

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202391274 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.12.13

(51) Int. Cl. *A61K 31/519* (2006.01)
A61P 17/14 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2021.10.28

(54) СХЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ НАРУШЕНИЙ, ХАРАКТЕРИЗУЮЩИХСЯ ВЫПАДЕНИЕМ ВОЛОС, С ПОМОЩЬЮ ДЕЙТЕРИРОВАННЫХ ИНГИБИТОРОВ JAK

(31) 63/106,790; 63/155,637

(32) 2020.10.28; 2021.03.02

(33) US

(86) PCT/US2021/057123

(87) WO 2022/094133 2022.05.05

(71) Заявитель:

САН ФАРМАСЬЮТИКАЛ
ИНДАСТРИС, ИНК. (US)

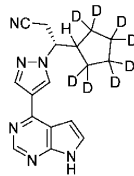
(72) Изобретатель:

Касселла Джеймс В. (US)

(74) Представитель:

Нилова М.И. (RU)

(57) Раскрывается способ лечения у субъекта нарушений, характеризующихся выпадением волос, которые эффективно лечатся путем введения ингибитора JAK1 и/или JAK2. Способ предусматривает введение субъекту эффективного количества соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли.



202391274
A1

202391274
A1

СХЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ НАРУШЕНИЙ, ХАРАКТЕРИЗУЮЩИХСЯ ВЫПАДЕНИЕМ ВОЛОС, С ПОМОЩЬЮ ДЕЙТЕРИРОВАННЫХ ИНГИБИТОРОВ JAK

РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[1] Для настоящей заявки испрашивается приоритет по предварительной заявке на патент США № 61/106790, поданной 28 октября 2020 г., и предварительной патентной заявке на патент США № 63/155637, поданной 02 марта 2021 г. Полное содержание вышеуказанных заявок включено в данный документ посредством ссылки.

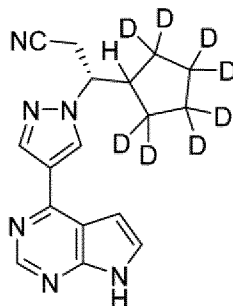
УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[2] Гнездная алопеция (АА) представляет собой аутоиммунное заболевание, которое приводит к частичному или полному выпадению волос на волосистой части кожи головы и на теле. Волосистая часть кожи головы является наиболее поражаемой областью, но любой участок, имеющий волосяной покров, может быть поражен отдельно или вместе с волосистой частью кожи головы. В США на постоянной основе гнездной алопецией (АА) поражено до 650 000 пациентов, в числе которых мужчины, женщины и дети. АА оказывает сильное влияние на пациентов; АА связана с серьезными психологическими последствиями, в том числе с чувством тревоги и депрессией, а также с другими аутоиммунными состояниями.

[3] Известного способа лечения АА не существует. Необходимы более совершенные способы лечения АА и других нарушений, характеризующихся выпадением волос.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

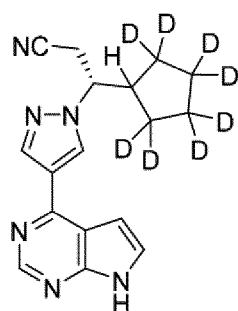
[4] В настоящее время установлено, что дейтерированные аналоги руксолитиниба (в том числе соединение (I), также называемое (R)-3-(4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)-3-(циклопентил-2,2,3,3,4,4,5,5-d₈)пропаннитрилом, или D8-руксолитинибом, или СТР-543) являются применимыми для лечения нарушений, связанных с выпадением волос, в том числе гнездной алопеции. В опубликованной РСТ-заявке № WO17/192905 описывается применение СТР-543 для лечения гнездной алопеции. Соединение (I) представлено следующей структурной формулой:



соединение (I)

[5] В определенных вариантах осуществления соединение (I) вводят в виде фармацевтически приемлемой соли, такой как фосфатная соль. Соединение (I) можно вводить в дозах в диапазоне от приблизительно 8 мг до приблизительно 32 мг в сутки (или эквивалентной массы в пересчете на соль, такую как фосфатная соль соединения (I)), вводимых в виде однократной суточной дозы или отдельными дозами (например, два раза в сутки). На основании этих открытий в данном документе раскрываются новые виды терапии с применением соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли для лечения нарушения, характеризующегося выпадением волос, у субъекта-млекопитающего.

[6] В одном аспекте настоящее изобретение предусматривает способ лечения нарушения, характеризующегося выпадением волос, у субъекта-человека, при этом способ включает введение субъекту соединения, представленного следующей структурной формулой:



соединение (I), где каждое положение, обозначенное конкретно как дейтерий, характеризуется по меньшей мере 95% включением дейтерия; или его фармацевтически приемлемой соли; где соединение или его фармацевтически приемлемую соль вводят в течение (1) первого периода, составляющего 8–24 недель, в количестве, находящемся в

диапазоне от приблизительно 8 мг до приблизительно 32 мг в сутки, затем в течение (2) второго периода, составляющего по меньшей мере 8 недель, в котором соединение или его фармацевтически приемлемую соль вводят в количестве в сутки, составляющем от 50 до 75 процентов от количества в сутки, вводимого в течение первого периода, с обеспечением, таким образом, лечения нарушения, характеризующегося выпадением волос.

[7] В определенных вариантах осуществления нарушение, характеризующееся выпадением волос, представляет собой гнездную алопецию.

[8] В определенных вариантах осуществления в первом периоде соединение или его фармацевтически приемлемую соль вводят при приблизительно 12 мг/сутки, приблизительно 16 мг/сутки, приблизительно 24 мг/сутки или приблизительно 32 мг в сутки.

[9] В определенных вариантах осуществления во втором периоде соединение или его фармацевтически приемлемую соль вводят при приблизительно 6 мг/сутки, приблизительно 8 мг/сутки, приблизительно 12 мг/сутки или приблизительно 16 мг в сутки.

[10] В определенных вариантах осуществления в первом периоде соединение или его фармацевтически приемлемую соль вводят при приблизительно 24 мг/сутки, а во втором периоде соединение или его фармацевтически приемлемую соль вводят при приблизительно 16 мг/сутки. В определенных вариантах осуществления один раз в сутки вводят приблизительно 24 мг/сутки соединения или соли и один раз в сутки вводят приблизительно 16 мг/сутки соединения или соли. В определенных вариантах осуществления приблизительно 24 мг/сутки соединения или соли вводят по приблизительно 12 мг два раза в сутки и приблизительно 16 мг/сутки соединения или соли вводят по приблизительно 8 мг два раза в сутки.

[11] В определенных вариантах осуществления в первом периоде соединение или его фармацевтически приемлемую соль вводят при приблизительно 16 мг/сутки, а во втором периоде соединение или его фармацевтически приемлемую соль вводят при приблизительно 8 мг/сутки. В определенных вариантах осуществления один раз в сутки вводят приблизительно 16 мг/сутки соединения или соли и один раз в сутки вводят приблизительно 8 мг/сутки соединения или соли. В определенных вариантах

осуществления приблизительно 16 мг/сутки соединения или соли вводят по приблизительно 8 мг два раза в сутки и приблизительно 8 мг/сутки соединения или соли вводят по приблизительно 4 мг два раза в сутки.

[12] В определенных вариантах осуществления соединение или его фармацевтически приемлемую соль вводят перорально.

[13] В определенных вариантах осуществления соединение или его фармацевтически приемлемую соль вводят в фармацевтическом составе, который представляет собой таблетку.

[14] В определенных вариантах осуществления соединение или его фармацевтически приемлемую соль вводят в течение первого периода один раз в сутки. В определенных вариантах осуществления соединение или его фармацевтически приемлемую соль вводят два раза в сутки в течение первого периода.

[15] В определенных вариантах осуществления соединение или его фармацевтически приемлемую соль вводят в течение второго периода один раз в сутки. В определенных вариантах осуществления соединение или его фармацевтически приемлемую соль вводят в течение второго периода два раза в сутки.

[16] В определенных вариантах осуществления первый период составляет приблизительно 8–24 недель. В определенных вариантах осуществления первый период составляет приблизительно 12 недель. В определенных вариантах осуществления первый период составляет приблизительно 16 недель. В определенных вариантах осуществления первый период составляет приблизительно 20 недель. В определенных вариантах осуществления первый период составляет приблизительно 24 недели. В определенных вариантах осуществления второй период составляет по меньшей мере 12 недель. В определенных вариантах осуществления второй период составляет по меньшей мере 24 недели.

[17] В определенных вариантах осуществления первый период составляет приблизительно 8–12 недель. В определенных вариантах осуществления первый период составляет приблизительно 8 недель. В определенных вариантах осуществления первый период составляет приблизительно 12 недель. В определенных вариантах осуществления первый период составляет по меньшей мере 8 недель.

[18] В определенных вариантах осуществления в соединении (I) каждое положение, обозначенное конкретно как дейтерий, характеризуется по меньшей мере 97% включением дейтерия.

[19] Другой аспект настоящего изобретения представляет собой соединение (I) или его фармацевтически приемлемую соль (т. е. эквивалентное количество фармацевтически приемлемой соли, такой как фосфатная соль) для применения в лечении нарушений, характеризующихся выпадением волос, которые можно лечить с помощью соединений, модулирующих активность Janus-ассоциированной киназы 1 (JAK1) и/или Janus-ассоциированной киназы 2 (JAK2). Соединение можно вводить согласно схемам дозирования, раскрытым в данном документе. В определенных вариантах осуществления нарушение, характеризующееся выпадением волос, представляет собой гнездную алопецию.

[20] Еще один аспект настоящего изобретения представляет собой применение соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли (т. е. эквивалентного количества фармацевтически приемлемой соли, такой как фосфатная соль) для изготовления лекарственного препарата, предназначенного для лечения нарушений, характеризующихся выпадением волос, которые можно лечить с помощью соединений, модулирующих активность Janus-ассоциированной киназы 1 (JAK1) и/или Janus-ассоциированной киназы 2 (JAK2). Соединение можно вводить согласно схемам дозирования, раскрытым в данном документе. В определенных вариантах осуществления нарушение, характеризующееся выпадением волос, представляет собой гнездную алопецию.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[21] На фиг. 1 представлена процентная доля пациентов с терапевтическим эффектом на 24-й неделе испытания, фаза 2a (пациенты со снижением показателя SALT $\geq 50\%$ относительно исходного уровня), включая когорты с введением плацебо, 4 мг BID, 8 мг BID и 12 мг BID.

[22] На фиг. 2 представлена процентная доля пациентов с терапевтическим эффектом (пациенты со снижением показателя SALT $\geq 50\%$ относительно исходного уровня) по результатам осмотра в рамках испытания фазы 2a, включая когорты с введением плацебо, 4 мг BID, 8 мг BID и 12 мг BID.

[23] На фиг. 3 представлена процентная доля пациентов с терапевтическим эффектом (пациенты со снижением показателя $SALT \geq 75\%$ относительно исходного уровня) по результатам осмотра в рамках испытания фазы 2а, включая когорты с введением плацебо, 4 мг BID, 8 мг BID и 12 мг BID.

[24] На фиг. 4 представлена процентная доля пациентов с терапевтическим эффектом (пациенты со снижением показателя $SALT \geq 90\%$ относительно исходного уровня) по результатам осмотра в рамках испытания фазы 2а, включая когорты с введением плацебо, 4 мг BID, 8 мг BID и 12 мг BID.

[25] На фиг. 5 представлено улучшение показателя SALT пациента после 24 недель испытания фазы 2а, включая когорты с введением плацебо, 4 мг BID, 8 мг BID и 12 мг BID.

[26] На фиг. 6 показано относительное изменение показателя SALT в зависимости от осмотра в испытании фазы 2а, включая когорты с введением плацебо, 4 мг BID, 8 мг BID и 12 мг BID.

[27] На фиг. 7 представлена схема исследования для введения 8 мг BID или 12 мг BID соединения (I) (СТР-543) в течение первого периода, затем введения в течение второго периода более низкой дозы соединения (I) или плацебо.

[28] На фиг. 8 представлено поступление пациентов и распределение субъектов в открытом дополнительном исследовании (OLE) соединения (I) (СТР-543).

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Определения

[29] Термин «лечить» означает уменьшение, подавление, ослабление, снижение, остановку или стабилизацию развития или прогрессирования заболевания (например, заболевания или нарушения, определенных в данном документе), облегчение тяжести заболевания или облегчение симптомов, ассоциированных с заболеванием. Например, лечение нарушения, характеризующегося выпадением волос, включает отращивание волос, предупреждение дальнейшего выпадения волос или снижение темпов выпадения волос.

[30] «Нарушение, характеризующееся выпадением волос» означает любое состояние или нарушение, которое приводит к выпадению волос на одном или нескольких участках тела. Нарушения, характеризующиеся выпадением волос, включают без ограничения андрогенную алопецию, гнездную алопецию, диффузное выпадение волос, гнездную алопецию, гнездную злокачественную алопецию и генерализованную алопецию.

[31] Эффективность лечения нарушений, характеризующихся выпадением волос, таких как гнездная алопеция, можно оценить с помощью ряда способов, некоторые из которых известны из уровня техники. Например, «средство оценки тяжести алопеции», также известный как SALT, представляет собой валидированную шкалу оценки – разработанную рабочей комиссией Национального фонда гнездной алопеции – для оценки степени потери волос. См., например, Olsen EA, Hordinsky MK, Price VH, et al. Alopecia areata investigational assessment guidelines – Part II. *J Am Acad Dermatol* 2004; **51**: 440–447 (включено в данный документ посредством ссылки). Показатель SALT рассчитывают для пациента посредством измерения процента потери волос на каждом из 4 участков волосистой части кожи головы и суммирования их всех с получением суммарного балла. Отрастание волос выражается снижением показателя SALT. Например, при отсутствии волос на волосистой части кожи головы показатель SALT будет составлять 100 баллов, а при полном возобновлении роста волос показатель SALT будет равняться 0. В определенных вариантах осуществления способы лечения, описанные в данном документе, могут обеспечивать улучшение показателя SALT по меньшей мере на 10 баллов после лечения (например, от показателя SALT, составляющего 100 баллов перед лечением, до показателя SALT, составляющего 90 баллов после лечения). В дополнительных вариантах осуществления способы лечения, описанные в данном документе, могут обеспечивать улучшение показателя SALT по меньшей мере на 20 баллов, 30 баллов, 40 баллов, 50 баллов, 60 баллов, 70 баллов, 80 баллов, 90 баллов или 100 баллов. В определенных вариантах осуществления способы лечения, описанные в данном документе, после лечения могут обеспечивать по меньшей мере 20% улучшение по сравнению с исходным уровнем показателя SALT у пациента, или по меньшей мере 30% улучшение по сравнению с исходным уровнем показателя SALT у пациента, или по меньшей мере 40% улучшение по сравнению с исходным уровнем показателя SALT у пациента, или по меньшей мере 50% улучшение по сравнению с исходным уровнем показателя SALT у пациента, или по меньшей мере 60% улучшение по сравнению с исходным уровнем показателя SALT у пациента, или по

меньшей мере 70% улучшение по сравнению с исходным уровнем показателя SALT у пациента, или по меньшей мере 75% улучшение по сравнению с исходным уровнем показателя SALT у пациента, или по меньшей мере 80% улучшение по сравнению с исходным уровнем показателя SALT у пациента или по меньшей мере 90% улучшение по сравнению с исходным уровнем показателя SALT у пациента.

[32] Термин «субъект», используемый в данном документе, включает людей, а также млекопитающих, отличных от человека, таких как кошки, собаки, овцы, крупный рогатый скот, свиньи, козы, приматы, отличные от человека (в том числе обезьяны и человекообразные обезьяны) и т. п.

[33] Термин «приблизительно», используемый в данном документе, означает «примерно», то есть в пределах приемлемого диапазона погрешности для конкретного значения, как определено специалистом в данной области техники. Например, «приблизительно» может означать диапазон значений, до 10% выше или ниже конкретного значения, до 5% выше или ниже конкретного значения или до 1% выше или ниже конкретного значения. Кроме того, если конкретное значение представляет собой промежуток времени в неделях, то термин «приблизительно» может означать до двух недель больше или меньше или на одну неделю больше или меньше.

[34] Следует понимать, что в синтезированном соединении происходит некоторое изменение природного изотопного состава в зависимости от происхождения химических веществ, используемых в синтезе. Таким образом, препарат руксолитиниба фактически будет содержать небольшие количества дейтерированных изотопологов. Концентрация естественных преобладающих устойчивых изотопов водорода и углерода, несмотря на данное изменение, является низкой и незначительной по сравнению с показателем замещения стабильным изотопом у соединений по настоящему изобретению. См., например, Wada, E et al., *Seikagaku*, 1994, 66:15; Gannes, LZ et al., *Comp Biochem Physiol Mol Integr Physiol*, 1998, 119:725.

[35] В соединении (I) любой атом, не обозначенный конкретно как определенный изотоп, предназначен для представления любого стабильного изотопа данного атома. Если не указано иное, если положение обозначено конкретно как «Н» или «водород», подразумевается, что в положении содержится водород с его распространенным в природе изотопным составом. Тем не менее, в определенных вариантах осуществления,

где это указано, если положение конкретно обозначено как «Н» или «водород», то в положении содержится по меньшей мере 80%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% водорода. В некоторых вариантах осуществления, где это конкретно указано, если положение конкретно обозначено как «Н» или «водород», то положение включает $\leq 20\%$ дейтерия, $\leq 10\%$ дейтерия, $\leq 5\%$ дейтерия, $\leq 4\%$ дейтерия, $\leq 3\%$ дейтерия, $\leq 2\%$ дейтерия или $\leq 1\%$ дейтерия. Также, если не указано иное, то в тех случаях, когда положение конкретно обозначено как «D» или «дейтерий», подразумевается, что в данном положении содержится дейтерий в количестве, которое по меньшей мере в 3340 раз больше природной распространенности дейтерия, которая составляет 0,015% (т. е. по меньшей мере 50,1% включения дейтерия). Количество включения дейтерия в указанном положении может быть измерено аналитическими способами, известными специалисту в данной области, например, с помощью протонного ЯМР.

[36] Термин «коэффициент изотопного обогащения», используемый в данном документе, означает соотношение содержания изотопа и содержания указанного изотопа в природе.

[37] В других вариантах осуществления соединение (I) характеризуется коэффициентом изотопного обогащения для каждого обозначенного положения дейтерия (или атома), составляющим по меньшей мере 3500 (52,5% включение дейтерия у каждого обозначенного положения дейтерия), по меньшей мере 4000 (60% включение дейтерия), по меньшей мере 4500 (67,5% включение дейтерия), по меньшей мере 5000 (75% дейтерия), по меньшей мере 5500 (82,5% включение дейтерия), по меньшей мере 6000 (90% включение дейтерия), по меньшей мере 6333,3 (95% включение дейтерия), по меньшей мере 6466,7 (97% включение дейтерия), по меньшей мере 6600 (99% включение дейтерия) или по меньшей мере 6633,3 (99,5% включение дейтерия).

[38] В некоторых вариантах осуществления в соединении по настоящему изобретению каждое обозначенное положение дейтерия (или атом) характеризуется включением дейтерия, составляющим по меньшей мере 52,5%. В некоторых вариантах осуществления в соединении по настоящему изобретению каждое обозначенное положение дейтерия характеризуется включением дейтерия, составляющим по меньшей мере 60%. В некоторых вариантах осуществления в соединении по настоящему

изобретению каждое обозначенное положение дейтерия характеризуется включением дейтерия, составляющим по меньшей мере 67,5%. В некоторых вариантах осуществления в соединении по настоящему изобретению каждое обозначенное положение дейтерия характеризуется включением дейтерия, составляющим по меньшей мере 75%. В некоторых вариантах осуществления в соединении по настоящему изобретению каждое обозначенное положение дейтерия характеризуется включением дейтерия, составляющим по меньшей мере 80%. В некоторых вариантах осуществления в соединении по настоящему изобретению каждое обозначенное положение дейтерия характеризуется включением дейтерия, составляющим по меньшей мере 85%. В некоторых вариантах осуществления в соединении по настоящему изобретению каждое обозначенное положение дейтерия характеризуется включением дейтерия, составляющим по меньшей мере 90%. В некоторых вариантах осуществления в соединении по настоящему изобретению каждое обозначенное положение дейтерия характеризуется включением дейтерия, составляющим по меньшей мере 95%. В некоторых вариантах осуществления в соединении по настоящему изобретению каждое обозначенное положение дейтерия характеризуется включением дейтерия, составляющим по меньшей мере 97%. В некоторых вариантах осуществления в соединении по настоящему изобретению каждое обозначенное положение дейтерия характеризуется включением дейтерия, составляющим по меньшей мере 98%. В некоторых вариантах осуществления в соединении по настоящему изобретению каждое обозначенное положение дейтерия характеризуется включением дейтерия, составляющим по меньшей мере 99%. В некоторых вариантах осуществления в соединении по настоящему изобретению каждое обозначенное положение дейтерия характеризуется включением дейтерия, составляющим по меньшей мере 99,5%.

[39] Термин «изотополог» относится к молекуле, химическая структура которой отличается от структуры, представленной для соединения (I), только ее изотопным составом.

[40] Термин «соединение», если ссылаются на соединение по настоящему изобретению, относится к группе молекул, характеризующихся идентичной химической структурой, за исключением того, что может иметь место изотопное варьирование среди атомов, составляющих молекулы. Таким образом, специалистам в данной области будет понятно, что хотя соединение (I) представлено конкретной химической структурой,

имеющей атомы дейтерия в восьми обозначенных положениях, соединение (I) будет содержать молекулы, имеющие дейтерий в каждом из восьми обозначенных положений, и также может содержать изотопологи, имеющие атомы водорода в одном или более из обозначенных положений дейтерия в данной структуре. Относительное количество таких изотопологов в соединении (I) будет зависеть от ряда факторов, в том числе от изотопной чистоты дейтерированных реагентов, используемых для получения соединения, и эффективности включения дейтерия на различных стадиях синтеза, используемых для получения соединения. В определенных вариантах осуществления относительное количество таких изотопологов *in toto* будет составлять меньше 49,9% соединения. В других вариантах осуществления относительное количество таких изотопологов *in toto* будет составлять меньше 47,5%, меньше 40%, меньше 32,5%, меньше 25%, меньше 17,5%, меньше 10%, меньше 5%, меньше 3%, меньше 1% или меньше 0,5% соединения.

[41] Настоящее изобретение также предусматривает соли соединения (I). Соль соединения по настоящему изобретению образуется из кислоты и основной группы соединения, такой как функциональная аминогруппа, или основания и кислотной группы соединения, такой как функциональная карбоксильная группа. В соответствии с другим вариантом осуществления соединение представляет собой фармацевтически приемлемую соль присоединения кислоты, такую как фосфатная соль.

[42] Термин «фармацевтически приемлемый», применяемый в данном документе, относится к компоненту, который в рамках обоснованной медицинской оценки является подходящим для использования в контакте с тканями человека и других млекопитающих без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции и т. п. и соответствует обоснованному соотношению польза/риск. «Фармацевтически приемлемая соль» означает любую нетоксичную соль, которая после введения реципиенту способна обеспечить, либо непосредственно, либо опосредованно, соединение по настоящему изобретению. «Фармацевтически приемлемый противоион» представляет собой ионную часть соли, которая не является токсичной при высвобождении из соли после введения реципиенту.

[43] Обычно используемые для получения фармацевтически приемлемых солей кислоты включают неорганические кислоты, такие как бисульфид водорода, хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, йодистоводородная

кислота, серная кислота и фосфорная кислота, а также органические кислоты, такие как пара-толуолсульфоновая кислота, салициловая кислота, винная кислота, дивинная кислота, аскорбиновая кислота, малеиновая кислота, бензолсульфоновая кислота, фумаровая кислота, глюконовая кислота, глюкуроновая кислота, муравьиная кислота, глутаминовая кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, бензолсульфоновая кислота, молочная кислота, щавелевая кислота, пара-бромфенилсульфоновая кислота, угольная кислота, янтарная кислота, лимонная кислота, бензойная кислота и уксусная кислота, а также родственные неорганические и органические кислоты. Таким образом, такие фармацевтически приемлемые соли включают сульфат, пиросульфат, бисульфат, сульфит, бисульфит, фосфат, моногидрофосфат, дигидрофосфат, метафосфат, пирофосфат, хлорид, бромид, йодид, ацетат, пропионат, деканоат, каприлат, акрилат, формиат, изобутират, капринат, гептаноат, пропионат, оксалат, малонат, сукцинат, суберат, себацинат, фумарат, малеат, бутин-1,4-диоат, гексин-1,6-диоат, бензоат, хлорбензоат, метилбензоат, динитробензоат, гидроксibenzoат, метоксибензоат, фталат, терефталат, сульфонат, ксилолсульфонат, фенилацетат, фенилпропионат, фенилбутират, цитрат, лактат, β -гидроксibuтират, гликолят, малеат, тартрат, метансульфонат, пропансульфонат, нафталин-1-сульфонат, нафталин-2-сульфонат, манделат и другие соли. В одном варианте осуществления фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты включают соли, образованные с помощью неорганических кислот, таких как хлористоводородная кислота и бромистоводородная кислота, и особенно соли, образованные с помощью органических кислот, таких как малеиновая кислота.

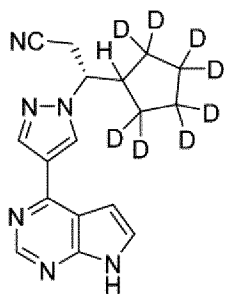
[44] Термин «стабильные соединения», используемый в данном документе, относится к соединениям, которые обладают стабильностью, достаточной для обеспечения их изготовления, и которые сохраняют целостность соединения в течение достаточного периода времени, в течение которого соединения являются пригодными для целей, подробно описанных в данном документе (например, составления в терапевтические продукты, промежуточные соединения, предназначенные для применения в получении терапевтических соединений, промежуточных соединений, поддающихся выделению или хранению, лечения заболевания или состояния, чувствительного к терапевтическим средствам).

[45] Как «D», так и «d» означают дейтерий. «Стереоизомер» относится и к энантиомерам, и к диастереоизомерам. Каждый из «трет» и «т-» означает третичный. «США» означает Соединенные Штаты Америки.

[46] «Замещенный дейтерием» означает замену одного или нескольких атомов водорода соответствующим количеством атомов дейтерия.

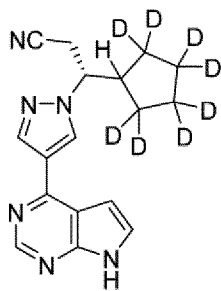
[47] В настоящее время установлено, что введение соединения (I) или эквивалентного количества его фармацевтически приемлемой соли может привести к росту волос после первого периода введения. Согласно настоящему изобретению количество соединения (I) или его соли, вводимое пациенту или субъекту, может быть затем (после первого периода введения) уменьшено для второго периода лечения, при этом с поддержанием и/или продлением (увеличением) роста волос, достигнутого за первый период. В целом количество соединения (I) или его соли, вводимое в течение второго периода, является достаточным для поддержания роста волос, достигнутого в течение первого периода (например, если судить по показателю средства оценки тяжести алопеции (SALT)), например, составляет от приблизительно 50 до 75 процентов от количества в сутки, вводимого в течение первого периода (например, если в течение первого периода вводится 16 мг/сутки соединения (I) или его соли, в течение второго периода можно вводить от 8 до 12 мг/сутки). В определенных вариантах осуществления поддерживающая доза (количество в сутки, вводимое в течение второго периода) составляет приблизительно 33,3% от количества в сутки, вводимого в течение первого периода.

[48] В одном аспекте настоящее изобретение предусматривает способ лечения нарушения, характеризующегося выпадением волос, у субъекта-человека, при этом способ включает введение субъекту соединения, представленного следующей структурной формулой:



соединение (I) , или его фармацевтически приемлемой соли; где каждое положение, обозначенное конкретно как дейтерий, характеризуется по меньшей мере 90% включением дейтерия; при этом соединение или его фармацевтически приемлемую соль вводят в течение (1) первого периода, в котором соединение или его фармацевтически приемлемую соль вводят в количестве, находящемся в диапазоне от 8 мг до 32 мг в сутки, затем в течение (2) второго периода, в котором соединение или его фармацевтически приемлемую соль вводят в количестве в сутки, составляющем от 50 до 75 процентов от количества в сутки, вводимого в течение первого периода, с обеспечением, таким образом, лечения нарушения, характеризующегося выпадением волос. В определенных вариантах осуществления первый период составляет приблизительно 8–24 недели, например, 8 недель, 12 недель, 16 недель, 20 недель или 24 недели. В определенных вариантах осуществления второй период составляет по меньшей мере 8 недель, например, 8 недель, 12 недель, 16 недель, 20 недель или 24 недели (или дольше).

[49] В одном аспекте настоящее изобретение предусматривает способ лечения нарушения, характеризующегося выпадением волос, у субъекта-человека, при этом способ включает введение субъекту соединения, представленного следующей структурной формулой:



соединение (I) , или его фармацевтически приемлемой соли; где каждое положение, обозначенное конкретно как дейтерий, характеризуется по меньшей мере 95%

включением дейтерия; где соединение или его фармацевтически приемлемую соль вводят в течение (1) первого периода, в котором соединение или его фармацевтически приемлемую соль вводят в количестве, находящемся в диапазоне от 8 мг до 32 мг в сутки, затем в течение (2) второго периода, в котором соединение или его фармацевтически приемлемую соль вводят в количестве в сутки, составляющем от 50 до 75 процентов от количества в сутки, вводимого в течение первого периода, с обеспечением, таким образом, лечения нарушения, характеризующегося выпадением волос. В определенных вариантах осуществления первый период составляет приблизительно 8–24 недель, например, 8 недель, 12 недель, 16 недель, 20 недель или 24 недели. В определенных вариантах осуществления второй период составляет по меньшей мере 8 недель, например, 8 недель, 12 недель, 16 недель, 20 недель или 24 недели (или дольше).

[50] В определенных вариантах осуществления нарушение, характеризующееся выпадением волос, поддается лечению, если в конце первого периода показатель SALT субъекта изменился на $\geq 50\%$ по сравнению с исходным показателем SALT субъекта перед лечением. В определенных вариантах осуществления нарушение, характеризующееся выпадением волос, поддается лечению, если показатель SALT субъекта меньше или равен 20 в конце второго периода. В определенных вариантах осуществления нарушение, характеризующееся выпадением волос, поддается лечению, если в конце первого периода показатель SALT субъекта изменился на $\geq 50\%$ относительно исходного показателя SALT субъекта перед лечением, а в конце второго периода показатель SALT субъекта меньше или равен 20.

[51] В определенных вариантах осуществления длительность первого периода достаточна для достижения показателя SALT в конце первого периода меньше или равного 50, меньше или равного 40, меньше или равного 30, меньше или равного 20, меньше или равного 15, меньше или равного 10, меньше или равного 5, меньше или равного 1 или равного нулю. В определенных вариантах осуществления длительность первого периода достаточна для достижения показателя SALT в конце первого периода меньше или равного 20. В определенных вариантах осуществления длительность первого периода достаточна для достижения показателя SALT в конце первого периода меньше или равного 15. В определенных вариантах осуществления длительность первого периода достаточна для достижения показателя SALT в конце первого периода

меньше или равного 10. В определенных вариантах осуществления длительность первого периода достаточна для достижения показателя SALT в конце первого периода меньше или равного 5. В определенных вариантах осуществления длительность первого периода достаточна для достижения показателя SALT в конце первого периода меньше или равного 1. В определенных вариантах осуществления длительность первого периода достаточна для достижения показателя SALT в конце первого периода, равного нулю.

[52] В определенных вариантах осуществления нарушение, характеризующееся выпадением волос, представляет собой гнездную алопецию.

[53] В определенных вариантах осуществления в первом периоде соединение или его фармацевтически приемлемую соль вводят при приблизительно 8 мг/сутки, приблизительно 12 мг/сутки, приблизительно 16 мг/сутки, приблизительно 24 мг/сутки или приблизительно 32 мг в сутки.

[54] В определенных вариантах осуществления во втором периоде соединение или его фармацевтически приемлемую соль вводят при приблизительно 6 мг/сутки, приблизительно 8 мг/сутки, приблизительно 12 мг/сутки, приблизительно 16 мг в сутки, приблизительно 18 мг/сутки, приблизительно 20 мг/сутки или приблизительно 24 мг в сутки. В определенных вариантах осуществления поддерживающая доза (количество в сутки, вводимое в течение второго периода) составляет приблизительно 33,3% от количества в сутки, вводимого в течение первого периода. В определенных вариантах осуществления поддерживающая доза составляет приблизительно 50% от количества в сутки, вводимого в течение первого периода. В определенных вариантах осуществления поддерживающая доза составляет приблизительно 66,7% от количества в сутки, вводимого в течение первого периода. В определенных вариантах осуществления поддерживающая доза составляет приблизительно 75% от количества в сутки, вводимого в течение первого периода.

[55] В определенных вариантах осуществления в первом периоде соединение или его фармацевтически приемлемую соль вводят при приблизительно 24 мг/сутки, а во втором периоде соединение или его фармацевтически приемлемую соль вводят при приблизительно 16 мг/сутки. В определенных вариантах осуществления приблизительно 24 мг/сутки вводят в однократной дозе (т. е. один раз в сутки) и приблизительно 16 мг/сутки вводят в однократной дозе (т. е. один раз в сутки). В определенных

вариантах осуществления приблизительно 24 мг/сутки вводят как две дозы по приблизительно 12 мг каждая (т. е. приблизительно 12 мг два раза в сутки) и приблизительно 16 мг/сутки вводят как две дозы по приблизительно 8 мг каждая (т. е. приблизительно 8 мг два раза в сутки).

[56] В определенных вариантах осуществления в первом периоде соединение или его фармацевтически приемлемую соль вводят при приблизительно 16 мг/сутки, а во втором периоде соединение или его фармацевтически приемлемую соль вводят при приблизительно 8 мг/сутки. В определенных вариантах осуществления приблизительно 16 мг/сутки вводят в однократной дозе (т. е. один раз в сутки) и приблизительно 8 мг/сутки вводят в однократной дозе (т. е. один раз в сутки). В определенных вариантах осуществления приблизительно 16 мг/сутки вводят как две дозы по приблизительно 8 мг каждая (т. е. приблизительно 8 мг два раза в сутки) и приблизительно 8 мг/сутки вводят как две дозы по приблизительно 4 мг каждая (т. е. приблизительно 4 мг два раза в сутки).

[57] В определенных вариантах осуществления в первом периоде соединение или его фармацевтически приемлемую соль вводят при приблизительно 24 мг/сутки, а во втором периоде соединение или его фармацевтически приемлемую соль вводят при приблизительно 8 мг/сутки. В определенных вариантах осуществления приблизительно 24 мг/сутки вводят в однократной дозе (т. е. один раз в сутки) и приблизительно 8 мг/сутки вводят в однократной дозе (т. е. один раз в сутки). В определенных вариантах осуществления приблизительно 24 мг/сутки вводят как две дозы по приблизительно 12 мг каждая (т. е. приблизительно 12 мг два раза в сутки) и приблизительно 8 мг/сутки вводят как две дозы по приблизительно 4 мг каждая (т. е. приблизительно 4 мг два раза в сутки).

[58] В определенных вариантах осуществления соединение или его фармацевтически приемлемую соль вводят перорально.

[59] В определенных вариантах осуществления соединение или его фармацевтически приемлемую соль вводят в фармацевтическом составе, который представляет собой таблетку.

[60] В определенных вариантах осуществления соединение или его фармацевтически приемлемую соль вводят в течение первого периода один раз в сутки (QD). В

определенных вариантах осуществления соединение или его фармацевтически приемлемую соль вводят в течение первого периода два раза в сутки (BID).

[61] В определенных вариантах осуществления соединение или его фармацевтически приемлемую соль вводят в течение второго периода один раз в сутки (QD). В определенных вариантах осуществления соединение или его фармацевтически приемлемую соль вводят в течение второго периода два раза в сутки (BID).

[62] В определенных вариантах осуществления первый период составляет приблизительно 8–24 недель. В определенных вариантах осуществления первый период составляет приблизительно 8 недель. В определенных вариантах осуществления первый период составляет приблизительно 10 недель. В определенных вариантах осуществления первый период составляет приблизительно 12 недель. В определенных вариантах осуществления первый период составляет приблизительно 16 недель. В определенных вариантах осуществления первый период составляет приблизительно 20 недель. В определенных вариантах осуществления первый период составляет приблизительно 24 недели.

[63] В определенных вариантах осуществления второй период составляет по меньшей мере 8 недель. В определенных вариантах осуществления второй период составляет по меньшей мере 12 недель. В определенных вариантах осуществления второй период составляет по меньшей мере 24 недели.

[64] В определенных вариантах осуществления в соединении (I) каждое положение, обозначенное конкретно как дейтерий, характеризуется по меньшей мере 97% включением дейтерия.

[65] В определенных вариантах осуществления количество в сутки, вводимое в течение второго периода, составляет приблизительно 50% от количества в сутки, вводимого в течение первого периода. В определенных вариантах осуществления количество в сутки, вводимое в течение второго периода, составляет приблизительно 66,7% от количества в сутки, вводимого в течение первого периода. В определенных вариантах осуществления количество в сутки, вводимое в течение второго периода, составляет приблизительно 75% от количества в сутки, вводимого в течение первого периода.

[66] Следует понимать, что указание конкретного количества соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли предусматривает как указанное количество соединения (I) в виде свободного основания, так и количество фармацевтически приемлемой соли соединения (I) (такой как фосфатная соль), которое является эквивалентным (в молях) указанному количеству соединения (I) в виде свободного основания (например, 10,5 мг фосфатной соли соединения (I) эквивалентно 8 мг свободного основания соединения (I)).

[67] В определенных вариантах осуществления количество соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли (т. е. эквивалентное количество фармацевтически приемлемой соли, такой как фосфатная соль), вводимое согласно способу лечения нарушений, характеризующихся выпадением волос (например, в первом периоде или втором периоде), составляет приблизительно 4 мг/сутки (в частности, 4 мг/сутки), приблизительно 8 мг/сутки (в частности, 8 мг/сутки), приблизительно 16 мг/сутки (в частности, 16 мг/сутки), приблизительно 24 мг/сутки (в частности, 24 мг/сутки) или приблизительно 32 мг/сутки (в частности, 32 мг/сутки).

[68] В определенных вариантах осуществления количество соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли (т. е. эквивалентное количество фармацевтически приемлемой соли, такой как фосфатная соль), вводимое согласно способу лечения нарушений, характеризующихся выпадением волос (например, в первом периоде или втором периоде), составляет приблизительно 8 мг/сутки (в частности, 8 мг/сутки), приблизительно 16 мг/сутки (в частности, 16 мг/сутки), приблизительно 24 мг/сутки (в частности, 24 мг/сутки) или приблизительно 32 мг/сутки (в частности, 32 мг/сутки).

[69] В определенных вариантах осуществления количество соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли, вводимое согласно способу лечения нарушений, характеризующихся выпадением волос (например, в первом периоде или втором периоде), составляет приблизительно 8 мг/сутки (в частности, 8 мг/сутки), приблизительно 16 мг/сутки (в частности, 16 мг/сутки), приблизительно 24 мг/сутки (в частности, 24 мг/сутки) или приблизительно 32 мг/сутки (в частности, 32 мг/сутки). В определенных вариантах осуществления количество соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли составляет приблизительно 8 мг/сутки (в частности, 8 мг/сутки), приблизительно 12 мг/сутки (в частности, 12 мг/сутки), приблизительно

16 мг/сутки (в частности, 16 мг/сутки) или приблизительно 24 мг/сутки (в частности, 24 мг/сутки).

[70] В определенных вариантах осуществления количество соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли, вводимое согласно способу лечения нарушений, характеризующихся выпадением волос (например, в первом периоде или втором периоде), составляет приблизительно 8 мг/сутки (в частности, 8 мг/сутки), приблизительно 16 мг/сутки (в частности, 16 мг/сутки), приблизительно 24 мг/сутки (в частности, 24 мг/сутки) или приблизительно 32 мг/сутки (в частности, 32 мг/сутки). В определенных вариантах осуществления количество соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли составляет от приблизительно 16 мг/сутки до приблизительно 32 мг/сутки, например, приблизительно 16 мг/сутки (в частности, 16 мг/сутки), приблизительно 24 мг/сутки (в частности, 24 мг/сутки) или приблизительно 32 мг/сутки (в частности, 32 мг/сутки).

[71] В определенных вариантах осуществления количество соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли, вводимое согласно способу лечения нарушений, характеризующихся выпадением волос (например, в первом периоде или втором периоде), составляет 10,6 мг/сутки фосфата соединения (I), например, вводимого в дозе 10,6 мг один раз в сутки или в дозе 5,3 мг два раза в сутки. В определенных вариантах осуществления количество соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли составляет 21,1 мг/сутки фосфата соединения (I), например, вводимого в дозе 21,1 мг один раз в сутки или в дозе 10,5 мг два раза в сутки. В определенных вариантах осуществления количество соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли составляет 31,6 мг/сутки фосфата соединения (I), например, вводимого в дозе 31,6 мг один раз в сутки или в дозе 15,8 мг два раза в сутки. В определенных вариантах осуществления количество соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли составляет 42,2 мг/сутки фосфата соединения (I), например, вводимого в дозе 42,2 мг один раз в сутки или в дозе 21,1 мг два раза в сутки.

[72] В определенных вариантах осуществления количество соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли, вводимое согласно способу лечения нарушений, характеризующихся выпадением волос (например, в первом периоде или втором периоде), составляет приблизительно 8 мг (в частности, 8 мг) два раза в сутки. В

конкретном варианте осуществления соединение (I) вводят в виде приблизительно 10,5 мг (в частности, 10,5 мг) фосфатной соли соединения (I) два раза в сутки.

[73] В определенных вариантах осуществления количество соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли, вводимое согласно способу лечения нарушений, характеризующихся выпадением волос (например, в первом периоде или втором периоде), составляет приблизительно 8 мг (в частности, 8 мг), например, в виде однократной дозы один раз в сутки или два раза в сутки отдельными дозами. В определенных вариантах осуществления количество соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли, вводимое согласно способу лечения нарушений, характеризующихся выпадением волос (например, в первом периоде или втором периоде), составляет приблизительно 12 мг (в частности, 12 мг) в виде однократной дозы один раз в сутки или два раза в сутки отдельными дозами. В конкретном варианте осуществления соединение (I) вводят в виде приблизительно 15,8 мг (в частности, 15,8 мг) фосфатной соли соединения (I) как однократную дозу один раз в сутки или два раза в сутки отдельными дозами. В определенных вариантах осуществления количество соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли, вводимое согласно способу лечения нарушений, характеризующихся выпадением волос (например, в первом периоде или втором периоде), составляет приблизительно 16 мг (в частности, 16 мг) в виде однократной дозы один раз в сутки или два раза в сутки отдельными дозами. В конкретном варианте осуществления соединение (I) вводят в виде приблизительно 21,1 мг (в частности, 21,1 мг) фосфатной соли соединения (I) как однократную дозу один раз в сутки или два раза в сутки отдельными дозами. В определенных вариантах осуществления количество соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли, вводимое согласно способу лечения нарушений, характеризующихся выпадением волос (например, в первом периоде или втором периоде), как однократная доза один раз в сутки или два раза в сутки отдельными дозами, составляет приблизительно 24 мг (в частности, 24 мг). В определенных вариантах осуществления количество соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли, вводимое согласно способу лечения нарушений, характеризующихся выпадением волос (например, в первом периоде), составляет приблизительно 32 мг (в частности, 32 мг) один раз в сутки или два раза в сутки отдельными дозами.

[74] В определенных вариантах осуществления нарушение, характеризующееся выпадением волос, представляет собой гнездную алопецию. В определенных вариантах осуществления субъектом является человек. В одном варианте осуществления субъектом является человек в возрасте 6 лет или старше. В определенных вариантах осуществления соединение (I) или его фармацевтически приемлемую соль (такую как фосфатная соль) вводят перорально в любой из доз, описанных в данном документе. В определенных вариантах осуществления соединение (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят перорально в любой из доз, описанных в данном документе, в фармацевтическом составе, который представляет собой таблетку.

[75] В определенных вариантах осуществления количество соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли, вводимое в течение второго периода, представляет собой количество в сутки, которое составляет приблизительно 50 процентов от количества в сутки, вводимого в течение первого периода. В определенных вариантах осуществления количество соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли, вводимое в течение второго периода, представляет собой количество в сутки, которое составляет приблизительно 66,7 процента от количества в сутки, вводимого в течение первого периода. В определенных вариантах осуществления количество соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли, вводимое в течение второго периода, представляет собой количество в сутки, которое составляет приблизительно 75% процентов от количества в сутки, вводимого в течение первого периода.

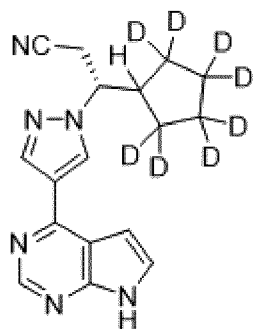
[76] Иллюстративные количества соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли, подлежащие введению, показаны в таблице ниже:

Первый период	Второй период
8 мг/сутки	6 мг/сутки
8 мг/сутки	4 мг/сутки
12 мг/сутки	8 мг/сутки
12 мг/сутки	6 мг/сутки
16 мг/сутки	12 мг/сутки
16 мг/сутки	8 мг/сутки
24 мг/сутки	16 мг/сутки
24 мг/сутки	18 мг/сутки

24 мг/сутки	12 мг/сутки
32 мг/сутки	24 мг/сутки
32 мг/сутки	16 мг/сутки

[77] В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает способ лечения гнездной алопеции у нуждающегося в этом субъекта-человека, при этом способ включает:

а) введение субъекту-человеку в течение первого периода начальной дозы соединения, представленного следующей структурной формулой:



, или его фармацевтически приемлемой соли,

где каждое положение, обозначенное конкретно как дейтерий, характеризуется по меньшей мере 95% включением дейтерия,

где длительность первого периода достаточна для достижения снижения показателя SALT пациента, и

где начальная доза составляет от приблизительно 8 до приблизительно 32 мг в сутки, с последующим

б) введением поддерживающей дозы соединения или его фармацевтически приемлемой соли субъекту-человеку в течение второго периода, где поддерживающая доза составляет от 50% до 75% от начальной дозы и где поддерживающая доза достаточна для поддержания роста волос (например, показатель SALT меньше или равен 20).

[78] В определенных вариантах осуществления длительность первого периода достаточна для достижения снижения показателя SALT пациента на по меньшей мере 10% относительно исходного уровня (например, от показателя SALT, составляющего 100 баллов, перед лечением до показателя SALT, составляющего 90 баллов, после лечения). В дополнительных вариантах осуществления длительность первого периода достаточна для достижения снижения показателя SALT пациента на по меньшей мере 20%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80% или по меньшей мере 90% относительно исходного уровня. В определенных вариантах осуществления длительность первого периода достаточна для достижения снижения показателя SALT пациента на по меньшей мере 50% относительно исходного уровня. В определенных вариантах осуществления длительность первого периода достаточна для достижения снижения показателя SALT пациента на по меньшей мере 75% относительно исходного уровня. В определенных вариантах осуществления длительность первого периода достаточна для достижения снижения показателя SALT пациента на по меньшей мере 90% относительно исходного уровня.

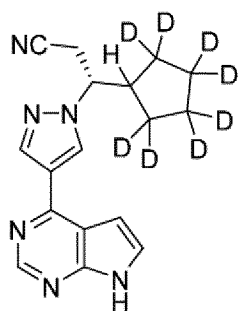
[79] В определенных вариантах осуществления длительность первого периода достаточна для достижения показателя SALT в конце первого периода меньше или равного 50, меньше или равного 40, меньше или равного 30, меньше или равного 20, меньше или равного 15, меньше или равного 10, меньше или равного 5, меньше или равного 1 или равного нулю. В определенных вариантах осуществления длительность первого периода достаточна для достижения показателя SALT в конце первого периода меньше или равного 20. В определенных вариантах осуществления длительность первого периода достаточна для достижения показателя SALT в конце первого периода меньше или равного 15. В определенных вариантах осуществления длительность первого периода достаточна для достижения показателя SALT в конце первого периода меньше или равного 10. В определенных вариантах осуществления длительность первого периода достаточна для достижения показателя SALT в конце первого периода меньше или равного 5. В определенных вариантах осуществления длительность первого периода достаточна для достижения показателя SALT в конце первого периода меньше или равного 1. В определенных вариантах осуществления длительность первого периода достаточна для достижения показателя SALT в конце первого периода, равного нулю.

[80] В определенных вариантах осуществления поддерживающая доза составляет приблизительно 25% от начальной дозы. В определенных вариантах осуществления поддерживающая доза составляет приблизительно 33,3% от начальной дозы. В определенных вариантах осуществления поддерживающая доза составляет приблизительно 50% от начальной дозы. В определенных вариантах осуществления поддерживающая доза составляет приблизительно 66,7% от начальной дозы. В определенных вариантах осуществления поддерживающая доза составляет приблизительно 75% от начальной дозы.

[81] В определенных вариантах осуществления поддерживающая доза, принимаемая в течение второго периода, достаточна для достижения показателя SALT в конце второго периода меньше или равного 50, меньше или равного 40, меньше или равного 30, меньше или равного 20, меньше или равного 15, меньше или равного 10, меньше или равного 5, меньше или равного 1 или равного нулю. В определенных вариантах осуществления поддерживающая доза, принимаемая в течение второго периода, достаточна для достижения показателя SALT в конце второго периода меньше или равного 20. В определенных вариантах осуществления поддерживающая доза, принимаемая в течение второго периода, достаточна для достижения показателя SALT в конце второго периода меньше или равного 15. В определенных вариантах осуществления поддерживающая доза, принимаемая в течение второго периода, достаточна для достижения показателя SALT в конце второго периода меньше или равного 10. В определенных вариантах осуществления поддерживающая доза, принимаемая в течение второго периода, достаточна для достижения показателя SALT в конце второго периода меньше или равного 5. В определенных вариантах осуществления поддерживающая доза достаточна для поддержания показателя SALT, достигнутого в первом периоде. Например, в определенных вариантах осуществления поддерживающая доза, принимаемая в течение второго периода, достаточна для достижения увеличения показателя SALT субъекта в конце второго периода на < 10 баллов или < 5 баллов относительно показателя SALT субъекта в конце первого периода. В определенных вариантах осуществления поддерживающая доза, принимаемая в течение второго периода, достаточна для достижения увеличения показателя SALT субъекта в конце второго периода на $< 30\%$ относительно показателя SALT субъекта в конце первого периода. В определенных вариантах осуществления поддерживающая доза, принимаемая в течение второго периода, достаточна для достижения увеличения показателя SALT субъекта в конце

второго периода на < 5 баллов и увеличения на < 30% относительно показателя SALT субъекта в конце первого периода. В определенных вариантах осуществления поддерживающая доза достаточна для достижения увеличения показателя SALT субъекта в конце второго периода на < 4 баллов, увеличения на < 3 баллов, увеличения на < 2 баллов или увеличения на < 1 балл относительно показателя SALT субъекта в конце первого периода. В определенных вариантах осуществления поддерживающая доза достаточна для достижения увеличения показателя SALT субъекта в конце второго периода на <20%, на <15%, на <10% или на <5% по сравнению с показателем SALT субъекта в конце первого периода.

[82] В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает способ лечения нарушения, характеризующегося выпадением волос, у субъекта-человека, при этом способ включает введение субъекту соединения, представленного следующей структурной формулой:



соединение (I), где каждое положение, обозначенное конкретно как дейтерий, характеризуется по меньшей мере 95% включением дейтерия; или его фармацевтический приемлемой соли; при этом соединение или его фармацевтически приемлемую соль сначала вводят в течение индукционного периода для инициирования роста волос, а затем вводят в течение второго периода для дальнейшего лечения нарушения, связанного с волосами, где индукционный период составляет по меньшей мере 8 недель и не более 24 недель, количество соединения или его фармацевтически приемлемой соли, вводимое в течение индукционного периода, находится в диапазоне от 16 мг в сутки до 32 мг в сутки, а после индукционного периода количество вводимого соединения или его фармацевтически приемлемой соли уменьшается на 50-75 процентов (например, 50, 66,7 или 75%) для второго периода.

[83] В вышеуказанных аспектах:

[84] В определенных вариантах осуществления длительность первого периода составляет от 8 до 24 недель. В определенных вариантах осуществления первый период составляет приблизительно 12 недель. В определенных вариантах осуществления первый период составляет приблизительно 16 недель. В определенных вариантах осуществления первый период составляет приблизительно 20 недель. В определенных вариантах осуществления первый период составляет приблизительно 24 недели.

[85] В определенных вариантах осуществления длительность второго периода составляет по меньшей мере 12 недель. В определенных вариантах осуществления второй период составляет по меньшей мере 24 недели.

[86] Иллюстративные дозы для первого и второго периодов описаны выше.

[87] В определенных вариантах осуществления изобретения снижение исходного показателя SALT пациента в первом периоде составляет от приблизительно 10% до приблизительно 50%. В определенных вариантах осуществления снижение исходного показателя SALT составляет от приблизительно 20% до приблизительно 50%. В определенных вариантах осуществления снижение исходного показателя SALT пациента в первом периоде составляет приблизительно 50%. В определенных вариантах осуществления снижение исходного показателя SALT составляет от приблизительно 30% до приблизительно 50%. В определенных вариантах осуществления снижение исходного показателя SALT пациента в первом периоде составляет по меньшей мере 50%. В определенных вариантах осуществления снижение исходного показателя SALT составляет от приблизительно 50% до приблизительно 99%. В определенных вариантах осуществления снижение исходного показателя SALT составляет от приблизительно 50% до приблизительно 90%. В определенных вариантах осуществления снижение исходного показателя SALT составляет от приблизительно 50% до приблизительно 75%. В определенных вариантах осуществления снижение исходного показателя SALT составляет от приблизительно 75% до приблизительно 90%.

[88] В определенных вариантах осуществления в первом периоде соединение или его фармацевтически приемлемую соль вводят при приблизительно 12 мг/сутки, приблизительно 16 мг/сутки, приблизительно 24 мг/сутки или приблизительно 32 мг в сутки.

[89] В определенных вариантах осуществления во втором периоде соединение или его фармацевтически приемлемую соль вводят при приблизительно 6 мг/сутки, приблизительно 8 мг/сутки, приблизительно 12 мг/сутки или приблизительно 16 мг в сутки.

[90] В определенных вариантах осуществления в первом периоде соединение или его фармацевтически приемлемую соль вводят при приблизительно 24 мг/сутки, а во втором периоде соединение или его фармацевтически приемлемую соль вводят при приблизительно 16 мг/сутки. В определенных вариантах осуществления один раз в сутки вводят приблизительно 24 мг/сутки и один раз в сутки вводят приблизительно 16 мг/сутки. В определенных вариантах осуществления приблизительно 24 мг/сутки вводят по приблизительно 12 мг два раза в сутки (раздельные дозы) и приблизительно 16 мг/сутки вводят по приблизительно 8 мг два раза в сутки (раздельные дозы).

[91] В определенных вариантах осуществления в первом периоде соединение или его фармацевтически приемлемую соль вводят при приблизительно 16 мг/сутки, а во втором периоде соединение или его фармацевтически приемлемую соль вводят при приблизительно 8 мг/сутки.

[92] В определенных вариантах осуществления соединение или его фармацевтически приемлемую соль вводят перорально.

[93] В определенных вариантах осуществления соединение или его фармацевтически приемлемую соль вводят в фармацевтическом составе, который представляет собой таблетку. В определенных вариантах осуществления соединение или его фармацевтически приемлемую соль вводят в фармацевтическом составе, который представляет собой капсулу.

[94] В определенных вариантах осуществления соединение или его фармацевтически приемлемую соль вводят один раз в сутки в течение первого периода.

[95] В определенных вариантах осуществления соединение или его фармацевтически приемлемую соль вводят два раза в сутки в течение первого периода.

[96] В определенных вариантах осуществления в соединении (I) каждое положение, обозначенное конкретно как дейтерий, характеризуется по меньшей мере 97% включением дейтерия.

[97] В способах по настоящему изобретению первый и второй периоды могут отличаться по продолжительности в зависимости от таких факторов, как количественный показатель роста волос, индуцированного в первом периоде (например, что определяется по показателю SALT, измеренному до и после первого периода), и необходимая продолжительность лечения. Первый период может составлять, например, 8–24 недель, например, 8 недель, 10 недель, 12 недель, 14 недель, 16 недель, 18 недель, 20 недель, 22 недели или 24 недели. Второй период может составлять, например, 8 недель, 16 недель, 24 недели, 52 недели, 2 года, 5 лет, 10 лет или 20 лет.

[98] В одном варианте осуществления первый период составляет по меньшей мере 24 недели (например, 24 недели), и второй период составляет по меньшей мере 24 недели (например, 24 недели).

[99] В другом варианте осуществления первый период составляет не более 24 недель, а второй период составляет по меньшей мере 24 недели (например, 24 недели).

[100] В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает способ индуцирования роста волос у субъекта. Способ предусматривает введение субъекту-млекопитающему эффективного количества соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли (т. е. эквивалентного количества фармацевтически приемлемой соли, такой как фосфатная соль), где каждое положение, обозначенное конкретно как дейтерий, характеризуется по меньшей мере 95% включением дейтерия; или его фармацевтически приемлемой соли; при этом соединение или его фармацевтически приемлемую соль вводят в течение (1) первого периода, составляющего 8–24 недель, в количестве, находящемся в диапазоне от 8 мг до 32 мг в сутки, затем в течение (2) второго периода, составляющего по меньшей мере 8 недель, в котором соединение или его фармацевтически приемлемую соль вводят в количестве в сутки, составляющем от 50 до 75 процентов (например, 50%, 66,7%, 75%) от количества в сутки, вводимого в течение первого периода, с обеспечением, таким образом, индуцирования роста волос у субъекта.

[101] В определенных вариантах осуществления количество соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли, вводимое согласно способу индуцирования роста волос, составляет приблизительно 4 мг/сутки (в частности, 4 мг/сутки), приблизительно 8 мг/сутки (в частности, 8 мг/сутки), приблизительно 16 мг/сутки (в частности, 16 мг/сутки), приблизительно 24 мг/сутки (в частности, 24 мг/сутки), приблизительно

32 мг/сутки (в частности, 32 мг/сутки) или приблизительно 48 мг/сутки (в частности, 48 мг/сутки).

[102] В определенных вариантах осуществления количество соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли, вводимое согласно способу индуцирования роста волос, составляет приблизительно 16 мг/сутки (в частности, 16 мг/сутки), приблизительно 24 мг/сутки (в частности, 24 мг/сутки) или приблизительно 32 мг/сутки (в частности, 32 мг/сутки).

[103] В определенных вариантах осуществления количество соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли, вводимое согласно способу индуцирования роста волос, составляет приблизительно 8 мг/сутки (в частности, 8 мг/сутки), приблизительно 16 мг/сутки (в частности, 16 мг/сутки), приблизительно 24 мг/сутки (в частности, 24 мг/сутки) или приблизительно 32 мг/сутки (в частности, 32 мг/сутки). В определенных вариантах осуществления количество соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли, вводимое согласно способу индуцирования роста волос, составляет приблизительно 8 мг/сутки (в частности, 8 мг/сутки), приблизительно 12 мг/сутки (в частности, 12 мг/сутки), приблизительно 16 мг/сутки (в частности, 16 мг/сутки) или приблизительно 24 мг/сутки (в частности, 24 мг/сутки).

[104] В определенных вариантах осуществления количество соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли, вводимое согласно способу индуцирования роста волос, составляет 10,6 мг/сутки фосфата соединения (I), например, вводимого в дозе 10,6 мг один раз в сутки или в дозе 5,3 мг два раза в сутки. В определенных вариантах осуществления количество соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли составляет 21,1 мг/сутки фосфата соединения (I), например, вводимого в дозе 21,1 мг один раз в сутки или в дозе 10,5 мг два раза в сутки. В определенных вариантах осуществления количество соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли составляет 31,6 мг/сутки фосфата соединения (I), например, вводимого в дозе 31,6 мг один раз в сутки или в дозе 15,8 мг два раза в сутки. В определенных вариантах осуществления количество соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли представлено 42,2 мг/сутки фосфата соединения (I), например, вводимого в дозе 42,2 мг один раз в сутки или в дозе 21,1 мг два раза в сутки.

[105] В определенных вариантах осуществления количество соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли, вводимое согласно способу индуцирования роста волос (например, во втором периоде), составляет приблизительно 4 мг (в частности, 4 мг) два раза в сутки. В конкретном варианте осуществления соединение (I) вводят в виде приблизительно 5,3 мг (в частности, 5,3 мг) фосфатной соли соединения (I) два раза в сутки.

[106] В определенных вариантах осуществления количество соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли, вводимое согласно способу индуцирования роста волос (например, в первом или втором периоде), составляет приблизительно 8 мг (в частности, 8 мг) два раза в сутки. В конкретном варианте осуществления соединение (I) вводят в виде приблизительно 10,5 мг (в частности, 10,5 мг) фосфатной соли соединения (I) два раза в сутки.

[107] В определенных вариантах осуществления количество соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли, вводимое согласно способу индуцирования роста волос (например, в первом или втором периоде), составляет приблизительно 12 мг (в частности, 12 мг) два раза в сутки. В конкретном варианте осуществления соединение (I) вводят в виде приблизительно 15,8 мг (в частности, 15,8 мг) фосфатной соли соединения (I) два раза в сутки.

[108] В определенных вариантах осуществления количество соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли, вводимое согласно способу индуцирования роста волос (например, в первом периоде), составляет приблизительно 16 мг (в частности, 16 мг) два раза в сутки. В конкретном варианте осуществления соединение (I) вводят в виде приблизительно 21,1 мг (в частности, 21,1 мг) фосфатной соли соединения (I) два раза в сутки.

[109] В определенных вариантах осуществления субъект страдает от нарушения, характеризующегося выпадением волос; в дополнительных вариантах осуществления нарушение, характеризующееся выпадением волос, представляет собой гнездную алопецию. В определенных вариантах осуществления субъектом является человек. В одном варианте осуществления субъектом является человек в возрасте 6 лет или старше. Предпочтительно соединение (I) или его фармацевтически приемлемую соль (такую как фосфатная соль) вводят перорально в любой из вышеуказанных доз. Предпочтительно

соединение (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят перорально в любой из вышеуказанных доз в фармацевтическом составе, который представляет собой таблетку или капсулу.

[110] Нарушения, характеризующиеся выпадением волос, включают без ограничения андрогенную алопецию, гнездную алопецию, диффузное выпадение волос, гнездную злокачественную алопецию и генерализованную алопецию.

[111] В конкретном варианте осуществления любого из способов, описанных в данном документе, болезненное состояние представляет собой гнездную алопецию у субъекта, как, например, у пациента-млекопитающего (например, человека), нуждающегося в лечении. В определенных вариантах осуществления гнездная алопеция представляет собой гнездную алопецию со степенью тяжести от умеренной до тяжелой (например, потеря волос на участке, составляющем более по меньшей мере 30% волосистой части кожи головы, потеря волос на участке, составляющем более по меньшей мере 40% волосистой части кожи головы, потеря волос на участке, составляющем более по меньшей мере 50% волосистой части кожи головы или потеря волос на участке, составляющем более по меньшей мере 75% волосистой части кожи головы).

[112] В одном варианте осуществления любого аспекта соединения вводят перорально один раз в сутки. В других вариантах осуществления любого аспекта соединения вводят перорально два раза в сутки.

[113] Как понятно специалистам в данной области, эффективные дозы также будут варьироваться в зависимости от заболеваний, подлежащих лечению, тяжести заболевания, пути введения, пола, возраста и общего состояния здоровья субъекта, применения вспомогательного вещества, возможности совместного применения с другими видами терапии, например, применение других средств, и заключения лечащего врача.

[114] Введение соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли (такой как фосфатная соль) может продолжаться столько, сколько необходимо для лечения нарушения, характеризующегося выпадением волос, например, в течение одной недели, двух недель, одного месяца, двух месяцев, трех месяцев, четырех месяцев, шести месяцев, одного года, двух лет, пяти лет, десяти лет или дольше.

[115] В определенных вариантах осуществления лечение продолжают в течение периода по меньшей мере 8 недель, или по меньшей мере 12 недель, или по меньшей мере 16 недель, или по меньшей мере 20 недель, или по меньшей мере 24 недели, или по меньшей мере 28 недель, или по меньшей мере 32 недели, или по меньшей мере 36 недель, или по меньшей мере 40 недель, или по меньшей мере 44 недели, или по меньшей мере 48 недель, или по меньшей мере 52 недели.

[116] В определенных вариантах осуществления соединение (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят в сочетании с дополнительным терапевтическим средством. Предпочтительно дополнительное терапевтическое средство представляет собой средство, применимое в лечении нарушений, характеризующихся выпадением волос, или аутоиммунных состояний, такое как, например, ингибиторы JAK1, JAK2 или JAK3, и/или STAT1. Такие ингибиторы включают руксолитиниб, тофацитиниб, барицитиниб, филготиниб и т. п. Другие перорально вводимые дополнительные терапевтические средства включают средства, применяемые в лечении гнездной алопеции, в том числе, например, кортикостероиды для перорального применения.

[117] Для фармацевтических композиций, которые содержат дополнительное терапевтическое средство, эффективное количество дополнительного терапевтического средства составляет от приблизительно 20% до 100% от дозы, обычно применяемой в схеме монотерапии с использованием только этого средства. Предпочтительно эффективное количество составляет от приблизительно 70% до 100% от нормальной монотерапевтической дозы. Нормальные монотерапевтические дозы таких дополнительных терапевтических средств являются хорошо известными из уровня техники. См., например, Wells et al., eds., *Pharmacotherapy Handbook*, 2nd Edition, Appleton and Lange, Stamford, Conn. (2000); *PDR Pharmacopoeia*, Tarascon Pocket Pharmacopoeia 2000, Deluxe Edition, Tarascon Publishing, Loma Linda, Calif. (2000); одобренная FDA информация по маркировке для руксолитиниба и тофацитиниба; и информация о клиническом испытании барицитиниба и филготиниба, при этом каждый из литературных источников включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

[118] Некоторые из дополнительных терапевтических средств, указанных выше, могут синергически действовать с соединениями по настоящему изобретению. В таком случае

это позволяет уменьшить эффективную дозу дополнительного терапевтического средства и/или соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли, необходимую при монотерапии. Преимущество этого заключается в сведении к минимуму токсичных побочных эффектов либо дополнительного терапевтического средства, либо соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли, повышении эффективности, обусловленной синергическим действием, упрощении введения или применения и/или уменьшении общих расходов на получение или составление соединения.

[119] В другом варианте осуществления любой из вышеуказанных способов лечения предусматривает дополнительную стадию совместного введения субъекту, нуждающемуся в этом, одного или более дополнительных терапевтических средств. Выбор дополнительного терапевтического средства может быть сделан в пользу любого дополнительного терапевтического средства, которое, как известно, является применимым для лечения нарушений, характеризующихся выпадением волос, таких как гнездная алопеция. Выбор дополнительного терапевтического средства также зависит от конкретного заболевания или состояния, подлежащего лечению. Примерами дополнительных терапевтических средств, которые можно применять в способах по настоящему изобретению, являются указанные выше средства, предназначенные для применения в комбинированных композициях, содержащих соединение (I) или его фармацевтически приемлемую соль и дополнительное терапевтическое средство. Дополнительные терапевтические средства включают средства, применяемые в лечении гнездной алопеции, в том числе, например, миноксидил для местного применения, кортикостероиды в инъекционной форме и антралин в виде крема или мази.

[120] Термин «совместно вводимые», используемый в данном документе, означает, что дополнительное терапевтическое средство и соединение (I) или его фармацевтически приемлемая соль могут быть введены совместно, как часть однократной лекарственной формы (такой как композиция по настоящему изобретению, содержащая соединение по настоящему изобретению и второе терапевтическое средство, описанное выше), или отдельно, как несколько лекарственных форм. В качестве альтернативы дополнительное средство можно вводить перед введением, последовательно с введением или после введения соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли. При таком лечении, представляющем собой комбинированную терапию, соединение (I) или его фармацевтически приемлемую соль и дополнительное(-ые) терапевтическое(-ие)

средство(-а) вводят с помощью общепринятых способов. Введение субъекту композиции по настоящему изобретению, содержащей как соединение (I) или его фармацевтически приемлемую соль, так и дополнительное терапевтическое средство, не исключает отдельного введения того самого терапевтического средства, любого другого дополнительного терапевтического средства или соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли указанному субъекту в другое время в ходе курса лечения.

[121] Эффективные количества таких дополнительных терапевтических средств хорошо известны специалистам в данной области техники, а руководство по дозированию можно найти в патентах и опубликованных заявках на патенты, упомянутых в данном документе, а также в Wells et al., eds., *Pharmacotherapy Handbook*, 2nd Edition, Appleton and Lange, Stamford, Conn. (2000); *PDR Pharmacopoeia*, Tarascon Pocket Pharmacopoeia 2000, Deluxe Edition, Tarascon Publishing, Loma Linda, Calif. (2000), и других медицинских пособиях. Однако определение оптимального диапазона эффективного количества дополнительного терапевтического средства находится в компетенции специалиста в данной области техники.

[122] В одном варианте осуществления настоящего изобретения, где субъекту вводят дополнительное терапевтическое средство, эффективное количество соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли меньше их количества, которое было бы эффективным без введения дополнительного терапевтического средства. В другом варианте осуществления эффективное количество дополнительного терапевтического средства меньше его количества, которое было бы эффективным без введения соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли. Таким образом, нежелательные побочные эффекты, ассоциированные с высокими дозами любого из средств, могут быть сведены к минимуму. Другие потенциальные преимущества (включая без ограничения улучшенные схемы введения и/или сниженную стоимость лекарственного средства) будут очевидны специалистам в данной области.

[123] В еще одном аспекте в настоящем изобретении предусматривается применение соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли (т. е. эквивалентного количества фармацевтически приемлемой соли, такой как фосфатная соль) отдельно или вместе с одним или более из вышеописанных дополнительных терапевтических средств в изготовлении лекарственного препарата, либо в виде отдельной композиции, либо в

виде отдельных лекарственных форм, для лечения или предупреждения у субъекта заболевания, нарушения или симптома, изложенных выше. Другой аспект настоящего изобретения представляет собой соединение (I) или его фармацевтически приемлемую соль для применения в лечении или предупреждении у субъекта заболевания, нарушения или симптома, определенных в данном документе.

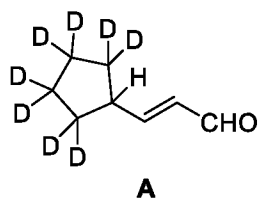
[124] Другой аспект настоящего изобретения представляет собой фармацевтическую композицию, содержащую соединение (I) в диапазоне от приблизительно 4 мг до приблизительно 50 мг (например, приблизительно 5 мг, приблизительно 10 мг, приблизительно 20 мг, приблизительно 30 мг, приблизительно 40 мг или приблизительно 50 мг) или эквивалентное количество его фармацевтически приемлемой соли вместе с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем. В определенных вариантах осуществления количество соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли составляет приблизительно 4 мг, 8 мг, 16 мг, 24 мг, 32 мг или 48 мг. В определенных вариантах осуществления количество соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли составляет 4 мг, 8 мг, 12 мг или 16 мг. В определенных вариантах осуществления количество соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли представлено 5,3 мг фосфата соединения (I). В определенных вариантах осуществления количество соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли представлено 10,5 или 10,6 мг фосфата соединения (I). В определенных вариантах осуществления количество соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли представлено 15,8 мг фосфата соединения (I). В определенных вариантах осуществления количество соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли представлено 21,1 мг фосфата соединения (I). В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция представляет собой таблетку или капсулу.

[125] Другой аспект настоящего изобретения представляет собой стандартную дозированную форму, содержащую соединение (I) в диапазоне от приблизительно 4 мг до приблизительно 50 мг (например, приблизительно 5 мг, приблизительно 10 мг, приблизительно 20 мг, приблизительно 30 мг, приблизительно 40 мг или приблизительно 50 мг) или эквивалентное количество его фармацевтически приемлемой соли вместе с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем. В определенных вариантах осуществления количество соединения (I) или его

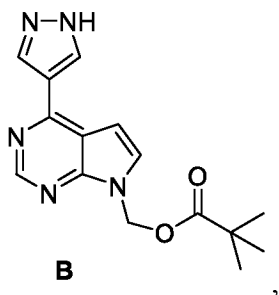
фармацевтически приемлемой соли составляет приблизительно 4 мг, 8 мг, 16 мг, 24 мг, 32 мг или 48 мг. В определенных вариантах осуществления количество соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли составляет 4 мг, 8 мг, 12 мг или 16 мг. В определенных вариантах осуществления количество соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли представлено 5,3 мг фосфата соединения (I). В определенных вариантах осуществления количество соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли представлено 10,5 или 10,6 мг фосфата соединения (I). В определенных вариантах осуществления количество соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли представлено 15,8 мг фосфата соединения (I). В определенных вариантах осуществления количество соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли представлено 21,1 мг фосфата соединения (I). В определенных вариантах осуществления стандартная дозированная форма представляет собой таблетку или капсулу.

[126] В одном варианте осуществления любой атом, не обозначенный как дейтерий, присутствует в соединении (I) или его фармацевтически приемлемой соли в своем природном изотопном составе.

[127] Синтез соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли (такой как фосфатная соль) может быть легко осуществлен с помощью способов, описанных в патенте США № 9249149, публикации патентного документа согласно РСТ WO2017/192905 или публикации патентного документа согласно РСТ WO2020/163653, содержания которых включены в данный документ посредством ссылки, с соответствующими изменениями. Например, в патенте США № 9249149 описано применение D9-промежуточного соединения **15** для получения продукта D9-руксолитиниба; благодаря применению промежуточного соединения **A**,



в способах, описанных в патенте США № 9249149, получают соединение (I). Кроме того, согласно патенту США № 9249149 для получения соединения (I) можно использовать промежуточное соединение **B**,

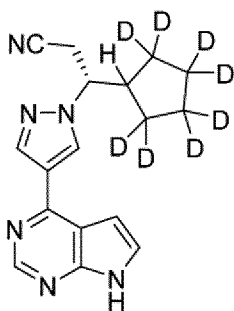


вместо промежуточного соединения **14**; удаление защитной группы для аминогруппы может быть выполнено посредством отщепления основанием (например, с помощью гидроксида натрия). Для превращения соединения (I) (свободное основание) в его фосфатную соль можно применять фосфорную кислоту. Дополнительные способы получения руксолитиниба (т. е. не дейтерированного соединения (I)) раскрыты в патенте США № 9000161 и могут применяться с использованием подходящих дейтерированных реагентов для получения соединения (I).

[128] Такие способы могут быть осуществлены с применением соответствующих дейтерированных и необязательно других изотопсодержащих реагентов и/или промежуточных соединений для синтеза соединений, определенных в данном документе, или с задействованием стандартных протоколов синтеза, известных из уровня техники, для введения атомов изотопов в химическую структуру.

[129] Настоящее изобретение также предусматривает фармацевтические композиции, содержащие эффективное количество соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли (т. е. эквивалентное количество фармацевтически приемлемой соли, такой как фосфатная соль) и фармацевтически приемлемый носитель. Носитель(-и) является(-ются) «приемлемым(и)» с точки зрения совместимости с другими ингредиентами состава, а в случае фармацевтически приемлемого носителя – он не является вредным для реципиента, которому он вводится в количестве, используемом в лекарственном препарате. В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция предусмотрена в виде стандартной дозированной формы.

[130] В настоящем изобретении предусматривается фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель и от 4 до 50 мг соединения, представленного следующей структурной формулой:



соединение (I) , или его фармацевтически приемлемой соли (т. е. эквивалентного количества фармацевтически приемлемой соли, такой как фосфатная соль). Например, количество соединения (I) составляет 4 мг, 8 мг, 12 мг, 16 мг или 24 мг.

[131] Фармацевтически приемлемые носители, вспомогательные вещества и наполнители, которые можно применять в фармацевтических композициях по настоящему изобретению, включают без ограничения ионообменные вещества, оксид алюминия, стеарат алюминия, лецитин, сывороточные белки, такие как сывороточный альбумин человека, буферные вещества, такие как фосфаты, глицин, сорбиновая кислота, сорбат калия, смеси неполных глицеридов насыщенных жирных кислот растительного происхождения, воду, соли или электролиты, такие как протаминсульфат, динатрия гидрофосфат, гидрофосфат калия, хлорид натрия, соли цинка, коллоидный диоксид кремния, трисиликат магния, поливинилпирролидон, вещества на основе целлюлозы, полиэтиленгликоль, натрий-карбоксиметилцеллюлозу, полиакрилаты, воски, блок-сополимеры полиэтилена и полиоксипропилена, полиэтиленгликоль и ланолин.

[132] При необходимости растворимость и биологическая доступность соединений по настоящему изобретению в составе фармацевтических композиций может быть усилена с помощью способов, хорошо известных из уровня техники. Один способ включает применение липидных вспомогательных веществ в составе. См. «Oral Lipid-Based Formulations: Enhancing the Bioavailability of Poorly Water-Soluble Drugs (Drugs and the Pharmaceutical Sciences)», David J. Hauss, ed. Informa Healthcare, 2007; и «Role of Lipid Excipients in Modifying Oral and Parenteral Drug Delivery: Basic Principles and Biological Examples», Kishor M. Wasan, ed. Wiley-Interscience, 2006.

[133] Другой известный способ повышения биодоступности представляет собой применение аморфной формы соединения по настоящему изобретению, необязательно

составленной с помощью полоксамера, такого как LUTROL™ и PLURONIC™ (BASF Corporation), или блок-сополимеров этиленоксида и пропиленоксида. См. патент США 7014866; и публикации патентов США 20060094744 и 20060079502.

[134] Фармацевтические композиции по настоящему изобретению включают композиции, подходящие для перорального введения. Другие составы для удобства могут быть представлены в виде стандартной лекарственной формы, например, в виде таблеток, капсул с замедленным высвобождением, гранул и липосом, и могут быть получены с помощью любых способов, хорошо известных в области фармацевтики. См., например, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD (20th ed. 2000).

[135] Такие препаративные способы включают стадию объединения с молекулой для введения ингредиентов, таких как носитель, который содержит один или несколько вспомогательных ингредиентов. Обычно композиции получают посредством однородного и тщательного объединения активных ингредиентов с жидкими носителями, липосомами или тонкодисперсными твердыми носителями, или ими обоими, с последующим, если это необходимо, приданием формы продукту.

[136] В определенных вариантах осуществления соединение вводят перорально. Композиции по настоящему изобретению, подходящие для перорального введения, могут быть представлены в виде отдельных единиц, таких как капсулы, саше или таблетки, каждое из которых содержит предварительно определенное количество активного ингредиента; порошка или гранул; раствора или суспензии в водосодержащей жидкости или безводной жидкости; жидкой эмульсии типа масло-в-воде; жидкой эмульсии типа вода-в-масле; могут быть упакованы в липосомы или могут быть представлены в виде болуса и т. п. Мягкие желатиновые капсулы можно применять для заключения таких суспензий, что может благоприятным образом увеличить степень абсорбции соединения. В конкретном варианте осуществления соединение вводят перорально в виде таблетки. В другом конкретном варианте осуществления соединение вводят перорально в виде капсулы.

[137] В случае таблеток для перорального применения обычно используемые носители включают лактозу и кукурузный крахмал. Как правило, также добавляют смазывающие вещества, такие как стеарат магния. Для перорального введения в виде капсулы

применимые разбавители включают лактозу и сухой кукурузный крахмал. Если водные суспензии вводят перорально, тогда активный ингредиент объединяют с эмульгирующими и суспендирующими средствами. При необходимости можно добавлять определенные подсластители, и/или ароматизаторы, и/или красящие средства. В другом варианте осуществления композиция представлена в виде таблетки. В определенных вариантах осуществления иллюстративные составы для таблетки раскрыты в патенте США № 8754224, содержание которого включено в данный документ посредством ссылки.

[138] В конкретном варианте осуществления состав таблетки содержит от приблизительно 4 мг до приблизительно 50 мг соединения (I) или эквивалентное количество его фармацевтически приемлемой соли (такой как фосфатная соль) и следующие неактивные ингредиенты: коллоидный диоксид кремния, стеарат магния, микрокристаллическую целлюлозу и повидон. При помощи влажной грануляции с последующим прессованием получают таблетки, содержащие соединение (I) или его фармацевтически приемлемую соль. Например, для получения таблетки весом 200 мг, содержащей эквивалент 16 мг соединения (I), 10,6 вес. % фосфата соединения (I) и 64,44 вес. % микрокристаллической целлюлозы Avicel PH-101 смешивают в грануляторе с повышенным сдвиговым усилием и 8,5 % вес/вес водного раствора Kollidon 30, содержащего Kollidon 30, поливинилпирролидон (повидон); 5 вес. % (на основе общего веса состава) добавляют в ходе смешивания с образованием гранул. Гранулы высушивают в лотках в печи при $60 \pm 10^\circ\text{C}$ и измельчают с помощью измельчителя Quadro Comil U5. Гранулы, оставшиеся на решетке конусной мельницы, пропускают через сито № 20 с помощью шпателя из нержавеющей стали. Полученные в результате измельченные гранулы смешивают с микрокристаллической целлюлозой Avicel PH-200 (18,5 вес. %), коллоидным диоксидом кремния Aerosil 200 (0,5 вес. %) и стеаратом магния Nuqual (1 вес. %) в смесителе Turbula с образованием конечной смеси. Конечную смесь прессуют в таблетки весом 200 мг с использованием ротационного пресса Riva Piccola, оснащенного инструментом для придания формы модифицированной капсуле D-типа $0,451'' \times 0,229''$. Каждая таблетка содержит 21,1 мг соединения (I) (эквивалентно 16 мг свободного основания соединения (I)).

[139] В определенном варианте осуществления таблетка содержит приблизительно 10,5 мг или приблизительно 10,6 мг фосфатной соли соединения (I) (эквивалентно 8 мг свободного основания соединения (I)).

[140] В определенном варианте осуществления таблетка содержит следующие ингредиенты:

Таблетка 4 мг

Компонент	Назначение	Вес. %	Количество на единицу (мг)
Фосфат соединения (I)	Активный ингредиент	2,6	5,3*
Микрокристаллическая целлюлоза	Разбавитель/Связующее вещество	90,9	181,7
Повидон	Связующее вещество	5,0	10,0
Коллоидный диоксид кремния	Вещество, способствующее скольжению	0,5	1,0
Стеарат магния	Смазывающее вещество	1,0	2,0
Очищенная вода	Растворитель	Удалено в ходе обработки	
Всего		100,0	200,0

*Эквивалентно 4 мг свободного основания соединения (I)

[141] В другом определенном варианте осуществления таблетка содержит следующие ингредиенты:

Таблетка 8 мг

Компонент	Назначение	Вес. %	Количество на единицу (мг)
Фосфат соединения (I)	Активный ингредиент	5,2	10,5*
Микрокристаллическая целлюлоза	Разбавитель/Связующее вещество	90,8	181,5
Повидон	Связующее вещество	2,5	5,0
Коллоидный диоксид кремния	Вещество, способствующее скольжению	0,5	1,0
Стеарат магния	Смазывающее вещество	1,0	2,0
Очищенная вода	Растворитель	Удалено в ходе обработки	
Всего		100,0	200,0

*Эквивалентно 8 мг свободного основания соединения (I)

[142] В альтернативном конкретном варианте осуществления таблетка содержит следующие ингредиенты:

Таблетка 8 мг

Компонент	Назначение	Вес. %	Количество на единицу (мг)
Фосфат соединения (I)	Активный ингредиент	5,3	10,6*
Микрокристаллическая целлюлоза	Разбавитель/Связующее вещество	88,2	176,4
Повидон	Связующее вещество	5,0	10,0
Коллоидный диоксид кремния	Вещество, способствующее скольжению	0,5	1,0
Стеарат магния	Смазывающее вещество	1,0	2,0
Очищенная вода	Растворитель	Удалено в ходе обработки	
Всего		100,0	200,0

*Эквивалентно 8 мг свободного основания соединения (I)

[143] В еще одном конкретном варианте осуществления таблетка содержит следующие ингредиенты:

Таблетка 16 мг

Компонент	Назначение	Вес. %	Количество на единицу (мг)
Фосфат соединения (I)	Активный ингредиент	10,6	21,1*
Микрокристаллическая целлюлоза	Разбавитель/Связующее вещество	82,9	165,9
Повидон	Связующее вещество	5,0	10,0
Коллоидный диоксид кремния	Вещество, способствующее скольжению	0,5	1,0
Стеарат магния	Смазывающее вещество	1,0	2,0
Очищенная вода	Растворитель	Удалено в ходе обработки	
Всего		100,0	200,0

*Эквивалентно 16 мг свободного основания соединения (I)

[144] В другом варианте осуществления композиция по настоящему изобретению также содержит дополнительное терапевтическое средство. Дополнительное терапевтическое средство может быть выбрано из любого соединения или терапевтического средства, которое, как известно, характеризуется преимущественными свойствами при введении с соединением, обладающим таким же механизмом действия, что и руксолитиниб, или демонстрирует их.

[145] Предпочтительно дополнительное терапевтическое средство представляет собой средство, применимое в лечении нарушений, характеризующихся выпадением волос, или аутоиммунных состояний, включая ингибиторы JAK1, JAK2, или JAK3, и/или STAT1. Такие ингибиторы включают руксолитиниб, тофацитиниб, барицитиниб, филготиниб и т. п. Другие дополнительные терапевтические средства включают кортикостероиды для перорального применения.

[146] В другом варианте осуществления в настоящем изобретении предусматриваются отдельные лекарственные формы соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли и одно или более любых дополнительных терапевтических средств из вышеописанных, где соединение (I) или его фармацевтически приемлемая соль и дополнительное терапевтическое средство объединены друг с другом. Выражение «объединены друг с другом», используемое в данном документе, означает, что отдельные лекарственные формы упакованы вместе или иным образом совмещены друг с другом таким образом, что является очевидным, что отдельные лекарственные формы предназначены для продажи и введения совместно (с интервалом менее 24 часов, последовательно или одновременно).

[147] В фармацевтических композициях по настоящему изобретению соединение (I) или его фармацевтически приемлемая соль присутствует в эффективном количестве. Используемое в данном документе выражение «эффективное количество» относится к количеству, которое при введении согласно соответствующей схеме дозирования является достаточным для лечения целевого нарушения.

[148] Взаимосвязь дозировок для животных и людей (в миллиграммах на квадратный метр поверхности тела) описана в Freireich et al., *Cancer Chemother. Rep.*, 1966, 50: 219. Площадь поверхности тела может быть определена приблизительно, исходя из роста и веса субъекта. См., например, *Scientific Tables*, Geigy Pharmaceuticals, Ardsley, N.Y., 1970, 537.

[149] В одном варианте осуществления эффективное количество соединения (I) (либо в виде свободного основания, либо в виде эквивалентного количества фармацевтически приемлемой соли, такой как фосфатная соль) может находиться в диапазоне от приблизительно 8 мг до 32 мг в сутки (в частности, от 8 мг до 32 мг в сутки), например, составляет приблизительно 10 мг/сутки (в частности, 10 мг/сутки), приблизительно

20 мг/сутки (в частности, 20 мг/сутки) или приблизительно 30 мг/сутки (в частности, 30 мг/сутки). В определенных вариантах осуществления количество составляет приблизительно 8 мг/сутки (в частности, 8 мг/сутки), приблизительно 12 мг/сутки (в частности, 12 мг/сутки), приблизительно 16 мг/сутки (в частности, 16 мг/сутки), приблизительно 24 мг/сутки (в частности, 24 мг/сутки) или приблизительно 32 мг/сутки (в частности, 32 мг/сутки). В одном варианте осуществления дозу, составляющую приблизительно 8 мг/сутки (в частности, 8 мг/сутки), приблизительно 16 мг/сутки (в частности, 16 мг/сутки), приблизительно 24 мг/сутки (в частности, 24 мг/сутки) или приблизительно 32 мг/сутки (в частности, 32 мг/сутки), вводят один раз в сутки. В конкретном примере дозу 16 мг/сутки вводят в виде двух таблеток, содержащих по 8 мг соединения (I) (либо в виде свободного основания, либо в виде эквивалентного количества фармацевтически приемлемой соли, такой как фосфатная соль), вводимых вместе (т. е. как однократная доза). В другом конкретном примере дозу 16 мг/сутки вводят в виде одной таблетки, содержащей 16 мг соединения (I) (либо в виде свободного основания, либо в качестве эквивалентного количества фармацевтически приемлемой соли, такой как фосфатная соль). В другом варианте осуществления дозу 8 мг/сутки, 16 мг/сутки, 24 мг/сутки или 32 мг/сутки вводят отдельными дозами два раза в сутки (например, дозу 16 мг/сутки вводят по 8 мг два раза в сутки или дозу 24 мг/сутки вводят по 12 мг два раза в сутки). В другом варианте осуществления дозу 8 мг/сутки, 16 мг/сутки, 24 мг/сутки или 32 мг/сутки вводят отдельными дозами два раза в сутки (например, дозу 32 мг/сутки вводят по 16 мг соединения (I) (либо в виде свободного основания, либо в виде эквивалентного количества фармацевтически приемлемой соли, такой как фосфатная соль) два раза в сутки, т. е. в виде отдельных доз. В одном конкретном варианте осуществления дозу 16 мг/сутки вводят по 8 мг соединения (I) (либо в виде свободного основания, либо в виде эквивалентного количества фармацевтически приемлемой соли, такой как фосфатная соль) два раза в сутки, т. е. в виде отдельных доз. Следует понимать, что ссылка на количество соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли предусматривает количество фармацевтически приемлемой соли соединения (I) (такой как фосфатная соль), которое является эквивалентным указанному количеству соединения (I) в виде свободного основания (например, 10,5 мг фосфатной соли соединения (I) эквивалентно 8 мг свободного основания соединения (I)).

[150] В определенных вариантах осуществления эффективное количество соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли составляет приблизительно 4 мг (в частности, 4 мг) два раза в сутки. В конкретном варианте осуществления эффективное количество соединения (I) вводят в виде приблизительно 5,3 мг (в частности, 5,3 мг) фосфатной соли соединения (I) два раза в сутки. В определенных вариантах осуществления эффективное количество соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли составляет приблизительно 8 мг (в частности, 8 мг) два раза в сутки. В конкретном варианте осуществления соединение (I) вводят в виде приблизительно 10,5 мг (в частности, 10,5 мг) фосфатной соли соединения (I) два раза в сутки.

[151] В определенных вариантах осуществления эффективное количество соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли составляет приблизительно 12 мг (в частности, 12 мг) два раза в сутки. В конкретном варианте осуществления эффективное количество соединения (I) составляет приблизительно 15,8 мг (в частности, 15,8 мг) фосфатной соли соединения (I) два раза в сутки. В определенных вариантах осуществления эффективное количество соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли составляет приблизительно 16 мг (в частности, 16 мг) два раза в сутки. В конкретном варианте осуществления эффективное количество соединения (I) составляет приблизительно 21,1 мг (в частности, 21,1 мг) в виде фосфатной соли соединения (I) два раза в сутки.

Примеры

Пример 1 - Исследования на людях – фаза 2а

[152] Испытание фазы 2а проводили для оценки безопасности и эффективности соединения (I) (СТР-543) у субъектов с алопецией с помощью первичного анализа эффективности в неделю 24. Испытание фазы 2а представляло собой двойное слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое испытание для оценки безопасности и эффективности соединения (I) у взрослых пациентов с гнездовой алопецией со степенью тяжести от умеренной до тяжелой. Пациентов последовательно рандомизировали для получения одной из трех доз соединения I в виде фосфатной соли (например, 10,5 мг фосфатной соли соединения (I) эквивалентны 8 мг свободного основания соединения (I)). Дозы соединения (I) составляли 4, 8 (т. е. приблизительно 10,5 мг фосфатной соли соединения (I)) и 12 мг два раза в сутки, а также была предусмотрена группа пациентов,

получавших плацебо. В качестве основного критерия эффективности использовали средство оценки тяжести алопеции (SALT) после 24 недель дозированного введения.

[153] Промежуточный анализ верхней линии для когорт с введением 4 мг, 8 мг и 12 мг обсуждается ниже. Первичная конечная точка исследования представляла собой относительное снижение показателя SALT на 50% между значением на 24-й неделе и значением исходного уровня.

[154] Демографические данные субъектов, участвовавших в испытании и получавших 4, 8 или 12 мг (два раза в сутки) или плацебо, представлены в таблице 1 ниже:

Таблица 1

	Плацебо	СТР-543 4 мг	СТР-543 8 мг	СТР-543 12 мг
Количество рандомизированных пациентов	44	30	38	37
Популяция для оценки эффективности	43	28	38	36
Возраст: среднее значение (СО)	38 (14)	36 (11)	37 (14)	36 (12)
Мужчины, N (%)	15 (34)	8 (27)	12 (32)	9 (24)
Женщины, N (%)	29 (66)	22 (73)	26 (68)	28 (76)
Раса: N (%)				
Европеоидная	33 (75)	25 (83)	26 (68)	30 (81)
Негроидная или афроамериканцы	7 (14)	2 (7)	7 (18)	3(8)
Монголоидная	2 (4,5)	2 (7)	2 (5)	4 (11)
Другая	2 (4,5)	1 (3)	3 (8)	0 (0)

Исходные характеристики субъектов представлены в таблице 2 ниже:

Таблица 2

	Плацебо	СТР-543 4 мг	СТР-543 8 мг	СТР-543 12 мг
Длительность эпизода: года, среднее значение	4,1	6	3,8	3,5
Показатель SALT, среднее значение (CO)	86,8 (18,4)	88,7 (16,2)	89,1 (16,4)	87,3 (18,7)
Очаговая АА, N (%)	21 (47,7)	16 (53,3)	16 (42,1)	16 (43,2)
Злокачественная АА, N (%)	6 (13,6)	2 (6,7)	6 (15,8)	8 (21,6)
Генерализованная АА, N (%)	17 (38,6)	12 (40,0)	14 (36,8)	10 (27,0)
Краевая АА, N (%)	0 (0)	0 (0)	2 (5,3)	3 (8,1)

[155] Наиболее распространенные побочные эффекты, возникшие на фоне лечения, у пациентов ($\geq 10\%$) представлены в таблице 3 ниже:

Таблица 3

Предпочтительный термин	Плацебо	СТР-543 4 мг	СТР-543 8 мг	СТР-543 12 мг
Головная боль	4 (9,1%)	5 (17,2%)	10 (26,3%)	7 (19,4%)
Тошнота	4 (9,1%)	4 (13,8%)	4 (10,5%)	1 (2,8%)
Акне	2 (4,5%)	4 (13,8%)	4 (10,5%)	6 (16,7%)
Кашель	0	4 (13,8%)	1 (2,6%)	2 (5,6%)
Диарея	3 (6,8%)	3 (10,3%)	1 (2,6%)	0
Назофарингит	1 (2,3%)	3 (10,3%)	3 (7,9%)	9 (25,0%)
Фолликулит	0	3 (10,3%)	2 (5,3%)	1 (2,8%)

Повышенное содержание креатинфосфокиназы в крови	1 (2,3%)	3 (10,3%)	2 (5,3%)	1 (2,8%)
Орофарингеальная боль	1 (2,3%)	3 (10,3%)	2 (5,3%)	1 (2,8%)
Инфекция верхних дыхательных путей	7 (15,9%)	2 (6,9%)	2 (5,3%)	7 (19,4%)
Повышение уровня ЛПНП	0	0	4 (10,5%)	0

[156] О серьезных побочных эффектах не сообщалось. В предварительном анализе групп введения плацебо, 4 мг и 8 мг было обнаружено только 3 события, связанных с гематологией, степени 3/4, распределенных в равной степени между группами введения плацебо, 4 мг и 8 мг.

[157] В заключение, первичная конечная точка эффективности исследования была достигнута. 58% пациентов, получавших лечение с использованием 12 мг BID (два раза в сутки), и 47% пациентов, получавших лечение с использованием 8 мг BID (два раза в сутки) СТР-543, достигали $\geq 50\%$ снижения общего показателя SALT по сравнению с 8,6% из группы плацебо ($p < 0,001$). Кроме того, 42% пациентов, получавших 12 мг BID ($p < 0,001$), и 29% пациентов, получавших 8 мг BID ($p < 0,05$) СТР-543, достигали $\geq 75\%$ восстановления общего показателя SALT по сравнению с 7% плацебо. Кроме того, 36% пациентов, получавших 12 мг BID ($p < 0,001$), и 16% пациентов, получавших 8 мг BID ($p < 0,05$) СТР-543, достигали $\geq 90\%$ снижения их общего показателя SALT по сравнению с 2% группы плацебо. 21% пациентов, получавших 4 мг BID СТР-543, достигали $\geq 50\%$ снижения общего показателя SALT по сравнению с 8,6% группы плацебо (незначительно). Группы доз 12 мг BID и 8 мг BID значительно отличались от группы дозы 4 мг BID ($p < 0,05$). Значительные изменения в показателе SALT наблюдали, начиная с 12 недель, для когорт с введением 12 мг и 8 мг в сравнении с группой плацебо ($p < 0,05$).

[158] Лечение в целом переносилось хорошо, причем без серьезных побочных эффектов. Результаты для дозы 4 мг BID не отличались от результатов плацебо при всех измерениях. Результаты для дозы 8 мг BID и 12 мг BID значительно отличались от результатов плацебо при всех измерениях SALT на 24-й неделе, к концу испытания. Доза

12 мг BID была численно выше и, как правило, вызывала более быстрое начало действия и в большей степени по сравнению с дозой 8 мг BID.

Пример 2 – Открытое дополнительное исследование

[159] В текущем открытом дополнительном исследовании субъекты, которые ранее были включены в квалификационное клиническое исследование (в том числе исследование, описанное в примере 1), получали либо общую суточную дозу соединения (I) (СТР-543, фосфатная соль) 16 мг, либо общую суточную дозу СТР-543 24 мг, либо плацебо и завершили 24-недельный период лечения, имели право участвовать в открытом дополнительном исследовании (OLE) и продолжать получать лечение с использованием фосфата СТР-543. Всего в OLE было включено 152 субъекта. В OLE субъекты получали ежедневное лечение с использованием СТР-543 в дозе 8 мг BID или 12 мг BID (см. фиг. 8). Корректировки дозы допускались по усмотрению исследователя. У одного субъекта, включенного в OLE, который получал суточную дозу 24 мг QD СТР-543 в течение приблизительно 9 месяцев (т. е. в течение 24-недельного периода исследования и первых 3 месяцев OLE), наблюдали рост волос при такой дозе (показатель SALT равен нулю, т. е. полное отрастание волос до снижения дозы). Затем субъекту снижали его дозу до суточной дозы 8 мг BID фосфата СТР-543. Через приблизительно 7 месяцев в OLE с получением более низкой суточной дозы СТР-543, 8 мг BID, у субъекта продолжалось значительное отрастание волос, причем показатель SALT составлял 7,92.

Пример 3 - Фаза 2, исследование продолжительности

[160] Клиническое испытание фазы 2 проводили в виде состоящего из двух частей двойного слепого, рандомизированного, многоцентрового исследования для оценки отрастания волос после лечения с использованием соединения (I) (СТР-543) и последующей продолжительности этого отрастания после снижения дозы или прекращения приема лекарственного средства у взрослых пациентов с гнездовой алопецией со степенью тяжести от умеренной до тяжелой. Пациентами были люди в возрасте от 18 до 65 лет, столкнувшиеся с эпизодом выпадения волос, связанным с гнездовой алопецией, продолжительностью по меньшей мере 6 месяцев и не более 10 лет. Пациенты, которые в настоящее время не лечатся от гнездовой алопеции или не подвергаются другим методам лечения, которые могут повлиять на отрастание волос или

иммунный ответ, должны иметь по меньшей мере 50% выпадение волос, измеренное с помощью средства оценки тяжести алопеции (SALT) во время скрининга и на исходном уровне. В исследование включено вплоть до приблизительно 75% пациентов с полной или почти полной ($SALT \geq 95$) потерей волос.

[161] Исследование разделяли на 2 части:

[162] Часть А: период 1 (фаза лечения) и период 2 (фаза изменения дозы)

[163] Часть В: фаза возобновления лечения

Часть А: период 1

[164] Часть А, период 1, представляет собой период лечения по двойному слепому методу, в котором приблизительно 200 или 300 пациентов рандомизировали для получения одной из двух доз соединения (I) (СТР-543) в виде фосфатной соли (например, 10,5 мг фосфатной соли соединения (I) эквивалентно 8 мг свободного основания соединения (I)) в течение 24 недель. Дозы составляли либо 8 мг два раза в сутки (BID) соединения (I) (т. е. приблизительно 10,5 мг фосфатной соли соединения (I)), либо 12 мг BID соединения (I) (т. е. приблизительно 15,8 мг фосфатной соли соединения (I)). Рандомизацию проводили по степени потери волос с волосистой части кожи головы в одну из следующих двух категорий: 1) частичная потеря волос на волосистой части кожи головы ($SALT \geq 50$ и < 95); 2) полная или почти полная потеря волос на волосистой части кожи головы ($SALT \geq 95$). Пациенты получали первую дозу исследуемого лекарственного средства в клинике в день 1 и были проинструктированы принимать исследуемое лекарственное средство ежедневно, примерно каждые 12 часов в течение всего периода 1. Другие оценки исходного уровня для части А, период 1, включают общую оценку тяжести заболевания пациентом и клиницистом (CGI-S и PGI-S), а также анкету в рамках клинического исследования с оценками результатов, полученными от пациентов, об удовлетворенности лечением (SPRO) и качеством волос (QPRO). Периодически проводили забор образцов крови для фармакокинетической оценки. Фотографии волосистой части кожи головы также делали для визуальной регистрации на момент оценки согласно SALT и демонстрировали во время дополнительных выборочных осмотров на протяжении всего исследования. Первичный анализ эффективности для определения пациентов с терапевтическим эффектом для каждой дозовой группы проводили, когда все пациенты завершили неделю 24 из части А, период

1. В некоторых вариантах осуществления по окончании лечения (ЕОТ) для части А, период 1, пациентов, у которых показатель SALT изменился на $< 50\%$ по сравнению с исходным уровнем, определяли как пациентов без терапевтического эффекта, и у них была возможность продолжить лечение в рамках открытого дополнительного исследования или завершить лечение на 24 неделе и вернуться через 4 недели для последующего наблюдения для оценки безопасности после окончания лечения.

[165] В некоторых вариантах осуществления пациентов из каждой дозовой группы, у которых на 24-й неделе наблюдали $\geq 50\%$ изменение в их показателе SALT по сравнению с исходным уровнем, определяли как пациентов с терапевтическим эффектом и переводили в часть А, период 2.

[166] В некоторых вариантах осуществления по окончании лечения (ЕОТ) для части А, период 1, эффективность лечения (пациенты с терапевтическим эффектом) определяли как количество пациентов из каждой дозовой группы, у которых показатель SALT составлял ≤ 20 на 24-й неделе. Этим пациентам с терапевтическим эффектом переводили в часть А, период 2 исследования. Пациентов, у которых показатель SALT составлял > 20 , определяли как пациентов без терапевтического эффекта, и у них была возможность продолжить лечение в рамках открытого дополнительного исследования или завершить лечение на 24-й неделе и вернуться через 4 недели для последующего наблюдения для оценки безопасности после окончания лечения.

[167] Часть А, период 1 (фаза лечения), длилась 24 недели. Оценку ответа на лечение с помощью показателя SALT на предмет эффективности проводили через 4, 8, 12, 16, 20 и 24 недели.

Часть А: период 2

[168] В части А, период 2, пациентов повторно рандомизировали для получения либо более низкой дозы соединения (I) (4 мг BID для пациентов, ранее получавших 8 мг BID, или 8 мг BID для пациентов, ранее получавших 12 мг BID), либо плацебо. Пациенты в части А, период 2, остаются на назначенной дозе в течение максимум 24 недель или до тех пор, пока они не будут соответствовать критериям утраты способности поддерживать отрастание (LOM). Критерием LOM является показатель SALT больше 20. Любой пациент, соответствующий критериям LOM в любой временной точке проведения оценки в течение части А, период 2, переводится в часть В исследования и

возвращается к его первоначальному лечению соединением (I) из части А, период 1 (8 мг BID или 12 мг BID). У пациентов, не соответствующих критериям LOM (т. е. пациентов с показателем SALT меньше или равным 20) по истечении 24 недель была возможность продолжить лечение в открытом дополнительном исследовании при их первоначальной дозе части А, период 1, или завершить лечение на 24-й неделе и вернуться через 4 недели для последующего наблюдения для оценки безопасности после окончания лечения. Схема исследования представлена на фиг. 7.

[169] Часть А, период 2 (изменение дозы) длится вплоть до 24 недель или до тех пор, пока пациент не будет соответствовать критериям LOM. Оценку ответа на лечение с помощью SALT на предмет эффективности проводили ежемесячно до тех пор, пока не были соблюдены критерии LOM или пока не завершился 24-недельный период.

Часть В

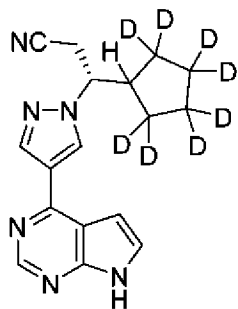
[170] Любой пациент из части А, период 2, соответствующий критериям LOM (SALT > 20), переводится в часть В исследования и возвращается к его первоначальной дозе 8 мг BID или 12 мг BID из части А, период 1. В некоторых вариантах осуществления пациенты остаются на назначенных им дозах в течение 24 недель независимо от того, соответствуют они критериям возобновления отрастания (ROR) или нет. В некоторых вариантах осуществления пациенты остаются на назначенной им дозе в течение 24 недель или до тех пор, пока они не будут соответствовать критериям возобновления отрастания (ROR). В некоторых вариантах осуществления ROR определяется как достижение пациентом показателя SALT, равного или меньше его первоначального показателя SALT EOT в конце части А, период 1. В некоторых вариантах осуществления ROR определяется как достижение пациентом показателя SALT, равного или меньше 20. В некоторых вариантах осуществления любой пациент, соответствующий критериям ROR в любой временной точке проведения оценки в течение части В, выходит из исследования и имеет право на участие в открытом дополнительном исследовании. Оценку ответа на лечение с помощью SALT на предмет эффективности будет проводиться ежемесячно до тех пор, пока не будут соблюдены критерии возобновления отрастания (ROR) или пока не завершится 24-недельный период. У пациентов, не соответствующих критериям ROR, есть возможность продолжить лечение в рамках открытого дополнительного исследования или завершить лечение на 24 неделе и

вернуться через 4 недели для последующего наблюдения для оценки безопасности после окончания лечения.

[171] Без дополнительного описания, подразумевается, что специалист в данной области может с применением предшествующего описания и иллюстративных примеров получить и применить соединения по настоящему изобретению и осуществлять на практике заявляемые способы. Следует понимать, что вышеуказанные обсуждение и примеры представляют лишь подробное описание определенных предпочтительных вариантов осуществления. Специалисту в данной области техники будет очевидно, что можно осуществлять различные модификации и эквиваленты без отклонения от сущности и объема настоящего изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения нарушения, характеризующегося выпадением волос, у субъекта-человека, при этом способ включает введение субъекту соединения, представленного следующей структурной формулой:



соединение (I), или его фармацевтически приемлемой соли;

где каждое положение, обозначенное конкретно как дейтерий, характеризуется по меньшей мере 95% включением дейтерия;

где соединение или его фармацевтически приемлемую соль вводят в течение (1) первого периода, составляющего 8–24 недель, в количестве, находящемся в диапазоне от приблизительно 8 мг до приблизительно 32 мг в сутки, затем в течение (2) второго периода, составляющего по меньшей мере 8 недель, в котором соединение или его фармацевтически приемлемую соль вводят в количестве в сутки, составляющем от 50 до 75 процентов от количества в сутки, вводимого в течение первого периода, с обеспечением, таким образом, лечения нарушения, характеризующегося выпадением волос.

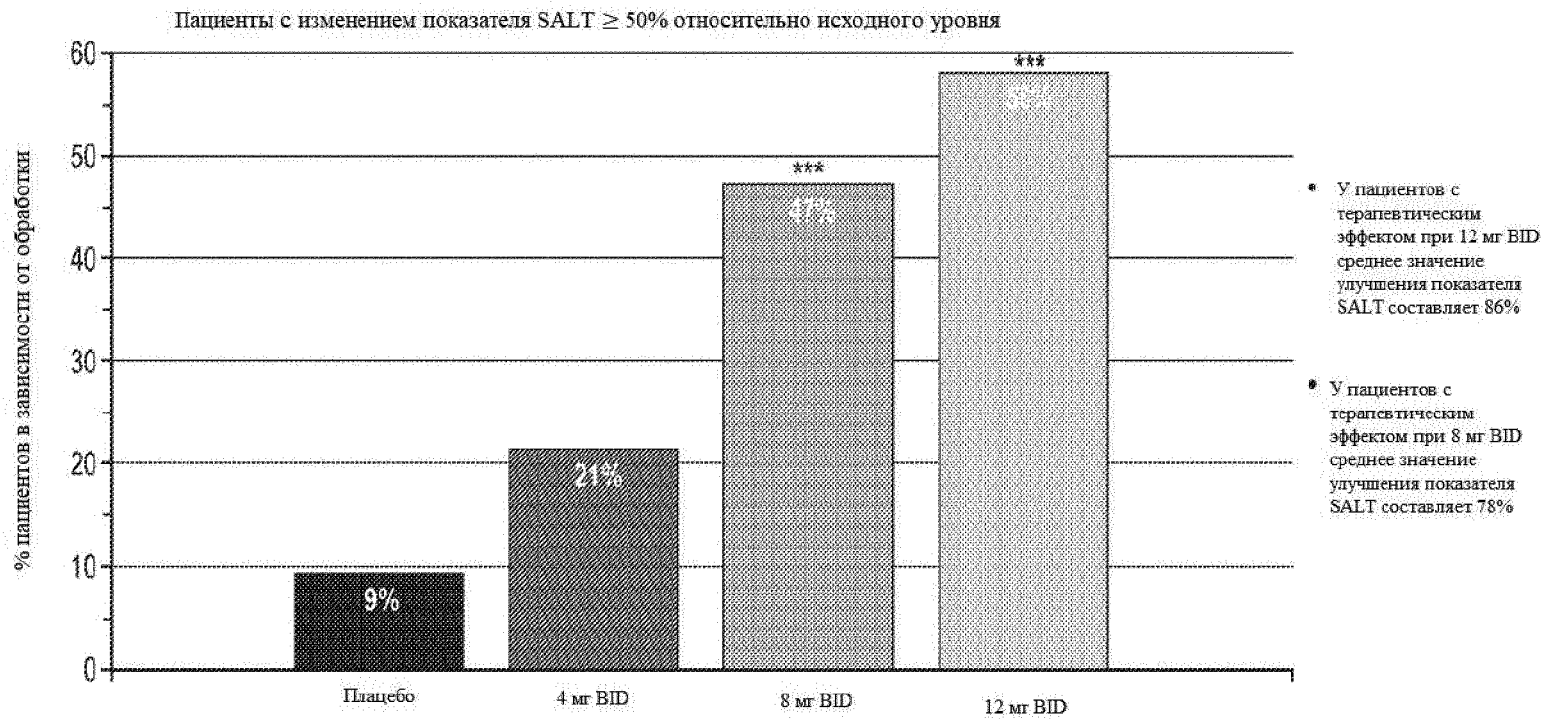
2. Способ по п. 1, где нарушение, характеризующееся выпадением волос, представляет собой гнездную алопецию.

3. Способ по любому из пп. 1–2, где в первом периоде соединение или его фармацевтически приемлемую соль вводят при приблизительно 16 мг/сутки, приблизительно 24 мг/сутки или приблизительно 32 мг в сутки.

4. Способ по любому из пп. 1–3, где во втором периоде соединение или его фармацевтически приемлемую соль вводят при приблизительно 8 мг/сутки, приблизительно 12 мг/сутки или приблизительно 16 мг в сутки.

5. Способ по любому из пп. 1–4, где в первом периоде соединение или его фармацевтически приемлемую соль вводят при приблизительно 24 мг/сутки, а во втором периоде соединение или его фармацевтически приемлемую соль вводят при приблизительно 16 мг/сутки.
6. Способ по п. 5, где один раз в сутки вводят приблизительно 24 мг/сутки соединения или его соли и один раз в сутки вводят приблизительно 16 мг/сутки.
7. Способ по п. 5, где приблизительно 24 мг/сутки соединения или его соли вводят по приблизительно 12 мг два раза в сутки и приблизительно 16 мг/сутки соединения или его соли вводят по приблизительно 8 мг два раза в сутки.
8. Способ по любому из пп. 1–4, где в первом периоде соединение или его фармацевтически приемлемую соль вводят при приблизительно 16 мг/сутки, а во втором периоде соединение или его фармацевтически приемлемую соль вводят при приблизительно 8 мг/сутки.
9. Способ по любому из пп. 1–8, где соединение или его фармацевтически приемлемую соль вводят перорально.
10. Способ по любому из пп. 1–9, где соединение или его фармацевтически приемлемую соль вводят в фармацевтическом составе, который представляет собой таблетку.
11. Способ по любому из пп. 1–6 или пп. 8–10, где соединение или его фармацевтически приемлемую соль вводят один раз в сутки в первом периоде.
12. Способ по любому из пп. 1–5 или пп. 7–10, где соединение или его фармацевтически приемлемую соль вводят два раза в сутки в первом периоде.
13. Способ по любому из пп. 1–12, где первый период составляет приблизительно 8–12 недель.
14. Способ по любому из пп. 1–12, где первый период составляет приблизительно 24 недели.
15. Способ по любому из пп. 1–14, где второй период составляет по меньшей мере 12 недель.

16. Способ по любому из пп. 1–15, где второй период составляет по меньшей мере 24 недели.
17. Способ по любому из пп. 1–16, где в соединении (I) каждое положение, обозначенное конкретно как дейтерий, характеризуется по меньшей мере 97% включением дейтерия.
18. Способ по любому из пп. 1–17, где у субъекта наблюдается уменьшение показателя SALT на величину, которая больше или равняется 50%, в конце первого периода по сравнению с исходным показателем SALT субъекта до лечения.
19. Способ по любому из пп. 1–18, где показатель SALT субъекта меньше или равен 20 в конце второго периода.
20. Способ по любому из пп. 1–17, где показатель SALT субъекта меньше или равен 20 в конце первого периода.



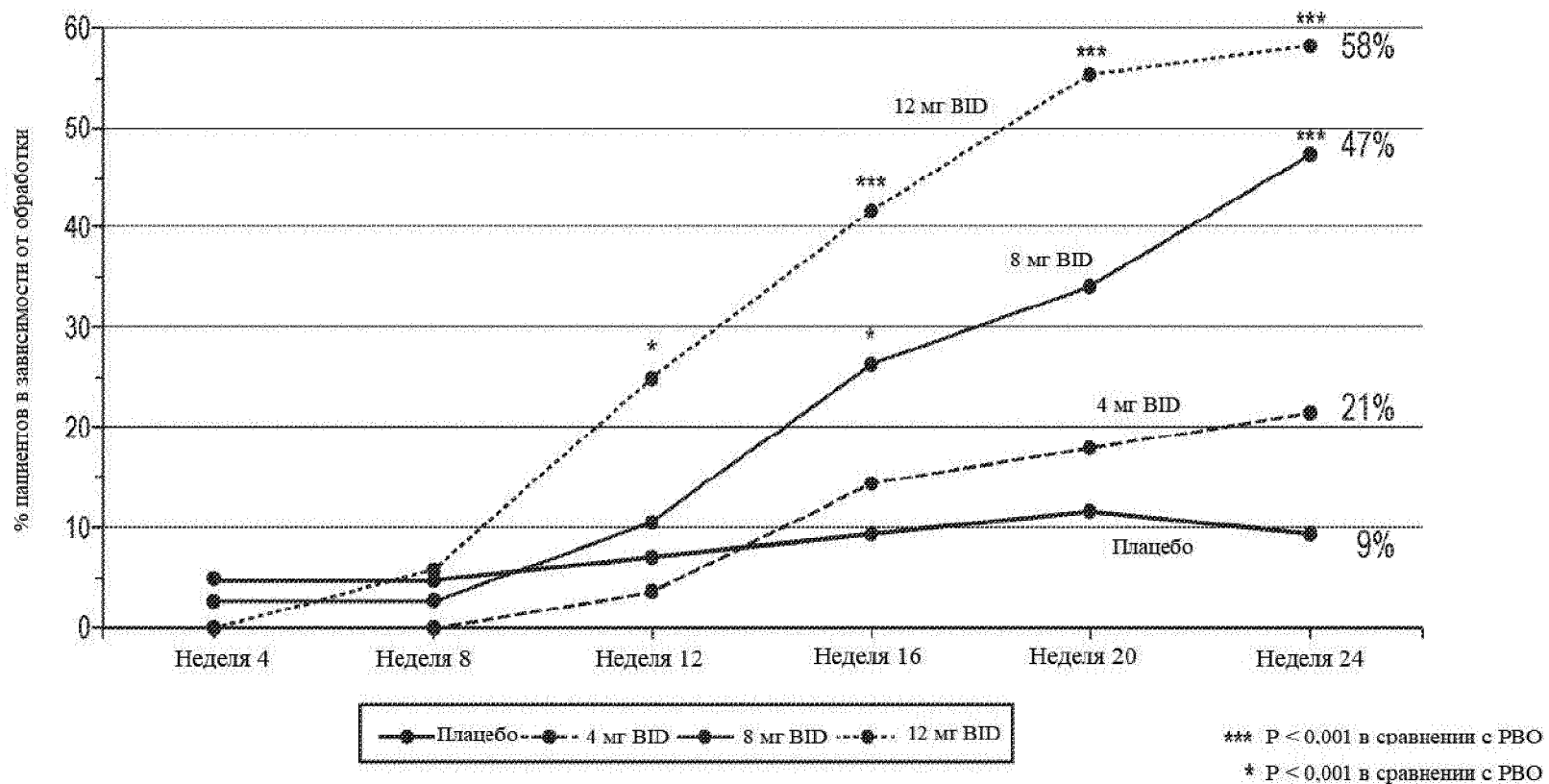
1/8

***: P < 0,001 в сравнении с РВО

ФИГ. 1

Пациенты с терапевтическим эффектом: $\geq 50\%$ изменение показателя SALT относительно исходного уровня

CoNCERT

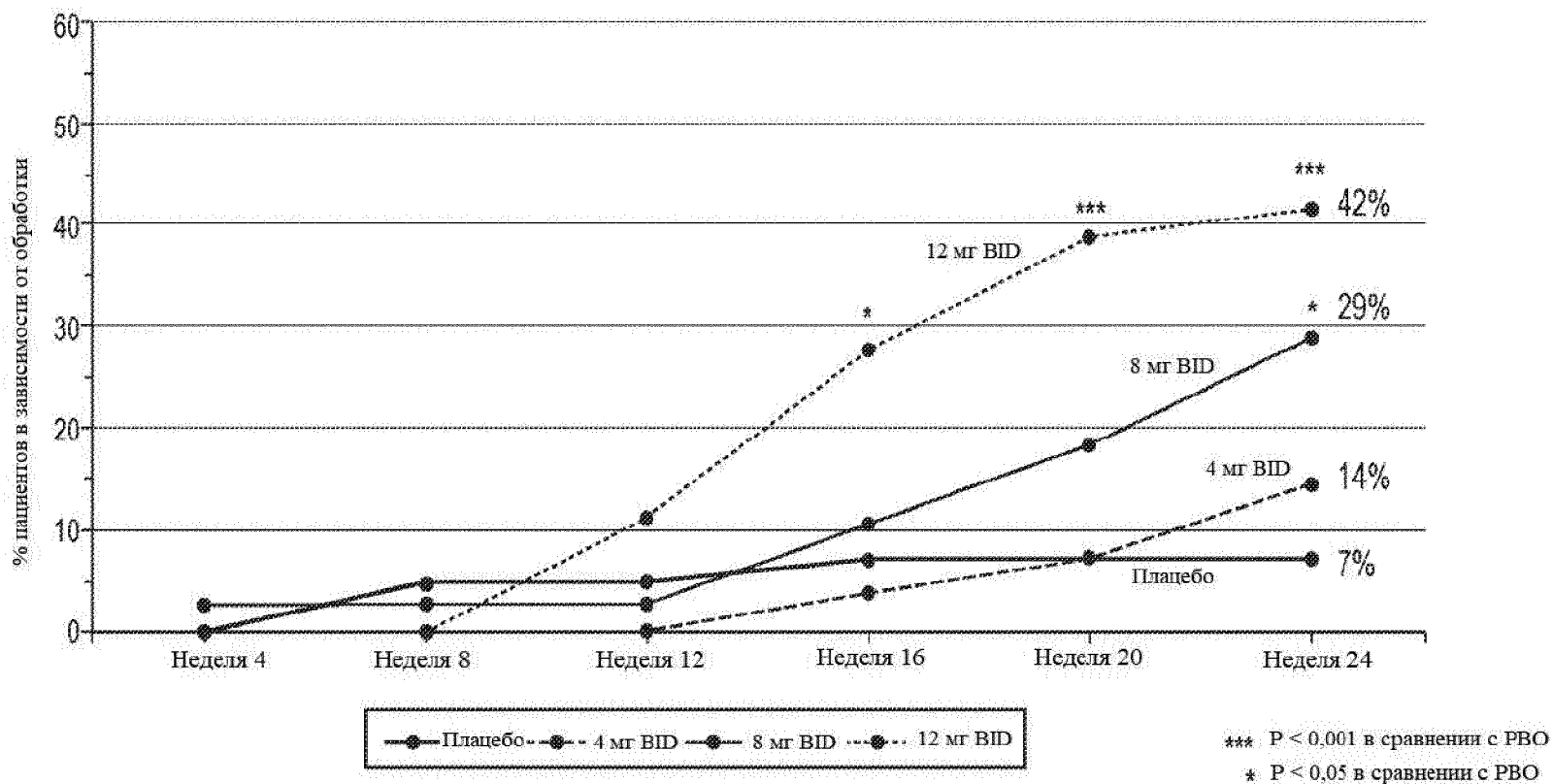


2/8

ФИГ. 2

Пациенты с терапевтическим эффектом: $\geq 75\%$ изменение показателя SALT относительно исходного уровня

CoNCERT

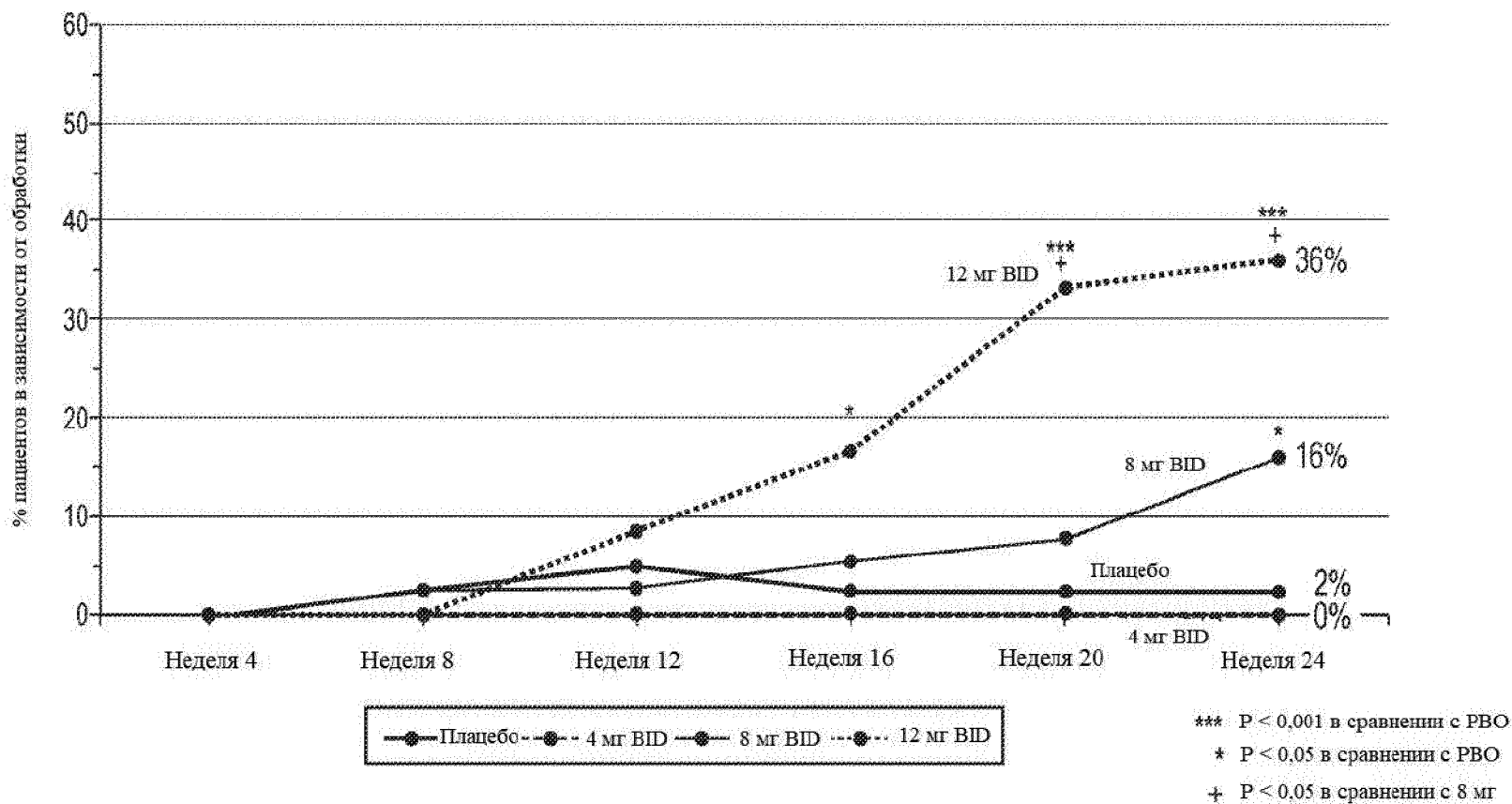


3/8

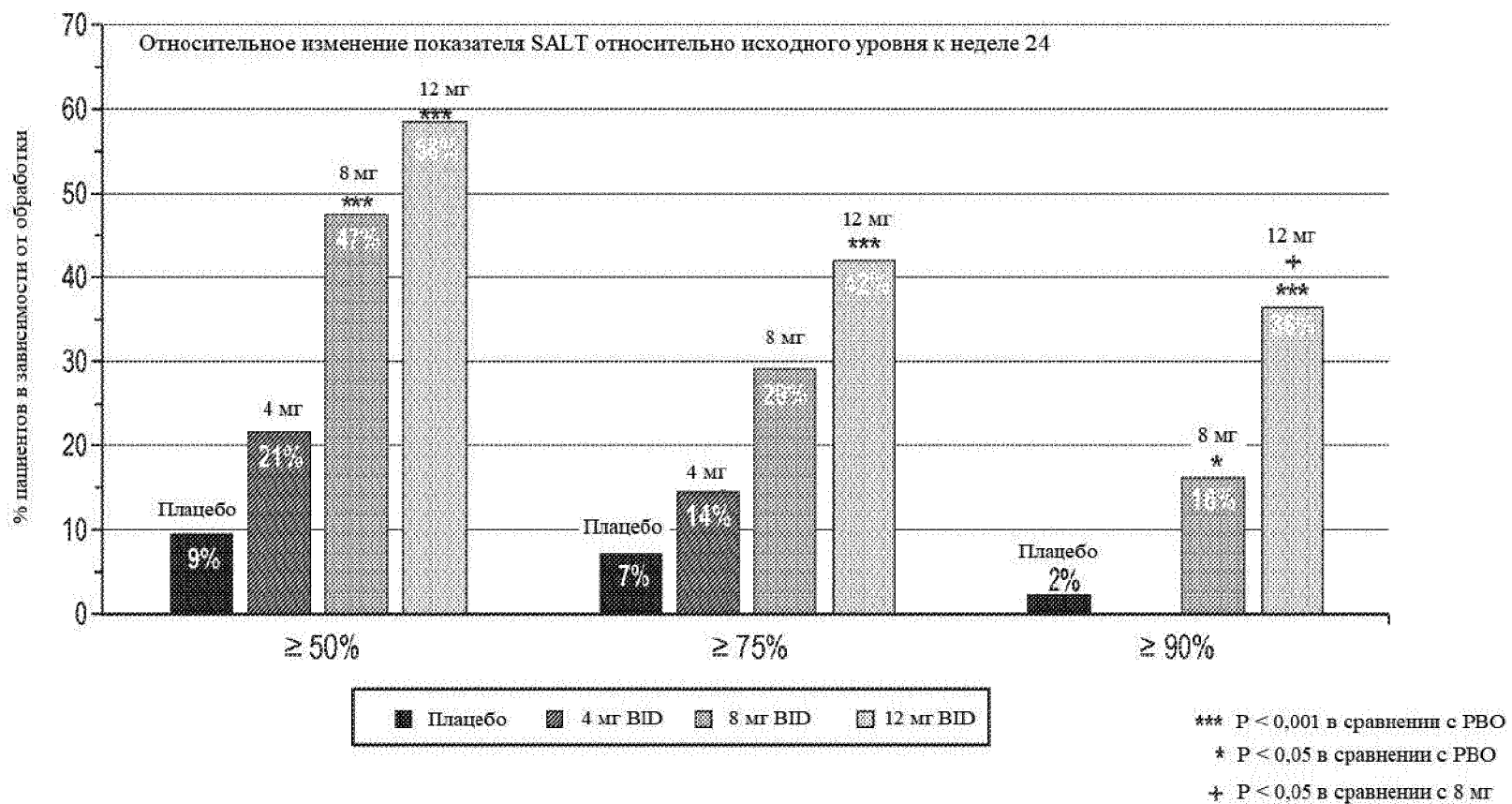
Фиг. 3

Пациенты с терапевтическим эффектом: $\geq 90\%$ изменение показателя SALT относительно исходного уровня

CoNCERT

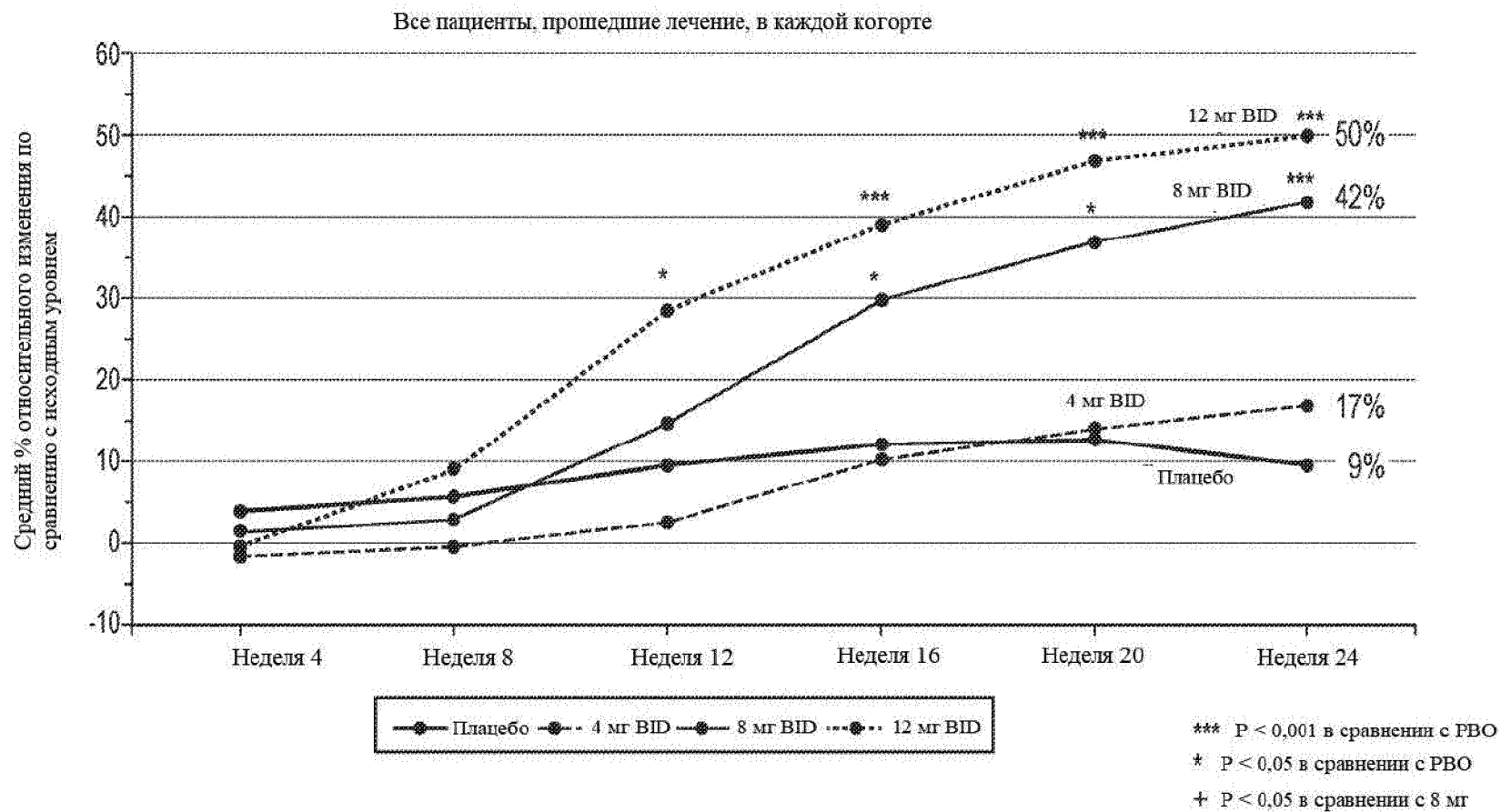


ФИГ. 4



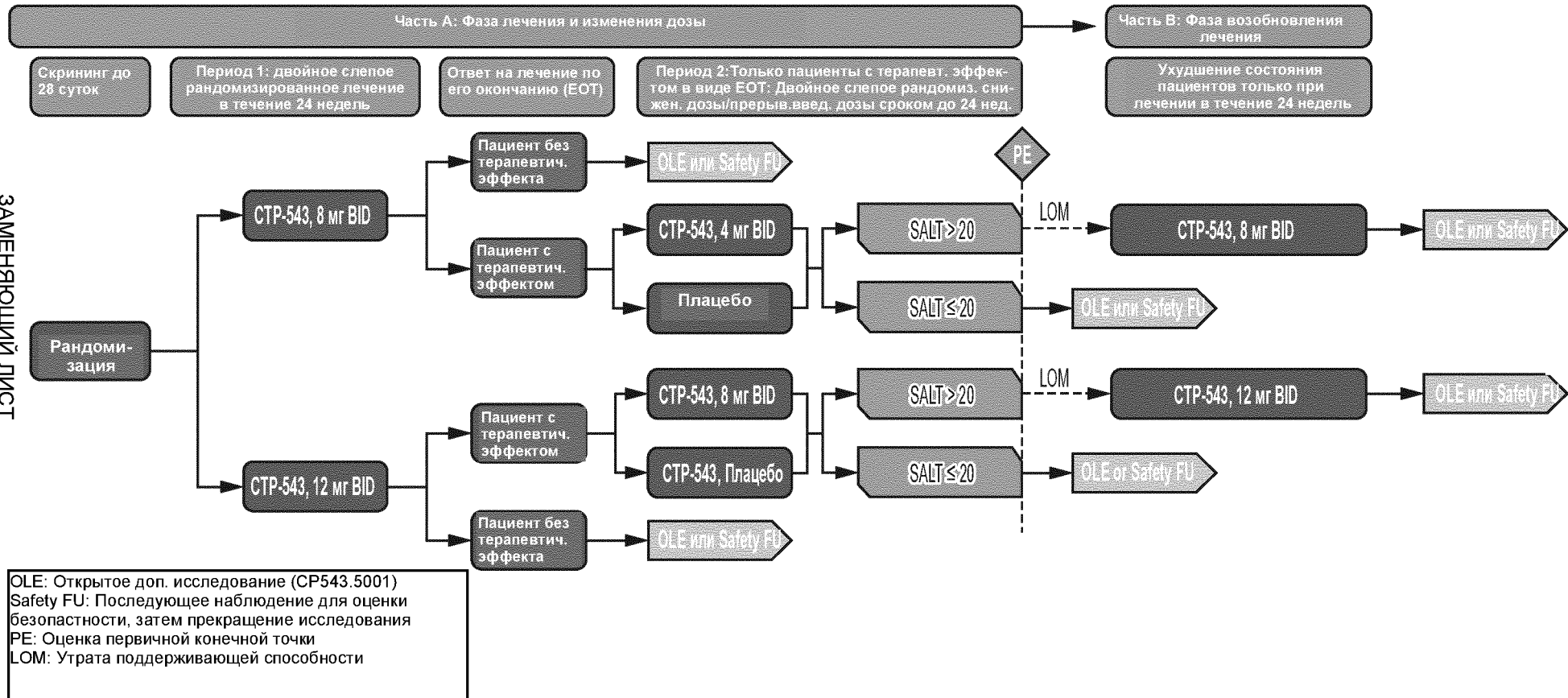
5/8

ФИГ. 5



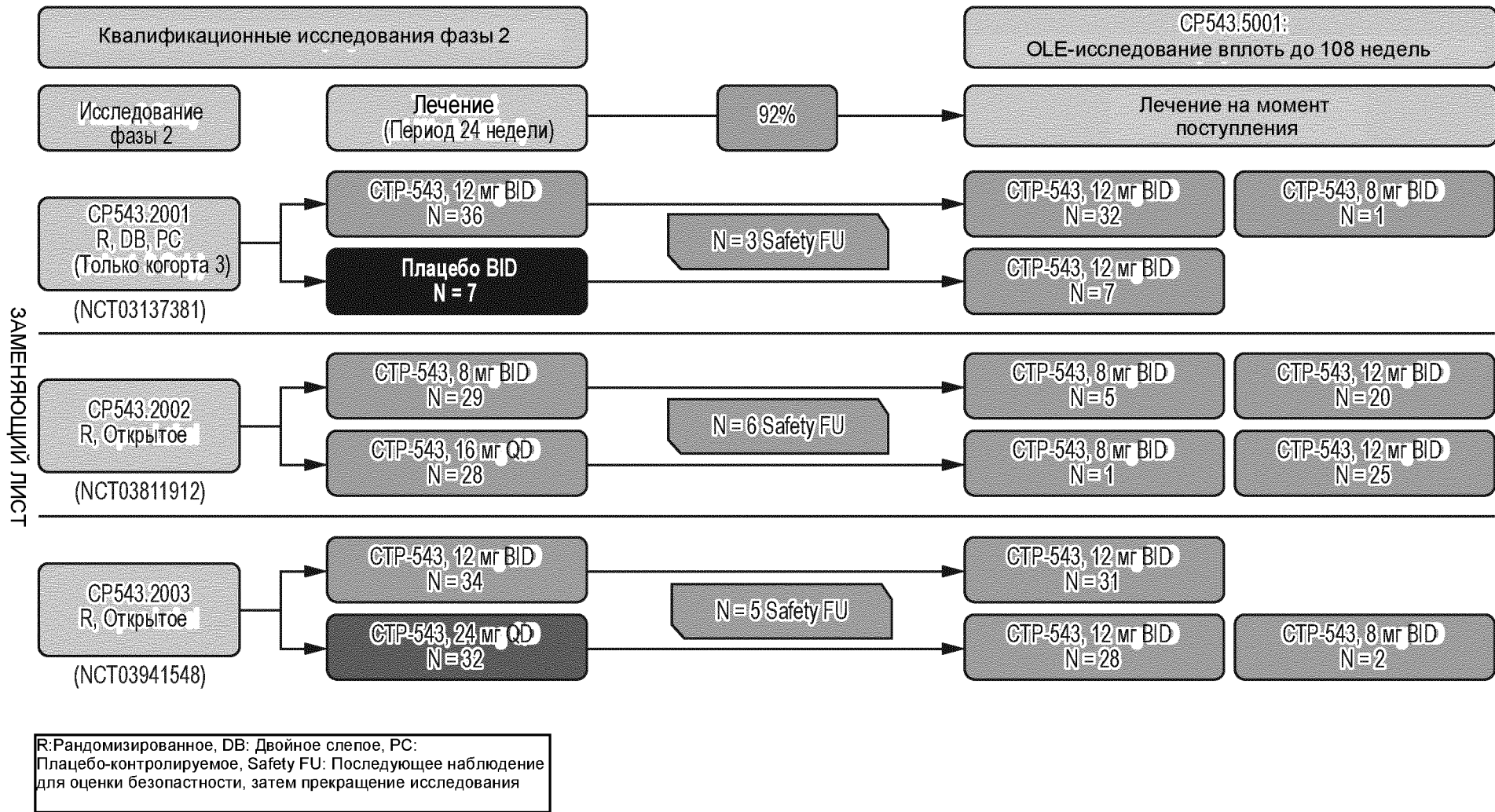
8/8

Фиг. 6



OLE: Открытое доп. исследование (CP543.5001)
 Safety FU: Последующее наблюдение для оценки безопасности, затем прекращение исследования
 PE: Оценка первичной конечной точки
 LOM: Утрата поддерживающей способности

Фиг. 7



Фиг. 8