариантам осуществления масса субъекта детского возраста составляет от приблизительно 10 кг до приблизительно 20 кг.

Согласно некоторым вариантам осуществления субъектом является взрослый субъект. Согласно некоторым вариантам осуществления субъекту больше восемнадцати лет. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект женского пола. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект мужского пола.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят в виде фармацевтической композиции, описанной в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят в виде

фармацевтической композиции, описанной в Примере 9. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят в виде фармацевтической композиции, описанной в Примере 11. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят в виде фармацевтической композиции, описанной в Примере 12. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят в виде фармацевтической композиции, описанной в Примере 13. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят в виде соли соляной кислоты или соли п-толуолсульфоновой кислоты.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят в виде соли п-толуолсульфоновой кислоты, описанной в настоящем документе.

Настоящим уточняется, что настоящее изобретение также относится к соответствующему соединению Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, или соответствующей фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, для применения в соответствующих способах, как описано в настоящем документе.

Настоящим уточняется, что настоящее изобретение также относится к применению соответствующего соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для применения в соответствующих способах, как описано в настоящем документе.

Настоящим уточняется, что настоящее изобретение также относится к применению соответствующей фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, для получения лекарственного средства для применения в соответствующих способах, как описано в настоящем документе.

Соль п-толуолсульфоновой кислоты

Согласно некоторым вариантам осуществления любого из способов или применений, представленных в настоящем документе, соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой соль п-толуолсульфоновой кислоты 4-(2-хлор-4-метокси-5-метилфенил)-N-[(1S)-2-циклопропил-1-(3-фтор-4-метилфенил)этил]-5-метил-N-проп-2-инил-1,3-тиазол-2-амин.

Согласно некоторым вариантам осуществления соль п-толуолсульфоновой кислоты 4-(2-хлор-4-метокси-5-метилфенил)-N-[(1S)-2-циклопропил-1-(3-фтор-4-

метилфенил)этил]-5-метил-N-проп-2-инил-1,3-тиазол-2-амин представляет собой кристаллическую соль. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическая соль п-толуолсульфоновой кислоты имеет Форму 1.

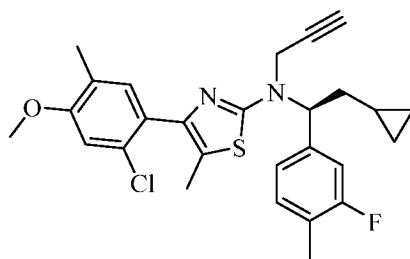
Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическая соль п-толуолсульфокислоты имеет порошковую рентгенограмму, как показано на фиг. 27. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическая соль п-толуолсульфокислоты имеет термограмму DSC, по существу, как показано на фиг. 28. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическая соль п-толуолсульфоновой кислоты имеет термограмму термogrавиметрического анализа (TGA), по существу, как показано на фиг. 28.

Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическая соль п-толуолсульфоновой кислоты имеет по меньшей мере один пик порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) в единицах 2-тета ($\pm 0,2$ градуса), выбранный из 9,1, 11,3, 13,2, 16,3 и 21,1 градуса. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическая соль п-толуолсульфоновой кислоты имеет по меньшей мере два пика порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) в единицах 2-тета ($\pm 0,2$ градуса), выбранные из 9,1, 11,3, 13,2, 16,3 и 21,1 градуса. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическая соль п-толуолсульфоновой кислоты имеет по меньшей мере три пика порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) в единицах 2-тета ($\pm 0,2$ градуса), выбранные из 9,1, 11,3, 13,2, 16,3 и 21,1 градуса. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическая соль п-толуолсульфоновой кислоты имеет по меньшей мере четыре пика порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) в единицах 2-тета ($\pm 0,2$ градуса), выбранные из 9,1, 11,3, 13,2, 16,3 и 21,1 градуса. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическая соль п-толуолсульфокислоты имеет характеристические пики порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) в единицах 2-тета ($\pm 0,2$ градуса) при 9,1, 11,3, 13,2, 16,3 и 21,1 градусах. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическая соль п-толуолсульфоновой кислоты имеет эндотермический пик, имеющий начало плавления приблизительно при 156 °C (22,2 Дж/г) на термограмме дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC).

Липидный полутвердый состав

Настоящее изобретение относится к (для применения в любом из способов, раскрытых в настоящем документе) липидному полутвердому составу, который представляет собой фармацевтическую композицию, содержащую:

(а) соединение формулы (I):



(I)

или его фармацевтически приемлемую соль и

(b) одно или несколько из носителя в виде масляной фазы, эмульгирующего средства, неионного поверхностно-активного вещества и солюбилизующего средства.

Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция содержит от приблизительно 1 масс. % до приблизительно 20 масс. % соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли на основе массы свободного основания. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция содержит от приблизительно 5 масс. % до приблизительно 15 масс. % соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли на основе массы свободного основания. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция содержит приблизительно 10 масс. % соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли на основе массы свободного основания. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция содержит приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 масс. % соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли на основе массы свободного основания, или в диапазоне любых из предшествующих значений.

Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция содержит носитель в виде масляной фазы. Носитель в виде масляной фазы представляет собой растворитель, который плохо смешивается с водой. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция содержит от приблизительно 1 масс. % до приблизительно 50 масс. % носителя в виде масляной фазы. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция содержит от приблизительно 20 масс. % до приблизительно 50 масс. % носителя в виде масляной фазы. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция содержит от приблизительно 35 масс. % до приблизительно 45 масс. % носителя в виде масляной фазы. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция содержит от приблизительно 39 масс. % носителя в виде масляной фазы. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция содержит приблизительно 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, или 45 масс. % носителя в виде масляной фазы, или в диапазоне любых из

предшествующих значений.

Согласно некоторым вариантам осуществления носитель в виде масляной фазы выбирают из триглицеридов со средней длиной цепи, глицерина, пропиленгликоля, полиэтиленгликоля, оливкового масла, соевого масла, кукурузного масла и транскутола. Согласно некоторым вариантам осуществления носитель в виде масляной фазы представляет собой триглицериды со средней длиной цепи. Согласно некоторым вариантам осуществления триглицериды со средней длиной цепи представляют собой Labrafac TM Lipophile WL1349. Согласно некоторым вариантам осуществления триглицериды со средней длиной цепи представляют собой Miglyol 812N.

Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция содержит эмульгирующее средство. Эмульгирующее средство представляет собой соединение или вещество, которое действует как стабилизатор эмульсий. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция содержит от приблизительно 5 масс. % до приблизительно 50 масс. % эмульгирующего средства. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция содержит от приблизительно 10 масс. % до приблизительно 30 масс. % эмульгирующего средства. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция содержит от приблизительно 15 масс. % до приблизительно 25 масс. % эмульгирующего средства. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция содержит приблизительно 20 масс. % эмульгирующего средства. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция содержит приблизительно 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 или 30 масс. % эмульгирующего средства, или в диапазоне любых из предшествующих значений.

Согласно некоторым вариантам осуществления эмульгирующее средство выбирают из триглицеридов со средней длиной цепи, дикаприлата/дикапрата пропиленгликоля, глицерина, пропиленгликоля, полиэтиленгликоля, оливкового масла, соевого масла, кукурузного масла и транскутола. Согласно некоторым вариантам осуществления эмульгирующее средство представляет собой дикаприлат/дикапрат пропиленгликоля. Согласно некоторым вариантам осуществления дикаприлат/дикапрат пропиленгликоля представляет собой Labrafac TM PG.

Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция содержит неионное поверхностно-активное вещество. Неионное поверхностно-активное вещество представляет собой вещество с гидрофильной головкой и гидрофобным хвостом, не имеющее заряда, которое является компонентом состава, добавляемым для улучшения растворимости или свойств эмульсии. Согласно некоторым вариантам осуществления

фармацевтическая композиция содержит от приблизительно 5 масс. % до приблизительно 50 масс. % неионного поверхностно-активного вещества. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция содержит от приблизительно 10 масс. % до приблизительно 30 масс. % неионного поверхностно-активного вещества. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция содержит от приблизительно 15 масс. % до приблизительно 25 масс. % неионного поверхностно-активного вещества. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция содержит приблизительно 19 масс. % неионного поверхностно-активного вещества. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция содержит приблизительно 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 или 30 масс. % неионного поверхностно-активного вещества, или в диапазоне любых из предшествующих значений.

Согласно некоторым вариантам осуществления неионное поверхностно-активное вещество выбирают из олеoilполиоксил-6 глицеридов, линолеoilполиоксил-6 глицеридов, полисорбата 80, полисорбата 20, Гелуцира, лауроилполиоксил-32 глицеридов, полоксамера, стеарата ПЭГ-32 и гидрогенизированных пальмовых глицеридов ПЭГ-32. Согласно некоторым вариантам осуществления неионное поверхностно-активное вещество представляет собой лауроилполиоксил-32 глицериды. Согласно некоторым вариантам осуществления лауроилполиоксил-32 глицериды представляют собой Gelucire® 44/14.

Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция содержит солюбилизирующее средство. Солюбилизирующее средство представляет собой растворитель, который способствует солюбилизации соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция содержит от приблизительно 1 масс. % до приблизительно 50 масс. % солюбилизирующего средства. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция содержит от приблизительно 1 масс. % до приблизительно 20 масс. % солюбилизирующего средства. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция содержит от приблизительно 5 масс. % до приблизительно 15 масс. % солюбилизирующего средства. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция содержит приблизительно 11 масс. % солюбилизирующего средства. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция содержит приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 масс. % солюбилизирующего средства, или в диапазоне любых из предшествующих значений.

Согласно некоторым вариантам осуществления солюбилизирующее средство

выбирают из олеилполиоксил-6 глицеридов, линолеилполиоксил-6 глицеридов, полисорбата 80, полисорбата 20, полиэтиленгликольсукцинат витамина Е, Гелуцира, лауроилполиоксил-32 глицеридов и полоксамера. Согласно некоторым вариантам осуществления солюбилизирующим средством является полиэтиленгликольсукцинат витамина Е. Согласно некоторым вариантам осуществления полиэтиленгликольсукцинат витамина Е представляет собой Kolliphor® TPGS. Согласно некоторым вариантам осуществления полиэтиленгликольсукцинат витамина Е представляет собой Vitamin E/TPGS 260.

Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция содержит:

- (a) соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль,
- (b) носитель в виде масляной фазы,
- (c) эмульгирующее средство,
- (d) неионное поверхностно-активное вещество и
- (e) солюбилизирующее средство.

Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция содержит:

- (a) от приблизительно 5 масс. % до приблизительно 15 масс. % соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли на основе массы свободного основания,
- (b) от приблизительно 35 масс. % до приблизительно 45 масс. % носителя в виде масляной фазы,
- (c) от приблизительно 15 масс. % до приблизительно 25 масс. % эмульгирующего средства,
- (d) от приблизительно 15 масс. % до приблизительно 25 масс. % неионного поверхностно-активного вещества, и
- (e) от приблизительно 5 масс. % до приблизительно 15 масс. % солюбилизирующего средства.

Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция содержит:

- (a) приблизительно 10 масс. % соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли на основе массы свободного основания,
- (b) приблизительно 39 масс. % носителя в виде масляной фазы,
- (c) приблизительно 20 масс. % эмульгирующего средства,
- (d) приблизительно 19 масс. % неионного поверхностно-активного вещества, и
- (e) приблизительно 11 масс. % солюбилизирующего средства.

Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция содержит:

- (a) соединение формулы (I),
- (b) компонент триглицеридов со средней длиной цепи,
- (c) компонент дикаприлата/дикапрата пропиленгликоля,
- (d) компонент лауроилполиоксил-32 глицеридов и
- (e) компонент полиэтиленгликольсукцината витамина E.

Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция содержит:

- (a) от приблизительно 5 масс. % до приблизительно 15 масс. % соединения формулы (I),
- (b) от приблизительно 35 масс. % до приблизительно 45 масс. % триглицеридов со средней длиной цепи,
- (c) от приблизительно 15 масс. % до приблизительно 25 масс. % дикаприлата/дикапрата пропиленгликоля,
- (d) от приблизительно 15 масс. % до приблизительно 25 масс. % лауроилполиоксил-32 глицеридов и
- (e) от приблизительно 5 масс. % до приблизительно 15 масс. % полиэтиленгликольсукцината витамина E.

Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция содержит:

- (a) приблизительно 10 масс. % соединения формулы (I),
- (b) приблизительно 39 масс. % триглицеридов со средней длиной цепи,
- (c) приблизительно 20 масс. % дикаприлата/дикапрата пропиленгликоля,
- (d) приблизительно 19 масс. % лауроилполиоксил-32 глицеридов, и
- (e) приблизительно 11 масс. % полиэтиленгликольсукцината витамина E.

Согласно некоторым вариантам осуществления липидная полутвердая фармацевтическая композиция имеет вязкость от приблизительно 15 до приблизительно 40 сантипуаз при приблизительно 45 °C. Согласно некоторым вариантам осуществления липидная полутвердая фармацевтическая композиция имеет вязкость от приблизительно 26 до приблизительно 30 сантипуаз при приблизительно 45 °C. Согласно некоторым вариантам осуществления липидная полутвердая фармацевтическая композиция имеет вязкость от приблизительно 5 до приблизительно 25 сантипуаз при приблизительно 60 °C. Согласно некоторым вариантам осуществления липидная полутвердая фармацевтическая композиция имеет вязкость от приблизительно 14 до приблизительно 18 сантипуаз при

приблизительно 60 °C.

Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция не содержит комбинацию маннита, кроскармеллозы натрия, кукурузного крахмала, гидроксипропилметилцеллюлозы и стеарата магния.

Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция не содержит по меньшей мере один из маннита, кроскармеллозы натрия, кукурузного крахмала, гидроксипропилметилцеллюлозы и стеарата магния.

Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция содержит соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль в кристаллической форме. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция содержит соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль в аморфной форме. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция содержит соединение формулы (I) в виде свободного основания. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическая форма соединения формулы (I) имеет Форму I.

Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция составлена в единичной лекарственной форме, где соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль присутствует в количестве от приблизительно 5 мг до приблизительно 200 мг на основе массы свободного основания. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль присутствует в единичной лекарственной форме в количестве от приблизительно 75 мг до приблизительно 150 мг на основе массы свободного основания. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль присутствует в единичной лекарственной форме в количестве приблизительно 50 мг на основе массы свободного основания. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль присутствует в единичной лекарственной форме в количестве приблизительно 100 мг на основе массы свободного основания. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль присутствует в единичной лекарственной форме в количестве приблизительно 25 мг на основе массы свободного основания.

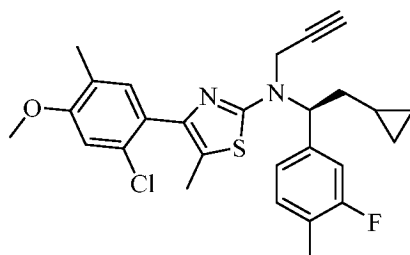
Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция находится в форме таблетки, капсулы, саше, порошка, гранул, частицы с покрытием, таблетки с покрытием, таблетки с энтеросолюбильным покрытием, капсулы с энтеросолюбильным покрытием, плавающей полоски или плавающей пленки. Согласно

некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция находится в форме таблетки. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция находится в форме капсулы. Согласно некоторым вариантам осуществления лекарственная форма имеет покрытие.

Жидкие составы

Настоящее изобретение относится к (для применения в любом из способов, раскрытых в настоящем документе) фармацевтической композиции в лекарственной форме в виде раствора для перорального применения, содержащей:

(a) соединение формулы (I):



(I)

или его фармацевтически приемлемую соль,

(b) одно или несколько из подсластителя, антиоксиданта и ароматизатора, и

(c) жидкий носитель.

Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция содержит от приблизительно 1 масс./об. % до приблизительно 50 масс./об. % соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли на основе массы свободного основания. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция содержит от приблизительно 1 масс./об. % до приблизительно 10 масс./об. % соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли на основе массы свободного основания. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция содержит приблизительно 5 масс./об. % соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли на основе массы свободного основания. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция содержит приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 масс./об. % соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли на основе массы свободного основания, или в диапазоне любых из предшествующих значений.

Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция содержит подсластитель. Подсластитель представляет собой компонент состава, добавляемый для улучшения вкуса. Согласно некоторым вариантам осуществления

фармацевтическая композиция содержит от приблизительно 0,01 масс./об. % до приблизительно 1,5 масс./об. % подсластителя. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция содержит от приблизительно 0,1 масс./об. % до приблизительно 0,5 масс./об. % подсластителя. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция содержит приблизительно 0,15 масс./об. % подсластителя. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция содержит приблизительно 0,1, 0,2, 0,3, 0,4 или 0,5 масс./об. % подсластителя, или в диапазоне любых из предшествующих значений.

Согласно некоторым вариантам осуществления подсластитель выбран из сахарина, сахарозы, сукралозы, аспартама, декстрозы, фруктозы, мальтита, маннита, сорбита и авантама. Согласно некоторым вариантам осуществления подсластителем является сахарин.

Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция содержит антиоксидант. Антиоксидант представляет собой компонент состава, включенный для улучшения стабильности посредством предотвращения окисления. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция содержит от приблизительно 0,01 масс./об. % до приблизительно 1,5 масс./об. % антиоксиданта. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция содержит от приблизительно 0,1 масс./об. % до приблизительно 0,5 масс./об. % антиоксиданта. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция содержит приблизительно 0,17 масс./об. % антиоксиданта. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция содержит приблизительно 0,1, 0,2, 0,3, 0,4 или 0,5 масс./об. % антиоксиданта, или в диапазоне любых из предшествующих значений.

Согласно некоторым вариантам осуществления антиоксидант выбран из бутилированного гидрокситолуола, TPGS витамина Е, бутилированного гидроксианизола, аскорбиновой кислоты, лецитина, трет-бутилгидрохинона и лимонной кислоты. Согласно некоторым вариантам осуществления антиоксидант представляет собой бутилированный гидрокситолуол.

Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция содержит ароматизатор. Ароматизатор представляет собой компонент состава, добавляемый для маскировки вкуса посредством душистых веществ. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция содержит от приблизительно 0,01 масс./об. % до приблизительно 0,5 масс./об. % ароматизатора. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция содержит от приблизительно 0,05 масс./об. % до приблизительно 0,2 масс./об. % ароматизатора. Согласно некоторым

вариантам осуществления фармацевтическая композиция содержит приблизительно 0,10 масс./об. % ароматизатора. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция содержит приблизительно 0,05, 0,06, 0,07, 0,08, 0,09, 0,10, 0,11, 0,12, 0,13, 0,14, 0,15, 0,16, 0,17, 0,18, 0,19 или 0,2 масс./об. % ароматизатора, или в диапазоне любых из предшествующих значений.

Согласно некоторым вариантам осуществления ароматизатор выбран из ароматизатора FONA со вкусом апельсина, ароматизатора FONA Juicy, ароматизатора FONA со вкусом винограда, ароматизатора Firmenich SA со вкусом лимона, ароматизатора Firmenich Tetarome со вкусом апельсина, IFF со вкусом вишни и IFF со вкусом винограда. Согласно некоторым вариантам осуществления ароматизатор представляет собой ароматизатор FONA со вкусом апельсина.

Жидкий носитель представляет собой растворитель, способный растворять или частично растворять соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль для доставки в виде раствора для перорального применения. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция содержит от приблизительно 50 масс./об. % до приблизительно 99,9 масс./об. % жидкого носителя. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция содержит от приблизительно 90 масс./об. % до приблизительно 99 масс./об. % жидкого носителя. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция содержит от приблизительно 92 масс./об. % до приблизительно 97 масс./об. % жидкого носителя. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция содержит приблизительно 94,6 масс./об. % жидкого носителя. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция содержит приблизительно 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99 масс./об. % жидкого носителя, или в диапазоне любых из предшествующих значений.

Согласно некоторым вариантам осуществления жидкий носитель выбран из триглицеридов со средней длиной цепи, дикаприлата/дикапрата пропиленгликоля, глицерина, пропиленгликоля, полиэтиленгликоля, оливкового масла, соевого масла, кукурузного масла и транскутола. Согласно некоторым вариантам осуществления жидкий носитель представляет собой триглицериды со средней длиной цепи. Согласно некоторым вариантам осуществления триглицериды со средней длиной цепи представляют собой Labrafac Lipophile WL1349.

Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция дополнительно содержит поверхностно-активное вещество. Поверхностно-активное вещество представляет собой компонент состава, добавляемый для улучшения

растворимости или свойств эмульсии. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция содержит от приблизительно 1 масс./об. % до приблизительно 50 масс./об. % поверхностно-активного вещества. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция содержит от приблизительно 10 масс./об. % до приблизительно 30 масс./об. % поверхностно-активного вещества. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция содержит приблизительно 20 масс./об. % поверхностно-активного вещества. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция содержит приблизительно 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 или 30 масс./об. % поверхностно-активного вещества, или в диапазоне любых из предшествующих значений.

Согласно некоторым вариантам осуществления поверхностно-активное вещество выбрано из олеилполиоксил-6 глицеридов, линолеилполиоксил-6 глицеридов, Полисорбата 80, Полисорбата 20, полиэтиленгликольсукцината витамина Е, Гелуцира, лауроилполиоксил-32 глицеридов, лаурилсульфата натрия, Полосамера, сложных эфиров ПЭГ-6 и кукурузного масла и сложных эфиров ПЭГ-6 и гидрогенизированного пальмового/пальмоядрового масла. Согласно некоторым вариантам осуществления поверхностно-активное вещество представляет собой олеилполиоксил-6 глицериды. Согласно некоторым вариантам осуществления олеилполиоксил-6 глицериды представляют собой LABRAFIL M 1944 CS.

Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция содержит от приблизительно 50 масс./об. % до приблизительно 90 масс./об. % жидкого носителя. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция содержит от приблизительно 70 масс./об. % до приблизительно 80 масс./об. % жидкого носителя. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция содержит приблизительно 75 масс./об. % жидкого носителя. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция содержит приблизительно 74,6 масс./об. % жидкого носителя. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция содержит приблизительно 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79 или 80 масс./об. % жидкого носителя, или в диапазоне любых из предшествующих значений.

Согласно некоторым вариантам осуществления жидкий носитель выбран из триглицеридов со средней длиной цепи, дикаприлата/дикапрата пропиленгликоля, глицерина, пропиленгликоля, полиэтиленгликоля, оливкового масла, соевого масла, кукурузного масла и транскутола. Согласно некоторым вариантам осуществления жидкий носитель представляет собой триглицериды со средней длиной цепи. Согласно некоторым

вариантам осуществления триглицериды со средней длиной цепи представляют собой Labrafac Lipophile WL1349.

Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция содержит:

- (a) соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль,
- (b) подсластитель,
- (c) антиоксидант
- (d) ароматизатор и
- (e) жидкий носитель.

Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция дополнительно содержит поверхностно-активное вещество.

Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция содержит:

- (a) от приблизительно 4 масс./об. % до приблизительно 6 масс./об. % соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли на основе массы свободного основания,
- (b) от приблизительно 0,1 масс./об. % до приблизительно 0,2 масс./об. % подсластителя,
- (c) от приблизительно 0,1 масс./об. % до приблизительно 0,2 масс./об. % антиоксиданта,
- (d) от приблизительно 0,05 масс./об. % до приблизительно 0,2 масс./об. % ароматизатора, и
- (e) от приблизительно 92 масс./об. % до приблизительно 97 масс./об. % жидкого носителя.

Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция содержит:

- (a) приблизительно 5 масс./об. % соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли на основе массы свободного основания,
- (b) приблизительно 0,15 масс./об. % подсластителя,
- (c) приблизительно 0,17 масс./об. % антиоксиданта,
- (d) приблизительно 0,1 масс./об. % ароматизатора и
- (e) приблизительно 94,6 масс./об. % жидкого носителя.

Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция содержит:

- (a) от приблизительно 4 масс./об. % до приблизительно 6 масс./об. % соединения

формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли на основе массы свободного основания,

(b) от приблизительно 0,1 масс./об. % до приблизительно 0,2 масс./об. % подсластителя,

(c) от приблизительно 0,1 масс./об. % до приблизительно 0,2 масс./об. % антиоксиданта,

(d) от приблизительно 0,05 масс./об. % до приблизительно 0,2 масс./об. % ароматизатора,

(e) от приблизительно 15 масс./об. % до приблизительно 25 масс./об. % поверхностно-активного вещества и

(f) от приблизительно 70 масс./об. % до приблизительно 80 масс./об. % жидкого носителя.

Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция содержит:

(a) приблизительно 5 масс./об. % соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли на основе массы свободного основания,

(b) приблизительно 0,15 масс./об. % подсластителя,

(c) приблизительно 0,17 масс./об. % антиоксиданта,

(d) приблизительно 0,1 масс./об. % ароматизатора,

(e) приблизительно 20 масс./об. % поверхностно-активного вещества и

(f) приблизительно 75 масс./об. % жидкого носителя.

Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция содержит:

(a) соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль,

(b) сахарин,

(c) бутилированный гидрокситолуол,

(d) ароматизатор FONA со вкусом апельсина и

(e) триглицериды со средней длиной цепи.

Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция дополнительно содержит олеилполиоксил-6 глицериды.

Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция содержит:

(a) от приблизительно 4 масс./об. % до приблизительно 6 масс./об. % соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли на основе массы свободного основания,

- (b) от приблизительно 0,1 масс./об. % до приблизительно 0,2 масс./об. % сахарина,
- (c) от приблизительно 0,1 масс./об. % до приблизительно 0,2 масс./об. % бутилированного гидрокситолуола,
- (d) от приблизительно 0,05 масс./об. % до приблизительно 0,2 масс./об. % ароматизатора FONA со вкусом апельсина, и
- (e) от приблизительно 92 масс./об. % до приблизительно 97 масс./об. % триглицеридов со средней длиной цепи.

Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция содержит:

- (a) приблизительно 5 масс./об. % соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли на основе массы свободного основания,
- (b) приблизительно 0,15 масс./об. % сахарина,
- (c) приблизительно 0,17 масс./об. % бутилированного гидрокситолуола,
- (d) приблизительно 0,1 масс./об. % ароматизатора FONA со вкусом апельсина и
- (e) приблизительно 94,6 масс./об. % триглицеридов со средней длиной цепи.

Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция содержит:

- (a) от приблизительно 4 масс./об. % до приблизительно 6 масс./об. % соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли на основе массы свободного основания,
- (b) от приблизительно 0,1 масс./об. % до приблизительно 0,2 масс./об. % сахарина,
- (c) от приблизительно 0,1 масс./об. % до приблизительно 0,2 масс./об. % бутилированного гидрокситолуола,
- (d) от приблизительно 0,05 масс./об. % до приблизительно 0,2 масс./об. % ароматизатора FONA со вкусом апельсина,
- (e) от приблизительно 15 масс./об. % до приблизительно 25 масс./об. % олеилполиоксил-6 глицеридов и
- (f) от приблизительно 70 масс./об. % до приблизительно 80 масс./об. % триглицеридов со средней длиной цепи.

Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция содержит:

- (a) приблизительно 5 масс./об. % соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли на основе массы свободного основания,
- (b) приблизительно 0,15 масс./об. % сахарина,
- (c) приблизительно 0,17 масс./об. % бутилированного гидрокситолуола,

- (d) приблизительно 0,1 масс./об. % ароматизатора FONA со вкусом апельсина,
- (e) приблизительно 20 масс./об. % олеилполиоксил-6 глицеридов и
- (f) приблизительно 75 масс./об. % триглицеридов со средней длиной цепи.

Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция содержит соединение формулы (I) в виде свободного основания.

Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция составлена в единичной лекарственной форме, где соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль присутствует в количестве от приблизительно 5 мг/мл до приблизительно 200 мг/мл на основе массы свободного основания. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль присутствует в единичной лекарственной форме в количестве от приблизительно 75 мг/мл до приблизительно 150 мг/мл на основе массы свободного основания. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль присутствует в единичной лекарственной форме в количестве приблизительно 50 мг/мл на основе массы свободного основания. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль присутствует в единичной лекарственной форме в количестве приблизительно 100 мг/мл на основе массы свободного основания.

Согласно некоторым вариантам осуществления жидкая фармацевтическая композиция имеет вязкость от приблизительно 1 до приблизительно 50 сантипуаз при приблизительно 25 °C.

Дисперсии, высушенные распылением

Способы и применения согласно настоящему изобретению могут предусматривать введение дисперсии, высушенной распылением, (SDD) соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и применение SDD для лечения врожденной гиперплазии надпочечников (CAH).

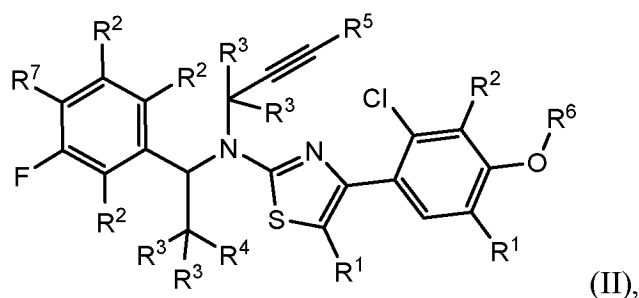
Согласно некоторым вариантам осуществления повышение концентрации и биодоступности в водной среде лекарственного средства с низкой растворимостью в дисперсии, высушенной распылением, достигается, если SDD проявляет одно или несколько свойств, включая, например: (1) твердая дисперсия является по существу гомогенной, (2) лекарственное средство является по существу аморфным, (3) SDD имеет относительно высокую загрузку лекарственного средства, и (4) SDD имеет низкое остаточное содержание растворителя. Согласно некоторым вариантам осуществления дисперсия при введении в водную среду обеспечивает по меньшей мере временную

концентрацию растворенного лекарственного средства в водной среде, превышающую растворимость кристаллической формы лекарственного средства в той же среде. Водная среда может представлять собой, например, среду *in vitro*, такую как среда для тестирования растворения (например, забуференный фосфатом физиологический раствор (PBS)) или среду *in vivo*, такую как желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) животного, например, человека. Согласно некоторым вариантам осуществления водной средой являются нижние отделы желудочно-кишечного тракта, такие как тонкая кишка и толстая кишка.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, в дисперсии, высушенной распылением, является по существу аморфным. В контексте настоящего изобретения термин «по существу аморфный» означает, что количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в аморфной форме составляет по меньшей мере 60 масс. % и что количество присутствующей кристаллической формы не превышает 20 масс. %. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль в дисперсии является «почти полностью аморфным», что означает, что по меньшей мере 90 масс.% лекарственного средства является аморфным, или что количество соединения Формулы (I) или ее фармацевтически приемлемой соли в кристаллической форме не превышает 10 масс.%. Количества кристаллического лекарственного средства можно измерить с помощью порошковой рентгеновской дифракции (PXRD), анализа с помощью сканирующего электронного микроскопа (SEM), дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), микроскопии в поляризованном свете (PLM) или любого другого стандартного количественного или качественного измерения, используемого для обнаружения кристаллического вещества. Без ограничения теорией, полагают, что аморфная или некристаллическая форма в сочетании с полимером приводит к большей легкости растворения и всасывания в желаемом месте, например, в кишечнике, что приводит к усилению биодоступности по сравнению с кристаллической формой соединения формулы (I) без полимера.

Дейтерированные соединения

Способы и применения, раскрытые в настоящем документе, охватывают соединения, имеющие структуру следующей формулы (II):



(II),

или их фармацевтически приемлемую соль, где:

каждый R¹ независимо представляет собой C(R^A)₃,

каждый R^A независимо представляет собой водород или дейтерий,

каждый R² независимо представляет собой водород или дейтерий,

каждый R³ независимо представляет собой водород или дейтерий,



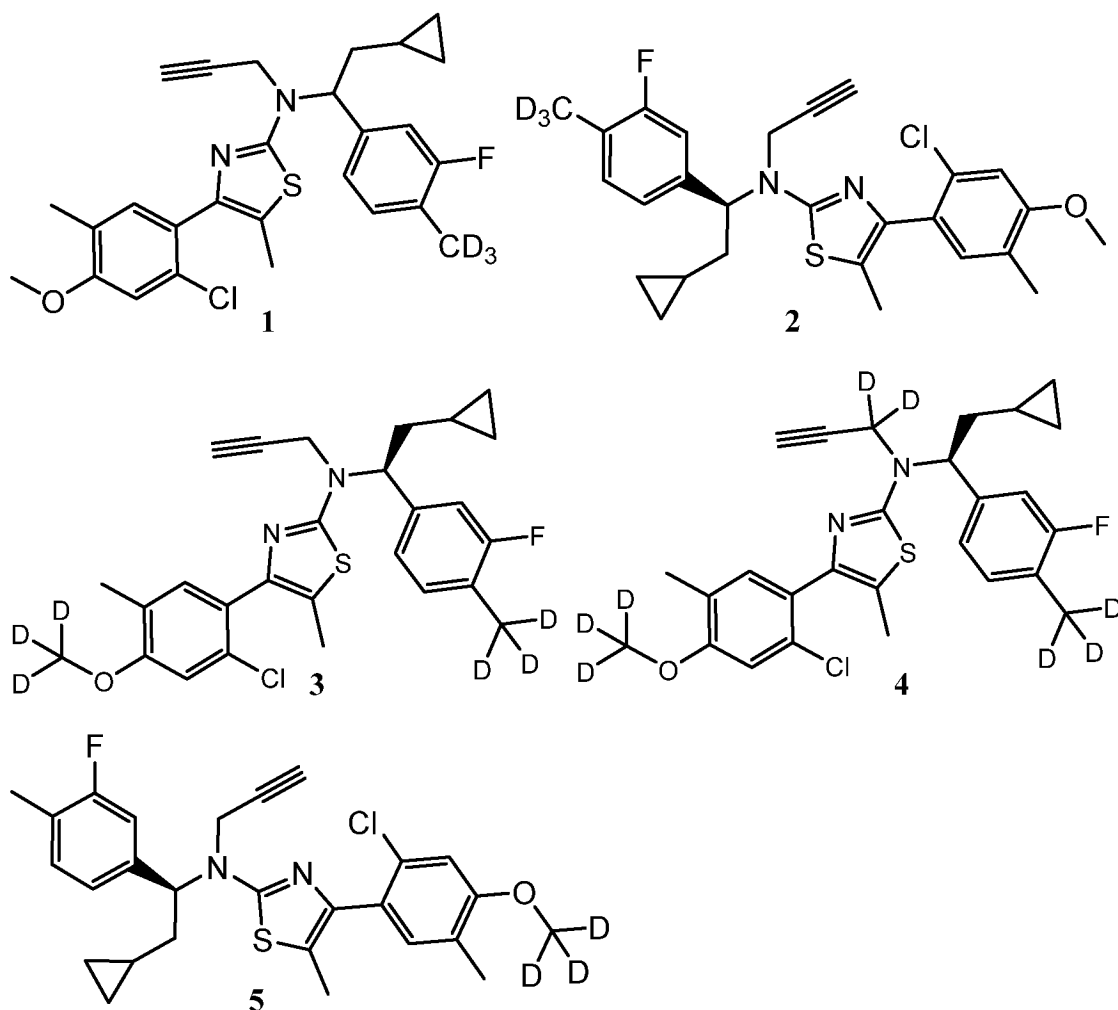
R⁵ представляет собой водород или дейтерий,

R⁶ представляет собой C(R^A)₃, и

R⁷ представляет собой C(R^B)₃, где по меньшей мере один из R^A, R^B, R², R³ и R⁵ представляет собой дейтерий.

Что касается соединений, представленных в настоящем документе, когда конкретное атомное положение обозначено как имеющее дейтерий, или «D», или «d», подразумевается, что содержание дейтерия в этом положении существенно больше, чем естественное содержание дейтерия, которое составляет приблизительно 0,015%. Положение, обозначенное как имеющее дейтерий, обычно имеет минимальный коэффициент изотопного обогащения, согласно некоторым вариантам осуществления, по меньшей мере 3500 (52,5% включения дейтерия), по меньшей мере 4000 (60% включения дейтерия), по меньшей мере 4500 (67,5% включения дейтерия), по меньшей мере 5000 (75% включения дейтерия), по меньшей мере 5500 (82,5% включения дейтерия), по меньшей мере 6000 (90% включения дейтерия), по меньшей мере 6333,3 (95% включения дейтерия), по меньшей мере 6466,7 (97% включения дейтерия), по меньшей мере 6600 (дейтерия включения 99%) или по меньшей мере 6633,3 (99,5% включения дейтерия) в каждом обозначенном положении дейтерия.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединение Формулы(II) может представлять собой одно из следующих или его фармацевтически приемлемую соль:



Фармацевтические композиции

Способы и применения, раскрытые в настоящем документе, могут предусматривать введение соединения формулы (I) в виде фармацевтической композиции.

Согласно некоторым вариантам осуществления способов, раскрытых в настоящем документе, соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят в фармацевтической композиции, дополнительно содержащей одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, для применения в любом из способов, раскрытых в настоящем документе.

Согласно некоторым вариантам осуществления способы и применения, описанные в настоящем документе, предусматривают введение фармацевтической композиции, которая не содержит дисперсию, высушенную распылением, соединения формулы (I), как раскрыто, *например*, в Примере 1. Соответственно, согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция не содержит какой-либо из следующих

полимеров: ацетат сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы-L (HPMCAS-L), поливинилпирролидонвинилацетат 64 (PVP/VA 64), HPMCAS-M и сополимер метилметакрилата (1:1) (Eudragit® L100).

Согласно некоторым вариантам осуществления способы и применения, описанные в настоящем документе, предусматривают введение фармацевтической композиции, которая не содержит эталонный состав, описанный в Примере 9. Соответственно, согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция не содержит по меньшей мере три из вспомогательных веществ, выбранных из каприлового/капринового триглицерида (Labrafac® Lipophile, Gattefossé, France), дикапралата/дикапрата пропиленгликоля (Labrafac® PG, Gattefossé, France), олеилполиоксил-6 глицеридов (Labrafil® M 1944 CS, Gattefossé, France), полисорбата 20, полиоксильного касторового масла (Kolliphor® RH 40, BASF, Germany), полиоксил-15-гидроксистеарата (Kolliphor® HS 15, BASF, Germany), лауроилполиоксил-32 глицеридов (Gelucire® 44/14, Gattefossé, France), d- α -токоферилполиэтиленгликоля 1000 сукцината (TPGS) и моноэтилового простого эфира диэтиленгликоля (Transcutol®, Gattefossé, France).

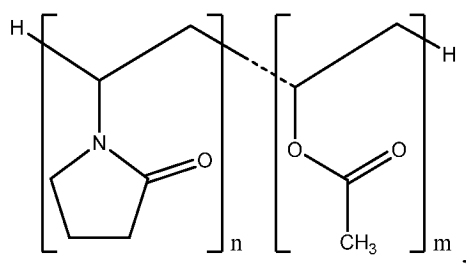
Согласно некоторым вариантам осуществления способы и применения, описанные в настоящем документе, предусматривает введение фармацевтической композиции, которая представляет собой состав, описанный в Примере 9. Согласно некоторым вариантам осуществления способы и применения, описанные в настоящем документе, предусматривает введение фармацевтической композиции, которая представляет собой состав, описанный в Примере 11. Согласно некоторым вариантам осуществления способы и применения, описанные в настоящем документе, предусматривает введение фармацевтической композиции, которая представляет собой состав, описанный в Примере 12. Согласно некоторым вариантам осуществления способы и применения, описанные в настоящем документе, предусматривает введение фармацевтической композиции, которая представляет собой состав, описанный в Примере 13.

Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтические композиции включает дисперсию, высушенную распылением, содержащую полимер и соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль.

Согласно некоторым вариантам осуществления дисперсия, высушенная распылением, содержит:

соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, и

полимер, который представляет собой сополимер 1-винил-2-пирролидона и винилацетата, имеющий структуру:



где значение n превышает в от приблизительно 1 до приблизительно 2 раз значение m , и сополимер содержит 1-винил-2-пирролидон и винилацетат при соотношении приблизительно 60:40 по массе, и

где массовое соотношение соединения формулы (I) и сополимера составляет от приблизительно 1:1 до приблизительно 1:9.

Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция включает SDD, содержащую соединение формулы (I) и одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ. Согласно некоторым вариантам осуществления SDD присутствует в фармацевтической композиции в количестве от приблизительно 20% до приблизительно 90% масс./масс. композиции, как например, от приблизительно 20% до приблизительно 85%, от приблизительно 20% до приблизительно 80%, от приблизительно 20% до приблизительно 75%, от приблизительно 20% до приблизительно 70%, от приблизительно 20% до приблизительно 65%, от приблизительно 20% до приблизительно 60%, от приблизительно 20% до приблизительно 55%, от приблизительно 20% до приблизительно 50%, от приблизительно 20% до приблизительно 45%, от приблизительно 20% до приблизительно 40%, от приблизительно 20% до приблизительно 35%, от приблизительно 20% до приблизительно 30%, от приблизительно 20% до приблизительно 25%, от приблизительно 25% до приблизительно 90%, от приблизительно 25% до приблизительно 85%, от приблизительно 25% до приблизительно 80%, от приблизительно 25% до приблизительно 75%, от приблизительно 25% до приблизительно 70%, от приблизительно 25% до приблизительно 65%, от приблизительно 25% до приблизительно 60%, от приблизительно 25% до приблизительно 55%, от приблизительно 25% до приблизительно 50%, от приблизительно 25% до приблизительно 45%, от приблизительно 25% до приблизительно 40%, от приблизительно 25% до приблизительно 35%, от приблизительно 25% до приблизительно 30%, от приблизительно 30% до приблизительно 90%, от приблизительно 30% до приблизительно 85%, от приблизительно 30% до приблизительно 80%, от приблизительно 30% до приблизительно 75%, от приблизительно 30% до приблизительно 70%, от приблизительно 30% до приблизительно 65%, от приблизительно 30% до приблизительно 60%, от приблизительно 30% до приблизительно 55%, от приблизительно 30% до приблизительно 50%, от

[illegible]

70% до приблизительно 80%, от приблизительно 70% до приблизительно 75%, от приблизительно 75% до приблизительно 90%, от приблизительно 75% до приблизительно 85%, от приблизительно 75% до приблизительно 80%, от приблизительно 80% до приблизительно 90%, от приблизительно 80% до приблизительно 85% или от приблизительно 85% до приблизительно 90% масс./масс. композиции. Согласно некоторым вариантам осуществления SDD присутствует в количестве от приблизительно 40% до приблизительно 90% масс./масс. композиции. Согласно некоторым вариантам осуществления SDD присутствует в количестве от приблизительно 40% до приблизительно 80% масс./масс. композиции. Согласно некоторым вариантам осуществления SDD присутствует в фармацевтической композиции в количестве от приблизительно 60% до приблизительно 80% масс./масс. композиции. Согласно некоторым вариантам осуществления SDD присутствует в количестве от приблизительно 80% масс./масс. композиции. Согласно некоторым вариантам осуществления SDD присутствует в фармацевтической композиции в количестве от приблизительно 1% до приблизительно 20% масс./масс. композиции, как например, приблизительно 13% масс./масс. композиции.

Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция включает SDD, содержащую соединение формулы (I) и одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ. Согласно некоторым вариантам осуществления SDD присутствует в фармацевтической композиции в количестве от 20% до 90% масс./масс. композиции, как например, от 20% до 85%, от 20% до 80%, от 20% до 75%, от 20% до 70%, от 20% до 65%, от 20% до 60%, от 20% до 55%, от 20% до 50%, от 20% до 45%, от 20% до 40%, от 20% до 35%, от 20% до 30%, от 20% до 25%, от 25% до 90%, от 25% до 85%, от 25% до 80%, от 25% до 75%, от 25% до 70%, от 25% до 65%, от 25% до 60%, от 25% до 55%, от 25% до 50%, от 25% до 45%, от 25% до 40%, от 25% до 35%, от 25% до 30%, от 30% до 90%, от 30% до 85%, от 30% до 80%, от 30% до 75%, от 30% до 70%, от 30% до 65%, от 30% до 60%, от 30% до 55%, от 30% до 50%, от 30% до 45%, от 30% до 40%, от 30% до 35%, от 35% до 90%, от 35% до 85%, от 35% до 80%, от 35% до 75%, от 35% до 70%, от 35% до 65%, от 35% до приблизительно 60%, от 35% до 55%, от 35% до 50%, от 35% до 45%, от 35% до 40%, от 40% до 90%, от 40% до 85%, от 40% до 80%, от 40% до 75%, от 40% до 70%, от 40% до 65%, от 40% до 60%, от 40% до 55%, от 40% до 50%, от 40% до 45%, от 45% до 90%, от 45% до 85%, от 45% до 80%, от 45% до 75%, от 45% до 70%, от 45% до 65%, от 45% до 60%, от 45% до 55%, от 45% до 50%, от 50% до 90%, от 50% до 85%, от 50% до 80%, от 50% до 75%, от 50% до 70%, от 50% до 65%, от 50% до 60%, от 50% до 55%, от 55% до 90%, от 55% до 85%, от 55% до 80%, от 55% до 75%, от 55% до 70%, от 55% до 65%, от 55% до 60%, от 60% до 90%, от 60% до 85%, от 60% до 80%, от 60% до 75%, от 60% до 70%,

от 60% до 65%, от 65% до 90%, от 65% до 85%, от 65% до 80%, от 65% до 75%, от 65% до 70%, от 70% до 90%, от 70% до 85%, от 70% до 80%, от 70% до 75%, от 75% до 90%, от 75% до 85%, от 75% до 80%, от 80% до 90%, от 80% до 85% или от приблизительно 85% до 90% масс./масс. композиции. Согласно некоторым вариантам осуществления SDD присутствует в количестве от 40% до 90% масс./масс. композиции. Согласно некоторым вариантам осуществления SDD присутствует в количестве от 40% до 80% масс./масс. композиции. Согласно некоторым вариантам осуществления SDD присутствует в фармацевтической композиции в количестве от 60% до 80% масс./масс. композиции. Согласно некоторым вариантам осуществления SDD присутствует в количестве от 80% масс./масс. композиции. Согласно некоторым вариантам осуществления SDD присутствует в фармацевтической композиции в количестве от приблизительно 1% до приблизительно 20% масс./масс. композиции, как например, приблизительно 13% масс./масс. композиции.

Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтических композиций, раскрытых в настоящем документе, (*например*, композиция включает SDD) фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество выбрано из группы, состоящей из наполнителя, скользящего вещества и их комбинаций. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтические вспомогательные вещества выбраны из группы, состоящей из скользящего вещества, наполнителя, дезинтегрирующего вещества, скользящего вещества и их комбинаций.

Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция включает наполнитель. Согласно некоторым вариантам осуществления наполнитель выбран из связующих веществ, разбавителей, дезинтегрирующих веществ, скользящих веществ, поверхностно-активных веществ и их комбинаций.

Согласно некоторым вариантам осуществления наполнитель включает сахараиды (*например*, сахара, крахмал и целлюлозу), желатин, карбонат кальция и синтетические полимеры (*например*, поливинилпирролидон, полиэтиленгликоль и полуксамеры (*например*, полуксамер 188, сополимер полиоксиэтилена и полиоксипропилена). Иллюстративные наполнители включают без ограничения глюкозу, сахарозу, лактозу, крахмал, включая модифицированные крахмалы, такие как натрия крахмала гликолят (*например*, Explotab®), ксилит, декстрин, сахарозу, сорбит, маннит (*например*, Parteck® M 200 (маннит со средним размером частиц от приблизительно 50 мкм до приблизительно 500 мкм) или Parteck® M 100 (маннит со средним размером частиц менее 212 мкм)), целлюлозу, поливинилпирролидон, полиэтиленгликоль, поливиниловый спирт, полиметакрилат, двухосновный фосфат кальция, стеарат магния, стеарат кальция, стеарат натрия, стеариновую кислоту, гидрогенизированные растительные масла, минеральное масло,

лаурилсульфат натрия, лаурилсульфат магния, глицерилпальмитостеарат, бензоат натрия, стеарилфумарат натрия, коллоидный диоксид кремния, натрия бензоат, олеат натрия, ацетат натрия, алигиновую кислоту, альгинаты (*например*, альгинат натрия), силикат кальция и ионообменные смолы. Иллюстративные целлюлозные наполнители включают микрокристаллическую целлюлозу (*например*, Avicel® PH-101 (микрокристаллическая целлюлоза со средним размером частиц приблизительно 50 мкм) или Avicel® PH 200 (микрокристаллическая целлюлоза со средним размером частиц приблизительно 180 мкм)), метилцеллюлозу, этилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы и гидроксипропилметилцеллюлозы. Иллюстративные наполнители включают сшитый поливинилпирролидон, например, со средним размером частиц от 90 мкм до 130 мкм или со средним размером частиц от 10 мкм до 30 мкм. Другие наполнители, известные специалистам в данной области техники, также считаются полезными при включении в состав фармацевтических композиций, описанных в настоящем документе.

Согласно некоторым вариантам осуществления наполнитель представляет собой связующее вещество. Связующие вещества включают агенты, которые удерживают вместе активный фармацевтический ингредиент (*например*, дисперсию, высушенную распылением, содержащую полимер и соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль) и неактивные ингредиенты в когезивной смеси. Иллюстративные связующие вещества включают без ограничения глюкозу, сахарозу, лактозу, крахмал, включая модифицированные крахмалы, такие как натрия крахмала гликолят (Explotab®), ксилит, декстрин, сахарозу, сорбит, маннит (*например*, Parteck® M 200 (маннит со средним размером частиц от приблизительно 50 мкм до приблизительно 500 мкм), Parteck® M 100 (маннит со средним размером частиц менее 212 мкм)), желатин, трагакантовую камедь, растительный клей акации, целлюлозу, поливинилпирролидон, полиэтиленгликоль, поливиниловый спирт, полиметакрилат и натрия крахмала гликолят. Иллюстративные целлюлозные наполнители включают микрокристаллическую целлюлозу (*например*, Avicel® PH-101 (микрокристаллическая целлюлоза со средним размером частиц приблизительно 50 мкм) или Avicel® PH 200 (микрокристаллическая целлюлоза со средним размером частиц приблизительно 180 мкм)), простые эфиры целлюлозы, метилцеллюлозу, этилцеллюлозу, кроскармеллозу натрия, крахмалы карбоксиметилцеллюлозы натрия, гидроксипропилцеллюлозу и гидроксипропилметилцеллюлозу. Иллюстративные поливинилпирролидоновые наполнители включают сшитый поливинилпирролидон, такой как Kollidon® CL (кросповидон со средним размером частиц от 90 мкм до 130 мкм) или Kollidon® CL-SF (кросповидон со средним размером частиц от 10 мкм до 30 мкм). Другие связующие вещества, известные специалистам в данной области техники, также считаются

полезными, если они входят в состав композиций, описанных в настоящем документе.

Согласно некоторым вариантам осуществления наполнителем является разбавитель. Подходящие разбавители включают без ограничения лактозу, маннит, изомальт, сахарозу, декстрозу и сорбит.

Согласно некоторым вариантам осуществления наполнителем является дезинтегрирующее вещество. Дезинтегрирующие вещества включают любой агент, который способствует распадению состава в водной среде, например, для ускорения высвобождения активного фармацевтического ингредиента (*например*, соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли). Иллюстративные дезинтегрирующие вещества включают без ограничения крахмал и модифицированные крахмалы, такие как кукурузный крахмал, картофельный крахмал, натрия крахмала гликолят или кроскармеллозу натрия, альгиновую кислоту, альгинаты, такие как альгинат натрия, поливинилпирролидон, бентонит, метилцеллюлозу, агар, карбоксиметилцеллюлозу, кросповидон, кислотно-карбонатные шипучие системы, такие как лимонная кислота с бикарбонатными солями и ионообменные смолы. Другие дезинтегрирующие вещества, известные специалистам в данной области техники, также считаются полезными, если они входят в состав композиций, описанных в настоящем документе.

Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция содержит дезинтегрирующее вещество. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция содержит от приблизительно 1 масс./масс. % до приблизительно 30 масс./масс. % дезинтегрирующего вещества. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция содержит от приблизительно 5 масс./масс. % до приблизительно 15 масс./масс. % дезинтегрирующего вещества. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция содержит приблизительно 10 масс./масс. % дезинтегрирующего вещества. Согласно некоторым вариантам осуществления дезинтегрирующее вещество выбрано из кроскармеллозы натрия, натрия крахмала гликолята, кросповидона и бикарбоната натрия. Согласно некоторым вариантам осуществления дезинтегрирующее вещество представляет собой кроскармеллозу натрия.

Согласно некоторым вариантам осуществления наполнителем является скользящее вещество. Скользящие вещества можно использовать для улучшения сыпучести порошка или гранул или того и другого. Скользящие вещества включают без ограничения диоксид кремния, такой как коллоидный диоксид кремния или гидратированный диоксид кремния, силикат магния, алюмометасиликат магния, тальк, крахмал, силикат кальция, легкую

безводную кремниевую кислоту и аэрогели диоксида кремния.

Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция содержит скользящее вещество. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция содержит от приблизительно 0,1 масс./масс. % до приблизительно 5 масс./масс. % скользящего вещества. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция содержит от приблизительно 0,1 масс./масс. % до приблизительно 1 масс./масс. % скользящего вещества. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция содержит приблизительно 0,67 масс./масс. % скользящего вещества. Согласно некоторым вариантам осуществления скользящее вещество выбрано из силиката кальция, диоксида кремния и талька. Согласно некоторым вариантам осуществления скользящее вещество представляет собой силикат кальция.

Согласно некоторым вариантам осуществления наполнитель представляет собой поверхностно-активное вещество, смачивающий агент, солюбилизатор или их комбинацию. Примеры включают без ограничения моностеарат глицерина, цетостеариловый спирт, эмульгирующий воск цетомакрогола, сложные эфиры сорбитана, алкиловые простые эфиры полиоксиэтилена (например, простые эфиры макрогола, такие как цетомакрогол 1000), производные полиоксиэтиленового касторового масла, сложные эфиры полиоксиэтиленсорбитана и жирных кислот (например, Tween®), полиоксиэтиленстеараты, додецилсульфат натрия, тилоксапол (неионный жидкий полимер типа алкиларилполиэфирного спирта, также известный как суперинон или тритон). Другие примеры включают без ограничения полочсамеры, такие как Pluronic® F68, F127 и F108, которые представляют собой блок-сополимеры этиленоксида и пропиленоксида, и поликсаминны, такие как Tetronic® 908 (также известный как Poloxamine® 908), который представляет собой тетрафункциональный блок-сополимер, полученный путем последовательного добавления пропиленоксида и этиленоксида к этилендиамину (доступен от BASF), декстран, лецитин, диалкиловые сложные эфиры сульфоянтарной кислоты натрия, например, Aerosol® OT, который представляет собой диоктиловый сложный эфир сульфоянтарной кислоты натрия (доступен от American Cyanamid), Duponol® P, который представляет собой лаурилсульфат натрия (доступен от DuPont), Triton® X-200, который представляет собой алкиларилполиэфирсульфонат (доступен от Rohm and Haas), Tween® 20 и Tween® 80, которые представляют собой сложные эфиры полиоксиэтиленсорбитана и жирных кислот (доступны от ICI Specialty Chemicals), Carbowax™ 3550 и 934, которые представляют собой полиэтиленгликоли (доступны от Union Carbide), Crodesta™ F-110, который представляет собой смесь стеарата сахарозы и дистеарата сахарозы, и Crodesta™

SL-40 (оба доступны от Croda Inc.), и SA90HCO, который имеет химическую формулу $C_{18}H_{37}-CH_2(CON(CH_3)CH_2(CHOH)_4CH_2OH)_2$.

Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция содержит наполнитель. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция содержит от приблизительно 30 масс./масс. % до приблизительно 99 масс./масс. % наполнителя. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция содержит от приблизительно 50 масс./масс. % до приблизительно 90 масс./масс. % наполнителя. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция содержит приблизительно 75,5 масс./масс. % наполнителя. Согласно некоторым вариантам осуществления наполнитель выбран из маннита, микрокристаллической целлюлозы, лактозы, крахмала, изомальта, силикатированной микрокристаллической целлюлозы, дикальцийфосфата, мальтодекстрина и их комбинации. Согласно некоторым вариантам осуществления наполнитель представляет собой комбинацию маннита и микрокристаллической целлюлозы. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция содержит от приблизительно 30 масс./масс. % до приблизительно 80 масс./масс. % маннита. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция содержит от приблизительно 50 масс./масс. % до приблизительно 60 масс./масс. % маннита. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция содержит приблизительно 56 масс./масс. % маннита. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция содержит от приблизительно 1 масс./масс. % до приблизительно 50 масс./масс. % микрокристаллической целлюлозы. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция содержит от приблизительно 10 масс./масс. % до приблизительно 30 масс./масс. % микрокристаллической целлюлозы. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция содержит приблизительно 20 масс./масс. % микрокристаллической целлюлозы. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция содержит приблизительно 56 масс./масс. % маннита и приблизительно 20 масс./масс. % микрокристаллической целлюлозы.

Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция включает скользящее вещество. Скользящие вещества представляют собой средства, добавляемые в фармацевтические составы для уменьшения трения во время обработки и предотвращения слипания ингредиентов. Иллюстративные скользящие вещества включают без ограничения тальк, крахмал, стеарат магния, стеарат кальция, стеарат натрия, стеарат цинка, стеариновую кислоту, растительный стеарин, адипиновую кислоту, восковые

жирные кислоты, такие как глицерилбегенат, гидрогенизированное растительное масло, минеральное масло, полиэтиленгликоль, ликоподий, лаурилсульфат натрия, лаурилсульфат магния, пальмитостеарат глицерина, бензоат натрия, хлорид натрия, стеротекс, моностеарат глицерина, стеарилфумарат натрия, коллоидный диоксид кремния, бензоат натрия, олеат натрия и ацетат натрия. Другие скользкие вещества, известные специалистам в данной области техники, также считаются полезными, если они входят в состав описанных в настоящем документе композиций.

Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция содержит скользкое вещество. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция содержит от приблизительно 0,1 масс./масс. % до приблизительно 10 масс./масс. % скользкого вещества. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция содержит от приблизительно 0,1 масс./масс. % до приблизительно 1 масс./масс. % скользкого вещества. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция содержит приблизительно 0,5 масс./масс. % скользкого вещества. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическое скользкое вещество выбрано из стеарилфумарата натрия, стеарата магния, лаурилсульфата натрия стеариновой кислоты, олеата натрия, бегената глицерина и талька. Согласно некоторым вариантам осуществления скользкое вещество представляет собой стеарилфумарат натрия.

Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция содержит:

- (a) дисперсию, высушенную распылением, содержащую соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, и полимер,
- (b) скользкое вещество,
- (c) наполнитель и
- (d) дезинтегрирующее вещество.

Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция содержит:

- (a) от приблизительно 1 масс./масс. % до приблизительно 20 масс./масс. % дисперсии, высушенной распылением, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и полимер,
- (b) от приблизительно 0,1 масс./масс. % до приблизительно 1 масс./масс. % скользкого вещества,
- (c) от приблизительно 50 масс./масс. % до приблизительно 90 масс./масс. % наполнителя и

(d) от приблизительно 5 масс./масс. % до приблизительно 0,2 масс./масс. % дезинтегрирующего вещества.

Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция содержит:

(a) приблизительно 13 масс./масс. % дисперсии, высушенной распылением, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и полимер,

(b) приблизительно 0,67 масс./масс. % скользящего вещества,

(c) приблизительно 75,5 масс./масс. % наполнителя и

(d) приблизительно 10 масс./масс. % дезинтегрирующего вещества.

Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция содержит:

(a) дисперсию, высушенную распылением согласно Примеру 3,

(b) силикат кальция,

(c) комбинацию маннита и микрокристаллической целлюлозы, и

(d) кроскармеллозу натрия.

Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция содержит:

(a) от приблизительно 1 масс./масс. % до приблизительно 20 масс./масс. % дисперсии, высушенной распылением, согласно Примеру 3,

(b) от приблизительно 0,1 масс./масс. % до приблизительно 1 масс./масс. % силиката кальция,

(c) от приблизительно 50 масс./масс. % до приблизительно 60 масс./масс. % маннита и от приблизительно 10 масс./масс. % до приблизительно 30 масс./масс. % микрокристаллической целлюлозы, и

(d) от приблизительно 5 масс./масс. % до приблизительно 0,2 масс./масс. % кроскармеллозы натрия.

Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция содержит:

(a) приблизительно 13 масс./масс. % дисперсии, высушенной распылением, согласно Примеру 3,

(b) приблизительно 0,67 масс./масс. % силиката кальция,

(c) приблизительно 56 масс./масс. % маннита и приблизительно 20 масс./масс. % микрокристаллической целлюлозы, и

(d) приблизительно 10 масс./масс. % кроскармеллозы натрия.

В фармацевтические составы согласно настоящему изобретению могут быть включены дополнительные вспомогательные вещества. Дополнительные примеры вспомогательных веществ включают без ограничения пигменты, красители, ароматизаторы, консерванты и подсластители. Ароматизаторы и красители могут быть добавлены для улучшения вкуса или внешнего вида состава. Примерами консервантов, используемых в фармацевтических композициях, являются ароматические спирты, такие как бензиловый или фенольный спирт, антиоксиданты, такие как витамин А, витамин Е, витамин С и селен, аминокислоты, такие как цистеин и метионин, лимонная кислота и цитрат натрия, или синтетические консерванты, такие как метилпарабен и пропилпарабен. Подсластители могут быть добавлены, чтобы сделать ингредиенты более вкусными, особенно в жевательных таблетках или жидкостях, таких как сиропы.

Согласно некоторым вариантам осуществления дисперсия, высушенная распылением, представляет собой дисперсию, высушенную распылением, описанную в Примере 3.

Лекарственные формы

Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению составлены для перорального введения. При получении композиций в лекарственной форме для перорального применения можно использовать любую из обычных фармацевтических сред. Для твердых препаратов для перорального применения, таких как, например, порошки, капсулы, капсулированные таблетки, желатиновые капсулы и таблетки, подходящие носители и добавки включают крахмалы, сахара, разбавители, гранулирующие средства, скользящие вещества, связующие, диспергирующие средства и т.п. Подходящие связующие включают без ограничений крахмал, желатин, природные сахара, такие как глюкоза или бета-лактоза, кукурузные подсластители, природные и синтетические камеди, такие как аравийская камедь, трагакант или олеат натрия, стеарат натрия, стеарат магния, бензоат натрия, ацетат натрия, хлорид натрия и тому подобное. Диспергирующие вещества включают без ограничения крахмал, метилцеллюлозу, агар, бентонит, ксантановую камедь и т.п.

Фармацевтические лекарственные формы для перорального применения могут быть твердыми, гелевыми или жидкими. Согласно некоторым вариантам осуществления лекарственная форма представляет собой твердую лекарственную форму. Согласно некоторым вариантам осуществления твердая лекарственная форма представляет собой пилюлю, таблетку, капсулу, капсулированную таблетку, желатиновую капсулу, гранулы, порошок, саше, плавающую полосу или плавающую пленку. Согласно некоторым

вариантам осуществления твердая лекарственная форма покрыта оболочкой. Согласно некоторым вариантам осуществления оболочка представляет собой энтеросолюбильную оболочку, сахарную оболочку или пленочную оболочку. Согласно некоторым вариантам осуществления твердая лекарственная форма представляет собой частицу с покрытием, таблетку с покрытием, таблетку с энтеросолюбильным покрытием или капсулу с энтеросолюбильным покрытием. Согласно некоторым вариантам осуществления твердая лекарственная форма представляет собой пилюлю или таблетку. Типы таблеток для перорального применения включают прессованные, жевательные леденцы и таблетки, которые могут быть покрыты энтеросолюбильной оболочкой, сахарной оболочкой или пленочной оболочкой. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция составлена в виде капсулы. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция составлена в виде порошка, раствора или суспензии (*например*, в пропиленкарбонате, растительных маслах, ПЭГ, полоксамере 124 или триглицеридах) или инкапсулирована в капсулу (капсула на основе желатина или целлюлозы). Капсулы могут быть твердыми или мягкими желатиновыми капсулами, тогда как гранулы и порошки могут быть представлены в нешипучей или шипучей форме с комбинацией других ингредиентов, известных специалистам в данной области техники.

Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению могут содержать на единицу дозы, *например*, таблетку, капсулу, порошок и т.п., количество активного ингредиента, необходимое для доставки эффективной дозы, как описано выше.

Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению составлены в единичной лекарственной форме. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль присутствует в количестве от приблизительно 5 мг до приблизительно 200 мг в единичной лекарственной форме. Например, от приблизительно 5 мг до приблизительно 175 мг, от приблизительно 5 мг до приблизительно 150 мг, от приблизительно 5 мг до приблизительно 125 мг, от приблизительно 5 мг до приблизительно 100 мг, от приблизительно 5 мг до приблизительно 75 мг, от приблизительно 5 мг до приблизительно 50 мг, от приблизительно 5 мг до приблизительно 25 мг, от приблизительно 25 мг до приблизительно 200 мг, от приблизительно 25 мг до приблизительно 175 мг, от приблизительно 25 мг до приблизительно 150 мг, от приблизительно 25 мг до приблизительно 125 мг, от приблизительно 25 мг до приблизительно 100 мг, от приблизительно 25 мг до приблизительно 75 мг, от приблизительно 25 мг до приблизительно 50 мг, от приблизительно 50 мг до приблизительно 200 мг, от приблизительно 50 мг до приблизительно 175 мг, от приблизительно 50 мг до

приблизительно 150 мг, от приблизительно 50 мг до приблизительно 125 мг, от приблизительно 50 мг до приблизительно 100 мг, от приблизительно 50 мг до приблизительно 75 мг, от приблизительно 75 мг до приблизительно 200 мг, от приблизительно 75 мг до приблизительно 175 мг, от приблизительно 75 мг до приблизительно 150 мг, от приблизительно 75 мг до приблизительно 125 мг, от приблизительно 75 мг до приблизительно 100 мг, от приблизительно 100 мг до приблизительно 200 мг, от приблизительно 100 мг до приблизительно 175 мг, от приблизительно 100 мг до приблизительно 150 мг, от приблизительно 100 мг до приблизительно 125 мг, от приблизительно 125 мг до приблизительно 200 мг, от приблизительно 125 мг до приблизительно 175 мг, от приблизительно 125 мг до приблизительно 150 мг, от приблизительно 150 мг до приблизительно 200 мг, от приблизительно 150 мг до приблизительно 175 мг или от приблизительно 175 мг до приблизительно 200 мг в единичной лекарственной форме. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль присутствует в количестве от приблизительно 25 мг до приблизительно 125 мг в единичной лекарственной форме. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль присутствует в количестве от приблизительно 75 мг до приблизительно 150 мг в единичной лекарственной форме. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль присутствует в количестве приблизительно 5 мг, приблизительно 10 мг, приблизительно 25 мг, приблизительно 35 мг, приблизительно 50 мг, приблизительно 65 мг, приблизительно 75 мг, приблизительно 90 мг, приблизительно 100 мг, приблизительно 125 мг, приблизительно 150 мг, приблизительно 175 мг или приблизительно 200 мг в единичной лекарственной форме, или в диапазоне, определенным любым из предшествующих значений. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль присутствует в количестве приблизительно 50 мг в единичной лекарственной форме. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль присутствует в количестве приблизительно 100 мг в единичной лекарственной форме. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль присутствует в количестве приблизительно 25 мг в единичной лекарственной форме. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль присутствует в количестве от 5 мг до 250 мг в единичной лекарственной форме. Например, от 5 мг до 175 мг, от 5 мг до 150 мг, от 5 мг до 125 мг, от 5 мг до 100 мг, от 5 мг до 75 мг, от 5 мг до 50 мг,

от 5 мг до 25 мг, от 25 мг до 200 мг, от 25 мг до 175 мг, от 25 мг до 150 мг, от 25 мг до 125 мг, от 25 мг до 100 мг, от 25 мг до 75 мг, от 25 мг до 50 мг, от 50 мг до 200 мг, от 50 мг до 175 мг, от 50 мг до 150 мг, от 50 мг до 125 мг, от 50 мг до 100 мг, от 50 мг до 75 мг, от 75 мг до 200 мг, от 75 мг до 175 мг, от 75 мг до 150 мг, от 75 мг до 125 мг, от 75 мг до 100 мг, от 100 мг до 200 мг, от 100 мг до 175 мг, от 100 мг до 150 мг, от 100 мг до 125 мг, от 125 мг до 200 мг, от 125 мг до 175 мг, от 125 мг до 150 мг, от 150 мг до 200 мг, от 150 мг до 175 мг или от 175 мг до 200 мг в единичной лекарственной форме. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль присутствует в количестве от 25 мг до 125 мг в единичной лекарственной форме. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль присутствует в количестве от 75 мг до 150 мг в единичной лекарственной форме. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль присутствует в количестве 5 мг, 10 мг, 25 мг, 35 мг, 50 мг, 65 мг, 75 мг, 90 мг, 100 мг, 125 мг, 150 мг, 175 мг или 200 мг в единичной лекарственной форме, или в диапазоне, определенным любым из предшествующих значений. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль присутствует в количестве 50 мг в единичной лекарственной форме. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль присутствует в количестве 100 мг в единичной лекарственной форме. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению составлены в виде таблетки. Согласно некоторым вариантам осуществления таблетка имеет покрытие. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению составлены в виде капсул. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтические композиции составлены в форме саше. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтические композиции составлены в форме гранул.

Доза и введение

Согласно некоторым вариантам осуществления любого из способов, раскрытых в настоящем документе, соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят при частоте не менее два раза в день, и количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли при первом введении меньше количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли при втором и любых последующих введениях.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) или его

фармацевтически приемлемую соль вводят при частоте два раза в день (т.е., первое введение и второе введение).

Согласно некоторым вариантам осуществления соотношение количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли при первом введении и количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли при втором введении составляет от 1:1,1 до 1:100, от 1:1,1 до 1:95, от 1:1,1 до 1:90, от 1:1,1 до 1:85, приблизительно от 1:1,1 до 1:80, приблизительно от 1:1,1 до 1:75, от 1:1,1 до 1:70, от 1:1,1 до 1:65, от 1:1,1 до 1:60, от 1:1,1 до 1:55, от 1:1,1 до 1:50, от 1:1,1 до 1:45, от 1:1,1 до 1:40, от 1:1,1 до 1:35, от 1:1,1 до 1:30, от 1:1,1 до 1:25, от 1:1,1 до 1:20, приблизительно от 1:1,1 до 1:15, от 1:1,1 до 1:10, от 1:1,1 до 1:9, от 1:1,1 до 1:8, от 1:1,1 до 1:7, от 1:1,1 до 1:6, от 1:1,1 до 1:5, от 1:1,1 до 1:4, от 1:1,1 до 1:3,5, от 1:1,1 до 1:3, от 1:1,1 до 1:2,5, от 1:1,1 до 1:2, от 1:1,1 до 1:1,5 или 1:1,1 - 1,25.

Согласно некоторым вариантам осуществления соотношение количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли при первом введении и количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли при втором введении составляет от приблизительно 1:1 до приблизительно 1:100, от приблизительно 1:1 до приблизительно 1:95, от приблизительно 1:1 до приблизительно 1:90, от приблизительно 1:1 до приблизительно 1:85, от приблизительно 1:1 до приблизительно 1:80, от приблизительно 1:1 до приблизительно 1:75, от приблизительно 1:1 до приблизительно 1:70, от приблизительно 1:1 до приблизительно 1:65, от приблизительно 1:1 до приблизительно 1:60, от приблизительно 1:1 до приблизительно 1:55, от приблизительно 1:1 до приблизительно 1:50, от приблизительно 1:1 до приблизительно 1:45, от приблизительно 1:1 до приблизительно 1:40, от приблизительно 1:1 до приблизительно 1:35, от приблизительно 1:1 до приблизительно 1:30, от приблизительно 1:1 до приблизительно 1:25, от приблизительно 1:1 до приблизительно 1:20, от приблизительно 1:1 до приблизительно 1:15, от приблизительно 1:1 до приблизительно 1:10, от приблизительно 1:1 до приблизительно 1:9, от приблизительно 1:1 до приблизительно 1:8, от приблизительно 1:1 до приблизительно 1:7, от приблизительно 1:1 до приблизительно 1:6, от приблизительно 1:1 до приблизительно 1:5, от приблизительно 1:1 до приблизительно 1:4, от приблизительно 1:1 до приблизительно 1:3,5, от приблизительно 1:1 до приблизительно 1:3, от приблизительно 1:1 до приблизительно 1:2,5, от приблизительно 1:1 до приблизительно 1:2, от приблизительно 1:1 до приблизительно 1:1,5 или от приблизительно 1:1 до приблизительно 1,25.

Согласно некоторым вариантам осуществления соотношение количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли при первом введении

Согласно некоторым вариантам осуществления соотношение количества

соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли при первом введении и количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли при втором введении составляет приблизительно 1:2,5.

Согласно некоторым вариантам осуществления соотношение количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли при первом введении и количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли при втором введении приблизительно 1:3.

Согласно некоторым вариантам осуществления соотношение количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли при первом введении и количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли при втором введении составляет приблизительно 1:3,5.

Согласно некоторым вариантам осуществления соотношение количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли при первом введении и количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли при втором введении составляет приблизительно 1:4.

Согласно некоторым вариантам осуществления количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, вводимое ежедневно, составляет менее или равно приблизительно 1000 мг на основе массы свободного основания.

Согласно некоторым вариантам осуществления количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, вводимое ежедневно, составляет от приблизительно 25 мг до приблизительно 1000 мг, от приблизительно 50 мг до приблизительно 1000 мг, от приблизительно 50 мг до приблизительно 950 мг, от приблизительно 50 мг до приблизительно 900 мг, от приблизительно 50 мг до приблизительно 850 мг, от приблизительно 50 мг до приблизительно 800 мг, от приблизительно 50 мг до приблизительно 750 мг, от приблизительно 50 мг до приблизительно 700 мг, от приблизительно 50 мг до приблизительно 650 мг, от приблизительно 50 мг до приблизительно 600 мг, от приблизительно 50 мг до приблизительно 550 мг, от приблизительно 50 мг до приблизительно 500 мг, от приблизительно 50 мг до приблизительно 450 мг, от приблизительно 50 мг до приблизительно 400 мг, от приблизительно 50 мг до приблизительно 350 мг, от приблизительно 50 мг до приблизительно 300 мг, от приблизительно 75 мг до приблизительно 350 мг или от приблизительно 75 мг до приблизительно 300 мг, где суточные количества основаны на массе свободного основания соединения формулы (I).

Согласно некоторым вариантам осуществления количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, вводимое ежедневно, составляет от

Согласно некоторым вариантам осуществления количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, вводимое ежедневно, составляет от приблизительно 100 мг до приблизительно 1000 мг на основе массы свободного основания.

Согласно некоторым вариантам осуществления количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, вводимое ежедневно, составляет от приблизительно 100 мг до приблизительно 500 мг на основе массы свободного основания.

Согласно некоторым вариантам осуществления количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, вводимое ежедневно, составляет от приблизительно 100 мг до приблизительно 400 мг на основе массы свободного основания.

Согласно некоторым вариантам осуществления количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, вводимое ежедневно, составляет от приблизительно 100 мг до приблизительно 300 мг на основе массы свободного основания.

Согласно некоторым вариантам осуществления количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, вводимое ежедневно, составляет приблизительно 200 мг на основе массы свободного основания. Согласно другому варианту осуществления первое введение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли составляет приблизительно 50 мг на основе массы свободного основания, и второе введение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли составляет приблизительно 150 мг на основе массы свободного основания.

Согласно некоторым вариантам осуществления количество соединения формулы (I)

или его фармацевтически приемлемой соли, вводимое ежедневно, составляет приблизительно 250 мг на основе массы свободного основания. Согласно другим вариантам осуществления первое введение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли составляет приблизительно 100 мг, и второе введение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли составляет приблизительно 150 мг на основе массы свободного основания.

Согласно некоторым вариантам осуществления количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, вводимое ежедневно, составляет приблизительно 300 мг на основе массы свободного основания. Согласно другим вариантам осуществления первое введение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли составляет приблизительно 100 мг на основе массы свободного основания, и второе введение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли составляет приблизительно 200 мг на основе массы свободного основания.

Согласно некоторым вариантам осуществления масса субъекта составляет более или равна приблизительно 55 кг. Согласно некоторым вариантам осуществления количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, вводимое ежедневно, составляет приблизительно 200 мг или выше и масса субъекта составляет более или равна приблизительно 55 кг.

Согласно некоторым вариантам осуществления количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, вводимое ежедневно, составляет приблизительно 50 мг на основе массы свободного основания.

Согласно некоторым вариантам осуществления масса субъекта составляет от приблизительно 10 кг до приблизительно 20 кг.

Согласно некоторым вариантам осуществления количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, вводимое ежедневно, составляет приблизительно 50 мг на основе массы свободного основания, и масса субъекта составляет от приблизительно 10 кг до приблизительно 20 кг.

Согласно некоторым вариантам осуществления количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, вводимое ежедневно, составляет приблизительно 100 мг на основе массы свободного основания. Согласно некоторым вариантам осуществления первое введение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли составляет приблизительно 25 мг на основе массы свободного основания, и второе введение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли составляет приблизительно 75 мг на основе массы

свободного основания.

Согласно некоторым вариантам осуществления масса субъекта составляет от приблизительно 20 кг до приблизительно 55 кг, и количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, вводимое ежедневно, составляет приблизительно 100 мг на основе массы свободного основания.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят при частоте не менее два раза в день, где количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, вводимое ежедневно, составляет более 200 мг на основе массы свободного основания.

Согласно некоторым вариантам осуществления количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли вводят при частоте два раза в день.

Согласно некоторым вариантам осуществления количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, вводимое ежедневно, составляет от приблизительно 200 мг до приблизительно 1000 мг, от приблизительно 200 мг до приблизительно 950 мг, от приблизительно 200 мг до приблизительно 900 мг, от приблизительно 200 мг до приблизительно 850 мг, от приблизительно 200 мг до приблизительно 800 мг, от приблизительно 200 мг до приблизительно 750 мг, от приблизительно 200 мг до приблизительно 700 мг, от приблизительно 200 мг до приблизительно 650 мг, от приблизительно 200 мг до приблизительно 600 мг, от приблизительно 200 мг до приблизительно 550 мг, от приблизительно 200 мг до приблизительно 500 мг, от приблизительно 200 мг до приблизительно 450 мг, от приблизительно 200 мг до приблизительно 400 мг, от приблизительно 200 мг до приблизительно 350 мг, от приблизительно 200 мг до приблизительно 300 мг или от приблизительно 200 мг до приблизительно 250 мг, где суточные количества основаны на массе свободного основания соединения формулы (I).

Согласно некоторым вариантам осуществления количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, вводимое ежедневно, составляет от приблизительно 225 мг до приблизительно 1000 мг, от приблизительно 225 мг до приблизительно 950 мг, от приблизительно 225 мг до приблизительно 900 мг, от приблизительно 225 мг до приблизительно 850 мг, от приблизительно 225 мг до приблизительно 800 мг, от приблизительно 225 мг до приблизительно 750 мг, от приблизительно 225 мг до приблизительно 700 мг, от приблизительно 225 мг до приблизительно 650 мг, от приблизительно 225 мг до приблизительно 600 мг, от приблизительно 225 мг до приблизительно 550 мг, от приблизительно 225 мг до приблизительно 500 мг, от приблизительно 225 мг до приблизительно 450 мг, от

Согласно некоторым вариантам осуществления количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, вводимое ежедневно, составляет приблизительно 300 мг на основе массы свободного основания. Согласно другому варианту осуществления первое введение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли составляет приблизительно 150 мг на основе массы свободного основания, и второе введение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли составляет приблизительно 150 мг на основе массы свободного основания.

Согласно некоторым вариантам осуществления способов, раскрытых в настоящем документе (*например*, когда соединение формулы (I) вводят при частоте два раза в день), от приблизительно 6 до приблизительно 14 часов проходит между первым и вторым введениями соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам осуществления от приблизительно 8 до приблизительно 14 часов проходит между первым и вторым введениями соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам осуществления от приблизительно 11 до приблизительно 13 часов проходит между первым и вторым введениями соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам осуществления приблизительно 12 часов проходит между первым и вторым введениями соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе приблизительно 25 мг на основе массы свободного основания. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе приблизительно 50 мг на основе массы свободного основания. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе приблизительно 75 мг на основе массы свободного основания. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе приблизительно 100 мг на основе массы свободного основания.

Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическую композицию вводят в дозе приблизительно 25 мг соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли на основе массы свободного основания. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическую композицию вводят в дозе приблизительно 50 мг соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли на основе массы свободного основания. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическую композицию вводят в дозе приблизительно 75 мг соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли на основе массы свободного основания. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическую композицию вводят в дозе приблизительно 100 мг соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли на основе массы свободного основания.

Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция содержит приблизительно 25 мг соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли на основе массы свободного основания. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция содержит приблизительно 50 мг соединения

формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли на основе массы свободного основания. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция содержит приблизительно 75 мг соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли на основе массы свободного основания. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция содержит приблизительно 100 мг соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли на основе массы свободного основания.

Суточная доза соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в фармацевтической композиции, как описано в настоящем документе, может варьироваться в широком диапазоне от приблизительно 1,0 мг до приблизительно 10000 мг на взрослого человека в день, или выше, или в любом их диапазоне. Для перорального введения, композиции могут быть представлены в форме таблеток, содержащих, например, приблизительно 0,01 мг, приблизительно 0,05 мг, приблизительно 0,1 мг, приблизительно 0,5 мг, приблизительно 1,0 мг, приблизительно 2,5 мг, приблизительно 5,0 мг, приблизительно 10,0 мг, приблизительно 15,0 мг, приблизительно 25,0 мг, приблизительно 50,0 мг, приблизительно 75,0 мг, приблизительно 100 мг, приблизительно 150 мг, приблизительно 200 мг, приблизительно 250 или приблизительно 500 миллиграмм соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли для симптоматической коррекции дозы у субъекта, подлежащего лечению. Согласно некоторым вариантам осуществления эффективное количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли может доставляться при уровне дозы от приблизительно 0,1 мг/кг до приблизительно 1000 мг/кг массы тела в день, или в любом их диапазоне, например, диапазон может составлять от приблизительно 0,5 мг/кг до приблизительно 500 мг/кг, от приблизительно 1,0 мг/кг до приблизительно 250 мг/кг, от приблизительно 0,1 мг/кг до приблизительно 100 мг/кг, от приблизительно 0,1 мг/кг до приблизительно 50,0 мг/кг массы тела в день, от приблизительно 0,1 мг/кг до приблизительно 15,0 мг/кг массы тела в день, от приблизительно 0,5 мг/кг до приблизительно 7,5 мг/кг массы тела в день, или любое количество в их диапазоне. Согласно некоторым вариантам осуществления эффективное количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли может доставляться при уровне дозы от 0,1 мг/кг до 1000 мг/кг массы тела в день, или в любом их диапазоне, например, диапазон может составлять от 0,5 мг/кг до 500 мг/кг, от 1,0 мг/кг до 250 мг/кг, от 0,1 мг/кг до 100 мг/кг, от 0,1 мг/кг до 50,0 мг/кг массы тела в день, от 0,1 мг/кг до 15,0 мг/кг массы тела в день, от 0,5 мг/кг до 7,5 мг/кг массы тела в день, или любое количество в их диапазоне. Фармацевтическую композицию, как раскрыто в настоящем документе, можно вводить при режиме 1 - 4 раз в день или в виде одной суточной дозы.

Согласно некоторым вариантам осуществления способ предусматривает введение суточной дозы фармацевтической композиции, содержащей приблизительно 25 мг соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли на основе массы свободного основания. Согласно некоторым вариантам осуществления способ предусматривает введение суточной дозы фармацевтической композиции, содержащей приблизительно 50 мг соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли на основе массы свободного основания. Согласно некоторым вариантам осуществления способ предусматривает введение суточной дозы фармацевтической композиции, содержащей приблизительно 75 мг соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли на основе массы свободного основания. Согласно некоторым вариантам осуществления способ предусматривает введение суточной дозы фармацевтической композиции, содержащей приблизительно 100 мг соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли на основе массы свободного основания. Согласно некоторым вариантам осуществления способ предусматривает введение суточной дозы фармацевтической композиции, содержащей приблизительно 150 мг соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли на основе массы свободного основания.

Согласно некоторым вариантам осуществления способ предусматривает введение суточной дозы фармацевтической композиции, содержащей приблизительно 200 мг соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли на основе массы свободного основания.

Согласно некоторым вариантам осуществления способ предусматривает введение фармацевтической композиции два раза в день в дозе приблизительно 25 мг соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли на основе массы свободного основания. Согласно некоторым вариантам осуществления способ предусматривает введение фармацевтической композиции два раза в день в дозе приблизительно 50 мг соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли на основе массы свободного основания. Согласно некоторым вариантам осуществления способ предусматривает введение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли два раза в день в дозе приблизительно 75 мг соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли на основе массы свободного основания. Согласно некоторым вариантам осуществления способ предусматривает введение фармацевтической композиции два раза в день в дозе приблизительно 100 мг соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли на основе массы свободного основания.

Факторы, связанные с конкретным субъектом, получающим лечение, включая возраст субъекта, массу тела, диету и время введения, могут привести к необходимости корректировки дозы. Согласно некоторым вариантам осуществления субъектом является взрослый человек. Согласно некоторым вариантам осуществления субъектом является субъект детского возраста.

Специалисту в данной области техники понятно, что испытания как *in vivo*, так и *in vitro* с использованием подходящих, известных и общепринятых клеточных и/или животных моделей позволяют прогнозировать способность тестируемого соединения лечить или предотвращать данное нарушение. Специалисту в данной области техники также понятно, что клинические испытания на людях, включая первые испытания на людях, испытания в диапазоне доз и эффективности на здоровых субъектах и/или на субъектах, страдающих данным нарушением, могут быть проведены в соответствии с методами, хорошо известными в клинической практике и области медицины. Например, определение надлежащих доз для субъектов детского возраста может быть определено с использованием известных методов, включая массу, возраст и модели, такие как моделирование Simcyp® Pediatric Simulation (CERTARA, Princeton, N.J.), которые можно использовать для разработки фармакокинетического подхода к дозированию, который учитывает возраст субъекта, онтогенез путей выведения соединения формулы (I) или его фармацевтически

приемлемой соли и площадь поверхности тела (BSA).

Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению являются стабильными в течение по меньшей мере 3 месяцев. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтические композиции являются стабильными в течение по меньшей мере 6 месяцев. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтические композиции являются стабильными в течение по меньшей мере 9 месяцев. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтические композиции являются стабильными в течение по меньшей мере 12 месяцев. Например, композиции не демонстрируют изменения (*например*, более 5%) во внешнем виде, значении pH, проценте примесей, активности (измеряемой с помощью анализов *in vitro*) или осмолярности с течением времени, *например*, по меньшей мере 3 месяца, 6 месяцев, 9 месяцев или по меньшей мере 12 месяцев по сравнению с исходной композицией после получения. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтические композиции не демонстрируют значительных изменений, как это определено the International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH), по одному или нескольким параметрам: внешний вид, значение pH, процент примесей, активность (как измерено анализами *in vitro*) или осмолярность с течением времени, *например*, по меньшей мере 12 месяцев, по сравнению с исходной фармацевтической композицией после получения.

Наборы

Настоящее изобретение также относится к наборам. Как правило, наборы включают одну или несколько фармацевтических композиций, как описано в настоящем документе, *например*, фармацевтическую композицию, содержащую, *например*, дисперсию, высушенную распылением, как описано в Примерах 1-4, или состав, описанный в Примере 9. Согласно определенным вариантам осуществления набор может включать одну или несколько систем доставки, *например*, для доставки или введения фармацевтической композиции, как представлено в настоящем документе, и указания по применению набора (*например*, инструкции по лечению субъекта). Согласно некоторым вариантам осуществления набор может включать фармацевтическую композицию, как описано в настоящем документе, и этикетку, которая указывает, что содержимое подлежит введению субъекту с врожденной гиперплазией надпочечников. Фактическая доза соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, предусмотренная в настоящем документе, зависит от конкретного состава, массы пациента и состояния, подлежащего лечению.

Примеры

Пример 1. Составы на основе дисперсий, высушенных распылением, содержащих соединения формулы (I) и различные полимеры

Составы на основе дисперсий, высушенных распылением

Получали серию составов на основе дисперсии, высушенной распылением, (SDD), содержащей соединения формулы (I) и полимер. Составы на основе SDD включали: (1) 10% соединения Формулы (I)/90% ацетата сукцината гидроксипропилметилцеллюлозы-L (HPMCAS-L), (2) 25% соединения Формулы (I)/75% HPMCAS-L, (3) 40% соединения Формулы (I)/60% HPMCAS-L, (4) 25% соединения Формулы (I)/75% поливинилпирролидон винилацетата 64 (PVP/VA 64), (5) 25% соединения Формулы (I)/60% Cabosil (коллоидный диоксид кремния)/15% HPMCAS-L, (6) 25% соединения Формулы (I)/75% HPMCAS-M и (7) 25% соединения Формулы (I)/75% сополимера метилметакрилата (1:1) (Eudragit® L100).

Полимер PVP/VA представлял собой сополимер 1-винил-2-пирролидона и винилацетата при соотношении 60:40 по массе 1-винил-2-пирролидон:винилацетат со средней молекулярной массой 45000-70000 (коповидон, продается как Kollidon® VA 64, BASF, Florham Park, NJ). HPMCAS представлял собой смесь сложных эфиров уксусной кислоты и моноянтранной кислоты с гидроксипропилметилцеллюлозой либо марки L (HPMCAS-L) с содержанием ацетила 5-9%, содержанием сукциноила 14-18%, содержанием метоксила 20%-24% и содержанием гидроксипропокси 5-9% (поставляется Shin-Etsu, Japan), либо марки M (HPMCAS-M) с содержанием ацетила 7-11%, содержанием сукциноила 10-14%, содержанием метоксила 21-25% и содержанием гидроксипропокси 5-9% (поставляется Shin-Etsu, Japan).

Эффективность растворения

Исследовали эффективность растворения нескольких составов на основе SDD, описанных выше (см. фиг. 1). 1000 мкг/мл каждой SDD тестировали в 0,5 мас.% искусственного кишечного сока (SIF) в PBS, pH 6,5. Образцы тестировали через 5, 10, 20, 45, 90 и 1200 минут. Липидный состав, содержащий 10% соединения формулы (I), использовали в качестве контроля. Результаты показаны в Таблице 4 ниже.

Таблица 4. Данные по растворению различных SDD

Образец	C _{max90} (мкг/мл)	AUC ₉₀ (мин*мкг/мл)	C _{max90} (мкг/мл)	Ultra ₉₀ (мкг/мл)	C ₁₂₀₀ (мкг/мл)	Ultra ₁₂₀₀ (мкг/мл)
2	762	66,080	743	210	671	166
4	322	27,330	306	109*	268	199

6	718	62,240	708	202	632	217
7	742	60,600	742	113*	674	194
Контроль	802	69,580	800	253	799	270

* Большая вариабельность между повторами, высокое значение отброшено

Растворение без погружения

Проводили анализ потока через мембрану (см., *например*, Stewart et al., Mol. Pharm. (2017) 14:2032-2046) и собирали данные о растворении без погружения для нескольких составов на основе SDD, описанных выше, и проводили сравнение с соединением формулы (I) и несколькими эталонными составами, включая полутвердый липидный состав (эталонный состав 1) и два состава самоэмульгирующихся систем доставки лекарственных средств (SEDDS) (эталонные составы 2 и 3). Компоненты эталонных составов показаны в таблице 5 ниже и включают, помимо соединения формулы (I), каприловый/каприновый триглицерид (Labrafac® Lipophile, Gattefossé, France), дикапралат/дикапрат пропиленгликоля (Labrafac® PG, Gattefossé, France), олеилполиоксил-6 глицериды (Labrafil® M 1944 CS, Gattefossé, France), полисорбат 20; полиоксильное касторовое масло (Kolliphor® RH 40, BASF, Germany), полиоксил-15-гидроксистеарат (Kolliphor® HS 15, BASF, Germany), лауроилполиоксил -32 глицериды (Gelucire® 44/14, Gattefossé, France), d- α -токоферилполиэтиленгликоля 1000 сукцинат (TPGS) и моноэтиловый простой эфир диэтиленгликоля (Transcutol®, Gattefossé, France).

Таблица 5. Эталонные составы (капсулы)

Состав (мг/капсулы)	Эталонный состав 1	Эталонный состав 2	Эталонный состав 3
Соединение формулы (I)	50,0	50,0	50,0
Labrafac® липофильный	196,0	100,0	100,0
Labrafac® PG	102,0	-	-
Labrafil® M 1944 CS	-	135,0	46,0
Полисорбат 20	-	-	89,9
Kolliphor® RH 40	-	-	100,0
Kolliphor® HS 15	-	165,0	-
Gelucire® 44/14	95,0	-	-

TPGS	57,0	-	65,0
Transcutol®	-	50,0	50,0
Всего	500,0	500,0	500,0

В анализе измеряли поток через смоделированные стенки желудка и кишечника с помощью УФ-спектроскопии (μ Diss Profiler™, Pion Inc., Billerica, MA). Кратко, анализ проводили следующим образом. Вертикальную ячейку потока через мембрану, состоящую из отсека донора и отсека приемника и разделенную полипропиленовой мембраной Accurel PP 1E (55 % пористости, толщина 100 мкм) (3M, Maplewood, MN) (фиг. 2) пропитывали 50 мкл липидного раствора Pion GIT-0, состоящего из 20% масс./масс. фосфолипида, растворенного в додекане (Pion Inc., Billerica, MA), и прикрепляли к сосуду-приемнику. Как отсек донора, так и отсек приемника взбалтывали магнитным перемешиванием. Отсек приемника содержал пластиковую прокладку и решетку для подъема мешалки над мембраной. Образцы вводили в сосуд-донор путем предварительного взвешивания непосредственно в сосуд-донор и последующего добавления среды для растворения. Как только растворяющая среда была добавлена в сосуд-донор, сосуд-приемник вставляли в сосуд-донор и подвешивали вертикально на 5 мм над отсека донора с помощью пластиковой втулки. Для этого анализа имитируемая желудочная (питательная) среда представляла собой 0,1 Н HCl, pH 2 и включала 200 мкгА/мл каждой SDD, а имитируемая кишечная (реципиентная) среда представляла собой 0,5 масс.% SIF в PBS, pH 6,5 и включала 100 мкгА/мл каждой SDD. Температуру для анализа поддерживали на уровне 44,5°C. УФ-зонды (длина пути 10 мм), соединенные с системой УФ-спектрометра Rainbow (Pion Inc.), использовали для определения кажущейся концентрации лекарственного средства в сосудах-приемниках. Образцы из отсека донора удаляли одноразовой пипеткой для центрифугирования с последующим анализом ВЭЖХ и DLS супернатанта. Результаты показаны на фиг. 3 и в Таблице 6 ниже.

Таблица 6. Данные растворения без погружения

Образец	$C_{\max GB}$ (мкг/мл)	$C_{\max 90 \text{ IB}}$ (мкг/мл)	$AUC_{4-90 \text{ IB}}$ (мин*мкг/мл)	C_{90} (мкг/мл)	Ultra ₉₀ (мкг/мл)	C_{1200} (мкг/мл)
Соединение формулы (I)	0	1	10	0	0	3
1	6	80	6,800	80	79	90
2	17	74	6,240	73	73	86
4	6	4	200	4	5	36

5	23	55	3,180	55	54	83
6	35	71	6,070	71	77	83
Эталонный состав 1	205	109	9,050	109	-	-
Эталонный состав 2	249	120	10,160	120	-	-
Эталонный состав 3	218	107	9,100	107	-	-

Поток через мембрану 1 мг/мл желудочного барьера/кишечного барьера (GB/IB) 0,5 масс.% SIF доз соединения формулы (I) и дисперсий, высушенных распылением, (2) 25% соединения Формулы (I)/75% HPMCAS-L и (4) 25% соединения Формулы (I)/75% PVP/VA 64, также определяли. Результаты показаны на фиг. 4 как концентрация в приемнике в зависимости от времени и поток в зависимости от времени (сглаженная производная концентрации в приемнике x объем/площадь поверхности).

Пример 2. Определение характеристик дисперсии, высушенной распылением, содержащей 25% соединения формулы (I) и 75% полимера поливинилпирролидон винилацетата (PVP/VA)

Скрининг стабильности SDD

Несколько SDD, описанных в примере 1, тестировали на химическую и физическую стабильность. Проводили исследования стабильности SDD во влажном состоянии, при этом образцы хранили при температуре 5°C и 25°C. Измерения проводили через 1 неделю и 2 недели хранения. Результаты показаны в Таблице 7 ниже. Колонка со временем удерживания 32,36 мин соответствует соединению формулы (I).

Таблица 7. Данные по стабильности влажной SDD

Время удерживания (мин)			11,04	16,79	17,26	30,94	32,26			
Относительное время удерживания			0,34	0,52	0,53	0,96	1,00			
	Температура хранения	Момент времени						Всего примесей	Эффективность (мгА/г)	Стандартное отклонение

										нение
Эталон- ный стан- дарт						0,37	99,63	0,37		
Соеди- нение форму- лы (I)						0,26	99,74	0,26		
Образец 1		начальный		0,13	0,16	0,25	99,46	0,54	100	1,3
	5°C	1 неделя		0,03	0,03	0,26	99,69	0,31	99	0,0
		2 недели		0,12	0,16	0,28	99,45	0,55	99	0,5
	25°C	1 неделя		0,03	0,04	0,26	99,67	0,33	99	0,3
		2 недели		0,21	0,27	0,28	99,24	0,76	98	0,8
Образец 2		начальный	<LOQ	0,07	0,08	0,26	99,59	0,41	247	0,3
	5°C	1 неделя	<LOQ	0,02	0,03	0,26	99,70	0,30	248	1,3
		2 недели	<LOQ	0,22	0,27	0,27	99,24	0,76	246	0,3
	25°C	1 неделя	<LOQ	0,02	0,03	0,26	99,69	0,31	248	0,9
		2 недели	<LOQ	0,23	0,28	0,26	99,23	0,77	246	1,4

LOQ = предел количественного определения

Также проводили исследования стабильности растворов с образцами, хранившимися при температуре 5°C и 25°C. Измерения проводили через 1 неделю и 2 недели хранения. Результаты показаны в Таблице 8 ниже. Колонка со временем удерживания 32,36 мин соответствует соединению формулы (I).

Таблица 8. Данные по стабильности раствора SDD

Время удерживания (мин)			31,51	32,26	
Относительное время удерживания			0,97	1,00	
	Температура хранения	Момент времени			Всего примесей
Эталонный стандарт			0,74	99,26	0,74
Соединение			0,26	99,74	0,26

формулы (I)					
Образец 1		начальный	0,33	99,67	0,33
	5°C	2 недели	0,29	99,71	0,29
	25°C	2 недели	0,38	99,62	0,38
Образец 2		начальный	0,25	99,75	0,25
	5°C	2 недели	0,26	99,74	0,26
	25°C	2 недели	0,33	99,67	0,33

Исследования стабильности также проводили для SDD, содержащей 25 % соединения формулы (I) и 75 % PVP/VA 64, с образцами, хранившимися при 5°C (закрытые осушителем), при 25°C (60% относительной влажности, закрытые осушителем) и при 30°C (65% относительной влажности, закрытые осушителем). Измерения проводили после хранения в течение 1 месяца, 2 месяцев, 3 месяцев, 6 месяцев и 12 месяцев. Никаких изменений в чистоте не наблюдалось после 12 месяцев хранения. Результаты показаны в Таблице 9 ниже. Колонка со временем удерживания 30,2 мин соответствует соединению Формулы (I).

Таблица 9. Данные по стабильности SDD

Время удерживания (мин)			28,7	30,2		
Относительное время удерживания			0,95	1,00		
	Условия хранения	Момент времени			Всего примесей	Эффективность (мг/г)
Кристаллическое соединение Формулы (I)			0,26	99,74	0,26	1001
Образец 4 (25% соединения Формулы (I):75% PVP/VA 64)		начальный	0,26	99,74	0,26	245
	5°C (закрыт осушителем)	1 месяц	0,25	99,75	0,25	247
		2 месяцев	0,25	99,75	0,25	244
		3 месяцев	0,26	99,74	0,26	246
		6 месяцев	0,25	99,75	0,25	245
		12 месяцев	0,25	99,75	0,25	248
	25°C/60% RH (закрыт осушителем)	1 месяц	0,25	99,75	0,25	245
		2 месяцев	0,25	99,75	0,25	247
		3 месяцев	0,25	99,75	0,25	246

		6 месяцев	0,25	99,75	0,25	242
		12 месяцев	0,25	99,75	0,25	245
	30°C/65% RH (закрыт осушителем)	1 месяц	0,25	99,75	0,25	249
		2 месяцев	0,25	99,75	0,25	242
		3 месяцев	0,25	99,75	0,25	246
		6 месяцев	0,25	99,73	0,25	243
		12 месяцев	0,25	99,75	0,25	242

В то время как образцы 1 и 2 демонстрировали разрушение приблизительно через 2 недели хранения, SDD, содержащая 25% соединения Формулы (I) и 75% PVP/VA 64 (образец 4), оказалась химически и физически стабильной, и ее далее подвергали скринингу и определению характеристик, как описано ниже.

Скрининг технологического параметра производства SDD 25% соединения формулы (I)/75% PVP/VA 64, Раунд 1

SDD 25% соединения Формулы (I)/75% PVP/VA 64 готовили на фармацевтической распылительной сушилке с производительностью сушильного газа 100 кг/ч (PSD-1). Краткое раскрытие производственного процесса показано в Таблице 10 ниже.

Таблица 10. Краткое раскрытие технологических параметров производства

Состав	25% соединения Формулы (I):75% PVP/VA 64
Загрузка твердых веществ (масс. %)	10
Размер партии (кг)	1,5
Растворитель	ацетон
Атомизатор (Pressure Swirl)	SK 80-16
Скорость потока раствора (г/мин)	160
Давление атомизации (фунтов на кв. дюйм)	480
Температура на входе (°C)	94
Температура на выход (°C)	40
Расчетное насыщение ацетоном на выходе (% RS)	6,2
Сухой выход (%)	73

Основываясь на выходе 73%, наблюдаемом в первом раунде скрининга процесса,

проводили три распыления для изучения влияния снижения производительности раствора и температуры на выходе на выход продукта. Все распыления проводили при пониженной скорости потока 110 г/мин. Температуру на выходе варьировали при 40°C (партия А), 35°C (партия В) и 30°C (партия С). Температуру на выходе снижали, сохраняя при этом низкое насыщение ацетоном на выходе, чтобы увеличить разницу между температурой на выходе из камеры и T_g влажной SDD, тем самым повышая выходы продукта. Камера распылительной сушилки и выпускной воздуховод очищали между всеми производствами. Краткое раскрытие производства представлено в Таблице 11.

Таблица 11. Краткое раскрытие производства в отношении параметров процесса (размер партии 1,5 кг)

Описание	Низкая скорость потока	Низкая скорость потока/низкая температура на выходе	Низкая скорость потока/более низкая температура на выходе
Партия	А	В	С
Загрузка твердых веществ (масс. %)	10	10	10
Размер партии (кг)	1,5	1,5	1,5
Растворитель	Ацетон	Ацетон	Ацетон
Атомизатор (Pressure Swirl)	Steinen A75	Steinen A75	Steinen A75
Скорость потока раствора (г/мин)	110	110	110
Давление атомизации (фунтов на кв. дюйм)	275	285	285
Температура на входе (°C)	79	72	63
Температура на выходе (°C)	40	35	30
Расчетное насыщение ацетоном на выходе (% RS)	4,3	5,2	6,4
Расчетная T_g влажной SDD (°C)	72	71	69
Сухой выход (%)	55	80	43

Обнаружили, что условия, использованные для партии В, дают самый высокий выход. Затем выполняли одно дополнительное распыление при тех же условиях обработки, что и для партии В, при увеличении размера партии от 1,5 кг до 3,5 кг для оценки постоянства процесса и определения того, будет ли продолжать улучшаться выход продукта с течением времени. Усредненные условия процесса для этой партии показаны в Таблице 12.

Таблица 12. Краткое раскрытие производства в отношении параметров процесса (размер партии 1,5 кг и 3,5 кг)

Описание	Низкая скорость потока/низкая температура на выходе	Низкая скорость потока/низкая температура на выходе /большой размер партии
Партия	В	D
Загрузка твердых веществ (масс. %)	10	10
Размер партии (кг)	1,5	3,5
Растворитель	Ацетон	Ацетон
Атоизатор (Pressure Swirl)	Steinen A75	Steinen A75
Скорость потока раствора (г/мин)	110	110
Давление атомизации (фунтов на кв. дюйм)	285	285
Температура на входе (°C)	72	72
Температура на выходе (°C)	35	35
Расчетное насыщение ацетоном на выходе (% RS)	5,2	5,2
Расчетная T _g влажной SDD (°C)	71	71
Сухой выход (%)	80	84

Партию 1,5 кг (партия D) распыляли с выходом 84% по сравнению с выходом 80% партии 3,5 кг (партия В).

Определение характеристики SDD 25% соединения Формулы (I)/75% PVP/VA 64 скрининга технологического параметра

SDD 25% соединения Формулы (I)/75% PVP/VA 64, полученные для оценки технологических параметров, подвергали определению характеристик в отношении свойств порошка, эффективности, а также физических и химических свойств. Тестирование включало распределение частиц по размерам по Малверну, определение объемной плотности и плотности после утряски, растворение в микроцентрифуге, модулированную дифференциальную сканирующую калориметрию (mDSC), порошковую рентгеновскую дифракцию (PXRD), сканирующий электронный микроскоп (SEM), а также анализ и родственные вещества. Результаты не показали существенных различий между партиями.

Распределение частиц по размерам (PSD) и табличные данные о свойствах порошка SDD 25% соединения Формулы (I)/75% PVP/VA 64 показаны в таблице 13. Все SDD 25% соединения Формулы (I)/75% PVP/VA 64 при наблюдении имели очень похожие PSD с D_{50} приблизительно 16 мкм. Все SDD 25% соединения Формулы (I)/75% PVP/VA 64 при наблюдении имели низкую объемную плотность и плотность после утряски.

Таблица 13. Свойства порошка SDD PVP/VA-64 скрининга параметра процесса

Образец	Партия	D_{10} (мкм)	D_{50} (мкм)	D_{90} (мкм)	$D_{(3,2)}$ (мкм)	$D_{(4,3)}$ (мкм)	Шаг	Объемная плотность (г/мл)	Плотность после утряски (г/мл)
40°C на выходе	A	5	15	34	8	17	1,93	0,12	0,25
35°C на выходе	B	5	16	36	9	19	1,97	0,11	0,23
30°C на выходе	C	5	15	32	7	17	1,86	0,12	0,27
35°C на выходе, 3,5 кг партия	D	5	16	38	9	19	1,98	0,12	0,24

Партию размером 3,5 кг анализировали и сравнивали с партией A технологического параметра. Показатели растворения были одинаковыми для каждой из этих партий. Растворение было быстрым до C_{max} , и высокое содержание свободного лекарственного средства поддерживалось в течение 90 минут. Эти данные приведены в таблице 14.

Таблица 14. Эффективность растворения партии А (размер партии 1,5 кг) по сравнению с партией D (размер партии 3,5 кг)

Образец	C _{max90} (мкг/мл)	AUC ₉₀ (мин*мкг/мл)	C ₉₀ (мкг/мл)	Ultra ₉₀ (мкг/мл)
Партия А	447	37,740	437	319
Партия D	437	37,120	433	301

SDD 25% соединения Формулы (I)/75% PVP/VA 64 также оценивали с помощью DSC, PXRD и SEM. Термограммы DSC показали одиночную T_g при 84°C, что указывает на гомогенные дисперсии. Дифрактограммы PXRD не показали признаков кристаллов в SDD. Изображения SEM показали морфологию надутый сферы с некоторыми сломанными частицами и некоторыми очень маленькими частицами.

Проводили дополнительные испытания партии В, которые включали оценку химической/физической стабильности как раствора для распыления, так и SDD перед вторичной сушкой (влажная SDD), чтобы установить максимальное время выдержки в процессе. Концентрацию остаточного ацетона в зависимости от времени вторичной сушки в конвекционной лотковой сушилке также оценивали для определения условий сушки в лотках, чтобы убедиться, что SDD высушена ниже рекомендаций для ацетона International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH).

Остаточное содержание ацетона в зависимости от времени сушки оценивали путем сушки влажной SDD в лотковой сушилке и отбора образцов в течение 24-часового периода. Влажную SDD высушивали при 40°C/15% относительной влажности (RH) и наблюдали, что она высыхала ниже рекомендаций ICH по ацетону (0,5 масс.%, 5000 частей на миллион) в течение четырех часов.

Время выдержки распыляемого раствора определяли путем приготовления репрезентативного раствора, который содержал 2,5 масс.% соединения Формулы (I), 7,5 масс.% PVP/VA 64 и 90 масс.% ацетона. Эти растворы первоначально анализировали на родственные вещества и затем выдерживали при 5°C и 25°C. Отбирали аликвоты и анализировали на родственные вещества периодически в течение 14 дней. Результаты показали отсутствие изменений в профиле примесей ни в одном из условий в течение 14 дней.

Влажную SDD анализировали на наличие примесей после хранения при 5°C и 25°C в течение 1 и 2 недель и сравнивали с профилями примесей исходного соединения формулы (I) и SDD, вторично высушенной сразу после распылительной сушки. Профили примесей были аналогичны профилям примесей исходного высушенного образца и исходного

соединения формулы (I) в течение 2 недель хранения.

Влажные образцы стабильности SDD подвергали определению характеристик на физическую стабильность с помощью DSC, PXRD и SEM. Термограммы DSC показали единственную T_g при 81°C, что свидетельствует о гомогенной дисперсии без разделения фаз. Дифрактограммы PXRD не показали каких-либо признаков кристаллов после хранения ни в одном из условий. Изображения SEM показали типичную морфологию в основном надутых сфер с некоторыми сломанными частицами.

Пример 3. Получение партии 1000 г дисперсии, высушенной распылением, содержащей 25% соединения формулы (I) и 75% PVP/VA 64

Партию 1000 г дисперсии, высушенной распылением, содержащей 25% соединения формулы (I) и 75% PVP/VA 64, получали, как описано в Примере 2 для партий массой 1,5 кг и 3,5 кг. Кратко, в смесительный бак добавляли ацетон (90% (масс./масс.) от всей смеси) с последующим добавлением 250,0 г соединения Формулы (I) (2,5% (масс./масс.) от всей смеси). Смесь перемешивали в течение 30 минут в темноте при температуре от 15°C до 27°C. В конце периода перемешивания раствор был прозрачным и не содержал нерастворенных твердых веществ. Затем добавляли PVP/VA 64 (750,0 г, 7,5% (масс./масс.) от всей смеси) и смесь перемешивали в течение дополнительных 30 минут в темноте при температуре от 15°C до 27°C. В конце периода перемешивания раствор был прозрачным и не содержал нерастворенных твердых веществ.

Раствор перекачивали и распыляли в сушильной камере. Дисперсии, высушенные распылением, готовили в фармацевтической распылительной сушилке с производительностью сушильного газа 100 кг/ч (PSD-1). Температуру на входе устанавливали на уровне 75°C (варьировали в пределах 60°C-90°C). Температура на выходе была установлена на уровне 35°C (варьировалась в пределах 32°C-38°C). Давление подачи было установлено на уровне 280 фунтов на квадратный дюйм (варьировалось в пределах 230-330 фунтов на квадратный дюйм). Скорость подачи была установлена на уровне 110 г/мин (варьировалась в пределах 90-130 г/мин). Высушенный распылением порошок затем сушили в конвекционной лотковой сушилке с глубиной слоя $\leq 2,5$ см при 40°C ($\pm 5^\circ\text{C}$) и относительной влажности 15% ($\pm 10\%$) в течение 24 часов при янтарном свете. Остаточный ацетон после сушки составлял $<0,5$ мас.% (5000 частей на миллион). На фиг. 5 приведена блок-схема производственного процесса.

Пример 4. Получение составов на основе дисперсии, высушенной распылением, содержащей соединение формулы (I), для клинического применения

Дисперсию, высушенную распылением, (SDD), содержащую 25% соединения Формулы (I) и 75% PVP/VA 64, полученную как описано выше, готовили в виде суспензии или капсулы для клинического применения.

Получение суспензии

Суспензию, содержащую 50 мг SDD, получали следующим образом. Флакон-дозатор янтарного цвета объемом 30 мл тарировали на весах. 200,0 мг SDD (50 мгA) $\pm$ 5% затем взвешивали в дозирующем флаконе. С помощью шприца на 10 мл в дозировочный флакон добавляли 5,0 мл воды (очищенной, USP), флакон закрывали крышкой и умеренно встряхивали в течение 30 секунд. Суспензию SDD хранили в янтарном флаконе при температуре 2-8°C до использования и дозировали в течение 24 часов после получения.

Получение капсулы

Пустую твердую желатиновую капсулу размера 0 (Capsugel, Morristown, NJ) помещали на весы и регистрировали вес. 200,0 мг SDD (50 мгA) $\pm$ 5% затем взвешивали на бумаге для взвешивания или ее эквиваленте. Все содержимое переносили в капсулу с помощью устройства ProFunnel для капсул размера 0. Наполненную капсулу ставили на весы и регистрировали вес. Массу пустой капсулы вычитали из массы наполненной, гарантируя, что масса SDD внутри капсулы составляет 200,0 мг SDD $\pm$ 5% или от 190,0 мг до 210,0 мг. Капсулу надежно закрывали колпачком, гарантируя, что он защелкнется на месте. Капсулы хранили в янтарных флаконах при температуре 2-8°C до использования и дозировали в течение 24 часов после получения.

Пример 5. Исследование относительной биодоступности и влияния приема пищи на собаках

Четыре дисперсии, высушенные распылением, (SDD), полученные в 0,25% метилцеллюлозы в виде суспензии, готовили: (1) 25% соединения Формулы (I)/75% HPMCAS-L, (2) 10% соединения Формулы (I)/90% HPMCAS-L, (3) 25% соединения Формулы (I)/75% сополимера метилметакрилата (1:1) (Eudragit® L100) и (4) 25% соединения Формулы (I)/75% PVP/VA 64. В эталонного состава готовили состав для капсулы для клинического применения (эталонная композиция 1 из таблицы 5 выше).

Собаки (две группы, по шесть собак в каждой) получали дозу в течение шести сессий, включая сеансы натощак и сеансы при приеме пищи (диета с высоким содержанием

жиров), с дозой 50 мг одной из SDD или эталона на собаку в трехкомпонентном перекрестном исследовании. Между каждым сеансом был 3-дневный перерыв. Все препараты хорошо переносились. Дизайн исследования показан в Таблице 15 ниже.

Таблица 15. Дизайн исследования

Группа 1	Сессия 1 (натошак)	Сессия 2 (при приеме пищи)	Сессия 3 (натошак)	Сессия 4 (при приеме пищи)	Сессия 5 (натошак)	Сессия 6 (при приеме пищи)
Собака 1001	Эталонная	Эталонная	SDD 1	SDD 1	SDD 2	SDD 2
Собака 1002	Эталонная	Эталонная	SDD 1	SDD 1	SDD 2	SDD 2
Собака 2001	SDD 1	SDD 1	SDD 2	SDD 2	Эталонная	Эталонная
Собака 2002	SDD 1	SDD 1	SDD 2	SDD 2	Эталонная	Эталонная
Собака 3001	SDD 2	SDD 2	Эталонная	Эталонная	SDD 1	SDD 1
Собака 3002	SDD 2	SDD 2	Эталонная	Эталонная	SDD 1	SDD 1
Группа 2	Сессия 1 (Натошак)	Сессия 2 (При приеме пищи)	Сессия 3 (Натошак)	Сессия 4 (При приеме пищи)	Сессия 5 (Натошак)	Сессия 6 (При приеме пищи)
Собака 4001	Эталонная	Эталонная	SDD 3	SDD 3	SDD 4	SDD 4
Собака 4002	Эталонная	Эталонная	SDD 3	SDD 3	SDD 4	SDD 4
Собака 5001	SDD 3	SDD 3	SDD 4	SDD 4	Эталонная	Эталонная
Собака 5002	SDD 3	SDD 3	SDD 4	SDD 4	Эталонная	Эталонная

Собака 6001	SDD 4	SDD 4	Эталонная	Эталонная	SDD 3	SDD 3
Собака 6002	SDD 4	SDD 4	Эталонная	Эталонная	SDD 3	SDD 3

Площадь под кривой зависимости концентрации в плазме от времени от 0 часов, экстраполированная до бесконечности ($AUC_{0-\infty}$), максимальная концентрация в плазме (C_{max}), кажущийся конечный период полувыведения ($t_{1/2}$) и время достижения максимальной концентрации в плазме (t_{max}) вычисляли. Результаты показаны в Таблице 16 ниже и на фиг. 6А и 6.

Таблица 16. Фармакокинетические результаты

Группа	Форма	Натощак [среднее (%CV)]		При приеме пищи [среднее (%CV)]		Соотношение при приеме пищи/натощак [среднее (%CV)]	
		C_{max} (нг/мл)	AUC_{inf} (ч*нг/мл)	C_{max} (нг/мл)	AUC_{inf} (ч*нг/мл)	C_{max}	AUC
1 (N=4)*	Эталонная	652 (55,5)	5170 (69,4)	3650 (19,5)	20100 (22)	6,9 (48)	5,5 (69,2)
	SDD 1	524 (62,7)	2870 (62,9)	5760 (25,6)	22800 (14,6)	15,4 (66,9)	8 (89,6)
	SDD 2	487 (45,7)	3950 (26,4)	4220 (27,4)	18100 (26,8)	16,5 (40,7)	6,3 (34,6)
2 (N=6)	Эталонная	854 (40,2)	5520 (59,1)	4220 (27,4)	18100 (26,8)	5,8 (46,5)	4,1 (49,2)
	SDD 3	453 (28,3)	2830 (21,6)	5320 (13,5)	23800 (26,1)	12,6 (30,3)	8,6 (22,2)
	SDD 4	353 (20,1)	1840 (21,9)	3060 (20,7)	17200 (20,5)	8,9 (29,3)	8,4 (46,1)

* Животные 2001 и 2002 были исключены из сводной статистики из-за рвоты во время всех трех сессий при приеме пищи, что привело к значительно более низким уровням воздействия

Результаты показали, что $t_{1/2}$ и t_{max} были одинаковыми для всех составов и сопоставимы между состояниями после еды и натощак. В состоянии при приеме пищи с

высоким содержанием жира воздействие увеличивалось, а изменчивость между животными уменьшалась. Влияние приема пищи было более заметным при использовании составов на основе дисперсий, высушенных распылением, особенно при пиковом воздействии ($C_{\max}$).

По сравнению с эталонным составом, SDD 4 (25% соединения формулы (I)/75% PVP/VA 64), по-видимому, имеет более низкую вариабельность между животными, более низкое воздействие в состоянии натощак и немного более низкую $C_{\max}$, но относительно сравнимую AUC в состоянии при приеме пищи.

Пример 6. Исследование фазы 1 для оценки фармакокинетики, влияния пищи на фармакокинетику и безопасности соединения формулы (I) у здоровых взрослых субъектов

Настоящее исследование разрабатывали для оценки фармакокинетики (РК) соединения формулы (I), а также для оценки влияния состояния после еды на РК соединения формулы (I). Дозу 50 мг выбирали для этого исследования, потому что она находилась в диапазоне испытанных доз в завершенных исследованиях фазы 1 и фазы 2 и хорошо переносилась в этих исследованиях. Целями исследования были: оценить фармакокинетику соединения формулы (I) в дозе 50 мг у здоровых взрослых субъектов, оценить влияние пищи на РК соединения формулы (I) в дозе 50 мг и оценить безопасность и переносимость соединения формулы (I) в дозе 50 мг.

Дизайн исследования

Это фаза 1 открытого рандомизированного двухпериодного перекрестного исследования фармакокинетики и влияния пищи на РК соединения формулы (I) у 16 здоровых взрослых мужчин и женщин в возрасте от 18 до 55 лет.

После предоставления информированного согласия субъектов проверяли на соответствие требованиям для участия в исследовании за 28 дней до 1-го дня периода лечения 1. Подходящих субъектов госпитализировали в клиническое отделение в 1-й день и рандомизировали в 1 из 2 последовательностей лечения (16 субъектов [8 мужчин и 8 женщин], см. Таблицу 17 ниже). В день 1 каждого периода лечения субъекты получали разовую дозу соединения формулы (I) 50 мг натощак или при приеме пищи. Между дозами был 21 день.

Таблица 17. Последовательность лечения

Последовательность лечения	Период лечения I	Период лечения 2
1	соединение Формулы (I) –	соединение Формулы (I) –

	натошак	при приеме пищи
2	соединение Формулы (I) – при приеме пищи	соединение Формулы (I) – натошак

Субъекты должны были голодать в течение по меньшей мере 4 часов перед регистрацией в День -1. В состоянии натошак субъекты должны были голодать в течение ночи в течение по меньшей мере 10 часов до введения дозы и продолжали голодать в течение дополнительных 4 часов после приема дозы. В состоянии после еды субъекты должны были голодать в течение ночи в течение по меньшей мере 10 часов, а затем принимать жидкую пищевую добавку с исследуемым лекарственным средством (жидкая пищевая добавка была употреблена в течение 30 минут) и не употреблять никакой другой пищи в течение 4 часов после приема. Во время обоих периодов лечения вода не разрешалась в течение 1 часа до введения дозы до 2 часов после введения дозы, за исключением водной/жидкой пищевой добавки, предусмотренной для введения дозы исследуемого лекарственного средства. В качестве жидкой пищевой добавки использовали Sure Plus® со вкусом ванили.

В день 1 каждого периода лечения субъектам вводили дозу соединения формулы (I) 50 мг. Образцы крови собирали для фармакокинетического анализа в течение 36 часов на месте. Субъекты оставались в отделении в день введения дозы и выписывались на 2-й день каждого периода лечения после завершения всех необходимых процедур. Утром 8-го и 15-го дня каждого периода лечения субъекты возвращались в клиническое отделение амбулаторно для сбора образцов крови для РК и оценки безопасности. На 21-й день периода лечения 1 субъекты прибывали на место, и вечером проводили оценки 21-го дня, они оставались на ночь и на следующий день приступили к 1-му дню периода лечения 2. Последний визит для последующего наблюдения проводился на 22-й день 2-го периода лечения (через 21 ± 2 дня после введения дозы во 2-м периоде лечения) или после досрочного прекращения.

В течение каждого периода лечения образцы крови для фармакокинетического анализа собирали в течение 45 минут до введения дозы и приблизительно через 30 минут, а также 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 16, 24, 36, 168, 336 и 504 часа после введения дозы.

Оценки безопасности (включая лабораторные тесты клинической безопасности, измерения основных показателей жизнедеятельности, физические осмотры и электрокардиограммы (ЭКГ)) проводили в запланированное время на протяжении всего исследования. Нежелательные явления (НЯ) и использование сопутствующих лекарственных средств отслеживали на протяжении всего исследования. На фиг. 7

приведен дизайн исследования.

Исследуемый продукт, доза и способ введения

Соединение формулы (I) вводили в виде инкапсулированного липидного полутвердого вещества для перорального введения, содержащего 50 мг соединения формулы (I) в виде эквивалента свободного основания. Субъекты проглатывали одну капсулу приблизительно с 240 мл воды натощак. Субъекты проглатывали одну капсулу с жидкой пищевой добавкой (Ensure Plus® [контейнер 237 мл]) с дополнительными 120 мл воды в состоянии при приеме пищи.

Продолжительность лечения

Продолжительность участия в исследовании для каждого взрослого субъекта составляла приблизительно 10 недель, включая до 28 дней скрининга, 2 дня дозирования, разделенных 21 днем, и последний визит для последующего наблюдения через 21 день после получения последней дозы исследуемого лекарственного средства в течение период лечения 2.

Критерии оценки

Фармакокинетика

Следующие фармакокинетические параметры плазмы рассчитывали для соединения формулы (I):

- Площадь под кривой зависимости концентрации в плазме от времени от 0 часов до последней измеряемой концентрации ($AUC_{0-t_{last}}$)
- Площадь под кривой зависимости концентрации в плазме от времени от 0 до 24 часов (AUC_{0-24})
- Площадь под кривой зависимости концентрации в плазме от времени от 0 часов, экстраполированная до бесконечности ($AUC_{0-\infty}$)
- Максимальная концентрация в плазме (C_{max})
- Время достижения максимальной концентрации в плазме (t_{max})
- Время задержки между временем введения дозы и временем появления измеряемого тестируемого вещества (T_{lag})
- Кажущийся конечный период полувыведения ($t_{1/2}$)
- Кажущаяся конечная константа скорости (λ_z)
- Кажущееся среднее время пребывания (MRT)
- Молярное соотношение AUC гидроксилированного метаболита соединения

формулы (I) и исходного лекарственного средства соединения формулы (I)

Следующие фармакокинетические параметры плазмы рассчитывали только для соединения формулы (I):

- Кажущийся системный клиренс после перорального введения (CL/F)
- Кажущийся объем распределения в ходе терминальной фазы после перорального введения (V_z/F)

Безопасность

Безопасность контролировали на протяжении всего исследования, и она включала следующие оценки:

- Нежелательные явления (НЯ)
- Клинические лабораторные тесты (гематология, коагуляция, клиническая химия и анализ мочи)
- Измерения основных показателей жизнедеятельности (включая ортостатическое кровяное давление и частоту пульса)
- Физические осмотры
- Электрокардиограмма в 12 отведениях (ЭКГ)

Статистические методы

Фармакокинетические параметры рассчитывали с использованием некомпартментных методов и суммировали по состоянию (при приеме пищи или натощак) с использованием описательной статистики. Двусторонние 90% доверительные интервалы рассчитывали для соотношения в состоянии при приеме пищи и в состоянии натощак для $AUC_{0-\infty}$, $AUC_{0-t_{last}}$ и C_{max} для соединения формулы (I) и гидроксилированного метаболита соединения формулы (I).

Данные по безопасности обобщали с описательной статистикой.

Фармакокинетика

Фармакокинетические оценки

Образцы плазмы для РК для анализа соединения формулы (I) и гидроксилированного метаболита соединения формулы (I) собирали в следующие моменты времени в течение каждого периода лечения:

- День 1: в течение 45 минут до введения дозы, и при приблизительно 30 минут, и 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12 и 16 часов после введения дозы.
- День 2: приблизительно 24 и 36 часов после введения дозы.

- День 8: приблизительно 168 часов после введения дозы.
- День 15: приблизительно 336 часов после введения дозы.
- Приблизительно 504 часов после введения дозы (для периода лечения 1, этот образец собирали утром по меньшей мере за 30 минут до образца перед введением дозы в День 1 периода лечения 2).
- Заключительный визит исследования для субъектов, прекративших участие досрочно: 1 образец.

Образцы крови в День 1 собирали в течение 5 минут после запланированного времени отбора проб (кроме образца перед введением дозы). Образцы крови на 2-й, 8-й и 15-й дни собирали в течение 2 часов после запланированного времени отбора проб. Образец крови момента времени 504 часа для периода лечения 2 имел окно ± 2 дня. Образец РК должен был быть собран у субъектов, которые прекратили свое участие раньше срока. Фиксируется точное время отбора проб в часах и минутах.

Биоаналитические способы

Образцы плазмы анализировали на наличие соединения формулы (I) и его гидроксированного метаболита в inVentiv Health, Princeton NJ, в соответствии с надлежащей лабораторной практикой (GLP) и соответствующими стандартными операционными процедурами (SOP).

Концентрации соединения формулы (I) и гидроксированного метаболита соединения формулы (I) количественно определяли в образцах плазмы в соответствии с проверенными способами с использованием тандемной масс-спектрометрии в режиме положительных ионов. Этот способ был валидирован для анализа соединения формулы (I) и гидроксированного метаболита соединения формулы (I) в 25,0 мкл образцов плазмы человека с дикалийэтилендиаминтетрауксусной кислотой (K_2 -EDTA) Все аналитические результаты находились в допустимых пределах. Повторный анализ проб (ISR) был успешно проведен в этом исследовании для обоих аналитов.

Результаты

Фармакокинетические результаты

В исследование были включены восемь мужчин и восемь женщин. Средний возраст составил 37,1 года (от 21 до 55 лет). Большинство испытуемых были европейской расы (93,8%) и латиноамериканской расы (81,3%). Средний вес при скрининге составлял 160,28 фунта (диапазон от 102,0 до 222,2 фунта), а средний BMI составлял 25,50 кг/м² (диапазон от 20,7 до 30,5 кг/м²). Рандомизация была хорошо сбалансирована по демографическим и

исходным характеристикам.

Все 16 субъектов включали в группу для анализа безопасности. Ни один субъект не был исключен из группы для анализа безопасности, и данные фармакокинетики ни одного субъекта не были исключены из анализа.

Профили зависимости средней концентрации в плазме от времени для соединения формулы (I) натощак и при приеме пищи представлены на фиг. 8А и 8В, соответственно. Соединение формулы (I) медленно всасывалось после перорального введения как натощак, так и при приеме пищи. Средние концентрации в плазме были ниже натощак, чем при приеме пищи.

РК-параметры соединения формулы (I) после лечения соединением формулы (I) натощак и при приеме пищи суммированы в таблице 18 ниже, где AUC_{0-24} = площадь под кривой зависимости концентрации в плазме от времени от 0 до 24 часов, $AUC_{0-tlast}$ = AUC от 0 часов до последней измеряемой концентрации, $AUC_{0-\infty}$ = AUC от 0 часов, экстраполированная до бесконечности, CL/F = кажущийся системный клиренс после перорального введения, CV = коэффициент вариации, C_{max} = максимальная концентрация в плазме, CV (%) = коэффициент вариации, max = максимум, min = минимум, MRT = кажущееся среднее время пребывания, PK = фармакокинетика, SD = стандартное отклонение, $t_{1/2}$ = кажущийся конечный период полувыведения, t_{lag} = время задержки между временем введения дозы и временем появления измеряемого тестируемого образца, t_{max} = время достижения максимальной концентрации в плазме, VZ/F = кажущийся объем распределения в ходе терминальная фаза после перорального введения.

Данные РК для t_{max} , T_{lag} , $t_{1/2}$, MRT и Vz/F округляли до двух значащих цифр и все другие параметры (AUC_{0-24} , $AUC_{0-tlast}$, $AUC_{0-\infty}$, C_{max} и CL/F) округляли до 3 значащих цифр. Последняя значащая цифра округлялась в большую сторону, если цифра справа от нее была ≥ 5 , и округлялась в меньшую сторону, если цифра справа от нее была ≤ 4 .

Таблица 18. Обобщение РК-параметров для соединения формулы (I) (группа для анализа безопасности)

Параметр Статистический	Натощак Соединение Формулы (I) (50 мг) (N=16)	При приеме пищи Соединение Формулы (I) (50 мг) (N=15)
AUC_{0-24} (нг×ч/мл) Среднее (SD) Геометрический CV%	5590 (2230) 32,7	9950 (2540) 26,2
$AUC_{0-tlast}$ (нг×ч/мл)		

Среднее (SD)	8020 (5110)	16200 (5450)
Геометрический CV%	53,6	39,7
AUC_{0-∞} (нг×ч/мл)		
Среднее (SD)	9440 (2990) [n=7]	17800 (4990) [n=12]
Геометрический CV%	39,7	28,1
C_{max} (нг/мл)		
Среднее (SD)	731 (301)	1550 (392)
Геометрический CV%	36,6	24,2
t_{max} (часы)		
Медианное (min, max)	6,0 (3,0, 6,0)	5,0 (3,0, 6,0)
T_{lag} (часы)		
Среднее (SD)	0,63 (0,22)	0,94 (0,37)
t_½ (часы)		
Среднее (SD)	33 (17) [n=7]	42 (6,8) [n=12]
Геометрический CV%	99	15
MRT (часы)		
Среднее (SD)	28 (11) [n=7]	30 (5,0) [n=12]
Геометрический CV%	49	16
CL/F (л/ч)		
Среднее (SD)	6,0 (2,7) [n=7]	3,0 (0,82) [n=12]
Геометрический CV%	40	28
VZ/F (л)		
Среднее (SD)	240 (120) [n=7]	180 (57) [n=12]
Геометрический CV%	67	30

Как видно из приведенной выше Таблицы 18, введение 50 мг соединения формулы (I) в состоянии при приеме пищи по сравнению с в состоянии натощак приводило к более высокой средней C_{max} соединения формулы (I) (приблизительно в 2 раза выше, 1550 по сравнению с 731 нг/мл), более длительному t_½ (42 против 33 часов), немного более короткому медианному t_{max} (5,0 против 6,0 часов) и более высокому среднему значению AUC_{0-∞} (приблизительно в 2 раза выше, 17800 против 9440 нг×ч/мл). Соотношения средних геометрических значений C_{max} и AUC_{0-last} соединения формулы (I) в состоянии при приеме пищи по сравнению с состоянием натощак составляли 218,6% и 215,2% соответственно, что указывает на то, что всасывание соединения формулы (I) было приблизительно в 2 раза выше при введении с пищей. Верхняя и нижняя границы 90% доверительного интервала

(CI) как для $C_{\max}$ (87,4% и 255,1%, соответственно), так и для $AUC_{0-t_{\text{last}}}$ (182,9% и 253,1%, соответственно) находились за пределами диапазона «отсутствия эффекта» от 80,00% до 125,00%, что указывает на влияние приема пищи на воздействие соединения формулы (I).

Плотность распределения значений T_{lag} и $t_{\max}$ представлено в Таблице 19 и Таблице 20, соответственно. Спагетти-графики для $AUC_{0-t_{\text{last}}}$, $AUC_{0-\infty}$ и $C_{\max}$ соединения формулы (I) показаны на фиг. 9А, 9В и 9С, соответственно.

Таблица 19. Плотность распределения значений T_{lag} в плазме для соединения Формулы (I) при лечении (группа для анализа безопасности)

T_{lag} (ч)	Статистика	Натощак (Соединение Формулы (I), 50 мг) (N=16)	При приеме пищи (Соединение Формулы (I), 50 мг) (N=15)
0,50	n (%)	11 (68,8%)	3 (20,0%)
0,53	n (%)	1 (6,3%)	0 (0,0%)
0,55	n (%)	0 (0,0%)	1 (6,7%)
1,00	n (%)	4 (25,0%)	8 (53,3%)
1,02	n (%)	0 (0,0%)	1 (6,7%)
1,03	n (%)	0 (0,0%)	1 (6,7%)
2,00	n (%)	0 (0,0%)	1 (6,7%)

Таблица 20. Плотность распределения значений $T_{\max}$ в плазме для соединения Формулы (I) при лечении (группа для анализа безопасности)

$T_{\max}$ (ч)	Статистика	Натощак (Соединение Формулы (I) 50 мг) (N=16)	При приеме пищи (Соединение Формулы (I) 50 мг) (N=15)
3,00	n (%)	1 (6,3%)	2 (13,3%)
4,02	n (%)	1 (6,3%)	0 (0,0%)
5,00	n (%)	4 (25,0%)	8 (53,3%)
5,03	n (%)	0 (0,0%)	1 (6,7%)
5,05	n (%)	0 (0,0%)	1 (6,7%)
6,00	n (%)	10 (62,5%)	2 (13,3%)
6,02	n (%)	0 (0,0%)	1 (6,7%)

Соединение формулы (I) медленно всасывалось после перорального введения в состояниях натощак и при приеме пищи. В состоянии натощак среднее значение $C_{\max}$ соединения формулы (I) было приблизительно на 53% ниже, чем в состоянии при приеме пищи (731 против 1550 нг/мл). Из-за продолжительной фазы элиминации значения $t_{1/2}$ и, следовательно, значения $AUC_{0-\infty}$ не могли быть определены для некоторых профилей зависимости концентрации соединения формулы (I) от времени. Среднее значение $AUC_{0-\infty}$ было приблизительно на 47% ниже в состоянии натощак, чем в состоянии при приеме пищи (9440 против 17800 нг×ч/мл) у тех субъектов, у которых можно было определить $AUC_{0-\infty}$. Среднее значение $AUC_{0-t_{\text{last}}}$ было приблизительно на 50% ниже в состоянии натощак, чем в состоянии при приеме пищи (8020 против 16200 нг×ч/мл). Медианное $t_{\max}$ было немного длиннее в состоянии натощак, чем в состоянии при приеме пищи (6,0 против 5,0 часов), а среднее $t_{1/2}$ было короче в состоянии натощак, чем в состоянии при приеме пищи (33 против 42 часов) у тех испытуемых, у которых $t_{1/2}$ можно определить. Вариабельность РК (геометрического CV%) соединения формулы (I) для AUC, $C_{\max}$, $t_{1/2}$ и MRT была ниже в состоянии при приеме пищи по сравнению с состоянием натощак.

Соотношения средних геометрических и соответствующие 90% CI для $AUC_{0-t_{\text{last}}}$ и $C_{\max}$ для соединения формулы (I) после лечения соединением формулы (I) для состояния при приеме пищи по сравнению с состоянием натощак представлены в Таблице 21 ниже, где $AUC_{0-t_{\text{last}}} = AUC$ от 0 часов до последней измеримой концентрации, $C_{\max}$ = максимальная концентрация в плазме, и РК = фармакокинетика.

Таблица 21. Соотношения средних геометрических значений соединения формулы (I) для параметров воздействия РК в условиях при приеме пищи и натощак (группа для анализа безопасности)

Параметр	Соотношение ^a (%) (При приеме пищи по сравнению с состоянием натощак)	90% доверительный интервал ^b
$AUC_{0-t_{\text{last}}}$ (нг×ч/мл)	215,2	182,9, 253,1
$C_{\max}$ (нг/мл)	218,6	187,4, 255,1

^a геометрических средних по методу наименьших квадратов было основано на смешанной модели с использованием логарифмически преобразованных (по основанию 10) данных.

^b 90-процентный доверительный интервал для соотношения среднего геометрического был основан на методе наименьших квадратов с использованием логарифмически преобразованных данных (по основанию 10).

Соотношения средних геометрических значений $C_{\max}$ и $AUC_{0-t_{\text{last}}}$ для соединения формулы (I) для состояния при приеме пищи по сравнению с состоянием натощак составляли 218,6% и 215,2%, соответственно, что указывает на то, что всасывание соединения формулы (I) было приблизительно в 2 раза выше при введении с пищей. Верхняя и нижняя границы 90% CI для $C_{\max}$ (187,4%, 255,1%) и $AUC_{0-t_{\text{last}}}$ (182,9%, 253,1%) находились за пределами диапазона «отсутствия эффекта» от 80,00% до 125,00%, что указывает на то, что наблюдалось влияние пищи на воздействие соединения формулы (I). Из-за отсутствия значений $AUC_{0-\infty}$ влияние пищи на общее воздействие не оценивалось с использованием значений $AUC_{0-\infty}$.

Заключение

Введение соединения формулы (I) в дозе 50 мг в состоянии при приеме пищи по сравнению с состоянием натощак приводило к более высокой средней $C_{\max}$ соединения формулы (I) (приблизительно в 2 раза выше, 1550 против 731 нг/мл), более длительному $t_{1/2}$ (42 против 33 часов), немного более короткому медианному $t_{\max}$ (5,0 против 6,0 часов) и более высокой средней $AUC_{0-\infty}$ (приблизительно в 2 раза выше, 17800 против 9440 нг×ч/мл). Соотношения средних геометрических значений $C_{\max}$ и $AUC_{0-t_{\text{last}}}$ соединения формулы (I) в состоянии при приеме пищи по сравнению с состоянием натощак составляло 218,6% и 215,2%, соответственно, что указывает на то, что всасывание соединения формулы (I) было приблизительно в 2 раза выше, когда вводят с пищей. Верхняя и нижняя границы 90% CI для $C_{\max}$ (187,4%, 255,1%) и $AUC_{0-t_{\text{last}}}$ (182,9%, 253,1%) находились за пределами диапазона «отсутствия эффекта» от 80,00% до 125,00%, что указывает на то, что наблюдалось влияние пищи на воздействие соединения формулы (I). Аналогичные результаты наблюдались с гидроксигированным метаболитом соединения формулы (I). В целом, эти результаты показывают, что соединение формулы (I) в дозе 50 мг хорошо переносилось здоровыми субъектами при введении натощак или при приеме пищи, и что общая AUC и $C_{\max}$ повышались, когда соединение формулы (I) вводили с пищей.

Пример 7. Исследование фазы 1 для оценки относительной биодоступности, влияния пищи на фармакокинетику и безопасности составов соединения формулы (I) у здоровых взрослых субъектов

Разработали исследование фазы 1 для сравнения относительной биодоступности дозы 50 мг различных составов соединения формулы (I), а также для оценки влияния голодания и приема пищи на фармакокинетику (РК) соединения формулы (I). Для этого

исследования выбирали дозу 50 мг, поскольку она находится в пределах испытанного диапазона доз в завершенных исследованиях фазы 1 и фазы 2 и хорошо переносилась в этих исследованиях. Задачи исследования: оценить фармакокинетику и сравнить относительную биодоступность соединения формулы (I) в дозе 50 мг у здоровых взрослых субъектов, оценить влияние пищи на фармакокинетику соединения формулы (I) в дозе 50 мг и оценить безопасность и переносимость соединений формулы (I) в дозе 50 мг.

Дизайн исследования

Это открытое рандомизированное трехпериодное перекрестное исследование фазы 1 относительной биодоступности и влияния пищи на фармакокинетику соединения формулы (I) в дозе 50 мг у здоровых взрослых субъектов. В течение периода лечения 1 и периода лечения 2 субъекты получают однократную дозу соединения формулы (I) 50 мг, вводимую в виде инкапсулированного полутвердого липидного вещества (эталон) и 1 из 2 различных тестируемых составов дисперсии, высушенной распылением, (SDD) (суспензии или капсулы) в условиях при приеме пищи, и в течение периода лечения три субъекта будут получать один и тот же тестируемый состав SDD натощак.

В общей сложности 36 здоровых взрослых субъектов будут рандомизированы для 1 из 4 последовательностей лечения (9 субъектов на последовательность, приблизительно равное распределение мужчин и женщин на последовательность; см. Таблицу 22 ниже). Между каждой дозой будет 21 день.

Таблица 22. Последовательность лечения

Последовательность лечения	Период лечения 1 (При приеме пищи)	Период лечения 2 (При приеме пищи)	Период лечения 3 (Натощак)
1	Эталон	Суспензия SDD	Суспензия SDD
2	Суспензия SDD	Эталон	Суспензия SDD
3	Эталон	Капсула SDD	Капсула SDD
4	Капсула SDD	Эталон	Капсула SDD

После предоставления информированного согласия субъектов подвергали скринингу на соответствие требованиям для участия в исследовании. Скрининг начинался за 28 дней до 1-го дня периода лечения 1. Подходящих субъектов госпитализировали в клиническое отделение в день -1 и рандомизировали для 1 из 4 последовательностей лечения в 1-й день периода лечения 1. Во время периодов лечения 1 и 2 субъекты голодают

в течение ночи в течение по меньшей 10 часов, а затем принимают жидкую пищевую добавку (Susure Plus® со вкусом ванили, контейнер 237 мл) с исследуемым лекарственным средством и не употребляют никакой другой пищи в течение 4 часов после приема. Во время периода лечения 3 субъекты голодают в течение ночи в течение по меньшей мере 10 часов до введения дозы и продолжают голодать в течение дополнительных 4 часов после введения дозы. В течение всех периодов лечения не разрешается пить воду за 1 час до введения дозы до 2 часов после введения дозы, за исключением водной/жидкой пищевой добавки, предназначенной для введения дозы исследуемого лекарственного средства.

В 1-й день каждого периода лечения субъектам вводили дозу соединения формулы (I) 50 мг, и у них брали образцы крови для фармакокинетического анализа. Субъекты заполняли анкету об удовлетворении вкуса после приема исследуемого лекарственного средства в 1-й день 3-го периода лечения (только для субъектов, получающих суспензию SDD натошак). Субъекты оставались в отделении в день введения дозы и выписывались на 2-й день каждого периода лечения после завершения всех необходимых процедур, включая сбор 36-часового образца ПК. Утром 8-го и 15-го дня каждого периода лечения субъекты возвращались в клиническое отделение для сбора проб крови для ПК и оценки безопасности амбулаторно. На 21-й день периода лечения 1 и периода лечения 2 субъекты прибывали на место и проходили оценку 21-го дня, они оставались на ночь и начинали день 1 периода лечения 2 или период лечения 3 на следующий день. Последний визит для последующего наблюдения проводили на 22-й день 3-го периода лечения (21 ± 2 дня после введения дозы в 3-м периоде лечения) или при досрочном прекращении.

Образцы крови для фармакокинетического анализа и оценки безопасности собирали/проводили в запланированное время на протяжении всего исследования. Схема дизайна исследования показана на фиг. 10.

Продолжительность лечения

Ожидаемая продолжительность участия в исследовании для каждого здорового взрослого субъекта составляла приблизительно 13 недель, включая до 28 дней скрининга, 3 дозы, разделенные 21 днем, и последний визит для последующего наблюдения через 21 день после получения последней дозы исследуемого лекарственного средства в период лечения 3.

Исследуемый продукт, доза и способ введения

Соединение формулы (I) принимают в виде двух различных испытуемых составов для перорального введения: в виде порошка во флаконах для превращения в суспензию (20

мл) и в виде капсул, наполненных порошком. Тестовые составы соединения формулы (I) будут содержать 50 мг соединения формулы (I) в эквиваленте свободного основания. Субъекты должны проглатывать исследуемое лекарственное средство с жидкой пищевой добавкой (Ensure Plus® [контейнер 237 мл]) с дополнительными 100 мл воды (капсула SDD) или с дополнительными 80 мл воды (суспензия SDD) в течение периода лечения 1 или 2. Субъекты должны проглатывать исследуемое лекарственное средство, запивая 330 мл воды (капсула SDD) или 310 мл воды (суспензия SDD) в течение периода лечения 3.

Эталонная терапия, доза и способ введения

Эталонный состав соединения формулы (I) (инкапсулированный липидный полутвердый состав) принимали в виде капсул для перорального введения. Эталонные капсулы соединения формулы (I) содержали 50 мг соединения формулы (I) в эквиваленте свободного основания. Субъекты должны проглотить одну капсулу с жидкой пищевой добавкой (Ensure Plus [контейнер 237 мл]) с дополнительными 100 мл воды в течение периода лечения 1 или 2.

Критерии оценки

Фармакокинетика

Образцы крови для оценки концентраций соединения формулы (I) и метаболитов в плазме собирали в течение 45 минут до введения дозы и при приблизительно 30 минут, а также 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 16, 24, 36, 168, 336 и 504 часов после введения дозы.

Для соединения формулы (I) и метаболитов рассчитывают следующие фармакокинетические параметры плазмы:

- Площадь под кривой зависимости концентрации в плазме от времени от 0 часов до момента последней измеряемой концентрации (AUC_{0-last})
- Площадь под кривой концентрации в плазме, экстраполированная от 0 часов до бесконечности ($AUC_{0-\infty}$)
- Максимальная концентрация в плазме (C_{max})
- Время достижения максимальной концентрации в плазме (t_{max})
- Время задержки между временем введения дозы и временем появления измеряемого тестируемого вещества (T_{lag})
- Кажущийся конечный период полувыведения ($t_{1/2}$)
- Кажущаяся конечная константа скорости (λ_z)
- Кажущееся среднее время пребывания (MRT)
- Молярное соотношение AUC первичного метаболита (метаболитов) к

исходному лекарственному средству соединению формулы (I)

Следующие фармакокинетические параметры плазмы рассчитывают только для соединения формулы (I):

- Кажущийся системный клиренс после перорального введения (CL/F)
- Кажущийся объем распределения в ходе терминальной фазы после перорального введения (V_z/F)

Другая оценка

Будет проведена анкета удовлетворенности вкусом.

Оценки безопасности

Безопасность контролировали на протяжении всего исследования, и она включала следующие оценки:

- НЯ
- Клинические лабораторные тесты (гематология, коагуляция, клиническая химия и анализ мочи)
- Измерения основных показателей жизнедеятельности (включая ортостатическое кровяное давление и частоту пульса)
- Физические осмотры
- Электрокардиограмма (ЭКГ) в 12 отведениях)

Статистические способы

Фармакокинетические параметры рассчитывали с использованием некомпартментных способов и обобщали по составу с использованием описательной статистики. Двусторонние 90% доверительные интервалы рассчитывали для соотношения каждого тестируемого состава (суспензия SDD и капсула SDD) по сравнению с эталонным составом для $AUC_{0-\infty}$, $AUC_{0-t_{last}}$ и C_{max} для соединения формулы (I) и метаболитов в условиях при приеме пищи. Кроме того, рассчитывали двусторонние 90% доверительные интервалы для соотношения каждого тестируемого состава в условиях натощак и в условиях при приеме пищи для $AUC_{0-\infty}$, $AUC_{0-t_{last}}$ и C_{max} для соединения формулы (I) и метаболитов.

Данные анкеты по безопасности и удовлетворенности вкусом обобщали с описательной статистикой.

Результаты

Фармакокинетические результаты

Фармакокинетические результаты представлены в таблицах 23-26 ниже.

Таблица 23. Обобщение фармакокинетических параметров плазмы (группа для анализа безопасности – группа суспензии SDD)

		Концентрация соединения формулы (I) в плазме	
Параметр (единицы) Статистический	Эталонная капсула (При приеме пищи) (N=18)	Суспензия SDD (при приеме пищи) (N=18)	Суспензия SDD (натощак) (N=18)
AUC_{0-1ast} (нг×ч/мл)			
Среднее (SD)	16600 (7880)	5980 (3960)	737 (417)
Геометрическая CV(%)	46,8	72,8	68,7
AUC_{0-∞} (нг×ч/мл)			
Среднее	17400 (8010)	6500 (4180)	893 (480)
Геометрическая CV(%)	45,4	71,7	60,1
C_{max} (нг/мл)			
Среднее (SD)	1480 (506)	672 (323)	72,3 (44,9)
Геометрическая CV(%)	32,1	57,9	57,5
t_{max} (ч)			
Медианное (min,max)	5,0 (3,0, 6,0)	5,0 (5,0, 10)	7,0 (5,0, 12)
T_{lag} (ч)			
Среднее (SD)	1,0 (0,31)	0,85 (0,29)	1,2 (0,65)
t_½ (ч)			
Среднее (SD)	50 (20)	19 (6,1)	9,0 (0,46)
Геометрическая CV(%)	140	93	23
MRT (ч)			

Среднее (SD)	36 (43)	23 (24)	17 (2,9)
Геометрическая CV(%)	84	62	18
CL/F (л/ч)			
Среднее (SD)	3,4 (1,4)	11 (8,0)	80 (54)
Геометрическая CV(%)	45	72	63
Vz/F (л)			
Среднее (SD)	180 (260)	210 (140)	970 (560)
Геометрическая CV(%)	93	77	53
T_{last} (ч)			
Среднее (SD)	170 (140)	77 (110)	31 (7,6)
Геометрическая CV(%)	120	92	30

Таблица 24. Соотношения средних геометрических фармакокинетических параметров воздействия в зависимости от состава и при приеме пищи по сравнению с приемом натощак (группа для анализа безопасности – группа суспензий SDD)

Аналитический Параметр (единицы)	Сравнение лечения	Соотношение (%)	90% CI
Соединение			
Формулы (I)			
AUC _{0-tlast} (нг×ч/мл)	Суспензия SDD (При приеме пищи) по сравнению с эталонной капсулой (При приеме пищи)	32,2	(26,4%, 39,4%)
AUC _{0-∞} (нг×ч/мл)	Суспензия SDD (При приеме пищи) по сравнению с эталонной капсулой (При приеме пищи)	33,5	(27,7%, 40,6%)
C _{max} (нг/мл)	Суспензия SDD (При приеме пищи) по сравнению с эталонной капсулой (При приеме пищи)	42,2	(34,8%, 51,2%)

Аналитический Параметр (единицы)	Сравнение лечения	Соотношение (%)	90% CI
$AUC_{0-t_{last}}$ (нг×ч/мл)	Суспензия SDD (Натошак) по сравнению с эталонной капсулой (При приеме пищи)	4,4	(3,4%, 5,7%)
$AUC_{0-\infty}$ (нг×ч/мл)	Суспензия SDD (Натошак) по сравнению с эталонной капсулой (При приеме пищи)	5,0	(3,8%, 6,5%)
C_{max} (нг/мл)	Суспензия SDD (Натошак) по сравнению с эталонной капсулой (При приеме пищи)	4,5	(3,8%, 5,4%)

Таблица 25. Обобщение фармакокинетических параметров плазмы (группа для анализа безопасности – группа капсул SDD)

		Концентрация соединения формулы (I) в плазме	
Параметр (единиц) Статистический	Эталонная капсула (При приеме пищи) (N=18)	Капсула SDD (При приеме пищи) (N=18)	Капсула SDD (Натошак) (N=17)
$AUC_{0-t_{last}}$ (нг×ч/мл)			
Среднее (SD)	19500 (7960)	9470 (4670)	1840 (1650)
Геометрическая CV(%)	50,4	48,0	78,7
$AUC_{0-\infty}$ (нг×ч/мл)			
Среднее	20100 (7850)	10000 (4610)	2120 (1830)
Геометрическая CV(%)	47,1	44,9	73,7
C_{max} (нг/мл)			
Среднее (SD)	1770 (494)	1110 (449)	143 (110)
Геометрическая CV(%)	25,7	44,5	74,1

t_{max} (ч)			
Медианное (min,max)	5,0 (5,0, 8,0)	5,0 (3,0, 6,0)	7,0 (6,0, 12)
T_{lag} (ч)			
Среднее (SD)	1,0 (0,38)	1,3 (0,49)	1,2 (0,88)
t_{1/2} (ч)			
Среднее (SD)	35 (18)	26 (20)	14 (11)
Геометрическая CV(%)	69	98	49
MRT (ч)			
Среднее (SD)	28 (12)	25 (14)	21 (9,2)
Геометрическая CV(%)	45	55	31
CL/F (л/ч)			
Среднее (SD)	3,0 (1,5)	5,9 (2,4)	36 (18)
Геометрическая CV(%)	47	45	74
Vz/F (л)			
Среднее (SD)	130 (61)	190 (140)	630 (380)
Геометрическая CV(%)	47	75	72
T_{last} (ч)			
Среднее (SD)	170 (96)	100 (89)	44 (32)
Геометрическая CV(%)	91	100	39

Таблица 26. Соотношения средних геометрических фармакокинетических параметров воздействия в зависимости от состава и при приеме пищи по сравнению с приемом натощак (группа для анализа безопасности – группа суспензий SDD)

Аналитический параметр (единицы)	Сравнение лечения	Соотношение (%)	90% CI
Соединение Формулы (I)			

Аналитический параметр (единицы)	Сравнение лечения	Соотношение (%)	90% CI
$AUC_{0-tlast}$ (нг×ч/мл)	Капсула SDD (При приеме пищи) по сравнению с эталонной капсулой (При приеме пищи)	48,2	(41,4%, 56,1%)
$AUC_{0-\infty}$ (нг×ч/мл)	Капсула SDD (При приеме пищи) по сравнению с эталонной капсулой (При приеме пищи)	49,7	(43,1%, 57,2%)
C_{max} (нг/мл)	Капсула SDD (При приеме пищи) по сравнению с эталонной капсулой (При приеме пищи)	59,8	(51,7%, 69,2%)
$AUC_{0-tlast}$ (нг×ч/мл)	Капсула SDD (Натощак) по сравнению с эталонной капсулой (При приеме пищи)	8,0	(5,7%, 11,2%)
$AUC_{0-\infty}$ (нг×ч/мл)	Капсула SDD (Натощак) по сравнению с эталонной капсулой (При приеме пищи)	9,0	(6,6%, 12,4%)
C_{max} (нг/мл)	Капсула SDD (Натощак) по сравнению с эталонной капсулой (При приеме пищи)	6,7	(4,9%, 9,2%)

Пример 8. Фаза 2 исследования соединения формулы (I) у взрослых субъектов с врожденной гиперплазией надпочечников

Разработали исследование фазы 2 для оценки безопасности, переносимости, фармакокинетики (PK) и фармакодинамики (PD) соединения формулы (I) у взрослых пациентов с классической врожденной гиперплазией надпочечников (САН). Задачами исследования были: оценить безопасность и переносимость двух возрастающих доз соединения формулы (I) у взрослых субъектов с САН, оценить влияние повторных доз соединения формулы (I) на эндогенные уровни биомаркеров PD у взрослых субъектов с САН и оценить экспозиций в плазме после повторных доз соединения формулы (I), вводимых на ночь.

Более низкая доза, выбранная для этого исследования, соединения формулы (I) 50 мг, хорошо переносилась как в однократных, так и в многократных исследованиях безопасности и фармакокинетики у здоровых добровольцев. Дозы до 100 мг также хорошо

переносились как в исследованиях фазы 1 с однократным приемом, так и с повторным приемом на здоровых добровольцах, и, что важно, в крупном исследовании фазы 2 на не пожилых женщинах и мужчинах с большим депрессивным расстройством, получавших соединение Формула (I) в течение 8- недельного двойного слепого периода лечения. Кроме того, ожидаемое стационарное воздействие при выбранных дозах соединения формулы (I) с использованием предсказанных $C_{\max}$ и AUC находилось в пределах допустимых пределов безопасности, определенных доклиническими токсикологическими исследованиями, которые проводились до настоящего времени.

Дизайн исследования

Фаза 2, открытое исследование многократного введения дозы с повышением дозы для оценки безопасности, переносимости, PK и PD соединения формулы (I) приблизительно у 30 взрослых женщин и мужчин (в возрасте от 18 до 50 лет) с документально подтвержденным медицинским диагнозом классической недостаточности 21-гидроксилазы. Исследование включало последовательный когортный план с четырьмя группами доз соединения формулы (I): 50 мг и 100 мг, при этом каждая доза вводится в течение 14 дней подряд:

- Группа 1: соединение Формулы (I) 50 мг один раз в день с бутылкой Ensure Plus® со вкусом ванили (~237 мл) в приблизительно 22:00 часов.
- Группа 2: соединение Формулы (I) 100 мг один раз в день с бутылкой Ensure Plus® со вкусом ванили (~237 мл) в приблизительно 22:00 часов.
- Группа 3: соединение Формулы (I) 100 мг один раз в день с вечерним приемом пищи в приблизительно 19:00 часов.
- Группа 4: соединение Формулы (I) 100 мг два раза в день с завтраком в приблизительно 07:00 часы и с вечерним приемом пищи в приблизительно 19:00 часов.

Имелся приблизительно двухнедельный период для оценки данных по безопасности и переносимости перед переходом из группы 1 в группу 2. Субъекты, которые ранее завершили текущее исследование в группе 1 или группе 2, могут повторно зарегистрироваться для участия в группах 3 или 4 (в дополнение к новым субъектам). В приведенной ниже таблице 27 показаны группы доз, дозы и количество субъектов на группу.

Таблица 27. группы дозы, дозы и количество субъектов

Группа	Доза соединения формулы (I)	Приблизительное время введения дозы	Количество субъектов
1	50 мг	22:00 часов	8-10

2	100 мг	22:00 часов	8-10
3	100 мг	19:00 часов	8-10
4	100 мг	07:00 и 19:00 часов	до 8

Субъектов подвергали скринингу на право участия в исследовании приблизительно до 3 недель (дни от -28 до -8). Субъекты, которые повторно регистрировались и имели стабильный режим лечения САН с момента их последнего посещения в этом исследовании, не должны проходить скрининг, а те, кто повторно регистрировался и имел измененный режим лечения САН, должны были пройти второй скрининговый визит. Во время скрининга субъекты сдавали один образец крови утром между 07:00 и 10:00 (до первой утренней дозы гидрокортизона), чтобы определить уровень 17-гидроксипрогестерона (17-ОНР) для включения в исследование.

Подходящих субъектов, у которых скрининговый уровень 17-ОНР ≥ 1000 нг/дл, госпитализировали в исследовательский центр на 1 ночь, и у них собирали исходные серийные образцы PD в течение 24-часового периода, начиная с вечера дня -7. Исходные серийные образцы PD собирали приблизительно в 21:45, 23:00, 24:00, 01:00, 02:00, 04:00, 06:00, 08:00, 10:00, 12:00, 14:00, 16:00 и 22:00. Обычную утреннюю дозу стероидного лечения субъектам вводили после того, как образец PD в 10:00 часов собирали в День -6. Субъектов выписывали на -6 день после сбора последнего образца PD.

Субъектов из каждой группы дозы госпитализировали в исследовательский центр в дни 1 и 14 (первый и последний день введения дозы). В день 1 у субъектов брали образец крови для генотипирования CYP21A2. Базовые оценки безопасности проводили в день 1 до первой дозы исследуемого лекарственного средства. Исследуемое лекарственное средство (соединение формулы (I) 50 или 100 мг) вводили приблизительно в 22:00 часов для групп 1 и 2 и в приблизительно 18:45, 20:00, 21:00, 22:00, 23:00, 24:00, 01:00, 02:00, 04:00, 06:00, 08:00, 10:00, 12:00, 14:00, 18:00, 19:00 и 22:00 часов для групп 3 и 4. Обычную утреннюю дозу стероидного лечения субъектам вводили после того, как образец PD в 10:00 собирали в День -6. Субъектов выписывали на -6 день после сбора последнего образца PD.

Субъекты из групп 1 и 2 допускались в исследовательский центр в дни 1 и 14 (первый и последний день введения дозы). В день 1 у субъектов брали образец крови для генотипирования цитохрома P450 (CYP) 21A2. Базовые оценки безопасности проводили в день 1 до первой дозы исследуемого лекарственного средства. Исследуемое лекарственное средство (соединение формулы (I) 50 мг или 100 мг) вводили приблизительно в 22:00 часов. Обычную утреннюю дозу одновременного лечения стероидами вводили субъектам после того, как образцы PK/PD будут собраны через 12 часов после приема дозы (приблизительно

в 10:00 часов) на 2-й день, и после 16-часового забора образцов РК/PD после приема дозы. собраны (приблизительно в 14:00) на 15-й день. Субъектов выписывали из исследовательского центра вечером на 2-й и 15-й дни после завершения всех связанных с исследованием процедур в эти дни. Перед этой выпиской на 2-й день исследуемое лекарственное средство вводили в исследовательском центре приблизительно в 22:00. Затем исследуемое лекарственное средство самостоятельно принимали дома ночью приблизительно в 22:00 в дни с 3 по 13. Субъекты принимали свою обычную утреннюю дозу одновременного лечения стероидами приблизительно в 10:00 часов в дни с 3 по 14. На 7 день в течение периода лечения оценки РК, PD и безопасности проводили в амбулаторных условиях в исследовательском центре.

У субъектов в группах 3 и 4 в День 1 брали образец крови для генотипирования CYP21A2 (только для субъектов, которые ранее не участвовали в группах 1 или 2). Базовые оценки безопасности проводили в день 1 до первой дозы исследуемого лекарственного средства. Для группы 3 исследуемое лекарственное средство (соединение Формулы (I) 100 мг) каждый субъект принимал дома в дни с 1 по 13 приблизительно в 19:00 часов во время ужина. Для группы 4 исследуемое лекарственное средство формулы (I) в дозе 100 мг каждый субъект принимал дома в дни со 2 по 14 приблизительно в 07:00 часов во время завтрака и в дни 1-13 приблизительно в 19:00 часов во время ужина. Для обеих групп вечерняя доза на 14-й день вводилась в исследовательском центре. Субъекты принимали свою обычную утреннюю дозу одновременного лечения стероидами приблизительно в 10:00 часов в дни с 1 по 14. На 7-й день периода лечения в амбулаторных условиях в исследовательском центре проводили оценки РК, PD и безопасности. Субъектов опускали в исследовательский центр на 14-й день (последний день введения дозы). На 14-й день субъекты получали исследуемое лекарственное средство в исследовательском центре приблизительно в 19:00 со стандартным (умеренным содержанием жира/умеренной калорийностью) ужином. Обычная утренняя доза одновременного лечения стероидами вводилась субъектам после сбора образцов РК/PD приблизительно в 14:00 на 15-й день. Субъектов выписывали из исследовательского центра вечером 15-го дня после завершения всех процедур, связанных с исследованием.

Для всех групп последующие визиты в дни 21, 28 и 35 проводили в исследовательском центре или дома субъекта квалифицированным поставщиком медицинских услуг на дому (в зависимости от предпочтений субъекта). Последний исследовательский визит проводили в исследовательском центре приблизительно через 5 недель после последней дозы исследуемого лекарственного средства (на 49-й день или досрочно). Окно посещений составляло -8 часов для дня 7, -8 часов/+3 дня для дней 21, 28

и 35 и +7 дней для последнего визита исследования. Безопасность, переносимость, PK и PD оценивали в запланированное время на протяжении всего исследования. Схема дизайна исследования показана на фиг. 1.

Процедура увеличения дозы

Группа 1 будет состоять приблизительно из 8-10 субъектов, которые будут получать суточную дозу соединения формулы (I) 50 мг приблизительно в 22:00 в течение 14 дней (субъекты будут получать исследуемое лекарственное средство на месте в дни 1, 2 и 14 и самостоятельно вводить исследуемое лекарственное средство дома с 3-го по 13-й день). После завершения оценок на 15-й день для всех субъектов в группе 1 медицинский наблюдатель рассмотрит накопленные результаты безопасности и переносимости, чтобы убедиться, что нет проблем с безопасностью при переходе к дозе 100 мг (группы 2 и 3), и определить если была достигнута максимально переносимая доза (MTD). При достижении MTD повышения дозы не происходит. Между группами 1 и 2 будет приблизительно двухнедельный период для проведения этой проверки безопасности. Аналогичная процедура будет использоваться до перехода к дозе 100 мг два раза в день (группа 4).

Если медицинский наблюдатель определит, что прием соединения формулы (I) в дозе 100 мг безопасен, субъектам группы 2 будет вводиться соединение формулы (I) в дозе 100 мг ежедневно в течение 14 дней. Дозирование для групп 3 и 4 может начинаться одновременно с группой 2.

В течение 14-дневного периода введения дозы для любой группы введение дозы может быть отложено или прекращено, если у одного или нескольких субъектов возникнет тяжелое или серьезное нежелательное явление (НЯ), или если тип, частота или тяжесть НЯ станут неприемлемыми. Если введение дозы откладывается, медицинский наблюдатель рассмотрит все имеющиеся данные о безопасности, переносимости и фармакокинетике, прежде чем разрешить дальнейшим субъектам получать исследуемое лекарственное средство.

Исследуемая популяция

Приблизительно 30 взрослых женщин и мужчин (в возрасте от 18 до 50 лет) с документально подтвержденным медицинским диагнозом классической САН с дефицитом 21-гидроксилазы, которые соответствуют всем критериям приемлемости протокола, будут зачислены. Субъекты, которые ранее завершили текущее исследование в группе 1 или группе 2, могут повторно зарегистрироваться для участия в группах 3 или 4 (в дополнение к новым субъектам).

Продолжительность лечения

Ожидаемая продолжительность участия в исследовании для каждого субъекта составляет приблизительно 11 недель, в том числе приблизительно до 3 недель для скрининга, 24-часовой базовый период PD (приблизительно 7 дней до первого дня приема), 14 дней приема и период наблюдения около 5 недель. Общая продолжительность исследования составит от 8 до 11 дополнительных недель для субъектов, которые повторно зарегистрируются.

Тестируемый продукт, доза и способ лечения

Соединение формулы (I) принимали в виде капсул для перорального введения, содержащих 50 мг соединения формулы (I) в виде свободного основания (см., например, *эталон 1*, как описано в примере 9). Дозы соединения формулы (I) составляют 50 мг и 100 мг, вводимых в форме капсулы для перорального применения. Каждая доза исследуемого лекарственного средства для групп 1 и 2 должна вводиться вместе с флаконом Sure Plus® со вкусом ванили (~ 237 мл). Каждая доза исследуемого лекарственного средства для группы 3 должна вводиться каждому субъекту в ходе ужина приблизительно в 19:00 часов. Каждая доза исследуемого лекарственного средства для группы 4 должна вводиться вместе с завтраком каждого субъекта приблизительно в 19:00 часов (т.е. общая суточная доза составляет 200 мг).

Критерии оценки

Группы 1 и 2

Образцы крови для оценки 24-часового базового уровня PD собирали в дни с -7 по -6 приблизительно в 21:45, 23:00, 24:00, 01:00, 02:00, 04:00, 06:00, 08:00, 10:00, 12:00, 14:00, 16:00 и 22:00 часа. Образцы крови для оценки параметров PK и PD соединения формулы (I) собирали в дни с 1 по 2 и с 14 по 15 дни: за 15 минут до введения дозы и через 1, 2, 3, 4, 6, 8, через 10, 12, 14, 16, 20 и 24 часа после введения дозы, день 7 (приблизительно через 24 часа после введения дозы), дни 21, 28 и 35 (приблизительно через 168, 336 и 504 часа после введения дозы) и во время последнего визита исследования (день 49 или досрочное прекращение).

Группы 3 и 4

Образцы крови для оценки 24-часового базового уровня PD собирали в дни с -7 по -6 приблизительно в 18:45, 20:00, 21:00, 22:00, 23:00, 24:00, 01:00, 02:00, 04:00, 06:00, 08:00, 10:00, 12:00, 14:00, 18:00, 19:00 и 22:00 часа. Образцы крови для оценки

фармакокинетических и фармакодинамических параметров соединения формулы (I) собирали в дни с 14 по 15 в следующие моменты времени (для группы 4 все моменты времени относятся к вечернему введению дозы, если не указано иное): за 15 минут до введения дозы и в 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 23, 24 и 27 часов после приема, день 7 (через 24 часа после введения дозы для группы 3 или через 12 часов после утреннего введения дозы, но до вечернего введения дозы для группы 4), дни 21, 28 и 35 (приблизительно через 168, 336 и 504 часа после введения дозы) и во время последнего визита исследования (день 49 или досрочное прекращение).

Фармакокинетика

Для соединения формулы (I) и метаболитов рассчитывают следующие фармакокинетические параметры плазмы:

- Площадь под кривой зависимости концентрации в плазме от времени от 0 часов до последней измеряемой концентрации ($AUC_{0-t_{last}}$)
- Площадь под кривой зависимости концентрации в плазме от времени от 0 до 24 часов (AUC_{0-24})
- Максимальная концентрация в плазме (C_{max})
- Время достижения максимальной концентрации в плазме (t_{max})
- Время задержки между временем введения дозы и временем появления измеряемого тестируемого вещества (T_{lag})
- Конечный период полувыведения ($t_{1/2}$)
- Кажущаяся конечная константа скорости (λ_z)
- Кажущееся среднее время пребывания (MRT)

Дополнительные параметры РК только для 14-го дня:

- Средняя концентрация в плазме в равновесном состоянии (C_{avg})
- Процентное колебание в равновесном состоянии (% колебания)
- Индекс накопления в равновесном состоянии
- Кажущийся системный клиренс после перорального введения (CL/F) (соединение формулы (I) только)

Фармакодинамика

Первичная: утренний 17-ОНР (сыворотка, нг/дл) из образцов в 06:00, 08:00 и 10:00 (8-, 10- и 12-часовые образцы после введения дозы из групп 1 и 2 и 11-, 13-, и 15-часовые образцы после введения дозы из групп 3 и 4).

Вторичная: 17-ОНР в любое другое время, андростендион (сыворотка, нг/дл),

тестостерон (сыворотка, нг/дл), кортизол (сыворотка, мкг/дл) и адренокортикотропный гормон (АСТН плазмы, пг/мл).

Безопасность

Безопасность и переносимость контролировали на протяжении всего исследования, и они включали следующие оценки:

- нежелательные явления
- Клинические лабораторные тесты — клиническая химия (включая креатинкиназу, миоглобин, общий и конъюгированный билирубин), гематология, коагуляция (протромбиновое время, aPTT, d-димер, фибриноген) и анализ мочи (включая количественный миоглобин, цилиндры и кристаллы)
- Жизненно важные признаки
- Медицинские осмотры (включая осмотр опорно-двигательного аппарата)
- Электрокардиограмма в 12 отведениях (ЭКГ)
- Колумбийская шкала оценки тяжести риска самоубийства (C-SSRS)
- Краткая шкала психиатрических оценок (BPRS)

Статистические способы

Переменные безопасности, фармакокинетики и фармакодинамики суммировали в пределах каждой группы доз (соединение формулы (I) 50 мг и 100 мг) с использованием описательной статистики. Обобщение показателей PD включало как наблюдаемые значения, так и изменения по сравнению с до введения дозы.

Результаты

Фармакокинетические результаты

В это исследование были включены восемь субъектов (четыре женщины и четыре мужчины), которые завершили группу 1. Информация о возрасте, поле и BMI для участников исследования показана в Таблице 28 ниже.

Таблица 28. Субъекты группы 1

ID субъекта	Возраст (годы)	Пол (Мужской женский)	BMI (кг/м ²)

001	37	женский	24,9
002	25	женский	32,0
003	49	мужской	37,2
004	36	мужской	25,0
005	27	женский	25,5
006	19	мужской	21,7
007	25	мужской	27,5
008	31	женский	34,4

Субъекты получали суточную дозу соединения формулы (I) в 50 мг приблизительно в 22:00 часов (~22:00 или перед сном) в течение 14 дней. Средние арифметические значения для АСТН (фиг. 12А) и 17-ОНР (фиг. 12В) для всех 8 субъектов группы 1 наносили на график в каждый момент времени для исходного уровня до лечения, дня 1 и дня 14. Профили концентрации как АСТН, так и 17-ОНР в день 1 и день 14 показывают явное снижение по сравнению с исходными средними профилями. Средние фармакокинетические параметры группы 1 T_{max} , C_{max} и AUC_{24} для соединения формулы (I) показаны в таблице 29 ниже. Эти фармакокинетические параметры согласуются с наблюдениями в исследованиях фазы 1 на здоровых добровольцах.

Таблица 29. Средние параметры РК для T_{max} , C_{max} и AUC_{24} группы 1

	День 1			День 14		
	T_{max}	C_{max}	AUC_{24}	T_{max}	C_{max}	AUC_{24}
Среднее	5,4	1305	10,292	4,4	1349	14,297
CV%	30	25	24	32	15	24

Дополнительные измерения средних фармакокинетических параметров T_{max} , C_{max} и AUC_{24} группы 1 и группы 2 для соединения формулы (I) в день 1 введения дозы показаны в Таблице 30 ниже.

Таблица 30. Средние параметры РК для T_{max} , C_{max} и AUC_{24} в день 1 введения дозы

	Группа 1 -воздействие 50 мг	Группа 2 – воздействие 100 мг
--	------------------------------------	--------------------------------------

День 1	T _{max} * (ч)	C _{max} (нг/мл)	AUC ₂₄ (ч*нг/мл)	T _{max} (ч)	C _{max} (нг/мл)	AUC ₂₄ (ч*нг/мл)
среднее геометрическое	6	1,270	10,411	4	2,370	24,725
CV%	-	25	24	-	21	42
N	8	8	8	8	4	4

*Медианное

Дополнительные измерения средних значений фармакокинетических параметров T_{max}, C_{max} и AUC₂₄ для группы 1, группы 2 и группы 3 для соединения формулы (I) на 14-й день введения дозы показаны в Таблице 31 ниже.

Таблица 31. Средние параметры РК для T_{max}, C_{max} и AUC₂₄ в день 14 введения дозы

	Группа 1- воздействие 50 мг			Группа 2- воздействие 100 мг			Группа 3 100 мг с вечерним приемом пищи		
День 14	T _{max} * (ч)	C _{max} (нг/мл)	AUC ₂₄ (ч*нг/мл)	T _{max} (ч)	C _{max} (нг/мл)	AUC ₂₄ (ч*нг/мл)	T _{max} (ч)	C _{max} (нг/мл)	AUC ₂₄ (ч*нг/мл)
Среднее геометрическое	4	1,335	14,070	4	3,379	35,416	3	3,650	34,706
CV%		15	24		31	37		32	15
N	8	8	8	6	6	6	8	8	8

*Медианное

Средние арифметические значения андростендиона (фиг. 13А) и тестостерона (фиг. 13В) для всех 8 субъектов группы 1 наносили на график в каждый момент времени для исходного уровня до лечения, дня 1 и дня 14. Профиль концентрации андростендиона в день 1 и день 14 показал явное снижение по сравнению с исходным средним профилем.

Если сосредоточить внимание исключительно на критическом периоде утреннего окна (моменты времени через 8, 10 и 12 часов после введения дозы) с 6:00 до 10:00, уровни АСТН демонстрируют заметное снижение по сравнению с исходным уровнем в каждом из 3 моментов времени в дни 1 и 14 (фиг. 14А). Средние арифметические значения во всех трех временных точках показывают $\geq 50\%$ снижение по сравнению с исходным уровнем в День 1 и День 14 (фиг. 14В).

Если сосредоточить внимание исключительно на критическом периоде утреннего окна (моменты времени через 8, 10 и 12 часов после введения дозы) с 6:00 до 10:00, уровни 17-ОНР демонстрируют заметное снижение по сравнению с исходным уровнем в каждом из 3 момента времени в дни 1 и 14 (фиг. 15А). Средние арифметические значения во всех трех временных точках показывают $\geq 40\%$ снижение по сравнению с исходным уровнем в День 1 и День 14 (фиг. 15В).

Если сосредоточить внимание исключительно на критическом периоде утреннего окна (временные точки через 8, 10 и 12 часов после введения дозы) с 6:00 до 10:00, уровни андростендиона демонстрируют заметное снижение по сравнению с исходным уровнем в каждой из 3 временных точек в дни 1 и 14 (фиг. 16А). Средние арифметические значения во всех трех временных точках показывают $\geq 30\%$ снижение по сравнению с исходным уровнем в День 1 и День 14 (фиг. 16В).

Обобщение снижения 17-ОНР и андростендиона в группе 1 показано в Таблице 32. Кроме того, уровни андростендиона у трех субъектов были нормализованы лечением трех субъектов с идентификационными номерами субъектов 001, 002 и 006).

Таблица 32. Обобщение снижения уровня 17-ОНР и андростендиона для группы 1 в каждый момент времени в утреннем окне (с 6 до 10 утра)

ID субъекта	Пол/Возраст	День введения дозы	17- ОНР % изменение от исходного уровня			Андростендион % изменение от исходного уровня		
			6 часов утра	8 часов утра	10 часов утра	6 часов утра	8 часов утра	10 часов утра
001	Ж/37	D1	-61,4	14,7	-24,1	-42,0	2,0	-19,5
		D14	-90,3	-67,2	-37,2	-84,6	-58,6	-55,1
002	Ж/25	D1	-96,0	-95,5	45,4	-68,0	-66,7	-21,7
		D14	-37,7	-58,6	-24,9	-34,2	-47,8	-38,7
003	М/49	D1	-11,8	-46,6	-34,0	-13,4	-47,1	-22,7
		D14	-24,5	-5,2	-22,9	-7,5	-10,8	-16,0
004	М/36	D1	-13,7	17,1	10,1	4,5	15,9	3,0
		D14	-53,6	-46,8	-35,8	-13,8	-15,2	-21,2

005	Ж/27	D1	-24,4	-83,6	-52,2	-35,6	-50,3	-33,5
		D14	-78,8	-95,1	-86,3	26,7	-13,7	-10,9
006	М/19	D1	-5,1	-1,1	-97,8	-10,0	-18,5	-78,9
		D14	-25,4	-20,4	-98,3	-67,8	-62,7	-92,1
007	М/25	D1	-50,0	-28,0	-27,4	-24,8	-30,0	-15,8
		D14	14,9	4,0	-7,1	-4,8	-36,8	-30,2
008	Ж/31	D1	-64,5	-80,7	-92,8	-12,2	7,0	-9,3
		D14	-59,0	-65,2	-89,1	74,5	99,4	59,2

Таблица 33. Обобщение фармакокинетических параметров T_{max} , C_{max} и AUC_{24} для группы 1 для каждого субъекта в дни 1 и 14

	День 1			День 14		
ID субъекта	T_{max} (ч)	C_{max} (нг/мл)	AUC_{24} (ч*нг/мл)	T_{max} (ч)	C_{max} (нг/мл)	AUC_{24} (ч*нг/мл)
001	6	1830	14,487	6	1570	20,863
002	6	1210	11,829	4	1610	15,494
003	6	1060	11,068	3	1310	15,599
004	4	1670	9,669	3	1160	10,180
005	8	961	9,266	6	1550	15,130
006	4	1030	6,574	3	1090	10,288
007	6	1550	8,239	6	1170	12,880
008	3	1130	11,209	4	1330	13,944
Среднее	5,4	1305	10,292	4,4	1349	14,297
CV%	30	25	24	32	15	24
N	8	8	8	8	8	8

После 14 дней ежедневного введения соединения формулы (I) у большинства участников групп 1-3 наблюдалось снижение концентрации надпочечниковых андрогенов и их предшественников в сыворотке. Средние изменения по сравнению с исходным уровнем ($\pm$ стандартное отклонение) в группе 1 были следующими: 17-ОНР -2341,0 $\pm$ 1535,0 нг/дл, андростендион -98,4 $\pm$ 98,7 нг/дл и АСТН -157,0 $\pm$ 194,9 пг/мл. Среднее снижение было больше в группе 2 (17-ОНР -4406,0 $\pm$ 5516,1, андростендион -362,8 $\pm$ 354,0, АСТН -

180,9±155,2) и группе 3 (17-ОНР -4760,1±4018,2, андростендион, -210,9±188,6, АСТН - 358,9±177,6), предполагая возможный зависимый от дозы. Фиг. 17А-17С, 18А-18С и 19А-19С показывают результаты для групп 1, 2 и 3 соответственно.

Обобщение

Результаты продолжающегося открытого исследования фазы II продемонстрировали снижение уровня 17-гидроксипрогестерона (17-ОНР) и адренокортикотропного гормона (АСТН) на по меньшей мере 50% по сравнению с исходным уровнем у более чем 50% пациентов с САН в группе 1, получавших соединение Формулы (I) в течение 14 дней (т.е. у 6 из 8 пациентов в группе 1 наблюдалось снижение $\geq 50\%$ от исходных уровней 17-ОНР в течение по меньшей мере одной временной точки утреннего окна, см., *например*, Таблицу 32). Также наблюдали значительное снижение других биомаркеров, в том числе андростендиона (т.е. у 4 из этих пациентов также наблюдали снижение $\geq 50\%$ от исходных уровней андростендиона в течение по меньшей мере одного временного интервала утреннего окна, см., *например*, Таблицу 32). Большее снижение биомаркеров в группах 2 и 3, получавших двойную дозу соединения формулы (I), по сравнению с группой 1, предполагает возможный зависимый от дозы ответ. Кроме того, соединение формулы (I) хорошо переносилось с относительно небольшим количеством сообщений о легких нежелательных явлениях (НЯ) (*например*, головная боль, овуляторная боль, утомляемость, локализованная инфекция (пальца), головокружение, тошнота, URI, ушиб с чаще всего головной болью). Клинически значимых результатов обычных лабораторных исследований, показателей жизнедеятельности или электрокардиограмм обнаружено не было.

Пример 9. Эталонный состав 1 соединения формулы (I)

В таблицах 34А и 34В показан эталонный состав 1 соединения формулы (I), использованный в клинических исследованиях, описанных выше в примерах 6 и 8. Пример производственного процесса показан на фиг. 20. Другой пример производственного процесса показан на фиг. 21.

Таблица 34А

Компонент	Стандарт качества	Функция	Капсула 50 мг	
			Масса (мг/ед-иница)	Масса (мг/ед-иница)
Соединение формулы (I), свободное основание	Внутренний	Активный компонент	50,0	10,0
Триглицериды со средней длиной цепи (Labrafac TM Липофильный WL1349)	NF	Масляная фаза носителя	196,0	39,2
Пропиленгликоля дикаприлат/дикапрат (LabrafacTM PG)	NF	Эмульгирующее средство	102,0	20,4
Лауроилполиоксил-32 глицериды (Gelucire® 44/14)	NF	Неионное поверхностно-активное вещество и солюбилизующий агент	95,0	19,0
Полиэтиленгликольсукцината витамин Е (Kolliphor® TPGS)	USP/NF	Солюбилизующий агент	57,0	11,4
Общая масса эмульсии			500,0	100,0
Оболочка желатиновой капсулы. Размер #00, колпачок/основа, Swedish Orange (Coni-Snap®)	Не фармакопея	Оболочка капсулы	--	--
Желатиновый порошок, 220 Bloom	USP	Средство для связывания оболочки капсулы	--	--
Очищенная вода	USP	Растворитель для склеивания оболочки капсулы	--	--

Таблица 34В

Компонент	Стандарт качества	Функция	Капсула 50 мг	
			Масса (мг/ед-ница)	Масса (мг/ед-ница)
Соединение формулы (I), свободное основание	Внутренний	Активный компонент	50,0	10,0
Триглицериды со средней длиной цепи (каприловая:каприновая кислота 60:40; Миглиол 812N)	Ph. Eur./NF	Носитель	195,85	39,2
Дикаприлокапрат пропиленгликоля, (Labrafac™ PG)	Ph. Eur.	Носитель	102,15	20,4
Лауроилмакроголглицериды типа 1500-Лауроилполиоксиглицериды типа 1500 (Gelucire® 44/14)	Ph. Eur./NF	Поверхностно-активное вещество	95,0	19,0
Полиэтиленгликольсукцината витамина E, 260 мг/г d-альфа токоферола (Vitamin E/TPGS 260)	NF	Поверхностно-активное вещество	57,0	11,4
Общая масса эмульсии			500,0	100,0
Оранжевая непрозрачная твердая капсула, размер 0, состоит из желатина, диоксида титана и красного оксида железа (Swedish Orange®).	Не Фармакопея	Оболочка капсулы	--	--
Этанол (96%) и очищенная вода	USP	Растворитель для склеивания оболочки капсулы	--	--

Пример 10. Исследование, оценивающее влияние пудинга Sure Plus, пудинга Sure, молока и пищи с высоким содержанием жира на эталонную капсулу

Дизайн исследования

Это открытое рандомизированное четырехпериодное перекрестное исследование фазы 1 для оценки влияния пищи с различным содержанием жира и калорийности на фармакокинетику, безопасность и переносимость соединения формулы (I) у здоровых взрослых субъектов.

Всего 16 здоровых взрослых субъектов (8 мужчин и 8 женщин) случайным образом распределяли по 1 из 4 последовательностей лечения (4 субъекта на последовательность [2 мужчины и 2 женщины на последовательность], см. Таблицу 35 ниже). В течение каждого периода лечения субъекты получали однократную дозу соединения формулы (I) 100 мг, вводимую с соответствующим приемом пищи, в соответствии со схемой рандомизации. Между каждой дозой вымывание составляет по меньшей мерк 21 день.

Таблица 35

Последовательность лечения	Период лечения 1	Период лечения 2	Период лечения 3	Период лечения 4
1	Эталонная пища	Тестируемая пища 1	Тестируемая пища 2	Тестируемая пища 3
2	Тестируемая пища 1	Тестируемая пища 3	Эталонная пища	Тестируемая пища 2
3	Тестируемая пища 2	Эталонная пища	Тестируемая пища 3	Тестируемая пища 1
4	Тестируемая пища 3	Тестируемая пища 2	Тестируемая пища 1	Эталонная пища

Эталонная пища: Ensure Plus® со вкусом ванили, Тестируемая пища 1: Низкокалорийный продукт с низким содержанием жира, Тестируемая пища 2: Низкокалорийный продукт с низким содержанием жира 2

Тестируемая пища 3: стандартная пища с высоким содержанием жира и калорий

После предоставления информированного согласия субъектов подвергали скринингу на соответствие требованиям для участия в исследовании. Скрининг начнется за 28 дней до 1-го дня периода лечения 1. Подходящие субъекты будут госпитализированы в клиническое отделение в день -1 и рандомизированы для 1 из 4 последовательностей лечения в 1-й день периода лечения 1. В течение каждого периода лечения субъекты будут

голодать в течение ночи в течение по меньшей мере 10 часов до начала назначенного приема пищи в соответствии со схемой рандомизации и примут исследуемое лекарственное средство приблизительно в 08:00. Субъекты должны съесть всю еду в течение указанного периода времени и не должны употреблять никакой другой пищи в течение 4 часов после приема дозы. Во все периоды лечения не разрешается пить воду за 1 час до введения дозы до 2 часов после введения дозы, за исключением воды, поставляемой с введением дозы исследуемого лекарственного средства и запланированными приемами пищи.

В 1-й день каждого периода лечения субъектам вводят дозу соединения формулы (I) 100 мг. Образцы крови собирают для фармакокинетического анализа в течение 36 часов на месте. В течение каждого периода лечения субъекты остаются в клинике в день введения дозы и подлежат выписке на 2-й день после завершения всех необходимых процедур. Утром в дни 8 и 15 каждого периода лечения субъекты возвращаются для амбулаторного визита в клинику для сбора образцов крови РК и оценки безопасности. На 21-й день периодов лечения 1 - 3 субъекты прибывают и проходят оценку 21-го дня, и они остаются на ночь, а на следующий день начинают 1-й день последующего периода лечения. Последний визит для последующего наблюдения проводят на 22-й день 4-го периода лечения (через 21 ± 2 дня после введения дозы 4-го периода лечения) или при досрочном прекращении.

Заборы крови для РК проводили в запланированное время на протяжении всего исследования.

Исследуемая популяция

Включали шестнадцать здоровых взрослых субъектов (8 мужчин и 8 женщин) в возрасте от 18 до 55 лет включительно, которые соответствуют всем критериям приемлемости протокола.

Продолжительность лечения

Ожидаемая продолжительность участия в исследовании для каждого здорового взрослого субъекта будет составлять приблизительно 16 недель, включая до 28 дней скрининга, 4 дня введения дозы с интервалом не менее 21 дня между последовательными дозами и заключительный визит для последующего наблюдения в течение 21 дня (± 2 дня) после приема последней дозы исследуемого лекарственного средства в течение периода лечения 4.

Исследуемый продукт, доза и способ введения

Соединение формулы (I) вводят в виде капсул для перорального введения

(инкапсулированный полутвердый липидный состав, *например*, пример 9). Капсулы соединения формулы (I) содержат 50 мг соединения формулы (I) в эквиваленте свободного основания. В течение каждого периода лечения субъекты получают две капсулы по 50 мг (100 мг) исследуемого лекарственного средства вместе с едой и водой, как определено схемой рандомизации. Введение пищи, воды и исследуемого препарата осуществляется следующим образом:

Эталонная пища: Две капсулы исследуемого лекарственного средства вводят приблизительно через 5 минут после начала приема жидкой пищевой добавки (т.е. Sure Plus® [контейнер 237 мл]) и дополнительно 120 мл воды для приема исследуемого лекарственного средства.

Тестируемая пища 1: Две капсулы исследуемого лекарственного средства вводят приблизительно через 5 минут после начала приема низкокалорийной пищи с низким содержанием жира 1 с 120 мл воды для приема исследуемого лекарственного средства.

Тестируемая пища 2: Две капсулы исследуемого лекарственного средства вводят приблизительно через 5 минут после начала приема низкокалорийной пищи с низким содержанием жира 2 с 120 мл воды для приема исследуемого лекарственного средства.

Тестируемая пища 3: Две капсулы исследуемого лекарственного средства вводят приблизительно через 30 минут после начала приема высококалорийной пищи с высоким содержанием жира с 120 мл воды для приема исследуемого лекарственного средства.

Критерии оценки

Фармакокинетика

Образцы крови для оценки концентраций соединения формулы (I) и метаболитов в плазме собирали в течение 45 минут до введения дозы и приблизительно через 30 минут, а также 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 16, 24, 36, 168, 336 и 504 часа после введения дозы.

Для соединения формулы (I) и метаболитов рассчитывают следующие фармакокинетические параметры плазмы:

- Площадь под кривой зависимости концентрации в плазме от времени от 0 часов до последней измеряемой концентрации ($AUC_{0-t_{last}}$)
- Площадь под кривой зависимости концентрации в плазме от времени от 0 часов, экстраполированная до бесконечности ($AUC_{0-\infty}$)
- Максимальная концентрация в плазме (C_{max})
- Время достижения максимальной концентрации в плазме (t_{max})
- Время задержки между временем введения дозы и временем появления измеряемого тестируемого вещества (T_{lag})

- Кажущийся конечный период полувыведения ($t_{1/2}$)
- Кажущаяся конечная константа скорости (λ_z)
- Кажущееся среднее время пребывания (MRT)
- Молярное соотношение AUC первичного метаболита (метаболитов) к исходному лекарственному средству соединению формулы (I). Следующие фармакокинетические параметры плазмы рассчитывают только для соединения формулы (I):

- Кажущийся системный клиренс после перорального введения (CL/F)
- Кажущийся объем распределения в ходе терминальной фазы после перорального введения (V_z/F)

Оценка безопасности

Безопасность контролировали на протяжении всего исследования, и она включала следующие оценки:

- Нежелательные явления (НЯ)
- Клинические лабораторные тесты (гематология, коагуляция, клиническая химия и анализ мочи)
- Измерения основных показателей жизнедеятельности (включая ортостатическое кровяное давление и частоту пульса)
- Физические осмотры
- Электрокардиограмма в 12 отведениях (ЭКГ)

Статистические способы

Фармакокинетические параметры рассчитывали с использованием некомпартментных способов и обобщая по типу приема пищи (тестовый прием пищи/контрольный прием пищи) с использованием описательной статистики. Двусторонние 90% доверительные интервалы вычисляли для соотношения каждой тестируемой пищи по сравнению с эталонной пищей для $AUC_{0-\infty}$, $AUC_{0-tlast}$ и C_{max} для соединения формулы (I) и метаболитов.

Данные по безопасности обобщали с описательной статистикой.

Полученные результаты

Фармакокинетические результаты

Фармакокинетические результаты представлены в Таблице 36 ниже.

Таблица 36. Обобщение фармакокинетических параметров плазмы

		Концентрация соединения		
		Формулы (I) в плазме		
Параметр (единицы) Статистика	Ensure Plus (При приеме пищи) (N=18)	Ensure пудинг (При приеме пищи) (N=18)	Цельное молоко (При приеме пищи) (N=17)	Пища с высоким содержанием жира (При приеме пищи) (N=17)
AUC_{0-last} (нг×ч/мл)				
Среднее (SD)	36703 (17400)	34077 (11597)	35561 (15866)	55487 (23242)
Геометрическая CV(%)	58	39,7	44,6	41,9
AUC_{0-∞} (нг×ч/мл)				
Среднее	45386 (19648)	40037 (9515)	46737 (17395)	63755 (19139)
Геометрическая CV(%)	43,3	23,8	38,8	31
C_{max} (нг/мл)				
Среднее (SD)	3090 (1070)	3038 (984)	2835 (1005)	4336 (1938)
Геометрическая CV(%)	39,7	34,9	34,5	53,6
t_{max} (ч)				
Медианное (min,max)	5,0 (2,0, 10,0)	5,0 (4,0, 6,0)	5,0 (4,0, 7,0)	5,0 (4,0, 7,0)
T_{lag} (ч)				
Среднее (SD)	0,38 (0,46)	0,20 (0,25)	0,16 (0,31)	0,29 (0,37)
t_½ (ч)				
Среднее (SD)	361 (263)	373 (196)	373 (143)	326 (120)
Геометрическая CV(%)	61,1	48,6	37,1	33,8
CL/F (л/ч)				
Среднее (SD)	2,49 (0,956)	2,636 (0,659)	2,427 (0,975)	1,706 (0,526)

Геометрическая CV(%)	41,2	24,8	38,8	31,1
Vz/F (л)				
Среднее (SD)	1254 (906)	1414 (720)	1308 (627)	816 (378)
Геометрическая CV(%)	72,7	58,4	61,3	54,9

Пример 11. Состав в форме гранул дисперсии, высушенной распылением, соединения формулы (I) (SDD-G)

В таблице 37 показан гранулированный состав соединения формулы (I) с использованием SDD, полученной в соответствии с приведенным выше примером 3. Пример производственного процесса показан на фиг. 22А и фиг. 22В.

Таблица 37:

Компонент	Стандарт качества	Функция	50 мг саше		Масса партии (г)
			Масса (мг/единица)	% (масс./масс.)	
Пример 3, SDD	внутренний	лекарственное вещество	200,0	13,33	40
Силикат кальция (ZEOPHARM 250)	NF	скользящее вещество	10,0	0,67	2
Маннитол (Pearlitol 200SD)	NF / EP / JP	наполнитель	832,5	55,5	166,5
Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH-102)	NF / EP / JP	наполнитель	300,0	20,0	60
Кроскармеллоза натрия (Ac-Di-Sol®) SD711	NF / EP / JP	дезинтегрирующее вещество	150,0	10,0	30
Стеарилфумарат натрия	NF / EP / JP	Скользящее вещество	7,5	0,5	1,5
Всего			1500	100,0	300

Пример 12. Жидкий состав 1 соединения формулы (I)

В таблице 38 показан жидкий состав 1 соединения формулы (I) в виде свободного

основания. Пример производственного процесса показан на фиг. 23.

Таблица 38:

Компонент	Стандарт качества	Функция	50 мг/мл раствора для перорального введения		Масса партии (г)
			Масса (мг/мл)	% (масс./об.)	
Соединение Формулы (I) FB	внутренний	Лекарственное вещество	50,0	5	20,03
Сахарин	NF / EP	Подсластитель	1,5	0,15	0,61
Бутилированный гидрокситолуол	NF / EP	Антиоксидант	1,7	0,17	0,69
Ароматизатор FONA со вкусом апельсина	NF	Ароматизатор	1,0	0,1	0,41
Labrafac лиофильный WL1349	NF / EP	Жидкий носитель	до 1 мл	94,58	358,87
Всего			1 мл	100,0	380,6

Пример 13. Жидкий состав 2 соединения формулы (I)

В таблице 39 показан жидкий состав 2 соединения формулы (I) в виде свободного основания. Пример производственного процесса показан на фиг. 24.

Таблица 39

Компонент	Стандарт качества	Функция	50 мг/мл раствора для перорального введения		Масса партии (г)
			Масса (мг/мл)	% (масс./об.)	
Соединение Формулы (I) FB	внутренний	Лекарственное вещество	50,0	5	20,17

Сахарин	NF / EP	Подсластитель	1,5	0,15	0,61
Бутилированный гидрокситолуол	NF / EP	Антиоксидант	1,7	0,17	0,68
LABRAFIL M 1944 CS	NF / EP	Поверхностно- активное вещество	200,0	20	80,16
Ароматизатор FONA со вкусом апельсина	NF	Ароматизатор	1,0	0,1	0,40
Labrafac липофильный WL1349	NF / EP	Жидкий носитель	до 1 мл	74,58	278,68
Всего			1 мл	100,0	380,7

Пример 14. Фаза I, открытое исследование для оценки фармакокинетики, относительной биодоступности, влияния пищи, безопасности и переносимости различных составов-прототипов соединения формулы (I) у здоровых взрослых субъектов.

Методология

Это одноцентровое, открытое, рандомизированное перекрестное исследование с однократной дозой в течение 4 периодов у здоровых взрослых субъектов, предназначенное для изучения фармакокинетики (ПК) и безопасности до 4 жидких липидных составов-прототипов соединений формулы (I) (раствор соединения Формула (I) для перорального применения, составы-прототипы, 50 мг/мл), состав на основе дисперсии, высушенной распылением, соединения формулы (I) (соединение формулы (I), гранулы для распределения, 25–50 мг) и капсулы по 50 мг соединения формулы (I) (эталон). Планируется набрать 36 субъектов, которые будут разделены на 3 группы по 12 субъектов в каждой, с 6 подгруппами по 6 субъектов в подгруппе. В каждой из этих 6 подгрупп 6 субъектов будут отнесены к одной из 3 подгрупп, где однократная пероральная доза исследуемого медицинского продукта (ИМР) вводится в течение 4 периодов введения дозы (периоды 1–4) в виде нескольких приемов пищи или натощак, или в одной из 3 подгрупп, где однократная пероральная доза ИМР вводится в течение 2 периодов введения дозы (периоды 1 и 2) только в состоянии при приеме пищи. В каждой подгруппе субъекты также будут рандомизированы перед введением первой дозы ИМР в Период 1 для одной из следующих последовательностей лечения (Таблица 40):

Таблица 40

Подгруппа	Последовательность	Количество субъектов	Общее количество периодов введения дозы	Режим			
				Период 1	Период 2	Период 3	Период 4
1A	ABEF	3	4	Режим А	Режим В	Режим Е	Режим F
	BAEF	3	4	Режим В	Режим А	Режим Е	Режим F
1B	AB	3	2	Режим А	Режим В	N/A	N/A
	BA	3	2	Режим В	Режим А	N/A	N/A
2A	ADEF	3	4	Режим А	Режим D	Режим Е	Режим F
	DAEF	3	4	Режим D	Режим А	Режим Е	Режим F
2B	AD	3	2	Режим А	Режим D	N/A	N/A
	DA	3	2	Режим D	Режим А	N/A	N/A
3A	ACEF	3	4	Режим А	Режим С	Режим Е	Режим F
	CAEF	3	4	Режим С	Режим А	Режим Е	Режим F
3B	AC	3	2	Режим А	Режим С	N/A	N/A
	CA	3	2	Режим С	Режим А	N/A	N/A

При информированном согласии субъекты соглашаются либо участвовать в 2 периодах исследования, либо в 4 периодах исследования. После помещения в подгруппу порядок, в котором субъекты получают исследуемое лечение, будет рандомизирован на основе приведенного выше графика.

Субъекты получают до 4 схем в течение до 4 периодов в порядке согласно графику рандомизации в каждой подгруппе.

Влияние различных состояний при приеме пищи на фармакокинетику соединения формулы (I) можно исследовать в периоды 3 и 4 путем введения натощак или после альтернативного приема пищи (например, с высоким содержанием жиров, стандартное или легкий завтрак и т.д.).

Предлагаемые режимы представлены в Таблице 41 ниже:

Таблица 41

Режим	Исследуемый медицинский продукт	Доза	Путь введения	Состояние при приеме пищи
A	Соединение Формулы (I), 50 мг капсулы (Эталон)	50 мг	пероральный	При приеме пищи (Ensure Plus)
B	Пероральный раствор соединения Формулы (I), Состав-прототип 1, 50 мг/мл	50 мг	пероральный	При приеме пищи (Ensure Plus)
C	Пероральный раствор соединения Формулы (I), Состав-прототип 2, 50 мг/мл	50 мг	пероральный	При приеме пищи (Ensure Plus)
D	Гранулы соединения Формулы (I) для распределения, 25 – 50 мг	50 мг	пероральный	При приеме пищи (Ensure Plus)
E	Пероральный раствор соединения Формулы (I), Состав-прототип 1	100 мг	пероральный	При приеме пищи (Ensure Plus)
F	Пероральный раствор соединения Формулы (I),	50 мг	пероральный	При приеме пищи (альтернативная пища)

	гранулы	для		
	распределения			

Дизайн исследования

Субъектов подвергают скринингу на соответствие требованиям для участия в исследовании не позднее, чем за 28 дней до первой дозы IMP в периоде 1. Каждый период исследования имеет один и тот же дизайн исследования. Субъектов госпитализируют в клиническое отделение вечером перед введением IMP (день -1). Для периодов 1 и 2 (схема A и одна из схем B, C или D) все субъекты получают составы соединения формулы (I) утром в соответствии со схемой рандомизации в состоянии при приеме пищи с жидкой пищевой добавкой (Ensure Plus). Для Периодов 3 и 4 (Схемы E и F) субъекты получают составы соединения формулы (I) утром в соответствии со схемой рандомизации в состоянии при приеме пищи с жидкой пищевой добавкой или в альтернативном состоянии приема пищи (натошак или альтернативный прием пищи). Введение IMP осуществляют в 1-й день с соответствующим интервалом между субъектами, исходя из логистических требований (приблизительно 10 мин). Питание стандартизировано для каждого режима лечения в разные периоды.

Субъекты остаются в клиническом отделении до 36 часов после введения дозы, после чего их выписывают. Субъекты возвращаются в клиническое отделение через 168 часов (7 дней) и 336 часов (14 дней) после введения дозы для взятия образца крови для РК и оценки безопасности. Минимальный период вымывания между дозами IMP будет составлять 14 дней между периодами 1 и 2 и 21 день или более, чтобы учесть промежуточные обзоры данных между периодами 2 и 3 и между периодами 3 и 4.

Через 18–24 дня после заключительного визита будет сделан последующий телефонный звонок, чтобы убедиться в постоянном благополучии субъектов.

После завершения периода 2 для всех групп проводят промежуточный обзор данных, в ходе которого рассматривают данные о фармакокинетике и безопасности, а также любую соответствующую появляющуюся информацию об исследованиях стабильности в области химии, производства и контроля (СМС) для определения состава, уровня дозы и состояния при приеме пищи, в котором следует вводить IMP в период 3 (режим E). После завершения периода 3 (введение схемы E) проводят аналогичный промежуточный обзор для определения состава, уровня дозы и состояния при приеме пищи, в котором следует вводить IMP в период 4 (схема F). Критерии для промежуточных решений будут основываться на имеющихся данных фармакокинетике соединения формулы (I): *например*, C_{max} , T_{max} , $AUC(0-36)$, F_{rel} и данные по безопасности.

Количество запланированных субъектов

Планируется включить 36 здоровых мужчин и женщин (небеременных, не кормящих) в 6 подгрупп по 6 человек в каждой. Эти подгруппы будут объединены в группы по 2, чтобы создать 3 группы по $n = 12$ для периодов 1 и 2 для целевых данных по 10 подлежащим оценке субъектам в каждой группе для основных целей для каждого варианта состава. В общей сложности 18 субъектов, по 6 из каждой из подгрупп 1А, 2А и 3А, участвующих в периодах 1 и 2, будут дополнительно участвовать в периодах 3 и 4 с целью получения минимум 6 поддающихся оценке субъектов. Субъект будет считаться пригодным для оценки для конкретного режима, если он получил IMP и выполнил достаточное количество запланированных оценок фармакокинетики в течение 336 часов (14 дней) после введения дозы для этого режима, чтобы можно было оценить конечные точки исследования. Субъект будет считаться пригодным для оценки для конкретного сравнения (*например*, влияние пищи, относительная биодоступность), если он получил оба сравниваемых IMP и имеет достаточные фармакокинетические данные в течение 14 дней после каждого режима, чтобы можно было оценить конечные точки исследования.

Субъекты, исключенные из исследования из-за нежелательного явления (НЯ), связанного с IMP, не подлежат замене. Субъекты, исключенные по другим причинам, могут быть заменены по согласованию между главным исследователем (PI) и спонсором, чтобы обеспечить достаточное количество поддающихся оценке субъектов в конце каждого периода исследования. Субъектам на замену может потребоваться введение конкретных составов из предыдущих схем, чтобы получить минимальное количество поддающихся оценке субъектов, необходимое для принятия промежуточных решений, и получить данные по любой другой схеме, которые требуются для выполнения целей исследования, за исключением, что любой ранее введенный IMP, который считался субоптимальным, не будет дозирован. Всего в исследование может быть включено до 8 замещающих субъектов. Всего максимальное количество субъектов, которым можно ввести дозу, составляет 44 человека.

Если субъект выходит из подгруппы 1А, 2А или 3А после периода 2, его можно заменить субъектом из подгруппы 1В, 2В или 3В при условии, что субъект подпишет обновленную форму согласия на участие в четырех периодах лечения. По усмотрению исследователя для такого субъекта можно не требовать повторных процедур скрининга.

Продолжительность исследования:

Для субъектов, зарегистрированных для получения однократной дозы в 4 отдельных случаях в периоды с 1 по 4 (подгруппы 1А, 2А и 3А), расчетное время от скрининга до

последующего телефонного звонка составляет приблизительно от 15 до 16 недель.

Для субъектов, зарегистрированных для получения однократной дозы в 2 отдельных случаях только в периоды 1-2 (подгруппы 1B, 2B и 3B), расчетное время от скрининга до последующего телефонного звонка составляет приблизительно 8-9 недель.

Фармакокинетические оценки:

Данные о концентрации в плазме для соединения формулы (I) анализируют для окончательного отчета Quotient Sciences и для промежуточных обзоров Neurocrine Biosciences, Inc. (NBI) с использованием Phoenix WinNonlin v8.0 или более поздней версии (Certara USA, Inc., USA). NBI будет нести ответственность за анализ PK для промежуточного обзора.

PK-анализ полученных данных о концентрации во времени будет выполняться с использованием соответствующих некомпартментных методов для получения оценок следующих PK-параметров (таблица 42), где это возможно и уместно:

Таблица 42

T_{lag}	Время до первой измеряемой (ненулевой) концентрации
T_{max}	Время достижения максимальной концентрации в плазме
C_{max}	Максимальная концентрация в плазме
$AUC_{0-tlast}$	Площадь под кривой зависимости концентрации в плазме от времени (AUC) от 0 ч до последней измеряемой концентрации
AUC_{0-inf}	AUC от 0 ч, экстраполированная до бесконечности
AUC_{extrap}	Процент AUC_{0-inf} , экстраполированный за пределы последней измеряемой концентрации
лямбда-z	Наклон кажущейся терминальной фазы
$T_{1/2}$	Кажущийся конечный период полувыведения
CL/F^a	Кажущийся системный клиренс после перорального введения
Vd/F^a	Кажущийся объем распределения в зависимости от площади после однократного приема внутрь
MRT	Среднее время пребывания
MPR $AUC_{0-tlast}$	Соотношение метаболита и исходного вещества на основе $AUC_{0-tlast}$
MPR AUC_{0-inf}	Соотношение метаболита и исходного вещества на основе AUC_{0-inf}

Оценки вкуса

Вкус оценивали для каждого состава IMP и носителя (например, Sure Plus, мягкая пища) с использованием вопросника, разработанного для этой цели и адаптированного для данного конкретного исследования по мере необходимости.

В анкете испытуемых просят оценить приемлемость запаха, сладости, горечи, вкуса, ощущения во рту и послевкусия по 6-балльной шкале, а также общий опыт по 5-балльной шкале для каждого состава IMP независимо от любых предыдущих составов.

Статистическая методология

Приводят описательные сводки для всех данных по безопасности, фармакокинетических оценок и данных вкусовых анкет. Для данных анкеты безопасности или вкуса проверка гипотез не проводится.

Периоды 1 и 2 – для каждой группы отдельно

Относительная биодоступность

Статистическое моделирование выполняли для естественного логарифмически преобразованного PK параметров соединения формулы (I) ($AUC(0-t_{last})$, $AUC(0-inf)$ и C_{max}) для оценки относительной биодоступности (F_{rel}) с использованием модели смешанных эффектов с условиями для режима, периода и последовательности как фиксированных эффектов и субъекта в последовательности как случайный эффект. Соотношения средних геометрических (GMR) и 90% доверительный интервал (CI) представлены для релевантного представляющего интерес сравнения, т.е. между каждым из составов-прототипов (раствор для перорального применения соединения формулы (I), состав-прототип 1, 50 мг/мл, *например*, пример 12, раствор для перорального применения соединения формулы (I), состав-прототип 2, 50 мг/мл, *например*, пример 13; и гранулы для распределения соединения формулы (I), 25-50 мг, *например*, пример 11 [режимы B, C и D, соответственно]) и капсулы соединения формулы (I) 50 мг, *например*, пример 9 (эталон, режим A).

Все периоды (Периоды 1 - 4)

Влияние приема пищи

Статистическое моделирование выполняли для фармакокинетических параметров соединения формулы (I) $AUC(0-t_{last})$, $AUC(0-inf)$ и C_{max} для оценки влияния пищи, если это применимо. Естественные логарифмически преобразованные параметры фармакокинетики анализировали на биодоступность с использованием модели смешанных

эффектов с условиями для состояния приема пищи (и типа приема пищи, если применимо) в качестве фиксированного эффекта и субъекта в качестве случайного эффекта. Соотношения средних геометрических и 90% CI для релевантных представляющих интерес сравнений представлены там, где соотношение определяется как натошак/при приеме пищи или тестируемая пища/эталонная пища (если применимо).

Относительная биодоступность

Статистическое моделирование выполняли для естественного логарифмически преобразованного PK-параметров соединения формулы (I) (AUC(0-tlast), AUC(0-inf) и Cmax) для оценки относительной биодоступности с использованием модели смешанных эффектов с условиями для режима как фиксированный эффект и субъекта как случайный эффект. Представлены соотношения средних геометрических и 90% CI для соответствующего представляющего интерес сравнения, т.е. между каждым из составов-прототипов (режимы E и F, IMP должны быть определены в ходе промежуточных обзоров после завершения периодов 2 и 3) и капсулами соединения формулы (I), 50 мг (эталон; режим A).

Результаты

Предварительные данные фармакокинетики приведены в Таблице 43 ниже:

Таблица 43. Предварительные данные для периодов 1 и 2

	А- Эталонная	В-раствор для перорального введения 1	С- раствор для перорального введения 2	D-гранула SDD
N	35	12	12	12
Tmax (ч)	*5 (2,6)	6 (5,7)	5 (5,7)	5 (5,7)
Cmax (нг/мл)	1361 (33)	790 (31)	1082 (46)	1075 (35)
AUC36 (ч*нг/мл)	9452 (30)	5556 (34)	7582 (37)	6691 (41)

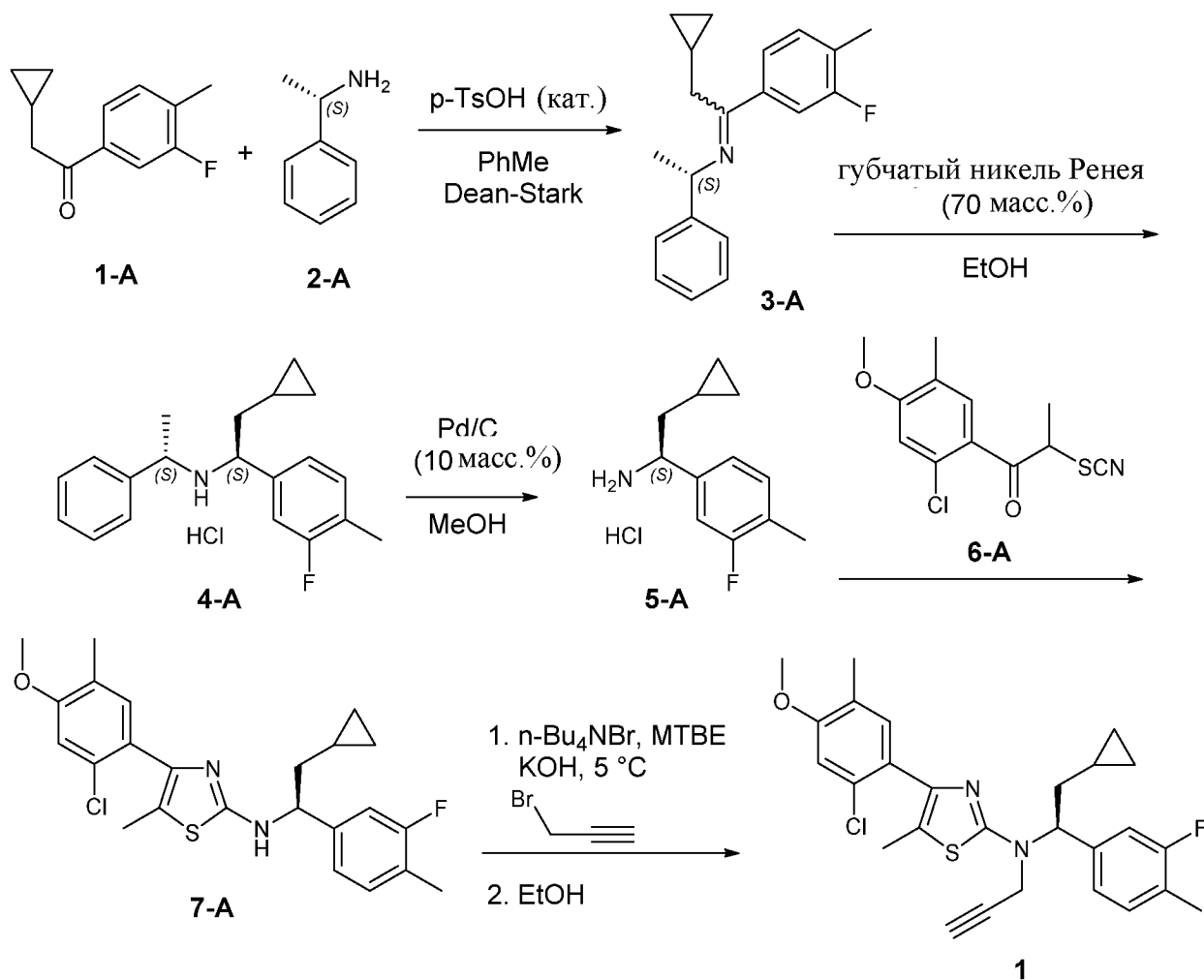
* Среднее геометрическое /CV% для AUC и Cmax, медианное для Tmax

**Пример 15. Кристаллическая форма I свободного основания соединения
Формулы (I)**

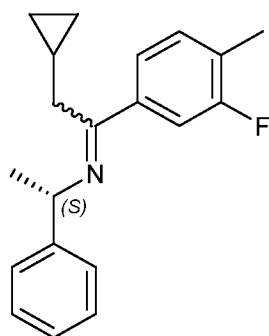
Пример 15А

Схема 1. Получение 4-(2-хлор-4-метокси-5-метилфенил)-N-[(1*S*)-2-циклопропил-1-(3-фтор-4-метилфенил)этил]-5-метил-N-(2-пропин-1-ил)-2-тиазоламина (Соединение Формулы (I), форма I)

Схема 1



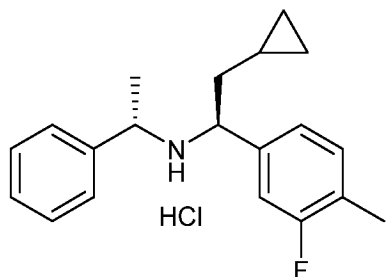
Стадия 1: Получение (S)-2-циклопропил-1-(3-фтор-4-метилфенил)-N-(1-фенилэтил)этан-1-имина (Соединение 3-A)



Соединение 3-A

Смесь 2-циклопропил-1-(3-фтор-4-метилфенил)этан-1-она (1-А, 150,7 кг, 1 экв., в виде раствора 27,6% масс./масс. в толуоле, Пример 15С), (*S*)-(-)-1-фенилэтиламина (2-А, 112,9 кг, 1,19 экв.) и *n*-толуолсульфоновой кислоты (7,4 кг, 0,05 экв.) нагревали с возвратом флегмы при 110 – 120 °С в течение 23 – 25 ч в реакторной установке с конфигурацией Dean-Stark. Растворитель затем удаляли при 125 – 135 °С при атмосферном давлении до прекращения перегонки и добавляли часть толуола (275 кг, 2,24 масс./масс.) с получением суспензии. Суспензию нагревали с возвратом флегмы при 110–120 °С в течение 23–25 ч. Смесь охлаждали до 22 °С и дважды промывали водным раствором NH_4Cl (10%, 301,2 кг, 0,72 экв.) и один раз водным раствором NaHCO_3 (5%, 301,2 кг, 0,23 экв., проверяли pH 8–9). Растворитель удаляли при 125–135 °С и атмосферном давлении до целевого объема 256 л, смесь фильтровали через целит, осадок промывали толуолом (25 кг). Полученную смесь, содержащую соединение 3-А, применяли непосредственно на следующей стадии без выделения. Выход определяли посредством поправки на чистоту LOD и GC-FID образца (208,4 кг, 90,0% с поправкой, 0,89% Соединение 2-А). EI-MS: 294,1 $[\text{M}-\text{H}]^+$, 190,1 $[\text{M}-\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}(\text{CH}_3)]^+$, 105,1 $[\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}(\text{CH}_3)]^+$.

Стадия 2: Получение (*S*)-2-циклопропил-1-(3-фтор-4-метилфенил)-*N*-((*S*)-1-фенилэтил)этан-1-амин гидрохлорида (Соединение 4-А)

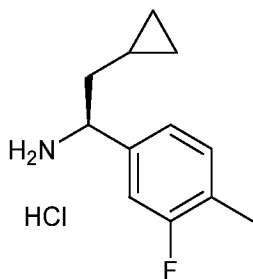


Соединение 4-А

Губчатый никелевый катализатор (144 кг, 0,70 масс./масс., поставляется в виде 50% масс./масс. суспензии в воде) добавляли в реактор гидрирования, оборудованный погружной трубкой, способной удалять материал из верхней части внутри массы, сводя к минимуму количество вводимой воды. Супернатант сливали, добавляли этанол (329,3 кг, 1,58 масс./масс., безводный), суспензию перемешивали и затем оставляли отстаиваться. Этот процесс повторяли еще четыре раза и проверяли супернатант по Карлу-Фишеру (KF) ($\leq 1\%$ H_2O масс./масс.). Соединение 3-А (208,4 кг, 1 экв., в виде 62,6%-ного раствора в толуоле) добавляли к смеси в реакторе гидрирования, и этанол (387,6 кг, 1,86 масс./масс.) использовали для промывки капельной колбы в реактор гидрирования. В реакторе гидрирования давление/сброс давления дважды создавали азотом (2 бара) и дважды водородом (5 бар), затем создавали давление водорода (9,8–10,2 бара), нагревали до 33–37

°C и перемешивали в течение 17–19 часов. В системе трижды сбрасывали давление/нагнетали давление азотом (1 бар), суспензию фильтровали и трижды промывали этанолом (493,8 кг, 2,37 масс./масс.). Добавляли HCl (концентрированную, 83,4 кг, 1,07 экв.) и смесь перемешивали 25–35 мин при 20–24 °C. Смесь концентрировали перегонкой при 78–80 °C и атмосферном давлении для удаления воды с целевым объемом дистиллята 1167 л (5,6 л/кг, соединение 3-А) и проверяли раствор по KF ($\leq 1,5\%$ H₂O масс./масс.). Смесь перемешивали при 48 – 52 °C в течение 55 – 65 мин, затем при 68 – 72 °C в течение 55 – 65 мин, затем охлаждали до 20 – 24 °C со скоростью 12 °C/ч и перемешивали в течение 25 – 35 мин, затем охлаждали до 0–4 °C со скоростью 10 °C/ч и перемешивали 55–65 мин. Суспензию фильтровали, осадок дважды промывали предварительно охлажденным этанолом (329,2 кг, 1,58 масс./масс., 0 °C) и собранное твердое вещество сушили при 40 °C с получением соединения 4-А (156,5 кг, 66,4% без поправки). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm -0,33 - -0,06 (m, 2 H) 0,11 - 0,31 (m, 3 H) 1,57 (d, *J*=6,57 Гц, 3 H) 1,95 (br t, *J*=7,07 Гц, 2 H) 2,26 (d, *J*=1,26 Гц, 3 H) 3,68 (br d, *J*=7,83 Гц, 1 H) 3,92 (br t, *J*=6,44 Гц, 1 H) 6,98 (dd, *J*=7,71, 1,14 Гц, 1 H) 7,28 - 7,36 (m, 2 H) 7,37 - 7,50 (m, 5 H). ESI-MS: 298,2 *m/z* [M+H]⁺.

Стадия 3: Получение (*S*)-2-циклопропил-1-(3-фтор-4-метилфенил)этан-1-амин гидрохлорида (Соединение 5-А)

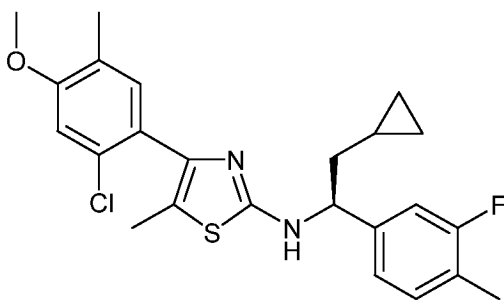


Соединение 5-А

Соединение 4-А (156,5 кг, 1,00 экв.) и Pd/C (7,8 кг, 10% Pd на подложке) добавляли в инертный реактор гидрирования. Затем давление в реакторе дважды повышали/сбрасывали с помощью азота (2 бар) и затем добавляли метанол (494,5 кг, 3,16 масс./масс.). В реакторе сбрасывали/нагнетали давление три раза азотом (2 бар), затем три раза водородом (5 бар), нагнетали водород (9,8–10,2 бар), нагревали до 58–62 °C и перемешивали в течение 7–9 часов. Реакционную смесь охлаждали до 20 – 24 °C. Давление в реакторе сбрасывали/нагнетали три раза азотом (1 бар), суспензию фильтровали и трижды промывали метанолом (492,9 кг, 3,15 масс./масс.). Раствор концентрировали при 63–67 °C и атмосферном давлении до целевого объема дистиллята 1408 л (9,0 л/кг соединения 4-А). Добавляли *n*-гептан (1173,8 кг, 7,5 масс./масс.) и смесь кипятили с обратным холодильником при 65–80°C и атмосферном давлении в конфигурации Dean-Stark для

удаления метанола. Суспензию охлаждали до 31-35°C и фильтровали, осадок промывали *n*-гептаном (147,1 кг, 0,94 масс./масс.) и твердое вещество сушили при 40 °C (101,0 кг, 93,8% без поправки, 99,2% *ee*). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm -0,12 - 0,14 (m, 2 H) 0,26 - 0,42 (m, 2 H) 0,44 - 0,55 (m, 1 H) 1,70 - 1,83 (m, 2 H) 2,23 (d, *J*=1,52 Гц, 3 H) 4,24 (t, *J*=7,33 Гц, 1 H) 7,22 - 7,29 (m, 1 H) 7,29 - 7,36 (m, 1 H) 7,40 (dd, *J*=10,99, 1,39 Гц, 1 H). ESI-MS: 194,2 [M+H]⁺, 177,0 [M-NH₂]⁺.

Стадия 4: Получение (*S*)-4-(2-хлор-4-метокси-5-метилфенил)-*N*-(2-циклопропил-1-(3-фтор-4-метилфенил)этил)-5-метилтиазол-2-амин (Соединение 7-А)

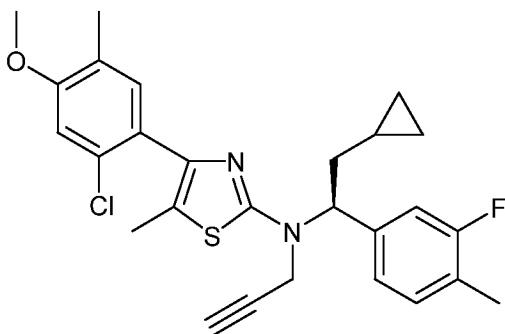


Соединение 7-А

Смесь *n*-гептана (146 кг), воды (142 кг), соединения 5-А (57,4 кг) и водного гидроксида натрия (30% масс./масс., 41,0 кг) перемешивали вместе. Слои разделяли и удаляли водный слой. Органический слой промывали водой (170 кг) и слои разделяли. Органический слой откладывали, используя *n*-гептан (40 кг) для промывки и *n*-гептан (145 кг) и 1-(2-хлор-4-метокси-5-метилфенил)-2-тиоцианатопропан-1-он (6-А, 66,1 кг) добавляли в реактор и нагревали до 85°C. Предварительно отложенный органический слой, содержащий свободное основание Соединения 5-А, добавляли при 84-85°C в реактор и промывали *n*-гептаном (20 кг). Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при 83°C. Затем растворитель заменяли на метанол путем четырех последовательных добавлений/вакуумной перегонки метанола (180 кг) при 55 °C с целевым объемом, составляющим 287 л, оставшимся в реакторе. Суспензию охлаждали до 5 °C и добавляли воду (570 кг) в течение 4 ч при температуре 5–10 °C, при этом первые 60 кг добавляли очень медленно. Суспензию выдерживали 2 ч при °C, затем выделяли фильтрованием и промывали смесью метанол/вода (91/115 кг), а затем смесью метанол/вода (134/57 кг). Твердое вещество желтого цвета сушили при 25°C и 1 мбар в течение 17 часов, затем при 40°C и 1 мбар в течение 22 часов с получением соединения 7-А (97,4 кг, выход 87,5%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm -0,01 - 0,14 (m, 2 H) 0,29 - 0,42 (m, 2 H) 0,61 - 0,73 (m, 1 H) 1,47 (dt, *J*=13,83, 6,85 Гц, 1 H) 1,76 (dt, *J*=13,89, 7,20 Гц, 1 H) 2,00 (s, 3 H) 2,11 (s, 3 H) 2,19 (d, *J*=1,01 Гц, 3 H) 3,82 (s, 3 H) 4,54 (q, *J*=7,58 Гц, 1 H) 7,00 (s, 1 H) 7,06 (d, *J*=0,76 Гц, 1 H)

7,08 - 7,14 (m, 2 H) 7,18 - 7,23 (m, 1 H) 7,89 (d, $J=8,08$ Гц, 1 H). ESI-MS: 445,3 m/z $[M+H]^+$.

Стадия 5: Получение 4-(2-хлор-4-метокси-5-метилфенил)-N-[(1S)-2-циклопропил-1-(3-фтор-4-метилфенил)этил]-5-метил-N-(2-пропин-1-ил)-2-тиазоламина (Соединение Формулы (I))



Соединение Формулы (I)

Смесь МТВЕ (279 кг), тетра-н-бутиламмония бромида (10,5 кг) и соединения 7-А (95,4 кг) нагревали при внешней температуре 60°C в течение 30 мин и затем охлаждали до 0°C. Водный гидроксид калия (52,4 % масс./масс., 364 кг) и пропаргилбромид (39,4 кг в виде 80 % масс./масс. раствора в толуоле, 1,19 экв.) добавляли при 0–5 °С и двухфазную смесь выдерживали 14,5 ч при 4 – 6 °С при интенсивном перемешивании. Затем добавляли воду (191 кг) и сливали водный слой. Органический слой дважды промывали водой (382 кг) и один раз водным раствором уксусной кислоты (5,26% масс./масс., 190 кг) при 20°C. Смесь полировали фильтрованием, промывали этанолом (11 кг), а затем растворитель заменяли на этанол путем 3-кратного добавления/вакуумной перегонки этанола (300 кг) при 25-30 °С для первого цикла, а затем 35 – 40 °С при целевом объеме каждого цикла, равном 250 л, остающемуся в реакторе. Добавляли этанол (164 кг) и смесь нагревали при температуре 60°C внешне в течение 0,5 ч, затем охлаждали до 25°C в течение 1 ч и вносили заправку аутентичного соединения формулы (I) (0,340 кг), которое можно получить, как описано. ниже в примере 15В. Суспензию выдерживали в течение 5 ч, охлаждали до 0°C в течение 2 ч, выдерживали 12 ч, фильтровали и дважды промывали предварительно охлажденным до 0°C этанолом (24 кг каждого). Твердое вещество белого цвета сушили при 40°C и 1 мбар в течение 19 часов с получением 80,15 кг соединения формулы (I), форма I (выход 77,2%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 0,14 (qt, $J=8,59$, 4,42 Гц, 2 H) 0,29 - 0,48 (m, 2 H) 0,61 - 0,82 (m, 1 H) 1,89 (dt, $J=14,08$, 6,98 Гц, 1 H), 2,07 (br d, $J=7,83$ Гц, 1 H) 2,10 (s, 3 H) 2,14 (s, 3 H) 2,20 (d, $J=1,01$ Гц, 3 H) 3,11 (t, $J=2,27$ Гц, 1 H) 3,83 (s, 3 H) 3,94 - 4,22 (m, 2 H) 5,26 (t, $J=7,58$ Гц, 1 H) 7,05 (s, 1 H) 7,10 - 7,36 (m, 4 H). ESI-MS: 483,2 m/z $[M+H]^+$.

Кристалличность кристаллического соединения формулы (I) в виде свободного основания подтверждали XRPD (фиг. 25, Таблица 44) и дополнительно подтверждали DSC

(фиг. 26), что указывает на то, что кристаллическое соединение начинает плавиться приблизительно при 84,4 °C (71,9 Дж/г). TGA кристаллического свободного основания показала приблизительно 0,6% потери массы из-за растворителя/H₂O.

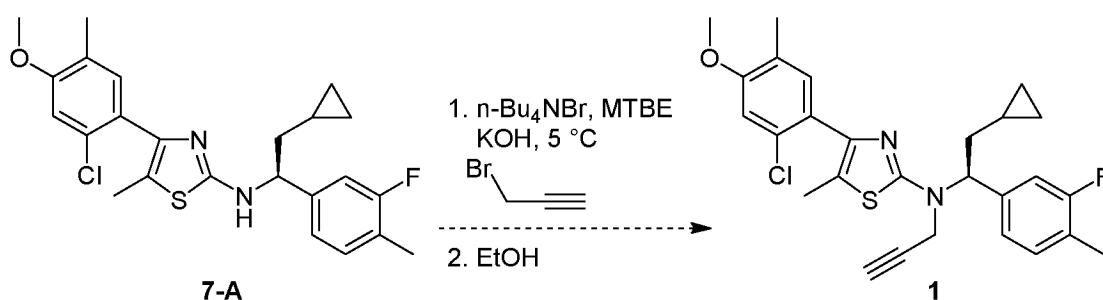
Таблица 44. Данные пиков XRPD для соединения формулы (I) в кристаллической форме I свободного основания

2-Тета (°)	Высота (cps)
5,901(15)	1221(101)
10,367(11)	1280(103)
11,762(13)	1377(107)
12,582(11)	1591(115)
13,802(2)	7326(247)
14,1541(16)	20179(410)
15,173(14)	449(61)
15,854(7)	2906(156)
16,746(5)	5113(206)
18,366(7)	1171(99)
19,586(2)	27789(481)
20,100(4)	10759(299)
20,794(4)	5441(213)
21,730(5)	7125(244)
22,239(7)	10370(294)
23,056(11)	3482(170)
23,714(7)	2300(138)
24,115(7)	8402(265)
25,666(4)	26173(467)
26,296(6)	1505(112)
26,752(4)	9919(288)
27,264(7)	1016(92)
27,874(7)	2092(132)
28,623(3)	10560(297)
29,546(6)	5811(220)
30,025(3)	2248(137)
30,737(10)	1333(105)

2-Тета (°)	Высота (cps)
31,017(19)	1406(108)
31,588(10)	2292(138)
31,809(8)	2212(136)
32,126(13)	593(70)
33,200(16)	839(84)
33,613(13)	2996(158)
33,914(13)	1156(98)
34,276(16)	1008(92)
34,564(12)	1056(94)
35,397(18)	816(82)
36,073(10)	1928(127)
36,67(3)	562(68)
37,347(9)	1553(114)
37,776(12)	1573(114)
39,070(7)	1890(125)
39,743(15)	1042(93)
40,643(9)	2808(153)
41,106(8)	1107(96)
41,984(11)	2686(150)
42,376(16)	986(91)
42,901(16)	492(64)
43,543(10)	4744(199)
44,419(16)	2810(153)

Пример 15В

Получение 4-(2-хлор-4-метокси-5-метилфенил)-N-[(1*S*)-2-циклопропил-1-(3-фтор-4-метилфенил)этил]-5-метил-N-(2-пропин-1-ил)-2-тиазоламина (Соединение Формулы (I), партия затравки)

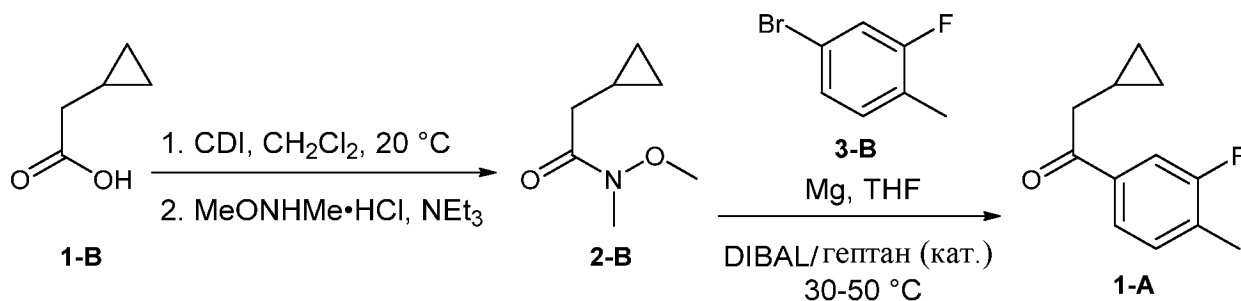


Смесь МТВЕ, *тетра*-*н*-бутиламмония бромид и соединения 7-А, охлажденную до 0 °С, обрабатывали водным раствором гидроксида калия и пропаргилбромидом, поддерживая температуру 0–5 °С. Полученную двухфазную смесь выдерживали 23 ч при 4–6 °С. Затем добавляли воду и МТВЕ и сливали водный слой. Органический слой дважды промывали водой и один раз водным раствором уксусной кислоты при 20°С. Добавляли этанол, а затем растворитель заменяли на этанол путем 3-кратного добавления/вакуумной перегонки этанола при 35–40 °С с целевым объемом каждого цикла, остающимся в сосуде, за исключением третьего цикла, когда смесь концентрировали досуха. В сосуд добавляли этанол и смесь нагревали при температуре 60°С внешне в течение 0,5 ч, затем охлаждали до 20°С за 1 ч и выдерживали в течение 18 ч с получением суспензии. Суспензию охлаждали до 0°С, выдерживали 6 ч, фильтровали и дважды промывали этанолом, предварительно охлажденным до 0°С, с получением твердого вещества. Твердое вещество сушили при 40°С в вакууме с получением соединения формулы (I).

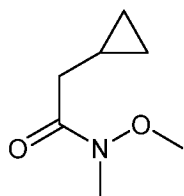
Пример 15С

Схема 2: Получение 2-циклопропил-1-(3-фтор-4-метилфенил)этан-1-она (Соединение 1-А)

Схема 2



Стадия 1: Получение 2-циклопропил-*N*-метокси-*N*-метилацетамида (Соединение 2-В)

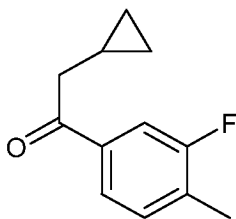


Соединение 2-В

Суспензию 1,1'-карбонилдиимидазола (152,6 кг, 1,01 экв.) в DCM (682 кг, 513 л, 7,3 масс./масс. по отношению к 2-циклопропилуксусной кислоте) обрабатывали раствором 2-циклопропилуксусной кислоты (1-В, 93,6 кг, 1 экв.) в DCM (248 кг, 186 л, 2,65 масс./масс.) в течение по меньшей мере 1 ч, поддерживая температуру ≤ 25 °С и компенсируя

значительное вскипание. Полученную смесь перемешивали в течение 15 мин при 22°C, а затем порциями добавляли *N,O*-диметилгидроксиламин•HCl (93,3 кг, 1,03 экв.), поддерживая температуру ≤ 30 °C. Затем к перемешиваемой смеси добавляли триэтиламин (46,4 кг, 0,49 экв.) при 20-25°C. Полученную смесь перемешивали при 22°C по меньшей мере 1 часа. Смесь промывали один раз раствором KHSO₄ (0,24 М, 357,1 кг, 0,09 экв.), один раз раствором KHSO₄ (0,40 М, 365,4 кг, 0,15 экв.), один раз раствором KHSO₄ (0,80 М, 384,5 кг, 0,30 экв.) и один раз раствором NaHCO₃ (0,60 М, 393,1 кг, 0,24 экв.). Остаточный DCM удаляли с помощью трех приемов THF (166,6 кг, 1,78 масс./масс.) и вакуумной перегонки (50-60°C, до минимального объема/до остановки перегонки). Добавляли THF (333,2 кг, 3,56 масс./масс.) и определяли выход посредством поправки на чистоту LOD и GC-FID образца (131,5 кг, 98,2% с поправкой). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ : -0,01 – 0,03 (m, 2H) 0,32 – 0,36 (m, 2H) 0,81 – 0,90 (br m, 1H) 2,18 (d, *J*=6,80 Гц, 2H) 2,97 (s, 3 H) 3,53 (s, 3H). ESI-MS: 144,0 [M+H]⁺.

Стадия 2: Получение 2-циклопропил-1-(3-фтор-4-метилфенил)этан-1-она (Соединение 1-А)



Соединение 1-А

Mg (стружка, 28,6 кг, 1,37 экв.) суспендировали THF (244,7 кг, 2,0 масс./масс.) и DIBAL-H (1 М в *n*-гептане, 18,9 кг, 0,03 экв.) добавляли по каплям при 30 °C. Полученную смесь перемешивали при 30 °C в течение по меньшей мере 10 мин и затем 4-bromo-2-фтор-1-метилбензол (3-В, чистый, 21,1 кг, 0,13 экв.) добавляли за по меньшей мере 30 мин при 30 – 50 °C. Затем смесь нагревали с раствором 4-бром-2-фтор-1-метилбензола (3-В, 191,6 кг, 1,18 экв.) в THF (414,5 кг, 3,37 масс./масс.) при 30 – 50 °C за 3 ч или менее. Смесь перемешивали при 30 °C в течение по меньшей мере 1 ч. Затем смесь нагревали с 2-циклопропил-*N*-метокси-*N*-метилацетамидом (2-В, 123,0 кг, 1 экв., 25,9% масс./масс. раствор в THF) за по меньшей мере 1 ч при 15 – 25 °C. Полученную смесь перемешивали при 20 – 25 °C в течение по меньшей мере 1 ч. Полученную смесь затем обрабатывали водным раствором HCl (3 М, 10,3% масс./масс., 668,9 кг, 2,24 экв.) при 10 - 25 °C и полученную смесь перемешивали по меньшей мере 2 ч (проверяли pH 3,0 – 3,5). Слои разделяли и водный слой объединяли с гептаном (290,3 кг, 2,36 масс./масс.). Слои разделяли и органический слой промывали один раз раствором NaHCO₃ (0,63 М, 211,6 кг, 0,15 экв.) и

один раз раствором NaCl (2,57 М, 213,0 кг, 0,55 экв.). Остаточные растворители удаляли посредством вакуумной дистилляции при 58 - 62 °С до прекращения дистилляции и затем однократной дистилляцией толуола (275,5 кг, 2,24 масс./масс.) при 107 – 117 °С до прекращения дистилляции. Толуол (275,5 кг, 2,24 масс./масс.) добавляли и выход определяли посредством поправки на чистоту LOD и GC-FID образца (150,7 кг, 91,3% с поправкой). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,07 - 0,21 (m, 2 H) 0,40 - 0,54 (m, 2 H) 1,02 (ttt, *J*=8,16, 8,16, 6,68, 6,68, 4,86, 4,86 Гц, 1 H) 2,30 (d, *J*=1,77 Гц, 3 H) 2,91 (d, *J*=6,57 Гц, 2 H) 7,44 (t, *J*=7,83 Гц, 1 H) 7,57 - 7,78 (m, 2 H). ESI-MS: 193,1 [M+H]⁺.

Пример 16. Форма 1 кристаллической соли тозилата соединения формулы (I)

Приблизительно 20 мг соединения формулы (I) взвешивали во флаконе. С помощью поршневой пипетки во флакон добавляли 250 мкл растворителя (IPA) вместе с мешалкой. Флакон помещали в алюминиевый блок на смесителе Reacti-Therm и нагревали до 60 °С в течение ~1 часа. Во флакон добавляли молярный эквивалент пара-толуолсульфоновой кислоты (20 мкл 2М раствора в воде) и перемешивали. Образец медленно охлаждали до комнатной температуры вместе с мягким газообразным азотом для испарения. Осадок собирали, оставляли сушиться на ночь, а затем анализировали с помощью XRPD, DSC и TGA.

Кристалличность кристаллической формы I тозилата подтверждали XRPD (фиг. 27, Таблица 45) и дополнительно подтверждали DSC (фиг. 28), что указывает на то, что кристаллическое соединение начинает плавиться приблизительно при 156 °С (22,2 Дж/г). TGA кристаллического соединения представлена на фиг. 28 и показала приблизительно 0,5% потери массы из-за растворителя/H₂O.

Таблица 45. Данные пиков XRPD для кристаллической формы I тозилата соединения формулы (I)

2-Тета (°)	Высота (cps)
8,112(9)	957(89)
9,124(2)	12296(320)
9,471(2)	4519(194)
10,525(3)	8507(266)
11,316(3)	10211(292)
13,182(5)	6158(227)
13,494(6)	1598(115)
14,249(9)	2197(135)

2-Тета (°)	Высота (cps)
15,208(9)	1746(121)
15,711(7)	1437(109)
16,252(5)	5723(218)
16,692(3)	3848(179)
17,540(4)	1578(115)
19,031(6)	6774(238)
19,265(4)	6491(233)
19,499(10)	3152(162)
20,401(3)	8581(267)
20,656(4)	3040(159)
21,142(3)	11498(310)
21,703(6)	4979(204)
21,870(11)	5331(211)
22,277(5)	3701(176)
22,769(3)	10159(291)
23,297(3)	14954(353)
23,532(4)	3597(173)
23,810(3)	9590(283)
24,73(2)	2325(139)
25,47(4)	1704(119)
26,087(5)	2413(142)
26,71(3)	422(59)
27,210(6)	1648(117)
27,593(5)	2825(153)
28,472(4)	6417(231)
29,51(3)	1423(109)
29,98(3)	849(84)
30,63(6)	1262(103)
30,77(3)	1121(97)
31,577(3)	5563(215)
32,74(4)	874(85)
33,73(4)	1111(96)
34,415(13)	2054(131)

2-Тета (°)	Высота (cps)
34,799(11)	706(77)
35,139(15)	1320(105)
35,682(16)	1028(93)
38,39(4)	751(79)
39,743(17)	1790(122)
40,219(16)	762(80)
41,23(3)	925(88)
43,16(3)	1540(113)
44,288(12)	1142(98)

Пример 17. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование для оценки безопасности и эффективности соединения формулы (I) у взрослых субъектов с классической врожденной гиперплазией надпочечников с последующим открытым лечением

(I) Цели

- Оценить эффективность кринецерфонта (100 мг два раза в день [т.е. два раза в день] в пересчете на свободное основание) по сравнению с плацебо в снижении суточной дозы глюкокортикоидов при сохранении контроля андрогенов надпочечников.
 - Оценить эффективность кринецерфонта по сравнению с плацебо в снижении уровня стероидов в надпочечниках после начального 4-недельного периода лечения.
 - Оценить влияние кринецерфонта по сравнению с плацебо на клинические конечные точки, связанные с супрафизиологическими дозами глюкокортикоидов.
 - Оценить концентрацию кринецерфонта и его метаболитов в плазме крови.
 - Оценить безопасность и переносимость кринецерфонта.
- Оценить альтернативный режим дозирования кринецерфонта у субъектов, не снизивших дозу глюкокортикоидов к 12-му месяцу.

(II) Методология

Это рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование фазы 3 для оценки эффективности, безопасности и переносимости кринецерфонта по сравнению с плацебо, вводимого два раза в день во время завтрака и ужина (дозы разделены приблизительно на 12 часов) в течение 24 недель у приблизительно 165 взрослых пациентов с классической САН из-за дефицита 21-гидроксилазы. Подходящих субъектов случайным

образом распределяли в соотношении 2:1 (активное вещество:плацебо) на 2 группы лечения: кринецерфонт, 100 мг два раза в день или плацебо. После 24-недельного периода рандомизированного лечения следовал 6-месячный период открытого лечения, в течение которого все субъекты получали кринецерфонт в дозе 100 мг два раза в день. На 12-м месяце субъектов, не снизивших дозу глюкокортикоидов до ≤ 11 мг/м²/день, повторно рандомизировали (2:1) для приема 50 мг каждое утро (qAM) и 150 мг каждый вечер (qPM), или они продолжали принимать по 100 мг два раза в сутки вслепую. Субъекты, снизившие дозу глюкокортикоидов до ≤ 11 мг/м²/день, продолжали получать по 100 мг два раза в сутки открытым способом. Заключительный визит исследования проводили приблизительно через 4 недели после визита через 18 месяцев.

(А) Период скрининга (Недели -4 до День -1)

Все субъекты должны предоставить подписанное и засвидетельствованное информированное согласие до проведения любых процедур, связанных с исследованием. Субъекты проходили скрининг на срок до 4 недель (от недели -4 до дня -1) для определения права на участие. Во время периода скрининга назначен второй визит (по желанию на дому) для сбора образца крови (для измерения уровня гормонов). Субъекты должны находиться на супрафизиологическом режиме глюкокортикоидов, определяемом как > 14 мг/м²/день в эквивалентной дозе гидрокортизона с поправкой на площадь поверхности тела (BSA), которая была стабильной по меньшей мере в течение 1 месяца до скрининга. Режим глюкокортикоидов должен быть оптимизирован лечащим врачом для достижения контроля над уровнями андрогенов в надпочечниках и минимизации дозы глюкокортикоидов в той степени, в какой это соответствует индивидуальным медицинским потребностям пациента и целям лечения.

Повторный скрининг разрешен, если субъект не соответствует всем требованиям приемлемости и возвращается для повторного скрининга. Субъект, дважды не прошедший скрининг, не может пройти повторный скрининг без предварительного разрешения.

(В) Рандомизированный, двойной слепой, плацебо-контролируемый период лечения (с 1-го дня до 24-й недели)

(а) 4-недельный стабильный период глюкокортикоидов (с 1-го дня по 4-ю неделю)

В течение первых 4 недель исследования субъекты поддерживали стабильный режим приема глюкокортикоидов, за исключением рекомендаций по больничным дням (*например*, на основании указаний исследователя или лечащего врача).

В день 1 (исходный уровень) субъекты собирали образец мочи (все выделения с

полночи накануне визита в рамках исследования до первого утреннего мочеиспускания после пробуждения в течение дня) утром дома и приносили его в место измерения уровней андрогенных метаболитов. Они брали свою утреннюю дозу глюкокортикоидов и приносили ее с собой в исследовательский центр, чтобы можно было получить образец крови до приема утренней дозы глюкокортикоидов, затем субъекты принимали свою утреннюю дозу глюкокортикоидов в исследовательском центре, и приблизительно через 2 часа после введения дозы у них брали еще один образец крови, чтобы установить исходные уровни гормонов до и после приема глюкокортикоидов. Субъекты должны голодать накануне вечером, чтобы можно было провести анализы крови натощак и пероральный тест на толерантность к глюкозе, но им следует рекомендовать пить воду, чтобы избежать любого гиповолемического статуса.

Субъектов рандомизировали в День 1 в соотношении 2:1 (активное вещество:плацебо). Рандомизация будет стратифицирована по общей суточной дозе глюкокортикоидов, типу глюкокортикоидов и полу. Начиная с 1-го дня (исходный уровень), субъект получает исследуемое лекарственное вещество или плацебо в форме одной или нескольких капсул дома вместе с ужином, после этого субъект получает капсулу (капсулы) два раза в день во время завтрака и ужина (дозы разделены приблизительно на 12 часов).

(b) 8-недельный период снижения содержания глюкокортикоидов (от недели 4 до недели 12)

В течение этого периода субъекты снижали дозу глюкокортикоидов (в 4 или менее шагов) с целью достижения целевой дозы от 8 до 10 мг/м²/день (эквиваленты гидрокортизона с поправкой на площадь поверхности тела (BSA)) к неделе 12, за исключением случаев, когда у субъекта есть какие-либо признаки или симптомы, указывающие на клинически значимую недостаточность глюкокортикоидов или неприемлемые симптомы гиперандрогении.

При посещении на 4-й неделе выполняли ту же процедуру, что и в первый день, для получения более подробной оценки андрогенного статуса со сбором образца мочи дома и забором образцов крови до и приблизительно через 2 часа после приема утренней дозы глюкокортикоидов и капсулы (капсул) в месте исследования. Во время этого визита исследователь инструктирует субъекта о первом этапе снижения дозы глюкокортикоидов и договаривается о том, чтобы связаться с субъектом по телефону в течение недели после исследовательского визита, чтобы оценить, как субъект переносит снижение дозы глюкокортикоидов. Во время последующего телефонного контакта, если исследователь

считает, что необходима клиническая оценка и/или лабораторные анализы, они могут быть выполнены в виде незапланированного визита.

Субъекты будут иметь визиты исследования на неделе 6 (необязательно дома), 9 (необязательно дома) и 12 для оценок исследования, включая сбор образцов крови для оценки уровня гормонов и плановых оценок безопасности.

При посещении на 6-й неделе исследователь инструктирует субъекта о втором этапе снижения дозы глюкокортикоидов и договаривается о том, чтобы связаться с субъектом по телефону в течение недели после исследовательского визита, чтобы оценить, как субъект переносит снижение дозы глюкокортикоидов. Исследователь связывается с субъектом приблизительно на 8 неделе, чтобы сообщить о третьем этапе снижения дозы глюкокортикоидов (если применимо).

Во время визита исследования на 9-й неделе исследователь оценивает, переносит ли субъект третье снижение дозы глюкокортикоидов. Исследователь связывается с субъектом примерно на 10-й неделе, чтобы сообщить о четвертом этапе снижения дозы глюкокортикоидов (если применимо).

Если у субъекта возникают какие-либо из следующих признаков или симптомов в любое время в процессе снижения дозы глюкокортикоидов, дозу глюкокортикоидов НЕ следует снижать дальше, а следует вернуться к предыдущей переносимой дозе. Однако перед прекращением снижения дозы глюкокортикоидов из-за симптомов или признаков ортостатической гипотензии следует оптимизировать объемный статус (*например*, с помощью дополнительной пищевой соли, солевых таблеток, внутривенного физиологического раствора).

- Необъяснимая гипонатриемия (сывороточный натрий <135 ммоль/л)
- Ортостатическая гипотензия со снижением систолического кровяного давления > 20 мм рт. ст. или диастолического кровяного давления > 10 мм рт. ст. после стояния (из положения сидя) приблизительно через 2 минуты или выраженные симптомы головокружения или предобморочного состояния при стоянии
- Сильная тошнота, отвращение к еде, рвота
- Неприемлемые симптомы гиперандрогении (*например*, гирсутизм, акне, аменорея)

Снижение дозы глюкокортикоидов в течение недель с 4 по 12 должно продолжаться, даже если уровни андростендиона временно увеличиваются, при условии, что повышение является бессимптомным и хорошо переносится субъектом.

При посещении на 12-й неделе, на основании анализа уровня гормонов субъекта, собранного до этого визита, а также на основе клинической оценки, исследователь

определяет соответствующую дозу глюкокортикоидов для продолжения после 12-й недели (сниженная доза, если она хорошо переносится, или предшествующая [более высокая] доза) для достижения адекватного контроля уровней андрогенов (т.е. андростендион $\leq 120\%$ от исходного уровня субъекта или $\leq$ верхнего предела нормы [ULN] для возраста и пола).

(с) 12-недельный период оптимизации глюкокортикоидов (с 12-й по 24-ю неделю)

Субъекты продолжали прием глюкокортикоидов в соответствии с указаниями исследователя на 12-й неделе и возвращались в исследовательский центр на 16-й неделе (дополнительно дома), на 20-й неделе (дополнительно дома) и на 24-й неделе в течение периода оптимизации глюкокортикоидов. Во время этих визитов исследователь просматривает лабораторные результаты предыдущего исследовательского визита и определяет, требует ли корректировка режима глюкокортикоидов для достижения адекватного контроля уровней андрогенов (т. е. андростендион $\leq 120\%$ от исходного уровня субъекта или $\leq$ ULN для возраста и пола).

Во время визита на 24-й неделе субъекты следовали той же процедуре, что и в первый день, для дополнительных оценок андрогенов со сбором образца мочи дома и сбором образцов крови до и приблизительно через 2 часа после приема утренней дозы глюкокортикоида и исследуемого лекарственного средства в исследовательском центре. Субъекты должны голодать накануне вечером, но им следует рекомендовать пить воду, чтобы избежать любого гиповолемического статуса, и проводили тест на толерантность к глюкозе (с исследуемым лекарственным средством, принимаемым с нагрузкой глюкозой, а не с едой).

(С) Период открытого лечения (с 24-й недели до 12-го месяца)

Для целей настоящего исследования месяцы определяются как 4-недельные интервалы.

Начиная с вечера визита на 24-й неделе (после того, как все оценки на 24-й неделе были выполнены), все субъекты получали капсулу (капсулы), содержащие активное исследуемое лекарственное средство (кринецерфонт) по 100 мг два раза в день во время завтрака и ужина. Субъекты должны продолжать прием глюкокортикоидов, указанный исследователем, на 24-й неделе. Субъекты и исследователи остаются вслепую относительно распределения субъектов по группам лечения после двойного слепого периода.

(а) 1-месячный стабильный период глюкокортикоидов (от недели 24 до месяца 7)

В течение первого месяца открытого лечения кринецерфентом субъекты должны поддерживать стабильный режим приема глюкокортикоидов (за исключением рекомендаций по больничным дням).

(b) 3-месячный период снижения глюкокортикоидов (с 7 по 10 месяц)

На 7-м месяце (необязательно дома), 8-м и 9-м (необязательно дома) дозы глюкокортикоидов будут снижаться у тех субъектов, у которых доза глюкокортикоидов все еще превышает 11 мг/м²/день на 7-м месяце (если нет данных по беспокойству относительно недостаточности глюкокортикоидов) с целью достижения целевой физиологической дозы 8–10 мг/м²/день к 10 месяцу. Дозу глюкокортикоидов следует снижать приблизительно на 10–20 % за визит (месяцы 7, 8 и 9), пока уровни андростендиона находятся в пределах контроля (т. е. андростендион $\leq 120\%$ от исходного уровня субъекта или $\leq$ ВГН для возраста и пола) и субъект не испытывает никаких признаков или симптомов, указывающих на клинически значимую недостаточность глюкокортикоидов или неприемлемые симптомы гиперандрогении. Снижение дозы глюкокортикоидов не потребует снижения дозы ниже 8 мг/м²/день в эквиваленте гидрокортизона.

После каждого этапа снижения дозы глюкокортикоидов в центре следует связаться с субъектом по телефону (в течение недели), чтобы оценить, как субъект переносит снижение дозы глюкокортикоидов. Субъекты будут иметь визиты исследования на 8, 9 и 10 месяце для оценки исследования, включая сбор образцов крови для определения уровня гормонов.

(с) 2-месячный период поддерживающей терапии глюкокортикоидами (с 10 по 12 месяц)

Субъекты возвращаются на место исследования через 10 и 12 месяцев для оценки исследования, как указано в Графике оценок. В этот период целью должно быть поддержание стабильных доз глюкокортикоидов, однако, доза может быть скорректирована в соответствии со стандартом лечения (*например*, для достижения контроля уровней андрогенов, соответствующего целям лечения для каждого субъекта).

При посещении на момент месяца 12 субъекты проходят дополнительные оценки андрогенов со сбором образца мочи дома и забором образца крови до и приблизительно через 2 часа после приема утреннего глюкокортикоида и исследуемого лекарственного средства в исследовательском центре. Субъекты должны голодать накануне вечером (субъекты должны пить воду, чтобы избежать любого гиповолемического статуса).

Проводится тест на толерантность к глюкозе (с капсулой (капсулами), принимаемой с нагрузкой глюкозой, а не с едой) во время визита через 12 месяцев.

(D) Открытое или двойное слепое активно-контролируемое лечение (с 12 по 18 месяц)

(а) 6-месячный период поддерживающей терапии глюкокортикоидами (с 12-го по 18-й месяц) для субъектов с дозой глюкокортикоидов на 12-м месяце ≤ 11 мг/м²/день

Субъекты с дозой глюкокортикоидов ≤ 11 мг/м²/день на 12-м месяце будут продолжать принимать исследуемое активное лекарственное средство в дозе 100 мг два раза в день до 18-го месяца с визитами в рамках исследования на 14-м, 16-м и 18-м месяцах. Целью в течение этого периода является поддержание стабильных доз глюкокортикоидов, в то время как уровни андростендиона находятся в пределах контроля (т. е. андростендион $\leq 120\%$ от исходного уровня субъекта или $\leq$ ULN для возраста и пола), хотя доза может быть скорректирована в соответствии со стандартом лечения.

Во время визита через 18 месяцев субъекты будут проходить дополнительные оценки андрогенов со сбором образца мочи дома и забором образца крови до и приблизительно через 2 часа после приема утреннего глюкокортикоида и введения капсулы (капсул) в исследовательском центре. Субъекты должны голодать накануне вечером (субъекты должны пить воду, чтобы избежать любого гиповолемического статуса).

(E) Последующий период (19-й месяц)

Последний визит после лечения проводится через 19 месяцев, через 1 месяц после того, как субъекты введут последнюю дозу капсулы (капсул).

(F) Оценка исследования и схема визитов в ходе исследования

Эффективность, безопасность и фармакокинетика будут оцениваться в запланированное время на протяжении всего исследования. Насколько это возможно, все визиты в рамках исследования (включая исходный визит и последующие визиты) должны происходить приблизительно в одно и то же время утром, чтобы стандартизировать время суток для оценки эффективности, безопасности и воздействия лекарственного средства.

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании все визиты в течение периода стабильного уровня глюкокортикоидов и периода снижения уровня глюкокортикоидов имеют окно посещений ± 5 дней, а все визиты в период оптимизации глюкокортикоидов имеют окно посещений ± 5 дней. В период открытого лечения для посещений с 7 по 10 месяц окно посещений составляет ± 5 дней, а для посещений с 12 по 19

месяц окно посещений составляет ± 7 дней. Если режим приема глюкокортикоидов у субъекта корректируется в соответствии с рекомендациями по больничному листу, субъект должен возобновить режим дозирования глюкокортикоидов по меньшей мере за 3 дня до следующей плановой оценки уровня гормонов, и это 3-дневное окно заменяет все другие окна посещений. Независимый совет по мониторингу данных и безопасности (DSMB) будет периодически проверять текущие данные о клинической безопасности, чтобы обеспечить безопасность и благополучие субъектов исследования.

(III) Исследуемая популяция

Приблизительно 165 субъектов женского и мужского пола в возрасте по меньшей мере 18 лет с документально подтвержденным медицинским диагнозом классической САН из-за дефицита 21-гидроксилазы включены в это исследование.

Для участия в этом исследовании испытуемые должны соответствовать следующим критериям:

1. Субъекты должны предоставить письменное информированное согласие.
2. Быть мужчиной или женщиной в возрасте по меньшей мере 18 лет.
3. Иметь подтвержденный с медицинской точки зрения диагноз классической недостаточности 21-гидроксилазы САН на основании стандартных принятых с медицинской точки зрения критериев, таких как повышенный уровень 17-ОНР, подтвержденный генотип CYP21A2, положительный результат скрининга новорожденных с подтверждающим тестированием второго уровня или стимуляцией косинтропином.
4. Принимать стабильный супрафизиологический режим дозирования глюкокортикоидов (определяемый как $>14\text{мг/м}^2/\text{день}$ в эквиваленте дозы гидрокортизона), который оставался стабильным в течение по меньшей мере 1 месяца до скрининга, предназначен для постоянного применения и состоит из 1 или более из следующих глюкокортикоидов: гидрокортизон (кроме пролонгированного действия), преднизолон, метилпреднизолон или дексаметазон. Субъекты, принимающие только дексаметазон, должны получать $\geq 0,5$ мг/день.
5. При лечении флудрокортизоном доза должна быть стабильной в течение по меньшей мере 1 месяца до скрининга с положительной активностью ренина плазмы (PRA) во время скрининга в пределах нормального диапазона при обычном потреблении натрия субъектом. Если PRA не находится в пределах нормы, у субъекта должно быть систолическое кровяное давление > 100 мм рт.ст., без ортостатической гипотензии и с сывороточными натрием и калием в пределах нормы.
6. Субъекты женского пола, способные к деторождению, должны дать согласие

на постоянное использование средств контрацепции с момента скрининга до последнего визита в рамках исследования или через 30 дней после приема последней дозы исследуемого лекарственного средства, в зависимости от того, что дольше. Женщина, не способная к деторождению, должна соответствовать одному из следующих условий:

- Постменопауза, определяемая как отсутствие менструаций в течение 12 месяцев без альтернативной медицинской причины и подтвержденная повышенным уровнем фолликулостимулирующего гормона (FSH), соответствующим постменопаузальному диапазону
- Процедура постоянной стерилизации, такая как гистерэктомия, двусторонняя сальпингэктомия или двусторонняя овариэктомия.

7. Субъекты мужского пола должны дать согласие на постоянное использование противозачаточных средств с момента скрининга до 90 дней после последней дозы исследуемого лекарственного средства. Приемлемым методом контрацепции для мужчин является презерватив со спермицидом (крем, спрей, пена, гель, суппозиторий или полимерная пленка).

(IV) Исследуемый продукт, доза и способ введения:

Кринецерфонт будет вводиться в дозе 100 мг два раза в сутки (общая суточная доза 200 мг) в пересчете на свободное основание в форме пероральных капсул во время завтрака и ужина (дозы разделены на приблизительно 12 часов). Доза может быть скорректирована до 50 мг qAM и 150 мг qPM на 12-м месяце. Каждое введение будет состоять из одной или нескольких капсул, содержащих 50 мг кринецерфонта.

Субъекты будут принимать капсулу (капсулы) внутрь, начиная с ужина в 1-й день, а затем с завтраком и ужином (дозы разделены приблизительно на 12 часов) в течение оставшегося периода лечения. Каждый прием пищи должен быть завершен в течение 30 минут после приема капсулы (капсул).

Если субъект забывает или не может принять капсулу (капсулы), субъект должен принять свою дозу исследуемого препарата как можно скорее, при условии, что следующая доза субъекта будет принята по меньшей мере через 8 часов. Субъекту необходимо будет пропустить дозу, если он или она не сможет принять исследуемый препарат по меньшей мере за 8 часов до следующей дозы.

(V) Критерии оценки:

(A) Эффективность:

Ежедневный режим приема глюкокортикоидов, выраженный в эквивалентах

гидрокортизона с поправкой на площадь поверхности тела (BSA) (мг/м²/день).

Измерения гормонов: 17-гидроксипрогестерон (17-OHP) (сыворотка, нг/дл), андростендион (сыворотка, нг/дл), тестостерон (сыворотка, нг/дл), аденокортикотропный гормон (АСТН) (плазма, пг/мл), кортизол (сыворотка, мкг/дл), лютеинизирующий гормон (LH) (сыворотка, МЕ/л), фолликулостимулирующий гормон (FSH, МЕ/л), прогестерон (сыворотка, нг/мл), активность ренина в плазме (измерено в вертикальном положении) (нг/мл/ч).

Уровни метаболитов андрогенов в моче (андростерон и этиохоланолон).

Метаболические оценки (панель липидов натощак, гомеостатическая модель оценки резистентности к инсулину [HOMA-IR] на основе уровней глюкозы и инсулина натощак, гликированный гемоглобин [HbA1c], тест на толерантность к глюкозе).

Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (DXA) (минеральная плотность костей и состав тела). Кровяное давление.

Шкалы гирсутизма и акне (только для женщин).

УЗИ яичек (для обнаружения ткани покоя надпочечников) (только для мужчин).

Опросник менструального цикла (только для женщин детородного возраста, не принимающих гормональные или внутриматочные противозачаточные средства).

Костные маркеры: остеокальцин сыворотки, костно-специфическая щелочная фосфатаза сыворотки, С-концевой телопептид сыворотки, N-концевой телопептид мочи.

(B) Результаты, о которых сообщают пациенты

Краткое обследование состояния здоровья из 36 пунктов (SF-36), EuroQol 5 измерений 5 уровней (EQ-5D-5L), многомерная оценка утомляемости (MAF), индекс общего психологического благополучия (PGWBI) и 12-предметная слепая шкала исследования медицинских результатов (MOS-12).

(C) Фармакокинетика

Образцы крови для оценки концентрации кринецерфонта и метаболитов в плазме собирают на протяжении всего исследования.

(D) Безопасность

Безопасность и переносимость контролируют на протяжении всего исследования, и они включают следующие оценки:

- Нежелательные явления (включая явления, связанные с глюкокортикоидами)

- Клинические лабораторные исследования
- Жизненно важные признаки
- Вес/индекс массы тела (BMI) и окружность талии
- Физические осмотры
- электрокардиограмма в 12 отведениях
- Краткая шкала психиатрических оценок (BPRS)
- Колумбийская шкала оценки тяжести риска самоубийства (C-SSRS)

(VI) Конечные точки исследования

Первичной конечной точкой является процентное изменение по сравнению с исходным уровнем суточной дозы глюкокортикоидов (в эквивалентах гидрокортизона с поправкой на BSA [$\text{мг}/\text{м}^2/\text{день}$]) на 24-й неделе, в то время как на 24-й неделе андростендион адекватно контролируется на уровне $\leq 120\%$ от исходного уровня или $\leq$ верхнего предела нормы для возраста и пола. Первичный анализ первичной конечной точки выполняют с использованием модели анализа ковариации.

Первой ключевой вторичной конечной точкой является изменение по сравнению с исходным уровнем андростендиона в сыворотке на 4-й неделе, которое будет проанализировано с использованием модели ANCOVA.

Второй ключевой вторичной конечной точкой является достижение снижения суточной дозы глюкокортикоидов до физиологических уровней ($\leq 11 \text{ мг}/\text{м}^2/\text{день}$ в эквиваленте гидрокортизона с поправкой на BSA) на 24-й неделе при сохранении уровня андростендиона (как определено выше для первичной конечной точки), который будет проанализирован с использованием теста Кохрана-Мантеля-Хензеля (CMH).

Дополнительными ключевыми вторичными конечными точками являются изменения по сравнению с исходным уровнем показателей HOMA-IR, массы тела и жировой массы на 24-й неделе, которые будут проанализированы с использованием модели ANCOVA.

Пример 18. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование для оценки безопасности и эффективности соединения формулы (I) у детей с классической врожденной гиперплазией надпочечников с последующим открытым лечением

(I) Цели

- Оценить эффективность кринецерфонта по сравнению с плацебо в снижении

уровня андрогенов и предшественников надпочечников в течение стабильного периода глюкокортикоидов.

- Оценить эффективность кринецерфонта по сравнению с плацебо в снижении суточной дозы глюкокортикоидов при сохранении контроля андрогенов надпочечников.
- Оценить концентрацию кринецерфонта и его метаболитов в плазме крови.
- Оценить безопасность и переносимость кринецерфонта.

(II) Методология

Это рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование фазы 3 для оценки эффективности, безопасности и переносимости кринецерфонта по сравнению с плацебо, вводимого два раза в день (дважды в день) во время завтрака и ужина в течение 28 недель приблизительно у 81 субъекта детского возраста с классической САН вследствие дефицита 21-гидроксилазы. Подходящих субъектов случайным образом распределяют в соотношении 2:1 (активное вещество: плацебо) либо для введения кринецерфонт (25 мг пероральной жидкости два раза в день (BID) для субъектов от 10 до <20 кг, 50 мг пероральной жидкости два раза в день для субъектов от 20 до <55 кг или 100 мг пероральной капсулы BID для субъектов ≥ 55 кг) или для введения соответствующего плацебо (пероральное жидкое плацебо для субъектов <55 кг и пероральное плацебо в капсулах для субъектов ≥ 55 кг). После 28-недельного периода плацебо-контролируемого лечения следует 24-недельный открытый период лечения, в течение которого все субъекты будут получать кринецерфонт в тех же дозах, что и в период плацебо-контролируемого лечения. Заключительный визит исследования проводят приблизительно через 4 недели после визита на 52-й неделе.

(A) Период скрининга (недели -4 до дня -1)

Информированное согласие родителей или законного опекуна с подписанным и засвидетельствованным согласием субъекта исследования (в соответствии с требованиями руководящего институционального наблюдательного совета или комитета по этике и в соответствии с местными законами и правилами) получают до любых процедур, связанных с исследованием. Субъекты проходят скрининг на срок до 4 недель (от недели -4 до дня -1) для определения права на участие. Повторный скрининг разрешен, если субъект не соответствует всем требованиям приемлемости и возвращается для повторного скрининга. Субъект, дважды не прошедший скрининг, не может пройти повторный скрининг без предварительного разрешения

(В) Рандомизированный, двойной слепой, плацебо-контролируемый период лечения (с 1-го дня до 28-й недели)

(а) Глюкокортикоид-стабильный период

Один день 1 субъекты в возрасте ≥ 12 лет должны голодать после полуночи накануне вечером до тех пор, пока на месте не будет собран первый образец крови, после чего им будет предоставлен завтрак. Их следует поощрять пить воду в период голодания, чтобы избежать любого гиповолемического статуса. Субъектам младше 12 лет голодать не нужно.

В день 1 (исходный уровень) субъекты в возрасте ≥ 6 лет и массой тела ≥ 20 кг получают свою утреннюю дозу глюкокортикоидов и приносят ее с собой в место исследования, прибыв на место приблизительно к 08:00. Образцы крови берут последовательно в течение приблизительно 3,5 часов (в 08:30, 09:00, 10:00, 11:00 и 12:00), при этом утренняя доза глюкокортикоидов вводится после сбора образца в 09:00. Субъекты в возрасте до 6 лет или с массой тела < 20 кг будут принимать дома утреннюю дозу глюкокортикоидов и сдавать один образец крови на месте приблизительно через 2 часа после утренней дозы глюкокортикоидов. Образцы слюны на надпочечниковые андрогены и прекурсоры также собирают.

Субъекты будут рандомизированы в День 1 в соотношении 2:1 (активное вещество:плацебо). Рандомизация будет стратифицирована по стадии полового созревания (стадия Таннера 1 или 2 по сравнению с 3, 4 или 5) и полу в каждой группе дозы. Начиная с 1-го дня (исходный уровень), пероральная жидкость или капсула (капсулы) будут приниматься субъектам дома с ужином, после этого пероральная жидкость или капсула (капсулы) будут приниматься субъектом два раза в день во время завтрака и ужина (дозы разделены приблизительно 12 часами).

С 1-го дня до 4-й недели субъекты должны поддерживать стабильный режим приема глюкокортикоидов, насколько это возможно, за исключением рекомендаций по больничным дням. Дозирование в день болезни может следовать альтернативным рекомендациям или может основываться на рекомендациях, предоставленных исследователем или лечащим врачом субъекта.

(b) Период адаптации глюкокортикоидов

Во время визита на 4-й неделе субъекты в возрасте ≥ 6 лет и массой тела ≥ 20 кг берут с собой утренний глюкокортикоид и пероральную жидкость или капсулу (капсулы) и приносят их с собой на место исследования, прибыв на место приблизительно к 08:00. Образцы крови берут последовательно в течение приблизительно 6,5 часов (в 08:30, 09:00, 10:00, 11:00, 12:00, 13:00 и 15:00). Утреннюю дозу глюкокортикоидов и пероральную

жидкость или капсулу (капсулы) принимают после сбора образца в 09:00 часов. Субъекты в возрасте до 6 лет или с массой тела <20 кг будут принимать утреннюю дозу глюкокортикоидов дома (приблизительно в то же время, что и в день 1), но сохраняют утреннюю пероральную жидкость или капсулу (капсулы) и сдают один образец крови в момент времени, рассчитанный приблизительно через 2 часа после утренней дозы глюкокортикоидов.

Образцы слюны на надпочечниковые андрогены и прекурсоры также собирают.

С 4-й по 28-ю неделю дозу глюкокортикоидов следует корректировать в соответствии с их уровнем андростендиона с целью достижения дозы приблизительно от 8 до 10 мг/м²/день на 28-й неделе, если андростендион можно поддерживать на уровне $\leq$ исходного уровня. Коррекция дозы глюкокортикоидов может происходить всего за 1 или до 4 шагов, в зависимости от начальной и целевой доз глюкокортикоидов и степени корректировки дозы на каждом этапе. Целевая доза глюкокортикоидов должна быть в диапазоне от 8 до 10 мг/м²/день, насколько это возможно, но может быть ниже этого диапазона в зависимости от практических вопросов, рассматриваемых в клинической практике, связанных с доступными дозировками. Прежде чем осуществить какое-либо снижение дозы глюкокортикоидов, исследователь оценивает субъекта на наличие любых симптомов, указывающих на недостаточность глюкокортикоидов, используя стандартизированный контрольный список, и при необходимости организует последующее наблюдение после снижения дозы.

На первом этапе коррекции дозы глюкокортикоидов следует руководствоваться изменением уровня андростендиона (А4) на 4-й неделе по сравнению с исходным уровнем. Предлагаемое руководство представлено в таблице ниже, но точное скорректированное количество может отличаться от этого руководства на основании практических вопросов, рассматриваемых в клинической практике, связанных с доступными дозами. Исследователь должен связаться с субъектом после получения результатов лабораторных исследований на 4-й неделе, чтобы дать рекомендации по первой корректировке дозы глюкокортикоидов.

Таблица 46

Процентное изменение по сравнению с исходным уровнем андростендиона на 4-й неделе	Этап №1 по корректировке дозы ГС (приблизительно 6-я неделя)
Без изменений или увеличения	Рассмотрите необходимость увеличения дозы ГК.
Снижение >0 до $\leq$ 20%	Снижение дозы ГС на 1-2 мг/м ² /день

Снижение >20% до ≤40%	Снижение дозы GC на 2–3 мг/м ² /день
Снижение >40%	Снижение дозы GC на 3-4 мг/м ² /день

Последующий анализ крови следует провести приблизительно через 2 недели на 8-й неделе (дома или в исследовательском центре).

Для всех анализов крови после визита на 4-й неделе субъекты должны взять утреннюю дозу глюкокортикоидов дома, при этом время сбора образцов крови должно быть приблизительно через 2 часа после приема дозы глюкокортикоидов.

При необходимости последующие этапы корректировки дозы глюкокортикоидов следует выполнять, когда будут доступны лабораторные результаты (приблизительно на 10-й, 14-й и 18-й неделе) с последующими анализами крови на 12-й неделе (дома или в исследовательском центре, и только если доза глюкокортикоида изменена на 10-й неделе), 16-й неделе (в исследовательском центре) и 20-й неделе (дома или в исследовательском центре).

Целевое снижение дозы глюкокортикоидов на каждом этапе составляет приблизительно от 1 до 4 мг/м²/день, но следует ориентироваться на уровень андростендиона в предыдущем анализе крови, а также на практические вопросы, рассматриваемые в клинической практике, связанные с доступными дозировками.

Таблица 47

Анализ крови	Этап коррекции дозы глюкокортикоидов
Неделя 8 (дома или в учебном центре)	Этап 2 (при необходимости) приблизительно на 10-й неделе (или когда доступны лабораторные исследования на 8-й неделе)
Неделя 12 (если необходим этап 2, дома или в учебном центре)	Этап 3 (при необходимости) приблизительно на 14-й неделе (или когда доступны лабораторные исследования на 12-й неделе)
Неделя 16 (в учебном центре)	Этап 4 (при необходимости) приблизительно на 18-й неделе (или когда доступны лабораторные исследования на 16-й неделе)
Неделя 20 (дома или в учебном центре)	Если уровень андростендиона ниже исходного уровня, может потребоваться дальнейшая коррекция дозы глюкокортикоидов.

Субъекты возвращаются в исследовательский центр на неделе 16 и неделе 28 для оценок, как указано в Графике оценок. До посещений на 16-й и 28-й неделе субъекты берут с собой утреннюю пероральную жидкость или капсулу (капсулы) и приносят их с собой в исследовательский центр, но при этом они принимают утреннюю дозу глюкокортикоидов

дома, при этом момент времени сбора образцов крови составляет приблизительно спустя 2 часа.

Во время визита на 28-й неделе субъекты в возрасте ≥ 12 лет должны воздерживаться от пищи после полуночи накануне вечером до тех пор, пока на месте не будет собран первый образец крови, после чего им будет предоставлен завтрак. Субъектам следует рекомендовать пить воду в период голодания, чтобы избежать гиповолемического статуса. Субъектам младше 12 лет голодать не нужно.

(C) Период открытого лечения (с 28 по 52 неделю)

Начиная с вечера визита на неделе 28 (после того, как все оценки недели 28 были выполнены), все субъекты получают кринецерфонт (кринецерфонт, 25 мг пероральной жидкости два раза в день для субъектов от 10 до < 20 кг, 50 мг пероральной жидкости два раза в день для субъектов от 20 до < 55 кг или пероральные капсулы по 100 мг два раза в день для субъектов ≥ 55 кг) во время завтрака и ужина. Субъекты и исследователи останутся вслепую относительно распределения субъектов по группам лечения в течение периода плацебо-контролируемого лечения.

Для субъектов, которые все еще принимают дозу глюкокортикоидов более 10 мг/м²/день на 28-й неделе, следует провести дальнейшую корректировку дозы глюкокортикоидов в соответствии с рекомендациями, используемыми в течение плацебо-контролируемого периода, а образец крови берут на 32-й неделе (дома или в исследовательском центре).

Первый этап корректировки дозы глюкокортикоидов (если он был проведен) должен основываться на изменении дозы андростендиона на 32-й неделе (по сравнению с 28-й неделей), после того как все субъекты в течение 4 недель принимали активное исследуемое лекарственное средство в открытом режиме. Предлагаемое руководство представлено ниже, но точное скорректированное количество может отличаться от этого руководства из-за практических вопросов, рассматриваемых в клинической практике, связанных с доступными дозами. Исследователь должен связаться с субъектом после получения результатов лабораторных исследований на 32-й неделе, чтобы дать рекомендации по корректировке первой дозы глюкокортикоидов (при необходимости) в течение открытого периода.

Таблица 48

Процентное изменение по сравнению с 28-й неделей содержания андростендиона на 32-й неделе	Этап №1 по корректировке дозы GC (приблизительно 34-я неделя)
Без изменений или увеличения	Рассмотрите необходимость увеличения дозы GC
Снижение >0 до $\leq 20\%$	Снижение дозы GC на 1–2 мг/м ² /день
Снижение $>20\%$ до $\leq 40\%$	Снижение дозы GC на 2–3 мг/м ² /день
Снижение $>40\%$	Снижение дозы GC на 3–4 мг/м ² /день

Если доза глюкокортикоидов изменена приблизительно на 34-й неделе, последующий анализ крови следует провести приблизительно через 2 недели на 36-й неделе (дома или в исследовательском центре).

При необходимости последующие корректировки дозы глюкокортикоидов следует проводить приблизительно на 38-й и 42-й неделе (или при наличии результатов лабораторных исследований) с последующими анализами крови на 40-й неделе (в месте проведения исследования) и на 44-й неделе (дома или в исследовательском центре, и только если доза глюкокортикоидов изменена на 42-й неделе). Целевое снижение дозы глюкокортикоидов на каждом этапе составляет приблизительно от 1 до 4 мг/м²/день, но следует руководствоваться уровнем андростендиона в предшествующем анализе крови, а также практическими вопросами, рассматриваемыми в клинической практике, связанными с доступными дозами.

Таблица 49

Анализ крови	Этап коррекции дозы GC
Неделя 36 (дома или в исследовательском центре)	Этап 2 (при необходимости) приблизительно на 38-й неделе (или когда будет доступен результат A4 на 36-й неделе)
Неделя 40 (в исследовательском центре)	Этап 3 (при необходимости) приблизительно на 42-й неделе (или когда на 40-й неделе будут доступны результаты A4)
Неделя 44 (если необходим этап 3, дома или в исследовательском центре)	Этап A4 не $<$ исходного уровня, может потребоваться дальнейшая коррекция дозы GC

Субъекты возвращаются в исследовательский центр на неделе 40 и неделе 52 для оценок, как указано в Графике оценок. Перед визитами на 40-й и 52-й неделе субъекты берут с собой утреннюю пероральную жидкость или капсулу (капсулы) и приносят их с собой в исследовательский центр, но принимают утреннюю дозу глюкокортикоидов дома, при этом время сбора образцов крови происходит приблизительно спустя 2 часа.

Во время визита на 52-й неделе субъекты в возрасте ≥ 12 лет должны воздерживаться от пищи после полуночи накануне вечером до тех пор, пока на месте не будет собран первый образец крови, после чего им будет предоставлен завтрак. Субъектам следует рекомендовать пить воду в период голодания, чтобы избежать любого гиповолемического статуса. Субъектам младше 12 лет голодать не нужно.

(D) Оценка исследования и схема визитов исследования

Эффективность, безопасность и фармакокинетика будут оцениваться в запланированное время на протяжении всего исследования. Насколько это возможно, все визиты в рамках исследования (включая исходный визит, во время исследования и последующее наблюдение) должны происходить приблизительно в одно и то же время утром, чтобы стандартизировать время суток для оценки эффективности, безопасности и воздействия лекарственного средства.

Посещение на 4-й неделе будет иметь окно посещения ± 5 дней, а последующие посещения будут иметь окно посещения ± 7 дней. Если режим приема глюкокортикоидов субъектом корректируют в соответствии с рекомендациями по больничному листу, субъект должен возобновить режим дозирования глюкокортикоидов по меньшей мере за 3 дня до следующего запланированного лабораторного исследования, и этот 3-дневный период заменяет все другие окна посещений.

Независимый комитет по мониторингу данных будет периодически рассматривать данные не слепых исследований, чтобы обеспечить безопасность и благополучие субъектов исследования и подтвердить, что наблюдаемые воздействия соответствуют ожидаемым целевым воздействиям.

(III) Популяция исследования

Приблизительно 81 женщина и мужчина в возрасте от 2 до 17 лет с документально подтвержденным медицинским диагнозом классической САН из-за дефицита 21-гидроксилазы будут включены в это исследование.

Для участия в этом исследовании испытуемые должны соответствовать следующим критериям:

1. Иметь документы, подтверждающие письменное или устное педиатрическое согласие субъекта, который считается способным дать согласие, и письменное информированное согласие родителя (родителей) субъекта или законного опекуна в соответствии с руководящим институциональным наблюдательным советом или комитетом по этике, а также в соответствии с местными законами и правилами.

2. Быть мужчиной или женщиной в возрасте от 2 до 18 лет и массой тела по меньшей мере 10 кг.

3. Иметь подтвержденный с медицинской точки зрения диагноз классической недостаточности 21-гидроксилазы САН на основании стандартных принятых с медицинской точки зрения критериев, таких как повышенный уровень 17-ОНР, подтвержденный генотип CYP21A2, положительный результат скрининга новорожденных с подтверждающим тестированием второго уровня или стимуляцией косинтропином.

4. Находится на супрафизиологическом режиме дозирования глюкокортикоидов (определяемом как $>12 \text{ мг/м}^2/\text{день}$ в эквиваленте дозы гидрокортизона), который был выше этого порога в течение по меньшей мере 6 месяцев и при стабильной дозе в течение по меньшей мере 1 месяца до скрининга для хронического использования и состоит из 1 или более из следующих глюкокортикоидов: гидрокортизон (кроме пролонгированного высвобождения), преднизолон, преднизолон, метилпреднизолон или дексаметазон. Субъекты должны принимать утреннюю дозу глюкокортикоидов.

5. Иметь уровень андростендиона (до утренней дозы глюкокортикоидов) выше верхней границы нормы (в зависимости от возраста, пола и/или стадии полового созревания).

6. Иметь уровень 17-гидроксипрогестерона (до утренней дозы глюкокортикоидов) выше 800 нг/дл.

7. При лечении флудрокортизоном доза должна быть стабильной в течение по меньшей мере 1 месяца до скрининга с положительной активностью ренина плазмы (PRA) во время скрининга в пределах нормального диапазона при обычном потреблении натрия субъектом. Если PRA не находится в пределах нормы, у субъекта должно быть систолическое кровяное давление $> 100 \text{ мм рт.ст.}$, без ортостатической гипотензии и с сывороточными натрием и калием в пределах нормы.

8. Субъекты женского пола детородного возраста, ведущие активную половую жизнь, должны дать согласие на постоянное использование средств контрацепции с момента скрининга до последнего посещения исследования или через 30 дней после

последней дозы исследуемого препарата, в зависимости от того, что дольше. Субъект женского пола с детородным потенциалом определяется как женщина, способная забеременеть, включая субъектов, у которых был первый менструальный цикл (т.е. менархе) и которые не являются хирургически стерильными (т.е. т.е., двусторонняя овариэктомия, гистерэктомия или двусторонняя перевязка маточных труб менее чем за 3 месяца до скрининга по меньшей мере за 3 месяца до скрининга). Субъект мужского пола детородного возраста определяется как субъект, достигший сперматозоида и не подвергшийся вазэктомии в течение по меньшей мерк 3 месяцев до скрининга. Субъекты мужского пола детородного возраста, ведущие активную половую жизнь, должны дать согласие на постоянное использование эффективной барьерной контрацепции с момента скрининга до 90 дней после приема последней дозы исследуемого препарата. Приемлемым методом контрацепции для мужчин является презерватив со спермицидом (крем, спрей, пена, гель, суппозиторий или полимерная пленка).

(IV) Исследуемый продукт, доза и способ введения

Кринецерфонт (жидкость для перорального введения 25 мг два раза в день для субъектов от 10 до <20 кг, жидкость для перорального введения 50 мг два раза в день для субъектов от 20 до <55 кг или капсула для перорального введения 100 мг два раза в день для субъектов ≥ 55 кг) вводят субъектам во время завтрака и ужина (дозы разделены приблизительно 12 часами). Каждая пероральная капсула содержит 50 мг кринецерфонта (свободное основание). Жидкость для перорального применения содержит 50 мг кринецерфонта (свободное основание) на 1 мл и будет вводиться с помощью калиброванного дозирующего шприца для перорального применения.

(V) Критерии оценки

(A) Эффективность

- Измерения гормонов: андростендион (A4, сыворотка и слюна), 17-гидроксипрогестерон (17-ОНР, сыворотка и слюна), аденокортикотропный гормон (АСТН, плазма), лютеинизирующий гормон (ЛН, сыворотка), тестостерон (сыворотка), активность ренина плазмы (измеряется в вертикальном положении).
- Ежедневный режим приема глюкокортикоидов, выраженный в эквивалентах гидрокортизона с поправкой на площадь поверхности тела (BSA) ($\text{мг}/\text{м}^2/\text{день}$).
- Масса тела и индекс массы тела.
- Рост (оценивается как скорость роста).
- Костный возраст на основе рентгенографии (только для субъектов не во

взрослом возрасте и без сросшихся эпифизов фаланг на рентгенограмме).

- Метаболические оценки (только у субъектов ≥ 12 лет, панель липидов натощак и гомеостатическая модель оценки резистентности к инсулину [HOMA-IR] на основе уровней глюкозы и инсулина натощак).
- Анкета менструального цикла (только для женщин, у которых наступила менархе и которые не принимают гормональные или внутриматочные противозачаточные средства).
- Гирсутизм (только для женщин) и акне.
- УЗИ яичек (для выявления ткани покоя надпочечников, только у мужчин).

(B) Результаты, о которых сообщают пациенты и лица, осуществляющие уход

- EuroQol (Европейское качество жизни)-5 измерений-молодежь (EQ-5D-Y)
- Педиатрический инструмент для определения качества жизни (Peds-QL)
- Семейное влияние Peds-QL

(C) Фармакокинетика

- Образцы крови для оценки концентрации кринецерфонта и метаболитов в плазме собирают на протяжении всего исследования.

(D) Другое

- Оценка вкусовых качеств

(E) Безопасность

- Нежелательные явления (включая явления, связанные с глюкокортикоидами)
- Клинические лабораторные исследования (химия, гематология, коагуляция, анализ мочи)
 - Жизненно важные признаки
 - Физические осмотры, включая рост, вес и стадию Таннера
 - Электрокардиограмма в 6 или 12 отведениях
 - Краткая шкала психиатрических оценок, детская версия (BPRS-C)
 - Колумбийская шкала оценки тяжести риска суицида (C-SSRS), детская версия (только для субъектов в возрасте ≥ 6 лет)

(VI) Конечные точки исследования и статистический анализ

Первичной конечной точкой является изменение уровня андростендиона в

сыворотке по сравнению с исходным уровнем к неделе 4 (среднее значение по всем значениям, полученным с 08:30 до 12:00). Первой ключевой вторичной конечной точкой является изменение уровня 17-ОНП в сыворотке по сравнению с исходным уровнем к неделе 4 (среднее значение по всем значениям, полученным с 08:30 до 12:00 часов). Второй ключевой вторичной конечной точкой является процентное изменение суточной дозы глюкокортикоидов от исходного уровня к 28-й неделе (в эквивалентах гидрокортизона с поправкой на BSA [$\text{мг}/\text{м}^2/\text{день}$]), в то время как 28-я неделя андростендиона меньше или равна исходному значению.

Одной из вторичных конечных точек является достижение снижения суточной дозы глюкокортикоидов до физиологических уровней ($\leq 11 \text{ мг}/\text{м}^2/\text{день}$ в эквиваленте гидрокортизона с поправкой на BSA) на 28-й неделе, в то время как на 28-й неделе уровень андростендиона меньше или равен исходному значению. Дополнительные вторичные конечные точки включают изменение показателя стандартного отклонения индекса массы тела (SDS) по сравнению с исходным уровнем на 28-й неделе и изменение скорости роста на 28-й неделе (ограничено подгруппой субъектов, не достигших взрослого роста).

Непрерывные конечные точки будут проанализированы с использованием модели анализа ковариации (ANCOVA) и будут включать группу лечения (кринецерфонт против плацебо), факторы стратификации, использованные при рандомизации, и, при необходимости, исходное значение. Бинарная конечная точка будет сравниваться по группам лечения (кринецерфонт по сравнению с плацебо) с использованием теста Кохрана-Мантеля-Хензеля (CMH), стратифицированного по факторам, использованным при рандомизации. Общую ошибку типа I, равную 0,05, контролируют путем последовательного тестирования первичной, вторичной и вторичной конечных ключевых в указанном порядке.

Пример 19. Исследование 1 фазы по оценке переносимости и фармакокинетики кринецерфонта у здоровых добровольцев

(I) Цели

- Оценить безопасность и переносимость кринецерфонта (NBI-74788) у здоровых добровольцев при общих суточных дозах 250 мг или 300 мг.
- Оценить фармакокинетику (ПК) кринецерфонта и его метаболитов у здоровых добровольцев при общих суточных дозах 250 мг или 300.

(II) Методология

Это фаза 1 многодозового рандомизированного двойного слепого плацебо-

контролируемого исследования, предназначенного для оценки безопасности, переносимости и фармакокинетики кринецерфонта при 2 уровнях доз у здоровых добровольцев. Приблизительно 30 субъектов (мужчины или женщины) включены в исследование и рандомизированы в соотношении 1:1:1 для приема кринецерфонта 300 мг, кринецерфонта 250 мг или плацебо, как описано в таблице ниже. Рандомизацию проводят в 1-й день, и каждый субъект получает 28-дневный режим кринецерфонта или плацебо слепым методом. Дозы вводят во время завтрака и ужина с интервалом приблизительно 12 часов.

Таблица 50. Режим введения дозы для каждой группы лечения

Группа лечения	Тип/время введения дозы	
	Утренняя (AM) доза	Вечерняя (PM) доза
A (N=10)	Кринецерфонт 100 мг (капсулы 2×50 мг)	Кринецерфонт 200 мг (4×50 мг капсулы)
B (N=10)	Кринецерфонт 100 мг (капсулы 2×50 мг)	Кринецерфонт 150 мг (3×50 мг капсулы + 1× капсула плацебо)
C (N=10)	Плацебо (2× капсулы плацебо)	Плацебо (4× капсулы плацебо)

Субъектов проверяли на соответствие требованиям в течение 42 дней до начала введения дозы в День 1. Субъекты допущены в исследовательский центр не позднее Дня -1 во время, указанное в исследовательском центре. Субъекты будут находиться в исследовательском центре на время введения доз.

Карантин заканчивается после сбора образца крови PM и завершения запланированных процедур исследования на 28-й день. Последующие визиты будут проводиться на 5-й, 6-й и 8-й неделе (т.е. дни 35, 42, и 56) в ходе периода вымывания после последней дозы.

Образцы крови для фармакокинетического анализа кринецерфонта и его метаболитов собирают в течение 30 минут до первой дозы в 1-й день, перед дозой как для утренней, так и для вечерней доз ежедневно в дни с 7 по 14 (включительно), в день 21, в день 28 и в последующие дни визита на 5, 6 и 8 неделе. Кроме того, образцы крови для фармакокинетического анализа кринецерфонта и метаболитов будут собирать приблизительно через 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 и через 12 часов после утренней и

вечерней доз в 1-й и 14-й день (т. е. окончательный образец берут до утренней дозы на следующий день, 2-й или 15-й день, соответственно).

Оценки безопасности и переносимости, включая нежелательные явления (НЯ), клинические лабораторные тесты (включая биохимию, гематологию, коагуляцию и анализ мочи), утренние уровни кортизола, массу тела, измерения основных показателей жизнедеятельности, физические осмотры и электрокардиограмму (ЭКГ) в 12 отведениях контролируют во время исследования.

(III) Популяция исследования

Всего включено приблизительно 30 здоровых субъектов (мужчин или женщин) в возрасте от 18 до 55 лет включительно.

(IV) Исследуемый продукт, доза и способ введения

Кринецерфонт вводят в виде капсул, содержащих 50 мг свободного основания NBI-74788, для перорального приема во время завтрака и ужина (с интервалом приблизительно 12 часов).

(V) Критерии оценки

(A) Фармакокинетика

Образцы крови для определения концентрации кринецерфонта и его метаболитов в плазме собирают до введения дозы в 1-й день (в течение 15 минут до первой дозы), в 7-й, 8-й, 9-й, 10-й, 11-й, 12-й, 13-й, 14-й, 21-й и 28-й дни (в течение за 15 минут до каждой утренней и вечерней дозы), а также при последующих визитах на 5, 6 и 8 неделе (дни 35, 42 и 56).

Образцы крови для определения фармакокинетических концентраций кринецерфонта и его метаболитов в плазме собирают приблизительно через 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 и 12 часов после приема доз как утром, так и вечером, в День 1 и День 14. Вычисляют следующие параметры РК плазмы для кринецерфонта и:

- Площадь под кривой зависимости концентрации в плазме от времени (AUC) в интервале введения дозы ($AUC_{0-\tau}$)
- Площадь под кривой зависимости концентрации в плазме от времени от 0 до 24 часов (AUC_{0-24})
- Максимальная концентрация в плазме (C_{max})
- Время достижения максимальной концентрации в плазме (t_{max})
- Молярное отношение AUC метаболитов к исходному лекарственному средству

кринецерфонту

- Кажущийся системный клиренс после перорального введения (CL/F) (кринецерфонт только)
- Коэффициент накопления (R_{ac})

(В) Безопасность

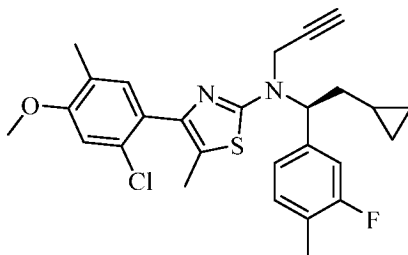
- НЯ
- Клинические лабораторные анализы (химия, гематология, коагуляция и анализ мочи)
- Утренний уровень кортизола
- Основные показатели жизнедеятельности (включая ортостатическое артериальное давление и пульс) и массу тела
- Физические осмотры
- ЭКГ в 12 отведениях

Другие варианты осуществления

Следует понимать, что приведенное выше описание предназначено для иллюстрации, а не для ограничения объема раскрытия, который определяется объемом прилагаемой формулы изобретения. Другие аспекты, преимущества и модификации входят в объем следующей формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I):



(I)

или его фармацевтически приемлемая соль,
для применения в способе лечения врожденной гиперплазии надпочечников у субъекта,

где соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят при частоте не менее два раза в день, и

где количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли при первом введении меньше количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли при втором и любых последующих введениях.

2. Соединение по п. 1, где соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят при частоте два раза в день.

3. Соединение по п. 2, где соотношение количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли при первом введении и количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли при втором введении составляет от 1:1,1 до 1:100.

4. Соединение по п. 2, где соотношение количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли при первом введении и количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли при втором введении составляет от 1:1,1 до 1:50.

5. Соединение по п. 2, где соотношение количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли при первом введении и количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли при втором введении составляет от 1:1,1 до 1:10.

6. Соединение по п. 2, где соотношение количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли при первом введении и количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли при втором введении составляет от 1:1,1 до 1:5.

его фармацевтически приемлемой соли, вводимое ежедневно, составляет приблизительно 300 мг на основе массы свободного основания.

27. Соединение по п. 26, где первое введение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли составляет приблизительно 100 мг на основе массы свободного основания, и второе введение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли составляет приблизительно 200 мг на основе массы свободного основания.

28. Соединение по любому из пп. 1 - 27, где масса субъекта составляет более или равна приблизительно 55 кг.

29. Соединение по любому из пп. 1 - 15, где количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, вводимое ежедневно, составляет приблизительно 50 мг на основе массы свободного основания.

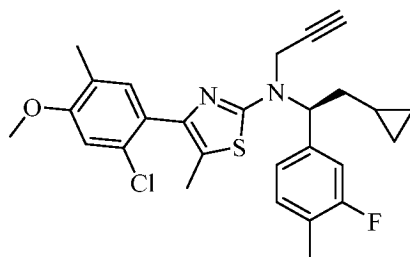
30. Соединение по п. 29, где масса субъекта составляет от приблизительно 10 кг до приблизительно 20 кг.

31. Соединение по любому из пп. 1 - 15, где количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, вводимое ежедневно, составляет приблизительно 100 мг на основе массы свободного основания.

32. Соединение по п. 31, где первое введение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли составляет приблизительно 25 мг на основе массы свободного основания, и второе введение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли составляет приблизительно 75 мг на основе массы свободного основания.

33. Соединение по п. 31 или 32, где масса субъекта составляет от приблизительно 20 кг до приблизительно 55 кг.

34. Соединение формулы (I):



(I)

или его фармацевтически приемлемая соль,
для применения в способе лечения врожденной гиперплазии надпочечников у субъекта,

где соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят при

частоте не менее два раза в день, и

где количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, вводимое ежедневно, составляет более 200 мг на основе массы свободного основания.

35. Соединение по п. 34, где количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли вводят при частоте два раза в день.

36. Соединение по п. 34 или 35, где количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, вводимое ежедневно, составляет от приблизительно 200 мг до приблизительно 1000 мг на основе массы свободного основания.

37. Соединение по п. 34 или 35, где количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, вводимое ежедневно, составляет от приблизительно 225 мг до приблизительно 1000 мг на основе массы свободного основания.

38. Соединение по п. 34 или 35, где количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, вводимое ежедневно, составляет от приблизительно 225 мг до приблизительно 500 мг на основе массы свободного основания.

39. Соединение по п. 34 или 35, где количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, вводимое ежедневно, составляет от приблизительно 225 мг до приблизительно 400 мг на основе массы свободного основания.

40. Соединение по п. 34 или 35, где количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, вводимое ежедневно, составляет от приблизительно 225 мг до приблизительно 300 мг на основе массы свободного основания.

41. Соединение по п. 34 или 35, где количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, вводимое ежедневно, составляет приблизительно 250 мг на основе массы свободного основания.

42. Соединение по любому из пп. 34 - 41, где первое введение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли составляет приблизительно 125 мг на основе массы свободного основания, и второе введение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли составляет приблизительно 125 мг на основе массы свободного основания.

43. Соединение по п. 34 или 35, где количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, вводимое ежедневно, составляет приблизительно 300 мг на основе массы свободного основания.

44. Соединение по любому из пп. 34 - 40 и 43, где первое введение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли составляет приблизительно 150 мг на основе массы свободного основания, и второе введение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли составляет приблизительно 150 мг на основе массы

свободного основания.

45. Соединение по любому из пп. 1 - 44, где соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят в количестве, достаточном для снижения уровня одного или нескольких биомаркеров, выбранных из (a) 17-гидроксипрогестерона (17-ОНР), (b) адренокортикотропного гормона (АСТН) и (c) андростендиона у субъекта.

46. Соединение по п. 45, где снижение уровня любого из биомаркеров определяют путем сравнения уровня биомаркера, как измерено в ходе циркадианного высвобождения в ходе периода времени до введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, и уровня биомаркера, как измерено в ходе циркадианного высвобождения в день после введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

47. Соединение по п. 46, где циркадианное высвобождение происходит между часами 2 часа до полудня и 10 часов до полудня

48. Соединение по любому из пп. 45 - 47, где уровень 17-гидроксипрогестерона снижается на по меньшей мере 25%.

49. Соединение по любому из пп. 45 - 47, где уровень 17-гидроксипрогестерона снижается на по меньшей мере 50%.

50. Соединение по любому из пп. 45 - 47, где уровень адренокортикотропного гормона снижается на по меньшей мере 25%.

51. Соединение по любому из пп. 45 - 49, где уровень адренокортикотропного гормона снижается на по меньшей мере 40%.

52. Соединение по любому из пп. 45 - 49, где уровень адренокортикотропного гормона снижается на по меньшей мере 50%.

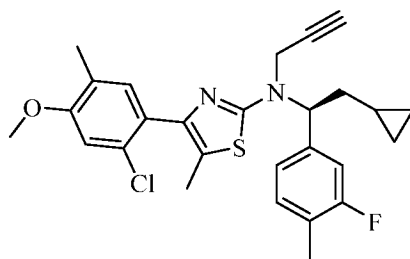
53. Соединение по любому из пп. 45 - 52, где уровень андростендиона снижается на по меньшей мере 25%.

54. Соединение по любому из пп. 45 - 52, где уровень андростендиона снижается на по меньшей мере 30%.

55. Соединение по любому из пп. 45 - 52, где уровень андростендиона снижается на по меньшей мере 50%.

56. Соединение по любому из пп. 45 - 55, где уровень 17-гидроксипрогестерона снижается на по меньшей мере 50%, и уровень андростендиона снижается на по меньшей мере 50%.

57. Соединение формулы (I):



(I)

или его фармацевтически приемлемая соль,

для применения в способе снижения тяжести одного или нескольких симптомов, выбранных из гирсутизма, преждевременного полового созревания, расстройств детородной функции, акне и нарушения роста, у субъекта, страдающего классической врожденной гиперплазией надпочечников,

где соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят при частоте не менее два раза в день, и

где количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли при первом введении меньше количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли при втором и любых последующих введениях.

58. Соединение по п. 57, где общее суточное количество соединения формулы (I) является достаточным для снижения уровня андростендиона у субъекта.

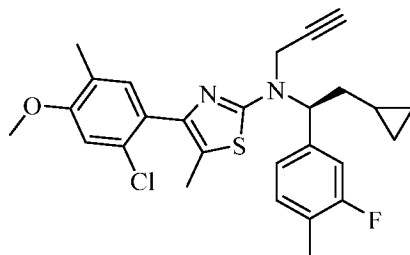
59. Соединение по п. 57 или 58, где нарушение роста выбрано из одного или нескольких из увеличенной скорости увеличения роста, увеличенной скорости увеличения массы или увеличенной скорости увеличения костного возраста.

60. Соединение по п. 58 или 59, где андростендион снижается на по меньшей мере 25%.

61. Соединение по п. 58 или 59, где андростендион снижается на по меньшей мере 30%.

62. Соединение по п. 58 или 59, где андростендион снижается на по меньшей мере 50%.

63. Соединение формулы (I):



(I)

или его фармацевтически приемлемая соль,

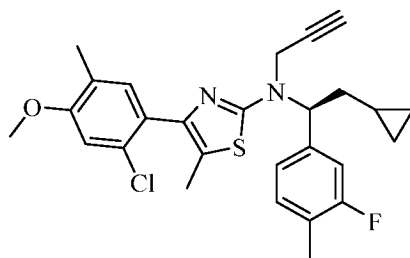
для применения в способе снижения уровня одного или нескольких биомаркеров врожденной гиперплазии надпочечников у субъекта, страдающего врожденной гиперплазией надпочечников,

где соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят при частоте не менее два раза в день, и

где количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли при первом введении меньше количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли при втором и любых последующих введениях.

64. Соединение по п. 63, где один или несколько биомаркеров врожденной гиперплазии надпочечников выбраны из (a) 17-гидроксипрогестерона (17-ОНР), (b) адренокортикотропного гормона (АСТН) и (c) андростендиона.

65. Соединение формулы (I):



(I)

или его фармацевтически приемлемая соль,

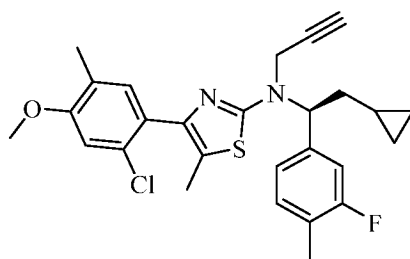
для применения в способе снижения дозы кортикостероида, вводимой субъекту, страдающему врожденной гиперплазией надпочечников, для контроля врожденной гиперплазии надпочечников,

где соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят при частоте не менее два раза в день, и

где количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли при первом введении меньше количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли при втором и любых последующих введениях.

66. Соединение по п. 65, где кортикостероид представляет собой глюкокортикоид.

67. Соединение формулы (I):



(I)

или его фармацевтически приемлемая соль,

для применения в способе снижения тяжести одного или нескольких побочных эффектов лечения глюкокортикоидом у субъекта, страдающего врожденной гиперплазией надпочечников,

где соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят при частоте не менее два раза в день,

где количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли при первом введении меньше количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли при втором и любых последующих введениях, и

где побочный эффект выбран из остеопороза, аваскулярного некроза костей, миопатии, гипергликемии, сахарного диабета, дислипидемии, набора массы тела, болезни Кушинга, кушингоидных признаков, подавления роста, угнетения функции надпочечников, гастрита, язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, желудочно-кишечного кровотечения, висцеральной перфорации, жировой дегенерации печени, панкреатита, гипертензии, коронарной болезни сердца, ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности, дерматопороза, атрофии кожи, экхимоза, пурпуры, эрозии, стрий, заживления раны вторичным натяжением, легкого травмирования, акне, гирсутизма, выпадения волос, смены настроения, депрессивного синдрома, эйфории, лабильности настроения, раздражимости, акатизии, нервозности, когнитивного нарушения, психотического расстройства, деменции, делириозного синдрома, катаракты, глаукомы, птоза, мидриаза, оппортунистических глазных инфекций, центральной серозной хориоретинопатии, подавления клеточно-опосредованного иммунитета, предрасположения к инфекциям и повторной активации латентных инфекций.

68. Соединение по любому из пп. 63 - 67, где соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят в количестве, достаточном для снижения уровня 17-гидроксипрогестерона (17-ОНП) на по меньшей мере 50% по сравнению с уровнем до введения.

69. Способ по любому из пп. 63 - 68, где соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят в количестве, достаточном для снижения уровня андростендиона на по меньшей мере 30% по сравнению с уровнем до введения.

70. Способ по любому из пп. 63 - 68, где соединение Формулы (I), или его фармацевтически приемлемую соль вводят в количестве, достаточном для (а) снижения уровня 17-гидроксипрогестерона (17-ОНП) на по меньшей мере 50% по сравнению с уровнем до введения, и (b) снижения уровня андростендиона на по меньшей мере 30% по сравнению с уровнем до введения.

71. Способ по любому из пп. 57 - 70, где соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят два раза в день в количестве от приблизительно 25 мг до приблизительно 250 мг на основе массы свободного основания.

72. Способ по любому из пп. 57 - 70, где соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят два раза в день в виде:

(а) первого введения приблизительно 50 мг на основе массы свободного основания и второго введения приблизительно 150 мг на основе массы свободного основания, или

(b) первого введения приблизительно 100 мг на основе массы свободного основания и второго введения приблизительно 150 мг на основе массы свободного основания, или

(с) первого введения приблизительно 100 мг на основе массы свободного основания и второго введения приблизительно 200 мг на основе массы свободного основания.

73. Соединение по любому из пп. 1 - 72, где соединение формулы (I) вводят в форме свободного основания.

74. Соединение по любому из пп. 1 - 73, где субъект находится в состоянии при приеме пищи.

75. Соединение по п. 74, где соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят субъекту с питательной композицией.

76. Соединение по п. 75, где питательная композиция представляет собой жидкую пищевую добавку, содержащую от приблизительно 1000 до приблизительно 2000 калорий на литр с содержанием жира более приблизительно 30%.

77. Соединение по п. 75, где питательная композиция представляет собой жидкую пищевую добавку, содержащую 1500 калорий на литр с распределением калорий 14,7% белков, 32% жиров и 53,3% углеводов.

78. Соединение по любому из пп. 75 - 77, где питательную композицию вводят в количестве от приблизительно 6 до приблизительно 12 жидких унций.

79. Соединение по п. 78, где питательную композицию вводят в количестве приблизительно 8 жидких унций.

80. Соединение по любому из пп. 75 - 79, где питательную композицию вводят в течение 30 минут от каждого введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

81. Соединение по любому из пп. 1 - 80, где соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят субъекту с пищей.

82. Соединение по п. 81, где пищей является пища с высоким содержанием жира.

83. Соединение по п. 81, где пищей является пища с низким содержанием жира.

84. Соединение по любому из пп. 81 - 83, где прием пищи завершен в течение

приблизительно 30 минут после введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

85. Соединение по любому из пп. 1 - 74 и 81 - 84, где первое введение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли происходит с утренним приемом пищи.

86. Соединение по любому из пп. 1 - 74 и 81 - 84, где второе введение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли происходит с вечерним приемом пищи.

87. Соединение по любому из пп. 1 - 74 и 81 - 84, где первое введение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли происходит с утренним приемом пищи, и второе введение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли происходит с вечерним приемом пищи.

88. Соединение по любому из пп. 1 - 87, где от приблизительно 6 до приблизительно 14 часов проходит между первым и вторым введениями соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

89. Соединение по любому из пп. 1 - 87, где от приблизительно 8 до приблизительно 14 часов проходит между первым и вторым введениями соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

90. Соединение по любому из пп. 1 - 87, где от приблизительно 11 до приблизительно 13 часов проходит между первым и вторым введениями соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

91. Соединение по любому из пп. 1 - 87, где от приблизительно 12 часов проходит между первым и вторым введениями соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

92. Соединение по любому из пп. 1 - 91, где субъект одновременно получает дозу глюкокортикоида.

93. Соединение по п. 92, где глюкокортикоид выбран из кортизола (гидрокортизона), кортизона, преднизона, преднизолона, метилпреднизолона, дексаметезона, бетаметезона, триамцинолона, флудрокортизон ацетата и дезоксикортикостерон ацетата.

94. Соединение по п. 92 или 93, где глюкокортикоид представляет собой кортизол (гидрокортизон).

95. Соединение по п. 92 или 93, где глюкокортикоид представляет собой кортизон.

96. Соединение по п. 92 или 93, где глюкокортикоид представляет собой преднизон.

97. Соединение по любому из пп. 92 - 96, где доза глюкокортикоида измеряется в эквивалентах гидрокортизона.

98. Соединение по любому из пп. 92 - 96, где доза глюкокортикоида измеряется как величина, кратная верхнему пределу нормы физиологической дозы в эквивалентах гидрокортизона.

99. Соединение по любому из пп. 92 - 96, где доза глюкокортикоида представляет собой физиологическую дозу, как измерено после периода времени введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

100. Соединение по любому из пп. 92 - 96, где доза глюкокортикоида представляет собой физиологическую дозу от приблизительно 4 до приблизительно 12 мг/м²/день, как измерено после периода времени введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

101. Соединение по любому из пп. 92 - 96, где доза глюкокортикоида представляет собой физиологическую дозу от приблизительно 4 до приблизительно 9 мг/м²/день, как измерено после периода времени введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

102. Соединение по любому из пп. 92 - 96, где доза глюкокортикоида представляет собой физиологическую дозу, которая составляет менее приблизительно 8 мг/м²/день, как измерено после периода времени введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

103. Соединение по любому из пп. 92 - 102, где доза глюкокортикоида субъекта снижается на приблизительно 10% после периода времени введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, где снижение дозы глюкокортикоида относится к дозе глюкокортикоида до введения соединения формулы (I).

104. Соединение по любому из пп. 92 - 102, где доза глюкокортикоида субъекта снижается на приблизительно 20% после периода времени введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, где снижение дозы глюкокортикоида относится к дозе глюкокортикоида до введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

105. Соединение по любому из пп. 92 - 102, где доза глюкокортикоида субъекта снижается на приблизительно 30% после периода времени введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, где снижение дозы глюкокортикоида относится к дозе глюкокортикоида до введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

106. Соединение по любому из пп. 92 - 102, где доза глюкокортикоида субъекта снижается на приблизительно 40% после периода времени введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, где снижение дозы глюкокортикоида

относится к дозе глюкокортикоида до введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

107. Соединение по любому из пп. 92 - 102, где доза глюкокортикоида субъекта снижается на приблизительно 50% после периода времени введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, где снижение дозы глюкокортикоида относится к дозе глюкокортикоида до введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

108. Соединение по любому из пп. 92 - 102, где доза глюкокортикоида субъекта снижается на приблизительно 60% после периода времени введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, где снижение дозы глюкокортикоида относится к дозе глюкокортикоида до введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

109. Соединение по любому из пп. 92 - 102, где доза глюкокортикоида субъекта снижается на приблизительно 70% после периода времени введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, где снижение дозы глюкокортикоида относится к дозе глюкокортикоида до введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

110. Соединение по любому из пп. 92 - 102, где доза глюкокортикоида субъекта снижается на менее приблизительно 20% после периода времени введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, где снижение дозы глюкокортикоида относится к дозе глюкокортикоида до введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

111. Соединение по любому из пп. 92 - 102, где доза глюкокортикоида субъекта снижается на от приблизительно 20% до приблизительно 50% после периода времени введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, где снижение дозы глюкокортикоида относится к дозе глюкокортикоида до введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

112. Соединение по любому из пп. 92 - 102, где доза глюкокортикоида субъекта снижается на более приблизительно 50% после периода времени введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, где снижение дозы глюкокортикоида относится к дозе глюкокортикоида до введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

113. Соединение по любому из пп. 1 - 112, где уровень 17-гидроксипрогестерона в менее приблизительно 1,5 раза превышает верхний предел нормы после периода времени введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

114. Соединение по любому из пп. 1 - 113, где уровень 17-гидроксипрогестерона находится в пределах нормы после периода времени введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

115. Соединение по любому из пп. 1 - 114, где уровень адренокортикотропного гормона в менее приблизительно 1,5 раза превышает верхний предел нормы после периода времени введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

116. Соединение по любому из пп. 1 - 115, где уровень адренокортикотропного гормона находится в пределах нормы после периода времени введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

117. Соединение по любому из пп. 1 - 116, где уровень андростендиона в менее приблизительно 1,5 раза превышает верхний предел нормы после периода времени введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

118. Соединение по любому из пп. 1 - 117, где уровень андростендиона находится в пределах нормы после периода времени введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

119. Соединение по любому из пп. 1 - 118, где уровень тестостерона снижается на по меньшей мере приблизительно 25% после периода времени введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, где снижение уровня тестостерона относится к уровню тестостерона до введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

120. Соединение по любому из пп. 1 - 118, где уровень тестостерона снижается на по меньшей мере приблизительно 30% после периода времени введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, где снижение уровня тестостерона относится к уровню тестостерона до введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

121. Соединение по любому из пп. 1 - 118, где уровень тестостерона снижается на по меньшей мере приблизительно 50% после периода времени введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, где снижение уровня тестостерона относится к уровню тестостерона до введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

122. Соединение по любому из пп. 1 - 121, где уровень тестостерона в менее приблизительно 1,5 раза превышает верхний предел нормы после периода времени введения фармацевтической композиции.

123. Соединение по любому из пп. 1 - 122, где уровень тестостерона находится в пределах нормы после периода времени введения фармацевтической композиции,

содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль.

124. Соединение по любому из пп. 92 - 123, где субъект показывает снижение глюкокортикоидной нагрузки после периода времени введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, где снижение глюкокортикоидной нагрузки происходит относительно глюкокортикоидной нагрузки до введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

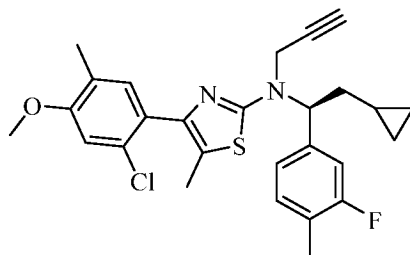
125. Соединение по п. 124, где один или несколько симптомов глюкокортикоидной нагрузки, выбранных из качества жизни, утомляемости, сна, резистентности к инсулину, толерантности к глюкозе, контроля глюкозы, дислипидемии, гиперлипидемии, минеральной плотности костей, метаболизма костной ткани, жировой массы, массы тела, центрального ожирения, кровяного давления, тяжести гирсутизма, менструального цикла, контроля опухоли эктопической ткани надпочечника в яичке, контроля опухолей добавочного надпочечника яичника и фертильности, улучшаются после периода времени введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, где улучшение одного или нескольких симптомов происходит относительно статуса одного или нескольких симптомов до введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

126. Соединение по любому из пп. 99 - 125, где период времени введения составляет по меньшей мере приблизительно 4 недели.

127. Соединение по любому из пп. 99 - 125, где период времени введения составляет по меньшей мере приблизительно 24 недели.

128. Соединение по любому из пп. 99 - 125, где период времени введения составляет по меньшей мере приблизительно один год.

129. Соединение формулы (I):



(I)

или его фармацевтически приемлемая соль,

для применения в способе лечения врожденной гиперплазии надпочечников у субъекта, причем способ предусматривает:

(а) отбор субъекта, у которого доза глюкокортикоида превышает 11 мг/м²/день после периода времени введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой

соли в количестве приблизительно 100 мг два раза в день на основе массы свободного основания,

и

(b) введение субъекту соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли при частоте два раза в день,

где количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли при первом введении меньше количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли при втором введении,

и где количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, вводимое ежедневно, составляет более или равно приблизительно 200 мг на основе массы свободного основания.

130. Соединение по п. 129, где период времени введения на стадии (a) составляет по меньшей мере приблизительно 4 недели.

131. Соединение по п. 129, где период времени введения на стадии (a) составляет по меньшей мере приблизительно 24 недели.

132. Соединение по п. 129, где период времени введения на стадии (a) составляет по меньшей мере приблизительно один год.

133. Соединение по любому из пп. 1 - 132, где субъект женского пола.

134. Соединение по любому из пп. 1 - 132, где субъект мужского пола.

135. Соединение по любому из пп. 1 - 134, где соединение формулы (I) вводят в виде фармацевтической композиции, содержащей: (a) соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, и (b) одно или несколько из носителя в виде масляной фазы, эмульгирующего средства, неионного поверхностно-активного вещества и солюбилизирующего средства.

136. Соединение по п. 135, где фармацевтическая композиция содержит от приблизительно 1 масс. % до приблизительно 20 масс. % соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли на основе массы свободного основания.

137. Соединение по п. 135, где фармацевтическая композиция содержит от приблизительно 5 масс. % до приблизительно 15 масс. % соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли на основе массы свободного основания.

138. Соединение по п. 135, где фармацевтическая композиция содержит приблизительно 10 масс. % соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли на основе массы свободного основания.

139. Соединение по любому из пп. 135 - 138, где фармацевтическая композиция содержит носитель в виде масляной фазы.

140. Соединение по любому из пп. 135 - 139, где фармацевтическая композиция содержит от приблизительно 1 масс. % до приблизительно 50 масс. % носителя в виде масляной фазы.

141. Соединение по любому из пп. 135 - 139, где фармацевтическая композиция содержит от приблизительно 20 масс. % до приблизительно 50 масс. % носителя в виде масляной фазы.

142. Соединение по любому из пп. 135 - 139, где фармацевтическая композиция содержит приблизительно 35 масс. % до приблизительно 45 масс. % носителя в виде масляной фазы.

143. Соединение по любому из пп. 135 - 139, где фармацевтическая композиция содержит приблизительно 39 масс. % носителя в виде масляной фазы.

144. Соединение по любому из пп. 135 - 143, где носитель в виде масляной фазы выбран из триглицеридов со средней длиной цепи, глицерина, пропиленгликоля, полиэтиленгликоля, оливкового масла, соевого масла, кукурузного масла и транскутаола.

145. Соединение по любому из пп. 135 - 144, где носитель в виде масляной фазы представляет собой триглицериды со средней длиной цепи.

146. Соединение по п. 145, где триглицериды со средней длиной цепи представляют собой Labrafac TM Lipophile WL1349.

147. Соединение по п. 145, где триглицериды со средней длиной цепи представляют собой Miglyol 812N.

148. Соединение по любому из пп. 135 - 147, где фармацевтическая композиция содержит эмульгирующее средство.

149. Соединение по любому из пп. 135 - 148, где фармацевтическая композиция содержит от приблизительно 5 масс. % до приблизительно 50 масс. % эмульгирующего средства.

150. Соединение по любому из пп. 135 - 148, где фармацевтическая композиция содержит от приблизительно 10 масс. % до приблизительно 30 масс. % эмульгирующего средства.

151. Соединение по любому из пп. 135 - 148, где фармацевтическая композиция содержит от приблизительно 15 масс. % до приблизительно 25 масс. % эмульгирующего средства.

152. Соединение по любому из пп. 135 - 148, где фармацевтическая композиция содержит приблизительно 20 масс. % эмульгирующего средства.

153. Соединение по любому из пп. 135 - 152, где эмульгирующее средство выбрано из триглицеридов со средней длиной цепи, дикаприлата/дикапрата пропиленгликоля,

глицерина, пропиленгликоля, полиэтиленгликоля, оливкового масла, соевого масла, кукурузного масла и транскутола.

154. Соединение по любому из пп. 135 - 153, где эмульгирующее средство представляет собой дикаприлат/дикапрат пропиленгликоля.

155. Соединение по п. 154, где дикаприлат/дикапрат пропиленгликоля представляет собой Labrafac TM PG.

156. Соединение по любому из пп. 135 - 155, где фармацевтическая композиция содержит неионное поверхностно-активное вещество.

157. Соединение по любому из пп. 135 - 156, где фармацевтическая композиция содержит от приблизительно 5 масс. % до приблизительно 50 масс. % неионного поверхностно-активного вещества.

158. Соединение по любому из пп. 135 - 156, где фармацевтическая композиция содержит от приблизительно 10 масс. % до приблизительно 30 масс. % неионного поверхностно-активного вещества.

159. Соединение по любому из пп. 135 - 156, где фармацевтическая композиция содержит от приблизительно 15 масс. % до приблизительно 25 масс. % неионного поверхностно-активного вещества.

160. Соединение по любому из пп. 135 - 156, где фармацевтическая композиция содержит приблизительно 19 масс. % неионного поверхностно-активного вещества.

161. Соединение по любому из пп. 135 - 160, где неионное поверхностно-активное вещество выбрано из олеилполиоксил-6 глицеридов, линолеилполиоксил-6 глицеридов, Полисорбата 80, Полисорбата 20, Гелуцира, лауроилполиоксил-32 глицеридов, Полосамера, стеарата ПЭГ-32 и гидрогенизированных пальмовых глицеридов ПЭГ-32.

162. Соединение по любому из пп. 135 - 161, где неионное поверхностно-активное вещество представляет собой лауроилполиоксил-32 глицериды.

163. Соединение по п. 162, где лауроилполиоксил-32 глицериды представляют собой Gelucire® 44/14.

164. Соединение по любому из пп. 135 - 163, где фармацевтическая композиция содержит солубилизирующее средство.

165. Соединение по любому из пп. 135 - 164, где фармацевтическая композиция содержит от приблизительно 1 масс. % до приблизительно 50 масс. % солубилизирующего средства.

166. Соединение по любому из пп. 135 - 164, где фармацевтическая композиция содержит от приблизительно 1 масс. % до приблизительно 20 масс. % солубилизирующего средства.

167. Соединение по любому из пп. 135 - 164, где фармацевтическая композиция содержит от приблизительно 5 масс. % до приблизительно 15 масс. % солюбилизирующего средства.

168. Соединение по любому из пп. 135 - 164, где фармацевтическая композиция содержит приблизительно 11 масс. % солюбилизирующего средства.

169. Соединение по любому из пп. 135 - 168, где солюбилизирующее средство выбрано из олеилполиоксил-6 глицеридов, линолеилполиоксил-6 глицеридов, Полисорбата 80, Полисорбата 20, полиэтиленгликольсукцинат витамина Е, Гелуцира, лауроилполиоксил-32 глицеридов и Полоксамера.

170. Соединение по любому из пп. 135 - 169, где солюбилизирующее средство представляет собой полиэтиленгликольсукцинат витамина Е.

171. Соединение по п. 170, где полиэтиленгликольсукцинат витамина Е представляет собой Kolliphor® TPGS.

172. Соединение по п. 170, где полиэтиленгликольсукцинат витамина Е представляет собой Vitamin E/TPGS 260.

173. Соединение по п. 135, где фармацевтическая композиция содержит:

- (a) соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль,
- (b) носитель в виде масляной фазы,
- (c) эмульгирующее средство,
- (d) неионное поверхностно-активное вещество и
- (e) солюбилизирующее средство.

174. Соединение по п. 135, где фармацевтическая композиция содержит:

- (a) от приблизительно 5 масс. % до приблизительно 15 масс. % соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли на основе массы свободного основания,
- (b) от приблизительно 35 масс. % до приблизительно 45 масс. % носителя в виде масляной фазы,
- (c) от приблизительно 15 масс. % до приблизительно 25 масс. % эмульгирующего средства,
- (d) от приблизительно 15 масс. % до приблизительно 25 масс. % неионного поверхностно-активного вещества и
- (e) от приблизительно 5 масс. % до приблизительно 15 масс. % солюбилизирующего средства.

175. Соединение по п. 135, где фармацевтическая композиция содержит:

- (a) приблизительно 10 масс. % соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли на основе массы свободного основания,

- (b) приблизительно 39 масс. % носителя в виде масляной фазы,
- (c) приблизительно 20 масс. % эмульгирующего средства,
- (d) приблизительно 19 масс. % неионного поверхностно-активного вещества и
- (e) приблизительно 11 масс. % солюбилизующего средства.

176. Соединение по п. 135, где фармацевтическая композиция содержит:

- (a) соединение формулы (I),
- (b) компонент триглицеридов со средней длиной цепи,
- (c) компонент дикаприлата/дикапрата пропиленгликоля,
- (d) компонент лауроилполиоксил-32 глицеридов, и
- (e) компонент полиэтиленгликольсукцината витамина E.

177. Соединение по п. 135, где фармацевтическая композиция содержит:

- (a) от приблизительно 5 масс. % до приблизительно 15 масс. % соединения формулы (I),
- (b) от приблизительно 35 масс. % до приблизительно 45 масс. % триглицеридов со средней длиной цепи,
- (c) от приблизительно 15 масс. % до приблизительно 25 масс. % дикаприлата/дикапрата пропиленгликоля,
- (d) от приблизительно 15 масс. % до приблизительно 25 масс. % лауроилполиоксил-32 глицеридов и
- (e) от приблизительно 5 масс. % до приблизительно 15 масс. % полиэтиленгликольсукцината витамина E.

178. Соединение по п. 135, где фармацевтическая композиция содержит:

- (a) приблизительно 10 масс. % соединения формулы (I),
- (b) приблизительно 39 масс. % триглицеридов со средней длиной цепи,
- (c) приблизительно 20 масс. % дикаприлата/дикапрата пропиленгликоля,
- (d) приблизительно 19 масс. % лауроилполиоксил-32 глицеридов и
- (e) приблизительно 11 масс. % полиэтиленгликольсукцината витамина E.

179. Соединение по любому из пп. 135 - 178, где фармацевтическая композиция содержит соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль в кристаллической форме.

180. Соединение по любому из пп. 135 - 179, где фармацевтическая композиция содержит соединение формулы (I) в виде свободного основания.

181. Соединение по п. 180, где кристаллическая форма содержит Форму I соединения формулы (I) в виде свободного основания.

182. Соединение по любому из пп. 135 - 181, где фармацевтическая композиция

составлена в единичной лекарственной форме, где соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль присутствует в количестве от приблизительно 5 мг до приблизительно 200 мг на основе массы свободного основания.

183. Соединение по п. 182, где соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль присутствует в единичной лекарственной форме в количестве от приблизительно 25 мг до приблизительно 150 мг на основе массы свободного основания.

184. Соединение по п. 182, где соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль присутствует в единичной лекарственной форме в количестве приблизительно 50 мг на основе массы свободного основания.

185. Соединение по п. 182, где соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль присутствует в единичной лекарственной форме в количестве приблизительно 100 мг на основе массы свободного основания.

186. Соединение по п. 182, где соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль присутствует в единичной лекарственной форме в количестве приблизительно 25 мг на основе массы свободного основания.

187. Соединение по любому из пп. 135 - 186, где фармацевтическая композиция находится в форме таблетки, капсулы, саше, порошка, гранул, частицы с покрытием, таблетки с покрытием, таблетки с энтеросолюбильным покрытием, капсулы с энтеросолюбильным покрытием, плавающей полоски или плавающей пленки.

188. Соединение по п. 187, где фармацевтическая композиция находится в форме таблетки.

189. Соединение по п. 187, где фармацевтическая композиция находится в форме капсулы.

190. Соединение по любому из пп. 188 - 189, где форма таблетки или форма капсулы имеет покрытие.

191. Соединение по любому из пп. 1 - 134, где соединение формулы (I) вводят в виде фармацевтической композиции в лекарственной форме в виде раствора для перорального применения, содержащей:

- (a) соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль
- (b) одно или несколько из подсластителя, антиоксиданта и ароматизатора, и
- (c) жидкий носитель.

192. Соединение по п. 191, где фармацевтическая композиция содержит:

- (a) соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль
- (b) подсластитель,
- (c) антиоксидант,

- (d) ароматизатор и
- (e) жидкий носитель.

193. Соединение по п. 192, где фармацевтическая композиция дополнительно содержит поверхностно-активное вещество.

194. Соединение по п. 191, где фармацевтическая композиция содержит:

(a) от приблизительно 4 масс./об. % до приблизительно 6 масс./об. % соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли на основе массы свободного основания,

(b) от приблизительно 0,1 масс./об. % до приблизительно 0,2 масс./об. % подсластителя,

(c) от приблизительно 0,1 масс./об. % до приблизительно 0,2 масс./об. % антиоксиданта,

(d) от приблизительно 0,05 масс./об. % до приблизительно 0,2 масс./об. % ароматизатора,

(e) от приблизительно 15 масс./об. % до приблизительно 25 масс./об. % поверхностно-активного вещества и

(f) от приблизительно 70 масс./об. % до приблизительно 80 масс./об. % жидкого носителя.

195. Соединение по п. 191, где фармацевтическая композиция содержит:

(a) приблизительно 5 масс./об. % соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли на основе массы свободного основания,

(b) приблизительно 0,15 масс./об. % подсластителя,

(c) приблизительно 0,17 масс./об. % антиоксиданта,

(d) приблизительно 0,1 масс./об. % ароматизатора,

(e) приблизительно 20 масс./об. % поверхностно-активного вещества и

(f) приблизительно 75 масс./об. % жидкого носителя.

196. Соединение по п. 191, где фармацевтическая композиция содержит:

(a) соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль,

(b) сахарин,

(c) бутилированный гидрокситолуол,

(d) ароматизатор FONA со вкусом апельсина и

(e) триглицериды со средней длиной цепи.

197. Соединение по п. 196, где фармацевтическая композиция дополнительно содержит олеилполиоксил-6 глицериды.

198. Соединение по п. 191, где фармацевтическая композиция содержит:

(а) от приблизительно 4 масс./об. % до приблизительно 6 масс./об. % соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли на основе массы свободного основания,

(b) от приблизительно 0,1 масс./об. % до приблизительно 0,2 масс./об. % сахарина,

(с) от приблизительно 0,1 масс./об. % до приблизительно 0,2 масс./об. % бутилированного гидрокситолуола,

(d) от приблизительно 0,05 масс./об. % до приблизительно 0,2 масс./об. % ароматизатора FONA со вкусом апельсина,

(е) от приблизительно 15 масс./об. % до приблизительно 25 масс./об. % олеилполиоксил-6 глицеридов и

(f) от приблизительно 70 масс./об. % до приблизительно 80 масс./об. % триглицеридов со средней длиной цепи.

199. Соединение по п. 191, где фармацевтическая композиция содержит:

(а) приблизительно 5 масс./об. % соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли на основе массы свободного основания,

(b) приблизительно 0,15 масс./об. % сахарина,

(с) приблизительно 0,17 масс./об. % бутилированного гидрокситолуола,

(d) приблизительно 0,1 масс./об. % ароматизатора FONA со вкусом апельсина,

(е) приблизительно 20 масс./об. % олеилполиоксил-6 глицеридов и

(f) приблизительно 75 масс./об. % триглицеридов со средней длиной цепи.

200. Соединение по любому из пп. 191 - 199, где фармацевтическая композиция содержит соединение формулы (I) в виде свободного основания.

201. Соединение по любому из пп. 191 - 200, где фармацевтическая композиция составлена в единичной лекарственной форме, где соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль присутствует в количестве от приблизительно 5 мг/мл до приблизительно 200 мг/мл на основе массы свободного основания.

202. Соединение по п. 201, где единичная лекарственная форма содержит соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль в количестве приблизительно 50 мг/мл на основе массы свободного основания.

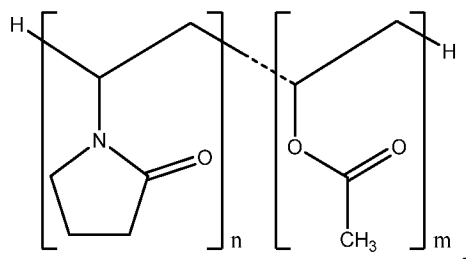
203. Соединение по любому из пп. 1 - 134, где соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят в фармацевтической композиции, содержащей дисперсию, высушенную распылением, содержащую:

соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и

полимер, выбранный из природного полимера, энтеросолюбильного полимера и пирролидонового полимера,

где массовое соотношение соединения формулы (I) и полимера составляет от приблизительно 1:1 до приблизительно 1:9.

204. Соединение по п. 203, где дисперсия, высушенная распылением, содержит: соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и полимер, который представляет собой сополимер 1-винил-2-пирролидона и винилацетата, имеющий структуру:



где значение n в от приблизительно 1 до приблизительно 2 раз превышает значение m, и сополимер содержит 1-винил-2-пирролидон и винилацетат при соотношении приблизительно 60:40 по массе, и

где массовое соотношение соединения формулы (I) и сополимера составляет от приблизительно 1:1 до приблизительно 1:9.

205. Соединение по п. 203, где фармацевтическая композиция содержит:

- (a) дисперсию, высушенную распылением, согласно Примеру 3,
- (b) силикат кальция,
- (c) комбинацию маннита и микрокристаллической целлюлозы и
- (d) кроскармеллозу натрия.

206. Соединение по п. 203, где фармацевтическая композиция содержит:

- (a) от приблизительно 1 масс./масс. % до приблизительно 20 масс./масс. % дисперсии, высушенной распылением, согласно Примеру 3,
- (b) от приблизительно 0,1 масс./масс. % до приблизительно 1 масс./масс. % силиката кальция,
- (c) от приблизительно 50 масс./масс. % до приблизительно 60 масс./масс. % маннита и от приблизительно 10 масс./масс. % до приблизительно 30 масс./масс. % микрокристаллической целлюлозы, и
- (d) от приблизительно 5 масс./масс. % до приблизительно 0,2 масс./масс. % кроскармеллозы натрия.

207. Соединение по п. 203, где фармацевтическая композиция содержит:

- (a) приблизительно 13 масс./масс. % дисперсии, высушенной распылением, согласно Примеру 3,
- (b) приблизительно 0,67 масс./масс. % силиката кальция,

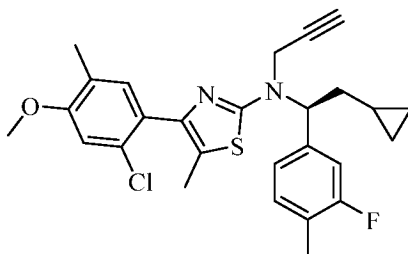
(с) приблизительно 56 масс./масс. % маннита и приблизительно 20 масс./масс. % микрокристаллической целлюлозы, и

(d) приблизительно 10 масс./масс. % кроскармеллозы натрия.

208. Соединение по любому из пп. 203 - 207, где фармацевтическая композиция составлена в форме таблетки, капсулы, саше, порошка, гранул, частицы с покрытием, таблетки с покрытием, таблетки с энтеросолюбильным покрытием, капсулы с энтеросолюбильным покрытием, плавающей полосы или плавающей пленки.

209. Соединение по п. 208, где фармацевтическая композиция находится в форме капсулы.

210. Способ лечения врожденной гиперплазии надпочечников у субъекта, нуждающегося в этом, предусматривающий введение субъекту соединения формулы (I):



(I)

или его фармацевтически приемлемой соли,

где соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят при частоте не менее два раза в день, и

где количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли при первом введении меньше количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли при втором и любых последующих введениях.

211. Способ по п. 210, где соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят при частоте два раза в день.

212. Способ по п. 210 или 211, где соотношение количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли при первом введении и количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли при втором введении составляет от 1:1,1 до 1:100.

213. Способ по п. 210 или 211, где соотношение количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли при первом введении и количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли при втором введении составляет от 1:1,1 до 1:50.

214. Способ по п. 210 или 211, где соотношение количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли при первом введении и количества соединения

или его фармацевтически приемлемой соли при первом введении и количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли при втором введении составляет приблизительно 1:3,5.

224. Способ по п. 210 или 211, где соотношение количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли при первом введении и количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли при втором введении составляет приблизительно 1:4.

225. Способ по любому из пп. 210 - 224, где количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, вводимое ежедневно, составляет менее или равно приблизительно 1000 мг на основе массы свободного основания.

226. Способ по любому из пп. 210 - 224, где количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, вводимое ежедневно, составляет от приблизительно 50 мг до приблизительно 1000 мг на основе массы свободного основания.

227. Способ по любому из пп. 210 - 224, где количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, вводимое ежедневно, составляет от приблизительно 100 мг до приблизительно 1000 мг на основе массы свободного основания.

228. Способ по любому из пп. 210 - 224, где количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, вводимое ежедневно, составляет от приблизительно 100 мг до приблизительно 500 мг на основе массы свободного основания.

229. Способ по любому из пп. 210 - 224, где количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, вводимое ежедневно, составляет от приблизительно 100 мг до приблизительно 400 мг на основе массы свободного основания.

230. Способ по любому из пп. 210 - 224, где количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, вводимое ежедневно, составляет от приблизительно 100 мг до приблизительно 300 мг на основе массы свободного основания.

231. Способ по любому из пп. 210 - 224, где количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, вводимое ежедневно, составляет приблизительно 200 мг на основе массы свободного основания.

232. Способ по п. 231, где первое введение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли составляет приблизительно 50 мг на основе массы свободного основания, и второе введение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли составляет приблизительно 150 мг на основе массы свободного основания.

233. Способ по любому из пп. 210 - 224, где количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, вводимое ежедневно, составляет приблизительно

250 мг на основе массы свободного основания.

234. Способ по п. 233, где первое введение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли составляет приблизительно 100 мг на основе массы свободного основания, и второе введение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли составляет приблизительно 150 мг на основе массы свободного основания.

235. Способ по любому из пп. 210 - 224, где количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, вводимое ежедневно, составляет приблизительно 300 мг на основе массы свободного основания.

236. Способ по п. 26, где первое введение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли составляет приблизительно 100 мг на основе массы свободного основания, и второе введение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли составляет приблизительно 200 мг на основе массы свободного основания.

237. Способ по любому из пп. 210 - 236, где масса субъекта составляет более или равна приблизительно 55 кг.

238. Способ по любому из пп. 210 - 236, где количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, вводимое ежедневно, составляет приблизительно 50 мг на основе массы свободного основания.

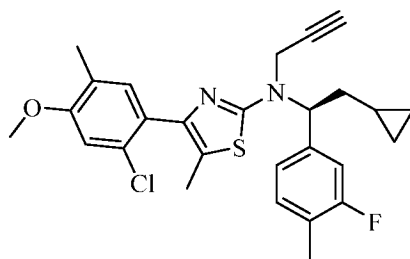
239. Способ по п. 238, где масса субъекта составляет от приблизительно 10 кг до приблизительно 20 кг.

240. Способ по любому из пп. 210 - 236, где количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, вводимое ежедневно, составляет приблизительно 100 мг на основе массы свободного основания.

241. Способ по п. 240, где первое введение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли составляет приблизительно 25 мг на основе массы свободного основания, и второе введение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли составляет приблизительно 75 мг на основе массы свободного основания.

242. Способ по п. 240 или 241, где масса субъекта составляет от приблизительно 20 кг до приблизительно 55 кг.

243. Способ лечения врожденной гиперплазии надпочечников у субъекта, нуждающегося в этом, предусматривающий введение субъекту соединения формулы (I):



(I)

или его фармацевтически приемлемой соли,

где соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят при частоте не менее два раза в день, и

где количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, вводимое ежедневно, составляет более 200 мг на основе массы свободного основания.

244. Способ по п. 243, где количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли вводят при частоте два раза в день.

245. Способ по п. 243 или 244, где количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, вводимое ежедневно, составляет от приблизительно 200 мг до приблизительно 1000 мг на основе массы свободного основания.

246. Способ по п. 243 или 244, где количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, вводимое ежедневно, составляет от приблизительно 225 мг до приблизительно 1000 мг на основе массы свободного основания.

247. Способ по п. 243 или 244, где количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, вводимое ежедневно, составляет от приблизительно 225 мг до приблизительно 500 мг на основе массы свободного основания.

248. Способ по п. 243 или 244, где количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, вводимое ежедневно, составляет от приблизительно 225 мг до приблизительно 400 мг на основе массы свободного основания.

249. Способ по п. 243 или 244, где количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, вводимое ежедневно, составляет от приблизительно 225 мг до приблизительно 300 мг на основе массы свободного основания.

250. Способ по п. 243 или 244, где количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, вводимое ежедневно, составляет приблизительно 250 мг.

251. Способ по п. 243 или 244, где первое введение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли составляет приблизительно 125 мг на основе массы свободного основания, и второе введение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли составляет приблизительно 125 мг на основе массы

свободного основания.

252. Способ по п. 243 или 244, где количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, вводимое ежедневно, составляет приблизительно 300 мг на основе массы свободного основания.

253. Способ по п. 252, где первое введение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли составляет приблизительно 150 мг на основе массы свободного основания, и второе введение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли составляет приблизительно 150 мг на основе массы свободного основания.

254. Способ по любому из пп. 210 - 253, где соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят в количестве, достаточном для снижения уровня одного или нескольких биомаркеров, выбранных из (a) 17-гидроксипрогестерона (17-ОНР), (b) адренкортикотропного гормона (АСТН) и (c) андростендиона у субъекта.

255. Способ по п. 254, где снижение уровня любого из биомаркеров определяют путем сравнения уровня биомаркера, как измерено в ходе циркадианного высвобождения в ходе периода времени до введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, и уровня биомаркера, как измерено в ходе циркадианного высвобождения в день после введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

256. Способ по п. 255, где циркадианное высвобождение происходит между часами 2 часа до полудня и 10 часов до полудня

257. Способ по любому из пп. 254 - 256, где уровень 17-гидроксипрогестерона снижается на по меньшей мере 25%.

258. Способ по любому из пп. 254 - 256, где уровень 17-гидроксипрогестерона снижается на по меньшей мере 50%.

259. Способ по любому из пп. 254 - 258, где уровень адренкортикотропного гормона снижается на по меньшей мере 25%.

260. Способ по любому из пп. 254 - 258, где уровень адренкортикотропного гормона снижается на по меньшей мере 40%.

261. Способ по любому из пп. 254 - 258, где уровень адренкортикотропного гормона снижается на по меньшей мере 50%.

262. Способ по любому из пп. 254 - 261, где уровень андростендиона снижается на по меньшей мере 25%.

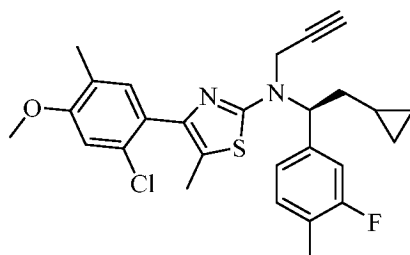
263. Способ по любому из пп. 254 - 261, где уровень андростендиона снижается на по меньшей мере 30%.

264. Способ по любому из пп. 254 - 261, где уровень андростендиона снижается на по меньшей мере 50%.

265. Способ по любому из пп. 254 - 264, где уровень 17-гидроксипрогестерона снижается на по меньшей мере 50%, и уровень андростендиона снижается на по меньшей мере 50%.

266. Способ снижения тяжести одного или нескольких симптомов, выбранных из гирсутизма, преждевременного полового созревания, расстройств детородной функции, акне и нарушения роста у субъекта, страдающего классической врожденной гиперплазией надпочечников,

предусматривающий введение субъекту соединения формулы (I):



(I)

или его фармацевтически приемлемой соли,

где соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят при частоте не менее два раза в день, и

где количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли при первом введении меньше количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли при втором и любых последующих введениях.

267. Способ по п. 266, где общее суточное количество соединения формулы (I) является достаточным для снижения уровня андростендиона у субъекта.

268. Способ по п. 266 или 267, где нарушение роста выбрано из одного или нескольких из увеличенной скорости увеличения роста, увеличенной скорости увеличения массы или увеличенной скорости увеличения костного возраста.

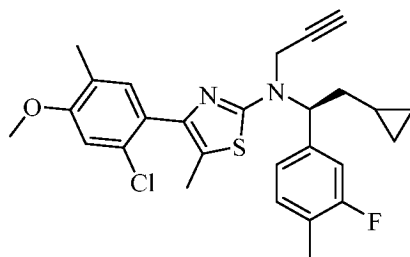
269. Способ по п. 267 или 268, где андростендион снижается на по меньшей мере 25%.

270. Способ по п. 267 или 268, где андростендион снижается на по меньшей мере 30%.

271. Способ по п. 267 или 268, где андростендион снижается на по меньшей мере 50%.

272. Способ снижения уровня одного или нескольких биомаркеров врожденной гиперплазии надпочечников у субъекта, страдающего врожденной гиперплазией

надпочечников, предусматривающий введение субъекту соединения формулы (I):



(I)

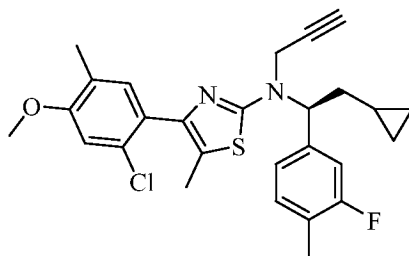
или его фармацевтически приемлемой соли,

где соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят при частоте не менее два раза в день, и

где количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли при первом введении меньше количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли при втором и любых последующих введениях.

273. Способ по п. 272, где один или несколько биомаркеров врожденной гиперплазии надпочечников выбраны из (a) 17-гидроксипрогестерона (17-ОНР), (b) адренокортикотропного гормона (АСТН) и (c) андростендиона.

274. Способ снижения дозы кортикостероида, вводимой субъекту, страдающему врожденной гиперплазией надпочечников, для контроля врожденной гиперплазии надпочечников, предусматривающий введение субъекту соединения формулы (I):



(I)

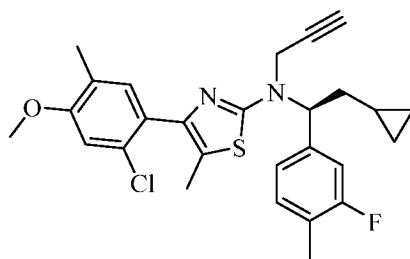
или его фармацевтически приемлемой соли,

где соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят при частоте не менее два раза в день, и

где количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли при первом введении меньше количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли при втором и любых последующих введениях.

275. Способ по п. 274, где кортикостероид представляет собой глюкокортикоид.

276. Способ снижения тяжести одного или нескольких побочных эффектов лечения глюкокортикоидом у субъекта, страдающего врожденной гиперплазией надпочечников, предусматривающий введение субъекту соединения формулы (I):



(I)

или его фармацевтически приемлемой соли,

где соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят при частоте не менее два раза в день,

где количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли при первом введении меньше количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли при втором и любых последующих введениях, и

где побочный эффект выбран из остеопороза, аваскулярного некроза костей, миопатии, гипергликемии, сахарного диабета, дислипидемии, набора массы тела, болезни Кушинга, кушингоидных признаков, подавления роста, угнетения функции надпочечников, гастрита, язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, желудочно-кишечного кровотечения, висцеральной перфорации, жировой дегенерации печени, панкреатита, гипертензии, коронарной болезни сердца, ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности, дерматопороза, атрофии кожи, экхимоза, пурпуры, эрозии, стрий, заживления раны вторичным натяжением, легкого травмирования, акне, гирсутизма, выпадения волос, смены настроения, депрессивного синдрома, эйфории, лабильности настроения, раздражимости, акатизии, нервозности, когнитивного нарушения, психотического расстройства, деменции, делириозного синдрома, катаракты, глаукомы, птоза, мидриаза, оппортунистических глазных инфекций, центральной серозной хориоретинопатии, подавления клеточно-опосредованного иммунитета, предрасположения к инфекциям и повторной активации латентных инфекций.

277. Способ по любому из пп. 272 - 276, где соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят в количестве, достаточном для снижения уровня 17-гидроксипрогестерона (17-ОНР) на по меньшей мере 50% по сравнению с уровнем до введения.

278. Способ по любому из пп. 272 - 277, где соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят в количестве, достаточном для снижения уровня андростендиона на по меньшей мере 30% по сравнению с уровнем до введения.

279. Способ по любому из пп. 272 - 277, где соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят в количестве, достаточном для (а) снижения

уровня 17-гидроксипрогестерона (17-ОНР) на по меньшей мере 50% по сравнению с уровнем до введения и (b) снижения уровня андростендиона на по меньшей мере 30% по сравнению с уровнем до введения.

280. Способ по любому из пп. 266 - 279, где соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят два раза в день в количестве от приблизительно 25 мг до приблизительно 250 мг на основе массы свободного основания.

281. Способ по любому из пп. 266 - 279, где соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят два раза в день в виде:

(a) первого введения приблизительно 50 мг и второго введения приблизительно 150 мг на основе массы свободного основания, или

(b) первого введения приблизительно 100 мг и второго введения приблизительно 150 мг на основе массы свободного основания, или

(c) первого введения приблизительно 100 мг и второго введения приблизительно 200 мг на основе массы свободного основания.

282. Способ по любому из пп. 210 - 281, где соединение формулы (I) вводят в форме свободного основания.

283. Способ по любому из пп. 210 - 282, где субъект находится в состоянии при приеме пищи.

284. Способ по п. 283, где соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят субъекту с питательной композицией.

285. Способ по п. 284, где питательная композиция представляет собой жидкую пищевую добавку, содержащую от приблизительно 1000 до приблизительно 2000 калорий на литр с содержанием жира более приблизительно 30%.

286. Способ по п. 284, где питательная композиция представляет собой жидкую пищевую добавку, содержащую 1500 калорий на литр с распределением калорий 14,7% белков, 32% жиров и 53,3% углеводов.

287. Способ по любому из пп. 284 - 286, где питательную композицию вводят в количестве от приблизительно 6 до приблизительно 12 жидких унций.

288. Способ по любому из пп. 284 - 286, где питательную композицию вводят в количестве приблизительно 8 жидких унций.

289. Способ по любому из пп. 284 - 288, где питательную композицию вводят в течение 30 минут от каждого введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

290. Способ по любому из пп. 210 - 282, где соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят субъекту с пищей.

291. Способ по п. 290, где пищей является пища с высоким содержанием жира.

292. Способ по п. 290, где пищей является пища с низким содержанием жира.

293. Способ по любому из пп. 290 - 292, где прием пищи завершают в течение приблизительно 30 минут после введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

294. Способ по любому из пп. 210 - 283 и 290 - 293, где первое введение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли происходит с утренним приемом пищи.

295. Способ по любому из пп. 210 - 283 и 290 - 294, где второе введение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли происходит с вечерним приемом пищи.

296. Способ по любому из пп. 210 - 283 и 290 - 295, где первое введение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли происходит с утренним приемом пищи и второе введение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли происходит с вечерним приемом пищи.

297. Способ по любому из пп. 210 - 296, где от приблизительно 6 до приблизительно 14 часов проходит между первым и вторым введениями соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

298. Способ по любому из пп. 210 - 296, где от приблизительно 8 до приблизительно 14 часов проходит между первым и вторым введениями соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

299. Способ по любому из пп. 210 - 296, где от приблизительно 11 до приблизительно 13 часов проходит между первым и вторым введениями соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

300. Способ по любому из пп. 210 - 296, где от приблизительно 12 часов проходит между первым и вторым введениями соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

301. Способ по любому из пп. 210 - 300, где субъект одновременно получает дозу глюкокортикоида.

302. Способ по п. 301, где глюкокортикоид выбирают из кортизола (гидрокортизона), кортизона, преднизона, преднизолон, метилпреднизолон, дексаметезона, бетаметезона, триамцинолона, флуоидокортисон ацетата и дезоксикортикостерон ацетата.

303. Способ по п. 301 или 302, где глюкокортикоид представляет собой кортизол (гидрокортизон).

304. Способ по п. 301 или 302, где глюкокортикоид представляет собой кортизон.

305. Способ по п. 301 или 302, где глюкокортикоид представляет собой преднизон.

306. Способ по любому из пп. 301 - 305, где доза глюкокортикоида измеряется в эквивалентах гидрокортизона.

307. Способ по любому из пп. 301 - 305, где доза глюкокортикоида измеряется как величина, кратная верхнему пределу нормы физиологической дозы в эквивалентах гидрокортизона.

308. Способ по любому из пп. 301 - 305, где доза глюкокортикоида представляет собой физиологическую дозу, как измерено после периода времени введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

309. Способ по любому из пп. 301 - 305, где доза глюкокортикоида представляет собой физиологическую дозу от приблизительно 4 до приблизительно 12 мг/м²/день, как измерено после периода времени введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

310. Способ по любому из пп. 301 - 305, где доза глюкокортикоида представляет собой физиологическую дозу от приблизительно 4 до приблизительно 9 мг/м²/день, как измерено после периода времени введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

311. Способ по любому из пп. 301 - 305, где доза глюкокортикоида представляет собой физиологическую дозу, которая составляет менее приблизительно 8 мг/м²/день, как измерено после периода времени введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

312. Способ по любому из пп. 301 - 311, где доза глюкокортикоида субъекта снижается на приблизительно 10% после периода времени введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, где снижение дозы глюкокортикоида относится к дозе глюкокортикоида до введения соединения формулы (I).

313. Способ по любому из пп. 301 - 311, где доза глюкокортикоида субъекта снижается на приблизительно 20% после периода времени введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, где снижение дозы глюкокортикоида относится к дозе глюкокортикоида до введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

314. Способ по любому из пп. 301 - 311, где доза глюкокортикоида субъекта снижается на приблизительно 30% после периода времени введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, где снижение дозы глюкокортикоида относится к дозе глюкокортикоида до введения соединения формулы (I) или его

316. Способ по любому из пп. 301 - 311, где доза глюкокортикоида субъекта снижается на приблизительно 50% после периода времени введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, где снижение дозы глюкокортикоида относится к дозе глюкокортикоида до введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

317. Способ по любому из пп. 301 - 311, где доза глюкокортикоида субъекта снижается на приблизительно 60% после периода времени введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, где снижение дозы глюкокортикоида относится к дозе глюкокортикоида до введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

318. Способ по любому из пп. 301 - 311, где доза глюкокортикоида субъекта снижается на приблизительно 70% после периода времени введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, где снижение дозы глюкокортикоида относится к дозе глюкокортикоида до введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

319. Способ по любому из пп. 301 - 311, где доза глюкокортикоида субъекта снижается на менее приблизительно 20% после периода времени введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, где снижение дозы глюкокортикоида относится к дозе глюкокортикоида до введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

320. Способ по любому из пп. 301 - 311, где доза глюкокортикоида субъекта снижается на от приблизительно 20% до приблизительно 50% после периода времени введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, где снижение дозы глюкокортикоида относится к дозе глюкокортикоида до введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

321. Способ по любому из пп. 301 - 311, где доза глюкокортикоида субъекта снижается на более приблизительно 50% после периода времени введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, где снижение дозы глюкокортикоида относится к дозе глюкокортикоида до введения соединения формулы (I)

или его фармацевтически приемлемой соли.

322. Способ по любому из пп. 210 - 321, где уровень 17-гидроксипрогестерона в менее приблизительно 1,5 раза превышает верхний предел нормы после периода времени введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

323. Способ по любому из пп. 210 - 322, где уровень 17-гидроксипрогестерона находится в пределах нормы после периода времени введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

324. Способ по любому из пп. 210 - 323, где уровень адренокортикотропного гормона в менее приблизительно 1,5 раза превышает верхний предел нормы после периода времени введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

325. Способ по любому из пп. 210 - 324, где уровень адренокортикотропного гормона находится в пределах нормы после периода времени введения фармацевтической композиции.

326. Способ по любому из пп. 210 - 325, где уровень андростендиона в менее приблизительно 1,5 раза превышает верхний предел нормы после периода времени введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

327. Способ по любому из пп. 210 - 326, где уровень андростендиона находится в пределах нормы после периода времени введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

328. Способ по любому из пп. 210 - 327, где уровень тестостерона снижается на по меньшей мере приблизительно 25% после периода времени введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, где снижение уровня тестостерона относится к уровню тестостерона до введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

329. Способ по любому из пп. 210 - 327, где уровень тестостерона снижается на по меньшей мере приблизительно 30% после периода времени введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, где снижение уровня тестостерона относится к уровню тестостерона до введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

330. Способ по любому из пп. 210 - 327, где уровень тестостерона снижается на по меньшей мере приблизительно 50% после периода времени введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, где снижение уровня тестостерона относится к уровню тестостерона до введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

331. Способ по любому из пп. 210 - 330, где уровень тестостерона в менее

приблизительно 1,5 раза превышает верхний предел нормы после периода времени введения фармацевтической композиции.

332. Способ по любому из пп. 210 - 331, где уровень тестостерона находится в пределах нормы после периода времени введения фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль.

333. Способ по любому из пп. 301 - 332, где субъект показывает снижение глюкокортикоидной нагрузки после периода времени введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, где снижение глюкокортикоидной нагрузки происходит относительно глюкокортикоидной нагрузки до введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

334. Способ по п. 333, где один или несколько симптомов глюкокортикоидной нагрузки, выбранных из качества жизни, утомляемости, сна, резистентности к инсулину, толерантности к глюкозе, контроля глюкозы, дислипидемии, гиперлипидемии, минеральной плотности костей, метаболизма костной ткани, жировой массы, массы тела, центрального ожирения, кровяного давления, тяжести гирсутизма, менструального цикла, контроля опухоли эктопической ткани надпочечника в яичке, контроля опухолей добавочного надпочечника яичника и фертильности, улучшаются после периода времени введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, где улучшение одного или нескольких симптомов происходит относительно статуса одного или нескольких симптомов до введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

335. Способ по любому из пп. 308 - 334, где период времени введения составляет по меньшей мере приблизительно 4 недели.

336. Способ по любому из пп. 308 - 334, где период времени введения составляет по меньшей мере приблизительно 24 недели.

337. Способ по любому из пп. 308 - 334, где период времени введения составляет по меньшей мере приблизительно один год.

338. Способ лечения врожденной гиперплазии надпочечников у субъекта, причем способ предусматривает:

(а) отбор субъекта, у которого доза глюкокортикоида превышает $11 \text{ мг/м}^2/\text{день}$ после периода времени введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в количестве приблизительно 100 мг два раза в день на основе массы свободного основания,

и

(b) введение субъекту соединения формулы (I) или его фармацевтически

приемлемой соли при частоте два раза в день,

где количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли при первом введении меньше количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли при втором введении,

и где количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, вводимое ежедневно, составляет более или равно приблизительно 200 мг на основе массы свободного основания.

339. Способ по п. 338, где период времени введения на стадии (a) составляет по меньшей мере приблизительно 4 недели.

340. Способ по п. 338, где период времени введения на стадии (a) составляет по меньшей мере приблизительно 24 недели.

341. Способ по п. 338, где период времени введения на стадии (a) составляет по меньшей мере приблизительно один год.

342. Способ по любому из пп. 210 - 341, где субъект женского пола.

343. Способ по любому из пп. 210 - 341, где субъект мужского пола.

344. Способ по любому из пп. 210 - 343, где соединение формулы (I) вводят в виде фармацевтической композиции, содержащей: (a) соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль и (b) одно или несколько из носителя в виде масляной фазы, эмульгирующего средства, неионного поверхностно-активного вещества и солюбилизирующего средства.

345. Способ по п. 344, где фармацевтическая композиция содержит от приблизительно 1 масс. % до приблизительно 20 масс. % соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли на основе массы свободного основания.

346. Способ по п. 344, где фармацевтическая композиция содержит от приблизительно 5 масс. % до приблизительно 15 масс. % соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли на основе массы свободного основания.

347. Способ по п. 344, где фармацевтическая композиция содержит приблизительно 10 масс. % соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли на основе массы свободного основания.

348. Способ по любому из пп. 344 - 347, где фармацевтическая композиция содержит носитель в виде масляной фазы.

349. Способ по любому из пп. 344 - 348, где фармацевтическая композиция содержит от приблизительно 1 масс. % до приблизительно 50 масс. % носителя в виде масляной фазы.

350. Способ по любому из пп. 344 - 348, где фармацевтическая композиция содержит от приблизительно 20 масс. % до приблизительно 50 масс. % носителя в виде масляной

фазы.

351. Способ по любому из пп. 344 - 348, где фармацевтическая композиция содержит от приблизительно 35 масс. % до приблизительно 45 масс. % носителя в виде масляной фазы.

352. Способ по любому из пп. 344 - 348, где фармацевтическая композиция содержит приблизительно 39 масс. % носителя в виде масляной фазы.

353. Способ по любому из пп. 344 - 352, где носитель в виде масляной фазы выбирают из триглицеридов со средней длиной цепи, глицерина, пропиленгликоля, полиэтиленгликоля, оливкового масла, соевого масла, кукурузного масла и транскутола.

354. Способ по любому из пп. 344 - 353, где носитель в виде масляной фазы представляет собой триглицериды со средней длиной цепи.

355. Способ по п. 354, где триглицериды со средней длиной цепи представляют собой Labrafac TM Lipophile WL1349.

356. Способ по п. 354, где триглицериды со средней длиной цепи представляют собой Miglyol 812N.

357. Способ по любому из пп. 344 - 356, где фармацевтическая композиция содержит эмульгирующее средство.

358. Способ по любому из пп. 344 - 357, где фармацевтическая композиция содержит от приблизительно 5 масс. % до приблизительно 50 масс. % эмульгирующего средства.

359. Способ по любому из пп. 344 - 357, где фармацевтическая композиция содержит от приблизительно 10 масс. % до приблизительно 30 масс. % эмульгирующего средства.

360. Способ по любому из пп. 344 - 357, где фармацевтическая композиция содержит от приблизительно 15 масс. % до приблизительно 25 масс. % эмульгирующего средства.

361. Способ по любому из пп. 344 - 357, где фармацевтическая композиция содержит приблизительно 20 масс. % эмульгирующего средства.

362. Способ по любому из пп. 344 - 361, где эмульгирующее средство выбирают из триглицеридов со средней длиной цепи, дикаприлата/дикапрата пропиленгликоля, глицерина, пропиленгликоля, полиэтиленгликоля, оливкового масла, соевого масла, кукурузного масла и транскутола.

363. Способ по любому из пп. 344 - 362, где эмульгирующее средство представляет собой дикаприлат/дикапрат пропиленгликоля.

364. Способ по п. 363, где дикаприлат/дикапрат пропиленгликоля представляет собой Labrafac TM PG.

365. Способ по любому из пп. 344 - 364, где фармацевтическая композиция содержит неионное поверхностно-активное вещество.

366. Способ по любому из пп. 344 - 365, где фармацевтическая композиция содержит от приблизительно 5 масс. % до приблизительно 50 масс. % неионного поверхностно-активного вещества.

367. Способ по любому из пп. 344 - 365, где фармацевтическая композиция содержит от приблизительно 10 масс. % до приблизительно 30 масс. % неионного поверхностно-активного вещества.

368. Способ по любому из пп. 344 - 365, где фармацевтическая композиция содержит от приблизительно 15 масс. % до приблизительно 25 масс. % неионного поверхностно-активного вещества.

369. Способ по любому из пп. 344 - 365, где фармацевтическая композиция содержит приблизительно 19 масс. % неионного поверхностно-активного вещества.

370. Способ по любому из пп. 344 - 369, где неионное поверхностно-активное вещество выбирают из олеилполиоксил-6 глицеридов, линолеилполиоксил-6 глицеридов, Полисорбата 80, Полисорбата 20, Гелуцира, лауроилполиоксил-32 глицеридов, Полосамера, стеарата ПЭГ-32 и гидрогенизированных пальмовых глицеридов ПЭГ-32.

371. Способ по любому из пп. 344 - 370, где неионное поверхностно-активное вещество представляет собой лауроилполиоксил-32 глицериды.

372. Способ по п. 371, где лауроилполиоксил-32 глицериды представляют собой Gelucire® 44/14.

373. Способ по любому из пп. 344 - 372, где фармацевтическая композиция содержит солюбилизирующее средство.

374. Способ по любому из пп. 344 - 373, где фармацевтическая композиция содержит от приблизительно 1 масс. % до приблизительно 50 масс. % солюбилизирующего средства.

375. Способ по любому из пп. 344 - 373, где фармацевтическая композиция содержит от приблизительно 1 масс. % до приблизительно 20 масс. % солюбилизирующего средства.

376. Способ по любому из пп. 344 - 373, где фармацевтическая композиция содержит от приблизительно 5 масс. % до приблизительно 15 масс. % солюбилизирующего средства.

377. Способ по любому из пп. 344 - 370, где фармацевтическая композиция содержит приблизительно 11 масс. % солюбилизирующего средства.

378. Способ по любому из пп. 344 - 377, где солюбилизирующее средство выбирают из олеилполиоксил-6 глицеридов, линолеилполиоксил-6 глицеридов, Полисорбата 80, Полисорбата 20, полиэтиленгликольсукцинат витамина Е, Гелуцира, лауроилполиоксил-32 глицеридов и Полосамера.

379. Способ по любому из пп. 344 - 378, где солюбилизирующее средство представляет собой полиэтиленгликольсукцинат витамина Е.

380. Способ по п. 379, где полиэтиленгликольсукцинат витамина Е представляет собой Kolliphor® TPGS.

381. Способ по п. 379, где полиэтиленгликольсукцинат витамина Е представляет собой Vitamin E/TPGS 260.

382. Способ по п. 344, где фармацевтическая композиция содержит:

- (a) соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль,
- (b) носитель в виде масляной фазы,
- (c) эмульгирующее средство,
- (d) неионное поверхностно-активное вещество и
- (e) солюбилизующее средство.

383. Способ по п. 344, где фармацевтическая композиция содержит:

- (a) от приблизительно 5 масс. % до приблизительно 15 масс. % соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли на основе массы свободного основания,
- (b) от приблизительно 35 масс. % до приблизительно 45 масс. % носителя в виде масляной фазы,

(c) от приблизительно 15 масс. % до приблизительно 25 масс. % эмульгирующего средства,

(d) от приблизительно 15 масс. % до приблизительно 25 масс. % неионного поверхностно-активного вещества и

(e) от приблизительно 5 масс. % до приблизительно 15 масс. % солюбилизующего средства.

384. Способ по п. 344, где фармацевтическая композиция содержит:

(a) приблизительно 10 масс. % соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли на основе массы свободного основания,

(b) приблизительно 39 масс. % носителя в виде масляной фазы,

(c) приблизительно 20 масс. % эмульгирующего средства,

(d) приблизительно 19 масс. % неионного поверхностно-активного вещества и

(e) приблизительно 11 масс. % солюбилизующего средства.

385. Способ по п. 344, где фармацевтическая композиция содержит:

(a) соединение формулы (I),

(b) компонент триглицеридов со средней длиной цепи,

(c) компонент дикаприлата/дикапрата пропиленгликоля,

(d) компонент лауроилполиоксил-32 глицеридов и

(e) компонент полиэтиленгликольсукцината витамина Е.

386. Способ по п. 344, где фармацевтическая композиция содержит:

(a) от приблизительно 5 масс. % до приблизительно 15 масс. % соединения формулы (I),

(b) от приблизительно 35 масс. % до приблизительно 45 масс. % триглицеридов со средней длиной цепи,

(c) от приблизительно 15 масс. % до приблизительно 25 масс. % дикаприлата/дикапрата пропиленгликоля,

(d) от приблизительно 15 масс. % до приблизительно 25 масс. % лауроилполиоксил-32 глицеридов и

(e) от приблизительно 5 масс. % до приблизительно 15 масс. % полиэтиленгликольсукцината витамина E.

387. Способ по п. 344, где фармацевтическая композиция содержит:

(a) приблизительно 10 масс. % соединения формулы (I),

(b) приблизительно 39 масс. % триглицеридов со средней длиной цепи,

(c) приблизительно 20 масс. % дикаприлата/дикапрата пропиленгликоля,

(d) приблизительно 19 масс. % лауроилполиоксил-32 глицеридов и

(e) приблизительно 11 масс. % полиэтиленгликольсукцината витамина E.

388. Способ по любому из пп. 344-387, где фармацевтическая композиция содержит соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль в кристаллической форме.

389. Способ по любому из пп. 344-387, где фармацевтическая композиция содержит соединение формулы (I) в виде свободного основания.

390. Способ по п. 389, где кристаллическая форма содержит Форму I соединения формулы (I) в виде свободного основания.

391. Способ по любому из пп. 344 - 390, где фармацевтическая композиция составлена в единичной лекарственной форме, где соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль присутствует в количестве от приблизительно 5 мг до приблизительно 200 мг на основе массы свободного основания.

392. Способ по п. 391, где соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль присутствует в единичной лекарственной форме в количестве от приблизительно 25 мг до приблизительно 150 мг на основе массы свободного основания.

393. Способ по п. 391, где соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль присутствует в единичной лекарственной форме в количестве приблизительно 50 мг на основе массы свободного основания.

394. Способ по п. 391, где соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль присутствует в единичной лекарственной форме в количестве

приблизительно 100 мг на основе массы свободного основания.

395. Способ по п. 391, где соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль присутствует в единичной лекарственной форме в количестве приблизительно 25 мг на основе массы свободного основания.

396. Способ по любому из пп. 344 - 395, где фармацевтическая композиция находится в форме таблетки, капсулы, саше, порошка, гранул, частицы с покрытием, таблетки с покрытием, таблетки с энтеросолюбильным покрытием, капсулы с энтеросолюбильным покрытием, плавящейся полоски или плавящейся пленки.

397. Способ по п. 396, где фармацевтическая композиция находится в форме таблетки.

398. Способ по п. 396, где фармацевтическая композиция находится в форме капсулы.

399. Фармацевтическая композиция по п. 397 или 398, где форма таблетки или форма капсулы имеет покрытие.

400. Способ по любому из пп. 210 - 343, где соединение формулы (I) вводят в виде фармацевтической композиции в лекарственной форме в виде раствора для перорального применения, содержащей:

- (a) соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль,
- (b) одно или несколько из подсластителя, антиоксиданта и ароматизатора, и
- (c) жидкий носитель.

401. Способ по п. 400, где фармацевтическая композиция содержит:

- (a) соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль,
- (b) подсластитель,
- (c) антиоксидант,
- (d) ароматизатор и
- (e) жидкий носитель.

402. Способ по п. 401, где фармацевтическая композиция дополнительно содержит поверхностно-активное вещество.

403. Способ по п. 400, где фармацевтическая композиция содержит:

(a) от приблизительно 4 масс./об. % до приблизительно 6 масс./об. % соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли на основе массы свободного основания,

(b) от приблизительно 0,1 масс./об. % до приблизительно 0,2 масс./об. % подсластителя,

(c) от приблизительно 0,1 масс./об. % до приблизительно 0,2 масс./об. %

антиоксиданта,

(d) от приблизительно 0,05 масс./об. % до приблизительно 0,2 масс./об. % ароматизатора,

(e) от приблизительно 15 масс./об. % до приблизительно 25 масс./об. % поверхностно-активного вещества, и

(f) от приблизительно 70 масс./об. % до приблизительно 80 масс./об. % жидкого носителя.

404. Способ по п. 400, где фармацевтическая композиция содержит:

(a) приблизительно 5 масс./об. % соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли на основе массы свободного основания,

(b) приблизительно 0,15 масс./об. % подсластителя,

(c) приблизительно 0,17 масс./об. % антиоксиданта,

(d) приблизительно 0,1 масс./об. % ароматизатора,

(e) приблизительно 20 масс./об. % поверхностно-активного вещества и

(f) приблизительно 75 масс./об. % жидкого носителя.

405. Способ по п. 400, где фармацевтическая композиция содержит:

(a) соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль,

(b) сахарин,

(c) бутилированный гидрокситолуол,

(d) ароматизатор FONA со вкусом апельсина и

(e) триглицериды со средней длиной цепи.

406. Способ по п. 405, где фармацевтическая композиция дополнительно содержит олеоилполиоксил-6 глицериды.

407. Способ по п. 400, где фармацевтическая композиция содержит:

(a) от приблизительно 4 масс./об. % до приблизительно 6 масс./об. % соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли на основе массы свободного основания,

(b) от приблизительно 0,1 масс./об. % до приблизительно 0,2 масс./об. % сахараина,

(c) от приблизительно 0,1 масс./об. % до приблизительно 0,2 масс./об. % бутилированного гидрокситолуола,

(d) от приблизительно 0,05 масс./об. % до приблизительно 0,2 масс./об. % ароматизатора FONA со вкусом апельсина,

(e) от приблизительно 15 масс./об. % до приблизительно 25 масс./об. % олеоилполиоксил-6 глицеридов и

(f) от приблизительно 70 масс./об. % до приблизительно 80 масс./об. %

триглицеридов со средней длиной цепи.

408. Способ по п. 400, где фармацевтическая композиция содержит:

- (a) приблизительно 5 масс./об. % соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли на основе массы свободного основания,
- (b) приблизительно 0,15 масс./об. % сахараина,
- (c) приблизительно 0,17 масс./об. % бутилированного гидрокситолуола,
- (d) приблизительно 0,1 масс./об. % ароматизатора FONA со вкусом апельсина,
- (e) приблизительно 20 масс./об. % олеилполиоксил-6 глицеридов и
- (f) приблизительно 75 масс./об. % триглицеридов со средней длиной цепи.

409. Способ по любому из пп. 400 - 408, где фармацевтическая композиция содержит соединение формулы (I) в виде свободного основания.

410. Способ по любому из пп. 400 - 409, где фармацевтическая композиция составлена в единичной лекарственной форме, где соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль присутствует в количестве от приблизительно 5 мг/мл до приблизительно 200 мг/мл на основе массы свободного основания.

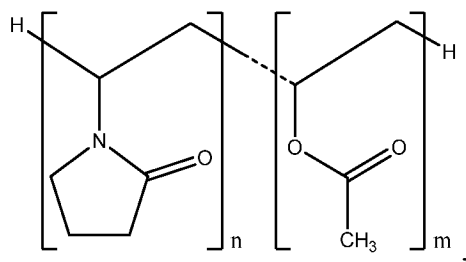
411. Способ по п. 410, где единичная лекарственная форма содержит соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль в количестве приблизительно 50 мг/мл на основе массы свободного основания.

412. Способ по любому из пп. 210 - 343, где соединение формулы (I) вводят в фармацевтической композиции, содержащей дисперсию, высушенную распылением, содержащую:

соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и полимер, полимер, выбранный из природного полимера, энтеросолюбильного полимера и пирролидонового полимера,

где массовое соотношение соединения формулы (I) и полимера составляет от приблизительно 1:1 до приблизительно 1:9.

413. Способ по п. 412, где дисперсия, высушенная распылением, содержит: соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и полимер, который представляет собой сополимер 1-винил-2-пирролидона и винилацетата, имеющий структуру:



где значение n в от приблизительно 1 до приблизительно 2 раз превышает значение m , и сополимер содержит 1-винил-2-пирролидон и винилацетат при соотношении приблизительно 60:40 по массе, и

где массовое соотношение соединения формулы (I) и сополимера составляет от приблизительно 1:1 до приблизительно 1:9.

414. Способ по п. 412, где фармацевтическая композиция содержит:

- (a) дисперсию, высушенную распылением, согласно Примеру 3,
- (b) силикат кальция,
- (c) комбинацию маннита и микрокристаллической целлюлозы и
- (d) кроскармеллозу натрия.

415. Способ по п. 412, где фармацевтическая композиция содержит:

- (a) от приблизительно 1 масс./масс. % до приблизительно 20 масс./масс. % дисперсии, высушенной распылением, согласно Примеру 3,
- (b) от приблизительно 0,1 масс./масс. % до приблизительно 1 масс./масс. % силиката кальция,

(c) от приблизительно 50 масс./масс. % до приблизительно 60 масс./масс. % маннита и от приблизительно 10 масс./масс. % до приблизительно 30 масс./масс. % микрокристаллической целлюлозы, и

- (d) от приблизительно 5 масс./масс. % до приблизительно 0,2 масс./масс. % кроскармеллозы натрия.

416. Способ по п. 412, где фармацевтическая композиция содержит:

- (a) приблизительно 13 масс./масс. % дисперсии, высушенной распылением, согласно Примеру 3,

(b) приблизительно 0,67 масс./масс. % силиката кальция,

(c) приблизительно 56 масс./масс. % маннита и приблизительно 20 масс./масс. % микрокристаллической целлюлозы и

(d) приблизительно 10 масс./масс. % кроскармеллозы натрия.

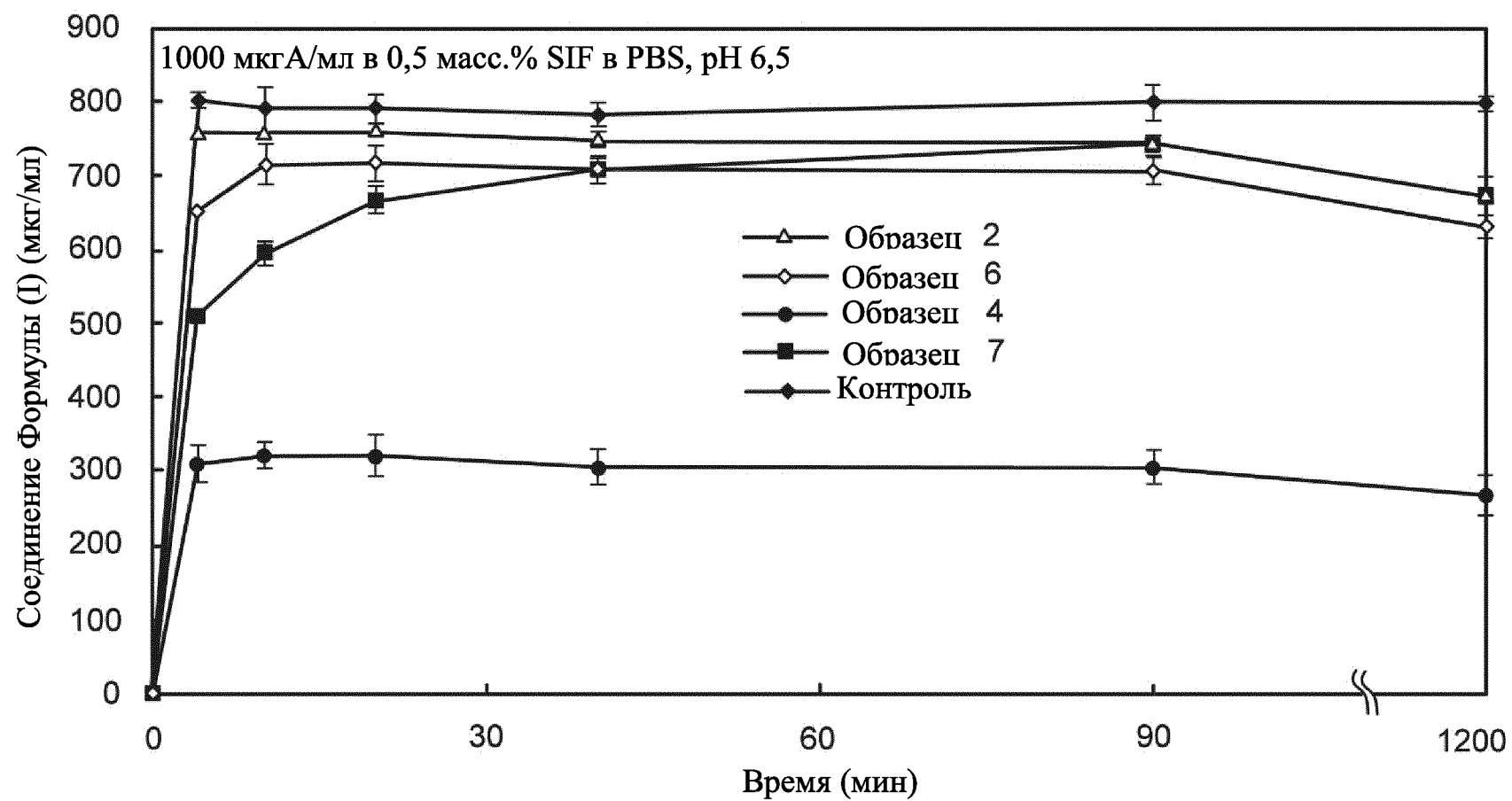
417. Способ по любому из пп. 412 - 416, где фармацевтическая композиция составлена в форме таблетки, капсулы, саше, порошка, гранул, частицы с покрытием, таблетки с покрытием, таблетки с энтеросолюбильным покрытием, капсулы с энтеросолюбильным покрытием, плавающейся полоски или плавающейся пленки.

418. Способ по п. 417, где фармацевтическая композиция находится в форме капсулы.

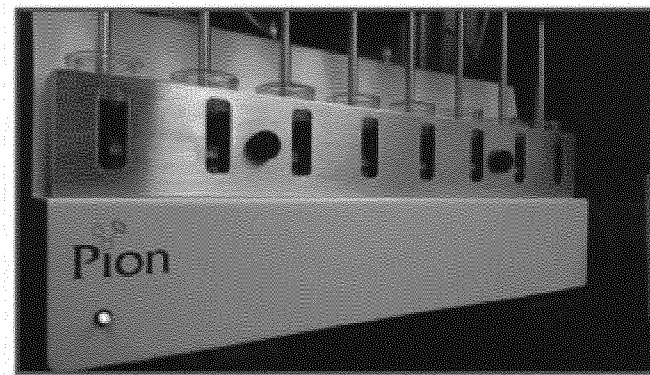
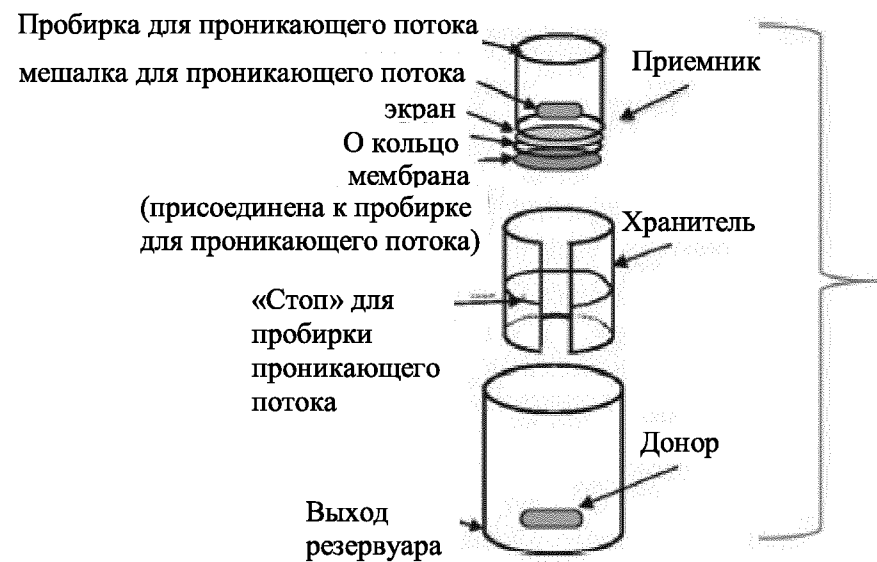
419. Способ по п. 282, где форма свободного основания соединения формулы (I) представляет собой кристаллическую форму.

420. Способ по п. 419, где кристаллическая форма имеет Форму I.

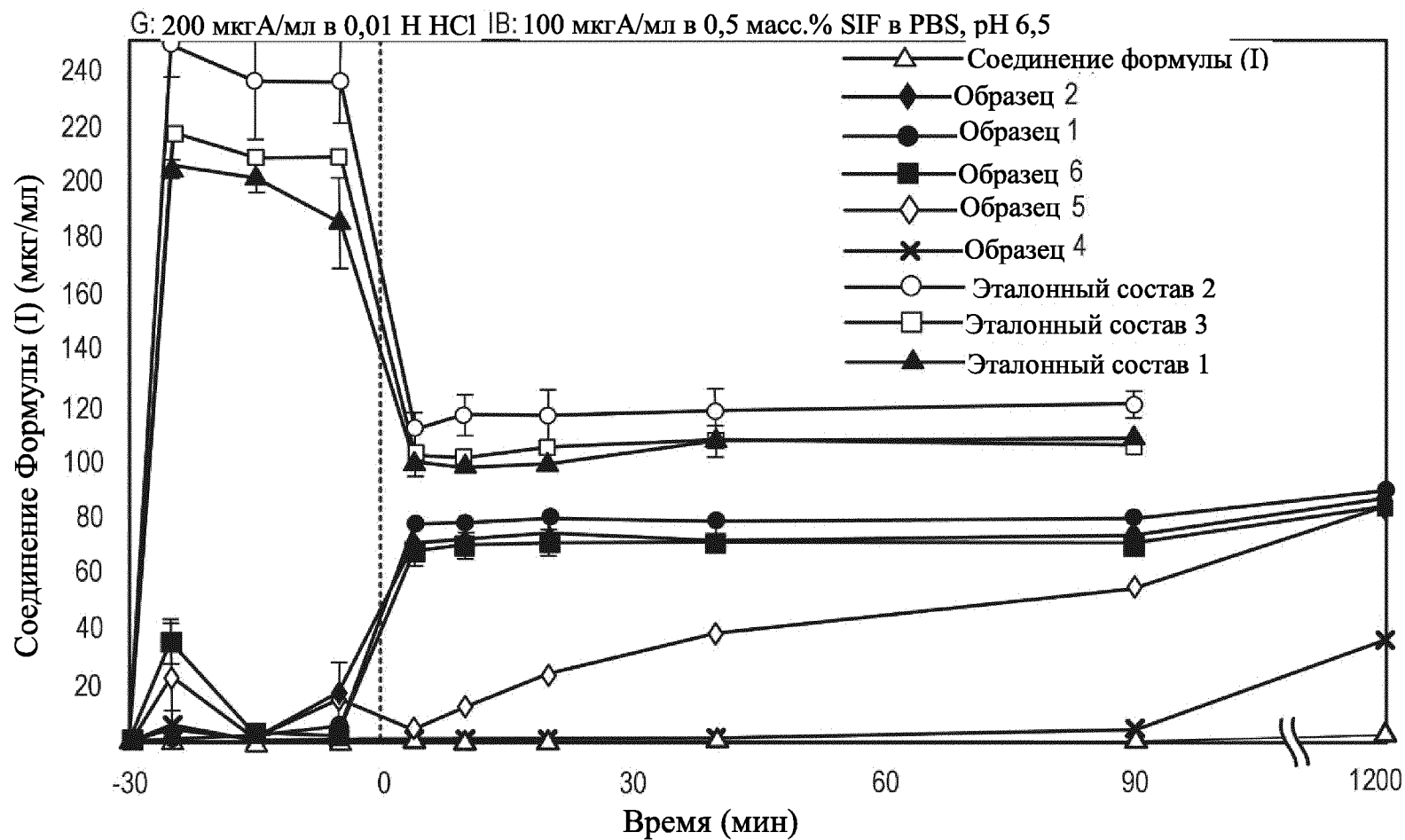
421. Способ по любому из пп. 210 - 281, где соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль представляют собой соль п-толуолсульфоновой кислоты соединения формулы (I).



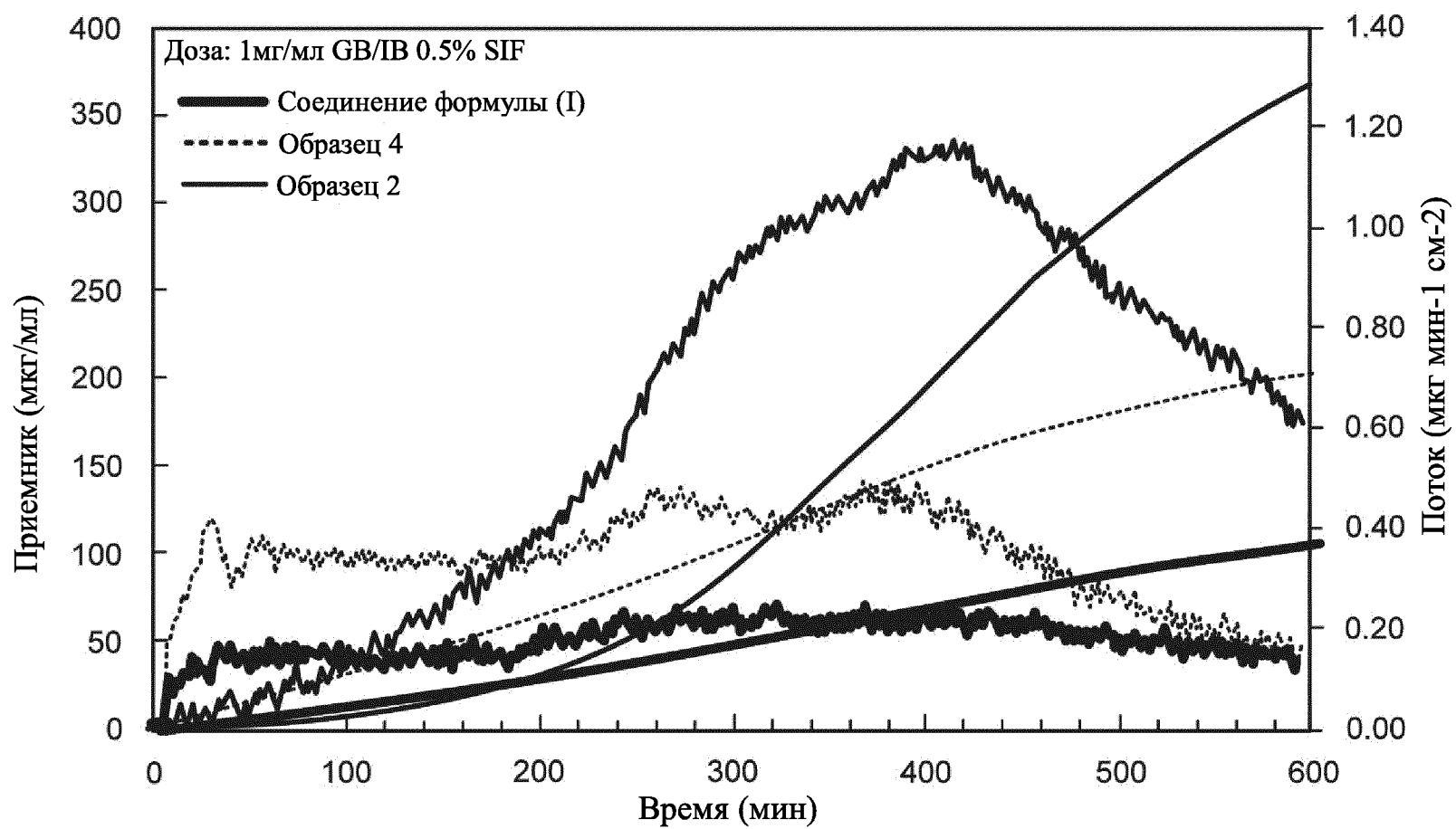
Фиг. 1



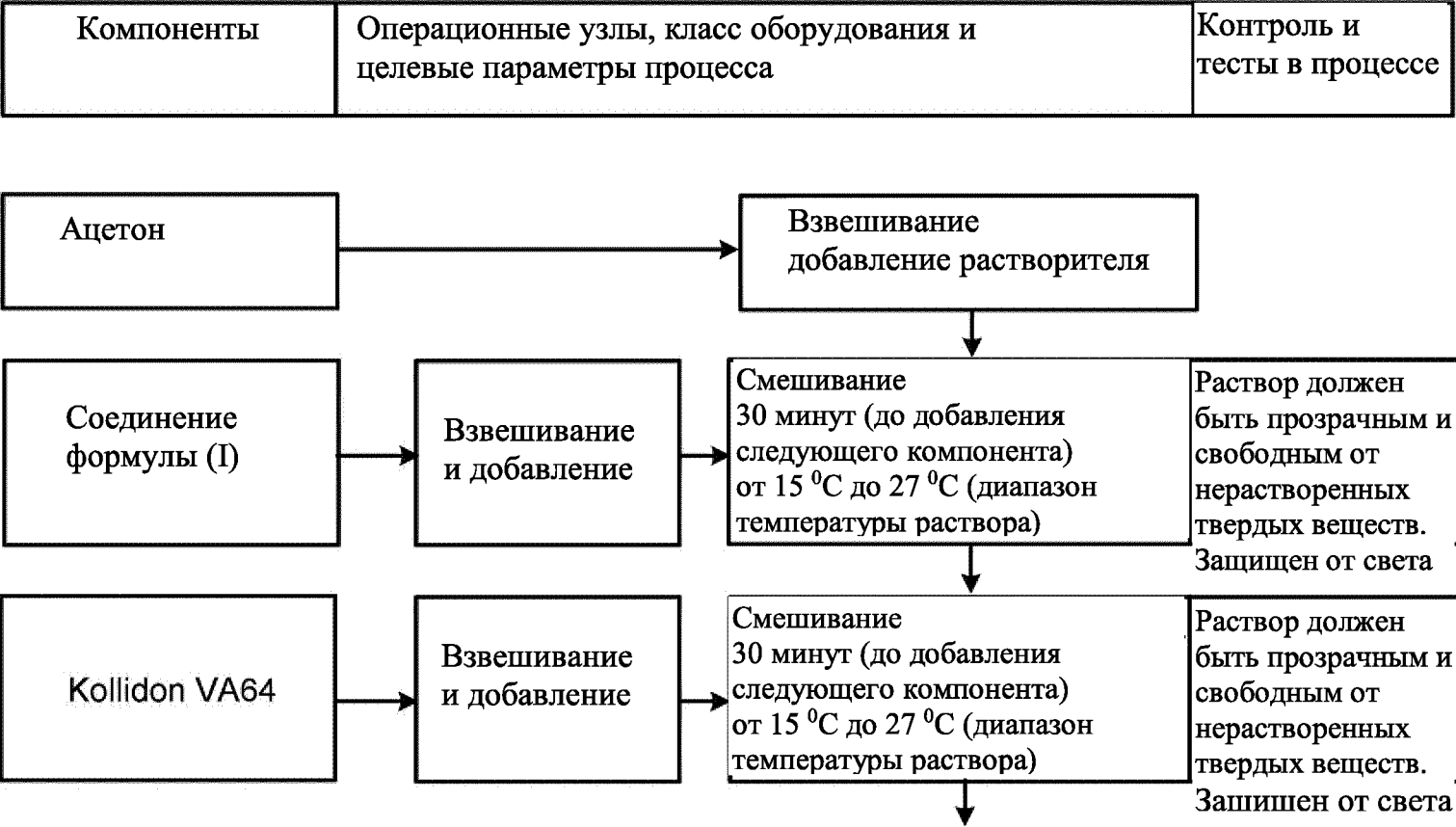
Фиг. 2



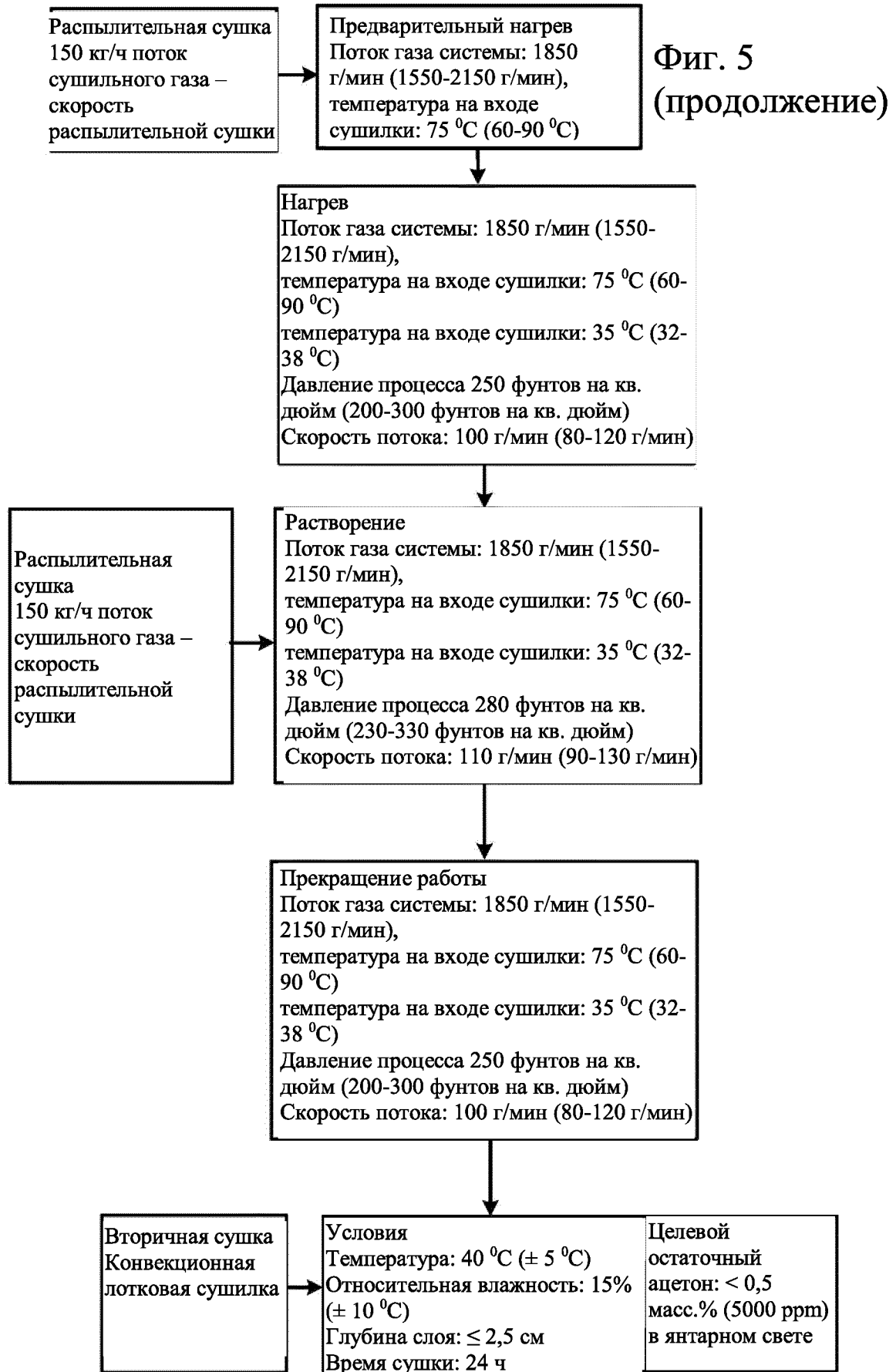
Фиг. 3

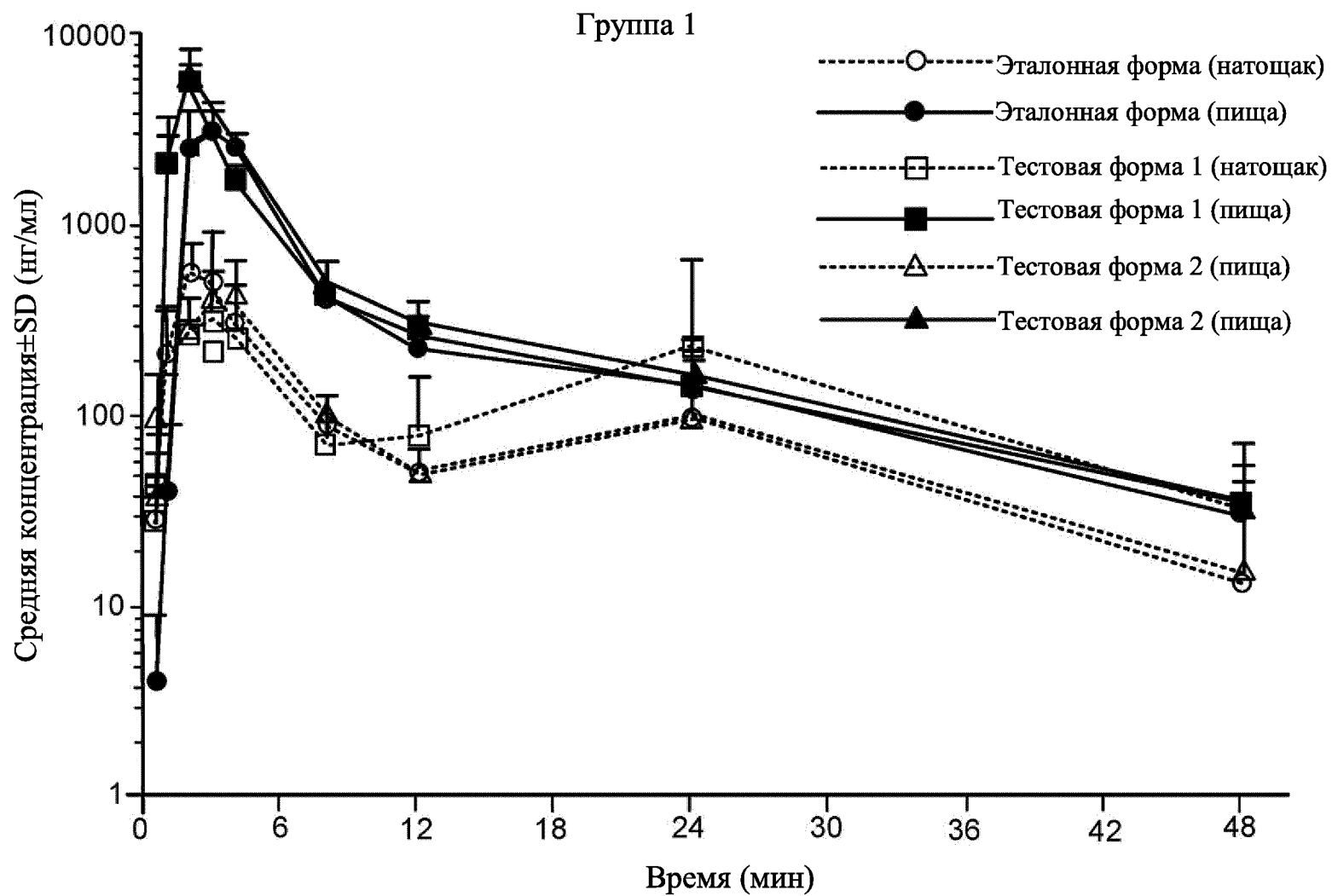


Фиг. 4



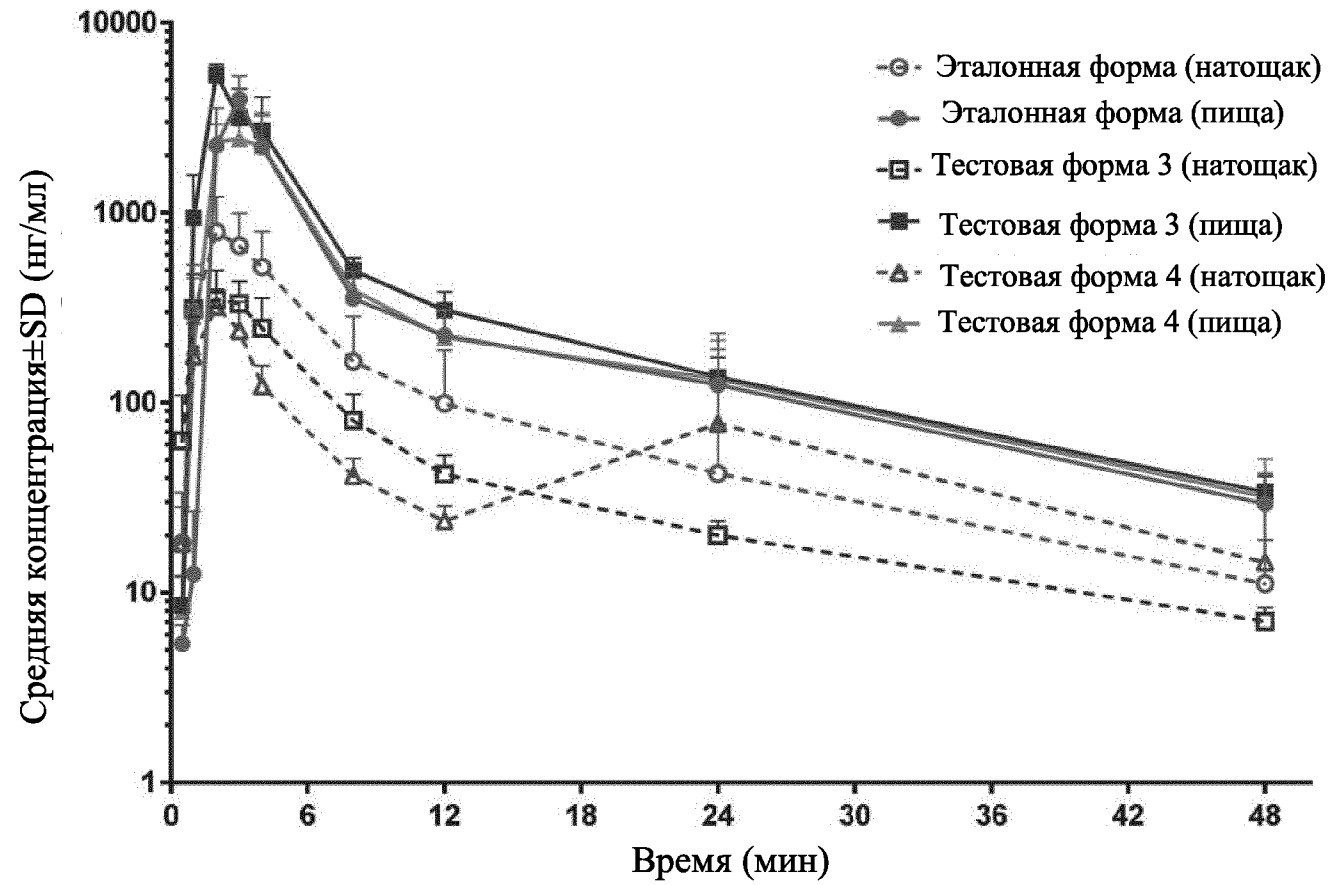
Фиг. 5



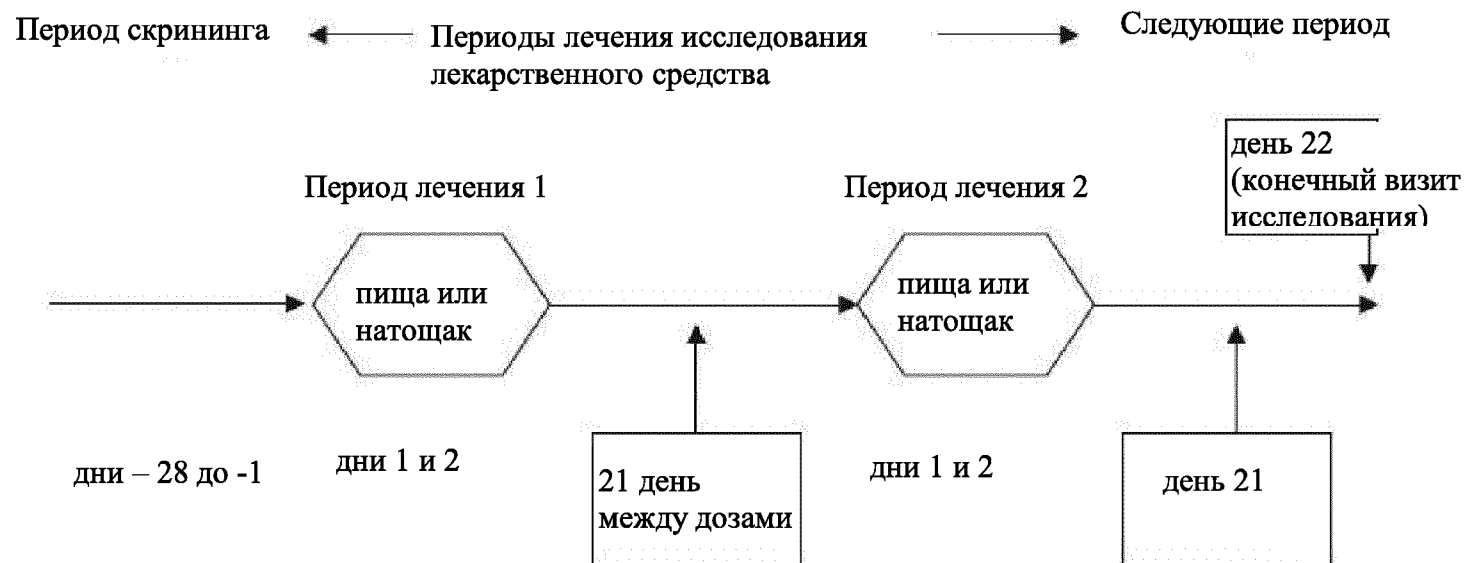


Фиг. 6А

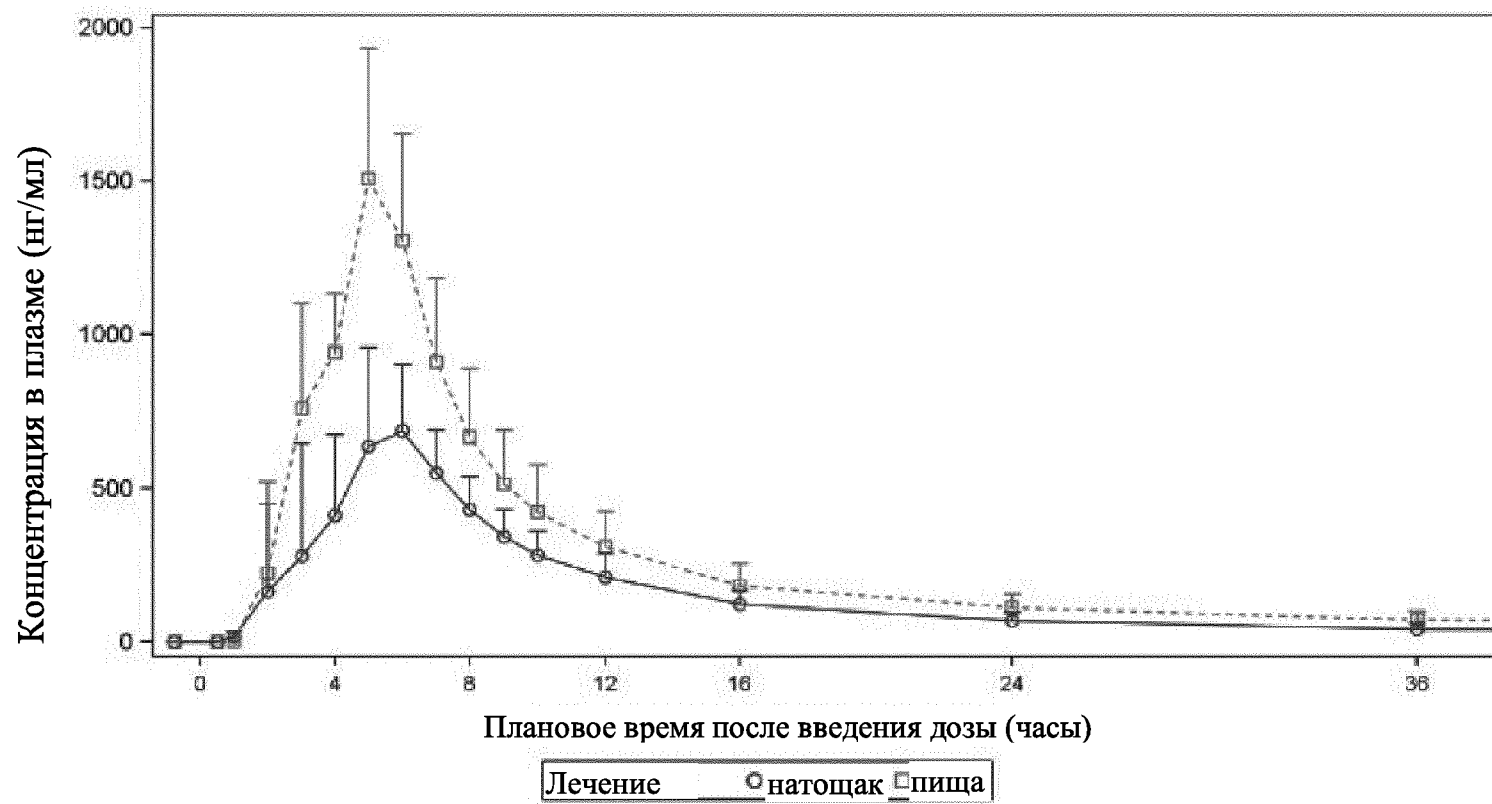
Группа 2



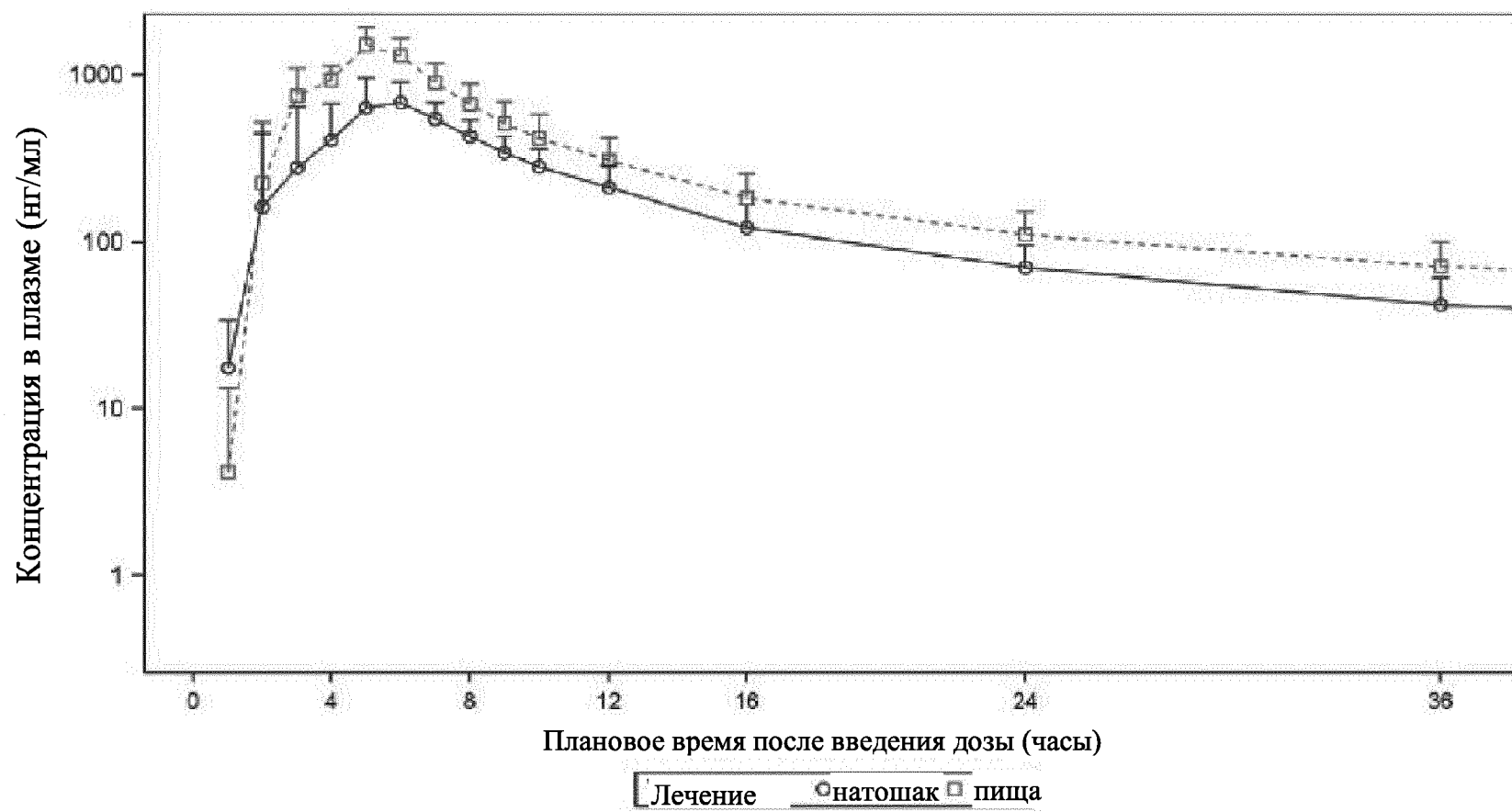
Фиг. 6В



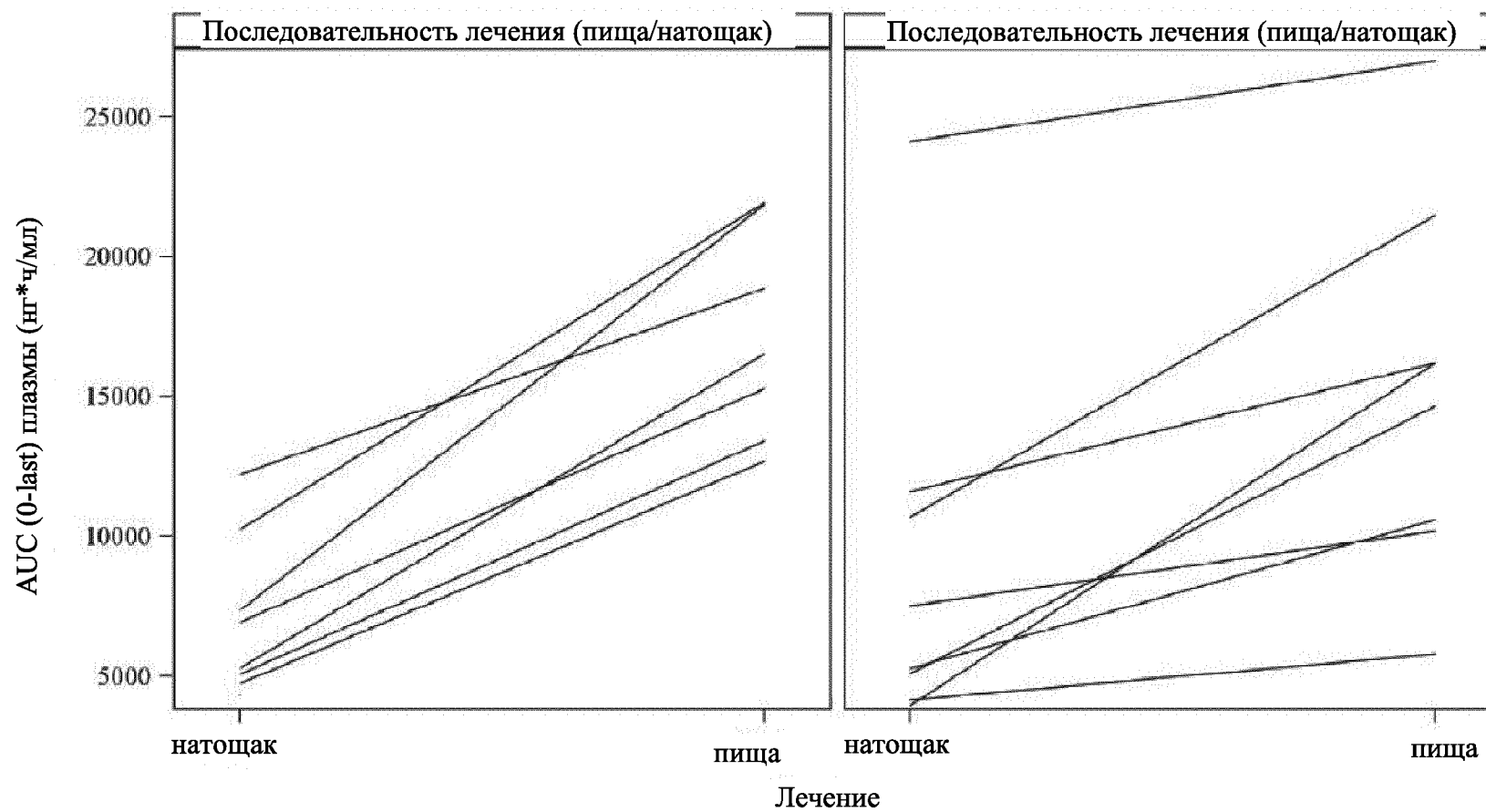
Фиг. 7



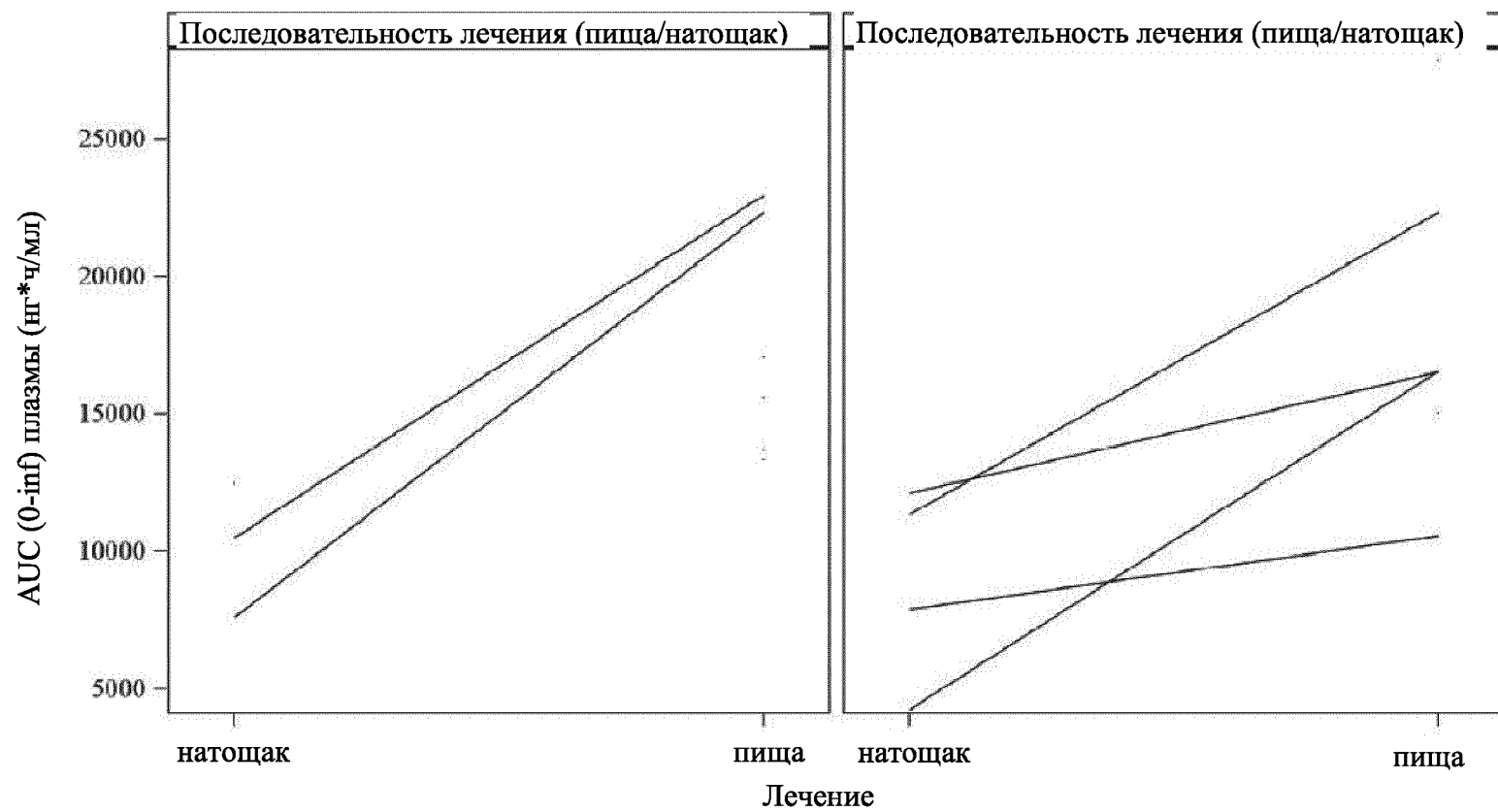
Фиг. 8А



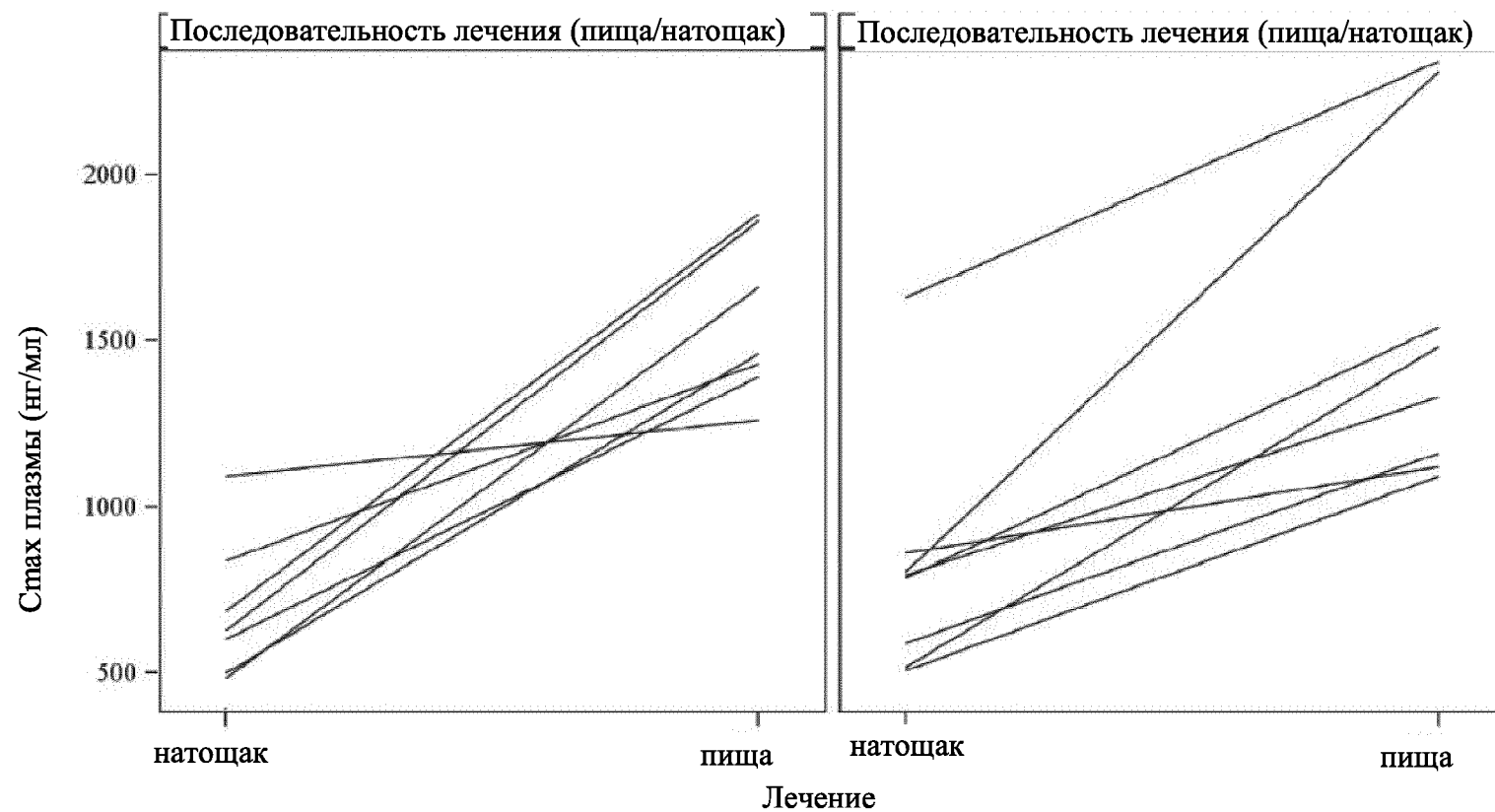
Фиг. 8В



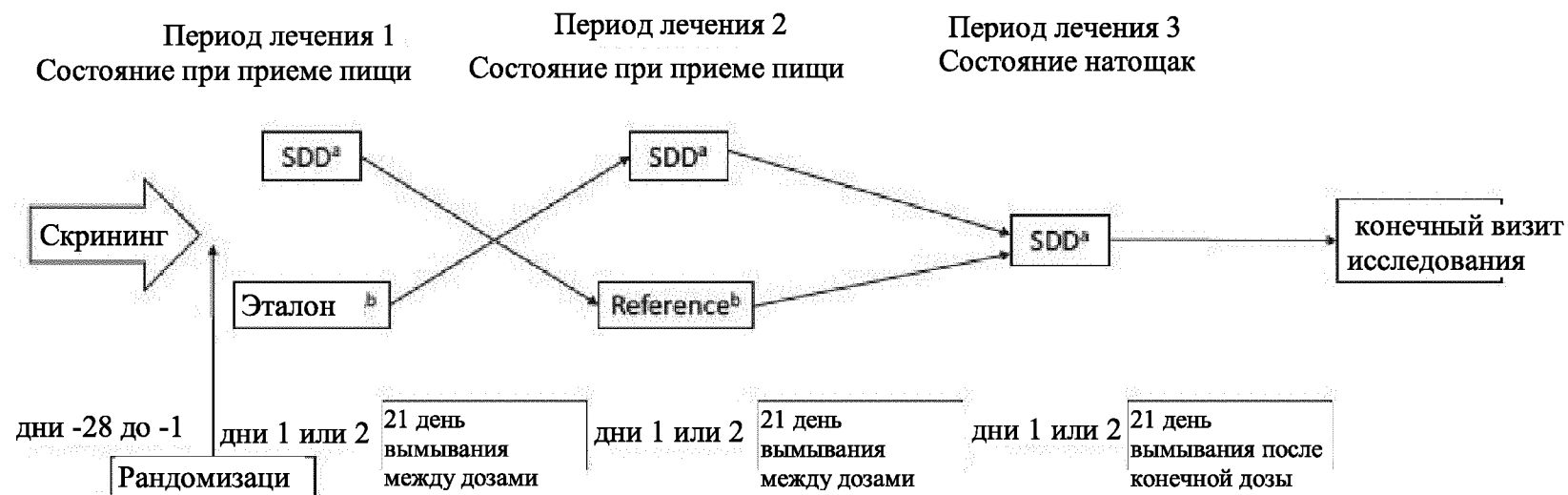
Фиг. 9А



Фиг. 9В

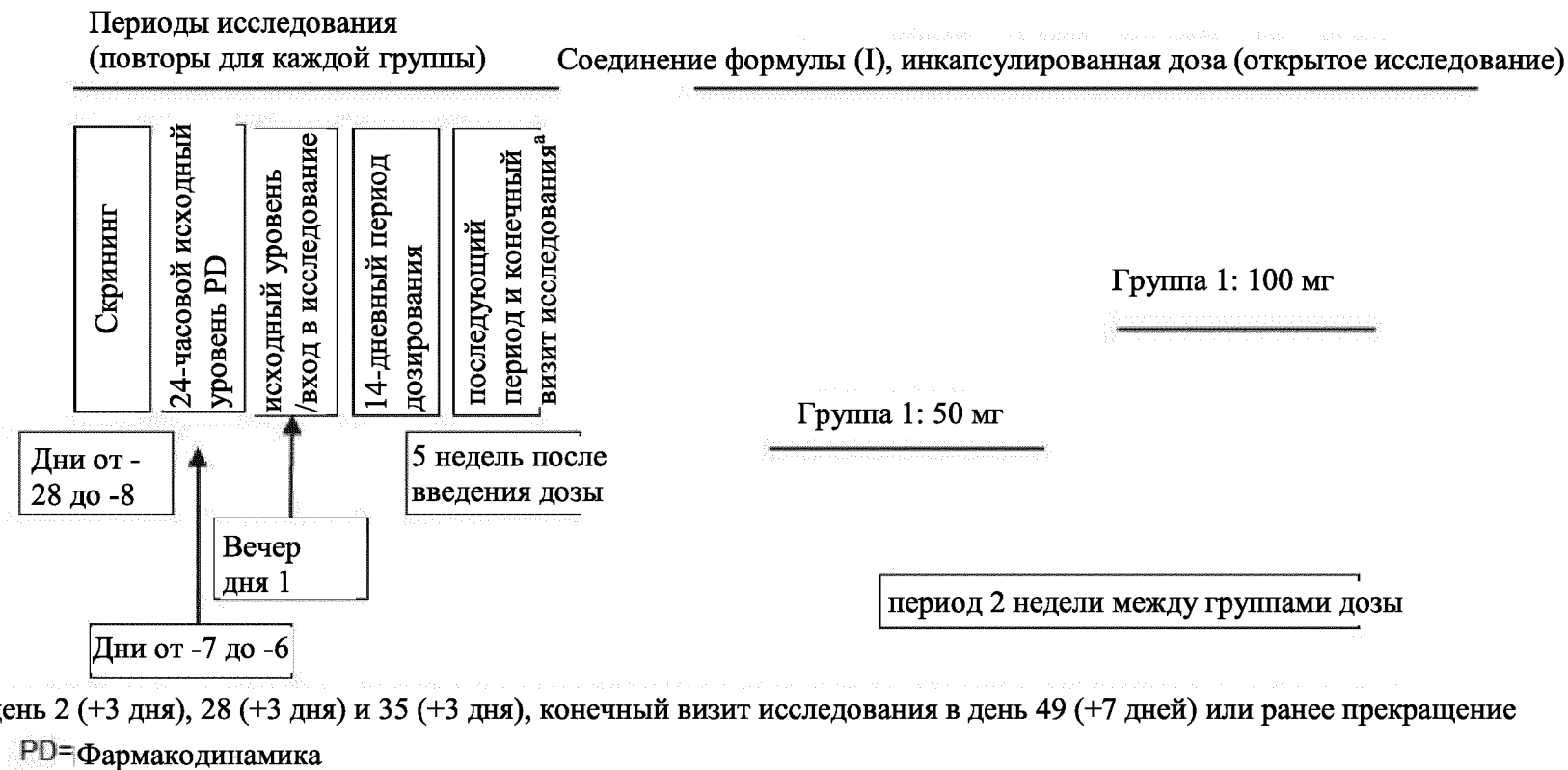


Фиг. 9С



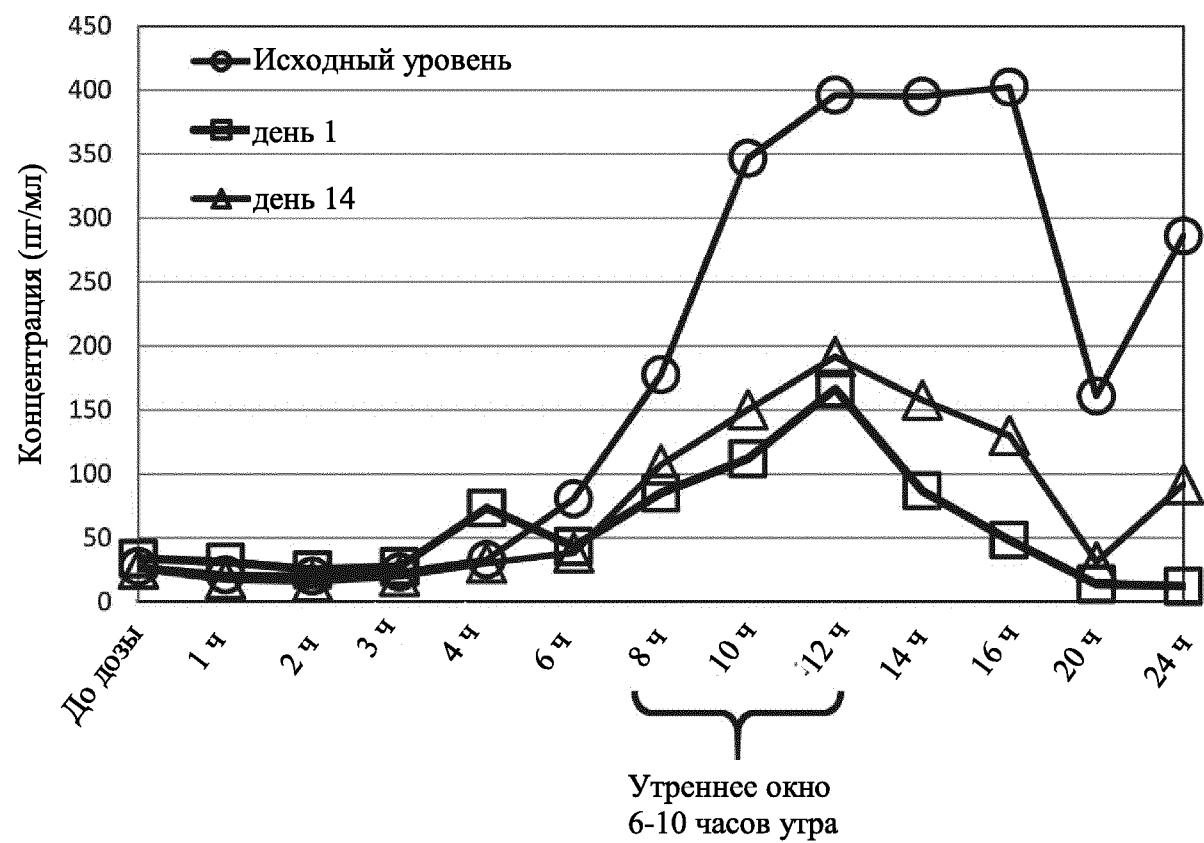
SDD=Дисперсия, высушенная распылением, соединения Формулы (I) (состав в виде суспензии или капсулы)
 Эталонный состав = соединение Формулы (I), инкапсулированное, липидное, полутвердое

Фиг. 10



Фиг. 11

АСТН – среднее для всех субъектов



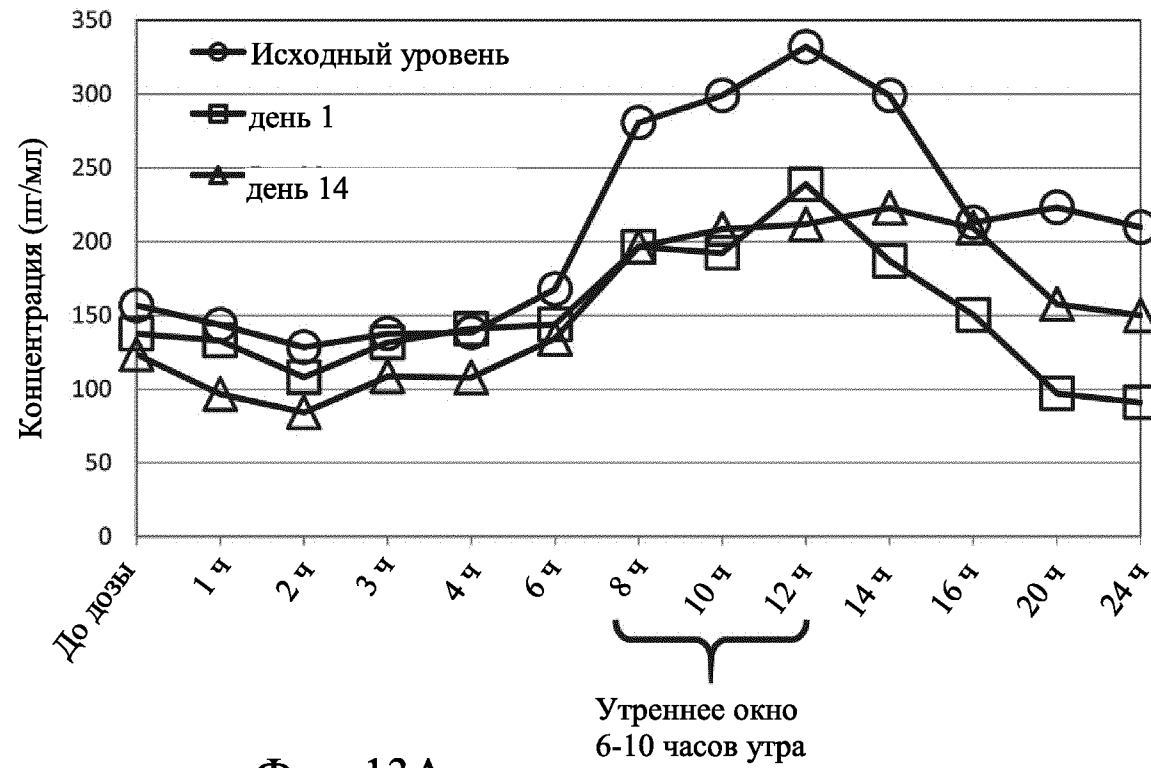
Фиг. 12А

17-ОНР – среднее для всех субъектов



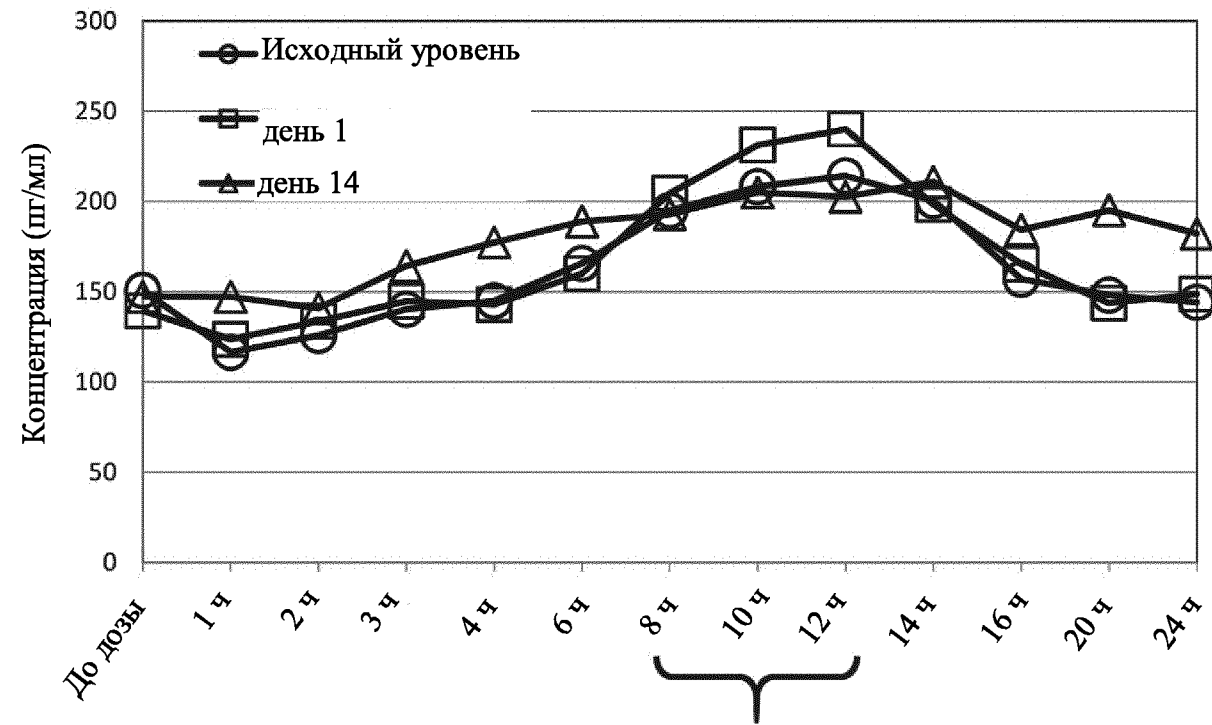
Фиг. 12В

Андростендион – среднее для всех субъектов



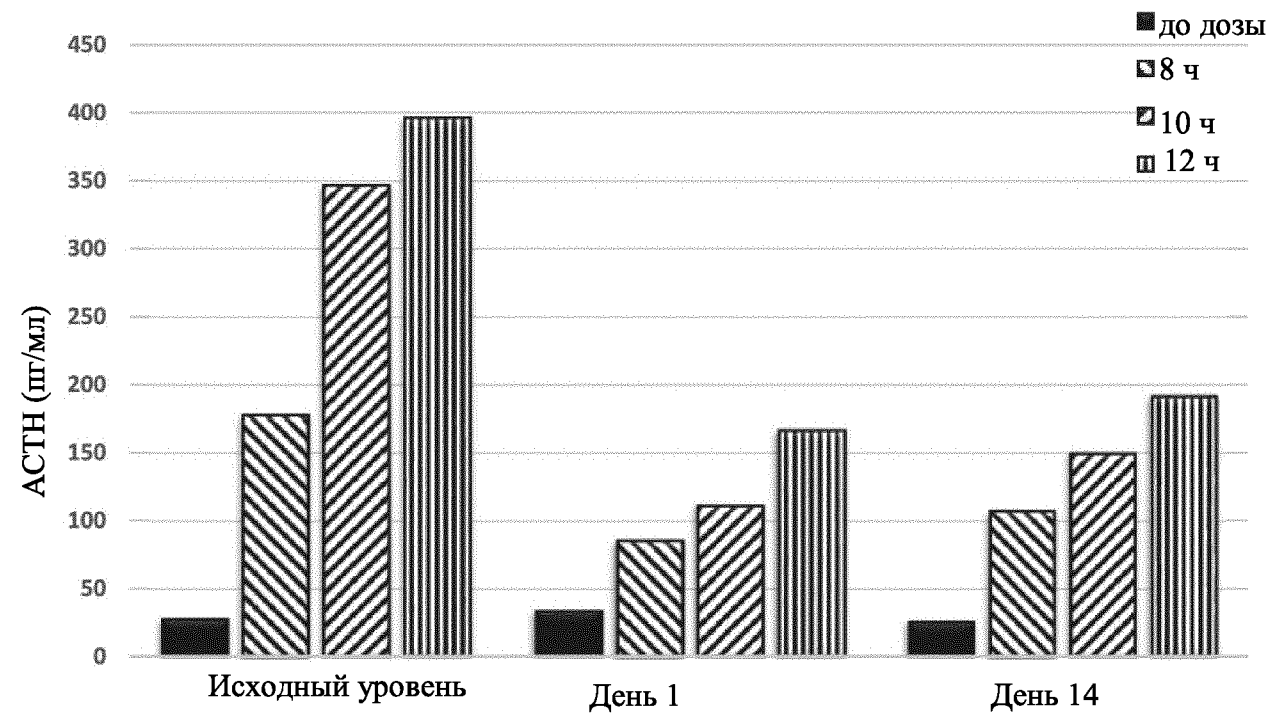
Фиг. 13А

Тестостерон – среднее для всех субъектов



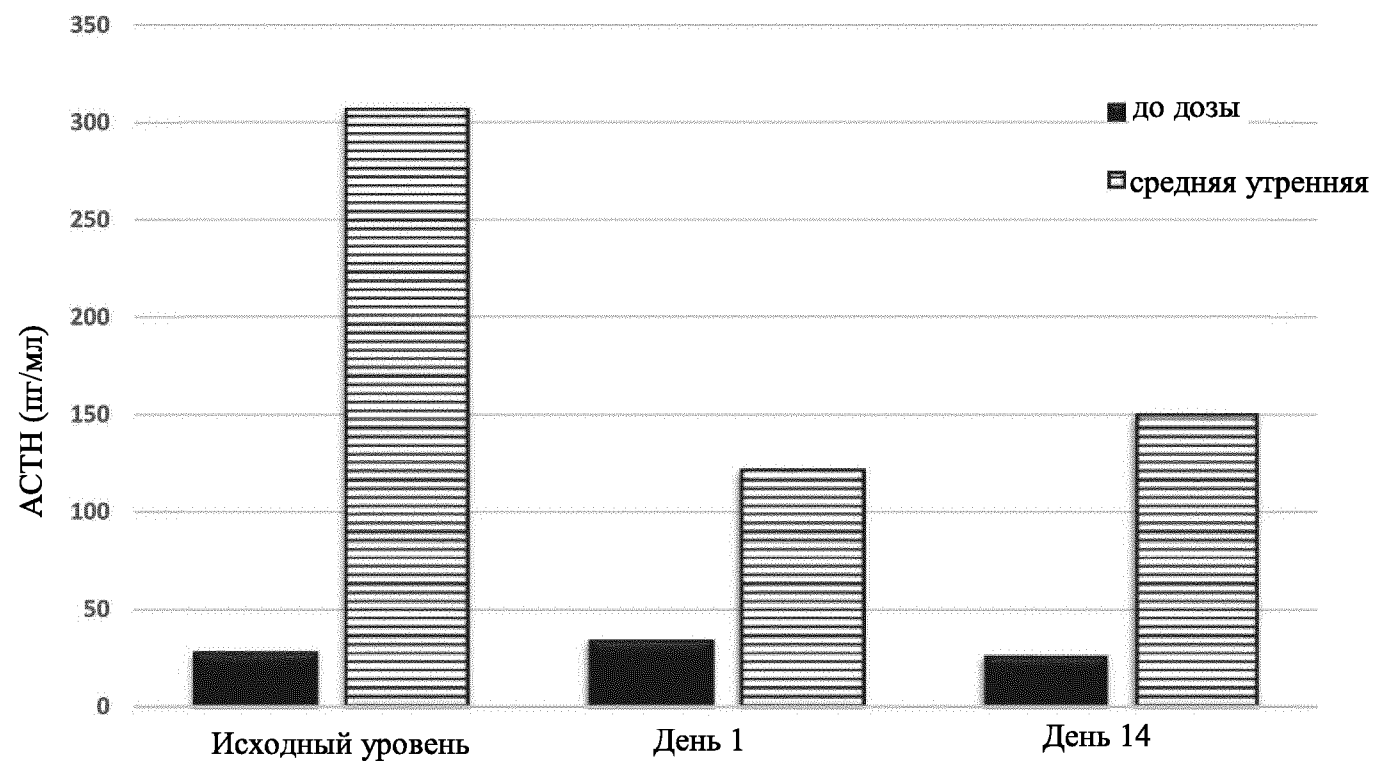
Фиг. 13В

Утреннее окно АСТН



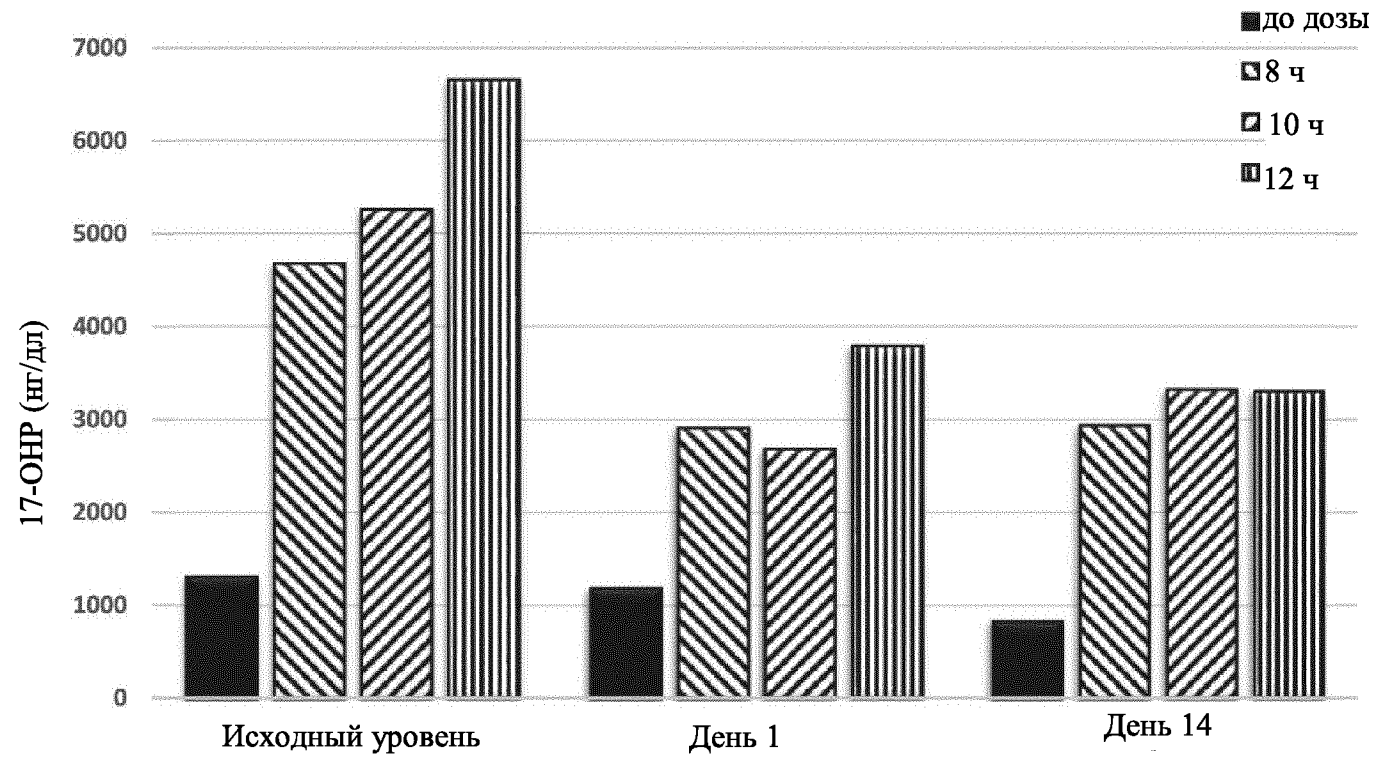
Фиг. 14А

Среднее утреннее окно АСТН

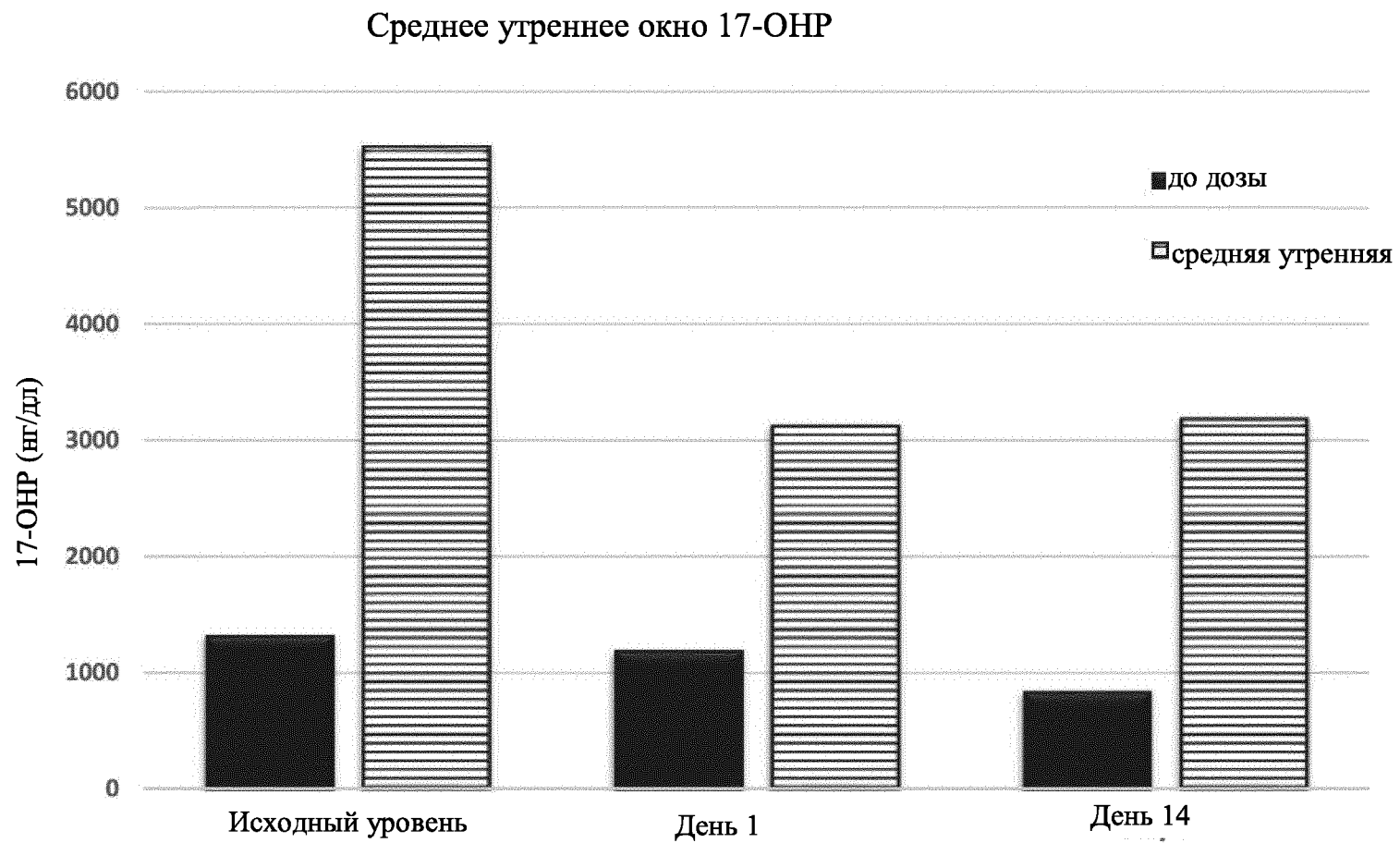


Фиг. 14В

Утреннее окно 17-ОНР

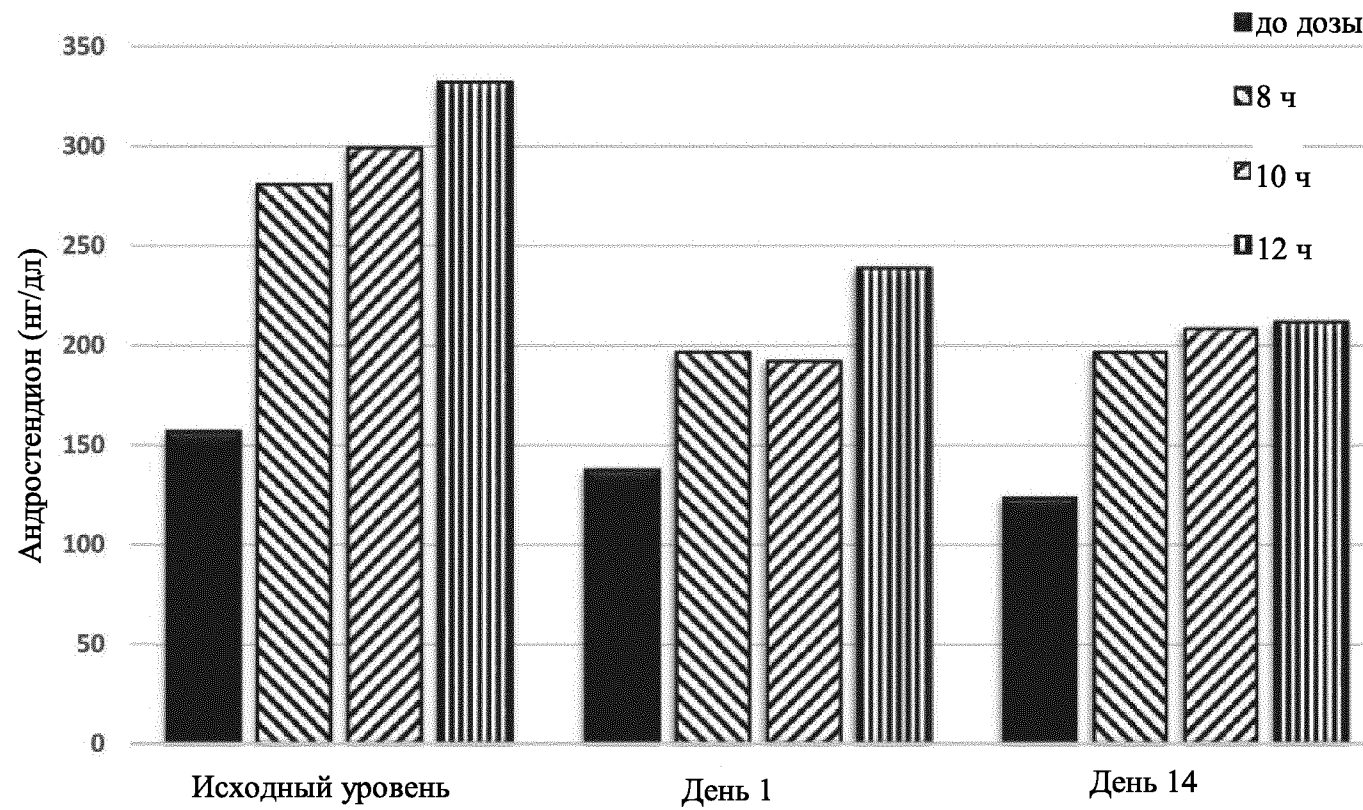


Фиг. 15А



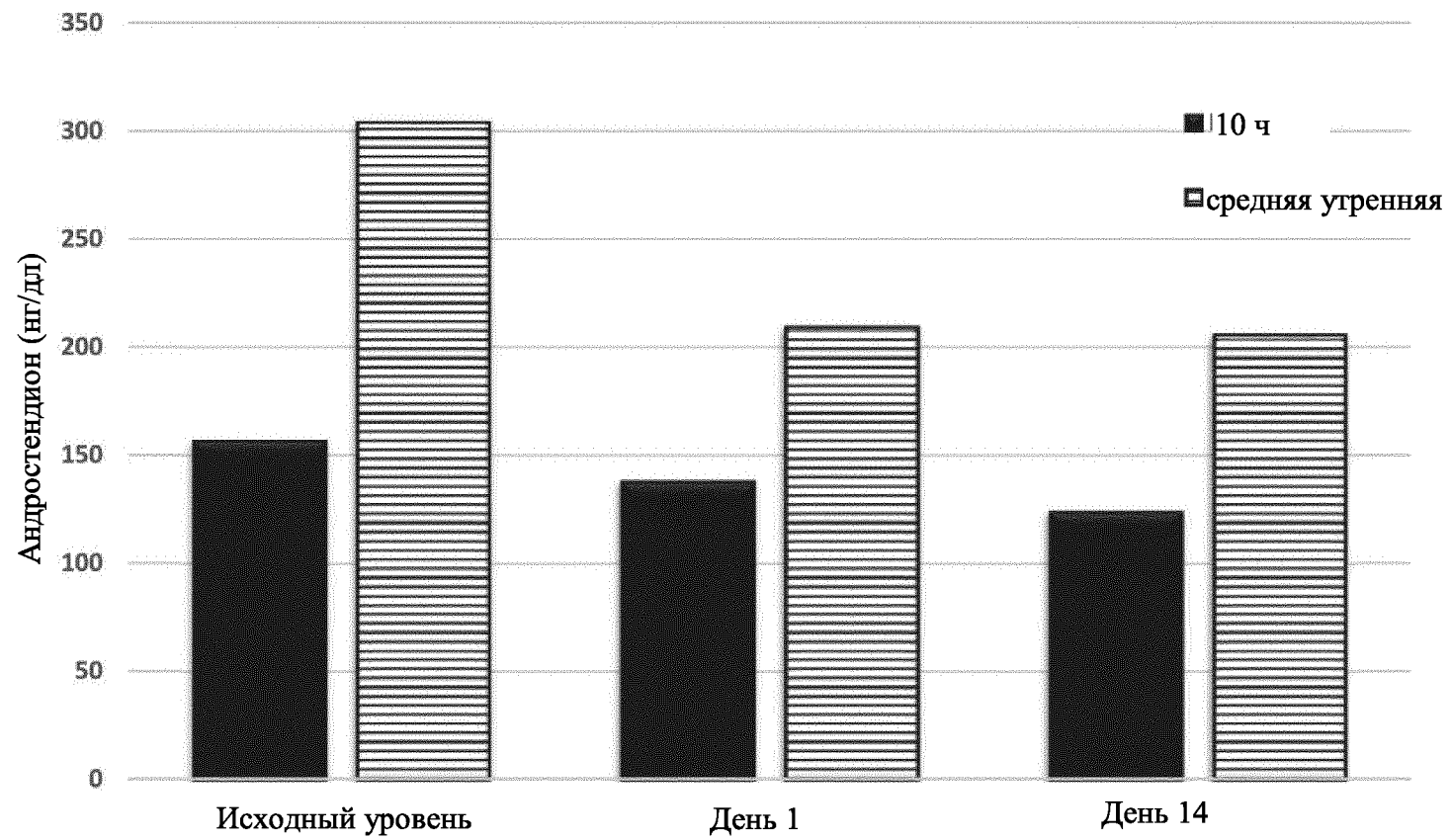
Фиг. 15В

Утреннее окно андростендиона

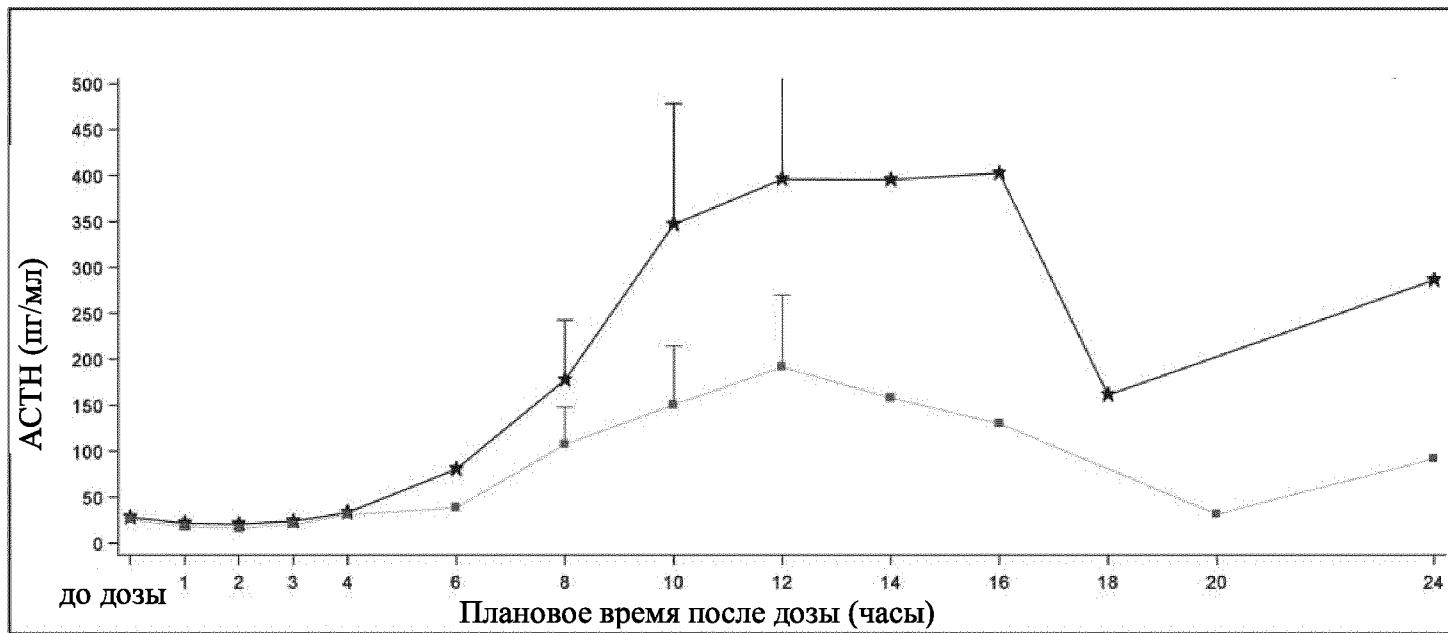


Фиг. 16А

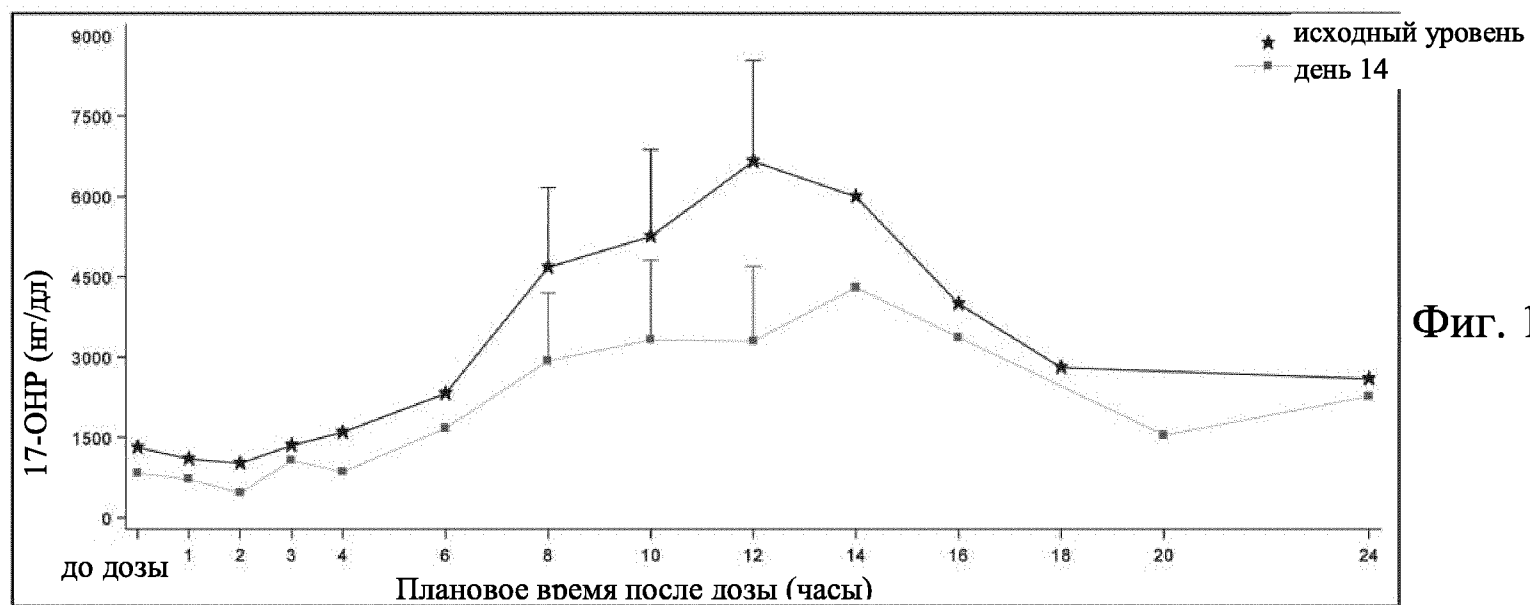
Среднее утреннее окно андростендиона



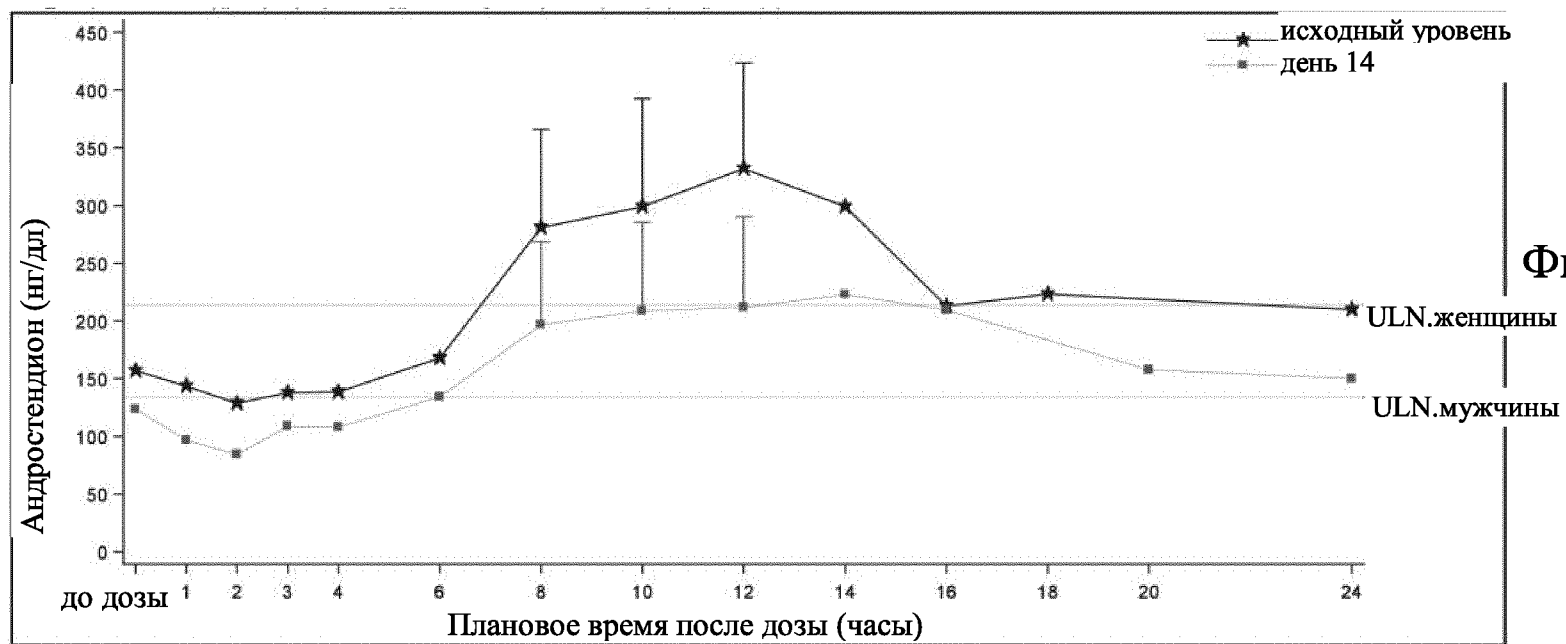
Фиг. 16В



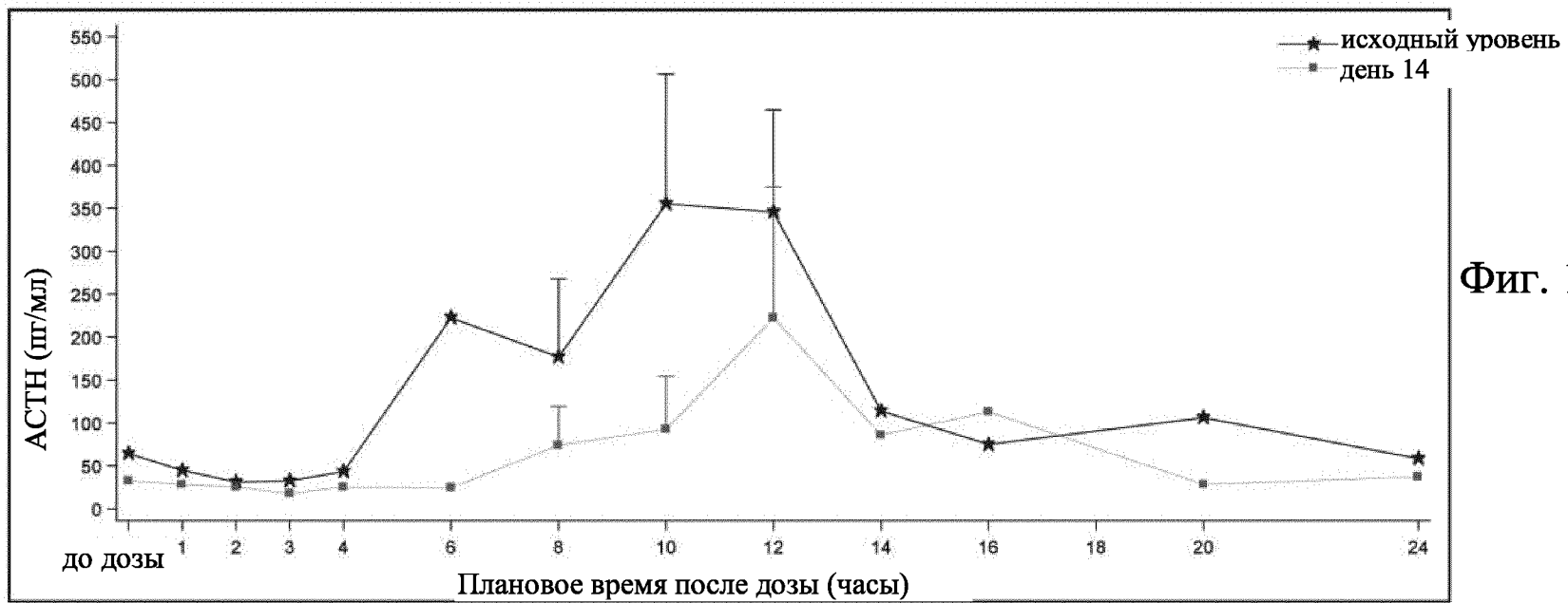
Фиг. 17А



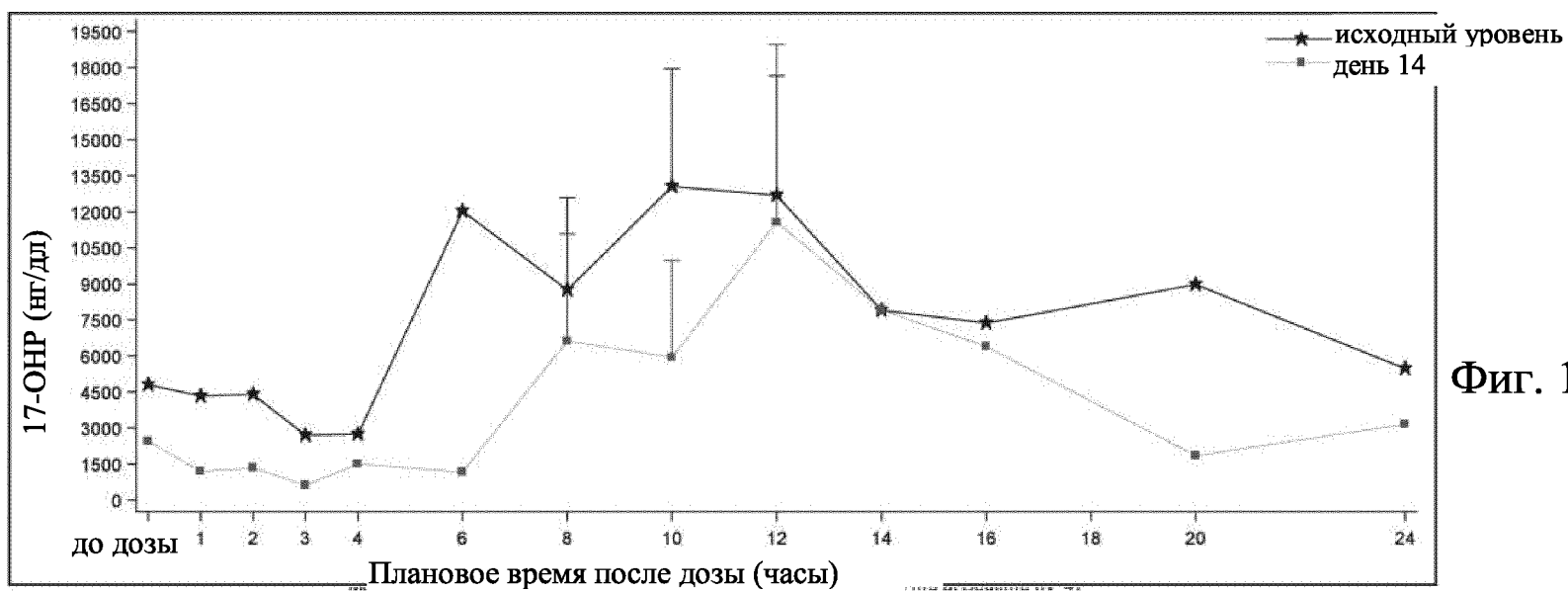
Фиг. 17В



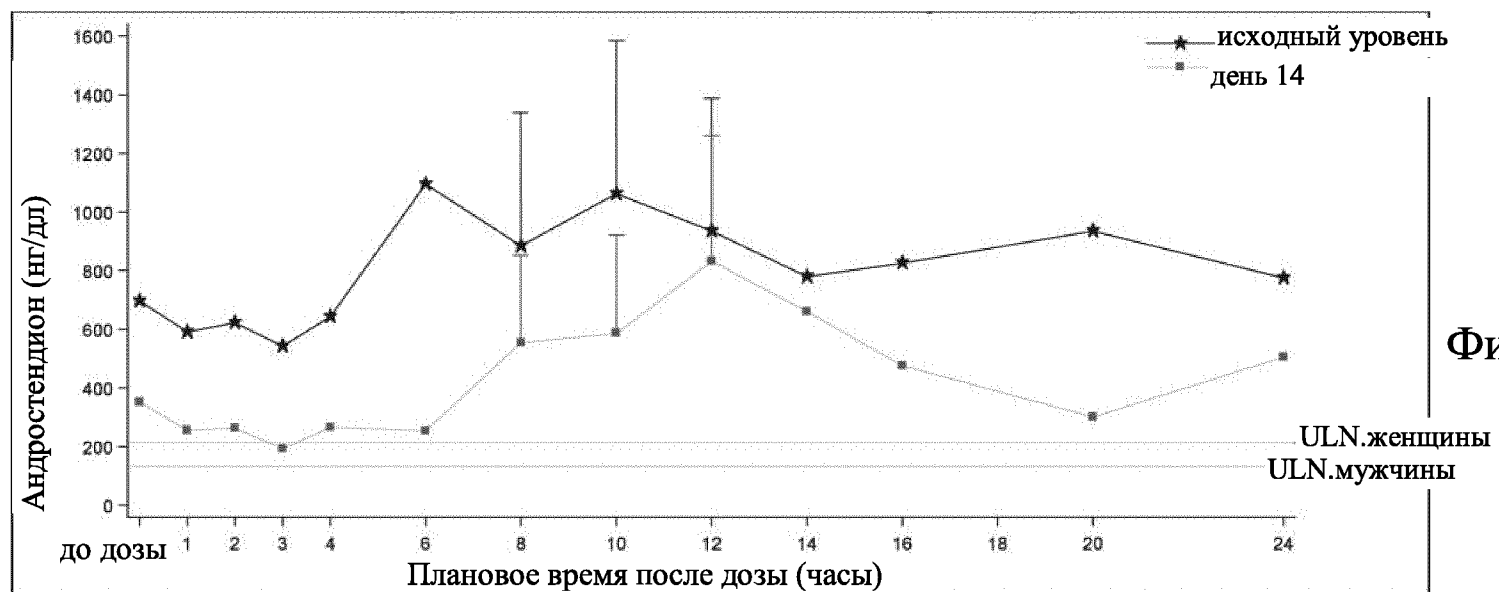
Фиг. 17С



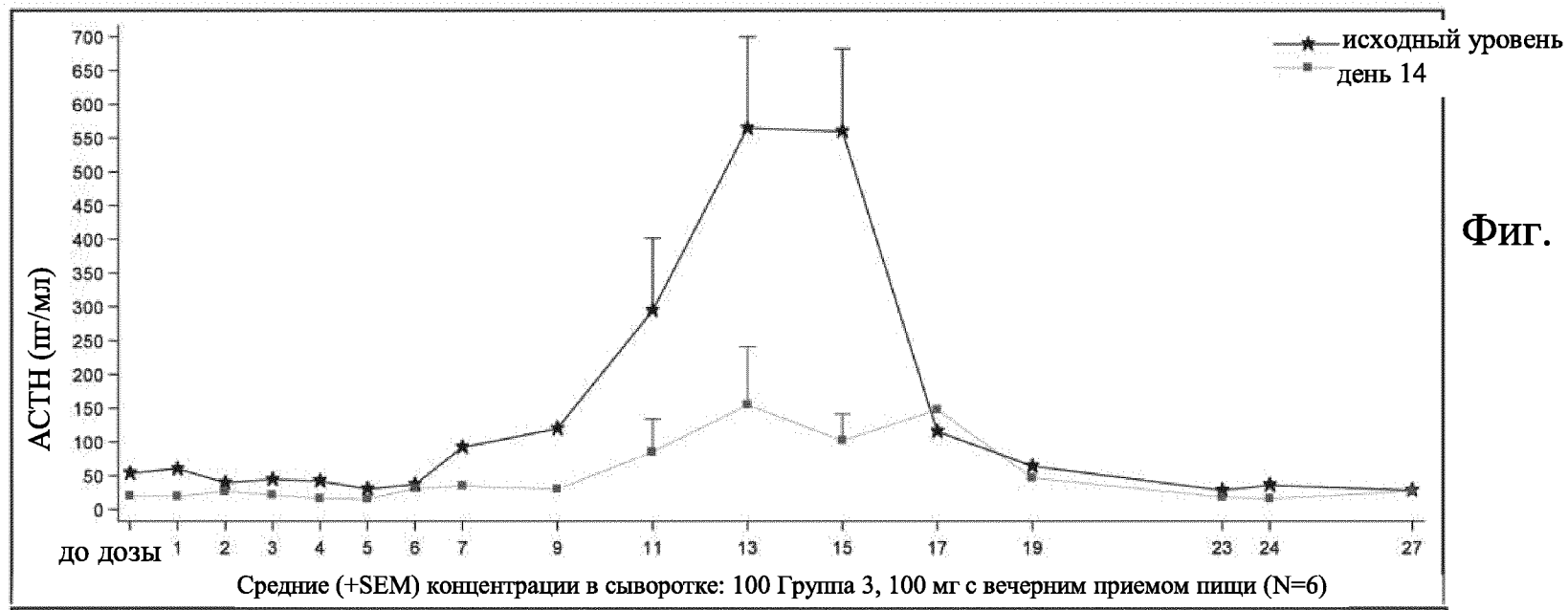
Фиг. 18А



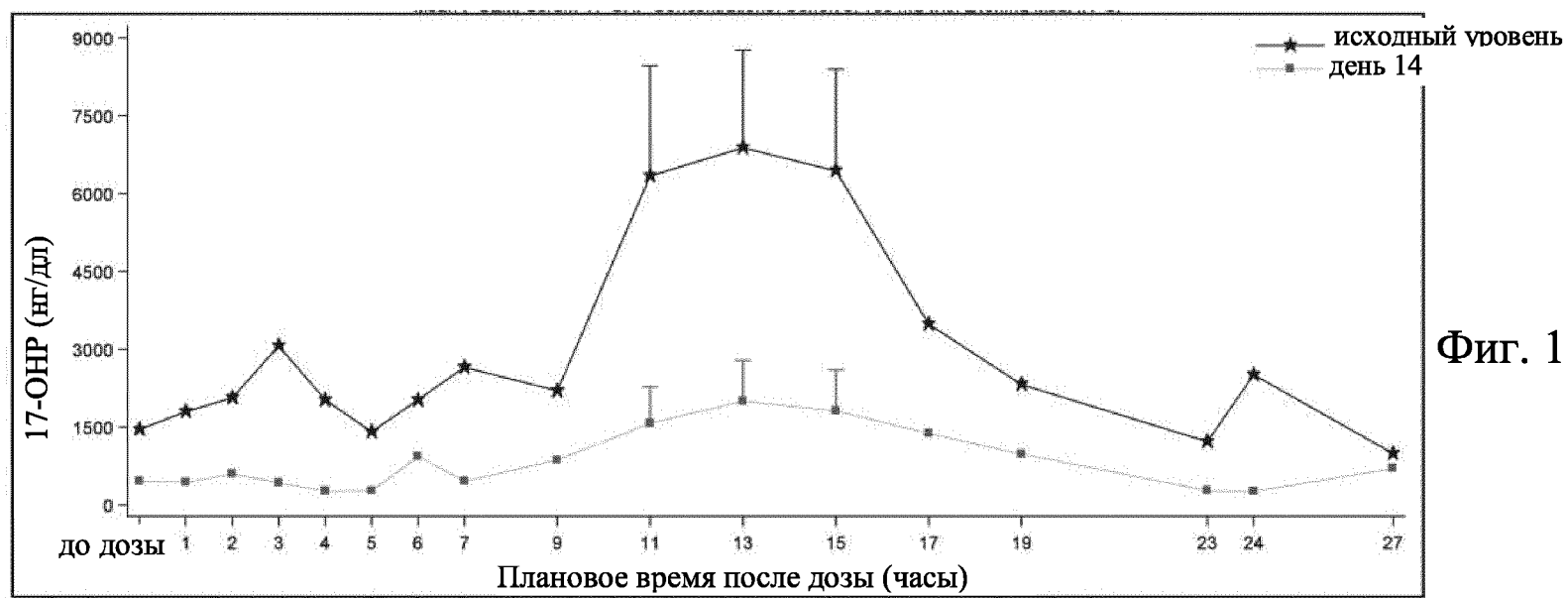
Фиг. 18В



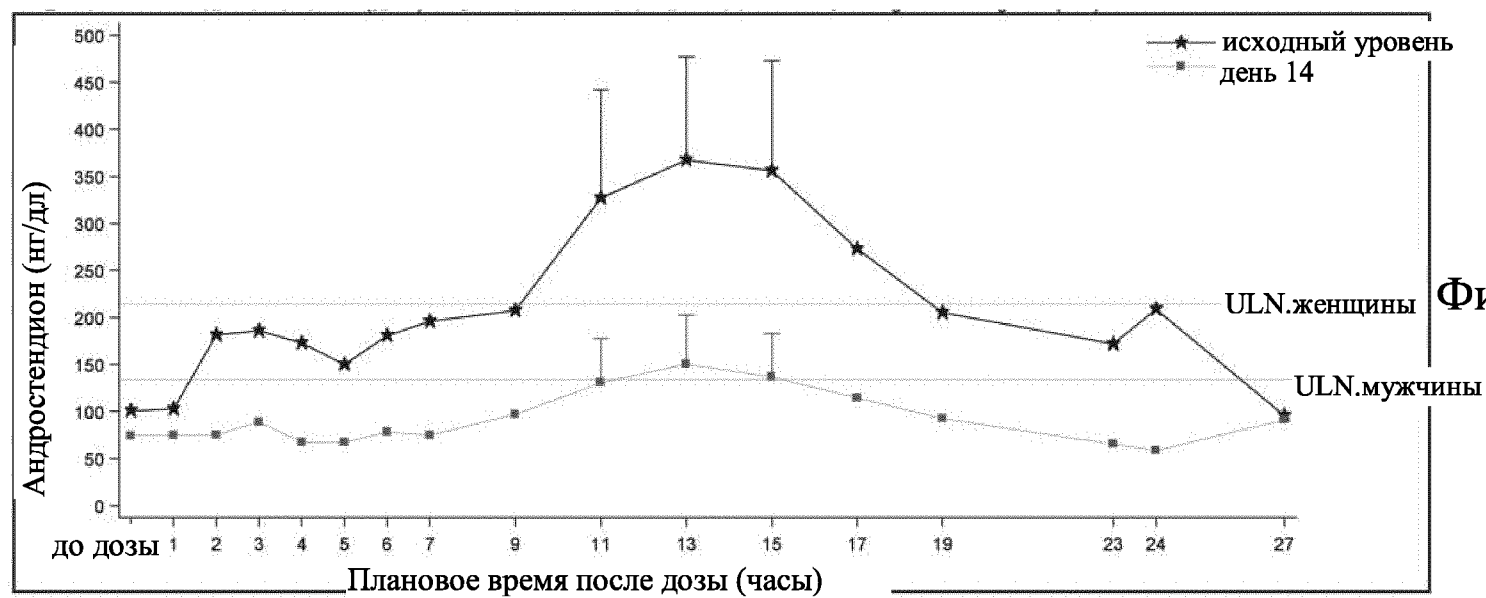
Фиг. 18С



Фиг. 19А

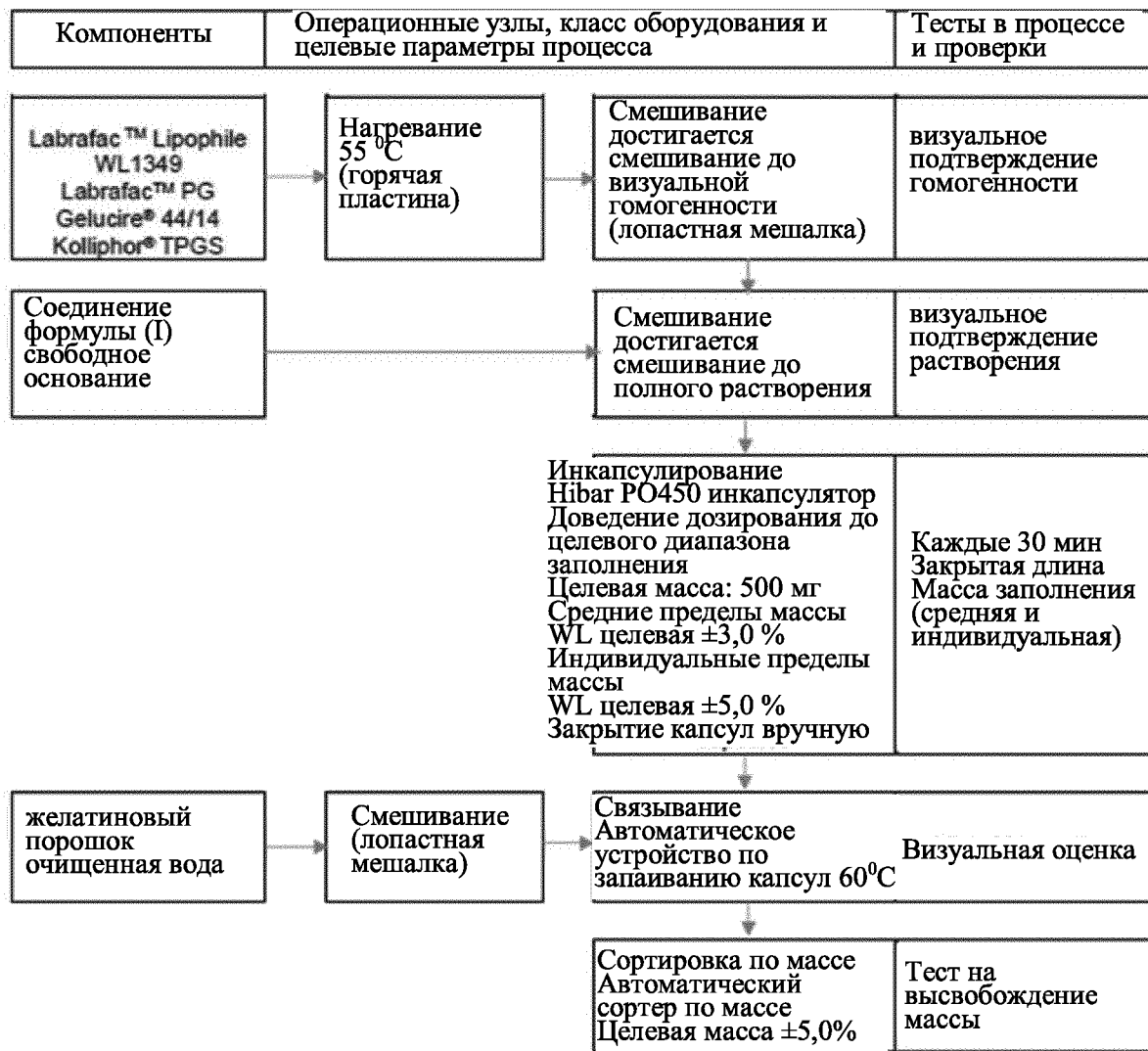


Фиг. 19В



Фиг. 19С

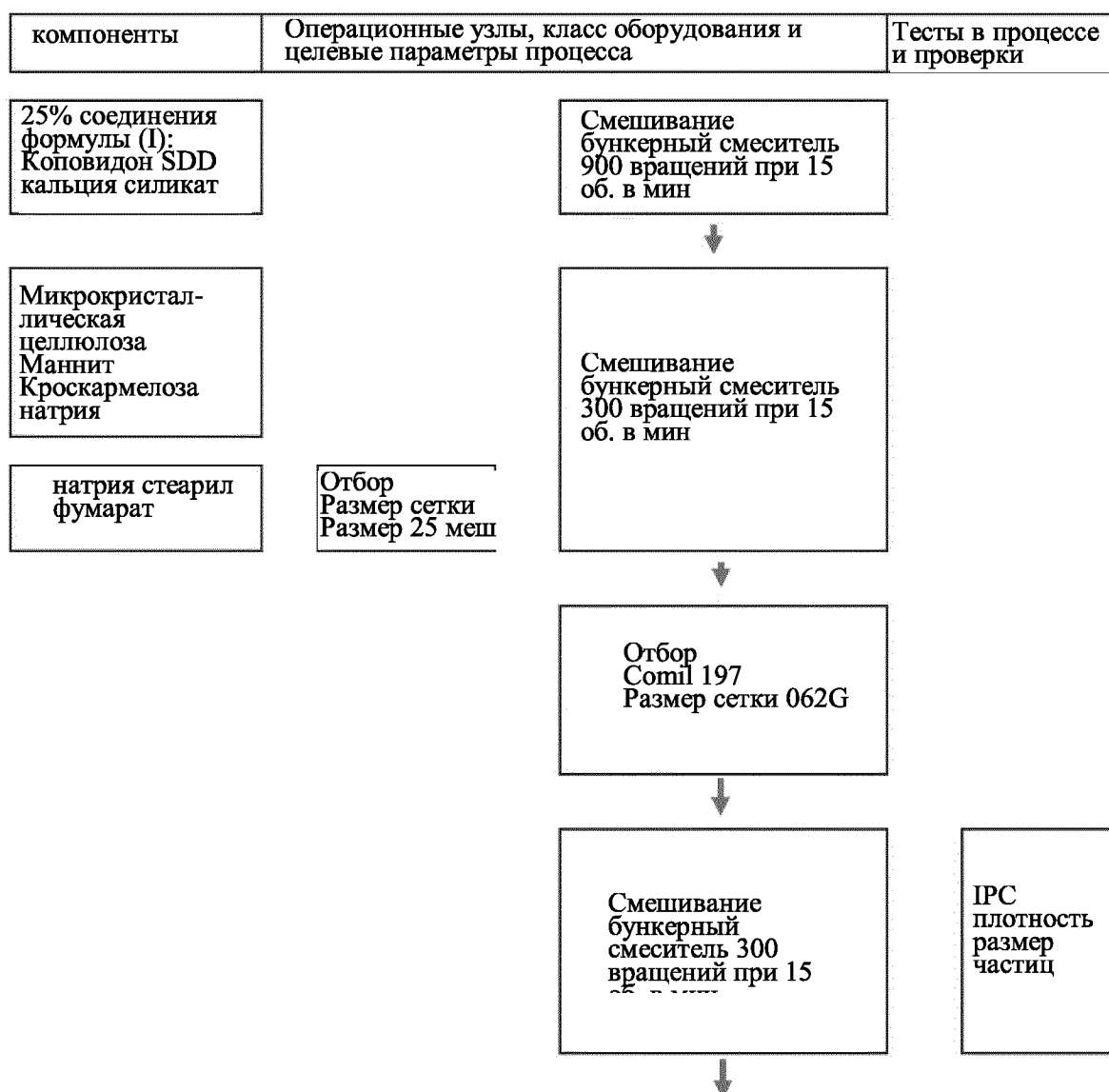
Блок-схема процесса производства



Фиг.20

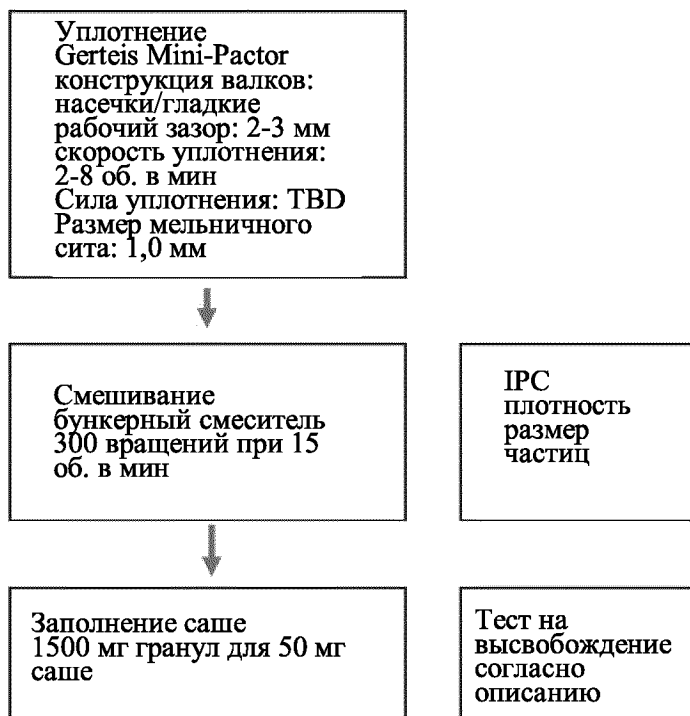


Фиг. 21



Фиг. 22А

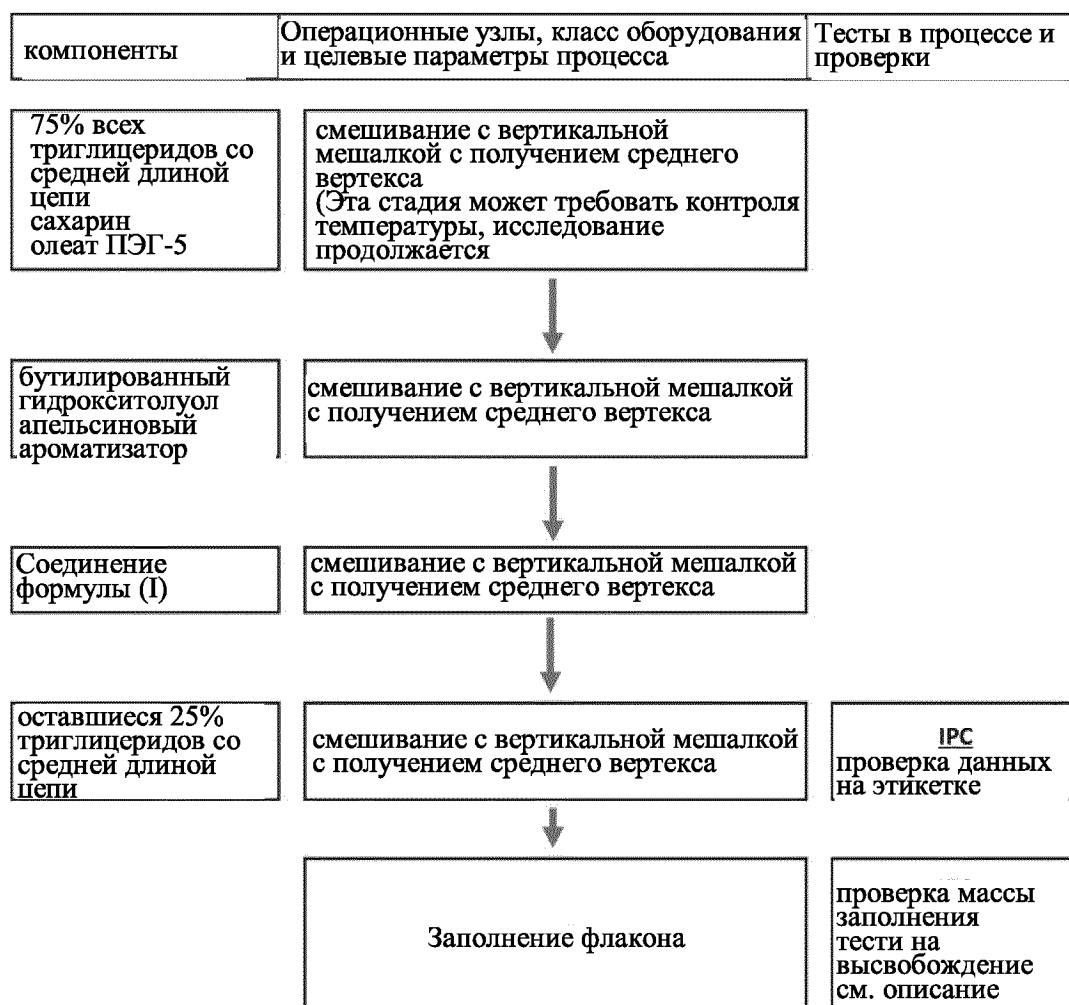
компоненты	Операционные узлы, класс оборудования и целевые параметры процесса	Тесты в процессе и проверки
------------	--	-----------------------------



Фиг. 22В

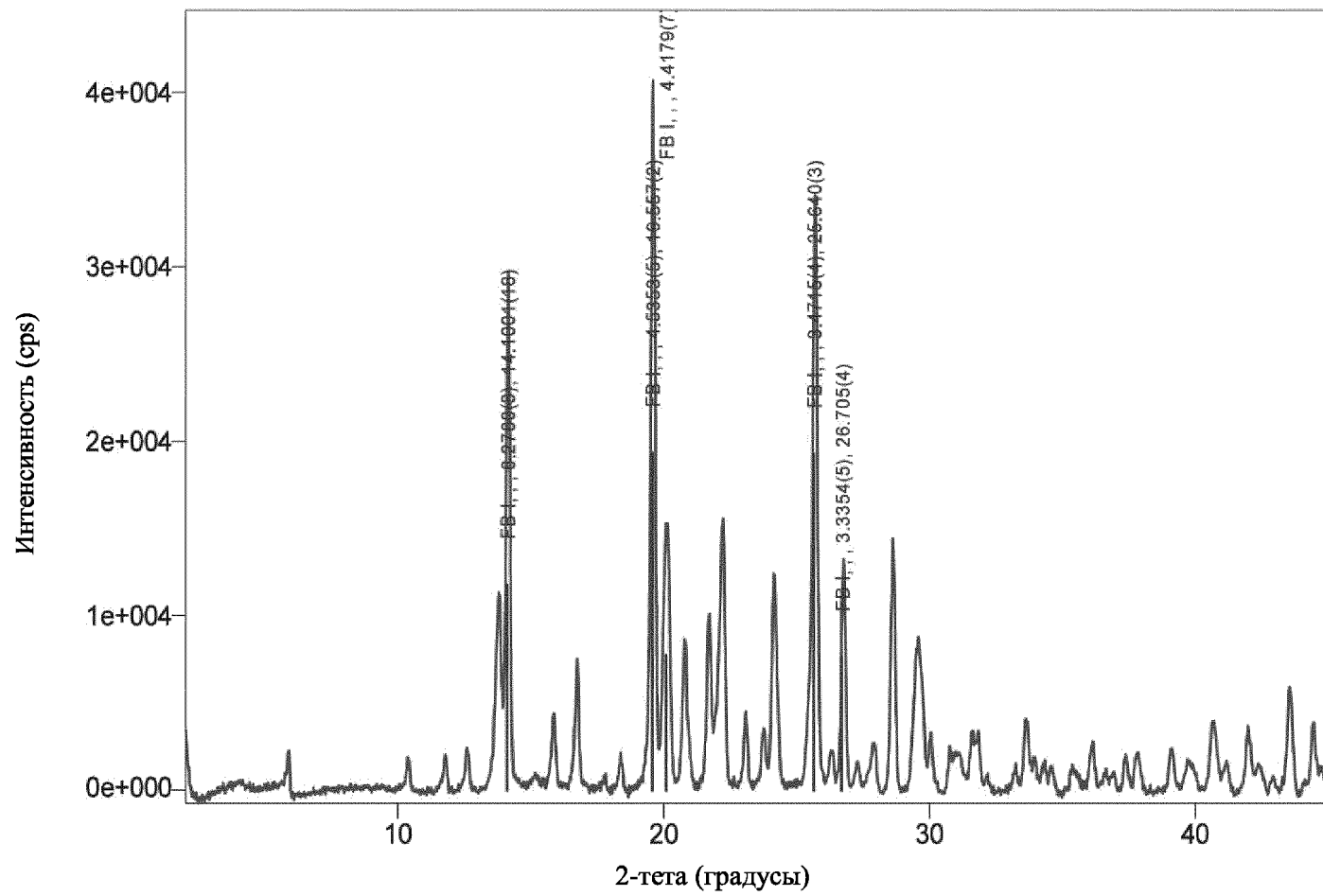


Фиг. 23

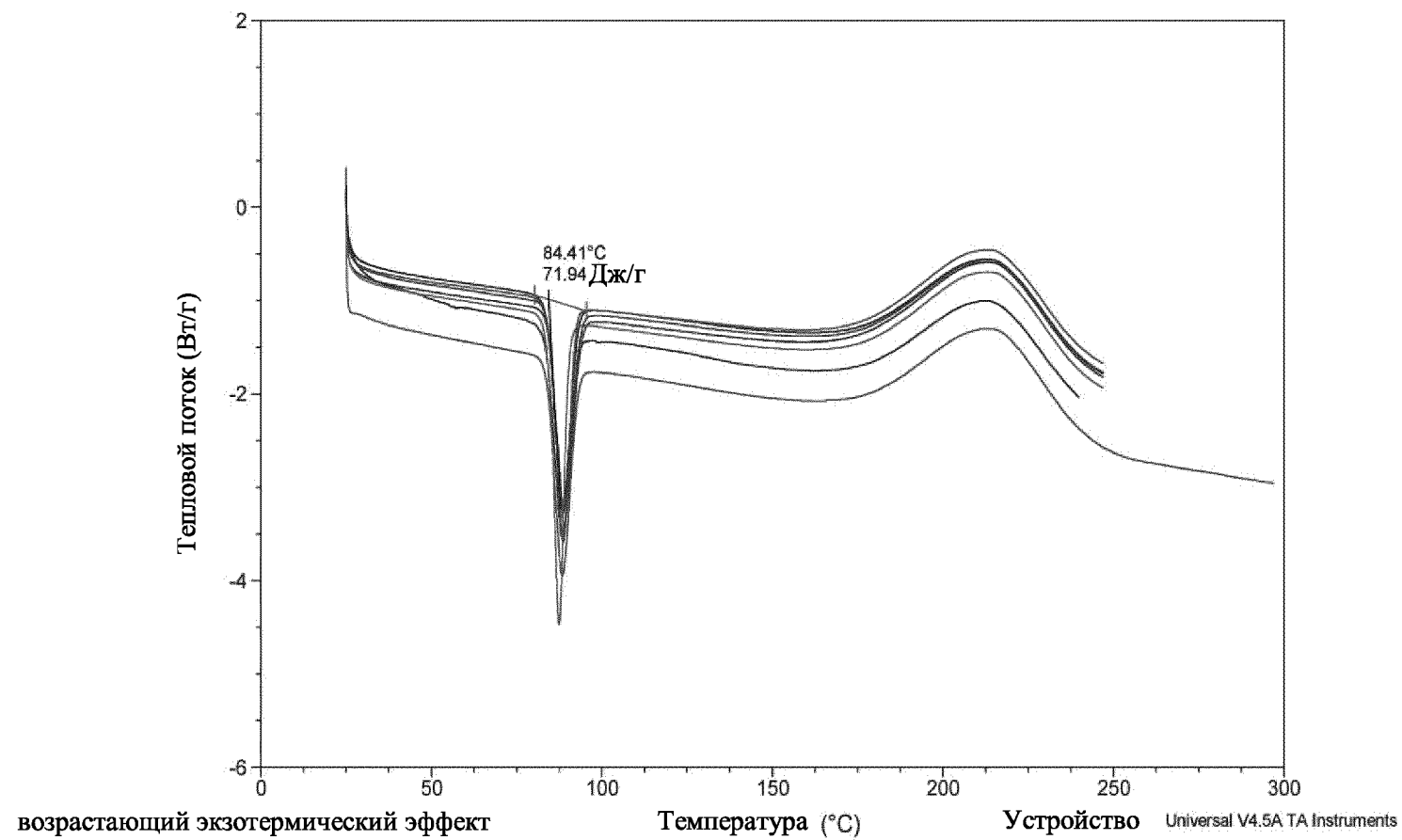


Фиг. 24

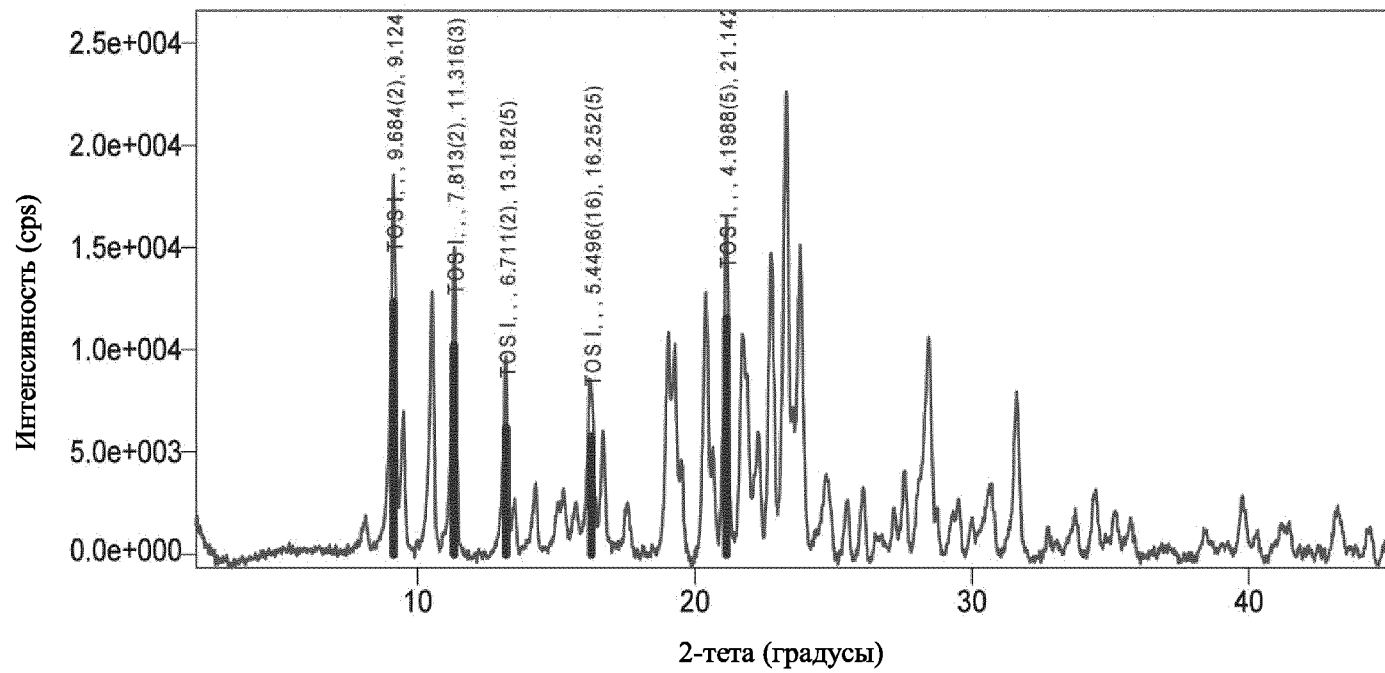
Фиг. 25

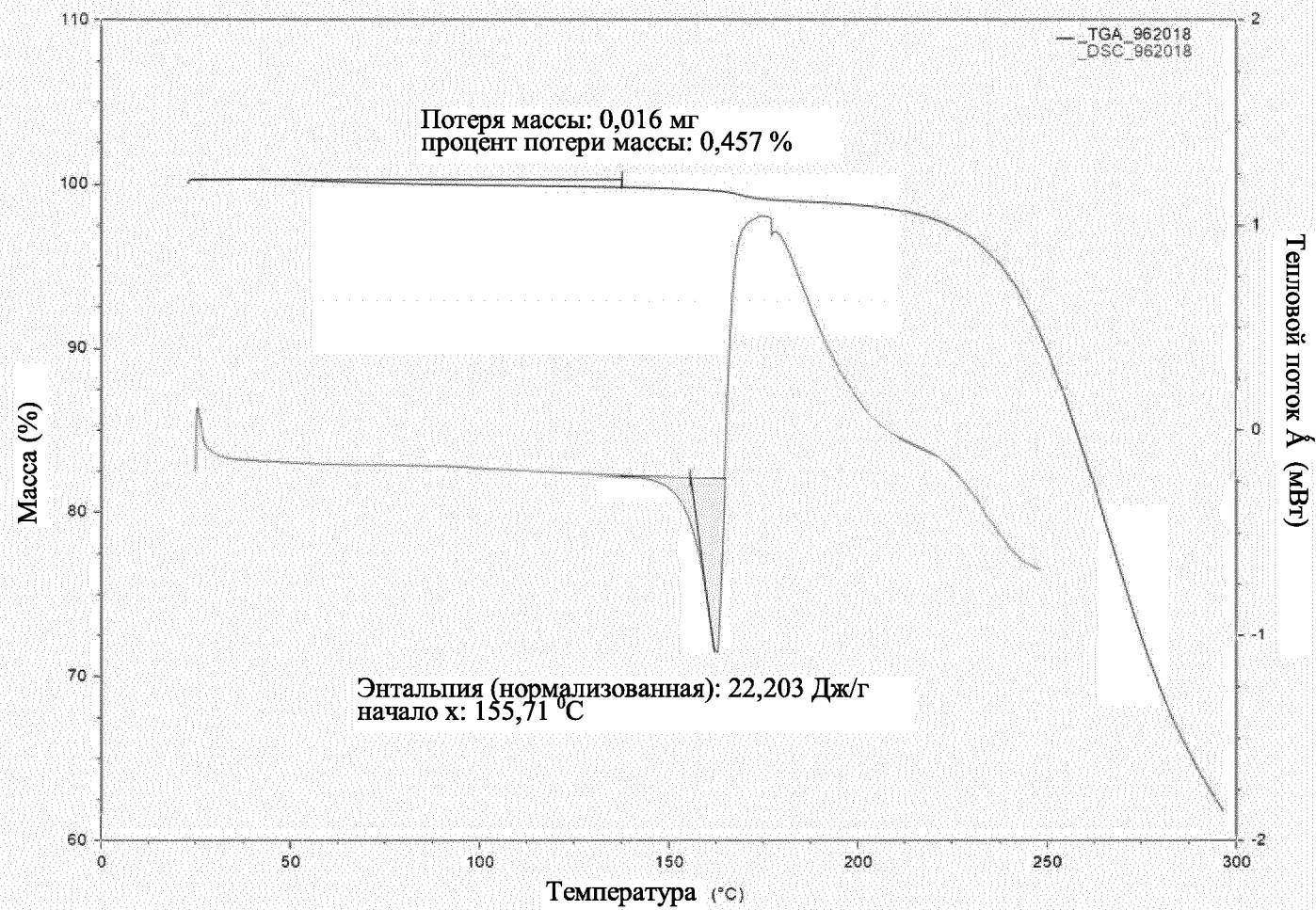


Фиг. 26



Фиг. 27





Фиг. 28