

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202390918 (13) A1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2023.06.30(51) Int. Cl. A61K 31/195 (2006.01)  
A61P 3/14 (2006.01)(22) Дата подачи заявки  
2021.09.16

## (54) ТРИФЕНИЛКАЛЬЦИЛИТИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АУТОСОМНО-ДОМИНАНТНОЙ ГИПОКАЛЬЦИЕМИИ 1 ТИПА (ADH1)

(31) 63/080,165; 63/159,397

(32) 2020.09.18; 2021.03.10

(33) US

(86) PCT/US2021/050677

(87) WO 2022/060987 2022.03.24

(71) Заявитель:

КАЛЬЦИЛИТИКС ТЕРАПЬЮТИКС,  
ИНК.; ТЕ ЮНАЙТЕД СТЕЙТС ОФ  
АМЕРИКА, ЭЗ РЕПРЕЗЕНТЕД БАЙ  
ТЕ СЕКРЕТАРИ, ДЕПАРТМЕНТ ОФ  
ХЕЛТ ЭНД ХЬЮМАН СЕРВИСЕЗ  
(US)

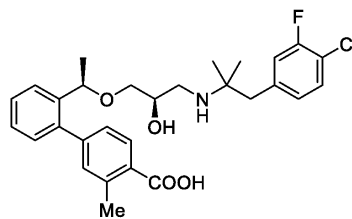
(72) Изобретатель:

Брюс Саймон, Фокс Джонатан, Сани-  
Гроссо Рамей, Комейли Али, Шридхар  
Анант, Робертс Мэри Скотт, Коллинз  
Майкл Т., Гафни Рэйчел И., Рошко  
Келли Б.Л., Хартли Айрис Р., Позо  
Карен А. (US)

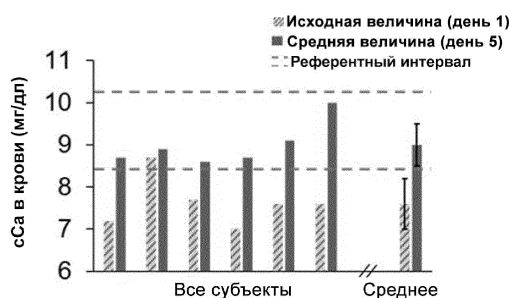
(74) Представитель:

Фелицына С.Б. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к способу лечения аутосомно-доминантной гипокальциемии 1 типа (ADH1) с помощью терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), в частности CLTX-305, причем терапевтически эффективное количество соединения увеличивает концентрацию кальция в крови (сСа) до диапазона от примерно 7,5 мг/дл до примерно 10,5 мг/дл, например примерно 8,5 мг/дл до примерно 10,5 мг/дл. Настоящее изобретение также относится к способу определения дозирования для лечения аутосомно-доминантной гипокальциемии 1 типа (ADH1) терапевтически эффективным количеством соединения формулы (I) или CLTX-305 в соответствии с одним или несколькими режимами дозирования.



(I)



A1

202390918

202390918

A1

## **ТРИФЕНИЛКАЛЬЦИЛИТИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АУТОСОМНО-ДОМИНАНТНОЙ ГИПОКАЛЬЦИЕМИИ 1 ТИПА (ADH1)**

### **ПЕРЕКРЕСТНЫЕ ССЫЛКИ НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ**

Настоящая заявка претендует на приоритет предварительной заявки на патент США № 63/080165, поданной 18 сентября 2020 года, и предварительной заявки на патент США № 63/159397, поданной 10 марта 2021 года, каждая из которых полностью включена в настоящее описание для всех целей.

**ЗАЯВЛЕНИЕ О ПРАВАХ НА ИЗОБРЕТЕНИЯ, СДЕЛАННЫЕ ПРИ  
ФЕДЕРАЛЬНОМ ФИНАНСИРОВАНИИ ИССЛЕДОВАНИЙ И РАЗРАБОТКИ  
НЕПРИМЕНИМО**

**ССЫЛКА НА «СПИСОК ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ», ТАБЛИЦУ ИЛИ  
КОМПЬЮТЕРНУЮ ПРОГРАММУ, ПРЕДСТАВЛЕННЫЕ НА КОМПАКТ-ДИСКЕ  
НЕПРИМЕНИМО**

### **УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ**

Аутосомно-доминантная гипокальциемия 1 типа (ADH1) представляет собой редкое нарушение системного гомеостаза кальция, вызванное активирующими мутациями гена, кодирующего кальций-чувствительный рецептор (CASR), приводящее к гипокальциемии (Hannan et. al. *Human molecular genetics*, 2012, 21 (12), p. 2768–2778; и Hofer et. al., *Nature reviews: Molecular cell biology*, 2003, 4 (7), p. 530-538). Кальций-чувствительный рецептор (CaSR) играет доминирующую роль в регуляции системного гомеостаза кальция путем регулирования секреции паратиреоидного гормона (ПТГ) и экскреции кальция с мочой в ответ на изменения внеклеточных концентраций кальция (Hofer et. al., *Nature reviews: Molecular cell biology*, 2003; и Gunn et. al., *Ann Clin Biochem*, 2004, 41 (Pt 6): p. 441-58). Отрицательные аллостерические модуляторы CaSR (так называемые кальцилитические агенты) могут представлять собой потенциальную таргетную терапию ADH1.

Распространенность ADH1 является неопределенной и, по предварительным оценкам, встречается приблизительно у 1 на 70000 (Gunn et al., *Ann. Clin. Biochem.*, 2004) или у 3,9 на 100000 (Dershem et. al., *The American Journal of Human Genetics*, 2020, 106, 1-14). По любой доступной оценке ADH1 квалифицируется как редкое заболевание в соответствии с применимыми критериями Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств Соединенных Штатов и других компетентных органов здравоохранения, таких как Европейское агентство лекарственных средств, и

признано редким Управлением исследований редких заболеваний Национальных институтов здравоохранения (NIH) Соединенных Штатов (Генетические и редкие заболевания (GARD), номер 2877) и Европейским консорциумом редких заболеваний Orphanet (номер в Orpha 428).

ADH1 характеризуется различными степенями гипокальциемии с аномально низкими уровнями паратиреоидного гормона (ПТГ), гиперфосфатемией и низкими уровнями магния, обычно с персистентной гиперкальциурией (Roszko et. al., *Frontiers in Physiology*, 2016, 7, p.458). Симптомы гипокальциемии чаще всего включают парестезии, мышечные спазмы, судороги, тетанию, онемение вокруг глаз и могут быть различной интенсивности, включая вызывание припадков. Гипокальциемия также может проявляться ларингоспазмом, нервно-мышечной раздражимостью, когнитивными нарушениями, расстройствами личности, удлинением интервала QT на поверхностной электрокардиограмме, что может быть связано с повышенным риском желудочковых тахикардий, электрокардиографическими изменениями, имитирующими инфаркт миокарда, и/или явной сердечной недостаточностью.

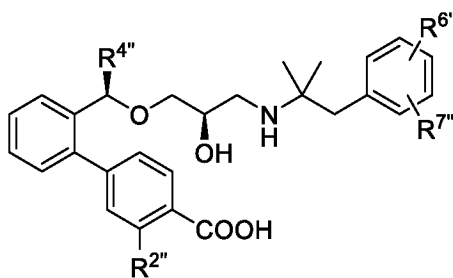
У пациентов с ADH1 гипокальциемия возникает главным образом из-за повышенной чувствительности CaSR к внеклеточному ионизированному кальцию, который подавляет секрецию иПТГ и ведет к снижению уровней 1,25-(ОН)<sub>2</sub>-витамина D (также называемого 1,25-дигидроксивитамином D<sub>3</sub>; уменьшается абсорбция кальция из кишечника) и более низким уровням реабсорбции кальция в почках (что ведет к относительной гиперкальциурии). Гиперкальциурия усиливается по двум механизмам: сниженной ПТГ-опосредованной реабсорбции кальция из первичного почечного фильтрата и дальнейшему снижению реабсорбции кальция в дистальных почечных канальцах, где мутироваанный CaSR сверхчувствителен к внеклеточным концентрациям кальция. Кроме того, стандартное лечение пероральным добавлением кальция и кальцитриола (например, 1,25-дигидроксивитамина D<sub>3</sub>) имеет тенденцию к ухудшению гиперкальциурии, которая связана с долгосрочными заболеваниями, такими как нефролитиаз, нефрокальциноз и хроническое заболевание почек, которое может прогрессировать до почечной недостаточности (Khan et. al., *European journal of endocrinology*, 2018; and Li et. al., *Clinical interventions in aging*, 2018, 13, p. 2443-2452).

По такой причине согласованный подход к лечению ADH1 заключается в том, чтобы сбалансировать пероральное добавление кальция и кальцитриола с известным высоким риском кальцификации почек, образования камней в почках и почечной недостаточности (Roszko et. al., *Frontiers in physiology*, 2016). Это означает, что лечащий врач должен помочь пациенту подобрать режим, который может поддерживать самые

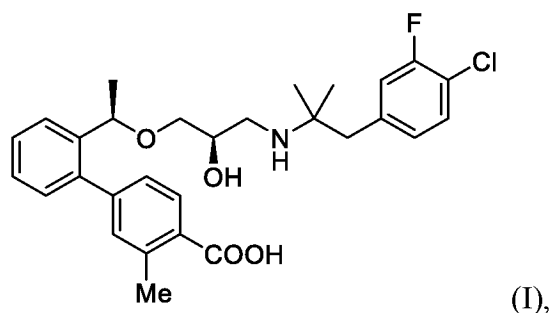
низкие концентрации кальция в сыворотке, совместимые с облегчением симптомов для минимизации гиперкальциурии. Иногда добавляют тиазидные диуретики из-за их умеренного эффекта снижения содержания кальция в моче, но они могут представлять риск гипокалиемии.

Экспериментальным лечением ПТГ (1-34) у субъектов с АДН1 удалось корректировать уровень кальция в сыворотке, но не устранить гиперкальциурию (Winer et. al., *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 2012, 97 (2), p. 391–399; Winer et. al., *The Journal of pediatrics*, 2014, 165 (3), 556-63; и Gafni et. al., *Journal of bone and mineral research*, 2015, 30 (11), p. p. 2112-2118). Экзогенный ПТГ (1-84) одобрен для орфанного показания гипопаратиреоза, но клиническое исследование у пациентов с установленным гипопаратиреозом, на чем было основано одобрение, исключало пациентов с гипопаратиреозом из-за мутаций кальций-чувствительного рецептора (Chomsky et. al., *World Journal of Surgery*, 2018, 42 (2), p. 431-436; и Natpara Product Insert).

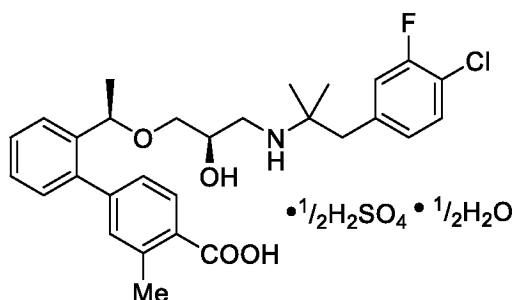
Трифенилкальцилитические соединения относятся к классу соединений, обладающих антагонистическим действием на кальций-чувствительные рецепторы, как раскрыто в патенте США № 7304174, и представлены следующей формулой:



в которой R<sup>2''</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub>-алкильную группу; R<sup>4''</sup> представляет собой метильную группу или циклопропильную группу; R<sup>6''</sup> представляет собой атом галогена или C<sub>1-6</sub>-алкильную группу, и R<sup>7''</sup> представляет собой атом водорода, атом галогена, C<sub>1-6</sub>-алкильную группу, C<sub>1-6</sub>-алкоксигруппу или галоген-C<sub>1-6</sub>-алкильную группу, их оптически активным формам, их фармацевтически приемлемым солям или оптически активным формам их солей. В частности, трифенилкальцилитическое соединение представлено формулой (I)



его сольватом, гидратом, фармацевтически приемлемой солью или их комбинацией. В некоторых воплощениях соединение формулы (I) представляет собой CLTX-305, представленный формулой



Ранее Japan Tobacco Inc. (JTI) и Merck, Sharp & Dohme Corp. (Merck) разработали для лечения остеопороза CLTX-305 (ранее известный как JTT-305 или МК-5442). Здоровые добровольцы и женщины в постменопаузе с остеопорозом приняли участие в программе, задействовавшей 1766 человек, из которых приблизительно 1280 подвергались воздействию JTT-305 в восьми исследованиях фазы 1 и четырех исследованиях фазы 2, включая воздействие до 52 недель. Несмотря на ранние данные, демонстрирующие потенциальную чистую пользу для формирования костной ткани, исследования поздней фазы не продемонстрировали эффективность по конечным точкам минеральной плотности костной ткани (BMD) у женщин в постменопаузе с остеопорозом.

Гиперкальциемия идентифицирована как ожидаемое, но ограничивающее дозу побочное действие в программе по остеопорозу, как описано ниже. Гиперкальциемия представляла проблему безопасности в программе по остеопорозу, в то время как повышение уровня кальция в крови считается маркером эффективности в программе по АДН1.

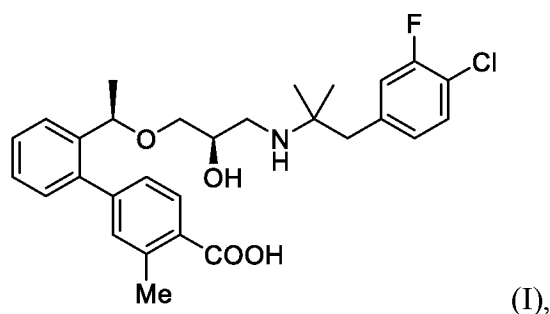
Соединение формулы (I) или CLTX-305 может оказаться лекарством, избирательно направленным на основной патогенез измененного гомеостаза кальция у пациентов с АДН1, где подрегулировка «уставки» CaSR может нормализовать сывороточный кальций с минимальными потребностями в пероральных добавках кальция и кальцитриола и без увеличения риска развития ятрогенной хронической гиперкальциурии.

Таким образом, существует потребность в разработке CLTX-305 в качестве таргетного лекарства для лечения гипокальциемии и нарушенного гомеостаза кальция у пациентов с хронической гипокальциемией из-за активирующих мутаций в кальций-чувствительном рецепторе (CaSR).

### СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

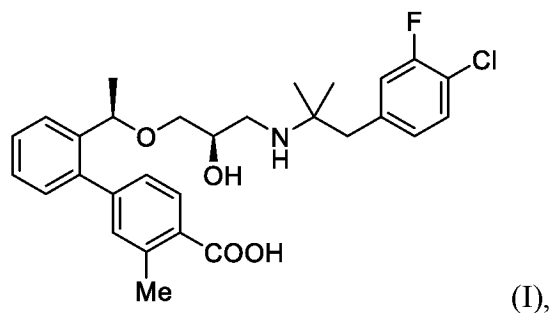
В одном аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения аутосомно-доминантной гипокальциемии 1 типа (АДН1). Способ включает введение субъекту,

нуждающемся в этом, терапевтически эффективного количества соединения, представленного формулой (I)



или его сольвата, гидрата, фармацевтически приемлемой соли или их комбинации, причем терапевтически эффективное количество соединения или сольвата, гидрата, фармацевтически приемлемой соли или их комбинации увеличивает концентрацию кальция в крови (сСа) до диапазона от примерно 7,5 миллиграммов на децилитр (мг/дл) до примерно 10,5 мг/дл, например, до примерно от 8,5 мг/дл до примерно 10,5 мг/дл.

В другом аспекте настоящее раскрытие относится к способу лечения аутосомно-доминантной гипокальциемии 1 типа (ADH1), где способ включает введение субъекту, нуждающемся в этом, соединения, представленного формулой (I)



или его сольвата, гидрата, фармацевтически приемлемой соли или их комбинации, согласно одному или нескольким режимам дозирования, включая первый режим дозирования, второй режим дозирования и/или третий режим дозирования,

причем

1) первый режим дозирования включает введение первого терапевтически эффективного количества соединения или сольвата, гидрата, фармацевтически приемлемой соли или их комбинации, причем первое терапевтически эффективное количество увеличивает концентрацию кальция в крови (сСа) до максимальной сСа в примерно 10,5 миллиграммов на децилитр (мг/дл).;

2) второй режим дозирования включает введение второго терапевтически эффективного количества соединения или сольвата, гидрата, фармацевтически приемлемой соли или их комбинации, причем второе терапевтически эффективное количество титрует концентрацию кальция в крови (сСа) до диапазона от примерно 7,5

мг/дл – примерно 10,5 мг/дл; и

3) третий режим дозирования включает введение третьего терапевтически эффективного количества соединения или сольвата, гидрата, фармацевтически приемлемой соли или их комбинации, причем третье терапевтически эффективное количество поддерживает концентрацию кальция в крови (сСа) в диапазоне от примерно 7,5 мг/дл до примерно 10,5 мг/дл в течение периода по меньшей мере 12 недель.

### **КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ**

На фиг.1 приводится общий план исследования фазы 2b, открытого исследования с диапазоном доз, оценивающего безопасность, переносимость и эффективность CLTX-305 для поддержания уровня кальция в крови, нормализованного с корректировкой по альбумину (сСа), у пациентов с гипокальциемией, вызванной АДН1.

На фиг.2 приводится общая схема исследования фазы 2b.

На фиг.3 приводится подробная схема для периодов 1 и 2 (тестирование с однократной и многократной восходящей дозой) исследования.

На фиг.4 приводится подробная схема для периода 3 исследования.

На фиг.5 приводится алгоритм управления дозированием для периода 1 исследования.

На фиг.6 показан алгоритм управления дозированием для периода 2 исследования.

Фиг. 7A-7D показывают минеральный гомеостаз, нормализованный в течение периода 1 исследования.

Фиг.7A: Кальций в крови (мг/дл); фиг.7B: интактный ПТГ (пг/мл); фиг.7C: фосфор в крови (мг/дл); и фиг.7D: кальций в 24-часовой моче (мг/24 ч.).

На фиг.8 приводится фармакокинетический профиль CLTX-305 у человека в течение периода 1 исследования.

На фиг. 9A-9D приводятся уровни минеральных веществ в крови после 5-дневного дозирования CLTX-305 для отдельного субъекта и в среднем. Фиг.9A: кальций в крови (мг/дл); Фиг.9B: интактный ПТГ (пг/мл); фиг.9C: фосфор в крови (мг/дл); и фиг.9D: кальций в 24-часовой моче (мг/сут).

На фиг.10A и 10B приводится краткий обзор по дозированию перорального CLTX-305 в периоды 1 и 2 исследования.

### **ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ**

#### **I. ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ**

В настоящем изобретении предлагается способ лечения аутосомно-доминантной гипокальциемии 1 типа (АДН1) терапевтически эффективным количеством соединения формулы (I), в частности CLTX-305, причем терапевтически эффективное количество

соединения увеличивает концентрацию кальция в крови (сСа) до диапазона от примерно от 7,5 мг/дл до примерно 10,5 мг/дл, например, от примерно 8,5 мг/дл до примерно 10,5 мг/дл. Также в настоящем описании представлен способ определения дозы для лечения аутосомно-доминантной гипокальциемии 1 типа (ADH1) терапевтически эффективным количеством соединения формулы (I) в соответствии с одним или более режимами дозирования (например, первым, вторым и третьим режимами дозирования). В частности, терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) (например, CLTX-305) ослабляет симптомы, связанные с гипокальциемией, и минимизирует гиперкальциурию у субъектов с ADH1.

## **II. ОПРЕДЕЛЕНИЯ**

Если конкретно не указано иное, все технические и научные термины используются в настоящем описании с теми же значениями, которые обычно понимаются специалистами в области техники, к которой относится данное изобретение. Кроме того, любой способ или материал, схожий или эквивалентный способу или материалу, описанным в настоящем описании, может использоваться при практическом применении настоящих изобретений. Для целей настоящего изобретения даны определения следующим терминам.

«Таблетка» относится к твердым фармацевтическим препаратам с покрытием и без покрытия. Термин «таблетка» также относится к таблеткам, имеющим один, два, три или даже более слоев, причем каждый из ранее упомянутых типов таблеток может быть с одним или несколькими покрытиями или без них. В некоторых воплощениях таблетки по настоящему изобретению можно получить путем прессования валиком или другими подходящими способами, известными в области техники. Термин «таблетка» также относится к мини-таблеткам, тающим, жевательным, шипучим и разрушающимся при оральном приеме. Таблетки включают CLTX-305 и один или несколько фармацевтических эксципиентов, выбранных из одного или нескольких наполнителей, одного или нескольких связующих веществ, одного или нескольких глидантов, одного или нескольких разрыхлителей, одного или нескольких поверхностно-активных веществ, одного или нескольких связующих веществ и одного или нескольких лубрикантов. Необязательно в состав также может быть включено покрытие. Для целей расчета в массовых процентах состава таблеток количество покрывающего агента в расчет не включается. Т.е. указанные в настоящем описании массовые проценты относятся к таблетке без покрытия.

«Фармацевтически приемлемый эксципиент» относится к веществу, которое способствует введению активного агента субъекту и его абсорбции субъектом.



Фармацевтические эксципиенты, применимые в настоящем изобретении, включают, но без ограничения, связующие вещества, наполнители, глиданты, разрыхлители, поверхностно-активные вещества, лубриканты, покрытия, подсластители, корригенты и красители. Специалист в данной области техники поймет, что в настоящем изобретении применимы другие фармацевтические эксципиенты.

«Введение» относится к терапевтическому обеспечению соединением или его формой субъекта, например, путем перорального введения.

«Пациент» или «субъект» относится к живому организму, страдающему или склонному к заболеванию или состоянию, которое можно лечить введением фармацевтической композиции, предлагаемой в настоящем описании. Неограничивающие примеры включают людей, приматов, не относящихся к человеку (например, обезьян), коз, свиней, овец, коров, оленей, лошадей, крупного рогатого скота, крыс, мышей, кроликов, хомяков, морских свинок, кошек, собак и других животных, не относящихся к млекопитающим. В некоторых воплощениях субъектом является человек. В некоторых воплощениях субъект является взрослым (например, по меньшей мере 18-летним). В некоторых воплощениях возраст субъекта составляет менее 18 лет. В некоторых воплощениях возраст субъекта составляет от примерно 6 месяцев до примерно 2 лет, от примерно 2 года до примерно 5 лет, от примерно 2 года до примерно 12 лет, от примерно 2 года до примерно 16 лет, от примерно 2 года до примерно 18 лет, от примерно 5 лет до примерно до 12-летнего возраста, от примерно 6 лет до примерно 12-летнего возраста, от примерно 6 лет до примерно 18-летнего возраста, от примерно 12 лет и до примерно 18-летнего возраста, или в любом диапазоне в рамках указанных.

«Терапевтически эффективное количество» относится к количеству соединения или фармацевтической композиции, применимых для лечения или облегчения выявленного заболевания или состояния, или для проявления обнаруживаемого терапевтического или ингибирующего эффекта. Точные количества будут зависеть от цели лечения и могут быть установлены клиницистами, фармацевтами и т.п. (см., например, Lieberman, *Pharmaceutical Dosage Forms* (vols. 1-3, 1992); Lloyd, *The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding* (1999); Pickar, *Dosage Calculations* (1999); и Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 20th Edition, 2003, Gennaro, Ed., Lippincott, Williams & Wilkins).

«Лечить», «лечающий» и «лечение» относятся к любым показателям успеха в лечении или улучшении при травме, патологии или состоянии, включая любой объективный или субъективный параметр, такой как ослабление; ремиссия; уменьшение симптомов, или повышению переносимости пациентом травмы, патологии или состояния;

замедлению темпов дегенерации или ухудшения; уменьшению ослабления в конечной точке дегенерации; улучшению физического или психического благополучия пациента. Лечение или облегчение симптомов может основываться на объективных или субъективных параметрах; включая результаты физикального осмотра, анализа (например, анализа жидкости субъекта, такой как кровь, плазма или моча), анализа изображений, нейропсихиатрических обследований и/или психиатрической экспертизы.

«Примерно» означает диапазон величин, включающий указанную величину, которую рядовой специалист в данной области техники счел бы разумно сходной с указанной величиной. В некоторых воплощениях термин «примерно» означает «в пределах стандартного отклонения» с использованием измерений, обычно приемлемых в области техники. В некоторых воплощениях «примерно» означает диапазон, простирающийся до +/- 10% от конкретной величины. В некоторых воплощениях «примерно» означает конкретную величину.

«Соль» относится к солям кислот или оснований соединений по настоящему изобретению. Иллюстративными примерами фармацевтически приемлемых аддитивных солей кислот являются соли минеральных кислот (соляной кислоты, бромистоводородной кислоты, фосфорной кислоты и т.п.) и соли органических кислот (уксусной кислоты, пропионовой кислоты, глутаминовой кислоты, лимонной кислоты и т.п.). Примеры фармацевтически приемлемых аддитивных солей оснований включают натриевую, калиевую, кальциевую, аммониевую соль, органический амин или магниевую соль или подобную соль. Понятно, что фармацевтически приемлемые соли являются нетоксичными. Дополнительную информацию о подходящих фармацевтически приемлемых солях можно найти в Remington Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, включенном в настоящее описание в качестве ссылки.

«Сольват» относится к представленному в настоящем описании соединению или его соли, которые дополнительно включают стехиометрическое или нестехиометрическое количество растворителя, связанного нековалентными межмолекулярными силами. Когда растворителем является вода, сольват представляет собой гидрат.

«Гидрат» относится к представленному в настоящем описании соединению или его соли, которые образуют комплекс с молекулой воды. Соединения или их соли по настоящему изобретению могут образовывать комплексы с  $\frac{1}{2}$  молекулы воды или с молекулами воды от 1 до 10.

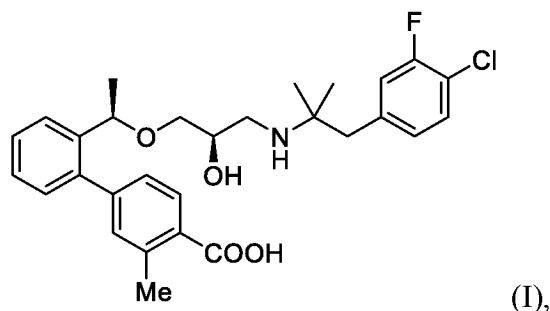
**[0039]** Если конкретно не указано иное, содержание соединения формулы (I), например, в составе таблеток вычисляют на основе нормализованной массы соединения

формулы (I) на бессолевой и безводной основе. Т.е., содержание соли и/или воды в соединении формулы (I) в вычисление не включается.

Если конкретно не указано иное, содержание CLTX-305, например, в составе таблеток вычисляют на основе нормализованной массы соединения формулы (I) в форме гемисульфатной соли. Теоретическое содержание соединения формулы (I) на бессолевой и безводной основе в составе таблеток можно вычислить следующим образом: «содержание (или масса) соединения формулы (I) на бессолевой и безводной основе = содержание (или масса) CLTX-305  $\times$  0,90». Фактическое содержание соединения формулы (I) на бессолевой и безводной основе в составе таблеток можно вычислить в соответствии с сертификатом анализа (CoA) CLTX-305 (например, чистота, содержание воды и т.д.), поэтому может незначительно отличаться в разных партиях CLTX-305 с производства.

### III. СПОСОБЫ

В одном аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения аутосомно-доминантной гипокальциемии 1 типа (ADH1). Способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения, представленного формулой (I)



или его сольвата, гидрата, фармацевтически приемлемой соли или их комбинации, причем терапевтически эффективное количество соединения или сольвата, гидрата, фармацевтически приемлемой соли или их комбинации увеличивает концентрацию кальция в крови (сСа) до диапазона от примерно от 7,5 мг/дл до примерно 10,5 мг/дл, например, от примерно 8,5 мг/дл до примерно 10,5 мг/дл.

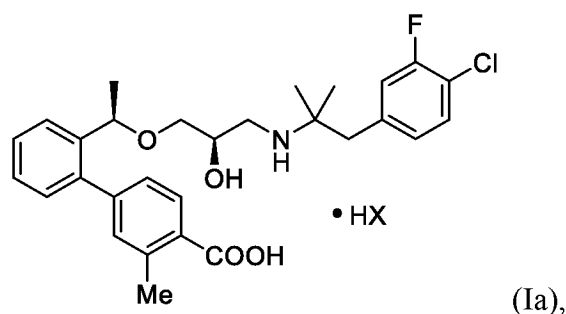
Для клинической лабораторной оценки типичный контрольный диапазон концентрации кальция в крови (сСа) у человека составляет от примерно 8,5 мг/дл до примерно 10,5 мг/дл.

#### III-1: Соединение формулы (I)

Соединение формулы (I) может находиться в форме фармацевтически приемлемой соли, в цвиттерионной форме или в нейтральной форме, каждая из которых необязательно находится в форме сольвата или гидрата.

В некоторых воплощениях фармацевтически приемлемая аддитивная соль

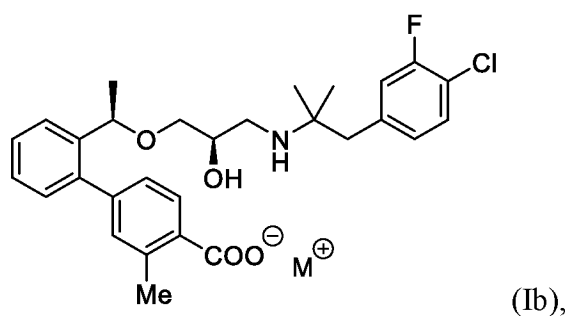
соединения формулы (I) и кислоты представлена формулой (Ia)



где НХ представляет собой присоединение фармацевтически приемлемой кислоты.

Примеры аддитивных солей кислот включают соли, образованные неорганическими кислотами, такими как хлороводородная, бромистоводородная, азотная, угольная, одноосновная угольная, фосфорная, фосфорноватистая, фосфористая, серная, сульфидная, иодистоводородная, или фосфористые кислоты и т.п., а также соли, образованные органическими кислотами, такими как уксусная, пропионовая, изомасляная, малеиновая, малоновая, бензойная, янтарная, субериновая, фумаровая, молочная, миндальная, фталевая, бензолсульфоновая, п-толуолсульфоновая, лимонная, винная, метансульфоновая и т.п. В некоторых воплощениях соединение формулы (I) находится в форме сульфатной соли. В некоторых воплощениях соединение формулы (I) находится в форме гемисульфатной соли.

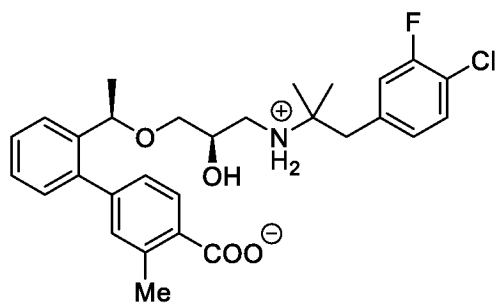
В некоторых воплощениях фармацевтически приемлемая аддитивная соль основания и соединения формулы (I) представлена формулой (Ib)



где М представляет собой фармацевтически приемлемый катион основания.

Аддитивные соли оснований можно получить путем контактирования нейтральной формы соединения формулы (I) с достаточным количеством желаемого основания или в чистом виде, или в подходящем инертном растворителе. Примеры фармацевтически приемлемых аддитивных солей оснований включают натриевую, калиевую, кальциевую, аммониевую соль, соль органического амина или магниевую соль или подобную соль. В некоторых воплощениях соединение формулы (I) представляет собой его натриевую соль.

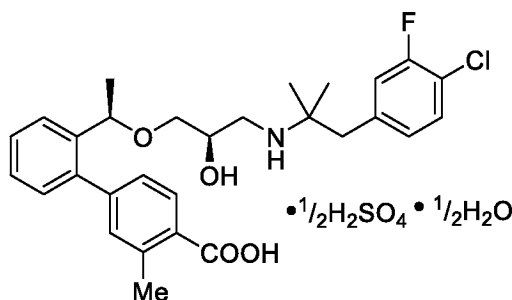
В некоторых воплощениях соединение формулы (I) находится в цвиттерионной форме, имеющей формулу (Ic)



В некоторых воплощениях соединение формулы (I) находится в нейтральной форме.

В некоторых воплощениях соединение любой из формул (I), (Ia), (Ib) и (Ic) находится в форме сольвата и/или гидрата. В некоторых воплощениях соединение любой из формул (I), (Ia), (Ib) и (Ic) находится в форме гидрата.

В некоторых воплощениях соединение формулы (I) находится в форме полугидрата гемисульфатной соли в виде CLTX-305, представленного формулой



### III-2. Субъект

Субъект может иметь один или несколько симптомов гипокальциемии, гипопаратиреоза, гиперкальциурии, гиперфосфатемии и/или гипомагниемии. В некоторых воплощениях субъект имеет гипокальциемию, гипопаратиреоз, гиперкальциурию, гиперфосфатемию, гипомагниемию или их комбинацию. В некоторых воплощениях субъект имеет гипокальциемию, гипопаратиреоз, гиперкальциурию, гиперфосфатемию или их комбинацию. В некоторых воплощениях субъект имеет гипокальциемию. В некоторых воплощениях субъект имеет гипопаратиреоз. В некоторых воплощениях субъект имеет гиперфосфатемию. В некоторых воплощениях субъект имеет гиперкальциурию. В некоторых воплощениях субъект имеет гипокальциемию и гипопаратиреоз. В некоторых воплощениях субъект имеет гипокальциемию и гиперкальциурию. В некоторых воплощениях субъект имеет гипокальциемию, гипопаратиреоз и гиперкальциурию. В некоторых воплощениях субъект имеет гипокальциемию, гипопаратиреоз, гиперкальциурию и гиперфосфатемию. В некоторых воплощениях субъект имеет гипокальциемию, гипопаратиреоз, гиперкальциурию, гиперфосфатемию и гипомагниемию.

В некоторых воплощениях субъект имеет активирующую мутацию гена кальций-чувствительного рецептора (*CASR*).

В некоторых воплощениях до лечения соединением формулы (I) (например, CLTX-305) или его формой у субъекта нет дефицита витамина D. В некоторых воплощениях субъект имеет 25-гидрокси-витамин D в крови на уровне по меньшей мере примерно 25 нанограммов на миллилитр (нг/мл). В некоторых воплощениях субъект имеет 25-гидрокси-витамин D в крови на уровне от примерно 25 нг/мл до примерно 60 нг/мл. В некоторых воплощениях субъект имеет 25-гидрокси-витамин D в крови на уровне от примерно 30 нг/мл до примерно 60 нг/мл. В некоторых воплощениях субъект имеет 25-гидрокси-витамин D в крови на уровне от примерно 40 нг/мл до примерно 60 нг/мл.

В некоторых воплощениях перед введением соединения формулы (I) (например, CLTX-305) или его формы субъект принимал или принимает в настоящее время кальцитриол и/или пероральную добавку кальция. В некоторых воплощениях перед введением соединения формулы (I) (например, CLTX-305) или его формы субъекту дают указание прекратить прием кальцитриола и/или пероральной добавки кальция. В некоторых воплощениях перед введением соединения формулы (I) (например, CLTX-305) или его формы субъекту дают указание прекратить прием кальцитриола. В некоторых воплощениях перед введением соединения формулы (I) (например, CLTX-305) или его формы субъекту дают указание прекратить прием пероральной добавки кальция. В некоторых воплощениях субъекту предписывают прекратить прием кальцитриола в день - 1, день поступления для лечения соединением формулы (I) (например, CLTX-305) или его формой, но продолжать прием пероральной добавки кальция. В некоторых воплощениях субъекта не лечат кальцитриолом, в то время, когда его лечат соединением формулы (I) (например, CLTX-305) или его формой. В некоторых воплощениях субъект ежедневно принимает внутрь по меньшей мере примерно 1000 миллиграммов (мг) кальция с пищей и/или как добавки в то время, когда его лечат соединением формулы (I) (например, CLTX-305) или его формой. В некоторых воплощениях субъект ежедневно принимает внутрь по меньшей мере примерно 1000 мг кальция с пищей и как добавки в то время, когда его лечат соединением формулы (I) (например, CLTX-305) или его формой.

В некоторых воплощениях перед введением соединения формулы (I) (например, CLTX-305) или его формы субъект принимал или принимает в настоящее время тиазидный диуретик. В некоторых воплощениях субъект, который принимал или принимает в настоящее время тиазидный диуретик, может лечиться соединением формулы (I) (например, CLTX-305) или его формой, если субъект прекращает прием тиазидного диуретика за пять (5) периодов полувыведения до начала лечения

соединением формулы (I) (например, CLTX-305) или его формой и во время периода лечения соединением формулы (I) (например, CLTX-305) или его формой. В некоторых воплощениях, если тиазид используется в качестве антигипертензивного средства, для лечения гипертензии может быть предложена альтернативная терапия. Примеры пероральных тиазидных диуретиков включают, но без ограничения, хлоротиазид (диурил), хлорталидон, гидрохлоротиазид (микрозид), индапамид и метолазон. В некоторых воплощениях субъекта не лечат тиазидным диуретиком в течение пяти (5) периодов полувыведения тиазидного диуретика перед лечением соединением формулы (I) (например, CLTX-305) или его формой. В некоторых воплощениях субъекта не лечат тиазидным диуретиком в течение пяти (5) периодов полувыведения тиазидного диуретика перед лечением соединением формулы (I) (например, CLTX-305) или его формой, причем тиазидным диуретиком является хлоротиазид (диурил), хлорталидон, гидрохлоротиазид (микрозид), индапамид или метолазон. В некоторых воплощениях субъекта не лечат тиазидным диуретиком в то время, когда лечат соединением формулы (I) (например, CLTX-305) или его формой. В некоторых воплощениях субъекта не лечат тиазидным диуретиком в то время, когда как его лечат соединением формулы (I) (например, CLTX-305) или его формой, причем тиазидным диуретиком является хлоротиазид (диурил), хлорталидон, гидрохлоротиазид (микрозид), индапамид или метолазон.

В некоторых воплощениях перед введением соединения формулы (I) (например, CLTX-305) или его формы субъект принимал или продолжает принимать ингибитор СYP3A4 (например, сильный ингибитор СYP3A4, такой как кларитромицин, телитромицин, нефазодон, итраконазол, кетоконазол, атазанавир, дарунавир, индинавир, лопинавир, нелфинавир, ритонавир, саквинавир и типранавир). В некоторых воплощениях субъект, который принимал или принимает ингибитор СYP3A4, должен, если это клинически целесообразно, прекратить такое лечение по меньшей мере за 5 периодов полувыведения до начала лечения соединением формулы (I) (например, CLTX-305) или его формой и во время периода лечения соединением формулы (I) (например, CLTX-305) или его формой. В некоторых воплощениях субъект, которого лечат ингибитором СYP3A4 (например, сильным ингибитором СYP3A4), должен оставаться на стабильных дозах в течение всего лечения соединением формулы (I) (например, CLTX-305) или его формой. В некоторых воплощениях субъекта не лечат ингибитором СYP3A4 (например, сильным ингибитором СYP3A4, таким как кларитромицин, телитромицин, нефазодон, итраконазол, кетоконазол, атазанавир, дарунавир, индинавир, лопинавир, нелфинавир, ритонавир, саквинавир и типранавир) в течение пяти (5) периодов полувыведения ингибитора СYP3A4 перед лечением соединением формулы (I) (например, CLTX-305) или

его формой. В некоторых воплощениях субъекта не лечат сильным ингибитором СУР3А4 в течение пяти (5) периодов полувыведения сильного ингибитора СУР3А4 до лечения соединением формулы (I) (например, CLTX-305) или его формой, причем сильным ингибитором СУР3А4 является кларитромицин, телитромицин, нефазодон, итраконазол, кетоконазол, атазанавир, дарунавир, индинавир, лопинавир, нелфинавир, ритонавир, саквинавир или типранавир. В некоторых воплощениях субъекта не лечат ингибитором СУР3А4 (например, сильным ингибитором СУР3А4, таким как кларитромицин, телитромицин, нефазодон, итраконазол, кетоконазол, атазанавир, дарунавир, индинавир, лопинавир, нелфинавир, ритонавир, саквинавир и типранавир) в то время, когда его лечат соединением формулы (I) (например, CLTX-305) или его формой. В некоторых воплощениях субъекта не лечат сильным ингибитором СУР3А4 в то время, когда его лечат CLTX-305, причем сильным ингибитором СУР3А4 является кларитромицин, телитромицин, нефазодон, итраконазол, кетоконазол, атазанавир, дарунавир, индинавир, лопинавир, нелфинавир, ритонавир, саквинавир или типранавир. В некоторых воплощениях субъекта лечат ингибитором СУР3А4 (например, сильным ингибитором СУР3А4, таким как кларитромицин, телитромицин, нефазодон, итраконазол, кетоконазол, атазанавир, дарунавир, индинавир, лопинавир, нелфинавир, ритонавир, саквинавир и типранавир) в стабильной дозе в то время, когда его лечат соединением формулы (I) (например, CLTX-305) или его формой. В некоторых воплощениях субъекта лечат сильным ингибитором СУР3А4 в стабильной дозе в то время, когда его лечат соединением формулы (I) (например, CLTX-305) или его формой, причем сильным ингибитором СУР3А4 является кларитромицин, телитромицин, нефазодон, итраконазол, кетоконазол, атазанавир, дарунавир, индинавир, лопинавир, нелфинавир, ритонавир, саквинавир или типранавир.

Другие критерии включения и исключения для субъектов, которым может принести пользу лечение соединением формулы (I) (например, CLTX-305) или его формой, таких как субъекты, включенные в фазу 2b – открытое исследование с диапазоном доз, описаны в примере 5.

В некоторых воплощениях субъект соответствует всем критериям включения 1) – 7), описанным в примере 5. В некоторых воплощениях субъект соответствует всем критериям включения 1) – 7), описанным в примере 5, при условии, что субъект не соответствует ни одному из критериев исключения 1) – 14), описанных в примере 5.

### **III – 3. Терапевтически эффективное количество/Введение**

В некоторых воплощениях терапевтически эффективным количеством может являться общая суточная доза, составляющая не более примерно 1800 мг соединения



формулы (I) в пересчете на бессолевую и безводную основу. В некоторых воплощениях терапевтически эффективным количеством является общая суточная доза от примерно 9 мг до примерно 1620 мг, от примерно 9 мг до примерно 1080 мг, от примерно 9 мг до примерно 810 мг, от 9 мг до примерно 540 мг или от примерно 9 мг до примерно 324 мг соединения формулы (I) в пересчете на бессолевую и безводную основу, или ее любой полезный диапазон.

В некоторых воплощениях терапевтически эффективным количеством может являться общая суточная доза в не более чем примерно 2000 мг CLTX-305. В некоторых воплощениях терапевтически эффективным количеством является общая суточная доза от примерно 10 мг до примерно 1800 мг, от примерно 10 мг до примерно 1200 мг, от примерно 10 мг до примерно 900 мг, от примерно 10 мг до примерно 600 мг, от примерно 10 мг до примерно 360 мг CLTX-305 или от примерно 30 мг до примерно 180 мг CLTX-305. В некоторых воплощениях терапевтически эффективным количеством является общая суточная доза в примерно 10 мг, 20 мг, 30 мг, 40 мг, 60 мг, 90 мг, 120 мг, 180 мг, 360 мг, 480 мг или 720 мг CLTX-305. В некоторых воплощениях терапевтически эффективным количеством является общая суточная доза в примерно 10 мг, 30 мг, 60 мг, 90 мг, 120 мг, 180 мг, 360 мг, 480 мг или 720 мг CLTX-305. В некоторых воплощениях терапевтически эффективным количеством является общая суточная доза в примерно 10 мг, 60 мг, 90 мг, 120 мг, 180 мг, 360 мг, 480 мг или 720 мг CLTX-305. В некоторых воплощениях терапевтически эффективным количеством является общая суточная доза в примерно 10 мг, 60 мг, 90 мг, 120 мг, 180 мг, 360 мг или 480 мг CLTX-305. В некоторых воплощениях терапевтически эффективным количеством является общая суточная доза в примерно 10 мг, 60 мг, 90 мг, 120 мг, 180 мг или 360 мг CLTX-305. В некоторых воплощениях терапевтически эффективным количеством является общая суточная доза в примерно 10 мг, 60 мг, 90 мг, 120 мг или 180 мг CLTX-305. В некоторых воплощениях терапевтически эффективным количеством является общая суточная доза в примерно 10 мг, 30 мг, 90 мг, 120 мг или 180 мг.

Вообще, соединение формулы (I) или CLTX-305 можно вводить перорально. В некоторых воплощениях соединение формулы (I) или CLTX-305 вводят перорально. В некоторых воплощениях соединение формулы (I) вводят перорально. В некоторых воплощениях CLTX-305 вводят перорально. В некоторых воплощениях соединение формулы (I) в форме таблеток вводят перорально. В некоторых воплощениях CLTX-305 в форме таблеток вводят перорально.

Вообще, соединение формулы (I) или CLTX-305 можно вводить один или несколько раз (например, 2, 3, 4 или более раз) ежедневно. В некоторых воплощениях

соединение формулы (I) или CLTX-305 вводят один, два, три или четыре раза в день. В некоторых воплощениях соединение формулы (I) или CLTX-305 вводят один раз в день. В некоторых воплощениях соединение формулы (I) или CLTX-305 вводят дважды в день. В некоторых воплощениях CLTX-305 вводят один, два, три или четыре раза в день. В некоторых воплощениях CLTX-305 вводят один раз в день. В некоторых воплощениях CLTX-305 вводят дважды в день. В некоторых воплощениях CLTX-305 вводят три раза в день. В некоторых воплощениях CLTX-305 вводят четыре раза в день.

Соединение формулы (I) может находиться в пероральной лекарственной форме в одной или нескольких дозировках, где соединение формулы (I) присутствует в количестве по меньшей мере примерно 1 мг, 5 мг, 10 мг, 20 мг, 30 мг, 50 мг, 90 мг, 100 мг, 120 мг, 180 мг, 200 мг, 300 мг, 400 мг мг или 500 мг в пересчете на бессолевую и безводную основу. В некоторых воплощениях пероральная лекарственная форма представляет собой препарат в форме таблеток с одной или несколькими дозировками. В некоторых воплощениях таблеточного препарата соединение формулы (I) присутствует в количестве от 1 до 1000 мг, от 1 до 750 мг, от 1 до 500 мг, от 1 до 250 мг, от 30 до 1000 мг, от 30 до 750 мг, от 30 до 500 мг, от 30 до 200 мг, от 30 до 180 мг, от 30 до 120 мг, от 30 до 90 мг, от 50 до 1000 мг, от 50 до 750 мг, от 50 до 500 мг, от 50 до 250 мг, от 100 до 1000 мг, от 100 до 750 мг, от 100 до 500 мг, от 100 до 250 мг, от 200 до 1000 мг, от 200 до 750 мг, от 200 до 500 мг, от 300 до 1000 мг, от 300 до 750 мг, от 300 до 500 мг, от 400 до 1000 мг, от 400 до 750 мг, от 500 до 1000 мг, от 500 до 750 мг, от 600 до 1000 мг, от 5 до 250 мг или от 5 до 100 мг в каждой таблетке, в пересчете на бессолевую и безводную основу. В некоторых воплощениях таблеточного препарата соединение формулы (I) присутствует в количестве примерно 5 мг, 10 мг, 30 мг, 60 мг, 90 мг, 100 мг, 120 мг, 150 мг, 180 мг, 200 мг, 250 мг, 400 мг, 500 мг, 600 мг, 700 мг, 800 мг, 900 мг или 1000 мг в каждой таблетке, в пересчете на бессолевую и безводную основу. В некоторых воплощениях таблеточного препарата соединение присутствует в количестве примерно 10 мг, 30 мг, 60 мг, 90 мг, 100 мг, 120 мг, 150 мг, 180 мг, 200 мг, 300 мг, 400 мг, 500 мг или 700 мг в каждой таблетке, в пересчете на бессолевую и безводную основу.

CLTX-305 может находиться в пероральной лекарственной форме с одной или несколькими дозировками, где CLTX-305 присутствует в количестве по меньшей мере примерно 1 мг, 5 мг, 10 мг, 20 мг, 30 мг, 50 мг, 90 мг, 100 мг, 120 мг, 180 мг, 200 мг, 300 мг, 400 мг или 500 мг. В некоторых воплощениях пероральная лекарственная форма представляет собой таблеточный препарат с одной или несколькими дозировками. В некоторых вариантах таблеточного препарата CLTX-305 присутствует в количестве от 1 до 1000 мг, от 1 до 750 мг, от 1 до 500 мг, от 1 до 250 мг, от 30 до 1000 мг, от 30 до 750 мг,

от 30 до 500 мг, от 30 до 200 мг от 30 до 180 мг, от 30 до 120 мг, от 30 до 90 мг, от 50 до 1000 мг, от 50 до 750 мг, от 50 до 500 мг, от 50 до 250 мг, от 100 до 1000 мг, от 100 до 750 мг, от 100 до 500 мг, от 100 до 250 мг, от 200 до 1000 мг, от 200 до 750 мг, от 200 до 500 мг, от 300 до 1000 мг, от 300 до 750 мг, от 300 до 500 мг, от 400 до 1000 мг, от 400 до 750 мг, от 500 до 1000 мг, от 500 до 750 мг, от 600 до 1000 мг, от 5 до 250 мг или от 5 до 100 мг в каждой таблетке. В некоторых воплощениях таблеточного препарата CLTX-305 присутствует в количестве примерно 5 мг, 10 мг, 30 мг, 60 мг, 90 мг, 120 мг, 180 мг, 240 мг, 300 мг, 360 мг, 420 мг, 480 мг, 540 мг, 600 мг, 660 мг или 720 мг в каждой таблетке. В некоторых воплощениях таблеточного препарата CLTX-305 присутствует в количестве примерно 10 мг, 30 мг, 60 мг, 90 мг, 120 мг, 180 мг, 240 мг, 360 мг или 720 мг в каждой таблетке.

В некоторых воплощениях CLTX-305 вводят дважды в день для обеспечения общей суточной дозы не более примерно 2000 мг CLTX-305. В некоторых воплощениях CLTX-305 вводят дважды в день для обеспечения общей суточной дозы от примерно 10 мг до примерно 1800 мг, от примерно 10 мг до примерно 1200 мг, от примерно 10 мг до примерно 900 мг, от примерно 10 мг до примерно 600 мг, от примерно 10 мг до примерно 360 мг CLTX-305, или от примерно 30 мг до примерно 180 мг CLTX-305. В некоторых воплощениях CLTX-305 вводят дважды в день для обеспечения общей суточной дозы от примерно 10 мг до примерно 360 мг CLTX-305. В некоторых воплощениях CLTX-305 вводят дважды в день для обеспечения общей суточной дозы в примерно 10 мг, 20 мг, 30 мг, 40 мг, 60 мг, 90 мг, 120 мг, 180 мг, 360 мг, 480 мг или 720 мг CLTX-305. В некоторых воплощениях CLTX-305 вводят дважды в день для обеспечения общей суточной дозы в примерно 10 мг, 30 мг, 60 мг, 90 мг, 120 мг, 180 мг, 360 мг, 480 мг или 720 мг CLTX-305.

#### **III-4. Эффективность**

Открытое исследование фазы 2b с диапазоном доз может оценить безопасность, переносимость и эффективность CLTX-305 для поддержания уровня кальция в крови (сСа), нормализованного с поправкой по альбумину, у субъектов с гипокальциемией, вызванной АДН1, как описано кратко в примере 1 и подробно в примерах 2-8.

Введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или CLTX-305 может смягчить симптомы, связанные с гипокальциемией. В некоторых воплощениях введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или CLTX-305 увеличивает концентрацию кальция в крови (сСа) до диапазона от примерно 7,5 мг/дл до примерно 10,5 мг/дл, например, от примерно 8,5 мг/дл до примерно 10,5 мг/дл. В некоторых воплощениях введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или CLTX-305 поддерживает концентрацию кальция в крови

(сСа) в диапазоне от примерно 7,5 мг/дл до примерно 10,5 мг/дл, например, от 8,5 мг/дл до примерно 10,5 мг/дл, в течение по меньшей мере 12-недельного периода. В некоторых воплощениях введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или CLTX-305 увеличивает концентрацию кальция в крови (сСа) по меньшей мере примерно на 1 мг/дл на протяжении интервала дозирования. В некоторых воплощениях введение терапевтически эффективного количества CLTX-305 увеличивает концентрацию кальция в крови (сСа) до диапазона от примерно 7,5 мг/дл до примерно 10,5 мг/дл, например, примерно 8,5 мг/дл – примерно 10,5 мг/дл. В некоторых воплощениях введение терапевтически эффективного количества CLTX-305 поддерживает концентрацию кальция в крови (сСа) в диапазоне от примерно 7,5 мг/дл до примерно 10,5 мг/дл, например, от примерно 8,5 мг/дл до примерно 10,5 мг/дл, в течение по меньшей мере 12-недельного периода. В некоторых воплощениях введение терапевтически эффективного количества CLTX-305 увеличивает концентрацию кальция в крови (сСа) по меньшей мере примерно на 1 мг/дл на протяжении интервала дозирования.

В некоторых воплощениях введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или CLTX-305 увеличивает содержание интактного паратиреоидного гормона (иПТГ) в крови до клинического референтного диапазона, обычно в промежутке примерно 15-65 пикограмм на миллилитр (пг/мл). В некоторых воплощениях введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или CLTX-305 увеличивает содержание интактного паратиреоидного гормона (иПТГ) в крови до пикового уровня от примерно 150 до примерно 300 пг/мл. В некоторых воплощениях введение терапевтически эффективного количества CLTX-305 увеличивает содержание интактного паратиреоидного гормона (иПТГ) в крови до пикового уровня от примерно 150 до примерно 300 пг/мл. В некоторых воплощениях введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или CLTX-305 увеличивает содержание интактного паратиреоидного гормона (иПТГ) в крови до повышенного уровня, по меньшей мере, примерно до 50 пг/мл. В некоторых воплощениях введение терапевтически эффективного количества CLTX-305 увеличивает содержание интактного паратиреоидного гормона (иПТГ) в крови до повышенного уровня, по меньшей мере, примерно до 50 пг/мл. В некоторых воплощениях иПТГ поддерживается на повышенном уровне, по меньшей мере, в примерно 50 пг/мл в течение периода 1-12 часов. В некоторых воплощениях иПТГ поддерживается на повышенном уровне, по меньшей мере, в примерно 50 пг/мл в течение периода 6-12 часов. В некоторых воплощениях иПТГ поддерживается на повышенном уровне по меньшей мере в примерно 50 пг/мл в течение периода примерно 12 часов.

Введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) может минимизировать степень гиперкальциурии. В некоторых воплощениях введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или CLTX-305 снижает повышенный уровень кальция в моче. В некоторых воплощениях введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или CLTX-305 снижает повышенный уровень кальция в моче в течение интервала дозирования или в течение периода в 24 ч. В некоторых воплощениях введение терапевтически эффективного количества CLTX-305 снижает повышенный уровень кальция в моче в течение интервала дозирования или в течение периода в 24 ч. В некоторых воплощениях введение терапевтически эффективного количества CLTX-305 снижает повышенный уровень кальция в моче в течение периода в 24 ч. В некоторых воплощениях введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или CLTX-305 увеличивает выведение кальция с мочой в течение интервала дозирования или в течение периода в 24 ч. В некоторых вариантах осуществления введение терапевтически эффективного количества CLTX-305 увеличивает выведение кальция с мочой. В некоторых воплощениях введение терапевтически эффективного количества CLTX-305 увеличивает выведение кальция с мочой в течение интервала дозирования или в течение периода в 24 ч. В некоторых вариантах осуществления введение терапевтически эффективного количества CLTX-305 увеличивает выведение кальция с мочой в течение периода в 24 ч. В некоторых воплощениях введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или CLTX-305 снижает повышенное отношение выведения кальция/клиренс креатинина до нормального диапазона. В некоторых воплощениях введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или CLTX-305 снижает повышенное отношение выведения кальция/клиренс креатинина до нормального диапазона меньше примерно 0,02. В некоторых воплощениях введение терапевтически эффективного количества CLTX-305 снижает повышенное отношение выведения кальция/клиренс креатинина до нормального диапазона меньше примерно 0,02.

Введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или CLTX-305 может минимизировать степень гиперфосфатемии. В некоторых воплощениях введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или CLTX-305 снижает уровень фосфатов в крови до нормального диапазона. В некоторых воплощениях введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или CLTX-305 снижает уровень фосфата в крови до нормального диапазона от примерно 2,5 до примерно 4,5 мг/дл. В некоторых воплощениях введение терапевтически

эффективного количества CLTX-305 снижает уровень фосфата в крови до нормального диапазона от примерно 2,5 до примерно 4,5 мг/дл.

Введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или CLTX-305 может минимизировать степень гипомagneмии. В некоторых воплощениях введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или CLTX-305 повышает уровень магния в крови до нормального диапазона. В некоторых воплощениях введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или CLTX-305 повышает уровень магния в крови до нормального диапазона от примерно 1,7 до примерно 2,2 мг/дл. В некоторых воплощениях введение терапевтически эффективного количества CLTX-305 повышает уровень магния в крови до нормального диапазона от примерно 1,7 до 2,2 мг/дл.

Можно выполнить отбор образцов крови и мочи для оценки фармакокинетики (PK) и фармакодинамики (PD) у субъекта (например, пациента), которого лечат CLTX-305. В некоторых воплощениях субъекта оценивают по 1) конечным точкам фармакодинамики, измеренным в течение времени до 24 недель (заключительный визит); 2) кальцию в крови – абсолютным уровням и изменению от исходного уровня сCa; 3) выведение кальция с мочой (фракционная экскреция и 24-часовая общая экскреция); 4) уровням в сыворотке 1,25-(ОН)<sub>2</sub>-витамина D; 5) образцам крови на содержание магния, фосфата, креатинина; 6) образцам мочи на pH, магний, фосфат, натрий, калий, креатинин, цАМФ, цитрат; 7) маркерам резорбции костной ткани – сшитому C-телопептиду коллагена (СТх); 8) маркерам костеобразования – N-пропептиду проколлагена крови 1-го типа (P1NP); 9) параметрам PK: максимальной концентрации в плазме (C<sub>max</sub>), времени достижения максимальной концентрации в плазме (t<sub>max</sub>), кажущемуся конечному периоду полувыведения (t<sub>1/2</sub>), площади под кривой зависимости концентрации от времени (AUC) от времени 0 до точки времени последнего измерения (AUC(0-t)), AUC от времени 0 до 24 часов (AUC(0-24)), AUC, экстраполированной до бесконечности (AUC(0-inf)), после однократных доз; и/или 10) параметрам PK в стационарном состоянии: C<sub>max</sub>, самая низкая концентрация (C<sub>trough</sub>) и AUC в течение интервала дозирования AUC (0-tau).

В некоторых воплощениях субъекта дополнительно оценивают на уровень сывороточных маркеров костной ткани, 1,25-гидрокси-витамина D, цАМФ, альбумина, калия (K), креатинкиназы (СК) и/или креатинина в крови. Сывороточными маркерами костной ткани могут являться сшитый C-телопептид коллагена крови (СТх) и/или N-пропептид проколлагена крови 1-го типа (P1NP). В некоторых воплощениях сывороточными костными маркерами являются сшитый C-телопептид коллагена крови (СТх) и/или N-пропептид проколлагена крови 1 типа (P1NP). В некоторых воплощениях

сывороточными маркерами костной ткани являются сшитый С-телопептид коллагена крови (СТх) и N-пропептид проколлагена крови 1 типа (P1NP).

В некоторых воплощениях кровь берут в течение интервала дозирования или в течение периода в примерно 24 ч. В некоторых воплощениях кровь берут в течение интервала дозирования или в течение периода в примерно 17 часов. В некоторых воплощениях кровь берут в течение интервала дозирования или в течение периода в примерно 17 часов, причем оценивают фармакокинетические профили (PK), иПТГ, сывороточные маркеры костной ткани (т.е. СТХ, P1NP), 1,25-гидрокси-витамин D, цАМФ, кальций (Ca), магний (Mg), фосфат (P), калий (K), альбумин, креатинин (Cr) или их комбинацию. В некоторых воплощениях кровь берут в течение интервала дозирования или в течение периода в примерно 13 часов, причем оценивают фармакокинетические профили (PK). В некоторых воплощениях кровь берут в течение интервала дозирования или в течение периода в примерно 17 часов, причем оценивают иПТГ. В некоторых воплощениях кровь берут в течение интервала дозирования или в течение периода в примерно 13 часов, причем оценивают сывороточные маркеры костной ткани (т.е. СТХ и P1NP). В некоторых воплощениях кровь берут в течение интервала дозирования или в течение периода в примерно 17 часов, причем оценивают 1,25-гидрокси-витамин D и цАМФ. В некоторых воплощениях кровь берут в течение интервала дозирования или в течение периода в примерно 17 часов, причем оценивают кальций (Ca), магний (Mg), фосфат (P), креатинин (Cr) и альбумин. В некоторых воплощениях кровь берут в течение интервала дозирования или в течение периода в примерно 13 часов, причем оценивают калий (K) и креатинин (Cr).

В некоторых воплощениях у субъекта дополнительно оценивают уровень магния (Mg), фосфата (P), натрия (Na), калия (K), креатинина (Cr), цАМФ и/или цитрата в моче и/или величину pH мочи.

В некоторых воплощениях забор мочи осуществляют в течение интервала дозирования или в течение периода в 24 ч. В некоторых воплощениях мочу отбирают в течение интервала дозирования или в течение периода в 24 ч., причем оценивают уровень кальция (Ca), магния (Mg), фосфата (P), креатинина (Cr) и/или цАМФ в моче; величину pH мочи; или оценивают их комбинацию. В некоторых воплощениях мочу берут через 0 и 24 ч., причем оценивают уровень кальция (Ca), магния (Mg), фосфата (P), натрия (Na), калия (K), креатинина (Cr) и/или цитрата в моче; величину pH мочи или их комбинацию.

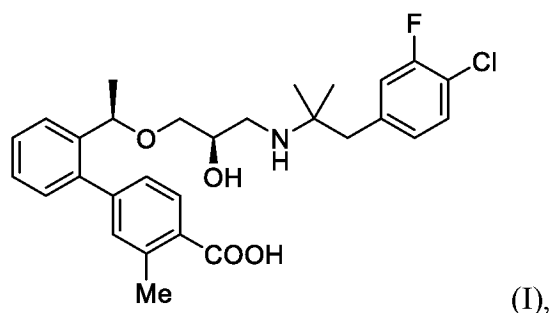
В некоторых воплощениях субъекта оценивают с помощью одного или нескольких тестов, включая анализы крови, мочи и/или гематологические тесты. Примеры таких тестов описаны в таблице 1, таблице 2 и таблице 3 примера 1. В некоторых воплощениях

отбор образцов крови и мочи планируют в соответствии с таблицей 4А-таблицей 4С, таблицей 5, таблицей 6А-таблицей 6С и таблицей 7 примера 1.

В некоторых воплощениях введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или CLTX-305 поддерживает концентрацию кальция в крови (сСа) в диапазоне от примерно 8,5 до примерно 10,5 мг/дл в течение периода по меньшей мере 12 недель без существенной корректировки общей суточной дозы. В некоторых воплощениях введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или CLTX-305 поддерживает концентрацию кальция в крови (сСа) в диапазоне от примерно 8,5 до примерно 10,5 мг/дл в течение периода по меньшей мере 24 недель без существенной корректировки общей суточной дозы.

### III-5. Способы осуществления режимов дозирования

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения аутосомно-доминантной гипопаратиреоза типа 1 (ADH1), где способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединения, представленного формулой (I)



или его сольвата, гидрата, фармацевтически приемлемой соли или их комбинации согласно одному или нескольким режимам дозирования, включая первый режим дозирования, второй режим дозирования и/или третий режим дозирования,

причем

1) первый режим дозирования включает введение первого терапевтически эффективного количества соединения или сольвата, гидрата, фармацевтически приемлемой соли или их комбинации, причем первое терапевтически эффективное количество увеличивает концентрацию кальция в крови (сСа) до максимальной сСа в примерно 10,5 миллиграммов на децилитр (мг/дл);

2) второй режим дозирования включает введение второго терапевтически эффективного количества соединения или сольвата, гидрата, фармацевтически приемлемой соли или их комбинации, причем второе терапевтически эффективное количество титрует концентрацию кальция в крови (сСа) до диапазона от примерно 7,5 мг/дл до примерно 10,5 мг/дл; и

3) третий режим дозирования включает введение третьего терапевтически

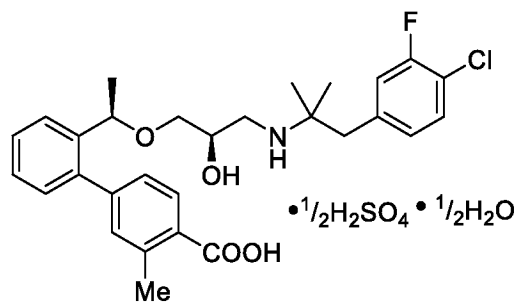


эффективного количества соединения или сольвата, гидрата, фармацевтически приемлемой соли или их комбинации, причем третье терапевтически эффективное количество поддерживает концентрацию кальция в крови (сСа) в диапазоне от примерно 7,5 мг/дл до примерно 10,5 мг/дл в течение периода по меньшей мере 12 недель.

Фаза 2b, открытое исследование с диапазоном доз, как видно на фиг.1 и фиг.2, позволяет оценить безопасность, переносимость и эффективность CLTX-305 для поддержания кальция в крови, нормализованного с поправкой по альбумину (сСа), у пациентов с гипокальциемией из-за АДН1. Эффективность исследования описана в разделе III-4. Схема исследования для периодов 1 и 2 (тестирование однократного введения дозы и многократного введения с увеличением дозы) подробно представлена на фиг.3, а схема исследования для периода 3 подробно представлена на фиг.4.

Соединение формулы (I) описано в разделе III-1.

В некоторых воплощениях соединение формулы (I) находится в форме полугидрата гемисульфатной соли в виде CLTX-305, представленного формулой



В некоторых воплощениях соединение формулы (I) или CLTX-305 вводят перорально. В некоторых воплощениях CLTX-305 вводят перорально. В некоторых воплощениях вводят перорально препарат CLTX-305 в форме таблеток.

Субъект описан в разделе III-2.

В некоторых воплощениях у субъекта имеются гипокальциемия, гипопаратиреоз, гиперкальциурия, гиперфосфатемия, гипомагниемия или их комбинация. В некоторых воплощениях у субъекта имеются гипокальциемия, гипопаратиреоз, гиперкальциурия, гиперфосфатемия или их комбинация. В некоторых воплощениях субъект имеет гипокальциемию. В некоторых воплощениях субъект имеет гипопаратиреоз. В некоторых воплощениях субъект имеет гиперфосфатемию. В некоторых воплощениях субъект имеет гиперкальциурию. В некоторых воплощениях субъект имеет гипокальциемию и гипопаратиреоз. В некоторых воплощениях субъект имеет гипокальциемию и гиперкальциурию. В некоторых воплощениях субъект имеет гипокальциемию, гипопаратиреоз и гиперкальциурию. В некоторых воплощениях субъект имеет гипокальциемию, гипопаратиреоз, гиперкальциурию и гиперфосфатемию. В некоторых

воплощениях субъект имеет гипокальциемию, гипопаратиреоз, гиперкальциурию, гиперфосфатемию и гипوماгниемию.

В некоторых воплощениях субъект имеет активирующую мутацию гена кальций-чувствительного рецептора (*CASR*).

В некоторых воплощениях до лечения CLTX-305 у субъекта не имеется дефицита витамина D. В некоторых воплощениях субъект имеет уровень 25-гидрокси-витамина D в крови по меньшей мере примерно 25 нг/мл. В некоторых воплощениях субъект имеет уровень 25-гидрокси-витамина D в крови от примерно 25 нг/мл до примерно 60 нг/мл. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет уровень 25-гидрокси-витамина D в крови от примерно 30 нг/мл до примерно 60 нг/мл. В некоторых воплощениях субъект имеет уровень 25-гидрокси-витамина D в крови от примерно 40 нг/мл до примерно 60 нг/мл.

В некоторых воплощениях субъекта не лечат кальцитриолом в то время, когда его лечат CLTX-305. В некоторых воплощениях субъект ежедневно принимает внутрь по меньшей мере примерно 1000 мг кальция с пищей и/или добавками во время лечения CLTX-305. В некоторых воплощениях субъект ежедневно принимает внутрь по меньшей мере примерно 1000 мг кальция с пищей и добавками во время лечения CLTX-305.

В некоторых воплощениях первый режим дозирования включает общую суточную дозу, по меньшей мере, в примерно 10 мг, 20 мг, 30 мг, 40 мг, 60 мг, 90 мг, 120 мг, 180 мг или 360 мг CLTX-305. В некоторых воплощениях первый режим дозирования включает общую суточную дозу, по меньшей мере, в примерно 30 мг, 60 мг, 90 мг, 120 мг, 180 мг или 360 мг CLTX-305. В некоторых воплощениях первый режим дозирования включает общую суточную дозу в примерно 30 мг, 60 мг, 90 мг, 180 мг или 360 мг CLTX-305. В некоторых воплощениях первый режим дозирования включает общую суточную дозу в примерно 30 мг, 90 мг или 180 мг CLTX-305.

В целом, первый режим дозирования включает начальную общую суточную дозу небольшого количества CLTX-305 (например, примерно 10-30 мг). В некоторых воплощениях первый режим дозирования включает начальную общую суточную дозу в примерно 30 мг CLTX-305.

В целом, во время первого режима дозирования CLTX-305 можно вводить один или несколько раз (например, 2, 3 или 4 раза) в день. В некоторых воплощениях первый режим дозирования включает введение CLTX-305 один раз в день в течение первых трех дней и дважды в день в течение двух дней.

В некоторых воплощениях первый режим дозирования включает введение CLTX-305 дважды в день для обеспечения общей суточной дозы, по меньшей мере, в примерно

10 мг, 20 мг, 30 мг, 40 мг, 60 мг, 90 мг, 120 мг, 180 мг или 360 мг CLTX-305. В некоторых воплощениях первый режим дозирования включает введение CLTX-305 дважды в день для обеспечения общей суточной дозы, по меньшей мере, в примерно 30 мг, 60 мг, 90 мг, 120 мг, 180 мг или 360 мг CLTX-305. В некоторых воплощениях первый режим дозирования включает введение CLTX-305 дважды в день для обеспечения общей суточной дозы в примерно 30 мг, 60 мг, 90 мг, 180 мг или 360 мг CLTX-305. В некоторых воплощениях первый режим дозирования включает введение CLTX-305 дважды в день для обеспечения общей суточной дозы в примерно 30 мг, 90 мг или 180 мг CLTX-305. В некоторых воплощениях первый режим дозирования включает первый период дозирования один раз в день и второй период дозирования дважды в день. В некоторых воплощениях первый период дозирования один раз в день предшествует второму периоду дозирования дважды в день. В некоторых воплощениях общая суточная доза в первый период такая же, как общая суточная доза во второй период. В некоторых вариантах общая суточная доза в первый период отличается от общей суточной дозы во второй период.

Первый режим дозирования может включать одну или несколько корректировок дозы в соответствии с уровнем концентрации кальция в крови (сСа) у субъекта, например, увеличение или уменьшение общей суточной дозы, достигает или нет субъект максимальной сСа в примерно 10,5 мг/дл, или увеличение частоты ежедневного дозирования (например, от одного раза в день до двух раз в день) при сохранении общей суточной дозы, когда субъект достигает максимальной сСа примерно 10,5 мг/дл. В некоторых воплощениях первая дозировка включает

a1) увеличение общей суточной дозы, когда концентрация кальция в крови (сСа) меньше максимальной сСа в примерно 10,5 мг/дл;

b1) уменьшение общей суточной дозы, когда концентрация кальция в крови (сСа) достигает максимальной сСа; и/или

c1) увеличение частоты ежедневного дозирования при сохранении общей суточной дозы, когда концентрация кальция в крови (сСа) достигает максимальной сСа.

Концентрацию кальция в крови (сСа) у субъекта определяют после каждой одной или нескольких однократных суточных доз и одной или нескольких двукратных суточных доз, для того, чтобы определить, следует ли вносить одну или несколько корректировок дозы. В некоторых воплощениях концентрацию кальция в крови (сСа) определяют после каждой одной или нескольких однократных суточных доз и одной или нескольких суточных двукратных доз. В некоторых воплощениях концентрацию кальция в крови (сСа) определяют после однократного дозирования в день 1, день 2 и день 3 и

двукратного дозирования в день 4 и день 5.

Когда концентрация кальция в крови (сСа) меньше максимальной сСа в примерно 10,5 мг/дл, общую суточную дозу увеличивают. Общую суточную дозу можно увеличивать согласно алгоритму в соответствии с параметрами субъекта (например, величиной сСа в крови, чистым увеличением сСа за интервал дозирования, пиковым иПТГ и/или длительным повышением иПТГ). В некоторых воплощениях общую суточную дозу увеличивают в соответствии с алгоритмом, показанным на фиг.5. В некоторых воплощениях общую суточную дозу увеличивают путем удвоения предыдущей общей суточной дозы (например, с 30 мг до 60 мг, с 60 мг до 120 мг, с 90 мг до 180 мг и т.д.). В некоторых воплощениях общую суточную дозу увеличивают путем утроения предыдущей общей суточной дозы (например, с 10 мг до 30 мг, с 30 мг до 90 мг, с 60 мг до 180 мг, с 90 мг до 270 мг и т.д.). В некоторых воплощениях общую суточную дозу увеличивают с примерно 30 мг до примерно 60 мг, с примерно 30 мг до примерно 90 мг, с примерно 30 мг до примерно 120 мг, с примерно 30 мг до примерно 180 мг, с примерно 10 мг до примерно 20 мг, с примерно 20 мг до около 40 мг, с примерно 60 мг до примерно 90 мг, с примерно 60 мг до примерно 120 мг, с примерно 90 мг до примерно 120 мг, с примерно 90 мг до примерно 180 мг или с примерно 180 мг до примерно 360 мг CLTX-305. В некоторых воплощениях общую суточную дозу увеличивают с примерно 30 мг до примерно 60 мг, с примерно 30 мг до примерно 90 мг, с примерно 30 мг до примерно 120 мг, с примерно 30 мг до примерно 180 мг, с примерно 10 мг до примерно 20 мг, с примерно 20 мг до примерно 40 мг, с примерно 60 мг до примерно 90 мг, с примерно 60 мг до примерно 120 мг, с примерно 90 мг до примерно 120 мг или с примерно 90 мг до примерно 180 мг CLTX-305. В некоторых воплощениях общую суточную дозу увеличивают примерно с 30 мг до примерно 60 мг, с примерно 30 мг до примерно 90 мг, с примерно 90 мг до примерно 120 мг или с примерно 90 мг до примерно 180 мг CLTX-305.

Когда концентрация кальция в крови (сСа) достигает максимальной сСа в примерно 10,5 мг/дл, общую суточную дозу снижают. Общую суточную дозу можно уменьшить согласно алгоритму в соответствии с параметрами субъекта (например, величиной сСа в крови, чистым увеличением сСа за интервал дозирования, пиковым иПТГ и/или длительным повышением иПТГ). В некоторых воплощениях общую суточную дозу уменьшают в соответствии с алгоритмом, показанным на фиг.5. В некоторых воплощениях общую суточную дозу уменьшают до двух третей ( $2/3$ ) от предыдущей общей суточной дозы (например, с 60 мг до 40 мг, с 90 мг до 60 мг, со 180 мг до 120 мг и т.д.). В некоторых воплощениях общую суточную дозу уменьшают на половину ( $1/2$ ) от предыдущей общей суточной дозы (например, с 60 мг до 30 мг, со 120

мг до 60 мг, со 180 мг до 90 мг и т.д.). В некоторых воплощениях общую суточную дозу уменьшают до одной трети (1/3) от предыдущей общей суточной дозы (например, с 30 мг до 10 мг, с 90 мг до 30 мг, со 180 мг до 60 мг, с 270 мг до 90 мг и т.д.). В некоторых воплощениях общую суточную дозу снижают с примерно 30 мг до примерно 10 мг, с примерно 40 мг до примерно 20 мг, с примерно 60 мг до примерно 40 мг, с примерно 90 мг до примерно 60 мг, с примерно 90 мг до примерно 30 мг, с примерно 120 мг до примерно 90 мг, с примерно 120 мг до примерно 60 мг, с примерно 180 мг до примерно 120 мг, с примерно 180 мг до примерно 90 мг, с примерно 180 мг до примерно 60 мг или с примерно 360 мг до примерно 180 мг CLTX-305. В некоторых воплощениях общую суточную дозу уменьшают с примерно с 30 мг до примерно 10 мг, с примерно 60 мг до примерно 40 мг, с примерно 90 мг до примерно 60 мг, с примерно 90 мг до примерно 30 мг, с примерно 180 мг до примерно 120 мг, с примерно 180 мг до примерно 90 мг или с примерно 180 мг до примерно 60 мг CLTX-305.

Когда концентрация кальция в крови (сСа) достигает максимальной сСа в примерно 10,5 мг/дл, суточную частоту дозирования увеличивают при сохранении общей суточной дозы CLTX-305. В некоторых воплощениях суточную частоту дозирования увеличивают с одного до двух раз в день при сохранении общей суточной дозы CLTX-305. В некоторых воплощениях суточную частоту дозирования увеличивают с одного до двух раз в день при сохранении общей суточной дозы CLTX-305 в примерно 30 мг, 60 мг, 90 мг, 120 мг, 180 мг или 360 мг. В некоторых воплощениях суточную частоту дозирования увеличивают с одного до двух раз в день при сохранении общей суточной дозы в примерно 30 мг, 60 мг, 90 мг, 120 мг или 180 мг CLTX-305.

В некоторых воплощениях первый режим дозирования также включает

i) выбор наименьшей дозы среди одной или нескольких однократных суточных доз и введение наименьшей дозы дважды в день, при условии, что одна или несколько однократных суточных доз соответствуют критериям, выбранным из следующих:

i-1) концентрацию кальция в крови (сСа) повышают по меньшей мере примерно на 1 мг/дл в течение интервала дозирования;

i-2) концентрацию кальция в крови (сСа) поддерживают в диапазоне от примерно 7,5 до примерно 10,5 мг/дл;

i-3) интактный паратиреоидный гормон (иПТГ) в крови повышен до пикового уровня в примерно 150 – 300 пг/мл; и

i-4) интактный паратиреоидный гормон (иПТГ) в крови повышен до повышенного уровня по меньшей мере в примерно 50 пг/мл и поддерживается в течение периода в примерно 12 часов,

или

ii) выбор наивысшей дозы из одной или нескольких однократных суточных доз и введение наивысшей дозы дважды в день, при условии, что одна или несколько однократных суточных доз не соответствуют ни одному из критериев i-1)-i-4); и наивысшая дозировка переносится субъектом.

В некоторых воплощениях наименьшая дозировка среди одной или нескольких однократных суточных доз для дозирования дважды в день составляет примерно 30 мг, 60 мг, 90 мг, 120 мг или 180 мг CLTX-305, при условии, что одна или несколько однократных суточных доз соответствуют любому из критериев i-1) – i-4). В некоторых воплощениях наименьшая дозировка среди одной или нескольких однократных суточных доз для дозирования дважды в день составляет примерно 90 мг или 180 мг CLTX-305, при условии, что одна или несколько однократных суточных доз соответствуют любому из критериев i-1) – i-4).

В некоторых воплощениях наивысшая дозировка среди одной или нескольких однократных суточных доз для дозирования дважды в день составляет примерно 30 мг, 60 мг, 90 мг, 120 мг или 180 мг CLTX-305, при условии, что одна или несколько однократных суточных доз не соответствуют ни одному из критериев i-1) – i-4). В некоторых воплощениях наивысшая дозировка среди одной или нескольких однократных суточных доз для дозирования дважды в день составляет примерно 90 мг или 180 мг CLTX-305, при условии, что одна или несколько однократных суточных доз не соответствуют ни одному из критериев i-1) – i-4).

Во время или в конце первого режима дозирования субъекта оценивают через взятие образцов как крови, так и мочи. Графики взятия образцов крови и мочи описаны в разделе III-4. В некоторых воплощениях отбор образцов крови и мочи планируют в соответствии с таблицей 4А – таблицей 4С, таблицей 5, таблицей 6А – таблицей 6С и таблицей 7 примера 1.

В некоторых воплощениях второй режим дозирования включает общую суточную дозу по меньшей мере в примерно 10 мг, 20 мг, 30 мг, 40 мг, 60 мг, 90 мг, 120 мг, 180 мг, 360 мг, 480 мг или 720 мг CLTX-305. В некоторых воплощениях второй режим дозирования включает общую суточную дозу по меньшей мере в примерно 10 мг, 20 мг, 40 мг, 60 мг, 120 мг, 180 мг, 360 мг, 480 мг или 720 мг CLTX-305. В некоторых воплощениях второй режим дозирования включает общую суточную дозу по меньшей мере в примерно 60 мг, 120 мг, 180 мг или 360 мг CLTX-305. В некоторых воплощениях второй режим дозирования включает общую суточную дозу по меньшей мере в примерно 30 мг, 90 мг, 120 мг или 180 мг CLTX-305. В некоторых воплощениях второй режим

дозирования включает общую суточную дозу по меньшей мере в примерно 30 мг, 90 мг или 180 мг CLTX-305. В некоторых воплощениях второй режим дозирования включает общую суточную дозу по меньшей мере в примерно 40 мг, 60 мг, 120 мг, 180 мг, 360 мг, 480 мг или 720 мг CLTX-305. В некоторых воплощениях второй режим дозирования включает общую суточную дозу по меньшей мере в примерно 60 мг, 120 мг, 180 мг, 360 мг, 480 мг или 720 мг CLTX-305. В некоторых воплощениях второй режим дозирования включает общую суточную дозу по меньшей мере в примерно 60 мг, 120 мг, 180 мг, 360 мг, 480 мг или 720 мг CLTX-305. В некоторых воплощениях второй режим дозирования включает общую суточную дозу в примерно 180 мг или 360 мг CLTX-305.

В целом, второй режим дозирования включает начальную общую суточную дозу CLTX-305, рассчитанную на основе общей суточной дозы в последний день первого режима дозирования (например, примерно 10 мг, 30 мг, 60 мг, 90 мг, 120 мг, 180 мг или 360 мг). В некоторых воплощениях второй режим дозирования включает начальную общую суточную дозу в примерно 10 мг, 30 мг, 60 мг, 90 мг, 120 мг, 180 мг, 360 мг, 480 мг или 720 мг CLTX-305. В некоторых воплощениях второй режим дозирования включает начальную общую суточную дозу в примерно 60 мг, 90 мг, 120 мг, 180 мг, 360 мг или 480 мг CLTX-305. В некоторых воплощениях второй режим дозирования включает начальную общую суточную дозу в примерно 60 мг, 90 мг, 120 мг, 180 мг или 360 мг CLTX-305.

В целом, во время второго режима дозирования CLTX-305 можно вводить дважды или многократно (например, 2, 3 или 4 раза) в день. В некоторых воплощениях второй режим дозирования включает введение CLTX-305 с ежедневной частотой дозирования 2 – 4 раза в день. В некоторых воплощениях второй режим дозирования включает введение CLTX-305 дважды в день. В некоторых воплощениях второй режим дозирования включает введение CLTX-305 дважды в день в течение пяти дней.

В некоторых воплощениях второй режим дозирования включает введение CLTX-305 дважды в день для обеспечения общей суточной дозы по меньшей мере в примерно 10 мг, 20 мг, 30 мг, 40 мг, 60 мг, 90 мг, 120 мг, 180 мг или 360 мг CLTX-305. В некоторых воплощениях второй режим дозирования включает введение CLTX-305 дважды в день для обеспечения общей суточной дозы по меньшей мере в примерно 30 мг, 60 мг, 90 мг, 120 мг, 180 мг или 360 мг CLTX-305. В некоторых воплощениях второй режим дозирования включает введение CLTX-305 дважды в день для обеспечения общей суточной дозы в примерно 30 мг, 60 мг, 90 мг, 180 мг или 360 мг CLTX-305. В некоторых воплощениях второй режим дозирования включает введение CLTX-305 дважды в день для обеспечения общей суточной дозы в примерно 30 мг, 90 мг или 180 мг CLTX-305. В некоторых воплощениях второй режим дозирования включает первый период однократного

ежедневного дозирования и второй период двукратного ежедневного дозирования. В некоторых воплощениях первый период однократного ежедневного дозирования предшествует второму периоду двукратного ежедневного дозирования. В некоторых воплощениях общая суточная доза в первый период такая же, как общая суточная доза во второй период. В некоторых воплощениях общая суточная доза в первый период отличается от общей суточной дозы во второй период.

Второй режим дозирования может включать или не включать одну или несколько корректировок дозы в соответствии с уровнем концентрации кальция в крови (сСа) у субъекта, например, увеличение или снижение общей суточной дозы, если концентрация кальция в крови (сСа) не находится в диапазоне от примерно 7,5 до примерно 10,5 мг/дл, или поддержание общей суточной дозы, когда концентрация кальция в крови (сСа) находится в предписанном диапазоне. В некоторых воплощениях второй режим дозирования включает

a2) поддержание общей суточной дозы, когда концентрация кальция в крови (сСа) сохраняется в диапазоне от примерно 7,5 до 10,5 мг/дл;

b2) увеличение общей суточной дозы, когда концентрация кальция в крови (сСа) составляет менее примерно 7,5 мг/дл, или

c2) уменьшение общей суточной дозы, когда концентрация кальция в крови (сСа) превышает примерно 10,5 мг/дл.

Концентрацию кальция в крови (сСа) у субъекта определяют после первого режима дозирования, перед вторым режимом дозирования или во время второго режима дозирования. В некоторых воплощениях концентрацию кальция в крови (сСа) определяют после первого режима дозирования, перед вторым режимом дозирования или во время второго режима дозирования. В некоторых воплощениях концентрацию кальция в крови (сСа) определяют после первого режима дозирования или после первых двух дней второго режима дозирования.

Когда концентрация кальция в крови (сСа) поддерживается в диапазоне от примерно 7,5 до примерно 10,5 мг/дл, можно поддерживать общую суточную дозу CLTX-305 (например, начальную общую суточную дозу или скорректированную общую суточную дозу). Начальная общая суточная доза может являться общей суточной дозой в день 1 и день 2. Скорректированная общая суточная доза может являться общей суточной дозой в день 3, день 4 и/или день 5. В некоторых воплощениях второй режим дозирования поддерживает общую суточную дозу CLTX-305, когда концентрацию кальция в крови (сСа) поддерживают в диапазоне от примерно 7,5 до примерно 10,5 мг/дл. В некоторых воплощениях второй режим дозирования поддерживает начальную общую суточную дозу



CLTX-305, когда концентрацию кальция в крови (сСа) поддерживают в диапазоне от примерно 7,5 до примерно 10,5 мг/дл. В некоторых воплощениях второй режим дозирования поддерживает скорректированную общую суточную дозу CLTX-305, когда концентрацию кальция в крови (сСа) поддерживают в диапазоне от примерно 7,5 до примерно 10,5 мг/дл. В некоторых воплощениях второй режим дозирования поддерживает начальную общую суточную дозу CLTX-305 в день 1 и день 2, когда концентрацию кальция в крови (сСа) поддерживают в диапазоне от примерно 7,5 до примерно 10,5 мг/дл. В некоторых воплощениях второй режим дозирования поддерживает скорректированную общую суточную дозу CLTX-305 в день 3, день 4 и/или день 5, когда концентрацию кальция в крови (сСа) поддерживают в диапазоне от примерно 7,5 до примерно 10,5 мг/дл.

Когда концентрация кальция в крови (сСа) меньше примерно 7,5 мг/дл, общую суточную дозу увеличивают. Общую суточную дозу можно увеличивать согласно алгоритму в соответствии с параметрами субъекта (например, величиной сСа в крови, чистым увеличением сСа за интервал дозирования, пиковым уровнем иПТГ и/или длительным повышением иПТГ). В некоторых воплощениях общую суточную дозу увеличивают в соответствии с алгоритмом, показанным на фиг.6. В некоторых воплощениях общую суточную дозу увеличивают путем удвоения предыдущей общей суточной дозы (например, с 30 мг до 60 мг, с 60 мг до 120 мг, с 90 мг до 180 мг и т.д.). В некоторых воплощениях общую суточную дозу увеличивают путем утроения предыдущей общей суточной дозы (например, с 10 мг до 30 мг, с 30 мг до 90 мг, с 60 мг до 180 мг, с 90 мг до 270 мг и т.д.). В некоторых воплощениях общую суточную дозу увеличивают с примерно 20 мг до примерно 40 мг, с примерно 40 мг до примерно 60 мг, с примерно 60 мг до примерно 120 мг, с примерно 120 мг до примерно 180 мг, с примерно 180 мг до примерно 360 мг, с примерно 360 мг до примерно 480 мг или с примерно 480 мг до примерно 720 мг CLTX-305. В некоторых воплощениях общую суточную дозу увеличивают с примерно 30 мг до примерно 60 мг, с примерно 30 мг до примерно 90 мг, с примерно 10 мг до примерно 20 мг, с примерно 20 мг до примерно 40 мг, с примерно 60 мг до примерно 90 мг, с примерно 60 мг до примерно 120 мг, с примерно 90 мг до примерно 120 мг, с примерно 90 мг до примерно 180 мг или с примерно 180 мг до примерно 360 мг CLTX-305. В некоторых воплощениях общую суточную дозу увеличивают с примерно 30 мг до примерно 90 мг, с примерно 60 мг до примерно 120 мг, с примерно 90 мг до примерно 180 мг или с примерно 180 мг до примерно 360 мг CLTX-305. В некоторых воплощениях общую суточную дозу увеличивают с примерно 30 мг до примерно 90 мг, с примерно 90 мг до примерно 180 мг или с примерно 180 мг до примерно 360 мг CLTX-305. В некоторых воплощениях общую суточную дозу

увеличивают с примерно 30 мг до примерно 90 мг или с примерно 90 мг до примерно 180 мг CLTX-305.

Когда концентрация кальция в крови (сСа) составляет больше примерно 10,5 мг/дл, общую суточную дозу снижают. Общую суточную дозу можно уменьшить согласно алгоритму в соответствии с параметрами субъекта (например, величиной сСа в крови, чистым увеличением сСа за интервал дозирования, пиковым уровнем иПТГ и/или длительным повышением иПТГ). В некоторых воплощениях общую суточную дозу уменьшают в соответствии с алгоритмом, показанным на фиг.6. В некоторых воплощениях общую суточную дозу уменьшают до двух третей (2/3) от предыдущей общей суточной дозы (например, с 60 мг до 40 мг, с 90 мг до 60 мг, со 180 мг до 120 мг и т.д.). В некоторых воплощениях общую суточную дозу уменьшают на половину (1/2) от предыдущей общей суточной дозы (например, с 60 мг до 30 мг, со 120 мг до 60 мг, со 180 мг до 90 мг и т.д.). В некоторых воплощениях общую суточную дозу уменьшают до одной трети (1/3) от предыдущей общей суточной дозы (например, с 30 мг до 10 мг, с 90 мг до 30 мг, со 180 мг до 60 мг, с 270 мг до 90 мг и т.д.). В некоторых воплощениях общую суточную дозу снижают с примерно 40 мг до примерно 20 мг, с примерно 60 мг до примерно 40 мг, с примерно 120 мг до примерно 60 мг, с примерно 180 мг до примерно 120 мг, с примерно 360 мг до примерно 180 мг или с примерно 480 мг до примерно 360 мг CLTX-305. В некоторых воплощениях общую суточную дозу уменьшают с примерно 30 мг до примерно 10 мг, с примерно 40 мг до примерно 20 мг, с примерно 60 мг до примерно 30 мг, с примерно 90 мг до примерно 60 мг, с примерно 90 мг до примерно 30 мг, с примерно 120 мг до примерно 90 мг, с примерно 120 мг до примерно 60 мг, с примерно 180 мг до примерно 120 мг, с примерно 180 мг до примерно 60 мг или с примерно 360 мг до примерно 180 мг CLTX-305. В некоторых воплощениях общую суточную дозу уменьшают с примерно 30 мг до примерно 10 мг, с примерно 90 мг до примерно 30 мг, с примерно 180 мг до примерно 120 мг, с примерно 180 мг до примерно 90 мг, с примерно 180 мг до примерно 60 мг или с примерно 360 мг до примерно 180 мг CLTX-305.

Во время или в конце второго режима дозирования субъекта оценивают через взятие образцов как крови, так и мочи. Графики взятия образцов крови и мочи описаны в разделе III-4. В некоторых воплощениях отбор образцов крови и мочи планируют в соответствии с таблицей 4А – таблицей 4С, таблицей 5, таблицей 6А – таблицей 6С и таблицей 7 примера 1.

В некоторых воплощениях третий режим дозирования включает общую суточную дозу по меньшей мере в примерно 10 мг, 20 мг, 30 мг, 40 мг, 60 мг, 80 мг, 90 мг, 120 мг,

140 мг, 180 мг, 300 мг, 360 мг, 480 мг или 720 мг CLTX-305. В некоторых воплощениях третий режим дозирования включает общую суточную дозу по меньшей мере в примерно 20 мг, 40 мг, 60 мг, 120 мг, 180 мг, 360 мг, 480 мг или 720 мг CLTX-305. В некоторых воплощениях третий режим дозирования включает общую суточную дозу по меньшей мере в примерно 60 мг, 120 мг, 180 мг или 360 мг CLTX-305. В некоторых воплощениях третий режим дозирования включает общую суточную дозу по меньшей мере в примерно 30 мг, 90 мг или 180 мг CLTX-305. В некоторых воплощениях третий режим дозирования включает общую суточную дозу по меньшей мере в примерно 20 мг, 40 мг, 60 мг, 120 мг, 180 мг, 360 мг, 480 мг, или 720 мг CLTX-305. В некоторых воплощениях третий режим дозирования включает общую суточную дозу по меньшей мере в примерно 60 мг, 120 мг, 180 мг, 360 мг, 480 мг или 720 мг CLTX-305. В некоторых воплощениях третий режим дозирования включает общую суточную дозу по меньшей мере в примерно 60 мг, 120 мг, 180 мг, 360 мг, 480 мг или 720 мг CLTX-305. В некоторых воплощениях третий режим дозирования включает общую суточную дозу в примерно 10 мг, 20 мг, 80 мг, 140 мг или 300 мг CLTX-305.

В целом, третий режим дозирования включает начальную общую суточную дозу CLTX-305, рассчитанную на основе переносимой и/или эффективной общей суточной дозы, определенной во время второго режима дозирования. В некоторых воплощениях третий режим дозирования включает начальную общую суточную дозу в примерно 10 мг, 20 мг, 30 мг, 60 мг, 80 мг, 90 мг, 120 мг, 140 мг, 180 мг, 300 мг, 360 мг, 480 мг или 720 мг CLTX-305. В некоторых воплощениях второй режим дозирования включает начальную общую суточную дозу в примерно 60 мг, 90 мг, 120 мг, 180 мг, 360 мг или 480 мг CLTX-305. В некоторых воплощениях второй режим дозирования включает начальную общую суточную дозу в примерно 60 мг, 90 мг, 120 мг, 180 мг или 360 мг CLTX-305.

В целом, во время третьего режима дозирования CLTX-305 можно вводить дважды или многократно (например, 2, 3 или 4 раза) в день. В некоторых воплощениях третий режим дозирования включает введение CLTX-305 с ежедневной частотой дозирования 2 – 4 раза в день. В некоторых воплощениях третий режим дозирования включает введение CLTX-305 дважды в день. В некоторых воплощениях третий режим дозирования включает введение CLTX-305 дважды в день в течение по меньшей мере 24 недель.

В некоторых воплощениях третий режим дозирования включает введение CLTX-305 дважды в день для обеспечения общей суточной дозы по меньшей мере в примерно 10 мг, 20 мг, 30 мг, 40 мг, 60 мг, 80 мг, 90 мг, 120 мг, 140 мг, 180 мг, 300 мг, 360 мг, 480 мг или 720 мг CLTX-305. В некоторых воплощениях третий режим дозирования включает введение CLTX-305 дважды в день для обеспечения общей суточной дозы по меньшей

мере в примерно 30 мг, 60 мг, 90 мг, 120 мг, 180 мг или 360 мг CLTX-305. В некоторых воплощениях третий режим дозирования включает введение CLTX-305 дважды в день для обеспечения общей суточной дозы в примерно 30 мг, 60 мг, 90 мг, 180 мг или 360 мг CLTX-305. В некоторых воплощениях третий режим дозирования включает введение CLTX-305 дважды в день для обеспечения общей суточной дозы в примерно 30 мг, 90 мг или 180 мг CLTX-305. В некоторых воплощениях третий режим дозирования включает первый период однократного ежедневного дозирования и второй период двукратного ежедневного дозирования. В некоторых воплощениях первый период однократного ежедневного дозирования предшествует второму периоду двукратного ежедневного дозирования. В некоторых воплощениях общая суточная доза в первый период такая же, как общая суточная доза во второй период. В некоторых воплощениях общая суточная доза в первый период отличается от общей суточной дозы во второй период.

Третий режим дозирования может включать период титрования и период поддержания, каждый из которых может длиться до 12 недель. Период титрования включает одну или несколько корректировок дозы или отсутствие коррекции дозы для того, чтобы концентрации кальция в крови (сСа) находилась в диапазоне от нормальной до низконормальной (например, примерно 7,5 до примерно 10,5 мг/дл). Период поддержания является периодом поддержания стабильной дозы от стабильной нормальной до низконормальной сСа, с избеганием в это время гиперкальциурии у субъекта. В некоторых воплощениях третий режим дозирования включает период титрования. В некоторых воплощениях третий режим дозирования включает титрование общей суточной дозы в то время, когда концентрацию кальция в крови (сСа) поддерживают в диапазоне от примерно 7,5 до примерно 10,5 мг/дл. В некоторых воплощениях третий режим дозирования включает титрование общей суточной дозы в то время, когда концентрацию кальция в крови (сСа) поддерживают в диапазоне от примерно 8,5 до примерно 10,5 мг/дл. В некоторых воплощениях третий режим дозирования включает период поддержания. В некоторых воплощениях третий режим дозирования включает поддержание общей суточной дозы при поддержании концентрации кальция в крови (сСа) в диапазоне от примерно 7,5 до примерно 10,5 мг/дл. В некоторых воплощениях третий режим дозирования включает поддержание общей суточной дозы при поддержании концентрации кальция в крови (сСа) в диапазоне от примерно 8,5 до примерно 10,5 мг/дл. В некоторых воплощениях третий режим дозирования включает поддержание общей суточной дозы при поддержании концентрации кальция в крови (сСа) в диапазоне от примерно 7,5 до примерно 10,5 мг/дл и минимизирует гиперкальциурию у субъекта. В некоторых воплощениях третий режим дозирования включает поддержание

общей суточной дозы при поддержании концентрации кальция в крови (сСа) в диапазоне от примерно 8,5 до примерно 10,5 мг/дл и минимизирует гиперкальциурию у субъекта.

Третий режим дозирования (например, период титрования) может включать или не включать одну или несколько корректировок дозы в соответствии с уровнем концентрации кальция в крови (сСа) у субъекта, например, увеличение или снижение общей суточной дозы, если концентрация кальция в крови (сСа) не находится в диапазоне от примерно 7,5 до примерно 10,5 мг/дл, или поддержание общей суточной дозы, когда концентрация кальция в крови (сСа) находится в предписанном диапазоне. В некоторых воплощениях третий режим дозирования включает

а3) поддержание общей суточной дозы, когда концентрацию кальция в крови (сСа) поддерживают в диапазоне от примерно 7,5 до 10,5 мг/дл;

б3) увеличение общей суточной дозы, когда концентрация кальция в крови (сСа) составляет менее примерно 7,5 мг/дл; или

с3) уменьшение общей суточной дозы, когда концентрация кальция в крови (сСа) превышает примерно 10,5 мг/дл.

Концентрацию кальция в крови (сСа) у субъекта определяют после второго режима дозирования, перед третьим режимом дозирования или во время третьего режима дозирования. В некоторых воплощениях концентрацию кальция в крови (сСа) определяют после второго режима дозирования, перед третьим режимом дозирования или во время третьего режима дозирования. В некоторых воплощениях концентрацию кальция в крови (сСа) определяют перед третьим режимом дозирования или во время третьего режима дозирования. В некоторых воплощениях концентрацию кальция в крови (сСа) определяют во время третьего режима дозирования. В некоторых воплощениях концентрацию кальция в крови (сСа) определяют во время третьего режима дозирования в течение недель 1-4, недели 6, недели 8, недели 12, недели 16, недели 20 и/или недели 24 согласно фиг.4.

Когда концентрация кальция в крови (сСа) поддерживают в диапазоне от примерно 7,5 до примерно 10,5 мг/дл, можно поддерживать общую суточную дозу CLTX-305 (например, начальную общую суточную дозу или скорректированную общую суточную дозу) во время периода титрования. В некоторых воплощениях третий режим дозирования поддерживает общую суточную дозу CLTX-305 во время периода титрования, когда концентрацию кальция в крови (сСа) поддерживают в диапазоне от примерно 7,5 до примерно 10,5 мг/дл. В некоторых воплощениях третий режим дозирования поддерживает начальную общую суточную дозу CLTX-305 во время периода титрования, когда концентрацию кальция в крови (сСа) поддерживают в диапазоне от примерно 7,5 до примерно 10,5 мг/дл. В некоторых воплощениях третий режим дозирования поддерживает

скорректированную общую суточную дозу CLTX-305, когда концентрацию кальция в крови (сСа) поддерживают в диапазоне от примерно 7,5 до примерно 10,5 мг/дл.

Когда концентрация кальция в крови (сСа) меньше примерно 7,5 мг/дл, общую суточную дозу увеличивают во время периода титрования. Общую суточную дозу можно увеличивать согласно алгоритму в соответствии с параметрами субъекта (например, величиной сСа в крови, массой тела, возрастом, полом и/или другими условиями). В некоторых воплощениях общую суточную дозу увеличивают во время периода титрования в соответствии с алгоритмом.

Когда концентрация кальция в крови (сСа) составляет больше примерно 10,5 мг/дл, общую суточную дозу снижают во время периода титрования. Общую суточную дозу можно уменьшить согласно алгоритму в соответствии с параметрами субъекта (например, величиной сСа в крови, массой тела, возрастом, полом и/или другими условиями). В некоторых воплощениях общую суточную дозу уменьшают во время периода титрования в соответствии с алгоритмом.

Во время третьего режима дозирования период титрования может длиться до 12 недель, после чего продолжают введение по каждому индивидуальному режиму дозирования с целью поддержания стабильной дозы от стабильной нормальной до низконормальной сСа, избегая при этом гиперкальциурию у субъекта. Необходимость в дополнительной коррекции дозы в течение периода поддержания может зависеть от факторов, потенциально связанных с изменением с течением времени функции паращитовидной железы, всасывания кальция в кишечнике, костной резорбции и функции почек, которые все контролируются. В некоторых воплощениях третий режим дозирования в течение периода поддержания включает одну или несколько корректировок дозы в соответствии с одним или несколькими параметрами функции паращитовидной железы, всасывания кальция в кишечнике, костной резорбции и функции почек.

Целями третьего режима дозирования являются уменьшение симптомов, связанных с гипокальциемией и гиперкальциемией, и минимизация гиперкальциурии у субъекта. В некоторых воплощениях третий режим дозирования уменьшает симптомы, связанные с гипокальциемией и гиперкальциемией, и минимизирует гиперкальциурию у субъекта. В некоторых воплощениях третий режим дозирования поддерживает концентрацию кальция в крови (сСа) в диапазоне от примерно 7,5 до примерно 10,5 мг/дл в течение периода по меньшей мере 12 недель. В некоторых воплощениях третий режим дозирования поддерживает концентрацию кальция в крови (сСа) в диапазоне от примерно 7,5 до примерно 10,5 мг/дл в течение периода по меньшей мере 24 недель. В некоторых воплощениях третий режим дозирования поддерживает концентрацию кальция в крови

(сСа) в диапазоне от примерно 8,5 до примерно 10,5 мг/дл в течение периода, по меньшей мере, 12 недель. В некоторых воплощениях третий режим дозирования поддерживает концентрацию кальция в крови (сСа) в диапазоне от примерно 8,5 до примерно 10,5 мг/дл в течение периода по меньшей мере 24 недель.

Во время третьего режима дозирования субъект не принимает кальцитриол, но может принимать дополнительные добавки кальция по мере необходимости, если минимальная суточная доза примерно 1000 мг не может быть достигнута приемом с пищей, и у субъекта наблюдается стойкая гипокальциемия. Титрование пероральных добавок кальция может контролироваться во время третьего режима дозирования и может увеличиваться или уменьшаться в зависимости от достижения терапевтической цели – нормального или низконормального уровня сСа без гиперкальциурии. В некоторых воплощениях третий режим дозирования дополнительно включает введение пероральной добавки кальция в дополнение к ежедневному потреблению кальция с пищей.

Во время или в конце третьего режима дозирования у пациента берут образцы как крови, так и мочи. Графики взятия образцов крови и мочи описаны в разделе III-4, и недели отмечены, как показано на фиг.4. В некоторых воплощениях отбор образцов крови и мочи планируют в соответствии с таблицей 4А – таблицей 4С, таблицей 5, таблицей 6А – таблицей 6С и таблицей 7 примера 1.

До, во время и/или после одного из первого, второго и/или третьего периода дозирования субъекта можно оценивать по одному или нескольким тестам, включая анализы крови, анализы мочи и/или гематологические тесты. Примеры таких тестов описаны в разделе III-4, таблице 1, таблице 2 и таблице 3 примера 1.

В некоторых воплощениях анализы крови включают анализы на иПТГ, сывороточные маркеры костной ткани, 1,25-гидрокси-витамин D, цАМФ, фосфат (P), магний (Mg), калий (K), альбумин, креатинин (Cr) и/или креатинкиназу (СК). В некоторых воплощениях сывороточными маркерами костной ткани являются сшитый С-телопептид коллагена крови (СТх) и N-пропептид проколлагена крови 1 типа (P1NP).

В некоторых воплощениях анализы крови включают анализы на электролиты (натрий, калий, хлорид), кальций, магний, фосфор, бикарбонат, глюкозу, азот мочевины крови (BUN), креатинин, АЛТ (ALT), АСТ (AST), щелочную фосфатазу (ALP), LDH, амилазу, липазу, мочевую кислоту, креатинкиназу (СК), общий белок, альбумин, общий билирубин, интактный ПТГ (ПТГ), 25-гидрокси-витамин D, 1,25-дигидрокси-витамин D, СТх и/или P1NP.

В некоторых воплощениях анализ мочи включает анализы на фосфат (P), магний (Mg), натрий (Na), калий (K), креатинин (Cr), цАМФ, цитрат и/или величину pH.

В некоторых воплощениях анализы мочи включают анализ мочи, включающий определение плотности, pH, белка, глюкозы, кетонов и/или крови, и анализы на цАМФ, кальций, креатинин, магний, фосфор и/или цитрат.

В некоторых воплощениях гематологические тесты включают тест на гемоглобин, гематокрит, общий анализ крови (CBC), включая количество и индексы эритроцитов, НСТ, Hgb, количество лейкоцитов (WBC), количество тромбоцитов и дифференцировку; и тесты на свертываемость, включая PT, PTT и/или INR.

### **III-6. Пероральная лекарственная форма**

Пероральная лекарственная форма, включающая соединение формулы (I) или CLTX-305, может находиться в любых пероральных лекарственных формах, включающих один или несколько фармацевтически приемлемых носителей и/или эксципиентов. Пероральные препараты включают таблетки, пилюли, порошок, драже, капсулы, жидкости, пастилки, облатки, гели, сиропы, взвеси, суспензии и т.д., пригодные для приема пациентом внутрь.

Фармацевтически приемлемые носители для получения пероральных лекарственных форм, включающих соединение формулы (I) или CLTX-305, могут быть как твердыми, так и жидкими. Препараты в твердой форме включают порошки, таблетки, пилюли, капсулы, облатки, суппозитории и диспергируемые гранулы. Твердый носитель может представлять собой одно или несколько веществ, которые также могут действовать как разбавители, корригенты, связующие вещества, консерванты, дезинтегранты для таблеток или инкапсулирующий материал. Подробно о методах получения и введения хорошо описано в научной и патентной литературе, см., например, последнее издание Remington's Pharmaceutical Sciences, Maack Publishing Co, Easton PA ("Remington's").

В порошках носителем является тонкоизмельченное твердое вещество, которое находится в смеси с тонкоизмельченным активным компонентом. В таблетках активный компонент смешивают в подходящих пропорциях с носителем, обладающим необходимыми связующими свойствами, и прессуют в желаемой форме и желаемого размера.

Порошки, капсулы и таблетки предпочтительно содержат от 5% или от 10% до 70% активного соединения. Подходящими носителями являются карбонат магния, стеарат магния, тальк, сахар, лактоза, пектин, декстрин, крахмал, желатин, трагакант, метилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза натрия, низкоплавкий воск, масло какао и т.п. Термин «препарат» предназначен для обозначения композиции активного соединения с инкапсулирующим материалом в качестве носителя, обеспечивающего капсулу, в которой активный компонент с другими эксципиентами или без них окружен носителем, который,



таким образом, находится в ассоциации с ним. Подобным образом термин относится к облаткам и пастилкам. Таблетки, порошки, капсулы, пилюли, облатки и пастилки могут использоваться в качестве твердых лекарственных форм, пригодных для перорального введения.

Подходящие твердые эксципиенты включают, но без ограничения, карбонат магния; стеарат магния; тальк; пектин; декстрин; крахмал; трагакант; легкоплавкий воск; масло какао; углеводы; сахара, включая, но без ограничения, лактозу, сахарозу, маннит или сорбит, крахмал из кукурузы, пшеницы, риса, картофеля или других растений; целлюлозу, такую как метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза или натрий-карбоксиметилцеллюлоза; и камеди, включая аравийскую камедь и трагакант; а также белки, включая, но без ограничения, желатин и коллаген. При желании можно добавлять разрыхлители или солюбилизаторы, такие как сшитый поливинилпирролидон, агар, альгиновая кислота или ее соль, такая как альгинат натрия.

Сердцевины драже обеспечиваются подходящими покрытиями, такими как концентрированные растворы сахара, которые также могут содержать аравийскую камедь, тальк, поливинилпирролидон, карбопол-гель, полиэтиленгликоль и/или диоксид титана, растворы лаков и подходящие органические растворители или смеси растворителей. Красители или пигменты могут быть добавлены в покрытия таблеток или драже для идентификации продукта или для характеристики количества активного соединения (т.е. дозировки). Фармацевтические препараты лекарственных форм также можно применять перорально с использованием, например, капсул «пуш-фит», изготовленных из желатина, а также мягких герметичных капсул, изготовленных из желатина и покрытия, такого как глицерин или сорбит. Капсулы «пуш-фит» могут содержать соединение формулы (I) или CLTX-305, смешанное с наполнителем или связующими веществами, такими как лактоза или крахмалы, лубрикантами, такими как тальк или стеарат магния, и, необязательно, стабилизаторами. В мягких капсулах соединение формулы (I) или CLTX-305 может быть растворено или суспендировано в подходящих жидкостях, таких как жирные масла, жидкий парафин или жидкий полиэтиленгликоль, со стабилизаторами или без них.

Для получения суппозиторий сначала расплавляют легкоплавкий воск, такой как смесь глицеридов жирных кислот или масло какао, и равномерно распределяют в нем соединение формулы (I) или CLTX-305, например, перемешиванием. Затем расплавленную однородную смесь разливают в формы удобного размера, позволяют смеси остывать и таким образом затвердеть.

Препараты в жидкой форме включают растворы, суспензии и эмульсии, например, воду или растворы вода/пропиленгликоль.

Водные растворы, подходящие для перорального применения, можно получить путем растворения соединения формулы (I) или CLTX-305 в воде и добавления подходящих красителей, корригентов, стабилизаторов и загустителей по желанию. Водные суспензии, подходящие для перорального применения, можно получить путем диспергирования тонкоизмельченного активного компонента в воде с вязким материалом, таким как натуральные или синтетические камеди, смолы, метилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза натрия, гидроксипропилметилцеллюлоза, альгинат натрия, поливинилпирролидон, трагакантовая камедь и аравийская камедь, и диспергирующими или смачивающими агентами, такими как встречающийся в природе фосфатид (например, лецитин), продукт конденсации алкиленоксида с жирной кислотой (например, полиоксиэтиленстеарат), продукт конденсации этиленоксида с длинноцепным алифатическим спиртом (например, гептадекаэтиленоксицетанолом), продукт конденсации этиленоксида с неполным эфиром, полученным из жирной кислоты и гекситаола (например, моноолеатом полиоксиэтиленсорбита), или продукт конденсации оксида этилена с неполным эфиром, полученным из жирной кислоты и ангидрида гекситаола (например, моноолеатом полиоксиэтиленсорбитана). Водная суспензия также может содержать один или несколько консервантов, таких как этил- или n-пропил-п-гидроксibenзоат, один или несколько красителей, один или несколько корригентов и один или несколько подсластителей, таких как сахароза, аспартам или сахарин. Составы можно скорректировать по осмолярности.

Также включаются препараты в твердой форме, которые предназначены для преобразования перед применением в препараты в жидкой форме для перорального введения. Такие жидкие формы включают растворы, суспензии и эмульсии. Такие препараты могут содержать, кроме активного компонента, красители, корригенты, стабилизаторы, буферы, искусственные и натуральные подсластители, дисперсанты, загустители, солюбилизаторы и т.п.

Масляные суспензии можно получить путем суспендирования соединения формулы (I) или CLTX-305 в растительном масле, таком как арахисовое масло, оливковое масло, сезамовое масло или кокосовое масло, или в минеральном масле, таком как жидкий парафин; или в их смеси. Масляные суспензии могут содержать загуститель, такой как пчелиный воск, твердый парафин или цетиловый спирт. Для получения приятного на вкус перорального препарата можно добавить подсластители, такие как глицерин, сорбит или сахароза. Такие композиции можно сохранить, добавляя антиоксидант, такой как аскорбиновая кислота. О примере масляного носителя для инъекций см. Minto, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 281: 93-102, 1997. Фармацевтические препараты, включающие

соединение формулы (I) или CLTX-305, также могут находиться в форме эмульсий масло-в-воде. Масляная фаза может представлять собой растительное масло или минеральное масло, описанные выше, или их смесь. Подходящие эмульгаторы включают встречающиеся в природе камеди, такие как аравийская камедь и трагакантовая камедь, встречающиеся в природе фосфатиды, такие как соевый лецитин, полные эфиры или неполные эфиры, полученные из жирных кислот и ангидридов гекситола, такие как моноолеат сорбитана, и продукты конденсации таких неполных эфиров с оксидом этилена, такие как моноолеат полиоксиэтиленсорбитана. Эмульсия также может содержать подсластители и корригенты, как при составлении сиропов и эликсиров. Такие композиции могут также содержать смягчающее средство, консервант или краситель.

Пероральная лекарственная форма, включающая соединение формулы (I) или CLTX-305, может представлять собой любой из таблетированных препаратов, раскрытых в международной патентной заявке № PCT/US2021/044295, поданной 3 августа 2021, которая полностью включена в настоящее описание.

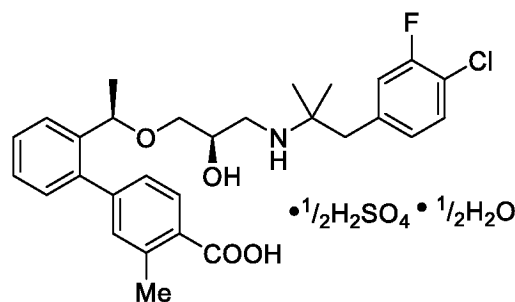
В некоторых воплощениях пероральная лекарственная форма представляет собой таблетированный препарат, описанный в международной патентной заявке № PCT/US2021/044295. В состав таблеток включаются

а) соединение формулы (I), сольват, гидрат, фармацевтически приемлемая соль или их комбинация; и

б) один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов, выбранных из одного или нескольких наполнителей, одного или нескольких глидантов, одного или нескольких дезинтегрантов, одного или нескольких поверхностно-активных веществ, одного или нескольких связующих, одного или нескольких лубрикантов и их комбинации, причем соединение присутствует в количестве по меньшей мере примерно 12 мас.%. в пересчете на бессолеую и безводную основу.

В некоторых воплощениях пероральная лекарственная форма представляет собой таблетированный препарат в виде общей смеси для всех доз, описанной в международной патентной заявке № PCT/US2021/044295. Состав общей таблетированной смеси включает

а) CLTX-305, представленный формулой



; и

b) семь или больше фармацевтически приемлемых эксципиентов, включая первый наполнитель, второй наполнитель, глидант, дезинтегрант, поверхностно-активное вещество, связующее и лубрикант,

причем CLTX-305 присутствует в количестве от примерно 13 мас.% до примерно 30 мас.%;

первый наполнитель представляет собой маннит;

второй наполнитель представляет собой микрокристаллическую целлюлозу;

глидант представляет собой коллоидный диоксид кремния;

дезинтегрант представляет собой кроскармеллозу натрия;

поверхностно-активное вещество представляет собой один или несколько эфиров жирных кислот сахарозы, включая пальмитат сахарозы;

связующее представляет собой гидроксипропилметилцеллюлозу;

лубрикант представляет собой стеарат магния; и

массовое отношение соединения к общей массе семи или более фармацевтически приемлемых эксципиентов является одним и тем же в случае двух или более дозировок.

#### IV. Список аббревиатур

Аббревиатура	Определение
ADH1	Аутосомно-доминантная гипокальциемия 1 типа (ADH1)
AE	Неблагоприятное событие
AESI	Неблагоприятное событие, представляющее особый интерес
AUC	Площадь под кривой
AUC <sub>(0-24)</sub>	Площадь под кривой зависимости концентрации от времени от 0 до 24 часов
AUC <sub>(0-inf)</sub>	AUC, экстраполированная до бесконечности
AUC <sub>(0-t)</sub>	Площадь под кривой зависимости концентрации от времени от 0 до измерения в последней временной точке
AUC <sub>(0-tau)</sub>	AUC в течение интервала дозирования
BID	Дважды в сутки
BMI	Индекс массы тела
Ca	Кальций
CaSR	Кальций-чувствительный рецептор
CASR	Ген человека, кодирующий CaSR
cCa	Кальций в крови, скорректированный по альбумину
C <sub>max</sub>	Максимальная концентрация в плазме
Cr	Креатинин
C <sub>trough</sub>	Самая низкая концентрация
DL	Уровень дозы
DMC	Комитет по мониторингу данных
ЭКГ	Электрокардиограмма
eGFR	Расчетная скорость клубочковой фильтрации
ET	Раннее прекращение
ЕoT	Окончание лечения
FDA	Управление по надзору за качеством пищевых продуктов и лекарств

<b>Аббревиатура</b>	<b>Определение</b>
FGF23	Фактор роста фибробластов 23
FSH	Фолликулостимулирующий гормон
FU	Последующая деятельность Follow-up
HBsAg	Поверхностный антиген гепатита В
ВИЧ	Вирус иммунодефицита человека
Час	Часы
ICF	Форма информированного согласия
ICH	Международный совет по гармонизации
IgM	Иммуноглобулин М
IND	Исследование применения нового лекарственного средства
IMP	Исследуемый лекарственный продукт (CLTX-305)
иПТГ	Интактный РТН
Kd	Константа диссоциации
M1	Метаболит CLTX-305, простой эфир глюкуронида исходного лекарства
M3	Метаболит CLTX-305, ацилглюкуронид исходного лекарства
НИИ	Национальные институты здравоохранения
PD	Фармакодинамика
PK	Фармакокинетика
PK/PD	Фармакокинетика/Фармакодинамика
РТН	Паратиреоидный гормон
QD	Однократный ежедневный
QT <sub>c</sub>	Интервал QT с поправкой на частоту сердечных сокращений
SOC	Класс систем органов
t <sub>1/2</sub>	Кажущийся конечный период полувыведения
TEAE	Неблагоприятное событие, возникающее при лечении
t <sub>max</sub>	Время максимальной концентрации в плазме
WOCBP	Женщины с детородным потенциалом

## **V. Примеры**

**Пример 1. Фаза 2b, открытое исследование с диапазоном доз - краткое описание протокола**

### **1.1 Краткое содержание исследования**

Открытое исследование фазы 2b с диапазоном доз разработано для оценки безопасности, переносимости и эффективности CLTX-305 для поддержания нормализованного уровня кальция в крови с корретировкой по альбумину (сCa), у пациентов с гипокальциемией из-за АДН1. Исследование состоит из 2 когорт и 3 периодов, как показано на фиг.1. Схема исследования фазы 2b в общих чертах проиллюстрирована на фиг.2. Подробная схема для периодов 1 и 2 (тестирование однократной дозы и многократного введения увеличивающейся дозы) исследования показана на фиг.3. Подробная схема для периода 3 исследования показана на фиг.4.

Для оценки в исследование записывают до 20 субъектов мужского или женского пола (до 16 для участия в фазе лечения) с аутосомно-доминантной гипокальциемией 1

типа (ADH1).

Для исследования предоставляется пероральная таблетка, содержащая активный ингредиент CLTX-305 по 10 мг, 30 мг и 60 мг в каждой таблетке.

Расчетное время с момента открытия исследования для набора пациентов до завершения анализа данных составляет приблизительно 24 месяца. Общая продолжительность участия в исследовании, включая периоды 1, 2 и 3, может составлять приблизительно 12 месяцев для каждого субъекта, включая до 60 дней между скрининговым визитом и началом исследования лекарства.

### **Цели исследования**

#### **Первичные:**

Периоды 1 и 2: оценить безопасность и переносимость введения одной и множества доз CLTX-305 у субъектов с ADH1.

Период 3: оценить безопасность, переносимость и эффективность CLTX-305 у субъектов с ADH1 после 24 недель приема.

#### **Вторичные:**

Периоды 1 и 2: оценить влияние CLTX-305 на повышение уровня ПТГ в сыворотке крови как после однократных, так и многократных доз в широком диапазоне доз у субъектов с ADH1.

Периоды 1, 2 и 3: 1) оценить фармакодинамические (PD) действия CLTX-305 на концентрацию кальция в крови; 2) оценить PD-действия CLTX-305 на соответствующие показатели гомеостаза кальция, включая уровни 1,25-(OH)<sub>2</sub>-витамина D и экскрецию кальция с мочой; и 3) оценить PD-действия CLTX-305 на маркеры регенерации костной ткани, включая С-теопептид (СТх) и N-пропептид проколлагена 1 типа (P1NP); 4) оценить фармакокинетические профили (PK) как однократных, так и многократных восходящих доз CLTX-305 у субъектов с ADH1.

#### **Испытательного:**

Период 3: 1) оценить влияние лечения CLTX-305 (энкалеретом) на нефрокальциноз/нефролитиаз у участников с ADH1; и 2) оценить влияние лечения CLTX-305 (энкалеретом) на минеральную плотность костной ткани (BMD) у участников с ADH1.

### **Конечная точка исследования**

#### **Первичного:**

Периоды 1, 2 и 3: нежелательные события (AES), лабораторные тесты клинической безопасности, показатели жизнедеятельности и электрокардиограммы (ЭКГ).

Период 3: концентрация кальция в крови с корректировкой по альбумину (сCa) и 24-часовая экскреция кальция с мочой после лечения CLTX-305 в течение 24 недель.

**Вторичного:**

Периоды 1 и 2: профили концентрации иПТГ в крови (24 ч.) с течением времени после однократной дозы и многократных доз CLTX-305

Периоды 1, 2 и 3:

1) конечные точки фармакодинамики, измеренные за период до 24 недель (заключительный визит):

- кальций в крови – абсолютные уровни и изменение по сравнению с исходным уровнем в сСа;
- выведение кальция с мочой (фракционная экскреция и общая 24-часовая экскреция);
- уровни 1,25-(ОН)<sub>2</sub>-витамина D в сыворотке крови;
- образцы крови на содержание магния, фосфата, креатинина;
- анализ мочи на рН, магний, фосфат, натрий, калий, креатинин, цАМФ, цитрат;
- маркеры резорбции костной ткани – сшитый С-телопептид коллагена (СТх); и
- маркеры формирования костной ткани – N-пропептид проколлагена крови 1 типа (P1NP):

2) параметры РК: максимальная концентрация в плазме (C<sub>max</sub>), время достижения максимальной концентрации в плазме (t<sub>max</sub>), кажущийся конечный период полувыведения (t<sub>1/2</sub>), площадь под кривой зависимости концентрации от времени (AUC) от времени 0 до момента времени последнего измерения (AUC(0-t)), AUC от времени 0 до 24 часов (AUC(0-24)), AUC, экстраполированная до бесконечности (AUC (0-inf)) после однократных доз; и

3) определение параметров РК в стационарном состоянии: C<sub>max</sub>, самая низкая концентрация (C<sub>trough</sub>) и AUC в течение интервала дозирования AUC(0-tau).

**Испытательного:**

Период 3: 1) изменение от исходной точки до запланированных временных точек по нефрокальцинозу и/или нефролитолазу при оценке методом ультразвукового исследования почек; и 2) изменение от исходной точки до запланированных временных точек BMD поясничного отдела позвоночника, общей BMD тазобедренного сустава, BMD шейки бедра, BMD дистального отдела лучевой кости и общей BMD тела, оцененных методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA).

**1.2. График действий (SOA)**

Графики действий для периодов 1, 2 и 3 приводятся в таблице 1, таблице 2 и таблице 3 соответственно.

Таблица 1. План мероприятий в период 1

Период 1	Скрининг <sup>1</sup>	Интервал лаб.иссл. <sup>12</sup>	Стационарный период 1 в НИИ СС						Выписка ЕоТ/ЕТ <sup>2</sup>	FU лаб <sup>3</sup>	FU после посл дозы
			Госпит.	QD дозиров.			BID дозиров.				
Дни	-60 по -2	-14 по-10	-1	1	2	3	4	5	6	7-8	9-11 30 ± 7
Информ. согласие	X										
Госпит. в клинику	X		X								
Демграф. данные, мед.карта <sup>4</sup>	X										
Оценка приемлемости	X										
Тесты лаб. безопасн. <sup>5</sup>	X		X								
Рост <sup>6</sup> и масса	X		X					X	X		
Жизненно важные показатели. <sup>7</sup>	X		X	X	X	X	X	X	X		
Физикал. обследов.	X		X						X		
УЗИ почек, сканограмма DXA	X										
Тест на уровень FSH (женщины в менопаузе)	X										
Тест на беременность по β-НСГ в крови (только WOCBP)	X		X					X			
ЭКГ, 12 отведений	X		X					X			
АЕ и SAE, предш./сопутств. лек-ва <sup>8</sup>	X		X	←-----→							
Исслед. введения лек-ва <sup>6</sup>				X	X	X	X	X			
Забор образцов крови для PK/PD				Таблицы 4А-4С, 5, 6А-6С и 7						X	
24-часовая моча <sup>10</sup>	X	X									
Лаборат. тестирование амбулаторн. пациента		X <sup>11</sup>								X <sup>3</sup>	
Выписка <sup>13</sup>									X		
Телефонный контакт <sup>14, 15</sup>											X

Аббревиатуры: неблагоприятное событие = АЕ; альбумин = Alb; щелочная фосфатаза = ALP; аланинаминотрансфераза = ALT; азот мочевины крови = BUN; аспаратаминотрансфераза = АСТ; щелочная фосфатаза = Alk Phos; электрокардиограмма = ЭКГ; BID = дважды в день; кровяное давление = АД; кальций = Ca; кальций-чувствительный рецептор = CASR; хлорид = Cl; сопутствующее лекарственное лечение = Con. Meds; креатинин = Cr; двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия = DXA; досрочное прекращение = (ЕТ); окончание лечения = ЕоТ; последующее = FU; фолликулостимулирующий гормон = FSH; глюкоза = Glu; скорость нагревания = HR; гематокрит = Hct; гемоглобин = Hgb; лактатдегидрогеназа = LDH; интактный паратиреоидный гормон = иПТТГ; магний = Mg; Национальный институт центра здравоохранения = НИИ СС; паратиреоидный гормон = РТН; фосфат = PO<sub>4</sub>; фосфор = P; калий = K; фармакодинамика = PD; фармакокинетика = PK; протромбиновое время/протромбиновое время = PT/INR; число эритроцитов = RBC; тромбопластиновое



время = РТТ; серьезное нежелательное событие = SAE; QD = один раз в день; общий билирубин = Tbili; триглицериды = TG; число лейкоцитов = WBC; женщины с детородным потенциалом = WOCBP

1. Скрининговый визит в НИИ клинического центра.
2. Если субъект досрочно прекращает исследование (ЕТ) или отказывается принимать CLTX-305 (ЕoT), выполняют соответствующие оценки, возобновляют прежний режим приема лекарств, проводят лаб.иссл. FU в течение 1-2 дней, и FU вызывают врача в течение  $30 \pm 7$  дней после последней дозы CLTX-305.
3. Амбулаторное лабораторное тестирование включает забор образцов крови Cr, Ca, Al, Mg, PO<sub>4</sub>, иПТГ и РК в день 7 или 8 после выписки из НИИ СС в день 6.
4. Включение анализа мутаций CaSR (если отсутствуют в документах).
5. Лабораторная безопасность – химия (Na, K, Cl, бикарбонат, Glu, BUN, Cr, Alb, общий белок, Ca, Mg, PO<sub>4</sub>, иПТГ, 25-ОН-витамин D, холестерин, TG, АСТ, ALT, Tbili, Alk phos, LDH, амилаза, липаза, мочевая кислота кислота), гематология (RBC, Hgb, Hct, индексы RBC, WBC, дифференциальная), коагуляция (PT/PTTT/INR), анализ мочи, обследование на ВИЧ, набор на вирусный гепатит проводится только при скрининговом визите.).
6. Рост измеряют только при скрининге.
7. Жизненно важные показатели включают кровяное давление (АД) в положении лежа или сидя с помощью автоматической манжеты, частоту сердечных сокращений (ЧСС) и частоту дыхания, которые необходимо измерять q8 часов в течение дней пребывания пациента в стационаре. Ортостатическое АД и ЧСС будут оцениваться один раз при скрининге и один раз ежедневно в течение периода 1.
8. Прекращение приема кальцитриола в день -1 госпитализации.
9. В дни 1, 2 и 3 субъекты получают CLTX-305 в соответствии с алгоритмом дозирования. В дни 4 и 5 субъекты получают дозы VID, рассчитанные по дням 1-3.
10. Анализ 24-часовой мочи при скрининговом визите и за 10-14 дней перед днем 1 дозирования (Ca, Mg, PO<sub>4</sub>, Cr, Na, K, Citrate, pH).
11. Амбулаторное лабораторное тестирование в день -14-10 включает Cr, кальций, альбумин, магний, фосфат, 25-ОН-витамин D крови.
12. Лабораторные тесты в амбулаторной лаборатории будут проводиться с интервалами для тех, у кого скрининговый визит проводится за >21 дни до периода 1.
13. После последней дозы CLTX-305 субъекты возобновляют прежний режим амбулаторного лечения до выписки.
14. Телефонный контакт: должен происходить в дни 9-11 или после получения

результатов по кальцию. PI/исследовательский персонал просматривают результаты вместе с субъектом.

15. Телефонный контакт:  $30 \pm 7$  дней после последней дозы CLTX-305 в период 1 для просмотра AE/Con meds.

Таблица 2. План мероприятий в период 2

Период 2	Скрининг <sup>1</sup>	Интервал лаб.иссл. <sup>11</sup>	Стационарный период 2 в НИИ СС					Выписка/ ЕоТ/ЕТ <sup>2</sup>	FU после посл.дозы	
			Госпит.	BID дозирование						
Дни	-60 до -2	-14 до - 10	-1	1	2	3	4	5	6	
Информ. согласие	X									
Госпит. в клинику	X		X							
Демграф. данные, мед.карта <sup>3</sup>	X									
Оценка приемлемости	X									
Тесты лаб.безопасн. <sup>4</sup>	X		X							
Рост <sup>5</sup> и масса	X		X					X	X	
Жизненно важные показатели <sup>6</sup>	X		X	X	X	X	X	X	X	
Физикал.обследов.	X		X						X	
УЗИ почек, сканограмма DXA	X									
FSH (женщины в менопаузе)	X									
Тест на беременность по $\beta$ -HCG в крови (только WOCBP)	X		X					X		
ЭКГ, 12 отведений	X		X	X <sup>14</sup>		X <sup>14</sup>		X <sup>14</sup>		
AE и SAE, предш./сопутств. лек- ва <sup>7</sup>	X		X	←-----→						
Исследов. введения лек-ва <sup>8</sup>				X	X	X	X	X		
Забор образцов крови для PK/PD				Таблицы 4A-4C, 6A- 6C и 7						
24-часовая моча <sup>9</sup>	X	X								
Амбулаторн.лаборат. тестирование		X <sup>10</sup>							X <sup>2</sup>	
Распред.иссл.лек-ва в период 3, выписка <sup>12</sup>									X	
Телефон. контакт <sup>13</sup>										X

Аббревиатуры: неблагоприятное событие = AE; альбумин = Alb; щелочная фосфатаза = ALP; аланинаминотрансфераза = ALT; азот мочевины крови = BUN; аспаратаминотрансфераза = АСТ; щелочная фосфатаза = Alk Phos; электрокардиограмма = ЭКГ; BID = дважды в день; кровяное давление = АД; кальций = Ca; кальций-чувствительный рецептор = CASR; хлорид = Cl; сопутствующее лекарственное лечение = Con. Meds; креатинин = Cr; двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия = DXA; досрочное прекращение = (ET); окончание лечения = ЕоТ; последующее = FU;

фолликулостимулирующий гормон = FSH; глюкоза = Glu; скорость нагревания = HR; гематокрит = Hct; гемоглобин = Hgb; лактатдегидрогеназа = LDH; интактный паратиреоидный гормон = иПТГ; магний = Mg; Национальный институт центра здравоохранения = НИИ СС; паратиреоидный гормон = РТН; фосфат = PO<sub>4</sub>; фосфор = P; калий = K; фармакодинамика = PD; фармакокинетика = PK; протромбиновое время/протромбиновое время = PT/INR; число эритроцитов = RBC; тромбопластиновое время = PTT; серьезное нежелательное событие = SAE; QD = один раз в день; общий билирубин = Tbili; триглицериды = TG; число лейкоцитов = WBC; женщины с детородным потенциалом = WOCBP

<sup>1</sup> Скрининговый визит в НИИ СС для субъектов из когорты 2. Субъекты могут пройти скрининговый визит как амбулаторные пациенты или разместиться на ночь в НИИ СС. Субъектам из когорты 1 не требуется повторное скрининговое обследование. Субъекты, завершившие скрининговый визит в середине недели, имеют право остаться на ночь в НИИ СС в течение нескольких дней перед началом периода 2, день -1.

<sup>2</sup> Если субъект досрочно прекращает исследование (ЕТ) или отказывается принимать CLTX-305 (ЕoT), выполняют соответствующие оценки, возобновляют прежний режим приема лекарств, проводят лаб.иссл. FU в течение 1-2 дней. Субъектам предписывают пройти амбулаторное лабораторное тестирование (см. сноску 10) приблизительно через 1-2 дня после выписки НИИ СС. PI/ персонал сайта должен связаться с субъектом в течение 3-5 дней для рассмотрения результатов теста и дать рекомендации относительно подхода при их переходе к предыдущим вариантам клинической помощи. По желанию субъекты могут остаться в НИИ СС на ночь для завершения обследования.

<sup>3</sup> Включение анализа мутаций CaSR (если отсутствуют в документах).

<sup>4</sup> Лабораторная безопасность – химия (Na, K, Cl, бикарбонат, Glu, BUN, Cr, alb, общий белок, Ca, Mg, PO<sub>4</sub>, иПТГ, 25-ОН-витамин D, холестерин, TG, АСТ, ALT, Tbili, Alk phos, LDH, амилаза, липаза, мочевая кислота), гематология (RBC, Hgb, Hct, индексы RBC, WBC, дифф.), коагуляция (PT/PTTT/INR), анализ мочи, анализ на ВИЧ, набор на вирусный гепатит и на железо проводится только при скрининговом визите, если не показано повторение измерений.

<sup>5</sup> Рост измеряют только при скрининге.

<sup>6</sup> Жизненно важные показатели включают кровяное давление (АД) в положении лежа или сидя с помощью автоматической манжеты, частоту сердечных сокращений (ЧСС) и частоту дыхания, которые необходимо измерять q8 часов в течение дней пребывания пациента в стационаре. Ортостатическое АД и ЧСС будут

оцениваться один раз при скрининге и один раз ежедневно в течение периода 2.

<sup>7</sup> Прекращение приема кальцитриола в день -1 госпитализации.

<sup>8</sup> Начальная доза (дни 1 и 2) CLTX-305 BID рассчитывается по результатам периода 1. Если кальций не повысился до нормального диапазона, доза CLTX-305 будет увеличиваться в течение 3-5 дней. Субъекты будут подвергаться частому отбору образцов для РК/PD в течение 24час в день 5.

<sup>9</sup> 24-часовая моча при скрининговом визите за 14-10 дней до дня 1 дозирования (Ca, Mg, PO<sub>4</sub>, Cr, Na, K, цитрат, pH).

<sup>10</sup> Для когорт 1 и 2: амбулаторное лабораторное тестирование в дни от -14 до -10 перед госпитализацией включают кровь, Cr, Ca, Alb, Mg, PO<sub>4</sub>, 25-ОН-витамин D, гематологию (RBC, Hgb, Hct, индексы RBC, WBC).

<sup>11</sup> Лабораторные тесты в амбулаторной лаборатории будут проводиться с интервалами для тех, у кого скрининговый визит проводится за дни >21 до периода 2.

<sup>12</sup> После последней дозы CLTX-305 для субъектов, продолжающих прием в период 3, создают запас CLTX-305 перед выпиской.

<sup>13</sup> ET и EoT – заключительный вызов врача FU должен произойти в пределах 30 ±7 дней от даты последней дозы CLTX-305 в период 2.

<sup>14</sup> Оценки ЭКГ: в день 1, 3 и 5 в каждый через 3 ч. ± 30 мин. после дозы (AM).

Таблица 3. План мероприятий в период 3

Период 3- после выписки в период 2 (день 6)								FU амб.лабор.иссл. <sup>2</sup> 2 - 3 ± 2 дня	FU амб.лабор.иссл. <sup>2</sup> 7 ± 2 дни	FU- после послед.дозы 30 ± 7 дни	Незапланирован. визит <sup>3</sup>
Исследование периода дозирования											
Недели	1, 2, 3, 4	6	НИН СС	12	НИН СС	20	НИН СС ЕоТ/ЕТ <sup>1</sup>				
			8		16		24				
Дни (окна)	± 2	± 5	± 5	± 5	± 5	± 5	± 5				
Телефонный контакт (НИН PI/иссл.персонал)	X	X		X		X	X	X	X	X	X
АЕ и SAE, сопутств. meds	X	X	X	X	X	X	X			X	X
Рассмотр.согласия/ титрование	X	X	X	X	X	X	X				
Амбулаторная лаборато- рия <sup>5</sup>	X	X		X		X		X	X	X	
Визит в НИН СС			X		X		X				
УЗИ почек, ДХА сканограмма							X				
Распредел.исслед.лек-ва			X		X						
Рост <sup>6</sup> и масса			X		X		X				
Жизненно важные показатели <sup>7</sup>			X		X		X				
Физикал.обследов. <sup>8</sup>			X		X		X				
Лабораторная безопас- ность <sup>9</sup>			X		X		X				
Тест на беременность по			X		X		X				

β-НСГ в крови (только WOCBP)										
ЭКГ, 12 отведений			X		X		X			
Исслед. введения лекарства <sup>10</sup>			X		X		X			
Сбор крови для PD <sup>11</sup>			X		X		X			
Сбор крови для РК <sup>12</sup>							X			
Времен. интервал и 24-часовая моча <sup>13,14</sup>			X		X	X <sup>14</sup>	X			X <sup>14</sup>

Аббревиатуры: неблагоприятное событие = АЕ; альбумин = Alb; щелочная фосфатаза = ALP; аланинаминотрансфераза = ALT; азот мочевины крови = BUN; аспаратаминотрансфераза = АСТ; щелочная фосфатаза = Alk Phos; электрокардиограмма = ЭКГ; BID = дважды в день; кровяное давление = АД; кальций = Ca; кальций-чувствительный рецептор = CASR; хлорид = Cl; сопутствующее лекарственное лечение = Con. Meds; креатинин = Cr; С-телопептид = СТХ; двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия = DXA; досрочное прекращение = (ЕТ); окончание лечения = ЕоТ; последующее = FU; фолликулостимулирующий гормон = FSH; глюкоза = Glu; скорость нагревания = HR; гематокрит = Hct; гемоглобин = Hgb; лактатдегидрогеназа = LDH; интактный паратиреоидный гормон = иПТГ; магний = Mg; Национальный институт центра здравоохранения = НИИ СС; паратиреоидный гормон = РТН; фосфат = PO<sub>4</sub>; фосфор = P; калий = K; фармакодинамика = PD; фармакокинетика = PK; N-пропептид проколлагена I типа = PINP; протромбиновое время/протромбиновое время = PT/INR; число эритроцитов = RBC; тромбопластиновое время = PTT; серьезное нежелательное событие = SAE; QD = один раз в день; общий билирубин = Tbili; триглицериды = TG; число лейкоцитов = WBC; женщины с детородным потенциалом = WOCBP

<sup>1</sup> Если субъект досрочно прекращает исследование (ЕТ) или отказывается принимать CLTX-305 (ЕоТ), до завершения периода 3 по протоколу, субъекта попросят вернуться в НИИ СС как можно скорее для оценки ЕТ/ЕоТ и вернуть неиспользованный CLTX-305. Субъект должен вернуться к своему амбулаторному режиму перорального приема кальция и активного витамина D. Субъекты будут проходить FU действия, установленные в таблице и сноске 2, и затем получают FU безопасные назначения на 30 день ± 7 дней.

<sup>2</sup> Все субъекты будут получать следующие оценки амбулаторной лаборатории после последней дозы of CLTX-305 и после возобновления их предыдущего режима приема перорально кальция и активного витамина D: Cr, Ca, Alb, Mg, PO<sub>4</sub> в крови. Последующий (FU) вызов должен произойти в пределах 3-5 дней для рассмотрения результатов лабораторных исследований и получения указаний относительно подхода к АДН1 в связи с их переходом к предыдущим вариантам клинической помощи.

<sup>3</sup> Незапланированные визиты: для лабораторной оценки после коррекции дозы или оценки или последующего АЕ, при которых будут выполняться клинически показанные процедуры.

<sup>4</sup> Документирование текущей дозы CLTX-305 и режима дозирования кальция, любые изменения и причины изменений.

<sup>5</sup> Амбулаторное лабораторное тестирование: образцы крови для клинических лабораторных исследований (Na, Cl, бикарбонат, K, BUN, Cr и включая Alb, Ca, Mg, PO<sub>4</sub>, иПТТ, СТХ и P1NP).

<sup>6</sup> Рост измеряют только в неделю 24/последний визит или ЕТ визит.

<sup>7</sup> Жизненно важные показатели включают кровяное давление (АД) в положении лежа или сидя с помощью автоматической манжеты, частоту сердечных сокращений (ЧСС) и частоту дыхания.

<sup>8</sup> Целенаправленные физикальные обследов.: измерение массы при всех визитах.

<sup>9</sup> Анализы лабораторной безопасности, собранные при визитах в НИИ СС – химия (Na, K, Cl, бикарбонат, Glu, BUN, Cr, Alb, общий белок, Ca, Mg, PO<sub>4</sub>, 25-ОН-витамин D, холестерин, TG, АСТ, ALT, Tbili, Alk phos, LDH, амилаза, липаза, мочевая кислота), гематология (RBC, Hgb, Hct, индексы RBC, WBC, дифф.), коагуляция (PT/PTT/INR).

<sup>10</sup> CLTX-305, введенный и зарегистрированный во время визитов в НИИ СС в дни сбора для РК/PD.

<sup>11</sup> См. таблицу 4А- таблицу **Ошибка! Источник ссылки не найден.**С: дни неинтенсивного отбора образцов для измерений PD и временных точек, и таблицу: сбор образцов для исследования.

<sup>12</sup> См. таблицу 4А: использование дней в графике неинтенсивного отбора образцов для временных точек РК.

<sup>13</sup> См. таблицу 4А: см. временные интервалы для сбора мочи для вычисления фракционных скоростей экскреции и 24-часовой общей экскреции Ca, Mg, PO<sub>4</sub>, Cr, цАМФ, цитрата, Na, K с мочой и pH во время визитов в НИИ СС.

<sup>14</sup> Амбулаторный анализ 24-часовой мочи на Ca, Mg, PO<sub>4</sub>, Cr, Na, K, цитрат, pH через 20 недель. Участники, которые отказались принимать CLTX-305 (энкалерет) (ЕоТ) до завершения периода 3 по протоколу или не выбрали продолжение в LTE, будут получать 24-часовую мочу через  $30 \pm 7$  дней.

### 1.3. Фармакокинетика, фармакодинамика и время отбора образцов мочи

Фармакокинетика, фармакодинамика и время взятия образцов мочи подробно описаны в таблице 4А-таблице 4С, таблице 5, таблице 6А-таблице 6С и таблице 7, чтобы показать различные интенсивные взятия анализов за периоды 1-3 исследования.

Таблица 4А. Дни неинтенсивного отбора образцов VID – период 1, день 4 (дозирование VID), и период 3 - дни отбора образцов для РК/PD

	<b>Временная точка ± 20 мин. (относительно дозы AM)</b>
<b>Анализ крови</b>	
Образцы для РК <sup>1</sup>	-15 мин., +30 мин., 2, 4, 8, 11, 13 ч.
Интактный РТН	-15 мин., +30 мин. *, 2, 4, 8, 11, 13, 17 ч.
Маркеры костной ткани в сыворотке: СТХ, P1NP	-15 мин., 13 ч.
1, 25-(ОН) <sub>2</sub> -витамин D, цАМФ	-15 мин., 4, 8, 13, 17, 24 ч.
Ca, PO <sub>4</sub> , Mg, Cr, альбумин	-15 мин., +30 мин. *, 2, 4, 8, 11, 13, 17, 24 ч.
К, СК	-15 мин., 13 ч.
<b>Анализ мочи:</b>	
<b>Временной интервал сборов мочи:</b> Ca, Mg, PO <sub>4</sub> , Cr, цАМФ, pH	-15 мин., 0-4 ч., 4-8 ч., 8-13 ч., 13-17 ч., 17-24
<b>24-часовая моча:</b> Ca, Mg, PO <sub>4</sub> , Cr, Na, К, Цитрат, pH	0, 24 ч. (Начало сбора после первого опорожнения и окончание 24 ч. спустя)

<sup>1</sup> Образцы для РК в период 3 собирают только через 24 недели; и во временную точку \*+30 мин. собирают только в период 3 через 24 недели

Таблица 4В. Дни неинтенсивного отбора образцов VID (если доза CLTX-305 составляет ≤180 мг VID) – период 2, дни 1, 2, 3 и 4

	<b>Временная точка ± 20 мин. (относительно дозы AM)</b>
<b>Анализ крови</b>	
Образцы для РК	-15 мин., 2, 4 ч.
Интактный РТН	-15 мин., +30 мин., 2, 4, 8, 11, 13, 17 ч.
1, 25-(ОН) <sub>2</sub> -витамин D	-15 мин., 4, 8, ч.
Ca, PO <sub>4</sub> , Mg, Cr, альбумин	-15 мин., +30 мин., 2, 4, 8, 11, 13, 17 ч.
К, СК	-15 мин., 13 ч.
<b>Анализ мочи:</b>	
<b>Временной интервал сборов мочи:</b> Ca, Mg, PO <sub>4</sub> , Cr, pH	-15 мин. <sup>1</sup> , 0-4 ч., 4-8 ч., 8-13 ч., 13-17 ч., 17-24 ч.
<b>24-часовая моча:</b> Ca, Mg, PO <sub>4</sub> , Cr, Na, К, цитрат, pH	0, 24 ч. (начало сбора после первого опорожнения и окончание 24 ч. спустя)

<sup>1</sup> Анализ мочи в -15 мин. делают только в период 2 (день 1)

Таблица 4С. Дни неинтенсивного отбора образцов ВІD (если доза CLTX-305 составляет >180 мг ВІD) – период 2, дни 3 и 4

	<b>Временная точка ± 20 мин. (относительно дозы АМ)</b>
<b>Анализы крови</b>	
Образцы для РК	15 мин., +30 мин., 2, 4, 8, 11, 13 ч.
Интактный РТН	-15 мин., +30 мин., 2, 4, 8, 11, 13, 17 ч.
1, 25-(ОН) <sub>2</sub> Витамин D	-15 мин., 4, 8,
Са, РО <sub>4</sub> , Mg, Сг, альбумин	-15 мин., +30 мин., 2, 4, 8, 11, 13, 17 ч.
К, СК	-15 мин., 13 ч.
<b>Анализы мочи:</b>	
<b>Временной интервал сборов мочи:</b> Са, Mg, P, Сг, рН	0-4 ч., 4-8 ч., 8-13 ч., 13-17 ч., 17-24 ч.
<b>24-часовая моча:</b> Са, Mg, РО <sub>4</sub> , Сг, Na, К, цитрат, рН	0, 24 ч. (начало сбора после первого опорожнения и окончание 24 ч. спустя)

Таблица 1. Дни интенсивного отбора образцов для QD дозирования – период 1, дни 1, 2, 3

	<b>Временная точка ± 10 мин. (относительно дозы АМ)</b>
<b>Анализы крови:</b>	
Образцы для РК	-15 мин., +30 мин., 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 13 ч.
Интактный РТН	-15 мин., +30 мин., 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 13, 17 ч.
Маркеры костной ткани в сыворотке : СТХ, P1NP	-15 мин., 13 ч.
1, 25-(ОН) <sub>2</sub> -витамин D, цАМФ	-15 мин., 4, 8, 13, 17 ч.
Са, РО <sub>4</sub> , Mg, Сг, альбумин	-15 мин., +30 мин., 1, 2, 3, 4, 6, 8, 13, 17 ч.
К, СК	-15 мин., 13 ч.
<b>Анализы мочи</b>	
<b>Временной интервал сборов мочи:</b> Са, Mg, РО <sub>4</sub> , Сг, цАМФ, рН	-15 мин. <sup>1</sup> , 0-4 ч., 4-8 ч. 8-13 ч., 13-17 ч., 17-24 ч.
<b>24-часовая моча:</b> Са, Mg, РО <sub>4</sub> , Сг, цитрат, Na, К, рН	0, 24 ч. (начало сбора после первого опорожнения и окончание 24 ч. спустя)

<sup>1</sup> Анализ мочи в-15 мин. делают только в период 1 (день 1)

Таблица 2А: Дни интенсивного отбора образцов для дозирования ВІD - период 1, день 5

	<b>Временная точка ± 10 мин. (относительно доз АМ и РМ)</b>
<b>Анализы крови</b>	
Образцы для РК	TRT АМ дозы: -15 мин., +30 мин., 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8 ч.
	TRT РМ дозы: +30 мин., 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 15 ч.
Интактный РТН	TRT АМ дозы: -15 мин., +30 мин., 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8 ч.
	TRT РМ дозы: +30 мин., 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 15 ч.



Маркеры костной ткани в сыворотке: СТХ, P1NP	TRT AM дозы: -15 мин., 8 ч.
1, 25-(ОН) <sub>2</sub> -витамин D, цАМФ	TRT AM дозы: -15 мин., 4, 8 ч.
	TRT PM дозы: 4, 8, 15 ч.
Ca, P, Mg, Cr, альбумин	TRT AM дозы: -15 мин., +30 мин., 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8 ч.
	TRT PM дозы: +30 мин., 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 15 ч.
К, СК	TRT AM дозы: -15 мин., 8 ч.
<b>Анализ мочи</b>	
<b>Временной интервал сборов мочи:</b> Ca, Mg, PO <sub>4</sub> , Cr, цАМФ, pH	0-4 ч., 4-8 ч. 8-13 ч. 13-17 ч. 17-24 ч.
<b>24-часовая моча:</b> Ca, Mg, PO <sub>4</sub> , Cr, цитрат, Na, K, pH	0-24 ч. (начало сбора после первого опорожнения и окончание 24 ч. спустя)

Аббревиатура: время относительно T0 = TRT

Таблица 3В. Дни интенсивного отбора образцов для дозирования BID (если доза CLTX-305 составляет >180 мг BID) - период 2, день 5

	<b>Временная точка ± 10 мин. (относительно доз AM и PM)</b>
<b>Анализ крови</b>	
Образцы для РК	TRT AM дозы: -15 мин., +30 мин., 1.5, 2, 4, 6, 8 ч.
	TRT PM дозы: +30 мин., 1.5, 2, 4, 6, 15 ч.
Интактный РТН	TRT AM дозы: -15 мин., +30 мин., 1.5, 2, 4, 6, 8 ч.
	TRT PM дозы: +30 мин., 1.5, 2, 4, 6, 8, 15 ч.
Ca, PO <sub>4</sub> , Mg, Cr, альбумин	TRT AM дозы: -15 мин., +30 мин., 1.5, 2, 4, 6, 8 ч.
	TRT PM дозы: +30 мин., 1.5, 2, 4, 6, 8, 15 ч.
К, СК	TRT AM дозы: -15 мин., 8 ч.
<b>Анализ мочи</b>	
<b>Временной интервал сборов мочи:</b> Ca, Mg, PO <sub>4</sub> , Cr, pH	0-4 ч., 4-8 ч., 8-13 ч., 13-17 ч., 17-24 ч.
<b>24-часовая моча:</b> Ca, Mg, PO <sub>4</sub> , Cr, цитрат, Na, K, pH	0-24 ч. (начало сбора после первого опорожнения и окончание 24 ч. спустя)

<sup>1</sup> Аббревиатура: время относительно T0 = TRT

Таблица 4С. Дни интенсивного отбора образцов для дозирования BID (если доза CLTX-305 составляет ≤ 180 мг BID) - период 2, день 5

	<b>Временная точка ± 10 мин. (относительно доз AM и PM)</b>
<b>Анализ крови</b>	
Образцы для РК	TRT AM дозы: -15 мин., 1.5, 4 h
	TRT PM дозы: +30 мин., 1.5, 4, 15 h
Интактный РТН	TRT AM дозы: -15 мин., 1.5, 4, 8 ч.
	TRT PM дозы: +30 мин., 1.5, 4, 8, 15 ч.
Маркеры костной ткани в	TRT AM дозы: -15 мин., 8 ч.

	Временная точка ± 10 мин. (относительно доз АМ и РМ)	
сыворотке : СТХ, P1NP		
1, 25-(ОН) <sub>2</sub> -витамин D, цАМФ	TRT АМ дозы: -15 мин.	4, 8 ч.
	TRT РМ дозы:	4, 8, 15 ч.
Са, PO <sub>4</sub> , Mg, Cr, альбумин	TRT АМ дозы: -15 мин.,	1,5, 4, 8 ч.
	TRT РМ дозы:	+30 мин., 1,5, 4, 8, 15 ч.
К, СК	TRT АМ дозы: -15 мин.,	8 ч.
<b>Анализ мочи</b>		
<b>Временной интервал сборов мочи:</b> Са, Mg, PO <sub>4</sub> , Cr, цАМФ, рН	0-4 ч., 4-8 ч. 8-13 ч. 13-17 ч. 17-24 ч.	
<b>24-часовая моча:</b> Са, Mg, PO <sub>4</sub> , Cr, цитрат, Na, К, рН	0-24 ч. (начало сбора после первого опорожнения и окончание 24 ч. спустя)	

Аббревиатура: относительно T0 = TRT

Таблица 5. Временные точки сбора образцов для исследования в периоды 1 и 3 - период 1, день 1 и день 4, и период 3, недели 8, 16, и 24

	Временная точка ± 10 мин. (относительно дозы АМ)
<b>Образцы для исследования</b>	
Включая FGF23 и среднемoleкулярный РТН	-15 мин., +30 мин., 2, 4, 8, 11, 13 ч.

### Пример 1. Фаза 2b, открытое исследование с диапазоном доз – введение

#### 2.1. Фармакокинетика и продукты метаболизма

CLTX-305 (непатентованное название - энкалерет, молекулярная формула  $(C_{29}H_{33}ClFNO_4)_2 \cdot H_2SO_4 \cdot H_2O$ , молекулярная масса 1144.15) для текущего клинического испытания получают в виде 10-, 30- и 60-мг круглых покрытых белой пленкой таблеток. Активный агент ингибирует CaSR за счет аллостерической модуляции с IC<sub>50</sub> 86,2 + 6,2 нМ (в клеточных анализах при 2 мМ внеклеточного кальция). В организме человека образуются два основных метаболита глюкуронидов (M1 и M3). M1 (IC<sub>50</sub> > 3000 нМ) неактивен, а M3 (IC<sub>50</sub> 67,3 + 6,6 нМ) является активным.

CLTX-305 быстро всасывается у людей (медиана t<sub>max</sub> 1,5 ч. (диапазон 0,75–3 ч. при большинстве однократных доз или в стационарном состоянии)). Период полувыведения (t<sub>1/2</sub>) составляет приблизительно 6,5 часов после однократных доз и 11-14 часов в стационарном состоянии (14 дней). Зарегистрировано пропорциональное дозе повышение концентраций CLTX 305 в плазме крови в диапазоне доз (5, 10, 15, 30, 50 и 100 мг) натощак без существенного влияния пищи. минимальное накопление CLTX-305 при введении один раз в день (QD) в течение двух недель наблюдается у японских женщин в постменопаузе. На основании неклинических данных основным путем выведения является выведение с калом. У людей экскреция неизмененного CLTX-305 и метаболитов

с мочой является минимальной (<5% от общего количества исходного вещества и метаболита).

Два основных метаболита глюкуронида показывают схожую фармакокинетику с исходным лекарственным средством, с медианой  $t_{\max}$  М1 приблизительно 2 ч. и медианой  $t_{\max}$  М3 приблизительно 1,5 ч. Для М1 (неактивного) концентрации в плазме приблизительно в 2 раза выше, чем у исходного лекарства; для М3 (активного) концентрации низкие (10% по сравнению с исходным). Ни М1, ни М3 не показывают пролонгированной элиминации.

Никаких существенных возрастных или расовых различий (население США по сравнению с японцами) в отношении фармакокинетики CLTX-305 не наблюдается. Значения AUC и  $C_{\max}$  могут быть выше приблизительно на 37% и 30% у женщин, но такие различия не являются существенными при учете массы тела. Исследования нарушений функции печени и почек не проводились.

В исследовании лекарственного взаимодействия совместное введение с кетоконазолом, мощным ингибитором CYP3A4, приводит к увеличению  $C_{\max}$  приблизительно  $1,67\times$  и увеличению  $AUC_{0-24}$  приблизительно  $2\times$  при несколько меньшем влиянии на М1 и М3.

## **2.2 Эффективность CLTX-305 в предыдущих клинических испытаниях**

Во время предыдущей программы по развитию остеопороза у субъектов с предполагаемой нормальной функцией CaSR (т.е. здоровых добровольцев и женщин в постменопаузе с остеопорозом) наблюдалось дозозависимое повышение уровня эндогенного паратиреоидного гормона (ПТГ) и кальция (Ca) в сыворотке крови. У здоровых женщин в постменопаузе повторные дозы CLTX-305 в 15 или 20 мг приводили к постоянному повышению интактного ПТГ (иПТГ) в течение 3-4 часов после однократного суточного дозирования. Стимулирующее влияние на иПТГ является стабильным, без признаков тахифилаксии, после 6 и 12 месяцев однократного ежедневного введения. Дозировка CLTX-305 в исследованиях фазы 2 ограничена 15 мг один раз в день (QD) для минимизации гиперкальциемии.

При постоянном однократном ежедневном дозировании до 15 мг уровни кальция в крови с поправкой по альбумину (сCa) достигали плато, причем до 30% субъектов регистрировали повышенный уровень кальция в крови выше верхней границы лабораторного референтного диапазона во время долгосрочных исследований у женщин в постменопаузе с нормальным системным гомеостазом кальция (нормальная чувствительность CaSR). Такая гиперкальциемия протекала бессимптомно, поддавалась коррекции путем уменьшения приема кальция/витамина D и/или устранялась после

прекращения дозирования CLTX-305. В программе CLTX 305 по остеопорозу у женщин в постменопаузе не наблюдалось серьезных нежелательных событий, связанных с гипер- или гипокальциемией.

Таким образом, обширные данные из предыдущей программы по развитию остеопороза продемонстрировали, что CLTX-305 связан с пропорциональным дозе увеличением пиковых уровней иПТГ в сыворотке крови у субъектов, предположительно экспрессирующих CaSR дикого типа, причем повышение иПТГ длится менее 8-12 часов, но связано с повышением сСа при постоянных ежедневных пероральных дозах 15 мг или выше.

### **2.3. Оценка риск/польза**

#### Известные потенциальные риски

CLTX-305 обычно хорошо переносится людьми при длительном лечении до 12 месяцев и более. В предыдущей программе по развитию остеопороза CLTX-305 вводили более чем 1300 здоровым мужчинам и женщинам в постменопаузе; никаких особых проблем с безопасностью или сигналов не наблюдалось при острой дозировке до 100 мг и хронической дозировке до 15 мг QD. При применении CLTX-305 не наблюдалось никаких отчетливых нежелательных событий (АЕ), предполагающих непереносимость, или признаков токсичности (on- или off-target), за исключением его известного целевого фармакологического эффекта on-target по стимуляции высвобождения эндогенного гормона ПТГ и дозозависимой гиперкальциемии (у пациентов с эупаратиреозом), как описано выше.

Наиболее распространенные вредные события, о которых сообщалось в исследованиях ранней фазы, кроме повышения концентраций кальция в крови, включают запор, головную боль, головокружение, тошноту, рвоту, боли в животе, спине и дерматит. Ни одно из этих нежелательных явлений, не происходило с дифференциальной частотой в более крупных исследованиях фазы 2, где не было выявлено специфической картины нежелательных явлений или четких различий в АЕ по системам, органам, классам между CLTX-305 и плацебо или группами сравнения (кроме различий в уровнях кальция).

Тщательное исследование QT у здоровых субъектов не показывает клинически значимого удлинения QTc после однократной пероральной дозы до 100 мг CLTX-305 ни в одну из исследованных временных точек.

В доклинических исследованиях безопасности и токсикологии ограничивающие дозу эффекты CLTX-305 были связаны с механизмом повышения концентраций кальция в сыворотке и влиянием на кальциевый гомеостаз. Напротив, не выявлено никакой off-target или другой тканеспецифической или органспецифической токсичности.

Неизвестно, может ли CLTX-305 оказывать влияние на беременность или грудное вскармливание у людей. На основании результатов исследования репродуктивной токсичности на кроликах, где частота аномалий скелета (сращение грудины) была увеличена у плодов при дозировке CLTX-305 30 мг/кг и выше, CLTX-305 может оказывать потенциальное тератогенное действие на человека. На данный момент женщинам с детородным потенциалом (WOCBP) будет разрешено проходить тестирование на беременность во время скрининга и через определенные промежутки времени на протяжении всего исследования, и от них потребуются использовать средства контрацепции и согласиться избегать беременности во время экспериментального лечения.

В настоящее время не имеется одобренных альтернативных терапий для людей с ADH1 для поддержания уровней кальция в крови в нормальном или низконормальном диапазоне, кроме перорального приема кальция и добавок активного витамина D. Активирующая мутация *CASR* ведет к недостаточному ответу иПТГ на низкие уровни кальция в крови, так что такие пациенты являются гипокальциемийными без терапии. Целью терапии является повышение концентраций кальция в крови в достаточной степени для облегчения/купирования симптомов и облегчения функции и самочувствия. Современная терапия пероральными добавками вызывает сомнения из-за частоты и таблетной нагрузки применения кальция и активного витамина D, а также ятрогенных осложнений, связанных с гиперкальциурией, которая возникает в результате увеличения общей кальциевой нагрузки. Такие осложнения сегодняшней терапии часто включают нефрокальциноз, прогрессирующую почечную дисфункцию и могут привести к почечной недостаточности. Лечение CLTX-305 изучается в качестве потенциальной альтернативы или дополнительного лечения для поддержания уровней кальция в крови при минимизации гиперкальциурии.

На этапах с увеличением дозы и подбором дозы периодов 1, 2 и 3 участники могут испытывать колебания уровней кальция в крови, включая возможную гипокальциемию и/или гиперкальциемию. Ожидается, что долгосрочный риск таких колебаний с CLTX-305 не будет превышать риск текущей терапии, однако такие колебания могут быть более частыми во время начальных этапов клинического исследования с повышением/подбором дозы. Клиническое исследование предназначено для минимизации риска нежелательных колебаний кальция в крови и связанных с ними химических показателей сыворотки: во время подбора дозы периодов 1 и 2 субъекты будут находиться под наблюдением с частым мониторингом уровней кальция в крови несколько раз в день и могут получать лечение от гипокальциемии или гиперкальциемии, как потребуется, в то время как

идентифицируются эффективные дозы CLTX-305. Каждого пациента оценивают для подтверждения индивидуальной эффективной дозы CLTX-305 во время периодов стационарного лечения до вступления в амбулаторный период 3. Во время периода 3 субъекты продолжают принимать комбинацию своих пероральных добавок кальция и индивидуализированной начальной дозы CLTX-305 и будут проходить, по меньшей мере еженедельно, повторную оценку и титрование дозы на основании результатов амбулаторного лабораторного мониторинга и телефонных контактов с персоналом места проведения исследования. Амбулаторный подход к изменению дозы и режима аналогичен существующей практике оптимизации традиционного лечения пероральным приемом кальция и активного витамина D.

Дополнительные риски и потенциальные неудобства, связанные с частыми процедурами взятия образцов крови и мочи при контролируемом пребывании в стационаре во время периодов 1 и 2, рассматриваются в документе об информированном согласии и включают оценки истории болезни, физикального обследования, ультразвукового исследования почек и ЭКГ. В дни тестирования будет происходить многократный забор крови и мочи, создающий известные общие риски (дискомфорт, кровоподтеки) при взятии крови и/или установке внутривенного катетера, создающие меньшие риски осложнений, включая обморок (обычно вазовагальная реакция на вид или введение игл) или воспаление места введения (включая потенциальную боль и отек) и возможность инфицирования. Их будут лечить, если они возникнут.

Основываясь на совокупности доказательств, полученных на сегодняшний день, не выявлено никаких других органоспецифичных или неблагоприятных сигналов возможной тревоги за клиническую безопасность. Клинические испытания в новой целевой популяции пациентов с АДН1 будут тщательно оценивать дозозависимое влияние на гомеостаз кальция и по-другому использовать рутинный мониторинг безопасности (подробнее о данных по безопасности CLTX-305 см. раздел 5.3 IB).

#### Известная потенциальная польза

В настоящее время не известны существенные преимущества CLTX-305 в целевой популяции пациентов с гипокальциемией из-за АДН1. Исследования *in vitro* и *in vivo*, включая доклинические данные на мышинных моделях, предполагают, что кальцилитические агенты, включая CLTX-305, могут сдвигать чувствительность АДН1-мутированного CaSR обратно к «норме», что приводит к нормализации уровней кальция в крови. В пилотном исследовании на людях с АДН1 показано, что исследуемый кальцилитик дозозависимо стимулирует ПТГ, фактически связанный с временным подавлением экскреции кальция с мочой, хотя испытанные дозы и время могут быть

недостаточными для демонстрации окончательных изменений уровней кальция в сыворотке (Roberts et al., *Journal of bone and mineral research: the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 2019).

#### Оценка потенциальных рисков и пользы

Взятые вместе, как доклинические, так и доступные клинические данные свидетельствуют в пользу дальнейших клинических исследований CLTX-305 на предмет применения в качестве потенциальной терапии, направленной на молекулярные дефекты при АДН1. Текущий стандарт лечения, который включает пероральный прием кальция и добавок активного витамина D, осложняется повышенной чувствительностью CaSR к экзогенному кальцию, что ведет к ненормально увеличенной экскреции кальция с мочой в ответ на небольшое повышение кальция в крови. Такая увеличенная экскреция кальция с мочой происходит как из-за того, что уровни иПТГ являются неоптимальными из-за измененной функции CaSR в паращитовидных железах, так и из-за чрезмерной стимуляции CaSR в дистальных почечных канальцах, и то и другое способствует усиленной потере кальция с мочой и связано с хроническими осложнениями функции почек. CLTX 305, как кальцилитический агент, может заглушать CaSR, облегчая достижение и поддержание терапевтических целей нормализованных концентраций кальция в крови, в то же время также предотвращая или минимизируя гиперкальциурию.

Одной из проблем клинической разработки CLTX-305 является то, что дозы CLTX-305, которые будут эффективны у пациентов с АДН1, могут быть выше, чем дозы, идентифицированные ранее как повышающие кальций в крови в результате обширного опыта клинического применения у эупаратиреоидных субъектов (женщины в постменопаузе в предыдущей программе по остеопорозу). Эффективные для пациентов с АДН1 дозы CLTX-305 не могут быть определены без выполнения специально разработанного клинического испытания. Текущее предлагаемое клиническое испытание предназначено для использования традиционных подходов к разработке лекарств на ранних стадиях, включая однократные дозы и введение множества увеличивающихся доз, при одновременном использовании предшествующих данных о безопасности воздействия, для решения важных вопросов зависимости от дозы, острой угрозы безопасности и переносимости, и окончательной решающей концепции относительно степени, с которой CLTX-305 может способствовать нормализации кальция в крови у субъектов с АДН1.

Исследование предназначено для минимизации известных потенциальных рисков (описанных выше) при максимальном увеличении диапазона исследуемых доз, чтобы повысить вероятность установления окончательной решающей концепции потенциальной применимости CLTX-305 в качестве средства лечения гипокальциемии у пациентов с

ADH1.

**Пример 3. Фаза 2b, открытое исследование с диапазоном доз – цели и конечные точки**

Таблица 8. Цели и конечные точки

Цели	Конечные точки
<b>Первичные</b>	
<p><u>Периоды 1 и 2</u> Оценка безопасности и переносимости однократных и многократных доз CLTX-305 у субъектов с ADH1</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•</li> </ul> <p><u>Период 3:</u> Оценка безопасности, переносимости и эффективности CLTX-305 у субъектов с ADH1 в течение 24 недель</p>	<p><u>Периоды 1, 2, и 3:</u> Неблагоприятные события (АЕ), клинические тесты лабораторной безопасности, жизненно важные показатели и электрокардиограммы (ЭКГ)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•</li> </ul> <p><u>Период 3:</u> Концентрации кальция в крови (сСа), исправленные по альбумину, после лечения CLTX-305, 24-часовая экскреция кальция с мочой в течение 24 недель.</p>
<b>Вторичные</b>	
<p><u>Периоды 1 и 2:</u> Оценка влияния CLTX-305 на повышение уровней иПТГ в сыворотке после однократных и многократных доз в диапазоне доз у субъектов с ADH1</p>	<p><u>Периоды 1 и 2:</u> Профиль концентраций иПТГ в крови (24-часовые) со временем после однократных и многократных доз CLTX-305</p>
<p><u>Периоды 1, 2, и 3:</u> Оценка влияния фармакодинамических эффектов (PD) CLTX-305 на концентрацию кальция в крови; оценка влияния PD CLTX-305 на сопутствующие измерения гомеостаза кальция, включая уровни 1,25-(OH)<sub>2</sub>-витамин D и экскрецию кальция с мочой; и оценка влияния PD CLTX-305 (энкалерет) на маркеры оборота костной ткани, включая С-телопептид (СТх) и N-пропептид (PINP) проколлагена 1 типа.</p>	<p><u>Периоды 1, 2, и 3:</u> Фармакодинамические конечные точки, измеренные со временем до 24 недель (заключительный визит): кальций в крови – абсолютные уровни и изменение от базового уровня сСа выведение кальция с мочой (фракционная экскреция и 24-часовая общая экскреция) функция почек (eGFR) уровни 1,25-(OH)<sub>2</sub>-витамина D в сыворотке образцы крови для анализа на магний, фосфат, креатинин образцы мочи для анализа на pH, магний, фосфат, натрий, калий, креатинин, цАМФ, цитрат маркеры костной резорбции сшитый С-телопептид коллагена (СТх) маркеры образования костной ткани – N-пропептид проколлагена 1 типа (PINP) в крови</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Оценка PK как однократных доз, так и введения множества увеличивающихся доз CLTX-305 у субъектов с ADH1.</li> </ul>	<p>PK параметры: максимальная концентрация в плазме (C<sub>max</sub>), время до максимальной концентрации в плазме (t<sub>max</sub>), кажущееся время полувыведения (t<sub>1/2</sub>), площадь под кривой зависимости концентрации от времени (AUC), от времени 0 до временной точки последнего измерения (AUC<sub>(0-t)</sub>), AUC от времени 0 до 24 часов (AUC<sub>(0-24)</sub>), AUC, экстраполированная до бесконечности (AUC<sub>(0-inf)</sub>), после однократных доз. Определение параметров PK в стационарном состоянии: C<sub>max</sub>, самая низкая концентрация (C<sub>trough</sub>) и AUC под интервалом дозирования AUC<sub>(0-tau)</sub></p>

**Пример 4: Фаза 2b, открытое исследование с диапазоном доз – план исследования**



#### 4.1 Общий план

Это одноцентровое открытое исследование с диапазоном доз для оценки безопасности, переносимости и эффективности CLTX-305 для поддержания нормального уровня кальция с поправкой по альбумину (сСа) у субъектов с гипокальциемией, вызванной АДН1. Исследование состоит из 2 когорт и 3 периодов, как показано на фиг.2.

Планируются указанные далее две основные группы.

- **Когорта 1:** до 8 субъектов (минимум 5) первоначально зачисляются на период 1 (стационарный), после чего они могут вернуться для участия в периоде 2 (стационарный, по меньшей мере, после 8-недельного интервала). Субъекты, завершившие 2-й период, имеют право перейти к периоду 3 (амбулаторный) до 24 недель дозирования CLTX-305.

- **Когорта 2:** до 8 дополнительных субъектов (минимум 5) зачисляются непосредственно на период 2 (стационарный). Начало когорты 2 будет основано на оценке накопленных данных из когорты 1. Субъекты когорты 2, завершившие период 2, имеют право перейти на амбулаторный период 3 (амбулаторно) для получения CLTX-305 до 24 недель.

Субъекты из обеих когорт, которые завершают период 2, будут иметь право перейти к периоду 3. Амбулаторное дозирование CLTX-305 будет определено на основе анализа их индивидуальных данных о реакции на дозу за периоды 1 и/или 2 на основе определения хорошо переносимых доз BID с предварительными доказательствами эффективности. Во время амбулаторного периода (период 3) субъекты будут проходить дополнительное титрование индивидуализированной дозы по необходимости в ответ на данные по безопасности и результаты ключевых показателей эффективности.

Периоды 1 и 2 исследования подробно описаны на фиг.3. Период 3 исследования подробно описан на фиг.4.

**Период 1:** пребывание в стационаре, состоящее из 5 дней дозирования, в течение которых субъекты будут проходить повышение однократной дозы (QD) в течение 3 дней, за которым последуют 2 дня дозирования дважды в день (BID) в индивидуализированной тестовой дозе CLTX-305.

**Период 2:** пребывание в стационаре, состоящее из 5 дней дозирования, в течение которых субъекты будут получать дозы BID CLTX-305 на основе индивидуальных ответов за период 1 (для субъектов, завершивших период 1) или анализа совокупных данных за период 1 (для субъектов из когорты 2, вступающих в период 2 без предварительного воздействия CLTX 305). Начальная доза, уровень дозы 1 (DL1), будет вводиться в течение 2 дней (48 часов) с мониторингом сСа. Участникам будет проведено повышение или понижение дозы энкалерета в зависимости от уровней сСа, с возможным

увеличением дозы, если сСа остается ниже нижнего предела нормы, и возможным снижением дозы, если сСа превышает или равна верхнему пределу нормы. Заключительный день тестирования (день 5) будет включать частый забор крови и мочи для сбора 24-часовых профилей PK/PD по меньшей мере после 3 последовательных дней дозирования (или DL1 или DL2).

**Период 3:** амбулаторное дозирование CLTX-305 до 24 недель. Субъекты, завершающие период 2, будут продолжать самостоятельно вводить CLTX-305 в начальной дозе BID на основании их переносимости и реакции на дозирование BID во время периода 2. Первоначальное титрование будет основано на потребности каждого субъекта в контроле симптомов и постоянном мониторинге конечных точек эффективности (в первую очередь сСа и экскреции кальция с мочой) с целью оптимизации сСа в нормальном диапазоне при минимизации в то же время гиперкальциурии. Субъекты не будут принимать кальцитриол, но могут принимать дополнительные добавки кальция при необходимости, если минимальная суточная доза примерно 1000 мг с пищей не может быть достигнута и у субъекта наблюдается стойкая гипокальциемия. Титрование пероральных добавок кальция в амбулаторный период будет назначаться в месте исследования и может быть увеличено или уменьшено на основании достижения терапевтической цели – нормального уровня сСа или уровня сСа, соответствующего нижней границы нормы, без гиперкальциурии. Во время периода 3 фаза титрования продлится до 12 недель, после чего будет продолжаться каждый индивидуальный режим дозирования с целью поддержания стабильной дозы от стабильной нормальной сСа до сСа на нижней границы нормы, избегая при этом гиперкальциурии. Необходимость в дополнительной коррекции дозы может зависеть от факторов, потенциально связанных с изменениями с течением времени функции паращитовидной железы, всасывания кальция в кишечнике, резорбции костной ткани и функции почек, которые все будут контролироваться.

#### **4.2 Научное обоснование плана исследования**

Текущее клиническое исследование предназначено для тестирования CLTX-305 в диапазоне доз, вводимых как один, так и два раза в день, чтобы определить способность кальцилитика повышать уровень кальция в крови у пациентов с АДН1.

Настоящее исследование предназначено для подтверждения применимости кальцилитического агента CLTX-305 для лечения гипокальциемии из-за АДН1 через аллостерический антагонизм мутированного CaSR у таких пациентов. Исследование предназначено для идентификации минимально эффективных доз, стационарных фармакокинетических/фармакодинамических соотношений (PK/PD) и/или максимально

переносимых доз в целевой популяции людей с подтвержденной ADH1. Такие данные будут собираться во время периодов госпитализации 1 и 2, что приведет к индивидуализированному дозированию, которое будет определять начальные дозы для амбулаторного воздействия во время периода 3. Начальное амбулаторное дозирование может быть дополнительно оттитровано вместе с пероральными добавками кальция с целью оптимизации кальция в крови без необходимости приема кальцитриола при минимизации в то же время экскреции кальция с мочой.

Из-за орфанной природы ADH1 и редкости доступных субъектов для участия в таком клиническом исследовании спонсор считает разумным прогнозировать продление исследования на амбулаторный период 3, исходя из ожидания, что периоды 1 и 2 идентифицируют как индивидуальные, так и рациональные средние эффективные дозы для когорты как 1, так и 2.

#### **4.3 Обоснование дозы**

В текущем исследовании предлагается начинать первое дозирование в стационаре в новой целевой популяции субъектов с ADH1 с 30 мг CLTX-305. Ранее показано, что такая доза безопасна и хорошо переносится субъектами без ADH1 (т.е. людьми, у которых нет патогенных вариантов усиления функции, которые приводят к ADH1), и однозначно связана с повышением иПТГ в плазме крови и повышением сСа. Ожидается, что такая доза может быть неэффективной или минимально эффективной дозой при ADH1 и, следовательно, представляет собой логичную стартовую дозу, на которой основывается увеличение дозы и подбор дозы. В отношении подробной информации о соотношении PK/PD CLTX-305 у эупаратиреоидных субъектов с предполагаемой нормальной функцией CaSR.

Используя парадигмы как однократной восходящей, так и многократной восходящей дозы, в предлагаемом исследовании будет изучаться соотношение PK-PD CLTX-305 у субъектов с ADH1. Поскольку ADH1 является орфанным заболеванием с небольшим количеством идентифицированных потенциальных субъектов, и из-за хорошо охарактеризованных данных о безопасности из предыдущей разработанной программы, авторы изобретения предлагают провести индивидуализированное повышение дозы в когорте приблизительно из 16 субъектов. Невозможно предсказать, какая доза CLTX-305 в среднем приведет к повышению кальция при ADH1, но ожидается, что может потребоваться по меньшей мере логарифмическое увеличение дозы с 30 мг. Контролируемое тестирование в стационаре во время периодов 1 и 2 позволит проводить дозирование на основе безопасности и переносимости с тщательным мониторингом доказательств эффективности на основе изменений иПТГ и сСа у каждого субъекта. Дозы,

повышающие сСа, например, >1 мг/дл в течение 1-5 дней, позволили бы окончательно установить концепцию CLTX-305 в качестве потенциального средства для лечения АДН1. Дозы, которые связаны с гиперкальциемией, могли бы установить верхнюю границу или максимально переносимую дозу.

Учитывая, что периоды 1 и 2 предназначены для идентификации индивидуальных эффективных доз CLTX 305, а также потенциальных верхних границ, такие результаты должны облегчить выбор амбулаторных начальных доз, вероятно, как более низких доз, а также информировать о первоначальном подходе к коррекции и оптимизации амбулаторной дозы во время периода 3.

Период 3 предназначен для идентификации индивидуализированных хронических доз. Из-за различных временных рамок действия ПТГ (относительно немедленное ограничение потери кальция с мочой, за которым следует усиление влияния эндогенного 1,25-(ОН)<sub>2</sub>-витамина D на всасывание в GI и, в конечном счете, мобилизация кальция в костях), хронические амбулаторные дозы могут быть ниже доз, проявивших себя как высокоэффективные. Кривые дозовой зависимости как для стимуляции иПТГ, так и для повышения сСа из периодов 1 и 2 могут также служить основой для обновленных моделей РК-PD, которые в настоящее время основаны на субъектах без АДН1 (Cabal et. al., *Journal of bone and mineral research*, 2013, 28 (8), pp. 1830-1836). Взятые вместе, индивидуальные данные о субъектах и постоянный сбор данных обо всех субъектах должны способствовать рациональному амбулаторному дозированию и титрованию.

#### **Пример 5. Фаза 2b, открытое исследование с диапазоном доз – исследование популяции**

##### **А. Критерии включения**

Субъекты соответствуют следующим критериям для включения в скрининг:

1) в состоянии понять и подписать письменное информированное согласие или форму согласия-несогласия, которая должна быть получена до начала исследовательских процедур;

2) возраст  $\geq$  16 лет;

3) к участию в данном исследовании допускаются женщины в постменопаузе:

а) женщины считаются находящимися в постменопаузе и не способными к деторождению, если у них была естественная (спонтанная) аменорея в течение 12 месяцев с соответствующим клиническим профилем (например, соответствующий возраст, вазомоторные симптомы в анамнезе) или им была проведена хирургическая двусторонняя овариэктомия (с гистерэктомией или без нее) или перевязка маточных труб по меньшей мере за 6 недель до начала исследования. В случае только овариэктомии, только когда

репродуктивный статус женщины подтвержден последующей оценкой уровня гормонов, она должна считаться не способной к деторождению.

4) Индекс массы тела (BMI)  $\geq 18,5 - < 39$  кг/м<sup>2</sup>;

5) иметь активирующую мутацию гена *CASR*;

6) субъекты, которых лечат тиазидными диуретиками, могут быть включены в исследование, если они желают и способны прекратить прием тиазидов в течение по меньшей мере 5 периодов полувыведения до начала приема CLTX-305 и в течение периода исследуемого лечения. При применении тиазида в качестве гипотензивного средства будет предложена альтернативная терапия; и

7) субъекты, которых лечат сильными ингибиторами СYP3A4 (включая кларитромицин, телитромицин, нефазодон, итраконазол, кетоконазол, атазанавир, дарунавир, индинавир, лопинавир, нелфинавир, ритонавир, саквинавир, типранавир), должны в идеале, если соответствует клиническим условиям, прекратить прием этих лекарств во время периода скрининга в течение по меньшей мере 5 периодов полувыведения до начала приема CLTX-305; субъекты, которые должны оставаться на сильных ингибиторах СYP3A4, еще могут включаться в исследование, если они способны оставаться на своих лекарствах в стабильных дозах на протяжении испытания;

8) субъекты, которых лечат добавками цитрата магния или калия, должны прекратить такое лечение, начиная с дня -1 во время периода 1 и периода 2, и их могут попросить прекратить лечение во время периода 3.

## **В. Критерии исключения**

Субъекты, которые соответствуют во время скрининга любому из перечисленных далее критериев, не имеют права участвовать в исследовании.

1) История лечения РТН 1-84 или 1-34 в течение предыдущих 3 месяцев.

2) Гипокальциемические припадки в анамнезе в течение последних 3 месяцев.

3) Уровень 25-ОН-витамина D в крови  $< 25$  нг/мл.

а) Если на момент скринингового визита у субъекта уровень 25-ОН-витамина D в крови  $< 25$  нг/мл, ему назначат холекальциферол или эргокальцифероловую добавку. Как только уровень 25-ОН-витамина D составит  $> 25$  нг/мл, субъект будет иметь право продолжить фазу лечения в исследовании.

4) Аномальные лабораторные показатели, которые, по мнению исследователя, могут сделать субъекта непригодным для участия в исследовании.

5) Расчетная скорость клубочковой фильтрации (eGFR)  $< 25$  мл/минута/1,73 м<sup>2</sup> с использованием СКД-ЕPI (для субъектов моложе 18 лет расчет будет по уравнению Шварца).

6) Электрокардиограмма в состоянии покоя (ЭКГ) в 12 отведениях с клинически значимыми отклонениями.

7) Субъекты с положительными результатами по поверхностному антигену гепатита В (HbsAg), антителу к гепатиту С, иммуноглобулину М к гепатиту А (IgM) или вирусному серологическому тесту на вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) при скрининговом визите.

8) Субъекты с гемоглобином (Hgb) < 13 г/дл у мужчин и < 12 г/дл у женщин.

9) Беременные или кормящие грудью женщины, где беременность определяется как состояние женщины после зачатия и до прекращения беременности, подтвержденное положительным лабораторным анализом на hCG в сыворотке;

10) Женщины с детородным потенциалом, определяемые как все женщины, физиологически способные забеременеть, если только они не используют высокоэффективные методы контрацепции во время дозирования и в течение 3 месяцев после прекращения исследуемого лечения. Высокоэффективные методы контрацепции включают следующее далее.

- Полное воздержание (когда это соответствует предпочтительному и обычному образу жизни субъекта). Периодическое воздержание (например, календарное, при овуляции, симптоматическое, методы после овуляции) и абстиненция не являются приемлемыми методами контрацепции.

- Стерилизация женщин (перенесших хирургическую двустороннюю овариэктомию с гистерэктомией или без нее) или перевязку маточных труб по меньшей мере за шесть недель до начала исследуемого лечения. В случае только овариэктомии, только когда репродуктивный статус женщины подтвержден последующей оценкой уровня гормонов.

- Стерилизация мужчин (по меньшей мере за 6 месяцев до скрининга). Для женщин, участвующих в исследовании, вазэктомированный партнер-мужчина должен быть единственным партнером для этого субъекта.

- Комбинации из следующих (a+b или a+c или b+c):

a) использование пероральных, инъекционных или имплантируемых гормональных методов контрацепции или других форм гормональной контрацепции, обладающих сопоставимой эффективностью (частота отказов <1%), например гормонального вагинального кольца или трансдермальной гормональной контрацепции:

b) установка внутриматочной спирали (IUD) или внутриматочной системы (IUS);

c) барьерные методы контрацепции: презерватив или окклюзионный колпачок (диафрагма или цервикальные/сводчатые колпачки) со спермицидной

пеной/гелем/пленкой/кремом/вагинальным суппозиторием.

11) Сексуально активные мужчины, только если они не пользуются кондомом во время полового акта в то время, когда принимают CLTX-305 (исследуемое лекарство), и в течение 3 месяцев после последней дозы исследуемого лекарства, и не должны быть отцом ребенка во время активного участия в исследовании, начиная с первой дозы CLTX-305 в период 1, период 2 (для когорты 2) до конца периода 3. Мужчинам, подвергшимся вазэктомии, также необходимо использовать кондом, чтобы предотвратить попадание исследуемого лекарства через семенную жидкость.

12) Повышенная чувствительность к любому активному веществу или эксципиенту CLTX-305.

13). Наличие в анамнезе наркотической или алкогольной зависимости в течение 12 месяцев, предшествующих скрининговому визиту.

14) Наличие в анамнезе операции щитовидной или паращитовидной железы.

15) Текущее участие в других исследованиях лекарственных средств и

16) нежелание воздерживаться от сдачи крови в течение 12 недель до скринингового визита с начала регистрации на исследование в течение одного года после приема последней дозы исследуемого лекарства.

### **С. Включение уязвимых участников**

В настоящее исследование могут быть включены субъекты в возрасте от 16 до 18 лет. Подростки старшего возраста способны дать адекватное согласие на интенсивное исследование фазы 2а, польза которого при таком расстройстве остается неопределенной. Дети более младшего возраста исключаются из-за интенсивности процедур с неопределенной клинической пользой.

**Пример 6. Фаза 2b, открытое исследование с диапазоном доз – исследовательское вмешательство**

#### **6.1 Проведение исследовательского(их) вмешательства(вмешательств)**

Во время **периода 1** субъекты из когорты 1 будут получать CLTX-305 QD и BID с водой в соответствии с протоколом, как описано в примере 7.

Во время **периода 2** субъекты как из когорты 1, так и из когорты 2 будут получать CLTX-305 BID с водой, как описано в примере 7.

Во время **периода 3** субъекты как из когорты 1, так и из когорты 2, которые вступают в период 3, будут выписаны домой для продолжения приема CLTX-305 BID с водой, как описано в примере 7.

#### **6.1.1 Описание исследовательского вмешательства**

Исследуемый лекарственный препарат (IMP), CLTX-305, будет поставляться в виде

таблеток, покрытых белой пленкой, содержащих активный ингредиент энкалерет в дозировке 10, 30 и 60 мг.

CLTX-305 будет поставляться в виде таблеток по 10 мг, 30 мг и 60 мг во флаконах.

### **6.1.1 Дозирование и введение**

Дозирование CLTX-305 субъектам с ADH1 формируют по предшествующему опыту как острого, так и хронического дозирования CLTX-305 в программе по остеопорозу, которая включала воздействие до 1 года, главным образом, на женщин в постменопаузе с предполагаемой нормальной функцией CaSR. Предлагаемая начальная доза составляет 30 мг при ADH1, поскольку доказано, что такая доза приводит к резкому повышению сСа у субъектов с эупаратиреозом без мутаций ADH1. На основе внимательно рассмотренных данных пилотного исследования на людях родственного кальцилитического средства NPSP795 (Roberts et al., *Journal of bone and mineral research: the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 2019), в котором также изучалась максимальная доза, которая, как известно, вызывает повышение уровня кальция у субъектов с эупаратиреозом, но не у пациентов с ADH1, авторы прогнозируют, что начальная доза в 30 мг может быть неэффективной или минимально эффективной, но представляет собой рациональную начальную дозу, которая продемонстрирована ранее как безопасная и хорошо переносимая.

Поскольку существует обширная база данных по безопасности из предыдущей программы по остеопорозу, включающая 12 месяцев или более безопасного воздействия, текущее первое в отношении ADH1 исследование будет включать повторное дозирование, увеличение дозы и индивидуализацию дозы с течением времени у отдельных участников ADH1. Подобно перекрестным дизайнам, проведение у субъектов повышения дозы должно уменьшить вариабельность и повысить точность моделирования доза/реакция по сравнению с подходом, который может использовать отдельные параллельные или последовательные когорты. Исследование субъектов в количестве вплоть до 16 должно быть осуществимым и позволить охарактеризовать индивидуальные и групповые профили средняя доза-воздействие-реакция, а также решающим для повышения сСа. Подход авторов изобретения предпочтительнее, так как ультраорфанный характер заболевания делает невозможным определение обычной дозы в параллельных группах.

CLTX-305 будет испытываться как в виде однократной суточной дозы, так и в виде двукратной суточной дозы. В предыдущей программе по остеопорозу CLTX-305 вводили один раз в день, и замечено, что это стимулировало временное увеличение (всплеск) уровней секреции иПТГ в течение 2 часов и второе более низкое плато уровня иПТГ (все еще повышенное по сравнению с исходным уровнем) до 12 часов при дозах 30 мг и выше.



Несмотря на то, что как PK (воздействие лекарства), так и PD (повышенные уровни иПТГ) длятся менее 24 часов, некоторые данные о повышении самой низкой сСа (измеренной через 24 ч. после последней дозы) свидетельствуют о том, что у субъектов с АДН1 следует тестировать однократное суточное дозирование и увеличение суточной дозы, вводимой однократно.

CLTX-305 (энкалерет) можно вводить за 30 минут до еды. В предыдущих исследованиях фазы 1 показано, что введение во время еды связано с адекватной системной абсорбцией, быстрым повышением уровня иПТГ в плазме, но с несколько сниженной  $C_{max}$  ПТГ по сравнению с введением натощак (подробности и результаты исследований фазы I см. в Investigator's Brochure). Рекомендация по введению за 30 минут до еды выбрана в качестве схемы дозирования в случае АДН1, поскольку, в отличие от программы по остеопорозу, целью у пациентов с АДН1 является не максимизация  $C_{max}$  ПТГ, а содействие повышению уровней иПТГ выше исходного уровня в течение дня, достаточного для возрастания уровней сСа в крови до нормального диапазона. Однако ожидается, что дозирование дважды в день может привести к снижению уровней  $C_{max}$  иПТГ и более стабильному уровню иПТГ в течение 24 часов по сравнению с однократным суточным дозированием. Разработан протокол для проверки этой гипотезы путем проведения увеличения как однократной, так и двукратной суточной дозы в период 1, а также увеличения двукратной суточной дозы в период 2.

Обзор и общее описание стратегии исследования для вмешательства (введение CLTX-305) представлены ниже. Другие подробности о дозах, режимах и алгоритме титрования/руководстве для каждого периода можно найти в примере 7, а также на фиг.5 и фиг.6.

Период 1 (повышение однократной восходящей дозы и профиль PK/PD BID) – когорта 1

В период 1 после завершения скрининговых тестов подходящие субъекты из когорты 1 принимаются в СС НИИ. В дни 1-3 приема субъектам из когорты 1 дают однократную суточную дозу CLTX-305 и в соответствии с протоколом увеличивают дозу с начальной дозы 30 мг в день 1 до максимальной дозы 180 мг в день 3. На основании индивидуальных реакций на увеличение индивидуальной дозы QD будет выбираться введение CLTX-305 BID в дни 4 и 5.

**Дни 1, 2 и 3 (увеличение дозы QD).** До 8 субъектов (минимум 5) будут получать однократную дозу с повышением дозы в течение первых 3 дней введения в период 1. Утренние дозы будут вводиться в дни 1, 2 и 3 соответственно и сопровождаться частым взятием образцов крови и мочи в течение 24 часов для измерений PK/PD. CLTX-305 будет

вводится утром за 30 минут до завтрака. Если повышение дозы ограничено из-за переносимости или гиперкальциемии, тогда исследователь, проконсультировавшись со спонсором, может выбрать прерывание предварительно указанного повышения дозы. В таком случае исследователь, проконсультировавшись со спонсором, может выбрать повторение последней хорошо переносимой дозы в дни 2 и 3 или соответственно снижать титрование.

Повышение дозы будет происходить последовательно в дни 1, 2 и 3 без промежуточной отмены, поскольку предварительные обширные данные PK-PD подтверждают минимальное накопление лекарства в течение 24 часов при дозировании один раз в день (подробности см. в Investigator's Brochure). Подобным образом, ожидается, что уровни иПТГ не будут оставаться повышенными в течение 24 часов после дозирования при введении CLTX-305 один раз в день. Однако любые переходные эффекты, которые могут возникнуть, не должны мешать цели демонстрации высокой эффективности дозы CLTX-305. Для любого данного субъекта величины сСа > 10,5 мг/дл во время интервала дозирования будут показывать, что максимальная доза CLTX-305 для данного индивидуума достигнута и дальнейшее повышение дозы не потребуется. В таком случае исследователь, проконсультировавшись со спонсором, может выбрать повторение последней хорошо переносимой дозы в оставшиеся дни тестирования QD (например, дни 2 и 3), соответственно. Подробные примеры изменений дозы и титрования в зависимости от реакции сСа показаны на фиг.5.

**Дни 4 и 5 (повышение дозы BID).** На основании индивидуальных PD-реакций каждого субъекта на повышение дозы QD будет выбрана индивидуальная доза CLTX-305 для дозирования BID в дни 4 и 5. CLTX-305 будет вводиться один раз утром и один раз вечером за 30 минут до завтрака и ужина. Выбранная доза должна основываться на реакции каждого субъекта на уровни сСа и/или ПТГ во время предшествующего дозирования QD (дни 1-3). Алгоритм управления дозированием BID, основанный на индивидуальной реакции на дозирование QD в период 1, приводится на фиг.5.

#### **Период 2 (дозирование BID) – когорты 1 и 2**

В период 2 подходящие субъекты из когорты 1, которые завершили период 1, могут вернуться по меньшей мере через 8 недель для приема в НИИ на период 2. После того, как все субъекты из когорты 1 закончат период 1 и проанализируют данные, спонсор откроет регистрацию субъектов для когорты 2. Подходящие субъекты когорты 2 могут записаться непосредственно на период 2 после завершения скрининга и процесса согласия в соответствии с протоколом. В период 2 всем субъектам будут начинать дозирование CLTX-305 BID в пределах 30 минут до завтрака и ужина в дни 1 и 2. Концентрации сСа

будут часто контролироваться весь период 2, и дозы CLTX-305 будут повышаться или понижаться по мере необходимости для достижения нормальных концентраций сСа. Оценка 24-часового профиля PK/PD для CLTX-305 при дозировании BID будет проводиться в день 5. Алгоритм руководства по инициированию и титрованию дозирования BID во время периода 2 приводится на фиг.6.

### Период 3 (когорта 1 и когорта 2) – амбулаторное дозирование

В периоде 3 начальная амбулаторная доза CLTX-305 будет подбираться индивидуально на основании результатов из стационарных периодов 1 и/или 2, как описано подробнее в примере 7. Период 3 будет включать фазу титрования продолжительностью приблизительно 12 недель и поддерживающую фазу приблизительно в 12 недель для общего амбулаторного воздействия CLTX-305 в 24 недели. Титрование будет проводиться исследователями НИИ во время плановых или внеплановых телефонных контактов на основании обзора результатов амбулаторного анализа на сСа, Mg, фосфор при посещениях СС НИИ (приблизительно каждые 8 недель) на основе оценки результатов по кальцию как в крови, так и в моче, как описано, с целью оптимизации дозы CLTX-305 без кальцитриола, направленной на нормальные концентрации сСа и фосфора, причем избегая симптомы гипо- или гиперкальциемии и минимизируя степень гиперкальциурии. При необходимости для превышения минимальной суточной дозы с едой 1000 мг можно использовать пероральные добавки кальция.

### Дозолимитирующая токсичность

Целью текущего исследования является повышение у субъектов с ADH1 концентраций сСа, включая определение доз, способных поднять сСа за пределы нормы. Важно установить, способен ли аллостерический модулятор CaSR вообще вызывать гиперкальциемию у пациентов с активирующими мутациями CaSR. Исследование предназначено для мониторинга повышений сСа под тщательным наблюдением специалистов, знакомых с неотложным лечением и вмешательством, при необходимости. В предыдущей программе по остеопорозу гиперкальциемия, идентифицированная лабораторным тестированием, подтверждена как дозолимитирующий эффект у предполагаемых пациентов с эутиреозом без мутаций *CASR*, однако, на заметку, лабораторная гиперкальциемия не была четко связана с симптомами гиперкальциемии; такие явления обнаруживались при рутинном лабораторном мониторинге и лечились путем отмены или снижения дозы CLTX-305.

Другой неотъемлемой целью исследования является оценка безопасности и переносимости при различных дозах и режимах, включая характеристику вредных

дозолимитирующих явлений, определение максимальных доз, связанных с приемлемым для безопасности риском, а также определение доз, которые могут эффективно повышать или поддерживать стабильные нормальные концентрации сСа.

На основании опыта, накопленного при клинических испытаниях на людях из предыдущей программы по остеопорозу, никакого специфического сигнала безопасности или профиля нежелательных явлений при остром или хроническом дозировании CLTX-305 не выявлено. Дозолимитирующая гиперкальциемия была единственным сигналом, который требовал ограничения постоянных доз до 15 мг ОД у здоровой в остальном популяции женщин в постменопаузе, получавших лечение до 12 месяцев.

Так как не существует конкретно ожидаемого профиля нежелательных явлений или предполагаемой дозолимитирующей токсичности для людей, мониторинг безопасности CLTX-305 будет основываться на установленных подходах и принципах. Предусмотренные протоколом меры безопасности, основанные на мониторинге нежелательных явлений, безопасности лабораторий, жизненно важных показателях, физикальном обследовании и ЭКГ, будут оцениваться во время стационарных периодов 1 и 2. Для любого отдельного субъекта переживание нежелательного явления будет оценено и зарегистрировано в соответствии с рекомендациями, приведенными в примере 7, и в отношении введения исследуемого лекарства будут предприняты соответствующие действия согласно суждению и оценке исследователя.

Ожидается, что потребуются более высокие дозы CLTX-305, чтобы увидеть сопоставимые изменения в сСа у субъектов с ADH1 по сравнению с ранее протестированными субъектами с нормальной функцией CaSR, и поэтому текущий протокол обуславливает потенциальное резкое повышение дозы выше 100 мг, включая дозы, возможно, > 400 мг, для того, чтобы определить эффективные дозы в новой целевой популяции субъектов с аномальной функцией CaSR, где повышение сСа будет представлять эффективность, а не побочный эффект, касающийся безопасности.

Предлагаемая начальная доза для субъектов с ADH1 составляет 30 мг, которая хорошо переносилась здоровыми добровольцами без специфического сигнала безопасности, но также быстро действовала для повышения сСа. Ожидается, что такая доза не будет эффективной или может быть минимально эффективной для повышения сСа у субъектов с ADH1. Таким образом, основываясь на известной безопасности и эффективности в отношении сСа, CLTX-305 в дозе 30 мг представляет собой рациональную начальную дозу для такого первого исследования при ADH1. Более того, CLTX-305 абсолютно безопасен и хорошо переносится в диапазоне 5-100 мг субъектами без ADH1 (приблизительно в 10-кратном диапазоне). Первоначальная фаза 1, испытания с

увеличением однократно вводимой дозы у здоровых людей с предполагаемой нормальной функцией CaSR, рассчитана на увеличение дозы CLTX 305 до 400 мг; однако на основании повышения концентрации сСа максимальная доза определена в 100 мг. Максимальная доза у людей с предполагаемой нормальной функцией CaSR выбрана в 100 мг для того, чтобы избежать чрезмерного повышения сСа и безопасно использовать в качестве максимальной дозы в фазе I в течение всего исследования QTc.

На заметку, хотя у людей с ADH1 может наблюдаться смещенный вправо дозозависимый ответ по сравнению со здоровыми людьми без ADH1, нет никаких биологических причин ожидать, что траектория дозозависимого ответа будет значительно круче у субъектов с ADH1. Поэтому важно спланировать соответствующее увеличение дозы в этом первом исследовании по ADH1, чтобы сосредоточиться на решающем эффекте повышения уровня кальция. Планируемый диапазон доз для исследования QD у субъектов с ADH1 включает диапазон от 30 до 180 мг (приблизительно 6-кратный диапазон). Если для подтверждения эффективности в отношении сСа требуются более высокие дозы, повышение дозы будет продолжено, но смещено на режимы BID, как подробнее указано в алгоритме/руководстве в примере 7.

В предыдущей программе по остеопорозу неблагоприятные явления гиперкальциемии не были симптоматическими и идентифицировались на основе запланированных периодических лабораторных исследований. Дозолимитирующие пороги, для уровней сСа после CLTX-305 указаны как часть алгоритмов дозирования и титрования в примере 7. Таким образом, субъекты, у которых после дозы достигается сСа > 10-10,5 мг/дл (в периоде 1) и сСа > 10 мг/дл (в периоде 2) во время повышения дозы в периоде 1 или 2, не будут переходить на более высокие дозы CLTX-305. Субъектам с величинами сСа в пределах 10-10,5 мг/дл во время повышения дозы в период 1 их дозы будут увеличены только на 30 мг. Субъектам, у которых сСа достигает > 10-10,5 мг/дл в период 1 и >10 мг/дл в 2 период, дозу сохранят или снизят и соответственно проведут заключительный частый отбор образцов.

#### Изменения дозы

См. выше об общих принципах дозирования и ограничений по титрованию на основании токсичности или гиперкальциемии. См. пример 7 о деталях алгоритма управления дозированием для каждого периода.

Изменения дозы следует производить в соответствии с конкретными указаниями протокола/алгоритмом, описанными в примере 7, на основе пороговых значений сСа > 10-10,5 мг/дл в периоды 1 и 2. Подобным образом, титрование в амбулаторном периоде 3 будет основываться главным образом на периодической оценке сСа, и там, где сСа > 10

мг/дл, также может потребоваться изменение дозы. В период 3 изменение дозы может включать снижение дозы CLTX-305 и/или изменения режима приема пероральных добавок кальция.

#### Введение лекарственного средства

Во время периода 1 и периода 2 в стационаре NIH CC в дни, когда CLTX-305 дают один раз в сутки, субъекты будут получать одну дозу утром, которую можно вводить в пределах 30 минут до завтрака, запивая примерно 8 унциями воды. В дни, когда CLTX-305 вводят дважды в день, субъекты получают одну дозу утром, а вторую дозу вечером, и ее можно вводить в течение 30 минут перед завтраком и ужином, запивая примерно 8 унциями воды.

Во время периода 3 исследователь/назначенный сотрудник будет инструктировать субъектов по приему одной дозы CLTX-305 утром и второй дозы вечером. Принимать дозу рекомендуется, но не обязательно, за 30 минут до завтрака и ужина.

#### 6.2 Подготовка/Обращение/Хранение/Учет

##### Приобретение и учет

Фармацевт-исследователь на месте или уполномоченный персонал будет вести точный учет получения CLTX-305, отправляемого спонсором, включая дату и количество получаемого. Кроме того, будет вестись точный учет распределения лекарства, в котором указывается количество, назначенное каждому субъекту, дата выдачи и любое возвращенное количество. Такая инвентарная запись должна быть доступна для проверки в любое время, и копии такой записи будут предоставлены спонсору по завершении исследования. По завершении исследования фармацевт-исследователь на месте или персонал, который получил соответствующее задание, предоставит спонсору полную запись по учету CLTX-305.

##### Композиция, внешний вид, упаковка и маркировка

CLTX-305 будет поставляться в виде таблеток, покрытых белой пленкой, содержащих активный ингредиент энкалерет в дозах 10, 30 и 60 мг.

Таблетки содержат следующие эксципиенты: маннит, микрокристаллическую целлюлозу, коллоидный диоксид кремния, кроскармеллозу натрия, эфиры жирных кислот сахарозы, гидроксипропилметилцеллюлозу, стеарат магния, макрогол и оксид титана.

##### Хранение и стабильность продукта

Спонсор предоставит медикаменты исследовательскому центру. CLTX-305 следует хранить при регулируемой комнатной температуре от 20°C до 25°C с допустимыми отклонениями от 15°C до 30°C во флаконах, предоставленных спонсором.

В периоды 1 и 2 все субъекты будут получать CLTX-305 только в том виде, в каком

он распределен, и вводится персоналом СС НИИ. Весь неиспользованный CLTX-305 должен возвращаться спонсору или уничтожаться на месте с разрешения спонсора после завершения окончательного учета CLTX-305. Если неиспользованный CLTX-305 не будет возвращен спонсору, спонсору необходимо предоставить подтверждение уничтожения.

В период 3 субъектам будут давать CLTX-305, чтобы обеспечить амбулаторное самостоятельное введение BID в индивидуальной начальной дозе с повышением, позволяющим увеличивать дозу по усмотрению исследователя между посещениями НИИ СС. При необходимости субъекту может быть отправлен дополнительный CLTX-305 (энкалерет) по почте аптекой НИИ СС в соответствии со стандартными процедурами аптеки НИИ СС. Субъекты будут возвращать неиспользованный CLTX-305 при каждом назначенном посещении СС НИИ, что будет проверяться для учета и по оценке согласия. Субъекты должны вернуть неиспользованный CLTX-305 в СС НИИ при следующем посещении. Отчетность по CLTX-305 будет осуществляться фармацевтом НИИ или уполномоченным персоналом. После завершения окончательного учета CLTX-305 любой неиспользованный CLTX-305 должен быть возвращен спонсору или уничтожен на месте с одобрения спонсора и в соответствии с процедурой НИИ. Если неиспользованный CLTX-305 не будет возвращен спонсору, спонсору необходимо предоставить подтверждение уничтожения.

### **6.3. Меры по минимизации систематической ошибки: рандомизация и действие вслепую**

Не приемлемо. Настоящее исследование является открытым исследованием.

### **6.4. Согласие с вмешательством для исследования**

В случае стационарных периодов 1 и 2, CLTX-305 будет вводиться персоналом стационара и регистрироваться. Время введения CLTX-305 будет задокументировано в соответствующих CRF. Запланированное пероральное введение исследуемого лекарства будет осуществляться в месте исследования под наблюдением исследовательского персонала или уполномоченного лица, что гарантирует согласие на исследуемое лекарство. Во время амбулаторного периода 3 субъекты будут самостоятельно вводить CLTX-305 и должны быть проинструктированы о дозировке, сроках приема доз и времени приема пищи. В отношении введения CLTX-305 см. раздел «Введение лекарственного средства». При каждом визите при исследовании и во время телефонных контактов персонал стационара будет проверять и регистрировать согласие (например, документировать пропущенные дозы) и проверять и регистрировать любые изменения доз.

### **6.5 Сопутствующая терапия. Во время скрининга исследовательский персонал**

НИН будет конкретно расспрашивать каждого субъекта об использовании всех сопутствующих лекарств и регистрировать лекарство, дозировку и продолжительность применения в соответствующих CRF. Как правило, при приеме и на протяжении всего исследования персонал клиники будет контролировать, регистрировать и вводить все сопутствующие лекарства во время пребывания в стационаре.

Все субъекты будут проинструктированы о прекращении приема кальцитриола в день - 1 – день поступления, но о продолжении приема пероральных добавок кальция в их режиме. Субъекты будут получать по меньшей мере 1000 мг общего суточного кальция, поступающего из пищи и пищевых добавок, в течение всего периода лечения.

Субъекты, принимающие тиазидные диуретики, могут быть включены в исследование, если они желают и способны прекратить прием тиазидов за 5 периодов полувыведения до начала CLTX-305 и во время исследуемого периода лечения. При применении тиазида в качестве гипотензивного средства будет предложена альтернативная терапия.

Субъектам, получающим сильные ингибиторы СYP3A4 (включая кларитромицин, телитромицин, нефазодон, итраконазол, кетоконазол, атазанавир, дарунавир, индинавир, лопинавир, нелфинавир, ритонавир, саквинавир, типранавир), при клиническом соответствии следует прекратить прием таких лекарств во время периода скрининга по меньшей мере за 5 периодов полувыведения до начала лечения с помощью CLTX-305 и во время исследуемого периода лечения. В противном случае субъекты, получающие сильные ингибиторы СYP3A4, должны оставаться на стабильных дозах на протяжении всего исследования.

## **Пример 7. Фаза 2b, открытое исследование с диапазоном доз – оценки при исследовании**

### **7.1. Период лечения**

#### **7.1.1. Период 1 (повышение однократно вводимой увеличивающейся дозы и профиль PK/PD BID) – когорты 1**

Для субъектов, чей скрининговый визит происходит > 21 дня до начала приема исследуемого лекарства, за 10-14 дней до поступления будет проведено амбулаторное лабораторное тестирование на химию крови и мочи, которое будет рассмотрено исследователями НИН.

Всем субъектам дадут инструкцию прекратить прием кальцитриола в день - 1, в день поступления, но продолжать прием пероральных добавок кальция до поступления.

**День - 1 (госпитализация).** Подходящие субъекты из когорты 1 будут госпитализированы в НИН СС за день до дозирования в период 1.



**Дни 1, 2 и 3 (увеличения дозы QD).** До 8 пациентов (минимум 5) будут подвергнуты введению дозы однократно с повышением дозы в течение первых 3 дней госпитализации. Утренние дозы 30, 90 и 180 мг будут вводиться в дни 1, 2 и 3, соответственно, сопровождаясь частым взятием образцов крови и мочи в течение 24 часов для измерений РК/PD (детали анализов РК/PD и временных точек показаны в таблице 4А-таблице 4С, таблице 5 и таблице 6А-таблице 6С), CLTX-305 будет вводиться утром с запиванием водой за 30 минут до завтрака. Если повышение дозы ограничено из-за переносимости или гиперкальциемии, исследователь, проконсультировавшись со спонсором, может выбрать повторение последней хорошо переносимой дозы в дни 2 и 3 или снизить титрование соответственно (см. ниже об алгоритме дозирования).

**Дни 4 и 5 (повышение дозы BID).** На основе индивидуальных реакций PD каждого субъекта на повышение дозы QD будет выбрана индивидуальная доза CLTX-305 для дозирования BID в дни 4 и 5. CLTX-305 будет вводиться один раз утром и один раз вечером за 30 минут до завтрака и ужина. Выбранная доза должна основываться на реакции каждого пациента при сСа и/или уровнях ПТГ во время предшествующего дозирования QD (дни 1-3). Исследователь, проконсультировавшись со спонсором, вероятно выберет дозу в 90 или 180 мг, вводимые BID (для общих суточных доз 180 и 360 мг соответственно), но примет решение для каждого субъекта в соответствии с указанными далее критериями:

- самая низкая доза, которая приводит к увеличению сСа на  $\geq 1$  мг/дл во время интервала дозирования, или самая низкая доза, которая поддерживает сСа в пределах нормы, не превышая верхний предел референтного диапазона во время интервала дозирования;

**и/или**

- пиковый уровень иПТГ 150-300 пг/мл; и/или
- длительное повышение уровней иПТГ  $\geq 50$  пг/мл (в идеале в течение 12 часов).

Если ни одна однократная доза QD не соответствует вышеуказанным критериям для данного субъекта, тогда исследователю следует выбрать самую высокую дозу QD, которая хорошо переносится, и начать введение этой дозы, назначаемой один раз утром и один раз вечером, как рекомендуется, в пределах 30 минут до еды (BID), начиная с утра дня 4.

Мониторинг сСа и иПТГ будет проводиться во время дозирования BID в дни 4 и 5 с частым взятием образцов крови и мочи на РК/PD. Для подробностей о временных точках и анализах образцов для РК/PD в день 5, как указано в таблице 6А-таблице 6С. Общий объем крови, собранной во время периода 1 у каждого субъекта, составит

приблизительно 524 мл. Если у пациента низкая масса тела (<50 кг для взрослых или <55 кг для подростков), объем взятой крови будет уменьшен, чтобы оставаться в пределах рекомендаций NIH, составляющих 10,5 мл/кг/8н (для взрослых) и 9,5 мл/кг/8н (для детей). Последняя доза исследуемого лекарства будет введена вечером дня 5.

Схема модификаций дозы, основанная на руководстве, описанном выше, показана на фиг.5.

День 6 (выписка). После взятия образцов крови на РК/PD утром дня 6 все субъекты возобновят свои предыдущие обычные режим лечения. В течение дня 6 уровень сСа будет контролироваться в течение всего дня. Этот период может быть продлен, если перед выпиской необходим дополнительный мониторинг или лечение (например, для стабилизации кальция).

Амбулаторное тестирование, проведенное в период 1 в день 7-8 (~ 24-48 часов после ожидаемой выписки из клинического центра NIH), в идеале должно проводиться в СС NIH. Если это неудобно, с разрешения субъекта, контактная информация для субъекта будет предоставлена медицинской службе по контракту со спонсором, чтобы назначить взаимоприемлемое время для взятия образцов на дому. Собранные образцы крови будут оценены на концентрации в крови CLTX-305, а также кальция, магния, фосфата, 1,25-(ОН)<sub>2</sub>-витамина D и ПТГ. Это позволит как оценить гомеостаз кальция, так и получить последний образец для РК, в то время как концентрации CLTX-305 вымываются после периода 1. Учитывая, что период полувыведения CLTX-305 в стационарном состоянии составляет ~ 10-14 часов, образец для РК будет представлять временной промежуток между 40-70 часами после последней дозы CLTX-305 (вводимой вечером дня 5). Телефонный контакт будет проведен в день 9-11 или сразу после доступности результатов анализа кальция для обсуждения с сотрудниками места проведения исследования.

Для того, чтобы охарактеризовать как кальциемический статус до исследования, так и изменения, связанные с экспериментальными вмешательствами, протокол будет основываться на частом измерении концентраций кальция в крови с поправкой по альбумину. Анализы будут проводиться в соответствии со спецификациями лаборатории клинического центра NIH, Бетесда, MD. Основной показатель нормального или ненормального уровня кальция в крови будет основан на поправке по альбумину сыворотки или плазмы в соответствии с формулой скорректированный кальций (сСа) = измеренный общий кальций (мг/дл) + 0,8(4 – альбумин (г/дл)), или измеренный общий кальций (ммоль/л) + 0,2(4 – альбумин (г/дл)), учитывая, что общий кальций, указанный в единицах СИ (ммоль/л), может быть переведен в стандартные единицы (мг/дл) путем умножения на 4. Учитывая, что ожидается, что у включенных в исследование субъектов

будут как нормальные, так и стабильные уровни альбумина, показатели общего кальция и сСа, вероятно, будут схожими со временем на протяжении всего настоящего исследования. Анализы на ионизированный кальций также будут доступны в месте проведения исследований в клиническом центре НИИ и могут быть измерены или в случае тяжелой гипокальциемии, или при каких-либо сомнениях в точности измерения сСа. Забор ионизированного кальция будет осуществляться по усмотрению экспертов-исследователей на основе клинического сценария в каждом конкретном случае.

### **7.1.2. Период 2 (дозирование VID) – когорты 1 и 2**

В когорте 1 за 10-14 дней до поступления в НИИ СС субъекты будут подвергаться амбулаторному лабораторному тестированию на химию крови и мочи. Для субъектов из когорты 2, чей скрининговый визит составляет >21 дня до начала приема исследуемого лекарства, амбулаторное лабораторное тестирование будет выполняться за 10-14 дней до поступления на биохимический анализ крови и мочи. Результаты будут рассматриваться исследователями НИИ.

Все субъекты будут проинструктированы прекратить прием кальцитриола в день -1 – день поступления, но продолжить прием пероральных добавок кальция.

День -1 (госпитализация). Подходящие субъекты будут госпитализированы в клинический центр НИИ за день до дозирования.

**Когорта 1** – субъекты из когорты 1, которые завершают период 1, должны быть внесены в график возвращения в период 2 через по меньшей 8-12 недель (для восстановления объема крови и уровней гематокрита). Дозирование VID будет подбираться индивидуально на основе предыдущих ответов каждого субъекта на CLTX-305 во время периода 1.

Первые 7 субъектов, которые завершили период 2 CLTX-305-201 и вступили в период 3, имеют широкий диапазон требований к дозе CLTX-305 от 10 мг один раз в день до 180 мг VID, что указывает на то, что дозирование CLTX-305 (энкалерета) является высоко индивидуальным. В результате все оставшиеся субъекты в периоде 2 будут получать начальную дозу CLTX-305 90 мг VID по меньшей мере для 3-4 доз для оценки безопасности, переносимости и способности модулировать уровни сСа. Доза CLTX-305 будет увеличиваться или уменьшаться по мере необходимости для поддержания уровней сСа ниже 10 мг/дл и уровней фосфора в крови выше нижнего предела нормы. Дозирование будет регулироваться с шагом 10, 30 или 60 мг на основании доступной концентрации CLTX-305 (энкалерет) в таблетках. В день 5 будет выполняться тест с частым взятием образцов с дополнительным серийным взятием образцов крови и мочи для оценки 24-часовых профилей PK/PD.

Если DL1 недостаточен для повышения или поддержания сСа в нормальном референтном диапазоне в течение 48 часов, то доза будет увеличена до уровня дозы 2 (DL2) BID в дни 3, 4 и 5, включая день частого взятия образцов (день 5) с дополнительным серийным взятием образцов крови и мочи для оценки 24-часовых профилей PK/PD. Подробности о временных точках PK/PD во время частого отбора образцов в день 5 описаны в таблице 6А-таблице 6С. Общий объем крови, взятой во время периода 2 у каждого субъекта, составит приблизительно 458 мл. Если у пациента низкая масса тела (<43 кг у взрослых или <48 кг у подростков), объем взятой крови будет уменьшен, чтобы оставаться в пределах рекомендаций NIH – 10,5 мл/кг/8н (для взрослых) и 9,5 мл/кг/8н (для детей). Если в какой-либо момент доза CLTX-305 ассоциируется с гиперкальциемией (сСа > 10 мг/дл), тогда дозу следует снизить до более низкого уровня.

Пример титрования дозы, основанного на таких простых правилах, показан на фиг.6.

**Когорта 2** – когорта 2 начнет период 2 после того, как когорта 1 завершит период 1 и проанализируют PD ответы на дозы. Субъекты будут получать начальную дозу CLTX-305 90 мг BID, по меньшей мере, для 3-4 доз для оценки безопасности, переносимости и способности модулировать уровни сСа. Доза CLTX-305 (энкалерета) будет увеличиваться или уменьшаться по мере необходимости для поддержания уровней сСа ниже 10 мг/дл и уровней фосфора в крови выше нижнего предела нормы. Дозирование будет регулироваться с шагом 10, 30 или 60 мг на основании доступной концентрации CLTX-305 (энкалерета) в таблетках.

Субъекты примут последнюю дозу исследуемого лекарства вечером в день 5. После заключительного серийного взятия образцов крови для PK/PD утром в день 6 все субъекты, завершающие период 2, будут иметь право на участие в периоде 3 и получение CLTX-305 в той же дозе BID (или ниже) в амбулаторных условиях. Субъекты, вступающие в период 3, будут выписаны из клинического центра NIH на дозе, определенной исследователями как эффективная и переносимая для каждого индивидуума в течение периода 2.

Если субъект не участвует в периоде 3, он возобновит свой предыдущий обычный режим амбулаторного лечения в день 6 перед выпиской.

Для того, чтобы охарактеризовать как кальциемический статус до исследования, так и изменения, связанные с экспериментальными вмешательствами, протокол будет основываться на частом измерении концентрации кальция в крови с поправкой по альбумину. Анализы будут проводиться в соответствии со спецификациями лаборатории клинического центра NIH, Бетесда, MD. Основной показатель нормальных или

ненормальных уровней кальция в крови будет основан на поправке по альбумину сыворотки или плазмы в соответствии с формулой: скорректированный кальций (сСа) = измеренный общий кальций (мг/дл) + 0,8 (4 – альбумин (г/дл)), или измеренный общий кальций (ммоль/л) + 0,2(4 – альбумин (г/дл)), - учитывая, что общий кальций, указанный в единицах СИ (ммоль/л), может быть переведен в стандартные единицы (мг/дл) путем умножения на 4. Учитывая, что ожидается, что у включенных в исследование субъектов будут как нормальные, так и стабильные уровни альбумина, показатели общего кальция и сСа, вероятно, будут схожими со временем на протяжении всего этого исследования. Анализы на ионизированный кальций также будут доступны на месте проведения исследований в клиническом центре НИИ и могут быть измерены или в случае тяжелой гипокальциемии, или при каких-либо сомнениях в точности измерения сСа. Забор ионизированного кальция будет осуществляться по усмотрению экспертов-исследователей на основе клинического сценария в каждом конкретном случае.

### **7.1.3. Период 3 (когорта 1 и когорта 2) – амбулаторное дозирование**

Период 3 будет включать фазу титрования приблизительно в 12 недель и поддерживающую фазу приблизительно в 12 недель для общего амбулаторного воздействия CLTX-305 приблизительно в 24 недели. В период 3 начальная амбулаторная доза CLTX-305 будет основана на результатах стационарных периодов 1 и 2. Исследователи НИИ проведут амбулаторное титрование с целью оптимизации дозы CLTX-305 без кальцитриола, таргетинга нормальных концентраций сСа и фосфора с минимизацией в то же время потребности в кальциевых добавках, избегания симптомов гипо- или гиперкальциемии, и минимизацией степени гиперкальциурии. Если уровни сСа в крови составляют > 10,5 мг/дл, исследователи НИИ могут рассмотреть удержание дозы CLTX-305 (энкалерета) и возобновление CLTX-305 (энкалерета) в более низкой дозе после того, как сСа в крови снизится до < 10 мг/дл. Пероральные добавки кальция можно использовать при необходимости на пике минимального приема внутрь по меньшей мере 1000 мг в день.

Визиты для исследования включают визиты в стационар НИИ каждые 8 недель для оценок РК/PD, оценки безопасности и регистрации АЕ и сопутствующих лекарств. С субъектами будут контактировать по телефону в соответствии с протоколом через определенные промежутки времени во время титрования и поддержания дозы для рассмотрения результатов амбулаторных лабораторных анализов крови и мочи, для подтверждения адекватности текущего режима по исследуемым лекарствам (включая добавки), справки о симптомах гипо/гиперкальциемии и оценке АЕ. Общий объем крови, собранной за 24 недели во время периода 3 у каждого субъекта, составит приблизительно

540 мл.

#### **7.1.4 Последующее наблюдение и досрочное прекращение**

Субъекты получают последующий вызов через  $30 \pm 7$  дней после последней дозы исследуемого лекарства для оценки АЕ.

Если субъекты прекращают участие в исследовании или их досрочно исключают из исследования, они должны иметь все оценки безопасности для досрочного прекращения (ЕТ), перечисленные в графике действий, как описано в примере 1, 1.2.

Когда субъект прекращает прием исследуемых лекарств или отказывается от него, он возвратится к своему прежнему амбулаторному режиму перорального приема кальция и активного витамина D, направленному на лежащую в основе АДН1 и поддержание концентраций сСа в крови, так как они возвращаются к своим предыдущим поставщикам клинической помощи. Субъектов будут инструктировать для прохождения амбулаторного лабораторного тестирования на кальций у них в крови в течение 1-3 дней после прекращения приема исследуемых лекарств, и получения и отправления этих результатов исследователям НИИ для рассмотрения. Исследователь должен связаться с субъектом, чтобы рассмотреть результаты по кальцию в крови и дать рекомендации по оптимизации его амбулаторного клинического ведения.

### **7.2 Оценка эффективности**

#### **7.2.1 Взятие образцов крови для фармакокинетики и фармакодинамики**

Все образцы крови для РК будут анализироваться ПИО по контракту со спонсором. Все образцы крови для PD будут обрабатываться лабораторией НИИ. Подробности об обработке образцов и обращении с ними приводятся в Руководстве по процедурам исследования. Сроки сбора таких образцов подробно указаны в графике действий в примере 1, 1.2.

Ключевой оценкой эффективности являются концентрации сСа с течением времени.

Перечень анализов крови и мочи на РК/PD и безопасность приводится в форме таблицы в разделе 7.4.3.

#### **7.2.2 Временной интервал и 24-часовая моча**

Сроки сбора таких образцов подробно указаны в графике действий в таблице 1, таблице 2, таблице 3, таблице 4А-таблице 4С и таблице 6А-таблице 6С примера 1.

#### **7.2.3 Образцы для генетического/геномного анализа**

Для субъектов с незадокументированной активирующей мутацией в *CASR* или с родственником с поражением первой степени (с соответствующей документацией, собранной и подшитой в папку по исследованию субъекта) диагноз АДН1 будет

подтверждаться генетическим тестированием при скрининге.

Если мутация *CASR* у субъекта не подтверждается при скрининге, будут взяты образцы крови для соматического анализа гена *CASR*.

Если патогенный вариант *CASR* не идентифицирован, субъекту может быть предложено дополнительное тестирование на другие генетические формы гипопаратиреоза.

Никакого дополнительного генетического тестирования в рамках настоящего протокола не требуется.

### **7.3 Безопасность и другие оценки**

#### Физикальные осмотры

В сроки, подробно указанные в графике мероприятий в примере 1, субъекты будут подвергаться полному физикальному обследованию (PE), которое должен завершить врач или надлежащим образом обученный медицинский работник. Любой аномальный результат физикального обследования, который считается клинически важным (т.е. связан с симптомами и/или требует медицинского вмешательства), будет зарегистрирован как АЕ.

#### Жизненно важные показатели

Жизненно важные показатели будут оцениваться в соответствии со временем и деталями, указанными в графике действий в таблице 1, таблице 2 и таблице 3 примера 1. Любые аномальные показатели жизнедеятельности, которые считаются клинически значимыми (т.е. связаны с симптомами и/или требуют медицинского вмешательства), будут регистрироваться как АЕ.

#### Клинические лабораторные определения

Образцы крови и мочи для клинических лабораторных анализов будут взяты в сроки, указанные в графике действий в примере 1. При скрининге образцы будут взяты в клиническом центре НИИ. Дополнительное тестирование в период скрининга может быть проведено в амбулаторной лаборатории рядом с субъектом. Все лабораторные тесты (PD и безопасность) в течение периодов 1 и 2 лечения будут проходить в клиническом центре НИИ.

Амбулаторное тестирование, проведенное в период 1 в день 7-8 (~ 24-48 часов после ожидаемой выписки из клинического центра НИИ), в идеале должно проводиться в СС НИИ. Если это неудобно, с разрешения субъекта контактная информация субъекта будет предоставлена медицинской службе по контракту со спонсором, чтобы назначить взаимоприемлемое время для взятия образцов на дому. Собранные образцы крови будут оцениваться на концентрации CLTX-305, а также кальция, магния, фосфата, 1,25-(ОН)<sub>2</sub>-

витамина D и ПТГ в крови. Это позволит оценить как гомеостаз кальция, так и конечный параметр РК, в то время как концентрации CLTX-305 вымываются после периода 1. Учитывая, что период полувыведения CLTX-305 в стационарном состоянии составляет ~ 10-14 часов, образец на РК будет представлять временную точку между 40-70 часами после последней дозы CLTX-305 (вводимой вечером на день 5). Телефонный контакт будет проводиться в день 9-11 или сразу после того, как результаты анализа кальция станут доступными для обсуждения с сотрудниками места проведения исследования.

Лабораторное тестирование во время амбулаторного периода 3 будет включать амбулаторное лабораторное взятие крови для анализов на кальций и связанных с кальцием анализов, включая лабораторные тесты на безопасность.

Исследователь оценит клиническую значимость величин вне пределов референтных диапазонов, предоставленных лабораторией.

Образцы будут собираться, обрабатываться и храниться в соответствии с инструкциями, приведенными в лабораторном руководстве.

Исследователь или квалифицированный помощник исследователя рассмотрит все лабораторные результаты на предмет клинической значимости. Любой лабораторный результат, который считается клинически значимым (т.е. связан с признаками и симптомами и/или требует медицинского вмешательства), будет зарегистрирован как АЕ.

#### Электрокардиограммы

Стандартная ЭКГ в 12 отведениях будет оцениваться в сроки, указанные в графике действий примера 1. ЭКГ будут выполнять в положении лежа на спине после 5-минутного отдыха. Исследователь или квалифицированный помощник исследователя рассмотрит все интерпретации ЭКГ и измерения продолжительности интервалов на предмет клинической значимости. Любая интерпретация ЭКГ, которая считается клинически значимой (т.е. связанной с симптомами и/или требует медицинского вмешательства), будет зарегистрирована как АЕ.

#### Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (DXA)

Денситометрия костей позвоночника, бедра, дистального отдела лучевой кости и всего тела будет выполняться с помощью DXA при скрининге в периоды 1 и 2, на 24-й неделе во время периода 3 в соответствии с графиком действий примера 1.

**Радиационное облучение.** Такое исследование включает воздействие радиации при одном сканировании с помощью DXA, выполняемого во время скринингового визита и на 24-й неделе во время периода 3. Такое облучение не является необходимым для оказания медицинской помощи и предназначено только для исследовательских целей. Количество радиации, которое получают участники такого исследования, значительно ниже



рекомендуемых доз, установленных комитетом по радиационной безопасности НИИ для детей (менее 500 мБэр в год) или взрослых (менее 5000 мБэр в год). Эффективная доза, которую участники получают от участия в этом исследовании, составляет менее двух мБэр. Настоящий протокол одобрен Комитетом по радиационной безопасности.

#### 7.4 Нежелательные явления и серьезные побочные явления

Обо всех нежелательных явлениях сообщается в соответствии с протоколом исследования.

##### 7.4.1 События, представляющие особый интерес

###### Гипокальциемия при АДН1

Основной целью лечения CLTX-305 субъектов с АДН1 является повышение уровней кальция в сыворотке. Гипокальциемия не является ожидаемым побочным эффектом лечения CLTX-305, но она является осложнением основного заболевания, от которого лечат. Таким образом, гипокальциемия может развиваться всякий раз, когда основное заболевание лечится неадекватно и может возникнуть из-за неадекватных или ошибочных доз конкретного эффективного лекарства.

Текущее исследование включает снижение дозы текущих поддерживающих лекарств или полное приостановление их применения (например, пероральных добавок кальция и кальцитриола) для облегчения подбора дозы с CLTX-305 и потенциального обеспечения клинического решения. При таких обстоятельствах существует риск того, что субъекты могут испытывать симптомы гипокальциемии до достижения эффективной дозы CLTX-305. Для того, чтобы снизить такой риск, в плане исследования особое внимание уделяется безопасности. Все изменения в пероральных поддерживающих лекарствах в сочетании с дозированием CLTX-305 будут проводиться с участниками по месту жительства в клиническом центре в течение первых двух периодов, с многократными ежедневными измерениями кальция в крови и тщательным наблюдением медицинских работников, имеющих опыт ухода за людьми с АДН1. Кроме таких мер предосторожности, при мониторинге и фиксации события, предполагающие или согласующиеся с гипокальциемией, будут рассматриваться как АЕ, представляющие особый интерес, как описано ниже.

###### Оценка концентраций кальция в крови

Для того, чтобы охарактеризовать как кальциемический статус до исследования, так и изменения, связанные с экспериментальными вмешательствами, протокол будет основываться на частом измерении концентрации кальция в крови с поправкой по альбумину. Анализы будут проводиться в соответствии со спецификациями лаборатории клинического центра НИИ, Бетесда, MD. Основной показатель нормальных или

ненормальных уровней кальция в крови будет основан на поправке по альбумину сыворотки или плазмы в соответствии с формулой: скорректированный кальций (сСа) = измеренный общий кальций (мг/дл) + 0,8(4 – альбумин (г/дл)), ИЛИ измеренный общий кальций (ммоль/л) + 0,2(4 – альбумин (г/дл)), учитывая, что общий кальций, указанный в единицах СИ (ммоль/л), может быть переведен в стандартные единицы (мг/дл) путем умножения на 4. Учитывая, что ожидается, что у включенных в исследование субъектов будут как нормальные, так и стабильные уровни альбумина, показатели общего кальция и сСа, вероятно, будут схожими со временем на протяжении всего исследования. Анализы на ионизированный кальций также будут доступны на месте проведения исследований в клиническом центре NIH и могут быть измерены или в случае тяжелой гипокальциемии, или при каких-либо сомнениях в точности измерения сСа. Забор ионизированного кальция будет осуществляться по усмотрению экспертов-исследователей на основе клинического сценария в каждом конкретном случае.

#### Нежелательные явления гипокальциемии: симптоматические и бессимптомные

Нежелательные явления, соответствующие гипокальциемии, будут классифицироваться или как симптоматические, или как бессимптомные и оцениваться по степени тяжести с учетом того, что существует целый спектр клинических проявлений. Симптоматическая гипокальциемия будет основана на выявлении симптомов, соответствующих гипокальциемии, таких как онемение/покалывание в руках, ногах или губах, мышечные крапи/спазмы/подергивания, другая слабость или головокружение и/или новая или усиливающаяся тревога, включая гнев или депрессию и нейрокогнитивные признаки спутанности сознания/галлюцинаций, сопровождающиеся лабораторными свидетельствами падения сСа. Соответствующие симптомы будут задокументированы, когда проверяют уровни кальция в крови для подтверждения кальциевого статуса. Форма отчета о клиническом случае (CRF) симптоматической гипокальциемии как АЕ, представляющем особый интерес, будет включать подробности о каждом гипокальциемическом событии, включая, но без ограничения, симптомы, сопутствующие концентрациям сСа, ускоряющие факторы, лечение, разрешение и действия, предпринятые в отношении исследуемых лекарств.

Бессимптомная гипокальциемия также будет включаться как АЕ, представляющее особый интерес, на основе определения порогового значения для сСа < 7 мг/дл. Так как уровни сСа часто измеряются в течение всего стационарного периода, результаты, заключающиеся в бессимптомно низких сСа, будут идентифицироваться во время рутинного мониторинга сСа.

#### Клиническая оценка и лечение гипокальциемии

Гипокальциемия по тяжести симптомов может колебаться от бессимптомной до угрожающей жизни. Соответствующее лечение и действия в отношении исследуемых лекарств и/или других вмешательств (например, срочный прием добавок кальция) будут в первую очередь основываться на клинической оценке тяжести и остроты. Ожидается, что случаи гипокальциемии в настоящем исследовании, если они возникнут, будут поддаваться лечению поддерживающей терапией.

У разных пациентов может быть разная чувствительность к низким уровням кальция, но одним из преимуществ проведения этого первоначального исследования для проверки безопасности и получения доказательств концепции в НИИ является то, что эксперты-исследователи обладают значительным опытом ведения таких пациентов, а также конкретными историческими знаниями о клиническом течении и ведении многих членов семей когорты, ожидаемой для исследования. Исследователи, выполняющие текущее исследование, имеют накопленный десятилетиями опыт ухода за такими пациентами в стационаре, включая лечение гипокальциемии, которая является следствием основного заболевания. Такой опыт включает опыт управления амбулаторными режимами приема внутрь кальция и кальцитриола для обеспечения функционирования, благополучия и качества жизни пациента на основе амбулаторного лабораторного мониторинга и оценки симптомов.

Соответствующие оценки могут включать последовательные измерения сСа, первоначальную и последующую ЭКГ в соответствии с клинической оценкой (например, брадикардией) и/или если сСа составляет  $< 7$  мг/дл.

Дифференцированные вмешательства в соответствии с экспертным заключением исследователей НИИ будут включать стандартные меры, такие как добавление перорального приема кальция и/или кальцитриола (см. ниже) в случае легких-умеренных явлений. В случае неразрешимой или усугубляющейся гипокальциемии с более острыми клиническими проявлениями, включая, например, углубление нейрокогнитивного дефицита, судороги, тетанию, гипотензию или сердечную дисфункцию, на месте будет предпринято соответствующее срочное вмешательство также в соответствии со стандартами медицинской помощи, включая внутривенное введение глюконата кальция, как описано ниже.

#### Добавление пероральных добавок кальция и/или кальцитриола

Так как на протяжении исследования все субъекты будут получать по меньшей мере 1000 мг элементарного кальция перорально в день, при необходимости может быть назначена дополнительная добавка кальция перорально в диапазоне 1000-2000 мг при тщательном наблюдении за сСа. Временные требования добавок кальция и/или 1-2 доз

кальцитриола (в дозах, основанных на ранее известной чувствительности каждого пациента, и дозировке амбулаторного кальцитриола, если она известна, например вероятно, в диапазоне 0,5-2 мкг), приводящих к стабилизации уровней кальция, не должны препятствовать увеличению дозы в соответствии с протоколом, особенно если оно требуется в дни 1 и 2 до того, как могут быть достигнуты эффективные дозы CLTX-305. Более тяжелая или длительная гипокальциемия, не реагирующая на пероральный прием добавок, может потребовать досрочного прекращения периода исследования по решению исследователя. Если уровни кальция нестабильны, и если признаки клинически значимой гипокальциемии препятствуют дальнейшему дозированию в период исследования, дозирование CLTX-305 будет прекращено, и субъекты смогут возобновить свой прежний амбулаторный режим перорального приема кальция и кальцитриола и будут выписаны при достижении стабильности с тщательным наблюдением. Такие субъекты могут иметь право вернуться либо для повторения периода исследования, либо на следующий период исследования в соответствии с протоколом, по усмотрению исследователя и спонсора.

#### Внутривенное добавление кальция

На случай тяжелой гипокальциемии клинический центр НИИ располагает средствами для проведения расширенного поддерживающего ухода, включая внутривенное вливание жидкости, дополнительный кислород, непрерывный мониторинг ЭКГ и, при необходимости, мониторинг ионизированного кальция у постели больного. По клиническим показаниям кальций можно вводить внутривенно.

#### **Пример 8. Фаза 2b, открытое исследование с диапазоном доз – рассмотрение в статике**

Все детали анализа будут предоставлены в форме плана статистического анализа (SAP).

#### Статистическая гипотеза

Все данные будут подвергаться описательному анализу без проверки гипотез.

#### Определение размера выборки

Размер выборки до 8 субъектов в период 1 (когорта 1) и до 8 дополнительных субъектов в период 2 (когорта 2) согласуется с обычными первыми исследованиями на людях с однократными и многократными возрастающими дозами (SAD и MAD), в которых обычно участвуют 8-10 субъектов на одну дозу, при этом увеличение основано на безопасности и переносимости.

Размер выборки для текущего исследования не основывается на статистической проверке формальной поддерживаемой гипотезы. Предлагаемое клиническое испытание

представляет собой повторное назначение CLTX-305 с использованием обширных данных о воздействии и безопасности из предыдущей программы по остеопорозу для проведения модифицированного исследования однократной и многократной возрастающей дозы в новой целевой популяции пациентов с АДН1. Однако в недавней публикации о другом экспериментальном кальцилитическом средстве NPSP795 (Reberts et. al., 2019) сообщается о предварительных данных о зависимости иПТГ от дозы у пациентов с АДН1 с размером выборки 5 субъектов. Авторы предположили, что несмотря на то, что известно, что испытываемые дозы значительно повышают иПТГ у субъектов без АДН1, для стимуляции ПТГ у субъектов с АДН1 потребовались бы большие дозы, достаточные для того, чтобы также наблюдалось повышение сСа. Текущий протокол разработан для изучения широкого потенциального диапазона доз на безопасность и переносимость, однако предлагаемый размер выборки приблизительно в 16 субъектов может быть достаточным для подтверждения окончательной концепции либо по иПТГ, либо сСа, либо по тому и другому, если будут достигнуты эффективные дозы.

#### Популяции для анализа

Популяция для тестирования безопасности: все субъекты, получившие по меньшей мере одну дозу исследуемого лекарства.

Популяция для определения РК: все субъекты, получившие по меньшей мере одну дозу исследуемого лекарства и у которых взято достаточное количество образцов на РК для возможности вычисления параметров РК для CLTX-305.

Популяция для определения PD: все субъекты с данными PD.

#### Статистический анализ

Все детали анализов будут представлены в форме плана статистического анализа (SAP).

#### Демографические данные и другие исходные характеристики

Демографические данные и другие исходные характеристики будут кратко обобщены по лечению.

#### Анализ безопасности

Параметры безопасности и переносимости будут кратко обобщены с использованием описательной статистики, где это уместно. Все данные о безопасности будут представлены в перечнях данных.

АЕ будут закодированы с использованием словаря MedDRA. Частота возникновения каждого АЕ, требующего лечения (TEAE), будет кратко обобщена по классу системного органа, предпочтительному сроку и назначению лечения. Несколько АЕ, отображенных одним и тем же предпочтительным термином, будут учитываться один

раз для субъекта. Сопутствующие лекарственные средства будут кодироваться с использованием словаря лекарственных средств ВОЗ под общим термином и анатомо-терапевтическим химическим кодом (АТС) и кратко обобщаться с помощью кода АТС, тривиального названия препарата согласно рекомендациям ВОЗ и метода лечения. Причины досрочного прекращения лечения будут кратко обобщены по назначению лечебной группы. Результаты лабораторных исследований безопасности, жизненно важные показатели и 12 отведений ЭКГ будут кратко обобщены в описательном виде и перечислены в соответствии с назначением лечения и визита. Величины и изменения от базового уровня в запланированные временные точки будут кратко обобщены. Будут перечислены лабораторные данные и кратко обобщены величины и изменения по сравнению с исходным уровнем при каждом визите. Будет предоставлен дополнительный перечень лабораторных отклонений, возникающих при лечении.

АЕ (классифицируемое предпочтительным термином), происходящее в течение периода лечения, будет считаться ТЕАЕ, если оно отсутствовало до первой дозы CLTX-305 или если оно присутствовало до первой дозы CLTX-305, но усилилось по тяжести во время периода лечения. Если перед введением первой дозы CLTX-305 зарегистрировано более 1 АЕ и они кодируются одним и тем же предпочтительным термином, АЕ с наибольшей тяжестью будет использоваться в качестве контрольного показателя для сравнения с АЕ, которые также кодированы этим предпочтительным термином и которые произошли во время периода. АЕ, которое происходит более чем через  $30 \pm 7$  дней после приема последней дозы CLTX-305, не будет учитываться как ТЕАЕ.

#### Фармакокинетический анализ

Параметры РК будут рассчитываться для каждого субъекта и кратко обобщаться по лечению. Только субъекты с достаточным количеством данных для расчета каждого параметра РК, будут включаться в сводку по каждой конечной точке РК.

#### Фармакодинамический анализ

Параметры PD будут рассчитываться для каждого субъекта и кратко обобщаться по лечению. В анализ будут включены только субъекты с достаточным количеством данных для расчета каждого параметра PD.

#### Промежуточный анализ

Благодаря дизайну открытого исследования и количественным лабораторным анализам, используемым для определения конечных точек РК и PD, как спонсор, так и исследователь НИИ смогут проводить совместные периодические обзоры данных на постоянной основе на протяжении всего исследования.

Рассмотрение безопасности, переносимости и влияния на иПТГ и сСа будет

проводиться в связи с ответами на однократные и многократные дозы (QD и BID) в период 1 до начала периода 2.

### Пример 9. Результаты исследования в период 1/когорта 1

В проходящую фазу 2b трехпериодного открытого исследования кальцилитического энкалерета (CLTX-305) с диапазоном доз исследованы шесть взрослых с АДН1, вызванной четырьмя различными активирующими вариантами *CASR*, в соответствии с протоколом примеров 1-8. Исследование периода 1, когорта 1, представлено на фиг.2. Прием добавок кальция, магния и кальцитриола прекращен в начале периода 1, и субъекты получали последовательно увеличивающиеся суточные дозы энкалерета в течение 3 дней (30 мг, 90 мг, 180 мг), затем 120 мг или 180 мг дважды в день в день 4 и 5, в то же время часто сдавая образцы крови и мочи.

Характеристики субъектов: исходные характеристики субъектов приводятся в таблице 9.

Таблица 9: Исходные характеристики субъектов

Характеристики	N = 6	Нормальный диапазон
Возраст, средний (диапазон)	40 (22-60)	
Мужчины, n (%)	3 (50%)	
Нефрокальциноз, n (%)	4 (67%)	
ЭКГ QTcB (мс)	452 ± 9	< 440
Скорректированный кальций (мг/дл)*	7,6 ± 0,6	8,4 – 10,2
Интактный ПТГ (пг/мл)*	3,4 ± 4,5	15 – 65
Фосфор (мг/дл)*	4,5 ± 0,7	2,5 – 4,5
Магний (мг/дл)*	1,6 ± 0,4	1,6 – 2,6
Кальций в 24-часовой моче (мг/24 часа)	436 ± 255	< 250 – 300
<b>Дополнительные дозы</b>		
Элементарный кальций (мг/сутки) [средн. (диапазон)]	2317 (800 – 4000)	
Кальцитриол (мкг/сутки) [средн. (диапазон)]	0,9 (0,5 – 2,0)	

ЭКГ QTcB = электрокардиограмма, Q-T-интервал скорректирован по частоте сердечных сокращений по формуле Bazett;

\*Измерения, проведенные до дозирования в день -1 (среднее ± SD); и варианты *CASR* (n): C131Y (2), P221L (2), A840V (1), E604K (1).

Фармакодинамика, фармакокинетика, эффективность и безопасность и переносимость

Шесть субъектов получали CLTX-305 в следующих дозах: день 1 – 30 мг (QD); день 2 – 90 мг (QD); день 3 – 180 мг (QD); день 4 – 180 мг (BID) и день 5 – 180 мг (BID), за исключением одного субъекта, получившего вторую дозу 120 мг в день 5.

Средний исходный уровень ПТГ составляет 3,4 ± 4,5 пг/мл (среднее ± SD; n1 10-65); при приеме энкалерета имеется быстрое, дозозависимое повышение ПТГ в течение 24

часов до среднего уровня в день 5 -  $64,8 \pm 49,6$  пг/мл. Кальций в крови с поправкой по альбумин (сСа) увеличивается за 24 ч. от исходного уровня  $7,6 \pm 0,6$  мг/дл (nl 8,4-10,2) до среднего значения в день 5 -  $9,0 \pm 0,5$  мг/дл. Фосфор снижается за 24 ч. от исходного уровня  $4,5 \pm 0,7$  мг/дл (nl 2,3-4,7) до среднего значения в день 5 -  $2,9 \pm 0,5$  мг/дл. Магний за 24 ч. увеличивается от исходного уровня  $1,6 \pm 0,4$  мг/дл (nl 1,6-2,6) до среднего значения в день 5 -  $2,0 \pm 0,5$  мг/дл. Кальций, фосфор и магний в крови у субъектов с АДН1 к дням 4 и 5 в основном сохраняются в нормальном диапазоне. Кальций в двадцатичетырехчасовой моче был повышен на скрининговом визите, пока субъекты находились на обычной терапии ( $436 \pm 255$  мг/сут, nl < 250-300), и снижался при увеличении доз энкалерета до  $63 \pm 127$  мг/сут в день 5. Экскреция кальция с мочой становится нормальной у 3 субъектов и не обнаруживается у 3 субъектов во время приема энкалерета. Энкалерет хорошо переносится, о серьезных побочных явлениях не сообщается, как видно из таблицы 10.

Таблица 10. Сводка нежелательных явлений (АЕ), n (%)

Субъекты с серьезными АЕ	0 (0%)
Субъекты с АЕ	5 (83%)
Неострые	5 (83%)
Умеренные	0 (0%)
Серьезные	0 (0%)
Число АЕ	9
Неострые	9 (100%)
Умеренные	0 (0%)
Серьезные	0 (0%)

Как видно на фиг. 7А-7D, минеральный гомеостаз нормализуется во время периода 1 исследования [среднее  $\pm$  SD]. На фиг.7А показаны уровни кальция в крови (мг/дл); на фиг.7В показаны уровни интактного ПТГ (пг/мл); на фиг.7С показаны уровни фосфора (мг/дл); и на фиг.7D показывает уровень кальция в 24-часовой моче (мг/24 ч.).

Как видно на фиг.8, фармакокинетический профиль CLTX-305 демонстрирует пропорциональное дозе увеличение концентрации в плазме во время периода 1 исследования [среднее  $\pm$  SD].

Уровни минеральных веществ в крови после 5-дневного дозирования CLTX-305 для отдельного субъекта и в среднем показаны на фиг. 9А-9D. На фиг.А показаны уровни кальция в крови (мг/дл); на фиг.В показаны уровни интактного ПТГ (пг/мл); на фиг.9С показаны уровни фосфора в крови (мг/дл); а на фиг.9D показан уровень кальция в 24-часовой моче за (мг/сут). († указывает, что показаны величины дня 4, в то время как величины дня 5 были недоступны. \* показывает, что величины ниже предела количественного определения анализа были нанесены на график как «0».)



**Вывод.** Энкалерет (CLTX-305) хорошо переносится, когда вводится в возрастающих пероральных дозах однократно или два раза в день в течение 5 дней, при этом не сообщается о серьезных неблагоприятных явлениях. Последовательные изменения показателей минеральных веществ крови и мочи от исходного уровня дают предварительные данные, подтверждающие концепцию, что CLTX-305 может быть эффективным средством для лечения АДН1. Кальций, ПТГ и фосфат в крови в целом нормализуются и сохраняются в нормальном диапазоне ко дню 5. Экскреция кальция с мочой становится нормальной или неопределяемой у всех субъектов во время приема CLTX-305 и эукальцемиической.

### Пример 10: Результаты исследования в период 2/когорта 2

Исследованы еще семь субъектов с АДН1, как описано в предыдущих примерах. В таблице 11 обобщены исходные характеристики таких субъектов.

Таблица 11: Исходные характеристики субъектов

Характеристики	N = 13	Нормальный диапазон
Возраст, средний (диапазон)	39 (22-60)	
Женщины, n (%)	8 (62%)	
Нефрокальциноз, n (%)	10 (77%)	
ЭКГ QTcB (мс)	452 ± 16	< 440
Кальций, скорректированный по альбумину (мг/дл)*	8,0 ± 0,7	8,4 – 10,2
Интактный ПТГ (пг/мл)*	2,8 ± 3,4	15 – 65
Фосфат (мг/дл)*	5,1 ± 1,1	2,3 – 4,7
Магний (мг/дл)*	1,8 ± 0,1	1,6 – 2,6
Кальций в 24-часовой моче (мг/24 часа)	425 ± 253	< 250 – 300
<b>Добавленные дозы</b>		
Элементарный кальций (мг/сутки) [среднее (диапазон)]	2628 (750 – 4800)	
Кальцитриол (мкг/сутки) [среднее (диапазон)]	0,8 (0,2 – 2,0)	

ЭКГ QTcB = электрокардиограмма, Q-T-интервал скорректирован по частоте сердечных сокращений по формуле Bazett;

\* Измерения, проведенные до дозирования в день 1 (среднее ± SD) в период 1 или период 2; и

варианты CASR (n): C131Y (2), P221L (2), E604K (1), A840V (3), F788C (1), T151M (1), Q245R (1), I692F (1), E228K (1).

На фиг. 10А и 10В показан итог дозирования в периоды 1 и 2 исследования. Как видно на фиг.10В, период 2 также включал титрование индивидуализированных доз.

Как видно из таблицы 12, энкалерет хорошо переносился в период 2 без сообщений о серьезных побочных явлениях.

Таблица 12. Сводка нежелательных явлений (АЕ), n (%), за период 2 (n=13)

Субъекты с серьезными АЕ	0 (0%)
Субъекты с АЕ	10 (77%)
Неострые	10 (77%)
Умеренные	0 (0%)
Серьезные	0 (0%)
Число АЕ	12
Неострые	12 (100%)
Умеренные	0 (0%)
Серьезные	0 (0%)

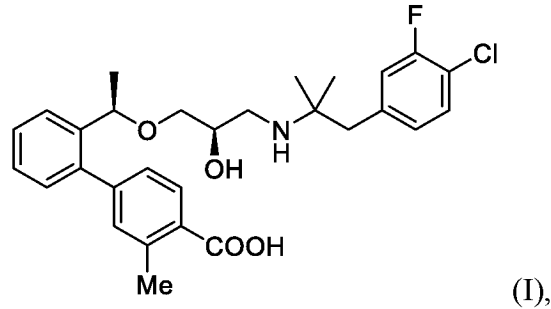
Уровни минеральных веществ в крови после 5-дневного дозирования CLTX-305 в период 2 соответствуют показателям, показанным на фиг. 9А-9D.

Вывод. У 13 участников энкалерет нормализует среднее скорректированное содержание кальция в крови и 24-часовую экскрецию кальция с мочой во время периодов 1 и 2. Средний ПТГ увеличивается, а фосфат снижается до нормального диапазона во время периодов 1 и 2. По сравнению с периодом 1 индивидуальное дозирование BID в период 2 приводит к снижению средней дозы в день 5. Энкалерет хорошо переносился при однократном или двукратном введении в течение 5 дней без сообщений серьезных нежелательных явлениях. Последовательное улучшение минерального гомеостаза позволяет предположить, что энкалерет может быть эффективным средством для лечения АДН1. Амбулаторная оценка энкалерета в этой фазе 2b исследования продолжается.

Хотя вышеупомянутое изобретение описано довольно подробно для иллюстрации и примера с целью ясности понимания, специалист в данной области техники поймет, что определенные изменения и модификации могут быть осуществлены в объеме прилагаемой формулы изобретения. Кроме того, каждая ссылка, представленная в настоящем описании, полностью включена в настоящее описание в той же степени, как если бы каждая ссылка была включена посредством ссылки по отдельности. Если существует конфликт между настоящей заявкой и ссылкой, приведенной в настоящем описании, настоящая заявка должна учитываться в первую очередь.

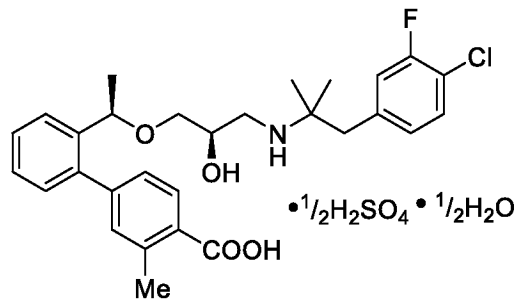
### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения аутосомно-доминантной гипокальциемии 1 типа (ADH1), включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения, представленного формулой (I)



или его сольвата, гидрата, фармацевтически приемлемой соли или их комбинации, причем терапевтически эффективное количество соединения или сольвата, гидрата, фармацевтически приемлемой соли или их комбинации увеличивает концентрацию кальция в крови (сСа) до диапазона от примерно 7,5 миллиграммов на децилитр (мг/дл) до примерно 10,5 мг/дл.

2. Способ по п.1, причем соединение находится в форме полугидрата гемисульфатной соли как CLTX-305, представленный формулой



3. Способ по пп. 1 или 2, причем субъект имеет гипокальциемию, гипопаратиреоз, гиперкальциурию, гипофосфатемию и/или гипомагниемию.

4. Способ по любому из пп. 1-3, причем у субъекта имеется активирующая мутация гена кальций-чувствительного рецептора (*CASR*).

5. Способ по любому из пп. 1-4, причем у субъекта имеется 25-гидроксид-витамин D в крови на уровне по меньшей мере примерно 25 нанограммов на миллилитр (нг/мл).

6. Способ по любому из пп. 1-5, причем субъекта не лечили кальцитриолом.

7. Способ по любому из пп. 1-6, причем субъект получает ежедневно для приема внутрь по меньшей мере примерно 1000 мг кальция с пищей и/или добавкой.

8. Способ по любому из пп. 1-7, причем терапевтически эффективное количество представляет собой общую суточную дозу от примерно 10 мг до примерно 1800 мг, от

примерно 10 мг до примерно 1200 мг, от примерно 10 мг до примерно 900 мг, от примерно 10 мг до примерно 600 мг или от примерно 10 мг до примерно 360 мг CLTX-305.

9. Способ по п.8, причем терапевтически эффективное количество представляет собой общую суточную дозу в примерно 10 мг, 20 мг, 30 мг, 40 мг, 60 мг, 80 мг, 120 мг, 140 мг, 180 мг, 300 мг, 360 мг, 480 мг или 720 мг CLTX-305.

10. Способ по любому из пп. 1-9, причем соединение формулы (I) или CLTX-305 вводят перорально.

11. Способ по любому из пп. 1-10, причем соединение формулы (I) или CLTX-305 вводят один раз, два раза, три раза или четыре раза в сутки.

12. Способ по п.11, причем соединение формулы (I) или CLTX-305 вводят дважды в сутки.

13. Способ по любому из пп. 1-12, причем терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) или CLTX-305 повышает концентрацию кальция в крови (сСа) по меньшей мере примерно на 1 мг/дл в течение интервала дозирования.

14. Способ по любому из пп. 1-13, причем терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) или CLTX-305 повышает содержание интактного паратиреоидного гормона (иПТГ) в крови до пикового уровня от примерно 150 пикограммов на миллилитр (пг/мл) до примерно 300 пг/мл.

15. Способ по любому из пп. 1-14, причем терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) или CLTX-305 повышает содержание интактного паратиреоидного гормона (иПТГ) в крови до повышенного по меньшей мере примерно до 50 пг/мл уровня.

16. Способ по п.15, причем иПТГ поддерживают на повышенном уровне в по меньшей мере примерно 50 пг/мл в течение периода 1-12 часов.

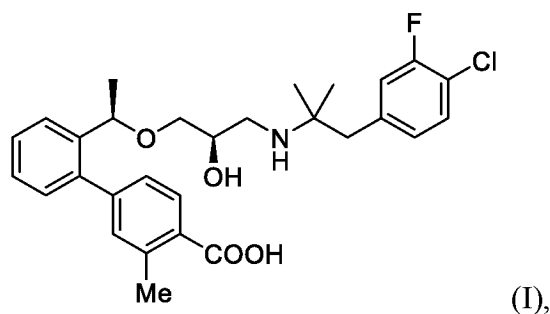
17. Способ по п.16, причем иПТГ поддерживают на повышенном уровне в по меньшей мере примерно 50 пг/мл в течение периода примерно 12 часов.

18. Способ по любому из пп. 1-17, причем у субъекта также оценивают уровень магния (Mg), фосфата (P), натрия (Na), калия (K), креатинина (Cr), цАМФ и/или цитрата в моче и/или величину pH мочи.

19. Способ по любому из пп. 1-18, причем терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) или CLTX-305 поддерживает концентрацию кальция в крови (сСа) в диапазоне от примерно 7,5 мг/дл до примерно 10,5 мг/дл в течении периода по меньшей мере 12 недель по существу без регулирования суточной дозы.

20. Способ по любому из пп. 1-19, также включающий введение пероральной добавки кальция в дополнение к ежедневному потреблению кальция.

21. Способ лечения аутосомно-доминантной гипокальциемии типа 1 (ADH1), включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединения, представленного формулой (I)



или его сольвата, гидрата, фармацевтически приемлемой соли или их комбинации согласно одному или нескольким режимам дозирования, включая первый режим дозирования, второй режим дозирования и/или третий режим дозирования,

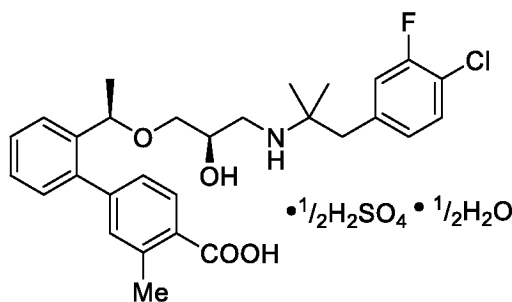
причем

1) первый режим дозирования включает введение первого терапевтически эффективного количества соединения или сольвата, гидрата, фармацевтически приемлемой соли или их комбинации, причем первое терапевтически эффективное количество увеличивает концентрацию кальция в крови (сСа) до максимальной сСа в примерно 10,5 миллиграммов на децилитр (мг/дл);

2) второй режим дозирования включает введение второго терапевтически эффективного количества соединения или сольвата, гидрата, фармацевтически приемлемой соли или их комбинации, причем второе терапевтически эффективное количество титрует концентрацию кальция в крови (сСа) до диапазона от примерно 7,5 мг/дл до примерно 10,5 мг/дл; и

3) третий режим дозирования включает введение третьего терапевтически эффективного количества соединения или сольвата, гидрата, фармацевтически приемлемой соли или их комбинации, причем третье терапевтически эффективное количество поддерживает концентрацию кальция в крови (сСа) в диапазоне от примерно 7,5 мг/дл до примерно 10,5 мг/дл в течение периода по меньшей мере 12 недель.

22. Способ по п.21, причем соединение формулы (I) находится в форме полугидрата гемисульфатной соли как CLTX-305, представленный формулой



23. Способ по пп. 21 или 22, причем соединение формулы (I) или CLTX-305 вводят перорально.

24. Способ по любому из пп. 21-23, причем субъект имеет гипокальциемию, гипопаратиреоз, гиперкальциурию, гипофосфатемию и/или гипомагниемию.

25. Способ по любому из пп. 21-24, причем у субъекта имеется активирующая мутация гена кальций-чувствительного рецептора (*CASR*).

26. Способ по любому из пп. 21-25, причем у пациента имеется 25-гидроксивитамин D в крови на уровне по меньшей мере примерно 25 нанogramмов на миллилитр (нг/мл).

27. Способ по любому из пп. 21-26, причем пациента не лечили кальцитриолом.

28. Способ по любому из пп. 21-27, причем субъект получает ежедневно для приема внутрь по меньшей мере примерно 1000 мг кальция или с пищей или с добавкой.

29. Способ любому из пп. 21-28, причем первый режим дозирования включает общую суточную дозу по меньшей мере в примерно 10 мг, 20 мг, 30 мг, 40 мг, 60 мг, 80 мг, 90 мг, 120 мг, 140 мг, 180 мг, 300 мг или 360 мг CLTX-305.

30. Способ по п.29, причем первый режим дозирования включает начальную суточную дозу в примерно 30 мг CLTX-305.

31. Способ по любому из пп. 21-30, причем первый режим дозирования включает введение CLTX-305 с частотой ежедневного дозирования 1-4 раза в сутки.

32. Способ по п.31, причем первый режим дозирования включает введение CLTX-305 однократно в первые три дня и дважды в день в течение двух дней.

33. Способ по любому из пп. 21-32, причем первый режим дозирования включает  
a1) увеличение общей суточной дозы, когда концентрация кальция в крови (сСа) меньше максимальной сСа, равной примерно 10,5 мг/дл;

b1) уменьшение общей суточной дозы, когда концентрация кальция в крови (сСа) достигает максимальной сСа; и/или

c1) увеличение частоты ежедневного дозирования, сохраняя в то же время общую суточную дозу, когда концентрация кальция в крови (сСа) достигает максимальной сСа.

34. Способ по п.33, причем концентрацию кальция в крови (сСа) определяют после каждой одной или нескольких однократных суточных доз и одной или нескольких двукратных суточных доз.

35. Способ по п.34, причем общую суточную дозу повышают от примерно 30 мг до примерно 60 мг, от примерно 30 мг до примерно 90 мг, от примерно 10 мг до примерно 20 мг, от примерно 20 мг до примерно 40 мг, от примерно 60 мг до примерно 90 мг, от примерно 60 мг до примерно 120 мг, от примерно 90 мг до примерно 120 мг, от примерно 60 мг до примерно 180 мг или от примерно 180 мг до примерно 360 мг CLTX-305.

36. Способ по п.34, причем общую суточную дозу уменьшают от примерно 30 мг до примерно 10 мг, от примерно 40 мг до примерно 20 мг, от примерно 60 мг до примерно 30 мг, от примерно 90 мг до примерно 60 мг, от примерно 90 мг до примерно 30 мг, от примерно 120 мг примерно до 90 мг, от примерно 120 мг до примерно 60 мг, от примерно 180 мг до примерно 120 мг, от примерно 180 мг до примерно 90 мг, от примерно 180 мг до примерно 60 мг или от примерно 360 мг до примерно 180 мг CLTX-305.

37. Способ по п.34, причем ежедневную частоту дозирования увеличивают от одного до двух раз в день, сохраняя в то же время общую суточную дозу в примерно 30 мг, 60 мг, 90 мг или 180 мг CLTX-305.

38. Способ по любому из пп. 21-37, причем первый режим дозирования включает

i) выбор наименьшей дозы среди одной или нескольких однократных суточных доз и введение наименьшей дозы дважды в день, при условии, что одна или несколько однократных суточных доз соответствуют критериям, выбранным из группы, включающей

i-1) повышается концентрация кальция в крови (сСа) по меньшей мере примерно на 1 мг/дл в течение интервала дозирования;

i-2) поддерживается концентрация кальция в крови (сСа) в диапазоне от примерно 7,5 до примерно 10,5 мг/дл;

i-3) повышается интактный паратиреоидный гормон (иПТГ) в крови до пикового уровня, равного примерно 150 – 300 пг/мл; и

i-4) повышается интактный паратиреоидный гормон (иПТГ) в крови до повышенного уровня, равного по меньшей мере примерно 50 пг/мл, и поддерживается в течение периода в примерно 12 часов,

или

ii) выбор наивысшей дозы из одной или нескольких однократных суточных доз и введение наивысшей дозы дважды в день, при условии, что одна или несколько однократных суточных доз не соответствуют ни одному из критериев i-1)-i-4); и

наивысшая дозировка переносится субъектом.

39. Способ по любому из пп. 21-38, причем второй режим дозирования включает общую суточную дозу по меньшей мере в примерно 10 мг, 20 мг, 40 мг, 60 мг, 80 мг, 120 мг, 140 мг, 180 мг, 300 мг, 360 мг, 480 мг или 720 мг CLTX-305.

40. Способ по п.39, причем второй режим дозирования включает начальную общую суточную дозу в примерно 10 мг, 20 мг, 30 мг, 60 мг, 80 мг, 90 мг, 120 мг, 140 мг, 180 мг, 300 мг, 360 мг, 480 мг или 720 мг CLTX-305.

41. Способ по любому из пп. 21-40, причем второй режим дозирования включает введение CLTX-305 с частотой ежедневного дозирования 2-4 раза в день.

42. Способ по п.41, причем второй режим дозирования включает введение CLTX-305 дважды в день в течение пяти дней.

43. Способ по любому из пп. 21-42, причем второй режим дозирования включает

a2) поддержание общей суточной дозы, когда концентрация кальция в крови (сСа) поддерживается в диапазоне от примерно 7,5 до примерно 10,5 мг/дл;

b2) повышение общей суточной дозы, когда концентрация кальция в крови (сСа) составляет менее примерно 7,5 мг/дл; и/или

c2) уменьшение общей суточной дозы, когда концентрация кальция в крови (сСа) превышает примерно 10,5 мг/дл.

44. Способ по п.43, причем концентрацию кальция в крови (сСа) определяют после первого режима дозирования или после первых двух дней второго режима дозирования.

45. Способ по п.44, причем общую суточную дозу повышают от примерно 20 мг до примерно 40 мг, от примерно 40 мг до примерно 60 мг, от примерно 60 мг до примерно 120 мг, от примерно 120 мг до примерно 180 мг, от примерно 180 мг до примерно 360 мг, от примерно 360 мг до примерно 480 мг или от примерно 480 мг до примерно 720 мг CLTX-305.

46. Способ по п.44, причем общую суточную дозу снижают от примерно 40 мг до примерно 20 мг, от примерно 60 мг до примерно 40 мг, от примерно 120 мг до примерно 60 мг, от примерно 180 мг до примерно 120 мг, от примерно 360 мг до примерно 180 мг или от примерно 480 мг до примерно 360 мг CLTX-305.

47. Способ по любому из пп. 21-46, причем третий режим дозирования включает общую суточную дозу по меньшей мере в примерно 10 мг, 20 мг, 40 мг, 60 мг, 80 мг, 120 мг, 140 мг, 180 мг, 300 мг, 360 мг, 480 мг или 720 мг CLTX-305.

48. Способ по п.47, причем третий режим дозирования включает начальную общую суточную дозу в примерно 10 мг, 20 мг, 40 мг, 60 мг, 80 мг, 120 мг, 140 мг, 180 мг, 300 мг, 360 мг, 480 мг или 720 мг CLTX-305.



49. Способ по любому из пп. 21-48, причем третий режим дозирования включает введение CLTX-305 с ежедневной частотой дозирования 2-4 раза в день.

50. Способ по п.49, причем третий режим дозирования включает введение CLTX-305 дважды в день в течение по меньшей мере 24 недель.

51. Способ по любому из пп. 21-50, причем третий режим дозирования включает титрование общей суточной дозы, поддерживая в то же время концентрацию кальция в крови (сСа) в диапазоне от примерно 7,5 мг/дл до примерно 10,5 мг/дл.

52. Способ по п.51, причем третий режим дозирования включает

a3) поддержание общей суточной дозы, когда концентрацию кальция в крови (сСа) поддерживают в диапазоне от примерно 7,5 мг/дл до примерно 10,5 мг/дл;

b3) повышение общей суточной дозы, когда концентрация кальция в крови (сСа) составляет менее примерно 7,5 мг/дл; и/или

c3) снижение общей суточной дозы, когда концентрация кальция в крови (сСа) превышает примерно 10,5 мг/дл.

53. Способ по любому из пп. 21, 47-52, причем третий режим дозирования ослабляет симптомы, связанные с гипокальциемией и гиперкальциемией, и минимизирует гиперкальциурию у субъекта.

54. Способ по любому из пп. 21, 47-53, причем третий режим дозирования поддерживает концентрацию кальция в крови (сСа) в диапазоне от примерно 7,5 мг/дл до примерно 10,5 мг/дл в течение периода по меньшей мере 24 недели.

55. Способ по любому из пп. 21, 47-53, причем третий режим дозирования также включает введение пероральной добавки кальция в дополнение к ежедневному потреблению кальция.

56. Способ по любому из пп. 21-55, причем субъекта оценивают с помощью одного или нескольких тестов, включая анализы крови, анализы мочи и/или гематологические тесты.

Фиг. 1

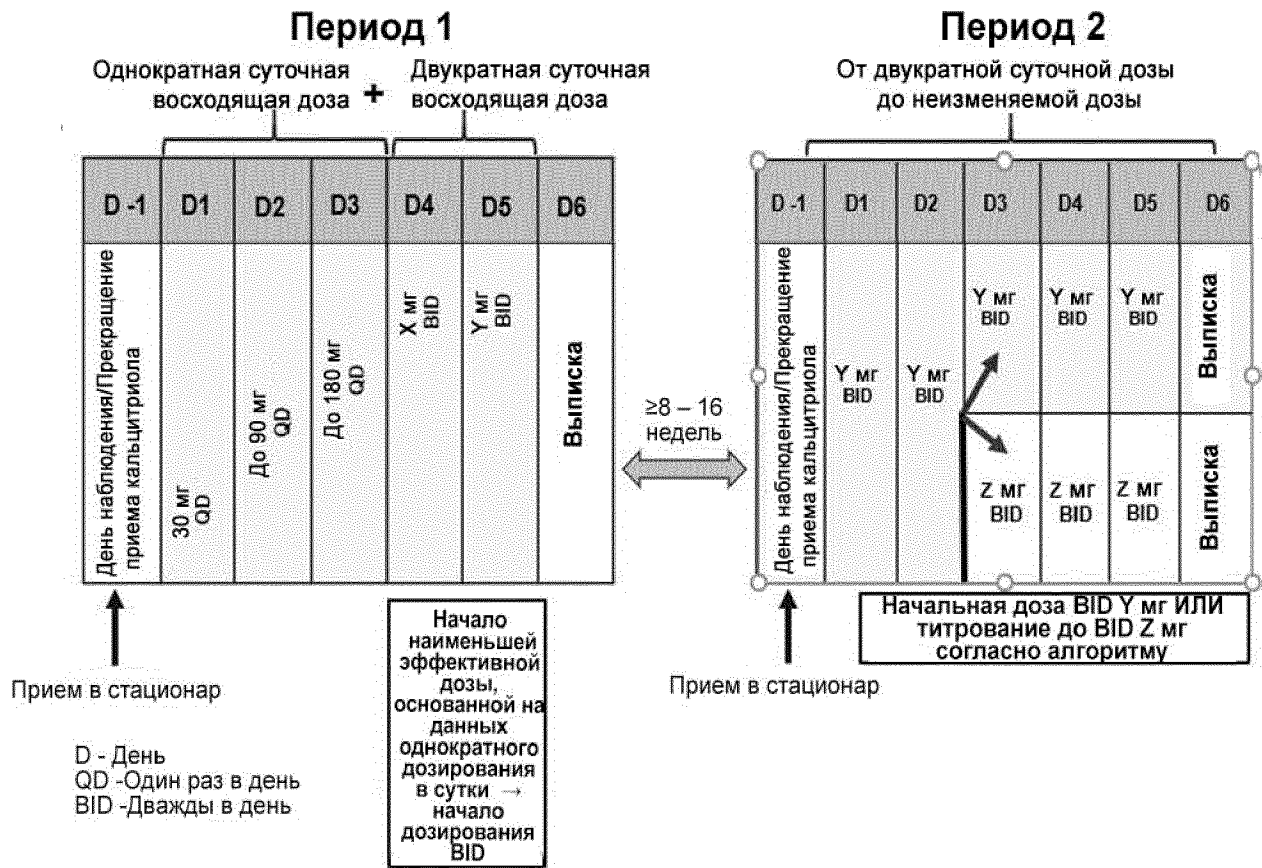


Фиг. 2



D - День  
DL = Уровень дозы

Фиг. 3



Фиг. 4



Wk = Неделя

Заштриховка в помощь визуализации – темно-серая (визит в NIH), светло-серая (телефонный контакт), как указано

**День 1**

**30 мг**

**День 2**

Если сСа max составляет >10,5 мг/дл

**10 мг**

Если доза переносима и сСа max составляет 10,0-10,5 мг/дл

**60 мг**

Если доза переносима и сСа max <10,0 мг/дл

**90 мг**

**День 3**

Нет

**ЕТ**

Да

**20 мг**

Нет

**40 мг**

Да

**90 мг**

Если сСа max составляет >10,5 мг/дл

**60 мг**

Если доза переносима и сСа max в промежутке 10,0-10,5 мг/дл

**120 мг**

Если доза переносима и сСа max <10,5 мг/дл

**180 мг**

**День 4 и 5**

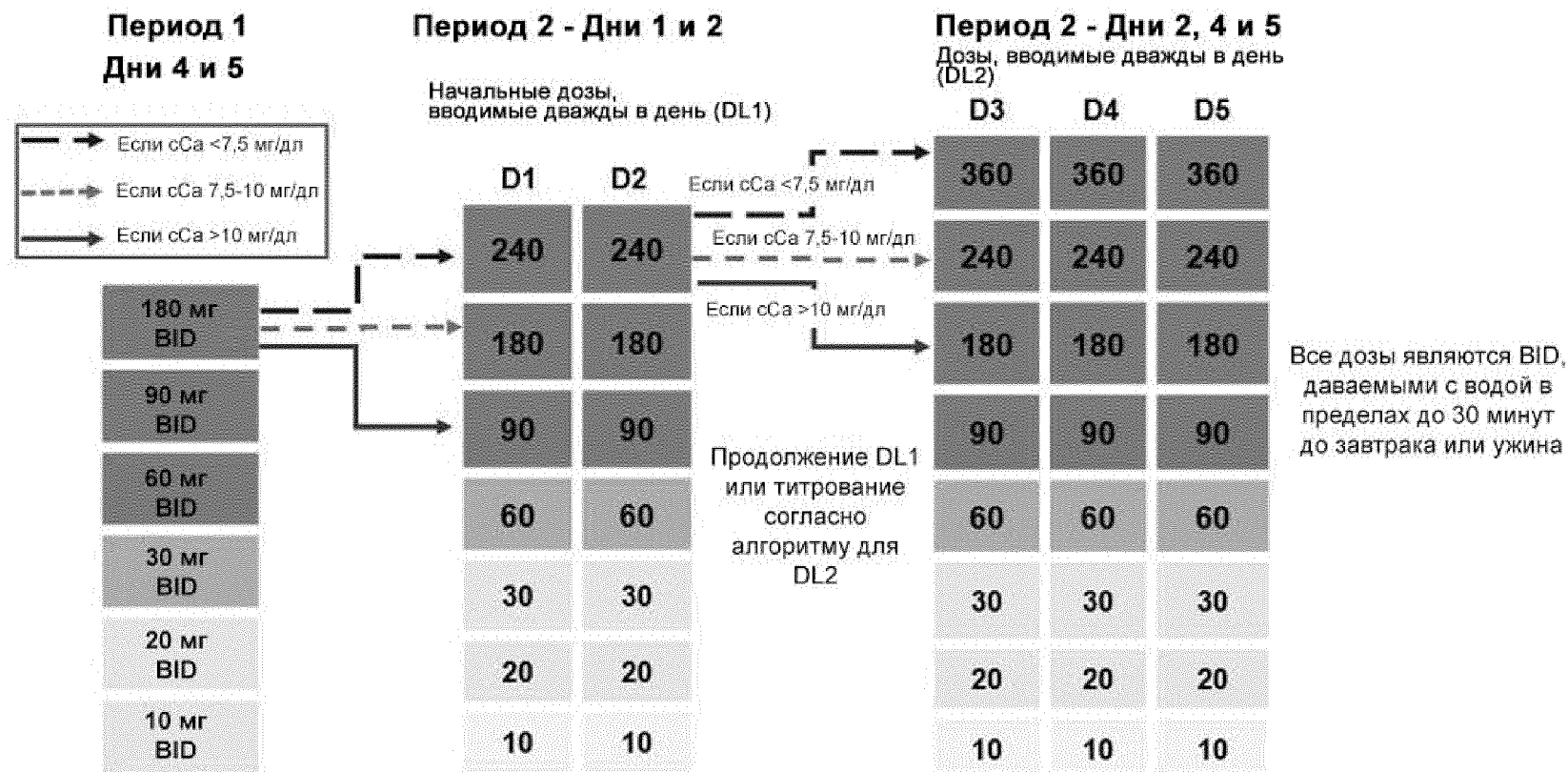
Указание для дозирования BID: для определения дозы BID в 4 и 5 дни учтите, что QD доза соответствует следующим критериям:

Критерии для сСа	Критерии для иПТГ
<ul style="list-style-type: none"><li>Самая низкая доза, которая приводит к повышению сСа на <math>\geq 1</math> мг/дл во время интервала дозирования</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>Пиковый иПТГ 150-300 пг/мл</li></ul>
<p>ИЛИ</p> <ul style="list-style-type: none"><li>Самая низкая доза, которая поддерживает сСа в нормальном диапазоне без превышения верхнего предела во время интервала дозирования</li></ul>	<p>ИЛИ</p> <ul style="list-style-type: none"><li>Длительное повышение уровней иПТГ до <math>\geq 50</math> пг/мл (в идеале в течение вплоть до 12 часов)</li></ul>

Если ни одна QD доза не соответствует указанным выше критериям для данного субъекта, тогда исследователь может выбрать наивысшую QD дозу, которая переносима, и начать введение такой дозы, которую дают один раз утром и один раз вечером (BID) в пределах 30 минут до еды, начиная с утра дня 4

**10 – 180 мг BID**

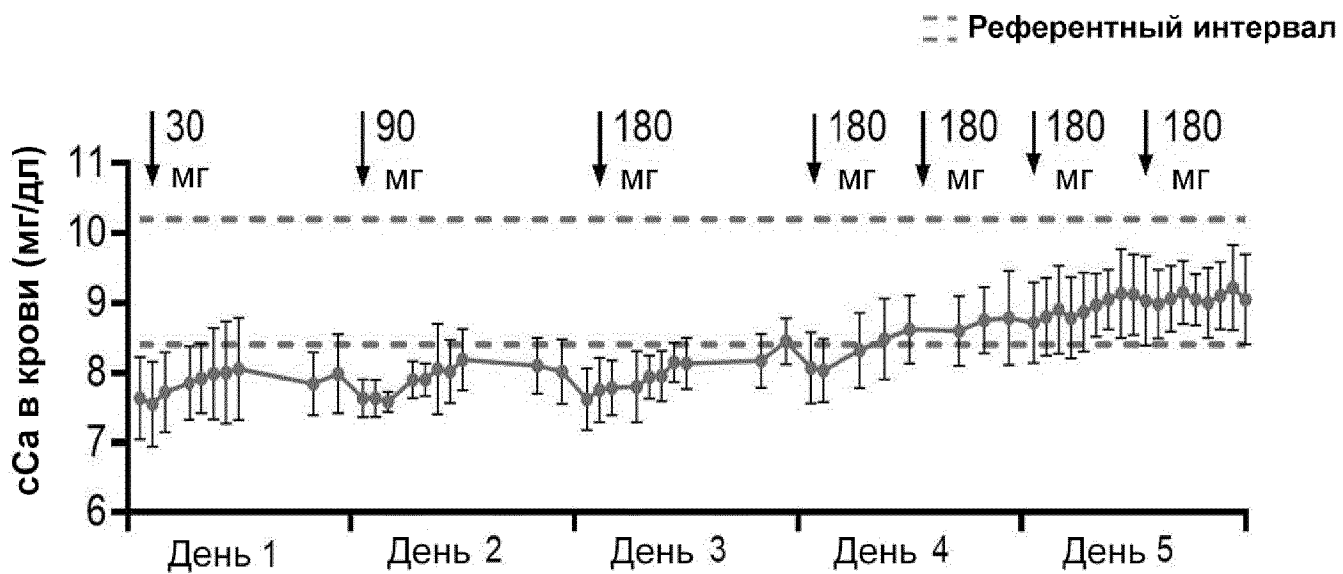
**Фиг. 5**



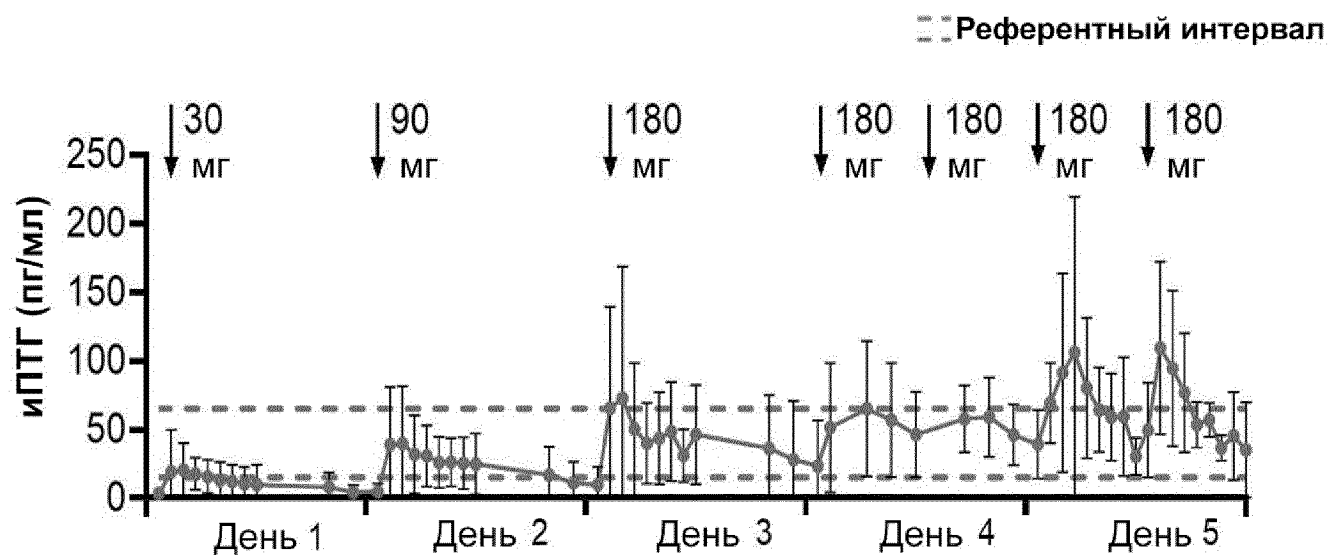
BID= Две дозы в день

Фиг. 6

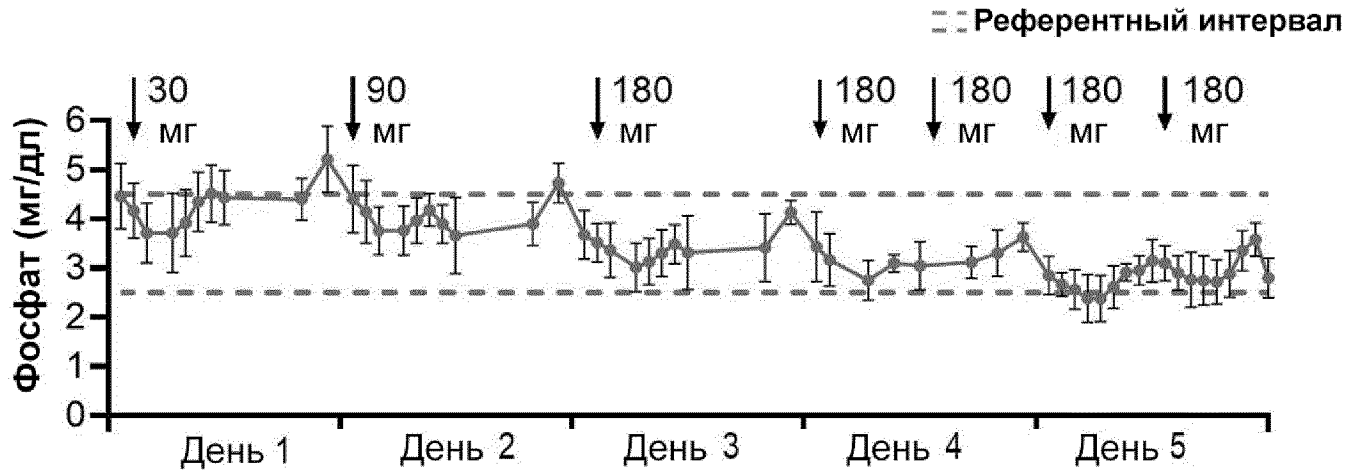
Фиг. 7А



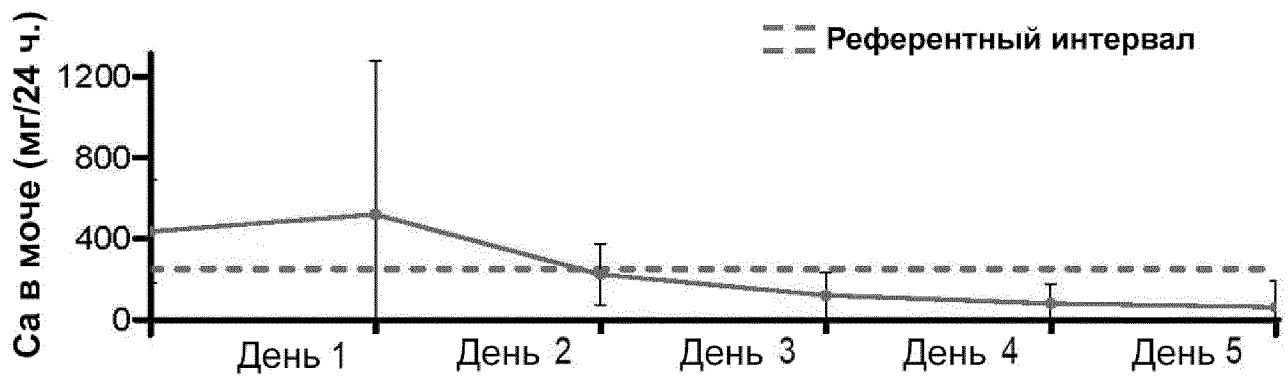
Фиг. 7В



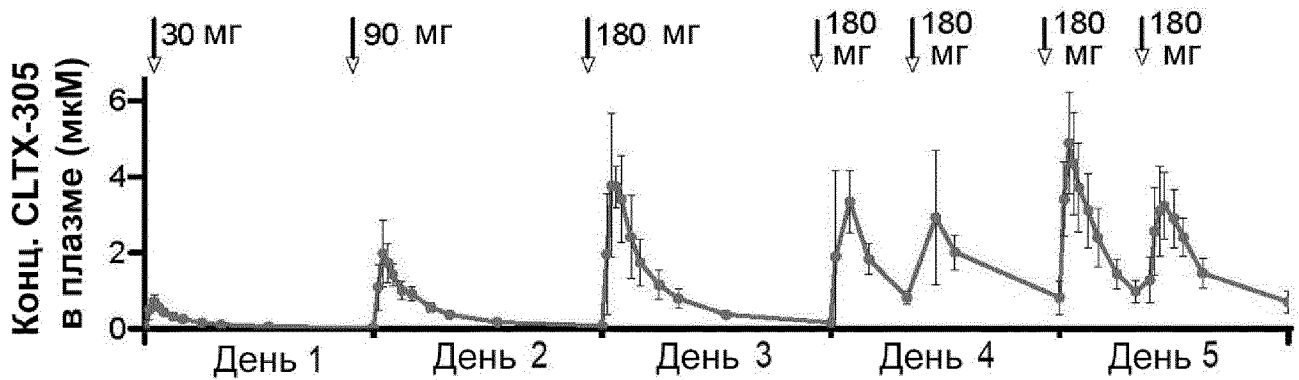
Фиг. 7С



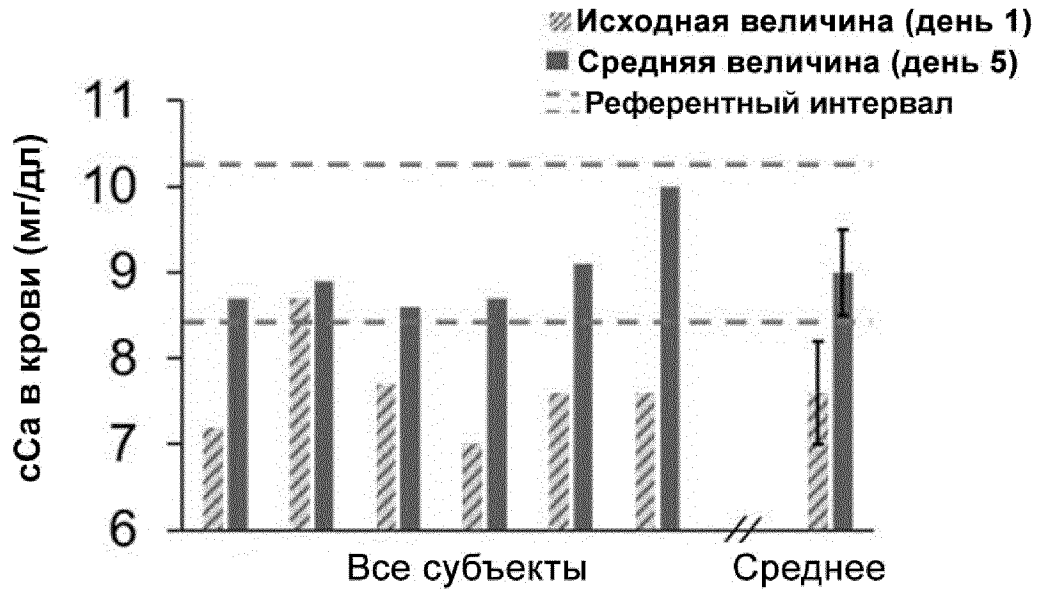
Фиг. 7D



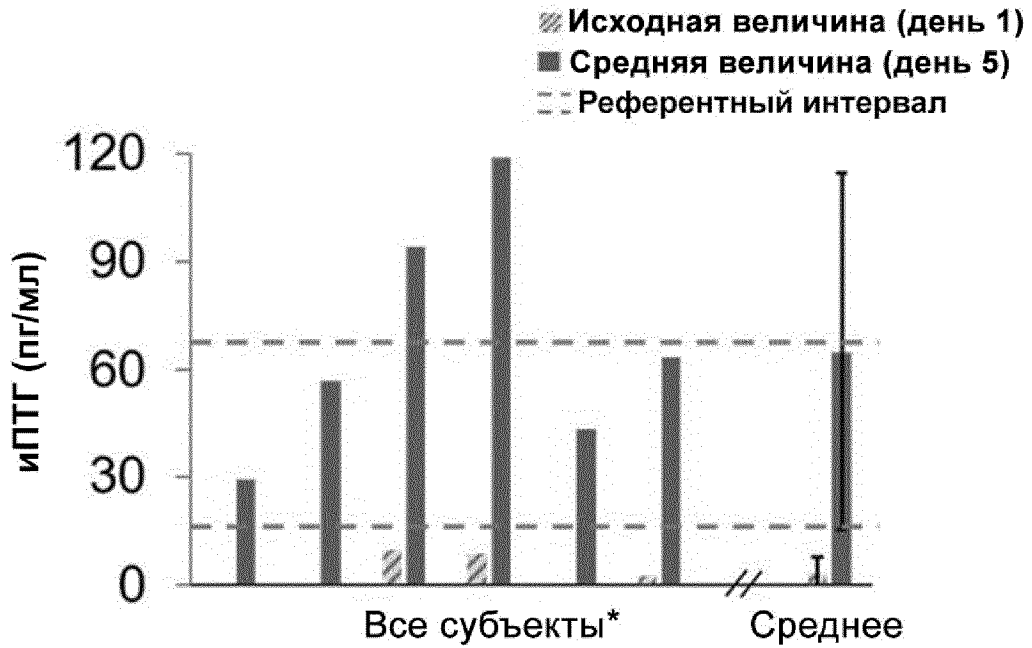
Фиг. 8



Фиг. 9А

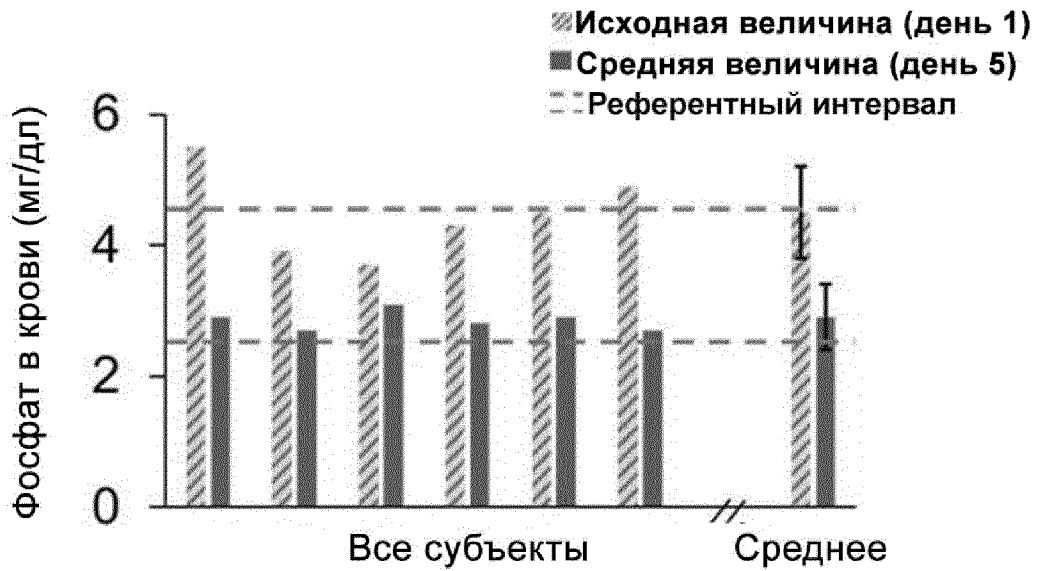


Фиг. 9В

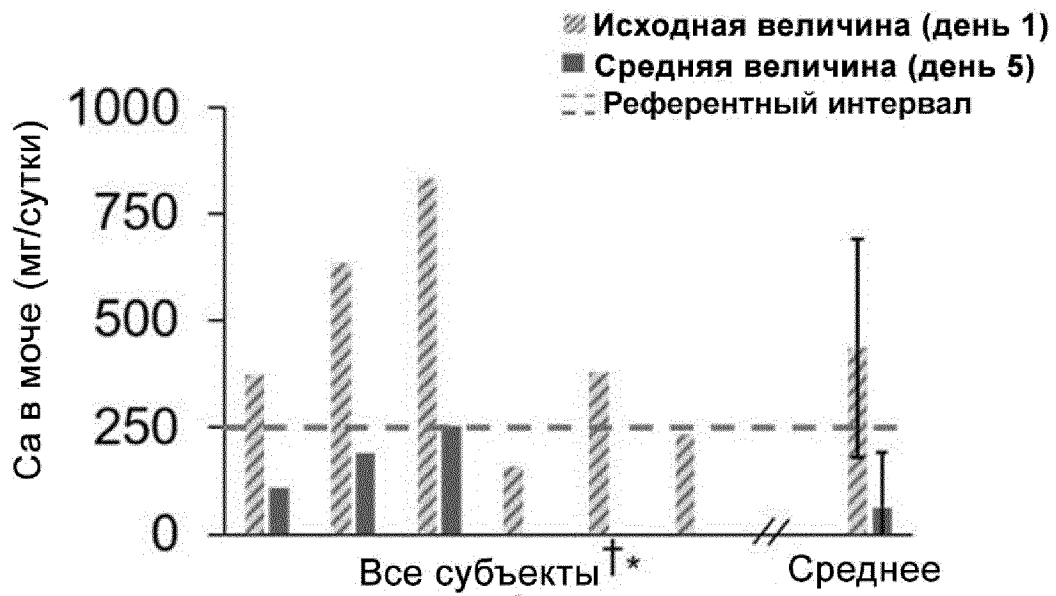




Фиг. 9С



Фиг. 9D

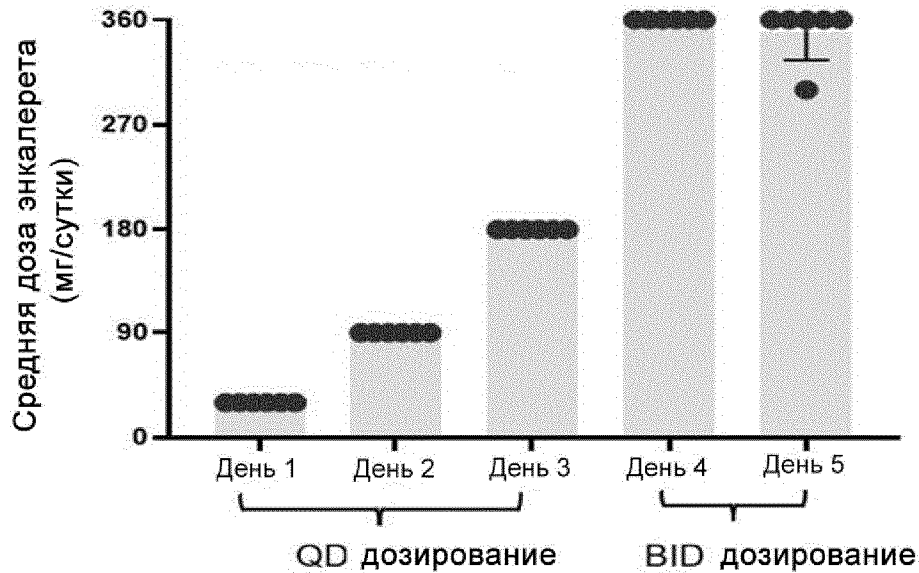


## Фиг. 10А

Период 1 дозирования

Увеличение определенной дозы

Средняя величина на день 5:  $350.0 \pm 22.4$  мг/сутки



## Фиг. 10В

Период 2 дозирования

Индивидуальное титрование дозы

Средняя величина на день 5:  $178.3 \pm 123.7$  мг/сутки

