

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202391888 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.02.21

(51) Int. Cl. A61K 38/26 (2006.01)
A61K 35/17 (2015.01)
A61P 37/02 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2022.01.28

(54) КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ "ТРАНСПЛАНТАТ ПРОТИВ ХОЗЯИНА "

(31) 63/142,905; 63/248,074

(32) 2021.01.28; 2021.09.24

(33) US

(86) PCT/US2022/014349

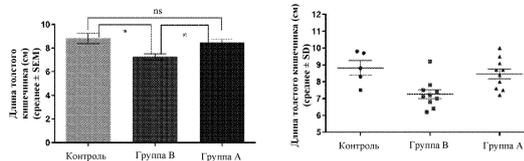
(87) WO 2022/165204 2022.08.04

(71) Заявитель:
ВЕКТИВБИО АГ (СН)

(72) Изобретатель:
Димитриадоу Виолетта, Юссеф
Надер Н. (СН)

(74) Представитель:
Билык А.В., Поликарпов А.В.,
Соколова М.В., Путинцев А.И.,
Черкас Д.А., Игнатъев А.В., Дмитриев
А.В., Бучака С.М., Бельтюкова М.В.
(RU)

(57) Изобретение направлено на способы лечения болезни "трансплантат против хозяина" (GvHD), конкретно острой формы GvHD и острой формы GvHD с поражением желудочно-кишечного тракта, с использованием апраглутида.



A1

202391888

202391888

A1

КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ «ТРАНСПЛАНТАТ ПРОТИВ ХОЗЯИНА»

РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] Настоящая заявка заявляет приоритет и преимущество согласно предварительной заявке на патент США № 63/142905, поданной 28 января 2021 года, и предварительной заявке на патент США № 63/248074, поданной 24 сентября 2021 года. Содержание каждой из упомянутых выше заявок на патенты включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

[0002] Настоящая заявка содержит перечень последовательностей, который был представлен в формате ASCII посредством EFS-Web и тем самым включен посредством ссылки во всей своей полноте. Указанная копия ASCII, созданная 28 января 2022 года, называется «VECT-003_001WO_SeqList» и имеет размер приблизительно 849 байт.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0003] Болезнь «трансплантат против хозяина» (GvHD) представляет собой состояние, возникающее после трансплантации у субъекта. GvHD чаще всего наблюдается в контексте аллогенных трансплантатов, включая трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (АНСТ) для лечения рака крови. Однако, появляется все больше доказательств того, что GvHD также возникает в контексте аутологичных трансплантатов (Hammami et al., *Gastroenterol Res.*, 2018, 11(1):52-57; Cogbill et al. *Modern Pathology*, 2011, 24:117-125). GvHD возникает, когда иммунные клетки, присутствующие в аллогенном трансплантате, воспринимают ткани реципиента трансплантата в качестве чужеродных и начинают атаковать ткани реципиента. GvHD может проявляться как в виде острой формы GvHD, так и в виде хронической формы GvHD. Острая форма GvHD обычно характеризуется воспалением и повреждением тканей в коже, слизистой оболочке полости рта и половых органов, глазах, кишечнике, печени, легких, суставах и мышцах. Хроническая форма GvHD может индуцировать тот же тип повреждения, но в

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос формальной экспертизы от 17.10.2023

течение более длительных периодов может также вызывать повреждение соединительной ткани экзокринных желез, фиброз тканей и ограничение подвижности суставов, фиброз легких и печени, иммунную дисрегуляцию и аутоиммунитет. В частности, острая форма GvHD желудочно-кишечного тракта может привести к тяжелому воспалению кишечника, отслаиванию мембраны слизистой оболочки, тяжелой диарее, боли в животе, тошноте и рвоте. Тяжелые проявления острой формы GvHD с поражением желудочно-кишечного тракта часто наблюдаются у пациентов с более неблагоприятными прогнозами в отношении состояния после трансплантации. Лечение первой линии для острой формы GvHD с поражением желудочно-кишечного тракта обычно включает применение системных и/или пероральных невсасывающихся кортикостероидов. Однако большое число пациентов не отвечает на терапию первой линии. Таким образом, в данной области техники существует потребность в композициях и способах, направленных на лечение и предупреждение GvHD, более конкретно острой формы GvHD с поражением желудочно-кишечного тракта, в том числе у субъектов, перенесших АНСТ. Настоящее изобретение направлено на удовлетворение этой потребности.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0004] В настоящем изобретении представлены способы лечения или предупреждения болезни «трансплантат против хозяина» (GvHD) у субъекта, при этом способ «включает» применение у субъекта по меньшей мере одного терапевтически эффективного количества апраглутида или его фармацевтически приемлемой соли. GvHD может представлять собой острую форму GvHD. GvHD может представлять собой острую форму GvHD с поражением желудочно-кишечного тракта. GvHD может представлять собой хроническую форму GvHD. GvHD может быть рефрактерной к стероидам. GvHD может являться не подвергавшейся лечению стероидами.

[0005] В некоторых аспектах по меньшей мере одно терапевтически эффективное количество апраглутида можно вводить субъекту до введения субъекту трансплантата.

[0006] В некоторых аспектах по меньшей мере одно терапевтически эффективное количество апраглутида можно вводить до проведения в отношении субъекта

лучевой терапии, химиотерапии или радиомиметической терапии в связи с трансплантатом.

[0007] В некоторых аспектах ранее субъекту мог быть введен трансплантат.

[0008] В некоторых аспектах по меньшей мере одно терапевтически эффективное количество апраглутида можно вводить субъекту после введения субъекту трансплантата.

[0009] В некоторых аспектах ранее в отношении субъекта могла быть проведена лучевая терапия, химиотерапия, радиомиметическая терапия или любая их комбинация в связи с трансплантатом.

[0010] В некоторых аспектах по меньшей мере одно терапевтически эффективное количество апраглутида можно вводить субъекту после проведения в отношении субъекта лучевой терапии, химиотерапии, радиомиметической терапии или любой их комбинации.

[0011] В некоторых аспектах по меньшей мере одно терапевтически эффективное количество апраглутида можно вводить субъекту после проведения в отношении субъекта лучевой терапии, химиотерапии, радиомиметической терапии или любой их комбинации и до введения субъекту трансплантата.

[0012] В некоторых аспектах по меньшей мере одно терапевтически эффективное количество апраглутида можно вводить субъекту одновременно с трансплантатом.

[0013] В некоторых аспектах по меньшей мере одно терапевтически эффективное количество апраглутида можно вводить субъекту одновременно с лучевой терапией, химиотерапией, радиомиметической терапией или любой их комбинацией в связи с трансплантатом.

[0014] В некоторых аспектах введение апраглутида может предупреждать и/или ослаблять уменьшение длины толстого кишечника у субъекта после трансплантации.

[0015] В некоторых аспектах введение апраглутида может предупреждать и/или ослаблять уменьшение длины толстого кишечника у субъекта после кондиционирующей терапии и трансплантации.

[0016] В некоторых аспектах трансплантат может содержать гемопоэтические стволовые клетки, происходящие из костного мозга, периферической крови, пуповинной крови или любой их комбинации. Трансплантат может содержать Т-клетки. Т-клетки могут представлять собой Т-клетки с химерным антигенным рецептором (CAR).

[0017] В некоторых аспектах лучевая терапия может предусматривать тотальное облучение тела.

[0018] В некоторых аспектах фармацевтически приемлемая соль апраглутида может представлять собой натриевую соль апраглутида.

[0019] В некоторых аспектах апраглутид или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить путем подкожной инъекции.

[0020] В некоторых аспектах апраглутид или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить в количестве от приблизительно 1 мг до приблизительно 10 мг.

[0021] В некоторых аспектах апраглутид можно вводить в количестве приблизительно 2,5 мг.

[0022] В некоторых аспектах апраглутид можно вводить в количестве приблизительно 5 мг.

[0023] В некоторых аспектах апраглутид можно вводить в количестве приблизительно 10 мг.

[0024] В некоторых аспектах трансплантат может представлять собой аллогенный трансплантат. В некоторых аспектах трансплантат может представлять собой аутологический трансплантат.

[0025] В некоторых аспектах ранее в отношении субъекта мог быть проведен по меньшей мере один вид терапии против GvHD. В некоторых аспектах по меньшей мере один вид терапии против GvHD может предусматривать стероидную терапию.

[0026] Любой из приведенных выше аспектов или любой другой описанный в данном документе аспект может быть объединен с любым другим описанным в данном документе аспектом.

[0027] Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в данном документе, имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом средней квалификации в области техники, к которой относится настоящее изобретение. В описании формы единственного числа также предусматривают множественное число, если контекст явно не указывает иное; например, термины в единственном числе рассматриваются как обозначающие единственное или множественное число, а термин «или» рассматривается как включающий. Например, «элемент» означает один или несколько элементов. Во всем описании слово «предусматривающий» или варианты, такие как «предусматривает» или «предусматривающий», будут пониматься как подразумевающие включение указанного элемента, целого числа или стадии, или группы элементов, целых чисел или стадий, но не исключение любого другого элемента, целого числа или стадии или группы элементов, целых чисел или стадий. Если из контекста явно не следует иное, все представленные в данном документе числовые значения модифицированы термином «приблизительно». Если конкретно не указано или не очевидно из контекста, применяемый в данном документе термин «или» понимается как включающий и охватывает как «или», так и «и».

[0028] Хотя способы и материалы, подобные или эквивалентные описанным в данном документе, могут быть использованы при практическом осуществлении или тестировании настоящего изобретения, ниже описаны подходящие способы и материалы. Все публикации, патентные заявки, патенты и другие ссылки, упомянутые в данном документе, включены посредством ссылки во всей своей полноте. Приведенные в данном документе ссылки не считаются предшествующим уровнем техники заявленного изобретения. В случае конфликта настоящее описание, включая определения, будет иметь преимущественную силу. Кроме того, материалы, способы и примеры являются исключительно иллюстративными и не предназначены для ограничения. Другие признаки и преимущества настоящего изобретения станут очевидными из следующего подробного описания и формулы изобретения.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0029] Упомянутые выше и другие признаки станут более понятными из следующего подробного описания в совокупности с сопроводительными графическими материалами.

[0030] На ФИГ. 1 представлена серия графиков, демонстрирующих длину толстого кишечника в модели острой формы GvHD на мышах после лечения апраглутидом.

[0031] На ФИГ. 2a—2c представлена серия изображений и графиков, демонстрирующих результаты различных гистологических анализов кишечника в модели острой формы GvHD на мышах после лечения апраглутидом.

[0032] На ФИГ. 3 представлена серия графиков, демонстрирующих длину толстого кишечника и длину тонкого кишечника в модели острой формы GvHD на мышах после лечения апраглутидом. Данные представлены в виде среднего \pm SEM длины толстого кишечника. N - 5—10/группа. Каждая точка представляет данные по одной мыши. Данные показывают, что длина толстого кишечника у животных, получавших ТВИ/ВМТ, значительно меньше по сравнению с группой, получавшей среду-носитель, или группой, получавшей ТВИ/ВМТ, в которой осуществляли обработку с помощью апраглутида (непараметрический тест Крускала-Уоллиса с последующим тестом Данна для множественных сравнений) (* $p < 0,05$, *** $< 0,001$). Различий между группой, получавшей среду-носитель, и животными, получавшими ТВИ/ВМТ, которых обрабатывали с помощью апраглутида, не наблюдали. ВМТ = трансплантат костного мозга; ns = не значимый; SEM = стандартная ошибка среднего; ТВИ = тотальное облучение тела.

[0033] На ФИГ. 4 представлена серия графиков, демонстрирующих влияние апраглутида на приживание РВМС человека у облученных мышей NOG.

[0034] На ФИГ. 5 представлена серия графиков, показывающих, что апраглутид защищает мышей BALB/cJ от повреждения кишечника, индуцированного острой формы GVHD.

[0035] На ФИГ. 6 представлена серия изображений, показывающих, что апраглутид защищает от повреждения тонкого кишечника, индуцированного химиотерапией.

[0036] На ФИГ. 7 представлена серия графиков, показывающих, что комбинация апраглутида с химиотерапией обеспечивает сохранение массы кишечника, о чем свидетельствуют уровни цитруллина в плазме крови.

[0037] На ФИГ. 8 представлена серия графиков, показывающих, что апраглутид обеспечивает уменьшение индуцированной химиотерапией потери веса тела.

[0038] На ФИГ. 9 представлена серия графиков, показывающих, что комбинация апраглутида с химиотерапией обеспечивает улучшение в отношении выживаемости животных.

[0039] На ФИГ. 10a представлена серия графиков, показывающих, что апраглутид обеспечивает сохранение композиции фекальной микробиоты во время химиотерапии. F = Firmicutes, и B = Bacteroidetes. Данные представлены в виде % от относительной численности таксонов на уровне типа в кале/условие. На ФИГ. 10b представлена серия графиков, показывающих, что апраглутид стабилизирует разнообразие кишечной микробиоты, глубоко модифицированной химиотерапией (относительная средняя численность таксонов в фекалиях на уровне типа).

[0040] На ФИГ. 11a представлена серия графиков, показывающих, что апраглутид не снижает противоопухолевую эффективность цитарабина.

[0041] На ФИГ. 11b представлена серия графиков, показывающих влияние обработки с помощью среды-носителя или цитарабина ± апраглутида на hCD45-положительные клетки в костном мозге и селезенке мышей, которым вводили путем инъекции клетки лейкоза человека.

[0042] На ФИГ. 12 представлена серия графиков, показывающих эффект апраглутида в отношении иммуносупрессивной активности, индуцированной цитарабином (среднее/группа ± SEM).

[0043] На ФИГ. 13 представлена серия графиков, показывающих эффект апраглутида в отношении иммуносупрессивной активности, индуцированной мелфаланом (среднее/группа ± SEM).

[0044] На ФИГ. 14 представлена серия графиков, показывающих, что обработка с помощью апраглутида обеспечивает улучшение в отношении выживаемости животных у животных, которых обрабатывали посредством ТВИ/ВМТ. Кривые

Каплана-Мейера – мониторинг выживаемости животных осуществляли ежедневно. $N = 10$ в момент времени = 0 для каждой группы обработки. Было показано, что выживаемость у животных, обработку которых с помощью апраглутида начинали до ТВІ/ВМТ, значимо отличалась от таковой у животных, прошедших ТВІ/ВМТ, что было определено по $*p < 0,03$ логарифмического рангового критерия (Мантеля-Кокса), но данное отличие не было значимым (ns) при сравнении с контрольными животными. При сравнении с контрольной группой выживаемость у получавших ТВІ/ВМТ значимо отличалась, ### $p = 0,0007$. ВМТ = трансплантат костного мозга; ТВІ = тотальное облучение тела.

[0045] На ФИГ. 15a представлена серия графиков, показывающих, что апраглутид обеспечивает улучшение в отношении суммарного балла по патологии после индукции острой GvHD. На ФИГ. 15b представлена серия графиков, показывающих, что апраглутид обеспечивает улучшение в отношении балла по патологии кишечника после индукции острой GvHD.

[0046] На ФИГ. 16a—с представлена серия графиков, показывающих эффект апраглутида в отношении процента потери веса у животных, которых обрабатывали посредством ТВІ/ВМТ.

[0047] На ФИГ. 17 представлена серия графиков, показывающих зависимый от дозы эффект апраглутида в отношении выживаемости животных после лечения цитарабином.

[0048] На ФИГ. 18 представлена серия графиков, показывающих зависимый от дозы эффект апраглутида в отношении тела животных после химиотерапии.

[0049] На ФИГ. 19 представлена серия графиков, показывающих зависимый от дозы эффект апраглутида в отношении концентрации цитруллина в сыворотке крови после обработки с помощью цитарабина.

[0050] На ФИГ. 20 представлена серия графиков, показывающих зависимый от дозы эффект агонистов GP-2R в отношении количества полиморфноядерных клеток после химиотерапии.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

[0051] В настоящем изобретении представлен способ лечения или предупреждения GvHD у субъекта, при этом способ включает применение у субъекта по меньшей мере одного терапевтически эффективного количества апраглутида или его фармацевтически приемлемой соли.

[0052] В настоящем изобретении представлен способ лечения GvHD у субъекта, при этом способ включает применение у субъекта по меньшей мере одного терапевтически эффективного количества апраглутида или его фармацевтически приемлемой соли.

[0053] В настоящем изобретении представлен способ предупреждения GvHD у субъекта, при этом способ включает применение у субъекта по меньшей мере одного терапевтически эффективного количества апраглутида или его фармацевтически приемлемой соли.

[0054] В настоящем изобретении представлен способ лечения или предупреждения GvHD у субъекта, при этом способ включает введение субъекту апраглутида или его фармацевтически приемлемой соли.

[0055] В настоящем изобретении представлен способ лечения GvHD у субъекта, при этом способ включает введение субъекту апраглутида или его фармацевтически приемлемой соли.

[0056] В настоящем изобретении представлен способ предупреждения GvHD у субъекта, при этом способ включает введение субъекту апраглутида или его фармацевтически приемлемой соли.

[0057] В настоящем изобретении представлен апраглутид или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении или предупреждении GvHD у субъекта, где апраглутид или его фармацевтически приемлемая соль предназначены для введения субъекту в по меньшей мере одном терапевтически эффективном количестве.

[0058] В настоящем изобретении представлен апраглутид или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении или предупреждении GvHD у субъекта.

[0059] В настоящем изобретении представлен апраглутид или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении GvHD у субъекта, где апраглутид или его фармацевтически приемлемая соль предназначены для введения субъекту в по меньшей мере одном терапевтически эффективном количестве.

[0060] В настоящем изобретении представлен апраглутид или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении GvHD у субъекта.

[0061] В настоящем изобретении представлен апраглутид или его фармацевтически приемлемая соль для применения в предупреждении GvHD у субъекта, где апраглутид или его фармацевтически приемлемая соль предназначены для введения субъекту в по меньшей мере одном терапевтически эффективном количестве.

[0062] В настоящем изобретении представлен апраглутид или его фармацевтически приемлемая соль для применения в предупреждении GvHD у субъекта.

[0063] В настоящем изобретении представлено применение апраглутида или его фармацевтически приемлемой соли в изготовлении лекарственного препарата для лечения или предупреждения GvHD у субъекта, где апраглутид или его фармацевтически приемлемая соль предназначены для введения субъекту в по меньшей мере одном терапевтически эффективном количестве.

[0064] В настоящем изобретении представлено применение апраглутида или его фармацевтически приемлемой соли в изготовлении лекарственного препарата для лечения или предупреждения GvHD у субъекта.

[0065] В настоящем изобретении представлено применение апраглутида или его фармацевтически приемлемой соли в изготовлении лекарственного препарата для лечения GvHD у субъекта, где апраглутид или его фармацевтически приемлемая соль предназначены для введения субъекту в по меньшей мере одном терапевтически эффективном количестве.

[0066] В настоящем изобретении представлено применение апраглутида или его фармацевтически приемлемой соли в изготовлении лекарственного препарата для лечения GvHD у субъекта.

[0067] В настоящем изобретении представлено применение апраглутида или его фармацевтически приемлемой соли в изготовлении лекарственного препарата для

предупреждения GvHD у субъекта, где апраглутид или его фармацевтически приемлемая соль предназначены для введения субъекту в по меньшей мере одном терапевтически эффективном количестве.

[0068] В настоящем изобретении представлено применение апраглутида или его фармацевтически приемлемой соли в изготовлении лекарственного препарата для предупреждения GvHD у субъекта.

[0069] Также представлены подходящие терапевтически эффективные количества, в которых апраглутид или его фармацевтически приемлемую соль можно применять или вводить субъекту для лечения или предупреждения GvHD. В настоящем изобретении представлен способ лечения повреждения кишечника, индуцированного GvHD, у субъекта, у которого ранее была диагностирована GvHD, при этом способ включает применение у субъекта по меньшей мере одного терапевтически эффективного количества апраглутида или его фармацевтически приемлемой соли. В настоящем изобретении представлен способ лечения повреждения кишечника, индуцированного GvHD, у субъекта, у которого ранее была диагностирована GvHD, при этом способ включает введение субъекту апраглутида или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых аспектах у субъекта ранее была диагностирована GvHD, и GvHD продолжается на момент введения апраглутида. В некоторых аспектах у субъекта ранее была диагностирована GvHD, и GvHD была успешно вылечена до введения апраглутида.

[0070] В некоторых аспектах способов и вариантов применения, описанных в данном документе, возраст субъекта превышает 65 лет. В некоторых аспектах возраст субъекта составляет от 18 до 64 лет. В некоторых аспектах субъект моложе 18 лет.

[0071] В некоторых аспектах способов и вариантов применения, описанных в данном документе, субъект весит более 50 кг. В некоторых аспектах субъект весит от 50 кг до 40 кг. В некоторых аспектах субъект весит менее 40 кг. В настоящем изобретении представлен апраглутид или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении повреждения кишечника, индуцированного GvHD, у субъекта, где апраглутид или его фармацевтически приемлемая соль предназначены для введения субъекту в по меньшей мере одном терапевтически эффективном количестве. В настоящем изобретении представлен апраглутид или его фармацевтически

приемлемая соль для применения в лечении повреждения кишечника, индуцированного GvHD, у субъекта. В некоторых аспектах у субъекта ранее была диагностирована GvHD, и GvHD продолжается на момент введения апраглутида. В некоторых аспектах у субъекта ранее была диагностирована GvHD, и GvHD была успешно вылечена до введения апраглутида.

[0072] В настоящем изобретении представлено применение апраглутида или его фармацевтически приемлемой соли в изготовлении лекарственного препарата для лечения повреждения кишечника, индуцированного GvHD, у субъекта, где апраглутид или его фармацевтически приемлемая соль предназначены для введения субъекту в по меньшей мере одном терапевтически эффективном количестве. В настоящем изобретении представлено применение апраглутида или его фармацевтически приемлемой соли в изготовлении лекарственного препарата для лечения повреждения кишечника, индуцированного GvHD, у субъекта. В некоторых аспектах у субъекта ранее была диагностирована GvHD, и GvHD продолжается на момент введения апраглутида. В некоторых аспектах у субъекта ранее была диагностирована GvHD, и GvHD была успешно вылечена до введения апраглутида.

[0073] В некоторых аспектах повреждение кишечника, индуцированное GvHD, может включать без ограничения мальабсорбцию, диарею, боль в области живота, мукозит, изъязвление слизистой оболочки, тошноту, укорочение толстого кишечника, укорочение тонкого кишечника и любое другое осложнение со стороны желудочно-кишечного тракта, индуцированное GvHD, которое известно из уровня техники.

[0074] В некоторых аспектах способов и вариантов применения по настоящему изобретению GvHD может представлять собой острую форму GvHD. В некоторых аспектах острая форма GvHD может представлять собой позднюю острую форму GvHD. В некоторых аспектах острая форма GvHD представляет собой острую форму GvHD с поражением желудочно-кишечного тракта.

[0075] В некоторых аспектах способов и вариантов применения по настоящему изобретению GvHD может представлять собой рефрактерную к стероидам GvHD. В некоторых аспектах способов и вариантов применения по настоящему изобретению GvHD может представлять собой GvHD, не подвергавшуюся лечению стероидами.

[0076] В некоторых аспектах способов и вариантов применения по настоящему изобретению GvHD может представлять собой рефрактерную к стероидам острую форму GvHD. В некоторых аспектах способов и вариантов применения по настоящему изобретению GvHD может представлять собой острую форму GvHD, не подвергавшуюся лечению стероидами.

[0077] В некоторых аспектах способов и вариантов применения по настоящему изобретению GvHD может представлять собой рефрактерную к стероидам острую форму GvHD с поражением желудочно-кишечного тракта. В некоторых аспектах способов и вариантов применения по настоящему изобретению GvHD может представлять собой острую форму GvHD с поражением желудочно-кишечного тракта, не подвергавшуюся лечению стероидами.

[0078] В настоящем изобретении GvHD может представлять собой острую форму GvHD, такую как поздняя острая форма GvHD. Острая форма GvHD может представлять собой не подвергавшуюся лечению стероидами острую форму GvHD. В качестве альтернативы, острая форма GvHD может представлять собой рефрактерную к стероидам острую форму GvHD. Острая форма GvHD может представлять собой острую форму GvHD с поражением желудочно-кишечного тракта, такую как рефрактерная к стероидам острая форма GvHD с поражением желудочно-кишечного тракта. Например, апраглутид или его фармацевтически приемлемая соль могут быть предназначены для применения в предупреждении острой формы GvHD, такой как GvHD с поражением желудочно-кишечного тракта, у субъекта. Например, апраглутид или его фармацевтически приемлемая соль могут быть предназначены для применения в лечении рефрактерной к стероидам острой формы GvHD, такой как рефрактерная к стероидам острая форма GvHD с поражением желудочно-кишечного тракта, у субъекта.

[0079] В некоторых аспектах способов и вариантов применения по настоящему изобретению GvHD может представлять собой хроническую форму GvHD.

[0080] В некоторых аспектах способов и вариантов применения по настоящему изобретению хроническая форма GvHD может представлять собой хроническую форму GvHD с поражением желудочно-кишечного тракта. В некоторых аспектах способов и вариантов применения по настоящему изобретению GvHD может

представлять собой рефрактерную к стероидам хроническую форму GvHD с поражением желудочно-кишечного тракта. В некоторых аспектах способов и вариантов применения по настоящему изобретению GvHD может представлять собой хроническую форму GvHD с поражением желудочно-кишечного тракта, не подвергавшуюся лечению стероидами.

[0081] В настоящем изобретении GvHD может представлять собой хроническую форму GvHD, такую как поздняя хроническая форма GvHD. Хроническая форма GvHD может представлять собой хроническую форму GvHD, не подвергавшуюся лечению стероидами. В качестве альтернативы, хроническая форма GvHD может представлять собой рефрактерную к стероидам хроническую форму GvHD. Хроническая форма GvHD может представлять собой хроническую форму GvHD с поражением желудочно-кишечного тракта, такую как рефрактерная к стероидам хроническая форма GvHD с поражением желудочно-кишечного тракта. Например, апраглутид или его фармацевтически приемлемая соль могут быть предназначены для применения в предупреждении хронической формы GvHD, такой как GvHD с поражением желудочно-кишечного тракта, у субъекта. Например, апраглутид или его фармацевтически приемлемая соль могут быть предназначены для применения в лечении рефрактерной к стероидам хронической формы GvHD, такой как рефрактерная к стероидам хроническая форма GvHD с поражением желудочно-кишечного тракта, у субъекта.

[0082] В некоторых аспектах способов и вариантов применения по настоящему изобретению GvHD может представлять собой перекрывающийся синдром.

[0083] В настоящем изобретении GvHD может представлять собой перекрывающийся синдром.

[0084] В некоторых аспектах способов и вариантов применения по настоящему изобретению у субъекта имеется GvHD степени II—IV по шкале MAGIC. В некоторых аспектах у субъекта имеется GvHD степени III—IV по шкале MAGIC. В некоторых аспектах у субъекта имеется GvHD степени II—III по шкале MAGIC. В некоторых аспектах у субъекта имеется GvHD степени II, III или IV по шкале MAGIC.

[0085] В некоторых аспектах способов и вариантов применения по настоящему изобретению GvHD представляет собой болезнь «трансплантат против хозяина» с поражением верхнего отдела кишечника.

[0086] В некоторых аспектах способов и вариантов применения по настоящему изобретению GvHD представляет собой болезнь «трансплантат против хозяина» с поражением среднего и нижнего отделов кишечника.

[0087] В настоящем изобретении GvHD может представлять собой GvHD с поражением печени. В некоторых аспектах способов и вариантов применения по настоящему изобретению GvHD представляет собой GvHD с поражением печени. Например, апраглутид или его фармацевтически приемлемая соль могут быть предназначены для применения в предупреждении или лечении GvHD с поражением печени у субъекта.

[0088] В некоторых аспектах способов и вариантов применения по настоящему изобретению у субъекта может быть диагностирован рак. В некоторых аспектах рак представляет собой гематологический рак. В некоторых аспектах рак представляет собой по меньшей мере один из острого миелоидного лейкоза, миелодиспластического синдрома, фолликулярной лимфомы, диффузной В-крупноклеточной лимфомы, острого лимфобластного лейкоза, множественной миеломы, лимфомы Ходжкина, хронического миелоидного лейкоза, Т-клеточной неходжкинской лимфомы, лимфобластной В-клеточной неходжкинской лимфомы (неберкиттской), лимфомы Беркитта, анапластической крупноклеточной лимфомы, эмбрионально-клеточной опухоли, саркомы Юинга, саркомы мягких тканей, нейробластомы, опухоли Вильмса, остеосаркомы, медуллобластомы, острого промиелоцитарного лейкоза, лимфомы из клеток мантии, Т-клеточной лимфомы, лимфоплазмоцитарной лимфомы, кожной Т-клеточной лимфомы, плазмобластной лимфомы, хронического лимфоцитарного лейкоза, рака молочной железы и почечного рака.

[0089] В настоящем изобретении у субъекта может быть диагностирован рак. Рак может представлять собой гематологический рак. Рак может представлять собой по меньшей мере один из острого миелоидного лейкоза, миелодиспластического синдрома, фолликулярной лимфомы, диффузной В-крупноклеточной лимфомы,

острого лимфобластного лейкоза, множественной миеломы, лимфомы Ходжкина, хронического миелоидного лейкоза, Т-клеточной неходжкинской лимфомы, лимфобластной В-клеточной неходжкинской лимфомы (неберкиттской), лимфомы Беркитта, анапластической крупноклеточной лимфомы, эмбрионально-клеточной опухоли, саркомы Юинга, саркомы мягких тканей, нейробластомы, опухоли Вильмса, остеосаркомы, медуллобластомы, острого промиелоцитарного лейкоза, лимфомы из клеток мантии, Т-клеточной лимфомы, лимфоплазмоцитарной лимфомы, кожной Т-клеточной лимфомы, плазмобластной лимфомы, хронического лимфоцитарного лейкоза, рака молочной железы и почечного рака. Например, у субъекта может быть диагностирован рак, и ему может быть показана аллогенная трансплантация. В качестве альтернативы, у субъекта может быть диагностирован рак, и ранее он подвергался аутологической трансплантации. В качестве альтернативы, у субъекта может быть диагностирован рак, и ранее он подвергался аллогенной трансплантации. В качестве альтернативы, у субъекта может быть диагностирован рак, и ранее он подвергался аутологической трансплантации. В некоторых аспектах трансплантат находится у субъекта, имеющего, например, миелофиброз. В некоторых аспектах трансплантат представляет собой аутологический трансплантат у субъекта, имеющего множественную миелому.

[0090] В некоторых аспектах способов и вариантов применения по настоящему изобретению у субъекта может быть диагностировано заболевание или нарушение. В некоторых аспектах заболевание или нарушение может представлять собой по меньшей мере одно из гемоглобинопатии, врожденной гемоглобинопатии, большой β -талассемии (TM), серповидноклеточной болезни (SCD), тяжелой апластической анемии, анемии Фанкони, врожденного дискератоза, анемии Блэкфана-Даймонда, талассемии, врожденной амегакариоцитарной тромбоцитопении, тяжелого комбинированного иммунодефицита, Т-клеточного иммунодефицита, Т-клеточного иммунодефицита - вариантов SCID, синдрома Вискотта-Олдрича, гемофагоцитарного нарушения, лимфопролиферативного нарушения, тяжелой врожденной нейтропении, хронической гранулематозной болезни, нарушения со стороны фагоцитарных клеток, синдрома IPeX, ювенильного ревматоидного артрита, системного склероза, аутоиммунного нарушения, нарушения регуляции иммунной системы, видов мукополисахаридоза, MPS-I, MPS-VI, остеопетроза,

метаболического заболевания, глобоидно-клеточной лейкодистрофии (Краббе), метахроматической лейкодистрофии, церебральной X-сцепленной адренолейкодистрофии, миелофиброзного заболевания, миелопролиферативного заболевания, нарушения со стороны плазматических клеток, болезни тучных клеток, общего переменного иммунодефицита, хронической гранулематозной болезни, рассеянного склероза, системного склероза, ревматоидного артрита, системной красной волчанки, болезни Крона и полимиозита-дерматомиозита.

[0091] В настоящем изобретении у субъекта может быть диагностировано заболевание или нарушение. Заболевание или нарушение может представлять собой по меньшей мере одно из гемоглобинопатии, врожденной гемоглобинопатии, большой β -талассемии (ТМ), серповидноклеточной болезни (SCD), тяжелой апластической анемии, анемии Фанкони, врожденного дискератоза, анемии Блэкфана-Даймонда, талассемии, врожденной амегакариоцитарной тромбоцитопении, тяжелого комбинированного иммунодефицита, Т-клеточного иммунодефицита, Т-клеточного иммунодефицита - вариантов SCID, синдрома Вискотта-Олдрича, гемофагоцитарного нарушения, лимфопролиферативного нарушения, тяжелой врожденной нейтропении, хронической гранулематозной болезни, нарушения со стороны фагоцитарных клеток, синдрома IPeX, ювенильного ревматоидного артрита, системного склероза, аутоиммунного нарушения, нарушения регуляции иммунной системы, видов мукополисахаридоза, MPS-I, MPS-VI, остеопетроза, метаболического заболевания, глобоидно-клеточной лейкодистрофии (Краббе), метахроматической лейкодистрофии, церебральной X-сцепленной адренолейкодистрофии, миелофиброзного заболевания, миелопролиферативного заболевания, нарушения со стороны плазматических клеток, болезни тучных клеток, общего переменного иммунодефицита, хронической гранулематозной болезни, рассеянного склероза, системного склероза, ревматоидного артрита, системной красной волчанки, болезни Крона и полимиозита-дерматомиозита. Например, у субъекта может быть диагностировано заболевание или нарушение, и ему может быть показана аллогенная трансплантация. Например, у субъекта может быть диагностировано заболевание или нарушение, и ему может быть показана аутологическая трансплантация. В качестве альтернативы, у субъекта может быть диагностировано заболевание или нарушение, и ранее он

подвергался аллогенной трансплантации. В качестве альтернативы, у субъекта может быть диагностировано заболевание или нарушение, и ранее он подвергался аутологической трансплантации.

[0092] В некоторых аспектах способов и вариантов применения по настоящему изобретению у субъекта может быть диагностирован рак, и ему может быть показана трансплантация для лечения рака. В некоторых аспектах способов и вариантов применения по настоящему изобретению у субъекта может быть диагностирован рак, и ранее он подвергался трансплантации для лечения рака.

[0093] В некоторых аспектах способов и вариантов применения по настоящему изобретению у субъекта может быть диагностирован рак, и ему может быть показана аллогенная трансплантация для лечения рака. В некоторых аспектах способов и вариантов применения по настоящему изобретению у субъекта может быть диагностирован рак, и ранее он подвергался аллогенной трансплантации для лечения рака.

[0094] В некоторых аспектах способов и вариантов применения по настоящему изобретению у субъекта может быть диагностирован рак, и ему может быть показана аутологическая трансплантация для лечения рака. В некоторых аспектах способов и вариантов применения по настоящему изобретению у субъекта может быть диагностирован рак, и ранее он подвергался аутологической трансплантации для лечения рака.

[0095] В некоторых аспектах способов и вариантов применения по настоящему изобретению у субъекта может быть диагностировано заболевание или нарушение, и ему может быть показана трансплантация для лечения заболевания или нарушения. В некоторых аспектах способов и вариантов применения по настоящему изобретению у субъекта может быть диагностировано заболевание или нарушение, и ранее он подвергался трансплантации для лечения заболевания или нарушения.

[0096] В некоторых аспектах способов и вариантов применения по настоящему изобретению у субъекта может быть диагностировано заболевание или нарушение, и ему может быть показана аллогенная трансплантация для лечения заболевания или нарушения. В некоторых аспектах способов и вариантов применения по настоящему изобретению у субъекта может быть диагностировано заболевание или нарушение,

и ранее он подвергался аллогенной трансплантации для лечения заболевания или нарушения.

[0097] В некоторых аспектах способов и вариантов применения по настоящему изобретению у субъекта может быть диагностировано заболевание или нарушение, и ему может быть показана аутологическая трансплантация для лечения заболевания или нарушения. В некоторых аспектах способов и вариантов применения по настоящему изобретению у субъекта может быть диагностировано заболевание или нарушение, и ранее он подвергался аутологической трансплантации для лечения заболевания или нарушения.

[0098] В некоторых аспектах способов и вариантов применения по настоящему изобретению ранее субъекту мог быть введен трансплантат. Следовательно, в некоторых аспектах по меньшей мере одно терапевтически эффективное количество апраглутида можно вводить субъекту после введения субъекту трансплантата.

[0099] В настоящем изобретении ранее субъекту мог быть введен трансплантат. Следовательно, апраглутид или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить субъекту после того, как последнему был введен трансплантат.

[00100] В некоторых аспектах способов и вариантов применения по настоящему изобретению ранее субъекту мог быть введен аллогенный трансплантат. Следовательно, в некоторых аспектах по меньшей мере одно терапевтически эффективное количество апраглутида можно вводить субъекту после введения субъекту аллогенного трансплантата.

[00101] В настоящем изобретении ранее субъекту мог быть введен аллогенный трансплантат. Следовательно, апраглутид или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить субъекту после того, как последнему был введен аллогенный трансплантат.

[00102] В некоторых аспектах способов и вариантов применения по настоящему изобретению ранее субъекту мог быть введен аутологический трансплантат. Следовательно, в некоторых аспектах по меньшей мере одно терапевтически эффективное количество апраглутида можно вводить субъекту после введения субъекту аутологического трансплантата.

[00103] В настоящем изобретении ранее субъекту мог быть введен аутологический трансплантат. Следовательно, апраглутид или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить субъекту после введения субъекту аутологического трансплантата.

[00104] В некоторых аспектах способов и вариантов применения по настоящему изобретению ранее в отношении субъекта могла быть проведена кондиционирующая терапия в связи с трансплантатом. В некоторых аспектах способов и вариантов применения по настоящему изобретению ранее у субъекта могла быть применена кондиционирующая терапия в связи с аллогенным трансплантатом. В некоторых аспектах способов и вариантов применения по настоящему изобретению ранее у субъекта могла быть применена кондиционирующая терапия в связи с аутологическим трансплантатом. В некоторых аспектах кондиционирующая терапия может предусматривать применение лучевой терапии, химиотерапии, радиомиметической терапии или любой их комбинации. В некоторых аспектах лучевая терапия может предусматривать тотальное облучение тела.

[00105] Кондиционирующую терапию можно применять в связи с аллогенным трансплантатом. Кондиционирующая терапия может предусматривать, например, заключаться в применении лучевой терапии, химиотерапии, радиомиметической терапии или любой их комбинации. Лучевая терапия может предусматривать тотальное облучение тела.

[00106] Следовательно, в некоторых аспектах по меньшей мере одно терапевтически эффективное количество апраглутида можно вводить субъекту после проведения в отношении субъекта кондиционирующей терапии в связи с трансплантатом. В некоторых аспектах по меньшей мере одно терапевтически эффективное количество апраглутида можно вводить субъекту после применения у субъекта кондиционирующей терапии в связи с аллогенным трансплантатом. В некоторых аспектах по меньшей мере одно терапевтически эффективное количество апраглутида можно вводить субъекту после применения у субъекта кондиционирующей терапии в связи с аутологическим трансплантатом. В некоторых аспектах по меньшей мере одно терапевтически эффективное количество

апраглутида можно вводить субъекту после проведения в отношении субъекта лучевой терапии, химиотерапии, радиомиметической терапии или любой их комбинации.

[00107] Следовательно, апраглутид или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить субъекту после проведения в отношении субъекта кондиционирующей терапии в связи с трансплантатом. Следовательно, апраглутид или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить субъекту после применения у субъекта кондиционирующей терапии в связи с аллогенным трансплантатом. Следовательно, апраглутид или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить субъекту после применения у субъекта кондиционирующей терапии в связи с аутологическим трансплантатом.

[00108] В некоторых аспектах способов и вариантов применения по настоящему изобретению по меньшей мере одно терапевтически эффективное количество апраглутида можно вводить субъекту до введения субъекту трансплантата. В некоторых аспектах способов и вариантов применения по настоящему изобретению по меньшей мере одно терапевтически эффективное количество апраглутида можно вводить до проведения в отношении субъекта лучевой терапии, химиотерапии или радиомиметической терапии в связи с трансплантатом. В некоторых аспектах способов и вариантов применения по настоящему изобретению по меньшей мере одно терапевтически эффективное количество апраглутида вводят субъекту после проведения в отношении субъекта лучевой терапии, химиотерапии, радиомиметической терапии или любой их комбинации и до введения субъекту трансплантата.

[00109] В некоторых аспектах способов и вариантов применения по настоящему изобретению апраглутид можно вводить субъекту до введения субъекту трансплантата. В некоторых аспектах способов и вариантов применения по настоящему изобретению апраглутид можно вводить до проведения в отношении субъекта лучевой терапии, химиотерапии или радиомиметической терапии в связи с трансплантатом. В некоторых аспектах способов и вариантов применения по настоящему изобретению апраглутид вводят субъекту после проведения в

отношении субъекта лучевой терапии, химиотерапии, радиомиметической терапии или любой их комбинации и до введения субъекту трансплантата.

[00110] В некоторых аспектах способов и вариантов применения по настоящему изобретению апраглутид можно вводить субъекту до введения субъекту трансплантата солидного органа. В некоторых аспектах способов и вариантов применения по настоящему изобретению апраглутид можно вводить до проведения в отношении субъекта лучевой терапии, химиотерапии или радиомиметической терапии в связи с трансплантатом солидного органа. В некоторых аспектах способов и вариантов применения по настоящему изобретению апраглутид вводят субъекту после проведения в отношении субъекта лучевой терапии, химиотерапии, радиомиметической терапии или любой их комбинации и до введения субъекту трансплантата солидного органа.

[00111] В некоторых аспектах способов и вариантов применения по настоящему изобретению по меньшей мере одно терапевтически эффективное количество апраглутида можно вводить субъекту до введения субъекту аллогенного трансплантата. В некоторых аспектах способов и вариантов применения по настоящему изобретению по меньшей мере одно терапевтически эффективное количество апраглутида можно вводить до проведения в отношении субъекта лучевой терапии, химиотерапии или радиомиметической терапии в связи с аллогенным трансплантатом. В некоторых аспектах способов и вариантов применения по настоящему изобретению по меньшей мере одно терапевтически эффективное количество апраглутида вводят субъекту после проведения в отношении субъекта лучевой терапии, химиотерапии, радиомиметической терапии или любой их комбинации и до введения субъекту аллогенного трансплантата.

[00112] В некоторых аспектах способов и вариантов применения по настоящему изобретению апраглутид можно вводить субъекту до введения субъекту аллогенного трансплантата. В некоторых аспектах способов и вариантов применения по настоящему изобретению апраглутид можно вводить до проведения в отношении субъекта лучевой терапии, химиотерапии или радиомиметической терапии в связи с аллогенным трансплантатом. В некоторых аспектах способов и вариантов применения по настоящему изобретению апраглутид вводят субъекту после

проведения в отношении субъекта лучевой терапии, химиотерапии, радиомиметической терапии или любой их комбинации и до введения субъекту аллогенного трансплантата.

[00113] В некоторых аспектах способов и вариантов применения по настоящему изобретению по меньшей мере одно терапевтически эффективное количество апраглутида можно вводить субъекту до введения субъекту аутологического трансплантата. В некоторых аспектах способов и вариантов применения по настоящему изобретению по меньшей мере одно терапевтически эффективное количество апраглутида можно вводить до проведения в отношении субъекта лучевой терапии, химиотерапии или радиомиметической терапии в связи с аутологическим трансплантатом. В некоторых аспектах способов и вариантов применения по настоящему изобретению по меньшей мере одно терапевтически эффективное количество апраглутида вводят субъекту после проведения в отношении субъекта лучевой терапии, химиотерапии, радиомиметической терапии или любой их комбинации и до введения субъекту аутологического трансплантата.

[00114] В некоторых аспектах способов и вариантов применения по настоящему изобретению по меньшей мере одно терапевтически эффективное количество апраглутида можно вводить субъекту до введения субъекту аутологического трансплантата. В некоторых аспектах способов и вариантов применения по настоящему изобретению по меньшей мере одно терапевтически эффективное количество апраглутида можно вводить до проведения в отношении субъекта лучевой терапии, химиотерапии или радиомиметической терапии в связи с аутологическим трансплантатом. В некоторых аспектах способов и вариантов применения по настоящему изобретению по меньшей мере одно терапевтически эффективное количество апраглутида вводят субъекту после проведения в отношении субъекта лучевой терапии, химиотерапии, радиомиметической терапии или любой их комбинации и до введения субъекту аутологического трансплантата.

[00115] В настоящем изобретении апраглутид или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить субъекту до введения субъекту аллогенного трансплантата. Например, это можно осуществлять до проведения в отношении субъекта лучевой терапии, химиотерапии, радиомиметической терапии или любой их комбинации в

связи с аллогенным трансплантатом или после проведения в отношении субъекта лучевой терапии, химиотерапии, радиомиметической терапии или любой их комбинации, но до введения субъекту аллогенного трансплантата.

[00116] В настоящем изобретении апраглутид или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить субъекту до введения субъекту аутологического трансплантата. Например, это можно осуществлять до проведения в отношении субъекта лучевой терапии, химиотерапии, радиомиметической терапии или любой их комбинации в связи с аутологическим трансплантатом или после проведения в отношении субъекта лучевой терапии, химиотерапии, радиомиметической терапии или любой их комбинации, но до введения субъекту аутологического трансплантата.

[00117] В некоторых аспектах способов и вариантов применения по настоящему изобретению по меньшей мере одно терапевтически эффективное количество апраглутида можно вводить субъекту одновременно с трансплантатом. В некоторых аспектах способов и вариантов применения по настоящему изобретению по меньшей мере одно терапевтически эффективное количество апраглутида можно вводить субъекту одновременно с аллогенным трансплантатом. В некоторых аспектах способов и вариантов применения по настоящему изобретению по меньшей мере одно терапевтически эффективное количество апраглутида можно вводить субъекту одновременно с аутологическим трансплантатом.

[00118] В настоящем изобретении апраглутид или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить субъекту одновременно с трансплантатом. В настоящем изобретении апраглутид или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить субъекту одновременно с аллогенным трансплантатом. В настоящем изобретении апраглутид или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить субъекту одновременно с аутологическим трансплантатом.

[00119] В некоторых аспектах способов и вариантов применения по настоящему изобретению по меньшей мере одно терапевтически эффективное количество апраглутида можно вводить субъекту одновременно с кондиционирующей терапией. В некоторых аспектах по меньшей мере одно терапевтически эффективное количество апраглутида можно вводить субъекту одновременно с лучевой терапией, химиотерапией, радиомиметической терапией или любой их комбинацией.

[00120] В настоящем изобретении апраглутид или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить субъекту одновременно с кондиционирующей терапией, такой как кондиционирующая терапия, определенная выше.

[00121] В некоторых аспектах способов и вариантов применения по настоящему изобретению у субъекта может быть ранее диагностирована GvHD, и он мог подвергаться предварительному лечению GvHD. В некоторых аспектах предварительное лечение GvHD может предусматривать применение лечения против GvHD. В некоторых аспектах лечение против GvHD может предусматривать введение стероидной терапии. Следовательно, в некоторых аспектах способов и вариантов применения по настоящему изобретению ранее у субъекта могла быть применена стероидная терапия. Как будет понятно специалисту в данной области техники, стероидная терапия может предусматривать введение по меньшей мере одного кортикостероида. Как будет понятно специалисту в данной области техники, стероидная терапия может предусматривать введение преднизона, метилпреднизолона, дексаметазона, беклометазона, будесонида или любой их комбинации.

[00122] В некоторых аспектах способов и вариантов применения по настоящему изобретению введение апраглутида может предупреждать и/или ослаблять уменьшение длины толстого кишечника у субъекта после аллогенной трансплантации. В некоторых аспектах введение апраглутида обеспечивает предупреждение и/или ослабление уменьшения длины толстого кишечника у субъекта после кондиционирующей терапии и трансплантации. В некоторых аспектах введение апраглутида обеспечивает предупреждение и/или ослабление уменьшения длины толстого кишечника у субъекта после кондиционирующей терапии и аллогенной трансплантации. В некоторых аспектах введение апраглутида обеспечивает предупреждение и/или ослабление уменьшения длины толстого кишечника у субъекта после кондиционирующей терапии и аутологической трансплантации.

[00123] Введение апраглутида по настоящему изобретению может предупреждать и/или ослаблять уменьшение длины толстого кишечника у субъекта после трансплантации. Введение апраглутида может предупреждать и/или ослаблять

уменьшение длины толстого кишечника у субъекта после кондиционирующей терапии и аллогенной трансплантации. Введение апраглутида по настоящему изобретению может предупреждать и/или ослаблять уменьшение длины толстого кишечника у субъекта после аллогенной трансплантации. Введение апраглутида может предупреждать и/или ослаблять уменьшение длины толстого кишечника у субъекта после кондиционирующей терапии и аутологической трансплантации.

[00124] Введение апраглутида по настоящему изобретению может стабилизировать кишечную микробиоту, как описано в примерах в данном документе.

[00125] В настоящем изобретении представлен способ лечения повреждения кишечника, индуцированного GvHD, у субъекта, у которого ранее была диагностирована GvHD, при этом способ включает применение у субъекта по меньшей мере одного терапевтически эффективного количества апраглутида или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых аспектах у субъекта ранее была диагностирована GvHD, и GvHD продолжается на момент введения апраглутида. В некоторых аспектах у субъекта ранее была диагностирована GvHD, и GvHD была успешно вылечена до введения апраглутида. В некоторых аспектах в настоящем изобретении представлен способ лечения повреждения кишечника, индуцированного GvHD, у субъекта, при этом способ включает применение у субъекта терапевтически эффективного количества апраглутида до применения, одновременно с применением или после применения терапевтически эффективного количества средства иммуносупрессивной терапии. В некоторых аспектах настоящего изобретения средство иммуносупрессивной терапии представляет собой, например, руксолитиниб, системный кортикостероид. В некоторых аспектах в настоящем изобретении представлен способ лечения повреждения кишечника, индуцированного GvHD, у субъекта, при этом способ включает применение у субъекта терапевтически эффективного количества апраглутида до применения, одновременно с применением или после применения терапевтически эффективного количества ингибитора кальциневрина.

[00126] В настоящем изобретении представлен способ лечения повреждения кишечника, индуцированного GvHD, у субъекта, у которого ранее была диагностирована GvHD, при этом способ включает введение субъекту апраглутида

или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых аспектах у субъекта ранее была диагностирована GvHD, и GvHD продолжается на момент введения апраглутида. В некоторых аспектах у субъекта ранее была диагностирована GvHD, и GvHD была успешно вылечена до введения апраглутида. В некоторых аспектах в настоящем изобретении представлен способ лечения повреждения кишечника, индуцированного GvHD, у субъекта, при этом способ включает применение у субъекта апраглутида до применения, одновременно с применением или после применения терапевтически эффективного количества средства иммуносупрессивной терапии. В некоторых аспектах настоящего изобретения средство иммуносупрессивной терапии представляет собой, например, руксолитиниб, системный кортикостероид. В некоторых аспектах в настоящем изобретении представлен способ лечения повреждения кишечника, индуцированного GvHD, у субъекта, при этом способ включает применение у субъекта апраглутида до применения, одновременно с применением или после применения терапевтически эффективного количества ингибитора кальциневрина.

[00127] В настоящем изобретении представлен способ лечения рака, включающий введение субъекту комбинации апраглутида или его фармацевтически приемлемой соли и по меньшей мере одного средства химиотерапии.

[00128] В некоторых аспектах введение апраглутида или его фармацевтически приемлемой соли может обеспечивать лечение индуцированного химиотерапией повреждения кишечника у субъекта. Следовательно, в настоящем изобретении представлен способ лечения индуцированного химиотерапией повреждения кишечника у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ включает применение у субъекта по меньшей мере одного терапевтически эффективного количества апраглутида или его фармацевтически приемлемой соли. В настоящем изобретении представлен способ лечения индуцированного химиотерапией повреждения кишечника у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ включает введение субъекту апраглутида или его фармацевтически приемлемой соли. В настоящем изобретении представлен апраглутид или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении индуцированного химиотерапией повреждения кишечника у субъекта.

[00129] В настоящем изобретении представлен способ лечения рака у субъекта, при этом способ включает применение у субъекта терапевтически эффективного количества апраглутида до применения, одновременно с применением или после применения кондиционирующей терапии в терапевтически эффективном количестве. В настоящем изобретении представлен способ лечения рака у субъекта, при этом способ включает применение у субъекта апраглутида до применения, одновременно с применением или после применения кондиционирующей терапии в терапевтически эффективном количестве. В некоторых аспектах настоящего изобретения кондиционирующая терапия представляет собой, например, химиотерапию. В некоторых аспектах химиотерапия включает комбинированную терапию.

[00130] В настоящем изобретении представлен способ лечения рака у субъекта, при этом способ включает применение у субъекта а) терапевтически эффективного количества апраглутида и б) трансплантата. В настоящем изобретении представлен способ лечения рака у субъекта, при этом способ включает применение у субъекта а) кондиционирующей терапии в терапевтически эффективном количестве; б) терапевтически эффективного количества апраглутида и с) трансплантата. В настоящем изобретении представлен способ лечения рака у субъекта, при этом способ включает применение у субъекта а) лучевой терапии, химиотерапии, радиомиметической терапии или любой их комбинации в терапевтически эффективном количестве; б) терапевтически эффективного количества апраглутида и с) трансплантата.

[00131] В настоящем изобретении представлен способ лечения рака у субъекта, при этом способ включает применение у субъекта а) апраглутида и б) трансплантата. В настоящем изобретении представлен способ лечения рака у субъекта, при этом способ включает применение у субъекта а) кондиционирующей терапии; б) апраглутида и с) трансплантата. В настоящем изобретении представлен способ лечения рака у субъекта, при этом способ включает применение у субъекта а) лучевой терапии, химиотерапии, радиомиметической терапии или любой их комбинации; б) апраглутида и с) трансплантата.

[00132] В настоящем изобретении представлен способ лечения рака у субъекта, при этом способ включает применение у субъекта а) терапевтически эффективного количества апраглутида и б) аллогенного трансплантата. В настоящем изобретении представлен способ лечения рака у субъекта, при этом способ включает применение у субъекта а) кондиционирующей терапии в терапевтически эффективном количестве; б) терапевтически эффективного количества апраглутида и с) аллогенного трансплантата. В настоящем изобретении представлен способ лечения рака у субъекта, при этом способ включает применение у субъекта а) лучевой терапии, химиотерапии, радиомиметической терапии или любой их комбинации в терапевтически эффективном количестве; б) терапевтически эффективного количества апраглутида и с) аллогенного трансплантата.

[00133] В настоящем изобретении представлен способ лечения рака у субъекта, при этом способ включает применение у субъекта а) апраглутида и б) аллогенного трансплантата. В настоящем изобретении представлен способ лечения рака у субъекта, при этом способ включает применение у субъекта а) кондиционирующей терапии; б) апраглутида и с) аллогенного трансплантата. В настоящем изобретении представлен способ лечения рака у субъекта, при этом способ включает применение у субъекта а) лучевой терапии, химиотерапии, радиомиметической терапии или любой их комбинации; б) апраглутида и с) аллогенного трансплантата.

[00134] В настоящем изобретении представлен способ лечения рака у субъекта, при этом способ включает применение у субъекта а) терапевтически эффективного количества апраглутида и б) аутологического трансплантата. В настоящем изобретении представлен способ лечения рака у субъекта, при этом способ включает применение у субъекта а) кондиционирующей терапии в терапевтически эффективном количестве; б) терапевтически эффективного количества апраглутида и с) аутологического трансплантата. В настоящем изобретении представлен способ лечения рака у субъекта, при этом способ включает применение у субъекта а) лучевой терапии, химиотерапии, радиомиметической терапии или любой их комбинации в терапевтически эффективном количестве; б) терапевтически эффективного количества апраглутида и с) аутологического трансплантата.

[00135] В настоящем изобретении представлен способ лечения рака у субъекта, при этом способ включает применение у субъекта а) апраглутида и б) аутологического трансплантата. В настоящем изобретении представлен способ лечения рака у субъекта, при этом способ включает применение у субъекта а) кондиционирующей терапии; б) апраглутида и с) аутологического трансплантата. В настоящем изобретении представлен способ лечения рака у субъекта, при этом способ включает применение у субъекта а) лучевой терапии, химиотерапии, радиомиметической терапии или любой их комбинации; б) апраглутида и с) аутологического трансплантата.

[00136] Раскрытый в данном документе эффект апраглутида в отношении GvHD может быть применим в контексте противораковой терапии. GvHD, развивающуюся в этом контексте, также можно рассматривать в качестве GvHD, связанной с противораковой терапией. Типичной противораковой терапией, при которой может быть полезен раскрытый в данном документе эффект апраглутида, является терапия, предусматривающая введение субъекту аллогенного или аутологического трансплантата, например, применение кондиционирующей терапии и последующее введение аллогенного или аутологического трансплантата. В этом контексте благоприятным может являться дополнительное введение апраглутида. Например, апраглутид можно вводить перед введением аллогенного или аутологического трансплантата, например, между применением кондиционирующей терапии и введением аллогенного или аутологического трансплантата субъекту.

[00137] Следовательно, в настоящем изобретении представлен апраглутид или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении или предупреждении GvHD, связанной с противораковой терапией, у субъекта.

[00138] В настоящем изобретении представлен способ лечения заболевания или нарушения у субъекта, при этом способ включает применение у субъекта а) терапевтически эффективного количества апраглутида и б) трансплантата. В настоящем изобретении представлен способ лечения заболевания или нарушения у субъекта, при этом способ включает применение у субъекта а) кондиционирующей терапии в терапевтически эффективном количестве; б) терапевтически эффективного количества апраглутида и с) трансплантата. В настоящем изобретении

представлен способ лечения заболевания или нарушения у субъекта, при этом способ включает применение у субъекта а) лучевой терапии, химиотерапии, радиомиметической терапии или любой их комбинации в терапевтически эффективном количестве; б) терапевтически эффективного количества апраглутида и с) трансплантата.

[00139] В настоящем изобретении представлен способ лечения заболевания или нарушения у субъекта, при этом способ включает применение у субъекта а) апраглутида и б) трансплантата. В настоящем изобретении представлен способ лечения заболевания или нарушения у субъекта, при этом способ включает применение у субъекта а) кондиционирующей терапии; б) апраглутида и с) трансплантата. В настоящем изобретении представлен способ лечения заболевания или нарушения у субъекта, при этом способ включает применение у субъекта а) лучевой терапии, химиотерапии, радиомиметической терапии или любой их комбинации; б) апраглутида и с) трансплантата.

[00140]

[00141] В настоящем изобретении представлен способ лечения заболевания или нарушения у субъекта, при этом способ включает применение у субъекта а) терапевтически эффективного количества апраглутида и б) аллогенного трансплантата. В настоящем изобретении представлен способ лечения заболевания или нарушения у субъекта, при этом способ включает применение у субъекта а) кондиционирующей терапии в терапевтически эффективном количестве; б) терапевтически эффективного количества апраглутида и с) аллогенного трансплантата. В настоящем изобретении представлен способ лечения заболевания или нарушения у субъекта, при этом способ включает применение у субъекта а) лучевой терапии, химиотерапии, радиомиметической терапии или любой их комбинации в терапевтически эффективном количестве; б) терапевтически эффективного количества апраглутида и с) аллогенного трансплантата.

[00142] В настоящем изобретении представлен способ лечения заболевания или нарушения у субъекта, при этом способ включает применение у субъекта а) апраглутида и б) аллогенного трансплантата. В настоящем изобретении представлен способ лечения заболевания или нарушения у субъекта, при этом способ включает

применение у субъекта а) кондиционирующей терапии; б) апраглутида и с) аллогенного трансплантата. В настоящем изобретении представлен способ лечения заболевания или нарушения у субъекта, при этом способ включает применение у субъекта а) лучевой терапии, химиотерапии, радиомиметической терапии или любой их комбинации; б) апраглутида и с) аллогенного трансплантата.

[00143] В настоящем изобретении представлен способ лечения заболевания или нарушения у субъекта, при этом способ включает применение у субъекта а) терапевтически эффективного количества апраглутида и б) аутологического трансплантата. В настоящем изобретении представлен способ лечения заболевания или нарушения у субъекта, при этом способ включает применение у субъекта а) кондиционирующей терапии в терапевтически эффективном количестве; б) терапевтически эффективного количества апраглутида и с) аутологического трансплантата. В настоящем изобретении представлен способ лечения заболевания или нарушения у субъекта, при этом способ включает применение у субъекта а) лучевой терапии, химиотерапии, радиомиметической терапии или любой их комбинации в терапевтически эффективном количестве; б) терапевтически эффективного количества апраглутида и с) аутологического трансплантата.

[00144] В настоящем изобретении представлен способ лечения заболевания или нарушения у субъекта, при этом способ включает применение у субъекта а) апраглутида и б) аутологического трансплантата. В настоящем изобретении представлен способ лечения заболевания или нарушения у субъекта, при этом способ включает применение у субъекта а) кондиционирующей терапии; б) апраглутида и с) аутологического трансплантата. В настоящем изобретении представлен способ лечения заболевания или нарушения у субъекта, при этом способ включает применение у субъекта а) лучевой терапии, химиотерапии, радиомиметической терапии или любой их комбинации; б) апраглутида и с) аутологического трансплантата.

[00145] В любом из описанных в данном документе способов для вариантов применения упоминание апраглутида также предусматривает фармацевтически приемлемую соль апраглутида.

[00146] В некоторых аспектах способов или вариантов применения, описанных в данном документе, ранее субъекту мог быть введен руксолитиниб до введения апраглутида.

[00147] В любом из описанных в данном документе способов или вариантов применения апраглутид или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить в комбинации с по меньшей мере одним вторым активным средством. В некоторых аспектах по меньшей мере одно второе активное средство может представлять собой руксолитиниб. В некоторых аспектах по меньшей мере одно второе активное средство может представлять собой ингибитор кальциневрина.

[00148] В некоторых аспектах способов и вариантов применения, описанных в данном документе, апраглутид или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить близко по времени с другим терапевтическим вмешательством, описанным в данном документе (*например*, трансплантацией, кондиционирующей терапией, химиотерапией, вторым активным средством и т. д.).

[00149] В некоторых аспектах способов и вариантов применения по настоящему изобретению трансплантат может предусматривать гемопоэтические стволовые клетки. В некоторых аспектах гемопоэтические стволовые клетки могут происходить из костного мозга, периферической крови, пуповинной крови или любой их комбинации. В некоторых аспектах способов и вариантов применения по настоящему изобретению трансплантат может представлять собой аллогенный трансплантат или аутологический трансплантат.

[00150] В некоторых аспектах способов и вариантов применения по настоящему изобретению аллогенный трансплантат может предусматривать аллогенные гемопоэтические стволовые клетки. В некоторых аспектах аллогенные гемопоэтические стволовые клетки могут происходить из костного мозга, периферической крови, пуповинной крови или любой их комбинации.

[00151] В некоторых аспектах способов и вариантов применения по настоящему изобретению аутологический трансплантат может предусматривать аутологические гемопоэтические стволовые клетки. В некоторых аспектах аутологические гемопоэтические стволовые клетки могут происходить из костного мозга, периферической крови, пуповинной крови или любой их комбинации.

[00152] В некоторых аспектах способов и вариантов применения по настоящему изобретению трансплантат может предусматривать Т-клетки. В некоторых аспектах Т-клетки могут представлять собой Т-клетки с химерным антигенным рецептором (CAR).

[00153] В некоторых аспектах способов и вариантов применения по настоящему изобретению аллогенный трансплантат может предусматривать аллогенные Т-клетки. В некоторых аспектах аллогенные Т-клетки могут представлять собой Т-клетки с аллогенным химерным антигенным рецептором (CAR). В некоторых аспектах способов и вариантов применения по настоящему изобретению аутологический трансплантат может предусматривать аутологические Т-клетки. В некоторых аспектах аутологические Т-клетки могут представлять собой Т-клетки с аутологическим химерным антигенным рецептором (CAR).

[00154] В настоящем изобретении аллогенный трансплантат может предусматривать трансплантат аллогенных гемопоэтических стволовых клеток. Аллогенные гемопоэтические стволовые клетки могут происходить из костного мозга, периферической крови, пуповинной крови или любой их комбинации.

[00155] В настоящем изобретении аллогенный трансплантат может предусматривать трансплантат аллогенных Т-клеток. Аллогенные Т-клетки могут представлять собой Т-клетки с аллогенным химерным антигенным рецептором (CAR).

[00156] В настоящем изобретении аутологический трансплантат может предусматривать трансплантат аутологических гемопоэтических стволовых клеток. Аутологические гемопоэтические стволовые клетки могут происходить из костного мозга, периферической крови, пуповинной крови или любой их комбинации.

[00157] В настоящем изобретении аутологический трансплантат может предусматривать трансплантат аутологических Т-клеток. Аутологические Т-клетки могут представлять собой Т-клетки с аллогенным химерным антигенным рецептором (CAR).

[00158] В некоторых аспектах способов и вариантов применения по настоящему изобретению фармацевтически приемлемая соль апраглутида может представлять собой натриевую соль апраглутида.

[00159] В настоящем изобретении фармацевтически приемлемая соль апраглутида может представлять собой соль присоединения основания, такую как натриевая соль апраглутида.

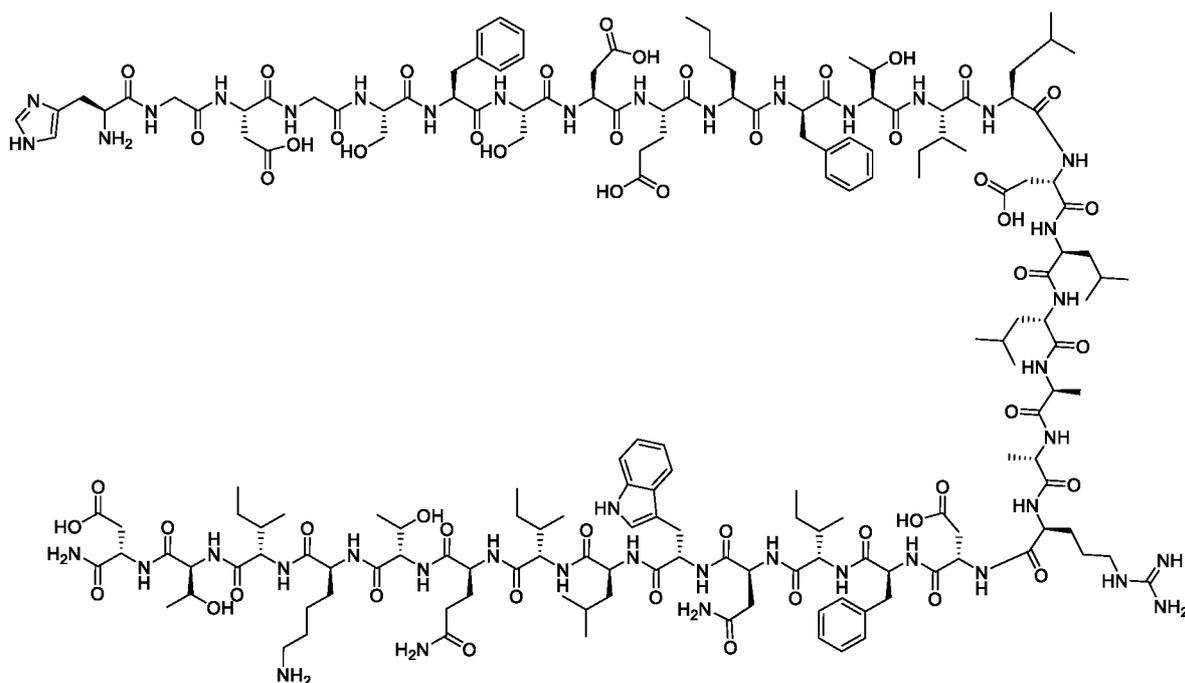
[00160] В некоторых аспектах способов и вариантов применения по настоящему изобретению апраглутид можно вводить в качестве части фармацевтической композиции. Фармацевтические композиции на основе апраглутида могут содержать любые фармацевтически приемлемые носитель и/или вспомогательное вещество. Неограничивающие примеры фармацевтически приемлемых носителей и/или вспомогательных веществ включают маннит, глицин, L-гистидин или любую их комбинацию.

[00161] Следовательно, в некоторых аспектах способов и вариантов применения, описанных в данном документе, апраглутид или его фармацевтически приемлемую соль вводят в качестве части фармацевтической композиции, при этом фармацевтическая композиция содержит апраглутид или его фармацевтически приемлемую соль, маннит, глицин и L-гистидин.

[00162] В настоящем изобретении апраглутид может быть частью фармацевтической композиции. Фармацевтические композиции могут дополнительно содержать любые фармацевтически приемлемые носитель и/или вспомогательное вещество. Неограничивающие примеры фармацевтически приемлемых носителей и/или вспомогательных веществ включают маннит, глицин, L-гистидин или любую их комбинацию.

Определения

[00163] Если явно не указано иное, термин «апраглутид» относится к соединению, которое характеризуется следующей структурой:



[00164] Как будет понятно специалисту в данной области техники, апраглутид представляет собой агониста GLP-2 с аминокислотной последовательностью His-Gly-Asp-Gly-Ser-Phe-Ser-Asp-Glu-Nle-D-Phe-Thr-Ile-Leu-Asp-Leu-Leu-Ala-Ala-Arg-Asp-Phe-Ile-Asn-Trp-Leu-Ile-Gln-Thr-Lys-Ile-Thr-Asp (SEQ ID NO: 1), где Nle представляет норлейцин, а D-Phe представляет собой D-аминокислоту фенилаланин.

[00165] Апраглутид и его получение описаны в публикации заявки согласно РСТ № WO2011/050174, патенте США № 8580918, публикации заявки на патент США № 2022-0000985 A1 и публикации заявки согласно РСТ № WO2021/252659. Эти публикации включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

[00166] Если явно не указано иное, термины «примерно» и «приблизительно» являются синонимами. В некоторых аспектах «примерно» и «приблизительно» относятся к упомянутым количеству, значению или длительности $\pm 5\%$, $\pm 4,5\%$, $\pm 4\%$, $\pm 3,5\%$, $\pm 3\%$, $\pm 2,5\%$, $\pm 2\%$, $\pm 1,75\%$, $\pm 1,5\%$, $\pm 1,25\%$, $\pm 1\%$, $\pm 0,9\%$, $\pm 0,8\%$, $\pm 0,7\%$, $\pm 0,6\%$, $\pm 0,5\%$, $\pm 0,4\%$, $\pm 0,3\%$, $\pm 0,2\%$, $\pm 0,1\%$, $\pm 0,09\%$, $\pm 0,08\%$, $\pm 0,07\%$, $\pm 0,06\%$, $\pm 0,05\%$, $\pm 0,04\%$, $\pm 0,03\%$, $\pm 0,02\%$ или $\pm 0,01\%$. В некоторых аспектах «примерно» и «приблизительно» относятся к перечисленным количеству, значению или длительности $\pm 2,5\%$, $\pm 2\%$, $\pm 1,75\%$, $\pm 1,5\%$, $\pm 1,25\%$, $\pm 1\%$, $\pm 0,9\%$, $\pm 0,8\%$, $\pm 0,7\%$, $\pm 0,6\%$, $\pm 0,5\%$. В некоторых аспектах «примерно» и «приблизительно»

относятся к перечисленным количеству, значению или длительности $\pm 1\%$. В некоторых аспектах «примерно» и «приблизительно» относятся к перечисленным количеству, значению или длительности $\pm 0,5\%$. В некоторых аспектах «примерно» и «приблизительно» относятся к перечисленным количеству, значению или длительности $\pm 0,1\%$.

[00167] Как будет понятно специалисту в данной области техники, термины «болезнь «трансплантат против хозяина»» или «GvHD» относятся к состоянию, которое возникает у субъекта после аллогенной или аутологической трансплантации (например, HSCT), при котором иммунные клетки, присутствующие в аллогенном или аутологическом трансплантационном материале (называемом «трансплантатом»), атакуют собственные ткани реципиента трансплантата. Как будет понятно специалисту в данной области техники, GvHD может быть классифицирована с использованием шкалы оценивания MAGIC, описанной в *Biol Blood Marrow Transplant. 2016;22(1):4-10*.

[00168] Как будет понятно специалисту в данной области техники, термины «острая форма болезни «трансплантат против хозяина»», «острая форма GvHD», «классическая острая форма болезни «трансплантат против хозяина»» и «классическая острая форма GvHD» относятся к болезни «трансплантат против хозяина», которая развивается у реципиента трансплантата в течение приблизительно 100 дней после трансплантации и проявляется клиническими признаками, которые обычно ассоциируются с острой формой болезни «трансплантат против хозяина», включая без ограничения воспаление и повреждение тканей в коже, слизистой оболочке ротовой полости и половых органов, глазах, кишечнике, печени, легких, суставах и мышцах.

[00169] Как будет понятно специалисту в данной области техники, термины «поздняя острая форма болезни «трансплантат против хозяина»» или «поздняя острая форма GvHD» относятся к состояниям, представляющим собой персистирующую острую форму болезни «трансплантат против хозяина», рецидивирующую острую форму болезни «трансплантат против хозяина» и/или вновь возникшую острую форму болезни «трансплантат против хозяина», которые представляют собой формы болезни «трансплантат против хозяина», которые проявляются клиническими

признаками острой формы болезни «трансплантат против хозяина», но через более чем 100 дней после трансплантации.

[00170] Как будет понятно специалисту в данной области техники, термины «острая форма болезни «трансплантат против хозяина» с поражением желудочно-кишечного тракта» и «острая форма GvHD с поражением желудочно-кишечного тракта» относятся к любой форме острой формы GvHD, описанной выше, которая проявляется у субъекта симптомами и/или повреждениями с локализацией в желудочно-кишечном тракте, включая без ограничения диарею, боль в области живота, мукозит, изъязвление слизистой оболочки, тошноту, укорочение толстого кишечника, укорочение тонкого кишечника.

[00171] Как будет понятно специалисту в данной области техники, термины «рефрактерная к стероидам», «рефрактерная к стероидам GvHD» и «SR-GvHD» относятся к GvHD, которую ранее лечили с использованием стероидной терапии, но она стала невосприимчивой к стероидной терапии. Таким образом, в неограничивающем примере рефрактерная к стероидам острая форма GvHD с поражением желудочно-кишечного тракта относится к острой форме GvHD с поражением желудочно-кишечного тракта, которую ранее лечили с использованием стероидной терапии, но которая стала невосприимчивой к стероидной терапии. В некоторых аспектах субъектам с рефрактерной к стероидам GvHD вводят фармацевтическую композицию, содержащую руксолитиниб. В некоторых аспектах субъектам с рефрактерной к стероидам GvHD вводят фармацевтическую композицию, содержащую апраглутид. В некоторых аспектах субъекту с рефрактерной к стероидам GvHD вводят терапевтически эффективное количество апраглутида до введения, одновременно с введением или после введения терапевтически эффективного количества средства иммуносупрессивной терапии. В некоторых аспектах субъекту с рефрактерной к стероидам GvHD вводят терапевтически эффективное количество апраглутида до введения, одновременно с введением или после введения терапевтически эффективного количества руксолитиниба и/или системных стероидов.

[00172] Как будет понятно специалисту в данной области техники, термин «не подвергавшаяся лечению стероидами» относится к GvHD, которую ранее не лечили

с использованием стероидной терапии. Таким образом, в неограничивающем примере острая форма GvHD с поражением желудочно-кишечного тракта, не подвергавшаяся лечению стероидами, относится к острой форме GvHD с поражением желудочно-кишечного тракта, которую ранее не лечили с использованием стероидной терапии.

[00173] Как будет понятно специалисту в данной области техники, термины «хроническая форма болезни «трансплантат против хозяина»» или «хроническая форма GvHD» относятся к болезни «трансплантат против хозяина», которая развивается через более чем 100 дней после трансплантации и проявляется клиническими признаками, которые обычно ассоциируются с хронической формой болезни «трансплантат против хозяина», включая без ограничения повреждение соединительной ткани экзокринных желез, фиброз тканей и ограничение подвижности суставов, фиброз легких и печени, иммунную дисрегуляцию и аутоиммунитет.

[00174] Как будет понятно специалисту в данной области техники, термины «хроническая форма болезни «трансплантат против хозяина» с поражением желудочно-кишечного тракта» и «хроническая форма GvHD с поражением желудочно-кишечного тракта» относятся к любой форме хронической формы GvHD, описанной выше, которая проявляется у субъекта симптомами и/или повреждениями с локализацией в желудочно-кишечном тракте, включая без ограничения диарею, боль в области живота, мукозит, изъязвление слизистой оболочки, тошноту, укорочение толстого кишечника, укорочение тонкого кишечника.

[00175] Как будет понятно специалисту в данной области техники, термин «перекрывающийся синдром» относится к болезни «трансплантат против хозяина», которая может появиться в любое время после трансплантации и которая проявляется клиническими признаками как острой формы болезни «трансплантат против хозяина», так и хронической формы болезни «трансплантат против хозяина».

[00176] Как будет понятно специалисту в данной области техники, термины «болезнь «трансплантат против хозяина» с поражением верхнего отдела кишечника», «GvHD с поражением верхнего отдела кишечника» и «фенотип GvHD с поражением

верхнего отдела кишечника» относятся к болезни «трансплантат против хозяина», которая проявляется стойкой потерей аппетита, чувством насыщения, тошнотой, рвотой и потерей веса с диареей с различной степенью выраженности. Проявление может быть вялотекущим, и при этом будет эффективной терапия преднизолоном в дозах 1 мг/кг/сутки плюс пероральный кортикостероид местного действия. В некоторых аспектах фенотип GvHD с поражением верхнего отдела кишечника не прогрессирует до фенотипа GvHD с поражением нижнего и среднего отделов кишечника. В некоторых аспектах фенотип GvHD с поражением верхнего отдела кишечника ограничивается GvHD степени I.

[00177] Как будет понятно специалисту в данной области техники, термины «болезнь «трансплантат против хозяина» с поражением нижнего и среднего отделов кишечника», «GvHD с поражением нижнего и среднего отделов кишечника» и «фенотип GvHD с поражением нижнего и среднего отделов кишечника» относятся к болезни «трансплантат против хозяина», которая проявляется секреторной, белковой и желчнокислой диареей и болью в области живота, обусловленной вздутием кишечника. В некоторых аспектах GvHD с поражением нижнего и среднего отделов кишечника является тяжелой, при этом проявления у субъекта предусматривают отечность и воспаление всего тонкого и толстого кишечника, объем диареи увеличен и имеются признаки изъязвления слизистой оболочки и кровотечения. В некоторых аспектах субъекты с тяжелой GvHD с поражением нижнего и среднего отделов кишечника нуждаются в длительной госпитализации для поддерживающей терапии, включающей полное парентеральное питание и контроль боли. В некоторых аспектах субъекты с тяжелой GvHD с поражением нижнего и среднего отделов кишечника нуждаются в стандартной начальной терапии, предусматривающей преднизон с другими видами иммуносупрессивной терапии или без таковых.

[00178] Как будет понятно специалисту в данной области техники, термин «ответ GI-aGVHD» относится к уменьшению на одну стадию признаков и симптомов GI-aGVHD без каких-либо интеркуррентных событий, связанных с прекращением назначенного лечения апраглутидом, назначением новой системной терапии или смертью. В некоторых аспектах полный ответ GI-aGVHD относится к устранению всех признаков GI-aGVHD и симптомов GVHD без каких-либо интеркуррентных

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос формальной экспертизы от 17.10.2023

событий, связанных с прекращением назначенного лечения апраглутидом, назначением новой системной терапии или смертью. В некоторых аспектах частичный ответ относится к улучшению на 1 стадию, которое касается одного или нескольких органов, в которых проявляются признаки или симптомы aGVHD, без прогрессирования в других органах или участках без применения дополнительных видов системной терапии при более раннем прогрессировании, смешанном ответе или отсутствии ответа aGVHD. В некоторых аспектах обострение GI-aGVHD относится к любому усилению признаков или симптомов GI-aGVHD, сохраняющемуся в течение > 24 часов после начального ответа и требующему повторной эскалации иммуносупрессивной терапии (например, введения дозы кортикостероида, ингибиторов кальциневрина и/или руксолитиниба).

[00179] Термин «субъект» включает любой живой организм, у которого имеется GvHD или который подвержен риску развития GvHD. В некоторых аспектах термин «субъект» относится к млекопитающему, у которого имеется GvHD или которое подвержено риску развития GvHD. В некоторых аспектах термин «субъект» относится к человеку, имеющему GvHD или подверженному риску развития GvHD. Человек, подверженный риску развития GvHD, может представлять собой человека, который должен получить, получает в настоящее время или ранее получил трансплантат (аллогенный или аутологический). Человек, подверженный риску развития GvHD, может представлять собой человека, который должен получить, получает в настоящее время или ранее получил кондиционирующую терапию в связи с HSCT.

[00180] Термин «пациент» является синонимом и может использоваться как взаимозаменяемый с термином «субъект», если явно не указано иное.

[00181] Термин «аллогенный» относится к биологическому материалу, выделенному из донора и подлежащему трансплантации реципиенту, при этом донор и реципиент являются двумя разными субъектами.

[00182] Термин «аутологический» относится к биологическому материалу, выделенному из донора и подлежащему трансплантации реципиенту, при этом донор и реципиент являются одним и тем же субъектом.

[00183] Термин «кондиционирующая терапия» относится к применению лучевой терапии, такой как тотальное облучение тела, химиотерапии или радиомиметической терапии, которые обычно применяют у субъекта перед HSCT. Как будет понятно специалисту в данной области техники, цели кондиционирующей терапии включают: а) устранение основного заболевания (*например*, рака, рака крови), подлежащего лечению с использованием HSCT; б) создание пространства в костном мозге для приживания донорских стволовых клеток и с) иммуносупрессию для снижения риска отторжения донорских клеток клетками хозяина. Как применяется в данном документе, кондиционирующая терапия может относиться к любому виду кондиционирующей терапии, известному из уровня техники, включая без ограничения тотальное облучение тела. Термин «радиомиметическая терапия» относится к любому лекарственному средству, соединению или средству лечения, известному из уровня техники, которое имитирует эффекты облучения. Как будет понятно специалисту в данной области техники, химиотерапия предусматривает введение терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного химиотерапевтического средства. В некоторых аспектах по меньшей мере одно химиотерапевтическое средство может включать без ограничения актиномицин, полностью транс-ретиноевую кислоту, азацитидин, азатиоприн, блеомицин, бортезомиб, карбоплатин, капецитабин, цисплатин, хлорамбуцил, циклофосфамид, цитарабин, даунорубицин, доцетаксел, доксифлуридин, доксорубицин, эпирубицин, эпотилон, этопозид, фторурацил, гемцитабин, гидроксимочевину, идарубицин, иматиниб, иринотекан, мехлоретамин, мелфалан, меркаптопурин, метотрексат, митоксантрон, оксалиплатин, паклитаксел, пеметрексед, тенипозид, тиогуанин, топотекан, валрубицин, вемурафениб, винбластин, винкристин, виндезин. В некоторых аспектах по меньшей мере одно химиотерапевтическое средство включает цитарабин. В некоторых аспектах по меньшей мере одно химиотерапевтическое средство включает мелфалан.

[00184] Используемый в данном документе термин «осуществление лечения» или «лечить» описывает контроль и уход за субъектом с целью борьбы с заболеванием, состоянием или нарушением и включает введение соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, полиморфа или сольвата для облегчения симптомов или осложнений заболевания, состояния или нарушения

или для устранения заболевания, состояния или нарушения. Термин «лечить» может также включать обработку клетки *in vitro* или животной модели.

[00185] Следует понимать, что ссылки на «осуществление лечения» или «лечение» включают ослабление установленных симптомов состояния. Таким образом, «осуществление лечения» или «лечение» статуса, нарушения или состояния включает: (1) отсрочку появления клинических симптомов статуса, нарушения или состояния, развивающихся у человека, у которого может иметься статус, нарушение или состояние или который может быть предрасположен к возникновению таковых, но у которого еще отсутствуют или не проявляются клинические или субклинические симптомы статуса, нарушения или состояния; (2) подавление статуса, нарушения или состояния, т. е. остановку, снижение или отсрочку развития заболевания или его рецидива (в случае поддерживающего лечения) или по меньшей мере одного его клинического или субклинического симптома, или (3) облегчение или ослабление заболевания, т. е. обеспечение регрессии статуса, нарушения или состояния или по меньшей мере одного из их клинических или субклинических симптомов.

[00186] Используемые в данном документе термины «предупреждение», «предупредить» или «защита от» описывают уменьшение или устранение проявления симптомов или осложнений такого заболевания, состояния или нарушения.

[00187] Используемый в данном документе термин «терапевтически эффективное количество» относится к количеству фармацевтического средства, например апраглутида, для лечения или предупреждения идентифицированного заболевания или состояния, например GvHD, или для проявления выявляемого терапевтического или подавляющего эффекта. Эффект может быть выявлен с помощью любого способа анализа, известного из уровня техники. Точное эффективное количество для субъекта будет зависеть от веса тела, размера и состояния здоровья субъекта, характера и степени выраженности состояния, а также от выбранного для введения терапевтического средства или комбинации терапевтических средств. Терапевтически эффективные количества для конкретной ситуации могут быть

определены посредством обычных экспериментов, которые находятся в пределах компетенции и квалификации врача.

[00188] Для любого соединения терапевтически эффективное количество может быть оценено в моделях на животных, обычно крысах, мышах, кроликах, собаках или свиньях. Модель на животных также можно применять для определения подходящего диапазона концентраций и пути введения. Такую информацию затем можно применять для определения применимых доз и путей введения людям. Терапевтическая/профилактическая эффективность и токсичность могут быть определены с помощью стандартных фармацевтических процедур на культурах клеток или экспериментальных животных, например, ED₅₀ (доза, терапевтически эффективная для 50% популяции) и LD₅₀ (доза, летальная для 50% популяции). Соотношение доз, обеспечивающих токсические и терапевтические эффекты, является терапевтическим индексом и может быть выражено в виде соотношения LD₅₀/ED₅₀. Дозировка может варьировать в этом диапазоне в зависимости от используемой лекарственной формы и чувствительности субъекта.

[00189] Используемые в данном документе термины «вводить», «процесс введения», «введение» и подобные относятся к способам, которые могут быть применены для обеспечения доставки композиций к необходимому участку биологического действия. Эти способы включают без ограничения внутрисуставной (в суставы), внутривенный, внутримышечный, внутриопухолевый, внутрикожный, внутрибрюшинный, подкожный, пероральный, местный, интратекальный, ингаляционный, трансдермальный, ректальный и т. п. Методики введения, которые можно использовать со средствами и способами, описанными в данном документе, приведены, *например*, в Goodman and Gilman, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, текущее издание; Pergamon; и Remington's, *Pharmaceutical Sciences* (текущее издание), Mack Publishing Co., Истон, Пенсильвания.

[00190] Кроме того, апраглутид можно вводить совместно с другими терапевтическими средствами. Подразумевается, что используемые в данном документе термины «совместное введение», «введение в комбинации с» и их грамматические эквиваленты охватывают введение двух или более терапевтических средств одному субъекту и включают режимы лечения, при которых средства вводят

посредством одного и того же или разных путей, в один и тот же или в разные моменты времени. В некоторых аспектах апраглутид будут вводить совместно с другими средствами. Эти термины охватывают введение двух или более средств субъекту таким образом, чтобы оба средства и/или их метаболиты присутствовали в организме субъекта одновременно. Они включают одновременное введение в отдельных композициях, введение в разные моменты времени в отдельных композициях и/или введение в композиции, в которой присутствуют оба средства (т. е. совместное составление). Таким образом, соединения, описанные в данном документе, и другое(другие) средство(средства) можно вводить в одной композиции.

[00191] Конкретный способ введения и режим введения доз будет выбираться лечащим врачом с учетом особенностей конкретного случая (*например*, субъекта, заболевания, вовлеченного состояния болезни, конкретного лечения). Лечение может включать дозы, вводимые раз в день, несколько раз в день или реже, чем раз в день (*например*, раз в неделю, раз в месяц и т. д.), в течение периода, составляющего от нескольких дней до нескольких месяцев или даже лет. Однако специалист средней квалификации в данной области техники сразу же определит подходящие и/или эквивалентные дозы, изучив дозы апраглутида, применяемые для лечения других заболеваний и состояний, включая без ограничения синдром короткой кишки.

[00192] Дозы обычно находятся в диапазоне от приблизительно 1 мг до приблизительно 10 мг в неделю в течение периода от приблизительно 1 недели до приблизительно 100 недель. В некоторых аспектах еженедельная доза составляет от приблизительно 1 мг до 10 мг. В некоторых аспектах субъектам вводят дозы в течение от приблизительно 1 недели до приблизительно 100 недель, от приблизительно 1 недели до приблизительно 80 недель, от приблизительно 1 недели до приблизительно 60 недель, от приблизительно 1 недели до приблизительно 48 недель, от приблизительно 1 недели до приблизительно 26 недель, от приблизительно 1 недели до приблизительно 13 недель, от приблизительно 1 недели до приблизительно 8 недель, от приблизительно 2 недель до приблизительно 24 недель, от приблизительно 2 недель до приблизительно 20 недель или от приблизительно 2 недель до приблизительно 16 недель. В некоторых аспектах

субъектам можно вводить раз в неделю дозу, находящуюся в диапазоне от приблизительно 1 мг до приблизительно 30 мг. В некоторых аспектах субъектам можно вводить раз в неделю дозу, находящуюся в диапазоне от приблизительно 1 мг до приблизительно 28,4 мг. В некоторых аспектах субъектам можно вводить один раз в неделю приблизительно 10 мг. В некоторых аспектах субъектам можно вводить один раз в неделю приблизительно 5 мг. В некоторых аспектах субъектам можно вводить один раз в неделю приблизительно 2,5 мг. В некоторых аспектах субъектам можно вводить один раз в неделю приблизительно 1 мг. Например, субъектам можно вводить дозу приблизительно один раз в неделю. Субъектам можно вводить дозу приблизительно один раз в две недели или приблизительно два раза в месяц. Приблизительно один раз в две недели или приблизительно два раза в месяц. Пациентам с весом тела менее 50 кг можно вводить апраглутид в количестве 2,5 мг для предупреждения высоких воздействий. В некоторых аспектах пациентам с весом тела 50 кг или больше можно вводить апраглутид в количестве 5 мг или больше.

[00193] В некоторых аспектах субъектам с весом тела от 50 кг до 60 кг можно вводить апраглутид в количестве от приблизительно 2,5 мг до приблизительно 5 мг. В некоторых аспектах субъектам с весом тела от 50 кг до 60 кг можно вводить апраглутид в количестве приблизительно 2,5 мг. В некоторых аспектах субъектам с весом тела от 50 кг до 60 кг можно вводить апраглутид в количестве приблизительно 5 мг.

[00194] В некоторых аспектах субъектам с весом тела от 50 кг до 60 кг можно вводить апраглутид в количестве от приблизительно 2,5 мг до приблизительно 5 мг в неделю. В некоторых аспектах субъектам с весом тела от 50 кг до 60 кг можно вводить апраглутид в количестве приблизительно 2,5 мг в неделю. В некоторых аспектах субъектам с весом тела от 50 кг до 60 кг можно вводить апраглутид в количестве приблизительно 5 мг в неделю.

[00195] В некоторых аспектах субъектам с весом тела от 60 кг до 80 кг можно вводить апраглутид в количестве от приблизительно 3,75 мг до приблизительно 7,5 мг. В некоторых аспектах субъектам с весом тела от 60 кг до 80 кг можно вводить апраглутид в количестве от приблизительно 4 мг до приблизительно 7,5 мг. В некоторых аспектах субъектам с весом тела от 60 кг до 80 кг можно вводить

апраглутид в количестве приблизительно 3,75 мг. В некоторых аспектах субъектам с весом тела от 60 кг до 80 кг можно вводить апраглутид в количестве приблизительно 4 мг. В некоторых аспектах субъектам с весом тела от 60 кг до 80 кг можно вводить апраглутид в количестве приблизительно 7,5 мг.

[00196] В некоторых аспектах субъектам с весом тела от 60 кг до 80 кг можно вводить апраглутид в количестве от приблизительно 3,75 мг до приблизительно 7,5 мг в неделю. В некоторых аспектах субъектам с весом тела от 60 кг до 80 кг можно вводить апраглутид в количестве от приблизительно 4 мг до приблизительно 7,5 мг в неделю. В некоторых аспектах субъектам с весом тела от 60 кг до 80 кг можно вводить апраглутид в количестве приблизительно 3,75 мг. В некоторых аспектах субъектам с весом тела от 60 кг до 80 кг можно вводить апраглутид в количестве приблизительно 4 мг в неделю. В некоторых аспектах субъектам с весом тела от 60 кг до 80 кг можно вводить апраглутид в количестве приблизительно 7,5 мг в неделю.

[00197] В некоторых аспектах субъектам с весом тела 80 кг или больше можно вводить апраглутид в количестве от приблизительно 5 мг до приблизительно 10 мг. В некоторых аспектах субъектам с весом тела 80 кг или больше можно вводить апраглутид в количестве приблизительно 5 мг. В некоторых аспектах субъектам с весом тела 80 кг или больше можно вводить апраглутид в количестве приблизительно 10 мг.

[00198] В некоторых аспектах субъектам с весом тела 80 кг или больше можно вводить апраглутид в количестве от приблизительно 5 мг до приблизительно 10 мг в неделю. В некоторых аспектах субъектам с весом тела 80 кг или больше можно вводить апраглутид в количестве приблизительно 5 мг в неделю. В некоторых аспектах субъектам с весом тела 80 кг или больше можно вводить апраглутид в количестве приблизительно 10 мг в неделю.

[00199] В некоторых аспектах субъектам можно вводить одну дозу, находящуюся в диапазоне от приблизительно 1 мг до приблизительно 60 мг. В некоторых аспектах субъектам можно вводить одну дозу, находящуюся в диапазоне от приблизительно 1 мг до приблизительно 56,9 мг.

[00200] В некоторых аспектах апраглутид можно вводить субъекту в количестве по меньшей мере приблизительно 0,5, или по меньшей мере приблизительно 1 мг, или по меньшей мере приблизительно 1,5 мг, или по меньшей мере приблизительно 2 мг, или по меньшей мере приблизительно 2,5 мг, или по меньшей мере приблизительно 3 мг, или по меньшей мере приблизительно 3,5 мг, или по меньшей мере приблизительно 4 мг, или по меньшей мере приблизительно 4,5 мг, или по меньшей мере приблизительно 5 мг, или по меньшей мере приблизительно 5,5 мг, или по меньшей мере приблизительно 6 мг, или по меньшей мере приблизительно 6,5 мг, или по меньшей мере приблизительно 7 мг, или по меньшей мере приблизительно 7,5 мг, или по меньшей мере приблизительно 8 мг, или по меньшей мере приблизительно 8,5 мг, или по меньшей мере приблизительно 9 мг, или по меньшей мере приблизительно 9,5 мг, или по меньшей мере приблизительно 10 мг, или по меньшей мере приблизительно 10,5 мг, или по меньшей мере приблизительно 11 мг, или по меньшей мере приблизительно 11,5 мг, или по меньшей мере приблизительно 12 мг, или по меньшей мере приблизительно 12,5 мг, или по меньшей мере приблизительно 13 мг, или по меньшей мере приблизительно 13,5 мг, или по меньшей мере приблизительно 14 мг, или по меньшей мере приблизительно 14,5 мг, или по меньшей мере приблизительно 15 мг, или по меньшей мере приблизительно 15,5 мг, или по меньшей мере приблизительно 16 мг, или по меньшей мере приблизительно 16,5 мг, или по меньшей мере приблизительно 17 мг, или по меньшей мере приблизительно 17,5 мг, или по меньшей мере приблизительно 18 мг, или по меньшей мере приблизительно 18,5 мг, или по меньшей мере приблизительно 19 мг, или по меньшей мере приблизительно 19,5 мг, или по меньшей мере приблизительно 20 мг.

[00201] В некоторых аспектах апраглутид можно вводить субъекту в количестве приблизительно 0,5, или приблизительно 1 мг, или приблизительно 1,5 мг, или приблизительно 2 мг, или приблизительно 2,5 мг, или приблизительно 3 мг, или приблизительно 3,5 мг, или приблизительно 4 мг, или приблизительно 4,5 мг, или приблизительно 5 мг, или приблизительно 5,5 мг, или приблизительно 6 мг, или приблизительно 6,5 мг, или приблизительно 7 мг, или приблизительно 7,5 мг, или приблизительно 8 мг, или приблизительно 8,5 мг, или приблизительно 9 мг, или приблизительно 9,5 мг, или приблизительно 10 мг, или приблизительно 10,5 мг, или

приблизительно 11 мг, или приблизительно 11,5 мг, или приблизительно 12 мг, или приблизительно 12,5 мг, или приблизительно 13 мг, или приблизительно 13,5 мг, или приблизительно 14 мг, или приблизительно 14,5 мг, или приблизительно 15 мг, или приблизительно 15,5 мг, или приблизительно 16 мг, или по меньшей мере приблизительно 16,5 мг, или приблизительно 17 мг, или приблизительно 17,5 мг, или приблизительно 18 мг, или приблизительно 18,5 мг, или приблизительно 19 мг, или приблизительно 19,5 мг, или приблизительно 20 мг.

[00202] В некоторых аспектах апраглутид можно вводить субъекту один раз в день, два раза в день, один раз в два дня, один раз в три дня, один раз в четыре дня, один раз в пять дней, один раз в шесть дней, один раз в 7 дней (один раз в неделю), один раз в 8 дней, один раз в 9 дней, один раз в 10 дней, один раз в 11 дней, один раз в 12 дней, один раз в 13 дней, один раз в 14 дней (один раз в две недели), один раз в 15 дней, один раз в 16 дней, один раз в 17 дней, один раз в 18 дней, один раз в 19 дней, один раз в 20 дней, один раз в 21 день (один раз в три недели), один раз в 22 дня, один раз в 23 дня, один раз в 24 дня, один раз в 25 дней, один раз в 26 дней, один раз в 27 дней, один раз в 28 дней (один раз в четыре недели) или один раз в месяц.

[00203] Фармацевтическая композиция, содержащая апраглутид и/или его фармацевтически приемлемую соль, может дополнительно содержать по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель. В некоторых аспектах по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель выбирают из фармацевтически приемлемых сред-носителей и фармацевтически приемлемых адъювантов. В некоторых аспектах по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель выбирают из фармацевтически приемлемых наполнителей, разрыхлителей, поверхностно-активных веществ, связующих, смазывающих веществ. Используемый в данном документе термин «по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель» включает все возможные растворители, разбавители, другие жидкие среды-носители, добавки для диспергирования, добавки для суспендирования, поверхностно-активные вещества, изотонические средства, загустители, эмульгаторы, консерванты, твердые связующие и смазывающие вещества, подходящие для конкретной необходимой лекарственной формы. В Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st edition, 2005, ed. D.B. Troy, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, и Encyclopedia of Pharmaceutical

Technology, eds. J. Swarbrick and J. C. Boylan, 1988-1999, Marcel Dekker, New York, раскрыты различные носители, используемые при составлении фармацевтических композиций, и известные методики их получения. За исключением тех случаев, когда какой-либо общепринятый носитель является несовместимым с апраглутидом, например, вызывает нежелательный биологический эффект или иным образом взаимодействует с любым(любыми) другим(другими) компонентом (компонентами) фармацевтической композиции, предусматривается, что его применение входит в объем настоящего изобретения. Неограничивающие примеры подходящих фармацевтически приемлемых носителей 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 и сорбат калия), смеси неполных глицеридов насыщенных растительных жирных кислот, воду, соли и электролиты (такие как протаминасульфат, динатрия гидрофосфат, калия гидрофосфат, хлорид натрия, соли цинка), коллоидный кремнезем, трисиликат магния, поливинилпирролидон, полиакрилаты, воски, блок-полимеры полиэтилена и полиоксипропилена, шерстяной жир, сахара (такие как лактоза, глюкоза и сахароза), крахмалы (такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал), целлюлозу и ее производные (такие как карбоксиметилцеллюлозу натрия, этилцеллюлозу и ацетат целлюлозы), порошковый трагакант, солод, желатин, тальк, вспомогательные вещества (такие как масло какао и воски для изготовления суппозиторий), масла (такие как арахисовое масло, хлопковое масло, сафлоровое масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло), гликоли (такие как пропиленгликоль и полиэтиленгликоль), сложные эфиры (такие как этилолеат и этиллаурат), агар, буферные средства (такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия), альгиновую кислоту, апирогенную воду, изотонический солевой раствор, раствор Рингера, этиловый спирт, забуференные фосфатом растворы, нетоксичные совместимые смазывающие вещества (такие как лаурилсульфат натрия и стеарат магния), красители, разделительные средства, средства для нанесения покрытия, подсластители, ароматизаторы, отдушки, консерванты и антиоксиданты. В некоторых аспектах по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель выбран из глицина, L-гистидина, маннита и гидроксида натрия.

[00204] Соединения или соответствующие фармацевтические композиции, описанные в данном документе, можно вводить пациенту в различных формах в зависимости от выбранного пути введения, как это понятно специалистам в данной области техники. Соединения по настоящему изобретению можно вводить, например, посредством перорального, парентерального, буккального, сублингвального, назального, ректального введения, введения посредством пластыря, помпового или трансдермального введения и фармацевтических композиций, составленных соответствующим образом. Парентеральное введение включает внутривенный, внутрибрюшинный, подкожный, внутримышечный, трансэпителиальный, назальный, внутрилегочный, интратекальный, ректальный и местный пути введения. Парентеральное введение может осуществляться путем непрерывной инфузии в течение выбранного периода времени.

[00205] Фармацевтическую композицию по настоящей заявке составляют таким образом, чтобы она была совместимой с предполагаемым путем введения. Композиция может быть составлена в соответствии с рутинными процедурами в виде фармацевтической композиции, предназначенной для внутривенного, подкожного, внутримышечного, перорального, интраназального или местного введения людям. В предпочтительных аспектах фармацевтическую композицию составляют для внутривенного введения.

[00206] Терапевтическое средства для перорального введения может быть включать вспомогательное вещество и применяться в форме таблеток для приема внутрь, буккальных таблеток, пастилок, капсул, эликсиров, суспензий, сиропов, облаток и т. п.

[00207] Средство для парентерального введения обычно может быть получено в воде, надлежащим образом смешанной с поверхностно-активным веществом, таким как гидроксипропилцеллюлоза. Дисперсии также могут быть получены в глицерине, жидких полиэтиленгликолях, DMSO и их смесях со спиртом или без него, а также в маслах. При обычных условиях хранения и применения эти препараты содержат консервант для предупреждения роста микроорганизмов.

[00208] Композицию для инъекционного введения можно получать в виде ее стерильного водного раствора или дисперсии, а для экстемпорального получения

стерильных инъекционных растворов или дисперсий подходят стерильные порошки апраглутида.

[00209] Апраглутид можно вводить посредством подкожной инъекции. Например, апраглутид можно вводить посредством болюсной подкожной инъекции одной дозы.

[00210] Апраглутид можно вводить посредством двухкамерного шприца или двухкартриджного инжектора. Один из примеров такого шприца описан в патентном документе РСТ/EP2012/000787, содержание которого включено в данный документ посредством ссылки.

[00211] Агонисты GLP-2, например апраглутид, можно вводить парентерально, например путем инъекции. Составы, подходящие для парентерального введения, включают водные и неводные, изотонические стерильные инъекционные растворы, которые могут содержать антиоксиданты, буферы, бактериостатики и растворимые компоненты, делающие состав изотоническим по отношению к крови предполагаемого пациента, а также водные и неводные стерильные суспензии, которые могут включать суспендирующие средства, солюбилизаторы, загустители, стабилизаторы и консерванты. Жидкие носители для инъекционных растворов включают, например и без ограничения, воду, солевой раствор, водный раствор декстрозы и гликоли.

[00212] Апраглутид можно вводить в качестве части фармацевтической композиции. Фармацевтические композиции на основе апраглутида могут содержать любые фармацевтически приемлемые носитель и/или вспомогательное вещество. Фармацевтические композиции на основе апраглутида могут содержать глицин, L-гистидин, маннит и любую их комбинацию.

[00213] Термины «рак» и «раковый» означают или описывают физиологическое состояние млекопитающих, которое обычно характеризуется нерегулируемым ростом клеток. В это определение включены доброкачественные и злокачественные раковые опухоли. Примеры рака включают без ограничения карциному, лимфому, бластому, саркому, лейкоз и эмбрионально-клеточные опухоли. Более конкретные примеры таких видов рака включают адренкортикальную карциному, уротелиальную карциному мочевого пузыря, инвазивную карциному молочной

железы, плоскоклеточную карциному шейки матки, эндоцервикальную аденокарциному, холангиокарциному, аденокарциному толстого кишечника, лимфоидное новообразование, представляющее собой диффузную В-крупноклеточную лимфому, карциному пищевода, мультиформную глиобластому, плоскоклеточную карциному головы и шеи, хромофобную карциному почки, светлоклеточную карциному почек, папиллярноклеточную карциному почки, острый миелоидный лейкоз, глиому головного мозга низкой степени злокачественности, гепатоцеллюлярную карциному печени, аденокарциному легкого, плоскоклеточную карциному легкого, мезотелиому, серозную цистаденокарциному яичников, аденокарциному поджелудочной железы, феохромоцитому, параганглиому, аденокарциному предстательной железы, аденокарциному прямой кишки, саркому, меланому кожи, аденокарциному желудка, эмбрионально-клеточные опухоли яичка, карциному щитовидной железы, тимому, карциносаркому матки, увеальную меланому. Другие примеры включают рак молочной железы, рак легкого, лимфому, меланому, рак печени, колоректальный рак, рак яичника, рак мочевого пузыря, почечного рака или рак желудка. Дополнительные примеры рака включают нейроэндокринный рак, немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), мелкоклеточный рак легкого, рак щитовидной железы, рак эндометрия, рак желчных путей, рак пищевода, рак анального канала, рак слюнных желез, рак вульвы, рак шейки матки, острый лимфобластный лейкоз (ALL), острый миелоидный лейкоз (AML), опухоли надпочечника, рак анального канала, рак желчных протоков, рак мочевого пузыря, рак кости, рак кишечника, опухоли головного мозга, рак молочной железы, рак неизвестной первичной локализации (CUP), рак, распространяющийся на кости, рак, распространяющийся на головной мозг, рак, распространяющийся на печень, рак, распространяющийся на легкое, карциноид, рак шейки матки, виды рака у детей, хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), хронический миелоидный лейкоз (CML), колоректальный рак, рак уха, рак эндометрия, рак глаза, саркому из фолликулярных дендритных клеток, рак желчного пузыря, рак желудка, виды рака желудочно-пищеводного соединения, эмбрионально-клеточные опухоли, гестационную трофобластическую болезнь (GIT), волосатоклеточный лейкоз, рак головы и шеи, лимфому Ходжкина, саркому Капоши, рак почки, рак гортани, лейкоз,

диффузный рак желудка, рак печени, рак легкого, лимфому, злокачественную шванному, медиастинальные эмбрионально-клеточные опухоли, рак кожи, представляющий собой меланому, рак у мужчин, рак кожи из клеток Меркеля, мезотелиому, молярную беременность, рак полости рта и ротоглотки, миелому, рак носа и околоносовых пазух, рак носоглотки, нейробластому, нейроэндокринные опухоли, неходжкинскую лимфому (NHL), рак пищевода, рак яичника, рак поджелудочной железы, рак полового члена, персистирующую трофобластическую болезнь и хориокарциному, феохромоцитому, рак предстательной железы, псевдомиксому брюшины, рак прямой кишки, ретинобластому, рак слюнной железы, вторичный рак, перстневидно-клеточный рак, рак кожи, рак тонкого кишечника, саркому мягких тканей, желудочный рак, Т-клеточную детскую неходжкинскую лимфому (NHL), рак яичка, рак вилочковой железы, рак щитовидной железы, рак языка, рак миндалина, опухоли надпочечника, рак матки, рак влагалища, рак вульвы, опухоль Вильмса, рак тела матки и гинекологический рак. Примеры рака также включают без ограничения гематологические злокачественные опухоли, лимфому, кожную Т-клеточную лимфому, периферическую Т-клеточную лимфому, лимфому Ходжкина, неходжкинскую лимфому, множественную миелому, хронический лимфоцитарный лейкоз, хронический миелоидный лейкоз, острый миелоидный лейкоз, миелодиспластические синдромы, миелофиброз, рак желчевыводящих путей, гепатоцеллюлярный рак, колоректальный рак, рак молочной железы, рак легкого, немелкоклеточный рак легкого, рак яичника, карциному щитовидной железы, почечноклеточную карциному, рак поджелудочной железы, рак мочевого пузыря, рак кожи, злокачественную меланому, карциному из клеток Меркеля, увеальную меланому или мультиформную глиобластому.

[00214] В некоторых аспектах рак представляет собой карциному, лимфому, бластому, саркому, лейкоз, рак головного мозга, рак молочной железы, рак крови, рак кости, рак легкого, рак кожи, рак печени, рак яичника, рак мочевого пузыря, почечный рак, рак почки, рак желудка, рак щитовидной железы, рак поджелудочной железы, рак пищевода, рак предстательной железы, рак шейки матки, рак матки, желудочный рак, рак мягких тканей, рак гортани, рак тонкого кишечника, рак яичка,

рак анального канала, рак вульвы, рак сустава, рак полости рта, рак глотки или колоректальный рак.

[00215] В некоторых аспектах рак представляет собой гематологический рак.

[00216] В некоторых аспектах рак представляет собой острый миелоидный лейкоз, миелодиспластический синдром, фолликулярную лимфому, диффузную В-крупноклеточную лимфому, острый лимфобластный лейкоз, множественную миелому, лимфому Ходжкина, хронический миелоидный лейкоз, Т-клеточную неходжкинскую лимфому, лимфобластную В-клеточную неходжкинскую лимфому (неберкиттскую), лимфому Беркитта, анапластическую крупноклеточную лимфому, эмбрионально-клеточную опухоль, саркому Юинга, саркому мягких тканей, нейробластому, опухоль Вильмса, остеосаркому, медуллобластому, острый промиелоцитарный лейкоз, лимфому из клеток мантии, Т-клеточную лимфому, лимфоплазмоцитарную лимфому, кожную Т-клеточную лимфому, плазмобластную лимфому, хронический лимфоцитарный лейкоз, рак молочной железы и почечный рак.

[00217] В некоторых аспектах заболевание или нарушение представляет собой гемоглобинопатию, врожденную гемоглобинопатию, большую β -талассемию (ТМ), серповидноклеточную болезнь (SCD), тяжелую апластическую анемию, анемию Фанкони, врожденный дискератоз, анемию Блэкфана-Даймонда, талассемию, врожденную амегакариоцитарную тромбоцитопению, тяжелый комбинированный иммунодефицит, Т-клеточный иммунодефицит, Т-клеточный иммунодефицит - варианты SCID, синдром Вискотта-Олдрича, гемофагоцитарное нарушение, лимфопролиферативное нарушение, тяжелую врожденную нейтропению, хроническая гранулематозная болезнь, нарушение со стороны фагоцитарных клеток, синдром IPeX, ювенильный ревматоидный артрит, системный склероз, аутоиммунное нарушение, нарушение регуляции иммунной системы, виды мукополисахаридоза, MPS-I, MPS-VI, остеопетроз, метаболическое заболевание, глобидно-клеточную лейкодистрофию (Краббе), метакроматическую лейкодистрофию, церебральную X-сцепленную адренолейкодистрофию, миелофиброзное заболевание, миелопролиферативное заболевание, нарушение со стороны плазматических клеток, болезнь тучных клеток, общий переменный

иммунодефицит, хроническая гранулематозная болезнь, рассеянный склероз, системный склероз, ревматоидный артрит, системную красную волчанку, болезнь Крона и полимиозит-дерматомиозит.

[00218] Используемый в данном документе термин «близко по времени» относится к введению одной терапевтической композиции (например, апраглутида или его фармацевтически приемлемой соли), которое происходит в пределах такого периода времени до или после введения другой терапевтической композиции (например, трансплантата, кондиционирующей терапии, второго активного средства), что терапевтический эффект одного терапевтического средства перекрывается с терапевтическим эффектом другого терапевтического средства. В некоторых вариантах осуществления терапевтический эффект одного терапевтического средства полностью перекрывается с терапевтическим эффектом другого терапевтического средства. В некоторых вариантах осуществления «близко по времени» означает, что введение одного терапевтического средства происходит в пределах такого периода времени до или после введения другого терапевтического средства, что обеспечивается синергетический эффект между одним терапевтическим средством и другим терапевтическим средством. «Близко по времени» может варьировать в зависимости от различных факторов, включая без ограничения возраст, пол, вес, генетический фон, состояние здоровья, историю болезни и историю лечения субъекта, которому должны быть введены терапевтические средства; заболевание или состояние, подлежащие лечению или облегчению; терапевтический результат, которого необходимо достичь; дозировку, частоту введения дозы и продолжительность введения дозы терапевтических средств; фармакокинетику и фармакодинамику терапевтических средств и путь(пути), посредством которого(которых) вводятся терапевтические средства. В некоторых вариантах осуществления «близко по времени» означает в пределах 15 минут, в пределах 30 минут, в пределах часа, в пределах двух часов, в пределах четырех часов, в пределах шести часов, в пределах восьми часов, в пределах 12 часов, в пределах 18 часов, в пределах 24 часов, в пределах 36 часов, в пределах 2 дней, в пределах 3 дней, в пределах 4 дней, в пределах 5 дней, в пределах 6 дней, в пределах недели, в пределах 2 недель, в пределах 3 недель, в пределах 4 недель, в пределах 6 недель или в пределах 8 недель. В некоторых вариантах осуществления

многократное введение одного терапевтического средства может происходить близко по времени к однократному введению другого терапевтического средства. В некоторых вариантах осуществления «близко по времени» может меняться в течение цикла лечения или в рамках режима введения дозы.

Иллюстративные варианты осуществления

[00219] Вариант осуществления 1. Способ лечения или предупреждения болезни «трансплантат против хозяина» (GvHD) у субъекта, при этом способ включает применение у субъекта по меньшей мере одного терапевтически эффективного количества апраглутида или его фармацевтически приемлемой соли.

[00220] Вариант осуществления 2. Способ по варианту осуществления 1, где GvHD представляет собой острую форму GvHD.

[00221] Вариант осуществления 3. Способ по варианту осуществления 1 или варианту осуществления 2, где GvHD представляет собой острую форму GvHD с поражением желудочно-кишечного тракта.

[00222] Вариант осуществления 4. Способ по варианту осуществления 1, где GvHD представляет собой хроническую форму GvHD.

[00223] Вариант осуществления 5. Способ по любому из вариантов осуществления 1—4, где GvHD является рефрактерной к стероидам.

[00224] Вариант осуществления 6. Способ по любому из вариантов осуществления 1—4, где GvHD является не подвергавшейся лечению стероидами.

[00225] Вариант осуществления 7. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, где по меньшей мере одно терапевтически эффективное количество апраглутида вводят субъекту до введения субъекту трансплантата.

[00226] Вариант осуществления 8. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, где по меньшей мере одно терапевтически эффективное количество апраглутида вводят до проведения в отношении субъекта лучевой терапии, химиотерапии или радиомиметической терапии в связи с трансплантатом.

[00227] Вариант осуществления 9. Способ по любому из вариантов осуществления 1—6, где субъекту ранее был введен трансплантат.

[00228] Вариант осуществления 10. Способ по варианту осуществления 9, где по меньшей мере одно терапевтически эффективное количество апраглутида вводят субъекту после введения субъекту трансплантата.

[00229] Вариант осуществления 11. Способ по любому из вариантов осуществления 1—6 и 9—10, где в отношении субъекта ранее была проведена лучевая терапия, химиотерапия, радиомиметическая терапия или любая их комбинация в связи с трансплантатом.

[00230] Вариант осуществления 12. Способ по варианту осуществления 11, где по меньшей мере одно терапевтически эффективное количество апраглутида вводят субъекту после проведения в отношении субъекта лучевой терапии, химиотерапии, радиомиметической терапии или любой их комбинации.

[00231] Вариант осуществления 13. Способ по варианту осуществления 11, где по меньшей мере одно терапевтически эффективное количество апраглутида вводят субъекту после проведения в отношении субъекта лучевой терапии, химиотерапии, радиомиметической терапии или любой их комбинации и до введения субъекту трансплантата.

[00232] Вариант осуществления 14. Способ по любому из вариантов осуществления 1—6, где по меньшей мере одно терапевтически эффективное количество апраглутида вводят субъекту одновременно с трансплантатом.

[00233] Вариант осуществления 15. Способ по любому из вариантов осуществления 1—6, где по меньшей мере одно терапевтически эффективное количество апраглутида вводят субъекту одновременно с лучевой терапией, химиотерапией, радиомиметической терапией или любой их комбинацией в связи с трансплантатом.

[00234] Вариант осуществления 16. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, где введение апраглутида обеспечивает предупреждение и/или ослабление уменьшения длины толстого кишечника у субъекта после трансплантации.

[00235] Вариант осуществления 17. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, где введение апраглутида обеспечивает предупреждение и/или

ослабление уменьшения длины толстого кишечника у субъекта после кондиционирующей терапии и трансплантации.

[00236] Вариант осуществления 18. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, где трансплантат содержит гемопоэтические стволовые клетки, происходящие из костного мозга, периферической крови, пуповинной крови или любой их комбинации.

[00237] Вариант осуществления 19. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, где трансплантат содержит Т-клетки.

[00238] Вариант осуществления 20. Способ по варианту осуществления 19, где Т-клетки представляют собой Т-клетки с химерным антигенным рецептором (CAR).

[00239] Вариант осуществления 21. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, где лучевая терапия предусматривает тотальное облучение тела.

[00240] Вариант осуществления 22. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, где фармацевтически приемлемая соль апраглутида представляет собой натриевую соль апраглутида.

[00241] Вариант осуществления 23. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, где апраглутид или его фармацевтически приемлемую соль вводят путем подкожной инъекции.

[00242] Вариант осуществления 24. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, где апраглутид или его фармацевтически приемлемую соль вводят в количестве от приблизительно 1 мг до приблизительно 10 мг.

[00243] Вариант осуществления 25. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, где апраглутид вводят в количестве приблизительно 2,5 мг.

[00244] Вариант осуществления 26. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, где апраглутид вводят в количестве приблизительно 5 мг.

[00245] Вариант осуществления 27. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, где апраглутид вводят в количестве приблизительно 10 мг.

[00246] Вариант осуществления 28. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, где трансплантат представляет собой аллогенный трансплантат.

[00247] Вариант осуществления 29. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, где трансплантат представляет собой аутологический трансплантат.

[00248] Вариант осуществления 30. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, где в отношении субъекта ранее был проведен по меньшей мере один вид терапии против GvHD.

[00249] Вариант осуществления 31. Способ по варианту осуществления 30, где по меньшей мере один вид терапии против GvHD предусматривает стероидную терапию.

[00250] Вариант осуществления 32. Апраглутид или его фармацевтически приемлемая соль для применения для лечения или предупреждения болезни «трансплантат против хозяина» (GvHD) у субъекта.

[00251] Вариант осуществления 33. Апраглутид или его фармацевтически приемлемая соль для применения по варианту осуществления 32, где применение предназначено для предупреждения GvHD.

[00252] Вариант осуществления 34. Апраглутид или его фармацевтически приемлемая соль для применения по варианту осуществления 32 или 33, где GvHD представляет собой острую форму GvHD.

[00253] Вариант осуществления 35. Апраглутид или его фармацевтически приемлемая соль для применения по варианту осуществления 34, где GvHD представляет собой острую форму GvHD с поражением желудочно-кишечного тракта.

[00254] Вариант осуществления 36. Апраглутид или его фармацевтически приемлемая соль для применения по варианту осуществления 35, где применение предназначено для лечения, и GvHD представляет собой рефрактерную к стероидам острую форму GvHD с поражением желудочно-кишечного тракта.

[00255] Вариант осуществления 37. Апраглутид или его фармацевтически приемлемая соль для применения по любому из предыдущих вариантов осуществления у субъекта, которому назначено последующее введение аллогенного трансплантата.

[00256] Вариант осуществления 38. Апраглутид или его фармацевтически приемлемая соль для применения по варианту осуществления 6 у субъекта, которому назначено последующее проведение лучевой терапии, химиотерапии или радиомиметической терапии в связи с аллогенным трансплантатом.

[00257] Вариант осуществления 39. Апраглутид или его фармацевтически приемлемая соль для применения по любому из вариантов осуществления 32—36 у субъекта, которому ранее был введен аллогенный трансплантат.

[00258] Вариант осуществления 40. Апраглутид или его фармацевтически приемлемая соль для применения по любому из вариантов осуществления 32—35 и 38—39, где в отношении субъекта ранее была проведена лучевая терапия, химиотерапия, радиомиметическая терапия или любая их комбинация в связи с аллогенным трансплантатом.

[00259] Вариант осуществления 41. Апраглутид или его фармацевтически приемлемая соль для применения по варианту осуществления 40 у субъекта, в отношении которого ранее была проведена лучевая терапия, химиотерапия, радиомиметическая терапия или любая их комбинация и которому назначено последующее введение аллогенного трансплантата.

[00260] Вариант осуществления 42. Апраглутид или его фармацевтически приемлемая соль для применения по любому из вариантов осуществления 32—36 у субъекта, которому назначено одновременное введение аллогенного трансплантата.

[00261] Вариант осуществления 43. Апраглутид или его фармацевтически приемлемая соль для применения по любому из вариантов осуществления 32—36 у субъекта, которому назначено одновременное проведение лучевой терапии, химиотерапии, радиомиметической терапии или любой их комбинации в связи с аллогенным трансплантатом.

[00262] Вариант осуществления 44. Апраглутид или его фармацевтически приемлемая соль для применения по любому из предыдущих вариантов осуществления, где лечение или предупреждение GvHD предусматривает предупреждение и/или ослабление уменьшения длины толстого кишечника у субъекта, которому назначено последующее введение аллогенного трансплантата или которому уже был введен таковой.

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос формальной экспертизы от 17.10.2023

[00263] Вариант осуществления 45. Апраглутид или его фармацевтически приемлемая соль для применения по любому из предыдущих вариантов осуществления, где лечение или предупреждение GvHD предусматривает предупреждение и/или ослабление уменьшения длины толстого кишечника у субъекта, которому назначено последующее проведение кондиционирующей терапии и введение аллогенного трансплантата или у которого таковые уже были осуществлены.

[00264] Вариант осуществления 46. Апраглутид или его фармацевтически приемлемая соль для применения по любому из вариантов осуществления 37—45, где аллогенный трансплантат предусматривает трансплантат аллогенных гемопоэтических стволовых клеток, происходящих из костного мозга, периферической крови, пуповинной крови или любой их комбинации.

[00265] Вариант осуществления 47. Апраглутид или его фармацевтически приемлемая соль для применения по любому из вариантов осуществления 37—45, где аллогенный трансплантат предусматривает трансплантат аллогенных Т-клеток.

[00266] Вариант осуществления 48. Апраглутид или его фармацевтически приемлемая соль для применения по варианту осуществления 47, где аллогенные Т-клетки представляют собой Т-клетки с аллогенным химерным антигенным рецептором (CAR).

[00267] Вариант осуществления 49. Апраглутид или его фармацевтически приемлемая соль для применения по любому из вариантов осуществления 38—48, где лучевая терапия предусматривает тотальное облучение тела.

[00268] Вариант осуществления 50. Апраглутид или его фармацевтически приемлемая соль для применения по любому из предыдущих вариантов осуществления, где фармацевтически приемлемая соль апраглутида представляет собой натриевую соль апраглутида.

[00269] Вариант осуществления 51. Апраглутид или его фармацевтически приемлемая соль для применения по любому из предыдущих вариантов осуществления, где апраглутид или его фармацевтически приемлемая соль вводятся посредством подкожной инъекции.

[00270] Вариант осуществления 52. Апраглутид или его фармацевтически приемлемая соль для применения по любому из предыдущих вариантов осуществления, где апраглутид или его фармацевтически приемлемая соль вводятся в количестве от приблизительно 1 мг до приблизительно 10 мг.

[00271] Вариант осуществления 53. Апраглутид или его фармацевтически приемлемая соль для применения по любому из предыдущих вариантов осуществления, где апраглутид вводят в количестве приблизительно 2,5 мг.

[00272] Вариант осуществления 54. Апраглутид или его фармацевтически приемлемая соль для применения по любому из предыдущих вариантов осуществления, где апраглутид вводят в количестве приблизительно 5 мг.

[00273] Вариант осуществления 55. Апраглутид или его фармацевтически приемлемая соль для применения по любому из предыдущих вариантов осуществления, где апраглутид вводят в количестве приблизительно 10 мг.

[00274] *Примеры*

[00275] В следующих неограничивающих примерах описываются эксперименты, направленные на тестирование применения апраглутида для предупреждения и/или лечения острой формы GvHD с поражением желудочно-кишечного тракта в модели на мышах, в которой повреждение кишечника индуцировали путем осуществления тотального облучения тела у мышей для имитации режимов кондиционирования, которые обычно применяют перед АНСТ у субъектов-людей.

[00276] Пример 1

[00277] В первом эксперименте самцов мышей BALB/cJ делили на две группы – группу А и группу В. Каждая группа состояла из 10 мышей.

[00278] Мыши группы А получали подкожные инъекции апраглутида в количестве 3 мг/кг/мышь (вводимых в 300 мкл среды-носителя), каждый второй день с дня -9 по день +7 (дни -9, -7, -5, -3 -1, +1, +3, +5, +7).

[00279] Мыши группы В получали подкожные инъекции 300 мкл контроля в виде среды-носителя раз в два дня, начиная с дня -9 по день +7 (дни -9, -7, -5, -3 -1, +1, +3, +5, +7).

[00280] В день -1 эксперимента всех мышей групп А и В облучали дозой 8,5 Гр с использованием источника рентгеновского излучения Linac.

[00281] В день 0 эксперимента собирали, подготавливали и трансплантировали мышам группы А и группы В костный мозг и Т-клетки от мышей C57BL/6J. Мышам группы А и группы В вводили путем внутривенной инъекции 10 миллионов клеток костного мозга, извлеченных из бедренных костей мышей C57BL/6J, и 2,5 миллиона клеток селезенки, извлеченных из мышей C57BL/6J. Мышам № 3 (группа А), № 13 (группа В) и № 20 (группа В) клетки вводили не внутривенно, а путем подкожной инъекции. Мыши № 5 (группа В) и № 10 (группа В) половину клеток получали посредством внутривенной инъекции, а половину – посредством подкожной инъекции.

[00282] У мышей группы А и группы В осуществляли мониторинг заболеваемости, смертности, веса тела, клинических признаков (диарея, внешний вид и поведение), длины сегментов кишечника и гистопатологии кишечника, кожи, селезенки и печени. Всех мышей умерщвляли не позднее дня +14.

[00283] После трансплантации у мышей группы А и группы В наблюдали индукцию острой формы GvHD, о чем свидетельствовали потеря веса и гистологический анализ, в частности инфильтрация лимфоцитами.

[00284] После умерщвления мышей измеряли длину толстого кишечника у мышей группы А и группы В, а также контрольной группы мышей BALB/c (без обработки). Результаты этого анализа представлены на ФИГ. 1. Как видно из ФИГ. 1, группа А по сравнению с группой В явно отличалась по длине толстого кишечника, поскольку у мышей, которых обрабатывали апраглутидом, длина толстого кишечника увеличивалась и была практически такой же, как у контрольных мышей. Таким образом, лечение апраглутидом защитило мышей группы А от уменьшения длины толстого кишечника, которое обычно связывают с воспалением, вызванным острой формой GvHD с поражением желудочно-кишечного тракта.

[00285] Также измеряли различные гистологические параметры тощей кишки, включая уровни некроза отдельных клеток, некроз всех крипт, укорочение ворсинок, гиперплазию (регенерационную) крипт, клеточный инфильтрат и абсцесс крипт. Эти гистологические параметры оценивали по стандартной системе гистологического

оценивания (от 1 до 3). Результаты гистологического анализа представлены на ФИГ. 2а—2с. У мышей, которых обрабатывали с помощью апраглутида, общее среднее баллов тяжести дегенеративных/воспалительных изменений слизистой оболочки (укорочение ворсинок [атрофия ворсинок], инфильтрата мононуклеарных клеток [лимфогистиоцитарного]/нейтрофильных клеток в собственной пластинке/интракрипальном эпителии, уменьшение количества крипт и абсцесс крипт) было несколько меньше в тощей кишке по сравнению с животными, которых обрабатывали средой-носителем. Кроме того, среднее балла тяжести регенеративной гиперплазии крипт несколько увеличивалось по сравнению с животными, которых обрабатывали средой-носителем. Это свидетельствует о том, что введение апраглутида характеризуется защитным эффектом в отношении повреждений слизистой оболочки тощей кишки, индуцированных облучением и GvHD.

[00286] Во втором эксперименте самцов мышей BALB/cJ делили на три группы: группу А, группу В и группу С. Группы А и В состояли из 10 мышей, а группа С состояла из 5 мышей.

[00287] Мыши группы А получали подкожные инъекции апраглутида в количестве 3 мг/кг/мышь (вводимых в 300 мкл среды-носителя), каждый второй день с дня -9 по день +7 (дни -9, -7, -5, -3 -1, +1, +3, +5, +7).

[00288] Мыши группы В получали подкожные инъекции 300 мкл контроля в виде среды-носителя раз в два дня, начиная с дня -9 по день +7 (дни -9, -7, -5, -3 -1, +1, +3, +5, +7).

[00289] Мыши группы С получали подкожные инъекции 300 мкл контроля в виде среды-носителя раз в два дня, начиная с дня -9 по день +7 (дни -9, -7, -5, -3 -1, +1, +3, +5, +7).

[00290] В день -1 эксперимента всех мышей групп А и В облучали дозой 7,0 Гр с использованием источника рентгеновского излучения Linac. Группу С не облучали, а вводили только среду-носитель.

[00291] В день 0 эксперимента собирали, подготавливали и трансплантировали мышам группы А и группы В костный мозг и Т-клетки от мышей C57BL/6J. Каждой мышши группы А и группы В вводили путем внутривенной инъекции 10 миллионов

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос формальной экспертизы от 17.10.2023

клеток костного мозга, извлеченных из бедренных костей мышей C57BL/6J, и 2,5 миллиона клеток селезенки, извлеченных из мышей C57BL/6J.

[00292] Облученные мыши группы А, которых обрабатывали апраглутидом, демонстрировали более высокую выживаемость по сравнению с облученными, не обработанными мышами группы В. Группа А характеризовалась медианой выживаемости 9 дней, а группа В характеризовалась медианой выживаемости 8,5 дня. Более того, 40% мышей, которых обрабатывали апраглутидом, выживали после дня 9 эксперимента. Мыши группы С получали только среду-носитель и ожидалось, что они будут выживать. Результаты показаны на ФИГ. 14.

[00293] У мышей группы А, группы В и группы С осуществляли мониторинг заболеваемости, смертности, веса тела, клинических признаков (диарея, внешний вид и поведение), длины сегментов кишечника и гистопатологии кишечника, кожи, селезенки и печени. Всех мышей умерщвляли не позднее дня +14.

[00294] Диарею, внешний вид и поведение у мышей представляли в виде шкалы патологии (от 0 – наименее тяжелая форма, до 4 – наиболее тяжелая) (ФИГ. 15a). Макроскопически, в группе А балл по патологии кишечника был равен 0 у четырех из десяти мышей, по сравнению с только одной мышью в группе В (ФИГ. 15b).

[00295] Во всех трех группах осуществляли мониторинг потери веса. Существенной разницы в потере веса между группой А и группой В не наблюдали. В группе А выжившие мыши после дня 9 восстановили вес тела, в то время как мыши группы С не набирали вес (ФИГ. 16a—c).

[00296] После умерщвления мышей измеряли длину толстого и тонкого кишечника у мышей в группе А, группе В и группе С. Результаты этого анализа представлены на ФИГ. 3. Как показано на ФИГ. 3, группа А по сравнению с группой В явно отличалась по длине толстого кишечника, поскольку у мышей, которых обрабатывали апраглутидом, длина толстого кишечника увеличивалась и была почти такой же, как у мышей в группе С. Таким образом, лечение апраглутидом защитило мышей в группе А от уменьшения длины толстого кишечника, которое обычно связывают с воспалением, вызванным острой формой GvHD с поражением желудочно-кишечного тракта. Без ограничения теорией следует отметить, что результаты описанных выше экспериментов демонстрируют, что апраглутид можно

использовать для лечения острой формы GvHD с поражением желудочно-кишечного тракта. Как показано на ФИГ. 3, различия по длине тонкого кишечника не наблюдались ни в одной из трех групп. Без ограничения теорией следует отметить, что результаты описанных выше экспериментов демонстрируют, что апраглутид можно использовать для лечения для лечения острой формы GvHD с поражением желудочно-кишечного тракта. В частности, апраглутид защищает от поражений кишечника и уменьшения длины толстого кишечника в контексте острой формы GvHD с поражением желудочно-кишечного тракта, индуцированной облучением и аллогенной трансплантацией.

[00297] Пример 2

[00298] В первом эксперименте иммунодефицитным мышам (NOG) с тотальным облучением тела (TBI) (1,44 Гр) (день 0) вводили путем инъекции мононуклеарные клетки периферической крови человека (hPBMC; 3×10^7 ; день 2) и их обрабатывали апраглутидом 3,3 мг/кг или средой-носителем в дни с -6 до 18). Степень приживления определяли по экспрессии CD45 в крови, костном мозге и селезенке.

[00299] Во втором эксперименте мышей BALB/cJ с индуцированным TBI повреждением кишечника подвергали аллогенной трансплантации и обрабатывали апраглутидом (3,3 мг/кг) или средой-носителем в дни -9, -7, -5, -3 -1, +1, +3, +5, +7. Оценивали повреждения кишечника, свойственные GvHD (гистологические изменения, длина, кровоизлияния, воспаление), вес тела и выживаемость.

[00300] В первом эксперименте hPBMC успешно приживались. На степень приживления в крови, селезенке и костном мозге апраглутид не влиял (диапазон 22,2—47,6% при D20 в крови). В стенке кишечника наблюдали инфильтрацию hCD45+ клетками без разницы между апраглутидом и средой-носителем (ФИГ. 4).

[00301] Во втором эксперименте приживление лимфоцитов было успешно достигнуто как у мышей, обработанных апраглутидом, так и у мышей, обработанных средой-носителем. Потеря веса тела и медиана выживаемости были одинаковыми в обеих группах, однако в день +9 общая выживаемость мышей, обработанных апраглутидом, была значительно выше, чем у мышей, обработанных средой-носителем (40% против 0%, соответственно; $p = 0,0134$). При посмертном гистологическом исследовании у мышей, которых обрабатывали апраглутидом,

было выявлено меньше дегенеративных/воспалительных изменений слизистой оболочки (атрофия ворсинок, инфильтрат мононуклеарных/нейтрофильных клеток в собственной пластинке/интракрипальном эпителии, некроз крипт) по сравнению с мышами, которых обрабатывали средой-носителем. Среднее длины толстого кишечника в группе, получавшей апраглутид ($8,6 \pm 0,35$ см), было сопоставимым с таковым у мышей, не подвергавшихся облучению и трансплантации ($9,6 \pm 0,33$ см), тогда как в группе, получавшей среду-носитель, наблюдали значительное ее уменьшение ($7,19 \pm 0,10$ см; $p < 0,05$) (ФИГ. 5).

[00302] Без ограничения теорией следует отметить, что результаты описанных выше экспериментов демонстрируют, что обработка апраглутидом перед аллогенной трансплантацией у иммунодефицитных мышей не влияла ни на успешность приживления, ни на уровень приживления. Более того, апраглутид продемонстрировал значительный защитный эффект при GvHD, индуцированной ТВ1 и аллогенной трансплантацией, характеризующийся уменьшением уровня атрофии ворсинок, минимизацией укорочения толстого кишечника, менее тяжелым повреждением кишечника, а также показал преимущество в выживаемости. Эти данные подтверждают благоприятную роль апраглутида в снижении повреждения GI и уменьшении смертности от GvHD. Без ограничения теорией следует отметить, что результаты описанных выше экспериментов подтверждают, что апраглутид обеспечивает уменьшение тяжести повреждения кишечника при острой форме болезни «трансплантат против хозяина» (GI-GvHD) с поражением желудочно-кишечного тракта после аллогенной трансплантации без влияния на приживление.

[00303] Пример 3

[00304] В первом эксперименте использовали 4 группы мышей Balb/c: (A) с получением только среды-носителя; (B) с получением цитарабина в дни 5—9, без получения апраглутида; (C) с получением цитарабина в дни 5—9, с сопутствующим апраглутидом в дни 5—18; (D) с получением цитарабина в дни 5—9, с предварительной обработкой апраглутидом в дни 1, 3 и ее продолжением в виде сопутствующей обработки в дни 5, 8, 11, 14 и 17. Получавшим лечение группам ввели дозу 30 мг/кг цитарабина и/или 3,3 мг/кг апраглутида.

[00305] Во втором эксперименте использовали 3 получавшие лечение группы мышей Balb/c: (А) с получением только среды-носителя; (В) с получением мелфалана в день 9, без получения апраглутида; (С) с получением мелфалана в день 9; с предварительной обработкой апраглутидом в дни 1, 3, 5, 7 и ее продолжением в виде сопутствующей обработки в дни 9, 11 и 13.

[00306] В обеих моделях в качестве контролей служили мыши, получавшие среду-носитель без какой-либо обработки. В обеих моделях оценивали гистологию кишечной ткани, вес тела, выживаемость, а также содержание в плазме крови цитруллина – маркера общей массы слизистой оболочки и роста кишечника.

[00307] Гистологическое исследование показало, что дегенеративные изменения в кишечнике (атрофия ворсинок и крипт), вызванные цитарабином или мелфаланом, уменьшались при совместном введении с апраглутидом (ФИГ. 6). Об этом свидетельствует сходство морфологии тканей у мышей, обработанных средой-носителем, и мышей, обработанных апраглутидом. Кроме того, при введении апраглутида увеличивался вес двенадцатиперстной, подвздошной и тощей кишки. Защитные эффекты апраглутида в отношении кишечника дополнительно подтверждались сохранением цитруллина в плазме крови (показатель массы кишечника), при этом у мышей, обработанных апраглутидом, его уровни были подобны уровню у мышей, обработанных средой-носителем (ФИГ. 7). Апраглутид обеспечивал ослабление индуцированной химиотерапией потери веса (ФИГ. 8) и улучшение в отношении общей выживаемости по сравнению с группами, получавшими только среду-носитель или только химиотерапию (ФИГ. 9). Эффекты апраглутида были оптимальными, когда его вводили в качестве предварительного лечения перед химиотерапией.

[00308] Без ограничения теорией следует отметить, что результаты микроскопического исследования показали, что апраглутид защищал структуру эпителия GI от индуцированного химиотерапией поражения, улучшал выживаемость и предупреждал сильную потерю веса тела у мышей, подвергшихся химиотерапии. Апраглутид также обеспечивал защиту в отношении массы кишечника, что демонстрировалось сохранением уровня цитруллина в плазме крови, сопоставимого с таковым у мышей, не подвергшихся химиотерапии.

[00309] Без ограничения теорией следует отметить, что результаты описанных выше экспериментов подтверждают, что лечение апраглутидом обеспечивает снижение индуцированного химиотерапией повреждения желудочно-кишечного тракта (GI) у мышей и сохранение целостности клеток во время химиотерапии.

[00310] Пример 4

[00311] В первом эксперименте мыши Balb/c получали цитарабин 30 мг/кг в дни 5—9 и апраглутид 3,3 мг/кг в дни 1—18. Контрольные мыши получали среду-носитель в дни 1—18. Образцы кала для бактериального фенотипирования собирали в течение ~24 часов до начала обработки и за день до запланированного прекращения обработки, а также у обнаруженных мертвыми или подвергнутых досрочной эвтаназии животных. Композицию микробиоты определяли с помощью таксономического метагеномного секвенирования 16S. Основные 2 идентифицированные типы бактерий представляют собой Bacteroidetes и Firmicutes (ФИГ. 10a и ФИГ. 10b). Химиотерапия цитарабином вызывала значительные изменения в композиции бактериальных видов, увеличивая популяцию Bacteroidetes и уменьшая долю бактерий Firmicutes. Изменение уровней бактерий Bacteroidetes и Firmicutes от дня 0 до дня 18 было значительно больше как у мышей, получавших только цитарабин, так и мышей, получавших цитарабин + апраглутид, по сравнению с получавшими среду-носитель (таблица 1a и таблица 1b). Однако этот эффект снижался при совместном введении апраглутида. Разница в изменении между группой, получавшей только цитарабин, и группой, получавшей цитарабин + апраглутид, достигла статистической значимости как для Bacteroidetes (0,2486; $p < 0,0001$), так и для Firmicutes (0,2037; $p < 0,0001$). Кроме того, соотношение присутствующих бактерий Bacteroidetes и Firmicutes оставалось более постоянным в группе, получавшей цитарабин + апраглутид, чем в группе, получавшей только цитарабина.

[00312] Таблица 1а. Лечение апраглутидом обеспечивает уменьшение индуцированных химиотерапией изменений бактериальной композиции кала

	Средний % таксонов на уровне типа					
	Bacteroidetes			Firmicutes		
	День 0	День 18	Р-значение для изменения за период день 0 – день 18	День 0	День 18	Р-значение для изменения за период день 0 – день 18
Группа 1 (только среда-носитель)	15,2	10,5	0,01723	82,6	88,2	0,1374
Группа 2 (только цитарабин)	16,3	48,7	< 0,0001	78,7	49,5	< 0,0001
Группа 3 (цитарабин + апраглутид)	12,2	24,0	0,0057	85,3	73,7	0,0107

Для каждого таксона проводили дисперсионный анализ для повторных измерений (ANOVA для повторных измерений), включающий в качестве фиксированных факторов статистической модели обработку, день и зависимость обработки от дня. Проводили ретроспективные анализы для осуществления попарных сравнений групп обработки в день 0 (до обработки) и в день 18 (после обработки) с использованием поправки Тьюки для множественных сравнений.

[00313] Таблица 1б. Обработка апраглутидом обеспечивает стабилизацию индуцированных химиотерапией изменений в разнообразии кишечной микробиоты

Тип	День	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 1 по сравнению с группой 2 (р-значение)	Группа 1 по сравнению с группой 3 (р-значение)	Группа 2 по сравнению с группой 3 (р-значение)	Эффект группы (без поправки) (р-значение)	Эффект группы (поправка FDR) (р-значение)
Bacteroidetes	0 (среднее (SD))	15,2 (7,34)	18,3 (3,75)	12,2 (7,25)	0,6684	0,6568	0,2486	<0,0001	<0,0001
	18 (среднее (SD))	10,5 (3,84)	48,7 (5,03)	24,0 (5,90)	<0,0001	0,0048	<0,0001		
	0 по сравнению с 18 (р-значение)	0,1723	<0,0001	0,0057					
Firmicutes	0 (среднее (SD))	82,6 (7,47)	78,7 (3,12)	85,3 (7,47)	0,5280	0,7157	0,2037	<0,0001	<0,0001
	18 (среднее (SD))	88,2 (3,62)	49,5 (4,65)	73,7 (6,82)	<0,0001	0,0031	<0,0001		
	0 по сравнению с 18 (р-значение)	0,1374	<0,0001	0,0107					
Неклассифицированные	0 (среднее (SD))	1,0 (0,44)	1,3 (0,52)	1,0 (0,57)	0,6682	0,9958	0,7399	0,0392	0,0785
	18 (среднее (SD))	0,5 (0,23)	1,2 (0,61)	1,4 (0,97)	0,1698	0,0463	0,7556		
	0 по сравнению с 18 (р-значение)	0,2022	0,7265	0,3843					

* $p < 0,005$ относительно контроля, # $p < 0,001$ при сравнении с получавшими только цитарабин; *B* – *Bacteroides* spp. (Грам⁽⁻⁾, анаэробные бактерии, включая условно-патогенные штаммы); *F* – *Firmicutes* spp. (Грам⁽⁺⁾, аэробные и анаэробные бактерии); *RX* – обработка.

[00314] Обработка мышей посредством химиотерапии оказывала сильное влияние на бактериальный гомеостаз в кишечнике, что приводило к заметному увеличению популяции условно-патогенных бактерий. При совместном введении апраглутида со средством химиотерапии доли различных бактериальных типов в кале, как правило, оставались более близкими к норме. Без ограничения теорией следует отметить, что результаты описанного выше эксперимента демонстрируют, что обработка апраглутидом приводила к сохранению глобальной гомеостатической среды кишечной микробиоты, что, вероятно, способствует улучшению клинических исходов (снижение потери веса тела, повышение выживаемости), наблюдаемых при сопутствующем введении апраглутида с химиотерапевтическими средствами. Более того, как будет понятно специалисту в данной области техники, нарушения баланса микробиоты кишечника, как известно, являются пусковым механизмом патогенеза GvHD (см. Fredricks, *J. Clin. Invest.* 2019, 129(5): 1808-1817). Таким образом, способность апраглутида стабилизировать кишечную микробиоту указывает на возможность его применения для эффективного лечения и предупреждения GvHD.

[00315] Пример 5

[00316] В первом эксперименте противоопухолевые эффекты цитарабина оценивали на мышах NOD/SCID с лейкозом (ФИГ. 11a). Апраглутид или среду-носитель вводили в период от дня -4 до дня 4. Цитарабин или среду-носитель вводили в период от дня 0 до дня 4. В день 7 отбирали образцы костного мозга и селезенки и определяли процентную долю hCD45⁺ клеток. После обработки между группой, обработанной цитарабином + средой-носителем, и группой, обработанной цитарабином + апраглутидом, в образцах костного мозга и селезенки не было выявлено значимой разницы в % hCD45-клеток (ФИГ. 11b).

[00317] Во втором эксперименте оценивали эффект апраглутида в отношении способности цитарабина индуцировать иммуносупрессию. В эксперименте использовали три группы мышей Balb/c: (A) с получением среды-носителя; (B) с получением цитарабина в дни 5—9; (C) с получением цитарабина в дни 5—9, с

сопутствующим апраглутидом в дни 5—18. Оценивали RBC, тромбоциты, WBC, НЕЙТРОФИЛЫ и ЛИМФОЦИТЫ. Для оценки эффекта апраглутида в отношении восстановления после иммуносупрессии для одной из когорт обеспечивали выживание в течение 4 недель (ФИГ. 12).

[00318] В третьем эксперименте оценивали эффект апраглутида в отношении индуцированной мелфаланом иммуносупрессии (ФИГ. 13). Были включены три группы мышей Balb/c: (A) с получением среды-носителя; (B) с получением мелфалана в день 9; (C) с получением мелфалана в день 9, с предварительной обработкой апраглутидом в дни 1, 3, 5, 7 и ее продолжением в виде совместного введения в дни 9, 11 и 13. Оценивали WBC, НЕЙТРОФИЛЫ и ЛИМФОЦИТЫ.

[00319] В первом эксперименте снижение количества лейкозных клеток человека существенно не отличалось у получавших только цитарабин и получавших цитарабин + апраглутид и было значительно больше, чем в случае получавших среду-носитель. Процентная доля hCD45 в костном мозге после химиотерапии составляла $35,5 \pm 4$ при получении только цитарабина и $33,9 \pm 4,2$ при получении цитарабина + апраглутида.

[00320] Резкое снижение количества лейкоцитов в конце периода лечения во втором эксперименте указывало на то, что индуцированная цитарабином иммуносупрессия не ослабевает при совместном введении апраглутида (снижение лимфоцитов на 91% как при получении цитарабина + апраглутида, так и при получении только цитарабина) (таблица 2). Апраглутид не влиял на восстановление гематологических параметров через 4 недели после окончания обработки.

[00321] Таблица 2. Апраглутид не влияет на обусловленную цитарабином иммуносупрессию.

Количество клеток крови	Процентное отличие от контроля		
	Только цитарабин В конце обработки	Цитарабин + апраглутид 3,3 мг/кг ^a В конце обработки	Цитарабин + апраглутид 3,3 мг/кг ^a После 4-недельного восстановления
Красные клетки крови	-23	-8	-5
Тромбоциты	-68	45	0
Белые клетки крови	-89	-87	-29
Лимфоциты	-91	-91	-42
Нейтрофилы	-82	-64	30

^aВводили, начиная за 4 дня до начала обработки цитарабином и до 9 дней после окончания обработки цитарабином.

[00322] Третий эксперимент показал, что мелфалан действительно вызывает иммуносупрессию, о чем свидетельствует снижение количества лейкоцитов. У мышей, обработанных мелфаланом с апраглутидом или без него, наблюдали значительное снижение количества WBC и ЛИМФОЦИТОВ по сравнению с получавшими среду-носитель.

[00323] Без ограничения теорией следует отметить, что результаты описанных выше экспериментов демонстрируют, что предварительное и сопутствующее введение апраглутида не обеспечивает снижения эффективности цитарабина в отношении уничтожения лейкозных клеток человека *in vivo*. Более того, комбинация с апраглутидом не оказывала негативного влияния на индуцированную цитарабином или мелфаланом иммуносупрессию. Этот фармакологический эффект апраглутида был специфическим для кишечника и не влиял на противоопухолевые или иммуносупрессивные эффекты цитарабина или мелфалана. Апраглутид не оказывает влияния на противоопухолевую и иммуносупрессивную эффективность кондиционирующей химиотерапии у мышей.

[00324] Пример 6

[00325] В первом эксперименте самок мышей BALB/cJ делили на шесть групп для исследования зависимо от дозы ответа с целью оценки фармакологического эффекта возрастающих доз апраглутида (0,11, 0,3 и 1,1 мг/кг), вводимых подкожно. Цитарабин вводили внутривенно при 30 мг/кг дважды в день в течение 5 дней (с дня 0 по день +4). Апраглутид вводили раз в день в течение суммарно девяти дней – 4 дней до и 5 дней во время проведения химиотерапии (с дня -4 по день +4). Эффект апраглутида сравнивали с эффектом немодифицированного hGLP-2, который вводили дважды в день с дня -4 по день +4 при номинальной дозе 0,60 мг/кг и в комбинации с цитарабином. Результаты по выживаемости животных показали значительное улучшение выживаемости животных по сравнению с таковым при получении только цитарабина (ФИГ. 17).

[00326] Выживаемость животных при возрастающих дозах апраглутида составляла 11/16 при 0,11 мг/кг, 14/16 при 0,33 мг/кг и 16/16 при 1,1 мг/кг. Улучшение выживаемости животных было статистически значимым для всех групп, обработанных апраглутидом. Хотя варианты обработки с помощью комбинации цитарабина с апраглутидом 0,11 мг/кг или hGLP-2 не обеспечивали снижения изначальной потери веса тела, у таких животных, восстанавливающихся после лечения цитарабином, наблюдали тенденцию к увеличению веса тела и выживаемости (ФИГ. 18).

[00327] Защитные эффекты апраглутида в отношении кишечника подтверждались сохранением цитруллина в плазме крови (показатель массы кишечника) и улучшением в отношении концентраций цитруллина при совместном введении цитарабина с апраглутидом (0,33 мг/кг и 1,1 мг/кг) по сравнению с животными, обработанными только цитарабином (ФИГ. 19).

[00328] Оценивали зависимое от дозы влияние апраглутида на иммуносупрессивный эффект цитарабина. Определяли эффект лечения цитарабином в отношении числа полиморфноядерных клеток (PMN) (ФИГ. 20). Животные, обработанные только цитарабином, демонстрировали снижение чисел PMN, которые не возвращались к норме при использовании hGLP-2 или комбинированной терапии с апраглутидом, что позволяет предположить, что улучшение в отношении выживаемости и веса тела животных было связано не с улучшением в отношении числа нейтрофильных

гранулоцитов, а с поддержанием целостности GI. В отдельном исследовании животным, которых обрабатывали цитарабином отдельно или в комбинации с апраглутидом, обработку которым начинали до введения цитарабина (от дня -4 до дня +12), обеспечивали выживание в течение дополнительных 4 недель.

[00329] Пример 7

[00330] В первом эксперименте в рандомизированном двойном слепом испытании будет оценена безопасность и эффективность апраглутида у субъектов с рефрактерной к стероидам острой формой болезни «трансплантат против хозяина» с поражением желудочно-кишечного тракта (GI) степени II—IV (MAGIC), получающих наилучшую доступную терапию.

[00331] Критерии включения в рандомизированное двойное слепое исследование фазы 2 апраглутида

1. Участники в возрасте 12 лет и старше на момент получения согласия и весом минимум 40 кг.
2. Участники, подвергавшиеся аллогенной SCT от любого донора (подходящий неродственный донор, родной брат или сестра, гаплоидентичный) с использованием костного мозга, стволовых клеток периферической крови или пуповинной крови. К участию допускаются реципиенты, прошедшие немиелоаблативное, миелоаблативное кондиционирование и кондиционирование сниженной интенсивности.
3. Участники характеризуются выраженным приживлением миелоидных клеток и тромбоцитов (подтвержденным до начала применения испытываемого лекарственного средства): а) абсолютное число нейтрофилов $> 1000/\text{мм}^3$; и б) тромбоциты $\geq 20000/\text{мм}^3$.
4. Разрешается применение участниками добавки, представляющей собой фактор роста (гранулоцитарный колониестимулирующий фактор и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор), и трансфузионной поддержки.
5. Участники имеют гистологически диагностированную GI-aGVHD на момент скрининга (с клинически подтвержденной SR GI-aGVHD на момент начала обработки руксолитинибом и до начала обработки апраглутидом) и определяются

как субъекты, которым вводят SS, отдельно или в комбинации с ингибиторами кальциневрина (CNI), и характеризуются одним из следующего:

а) прогрессирование заболевания на основании оценивания органов после 3 дней системного введения метилпреднизолона (MP) при 2 мг/кг +/- CNI; или

б) отсутствие улучшения после 7 дней лечения с помощью MP в эквиваленте 2 мг/кг/день; или

в) прогрессирование с поражением нового органа после лечения с помощью MP в эквиваленте 2 мг/кг/день для aGVHD с поражением кожи и верхних отделов GI; или

г) рецидив во время или после снижения дозы стероидов.

Все субъекты должны иметь aGVHD с поражением нижних отделов GI 1—4 стадии при включении в исследование.

6. Участники могут получать лечение системными стероидами (SS) плюс руксолитинибом (RUX) (RUX в рекомендуемой дозе 2 раза в день в течение 0—3 дней). При необходимости в качестве сопутствующего лекарственного средства допускаются ингибиторы кальциневрина.

[00332] Участники с весом тела $\geq 50,0$ кг будут рандомизированы в одну из двух групп лечения (низкая доза или высокая доза в пределах трех диапазонов веса тела). Точная доза, которую они будут получать на каждом визите, будет зависеть от того, в какой диапазон веса они попадают (таблица 3). Участники с весом 40,0—49,9 кг будут получать 2,5 мг апраглутида. Апраглутид будут вводить подкожно, один раз в неделю в течение 8—13 недель. Если субъектам будет полезно продолжать получение апраглутида, они смогут получать его в течение максимум 26 недель.

Таблица 3. Доза исследуемого лекарственного продукта в зависимости от группы лечения и веса

Группа лечения	Диапазон веса (на основании исходного веса)			
	40,0 — < 50,0 кг	50,0 — < 60,0 кг	60,0 — < 80,0 кг	> 80,0 кг
Низкая доза (мг)	2,5	2,5	4	5
Высокая доза (мг)		5	7,5	10

[00333] Первоначально участники проходят скрининговые оценивания в течение 14-дневного скринингового периода и предоставляют информированное согласие. Скрининговые оценивания включают без ограничения анализ показателей жизнедеятельности, роста и веса, колоноскопию, биопсию кишечника, историю болезни и т. п.

[00334] Данное исследование будет представлять собой рандомизированное двойное слепое испытание с повторной дозой для оценки безопасности и эффективности апраглутида у субъектов с SR GI-aGVHD степени II—IV, принимающих ВАТ. Тридцать четыре субъекта, принимавшие RUX в течение 0—3 дней на фоне SS, будут получать дозу апраглутида SC один раз в неделю в течение 8 недель или 13 недель. В дополнение к N = 30 субъектам, рандомизированным для получения низкой дозы или высокой дозы апраглутида SC один раз в неделю в течение 8 или 13 недель (в соответствии с тремя диапазонами веса тела), отдельная нерандомизированная когорта, включающая до четырех субъектов с весом тела 40,0—49,9 кг, будет назначена для получения 2,5 мг апраглутида. Все субъекты осуществят визит последующего наблюдения для контроля безопасности на неделе 17 (120 (± 7) дней) после первой дозы лекарственного средства исследования. Осуществляемые в рамках последующего наблюдения оценки безопасности и эффективности будут продолжаться в течение 2 лет после первой дозы апраглутида (неделя 104).

[00335] Первичная цель заключается в оценке безопасности и переносимости апраглутида у субъектов с SR GI-aGVHD с поражением среднего и нижнего отделов GI, получающих лечение с помощью SS и RUX в течение 0—3 дней. Первичная

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос формальной экспертизы от 17.10.2023

конечная точка эффективности заключается в оценке ответа aGVHD с поражением желудочно-кишечного тракта в день 56 у субъектов с GI-aGVHD, которых лечили апраглутидом, SS и RUX, по сравнению с SS и RUX отдельно.

[00336] Вышеприведенное обсуждение раскрывает и описывает только иллюстративные варианты осуществления настоящего изобретения. Специалист в данной области техники легко поймет из этого обсуждения, а также из прилагаемых графических материалов и формулы изобретения, что в них могут быть внесены различные изменения, модификации и вариации без отступления от идеи и объема настоящего изобретения, как определено в следующей формуле изобретения.

ЭКВИВАЛЕНТЫ

[00337] Подробности одного или нескольких вариантов осуществления настоящего изобретения изложены выше в сопутствующем описании. Хотя любые способы и материалы, подобные или эквивалентные описанным в данном документе, могут использоваться при практическом осуществлении или тестировании настоящего изобретения, ниже описаны предпочтительные способы и материалы. Другие признаки, цели и преимущества настоящего изобретения будут очевидны из описания и формулы изобретения. В описании и прилагаемой формуле изобретения формы единственного числа предусматривают объекты во множественном числе, если контекстом явно не требуется иное. Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в данном документе, имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом средней квалификации в области техники, к которой относится настоящее изобретение. Все патенты и публикации, приведенные в данном описании, включены посредством ссылки.

[00338] Вышеприведенное описание было представлено исключительно в целях иллюстрации и не предназначено для ограничения настоящего изобретения конкретной раскрытой формой, а только прилагаемой формулой изобретения.

Формула изобретения

1. Апраглутид или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении или предупреждении болезни «трансплантат против хозяина» (GvHD) у субъекта.
2. Способ лечения или предупреждения GvHD у субъекта, при этом способ включает введение субъекту апраглутида или его фармацевтически приемлемой соли.
3. Способ или применение по любому из предыдущих пунктов, где GvHD представляет собой острую форму GvHD.
4. Способ или применение по любому из предыдущих пунктов, где GvHD представляет собой острую форму GvHD с поражением желудочно-кишечного тракта.
5. Способ или применение по любому из предыдущих пунктов, где GvHD представляет собой хроническую форму GvHD.
6. Способ или применение по любому из предыдущих пунктов, где GvHD является рефрактерной к стероидам.
7. Способ или применение по любому из предыдущих пунктов, где GvHD является не подвергавшейся лечению стероидами.
8. Способ или применение по любому из предыдущих пунктов, где GvHD представляет собой GvHD степени II—IV по шкале MAGIC.
9. Способ или применение по любому из предыдущих пунктов, где апраглутид вводят субъекту
 - (a) до введения субъекту трансплантата или
 - (b) до проведения в отношении субъекта лучевой терапии, химиотерапии или радиомиметической терапии в связи с трансплантатом.
10. Способ или применение по любому из предыдущих пунктов, где субъекту ранее был введен трансплантат, предпочтительно при этом апраглутид вводят субъекту после введения субъекту трансплантата.
11. Способ или применение по любому из предыдущих пунктов, где в отношении субъекта ранее была проведена лучевая терапия, химиотерапия, радиомиметическая терапия или любая их комбинация в связи с трансплантатом, предпочтительно при

этом апраглутид вводят субъекту после проведения в отношении субъекта лучевой терапии, химиотерапии, радиомиметической терапии или любой их комбинации.

12. Способ или применение по любому из предыдущих пунктов, где апраглутид вводят субъекту после проведения в отношении субъекта лучевой терапии, химиотерапии, радиомиметической терапии или любой их комбинации и до введения субъекту трансплантата.

13. Способ или применение по любому из предыдущих пунктов, где апраглутид вводят субъекту

(а) одновременно с трансплантатом или

(б) одновременно с лучевой терапией, химиотерапией, радиомиметической терапией или любой их комбинацией в связи с трансплантатом.

14. Способ или применение по любому из предыдущих пунктов, где введение апраглутида обеспечивает предупреждение и/или ослабление уменьшения длины толстого кишечника у субъекта после

(а) трансплантации,

(б) кондиционирующей терапии и трансплантации.

15. Способ или применение по любому из предыдущих пунктов, где трансплантат содержит гемопоэтические стволовые клетки, происходящие из костного мозга, периферической крови, пуповинной крови или любой их комбинации, предпочтительно при этом трансплантат содержит Т-клетки, предпочтительно при этом Т-клетки представляют собой Т-клетки с химерным антигенным рецептором (CAR).

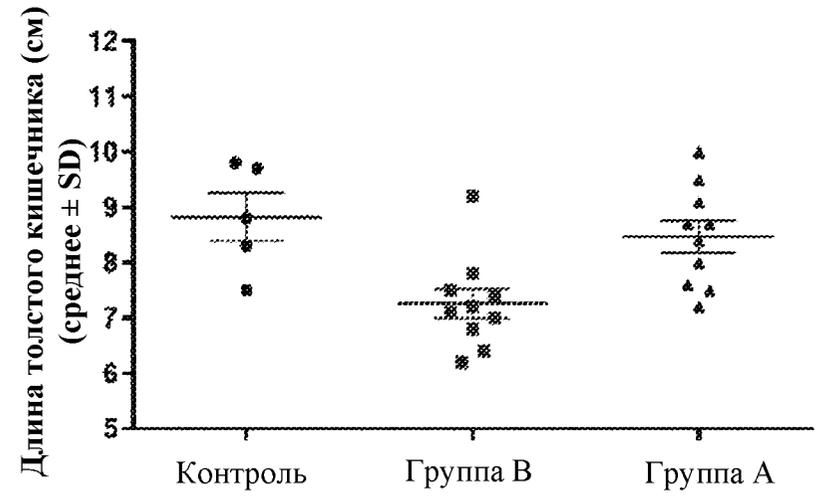
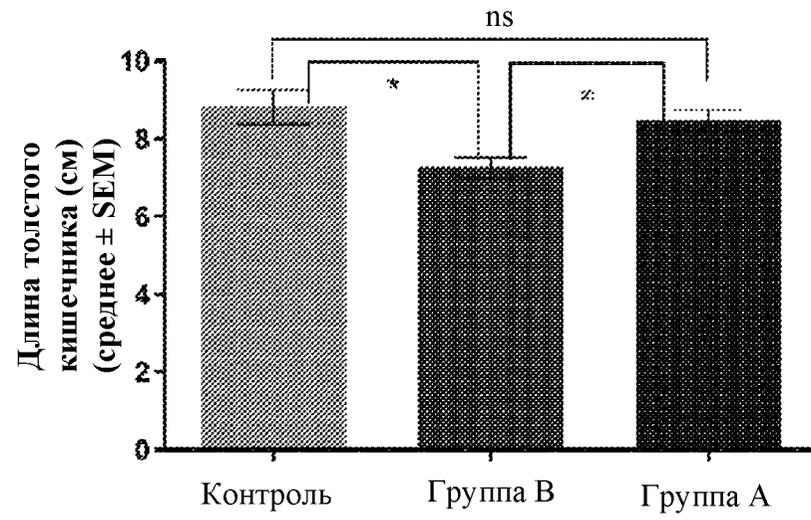
16. Способ или применение по любому из предыдущих пунктов, где лучевая терапия предусматривает тотальное облучение тела.

17. Способ по любому из предыдущих пунктов, где фармацевтически приемлемая соль апраглутида представляет собой натриевую соль апраглутида.

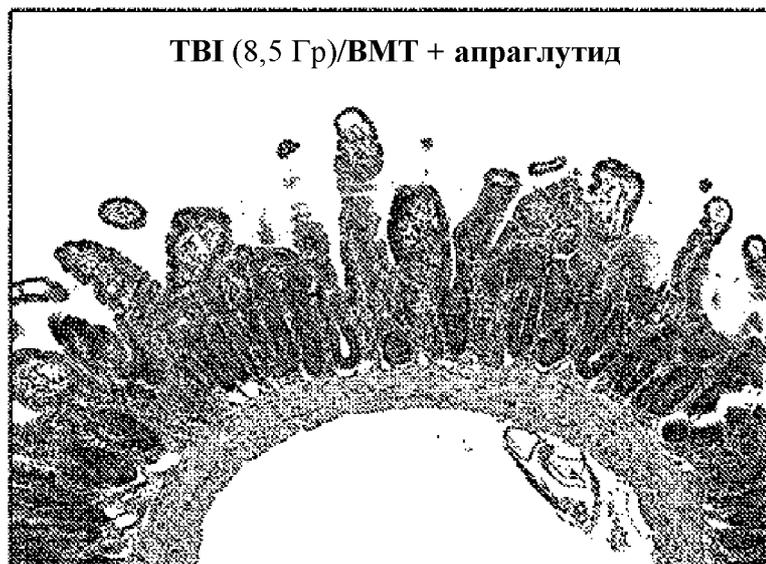
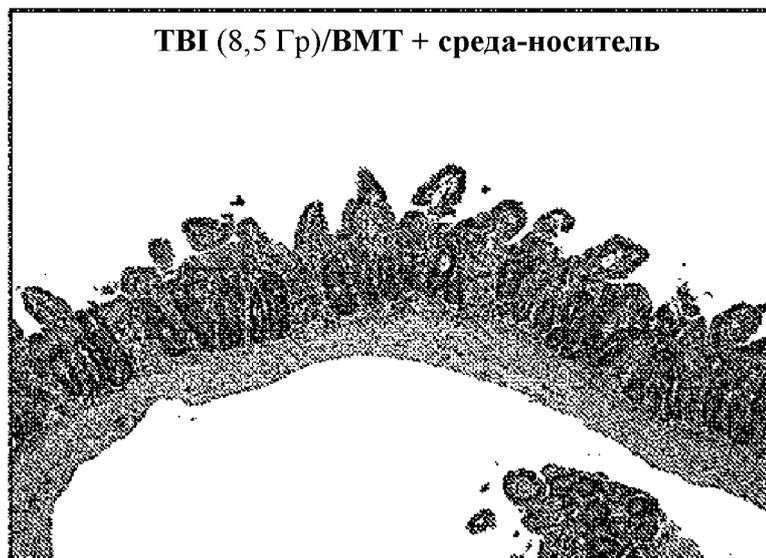
18. Способ по любому из предыдущих пунктов, где апраглутид или его фармацевтически приемлемую соль вводят путем подкожной инъекции.

19. Способ по любому из предыдущих пунктов, где апраглутид или его фармацевтически приемлемую соль вводят в количестве от приблизительно 1 мг до приблизительно 10 мг.

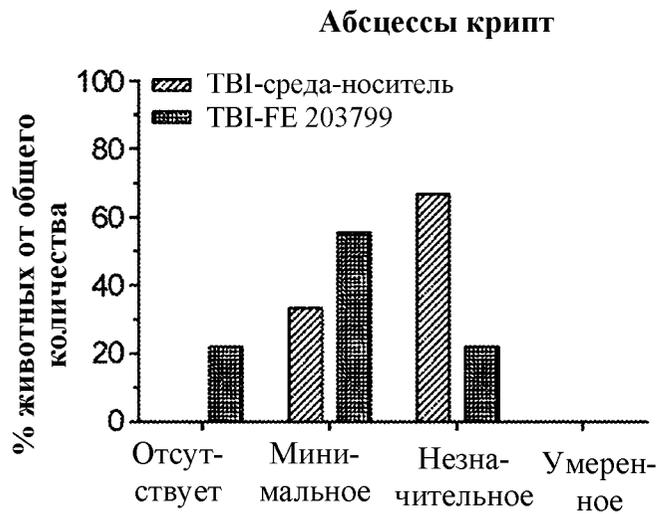
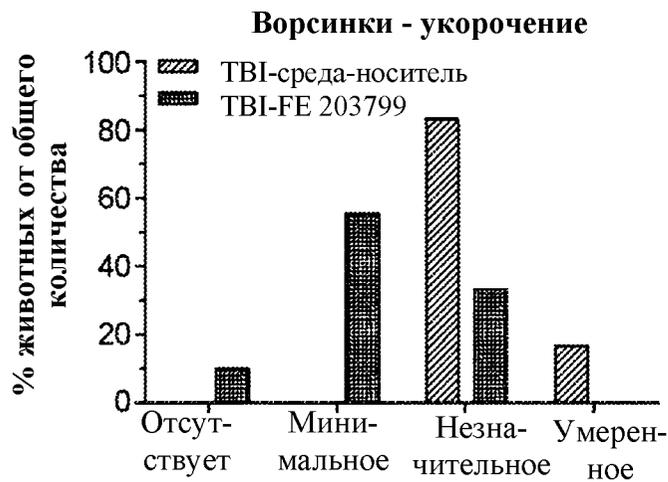
20. Способ по любому из предыдущих пунктов, где апраглутид вводят в количестве приблизительно 2,5 мг.
21. Способ по любому из предыдущих пунктов, где апраглутид вводят в количестве приблизительно 5 мг.
22. Способ по любому из предыдущих пунктов, где апраглутид вводят в количестве приблизительно 10 мг.
23. Способ или применение по любому из предыдущих пунктов, где
- (a) субъект характеризуется весом тела, составляющим менее приблизительно 50 кг, и апраглутид вводят в количестве приблизительно 2,5 мг;
 - (b) субъект характеризуется весом тела, составляющим от приблизительно 50 кг до приблизительно 60 кг, и апраглутид вводят в количестве приблизительно 2,5 мг или приблизительно 5 мг;
 - (c) субъект характеризуется весом тела, составляющим от приблизительно 60 кг до приблизительно 80 кг, и апраглутид вводят в количестве приблизительно 4 мг или приблизительно 7,5 мг; или
 - (d) субъект характеризуется весом тела, составляющим более приблизительно 80 кг, и апраглутид вводят в количестве приблизительно 5 мг или приблизительно 10 мг.
24. Способ по любому из предыдущих пунктов, где трансплантат представляет собой
- (a) аллогенный трансплантат или
 - (b) аутологический трансплантат.
25. Способ по любому из предыдущих пунктов, где в отношении субъекта ранее был проведен по меньшей мере один вид терапии против GvHD, предпочтительно при этом по меньшей мере один вид терапии против GvHD предусматривает стероидную терапию.



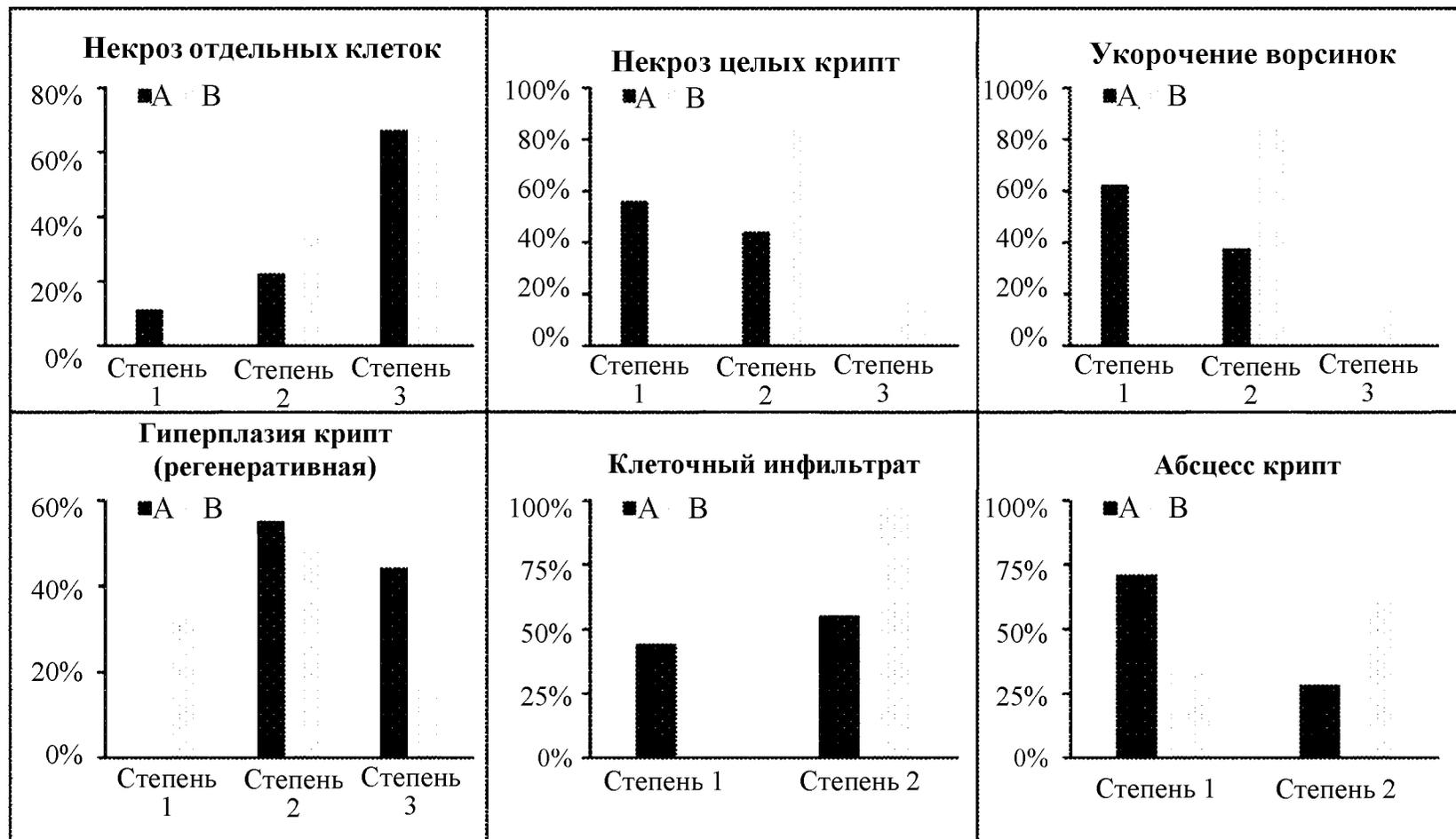
ФИГ. 1



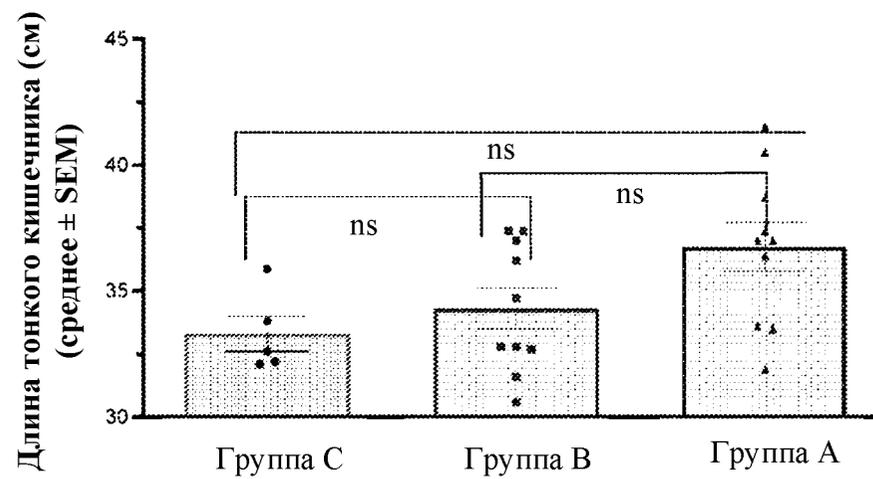
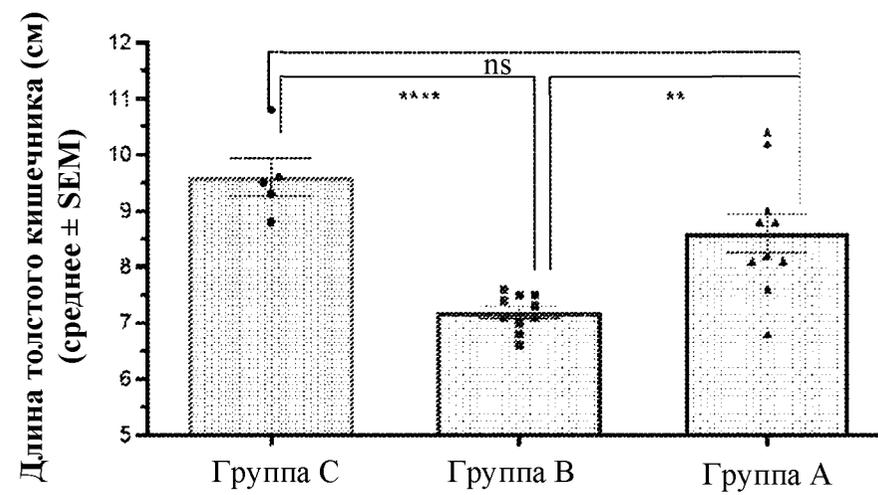
ФИГ. 2а



ФИГ. 2b

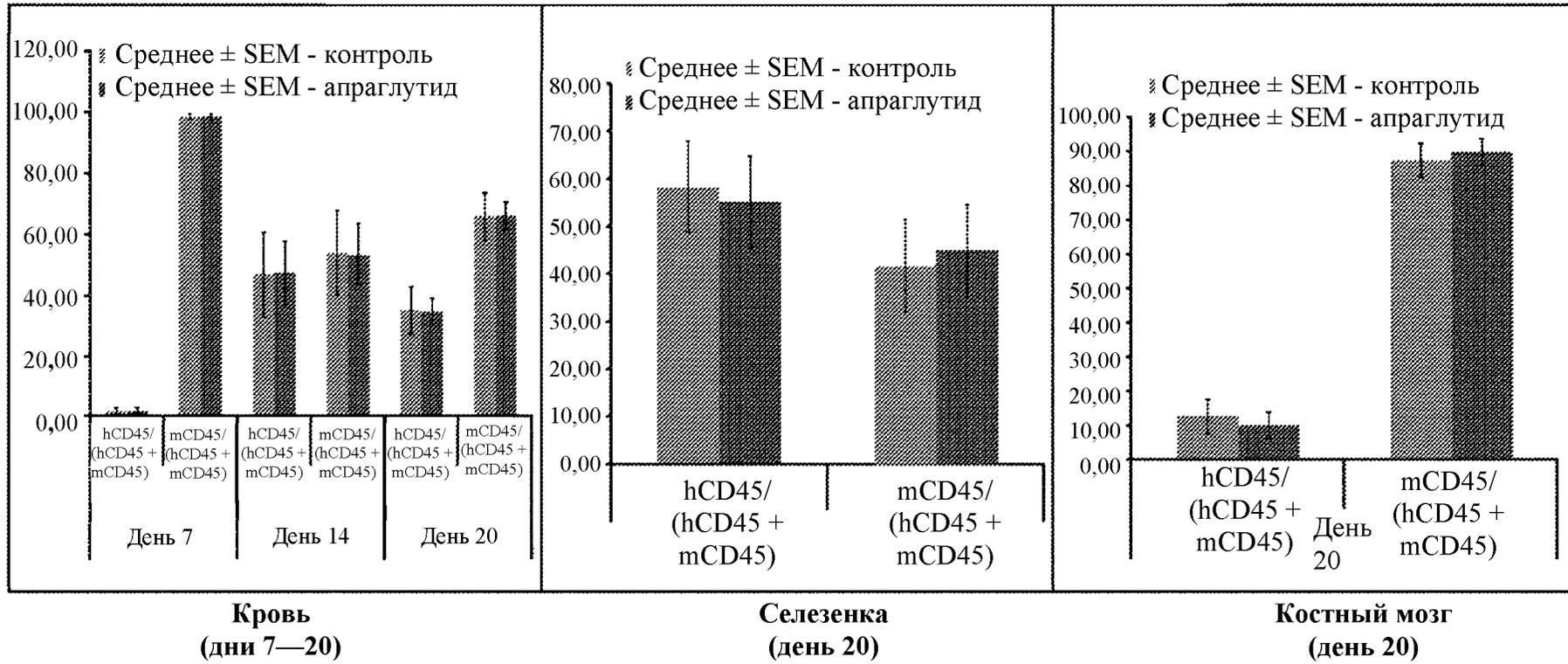


ФИГ. 2с

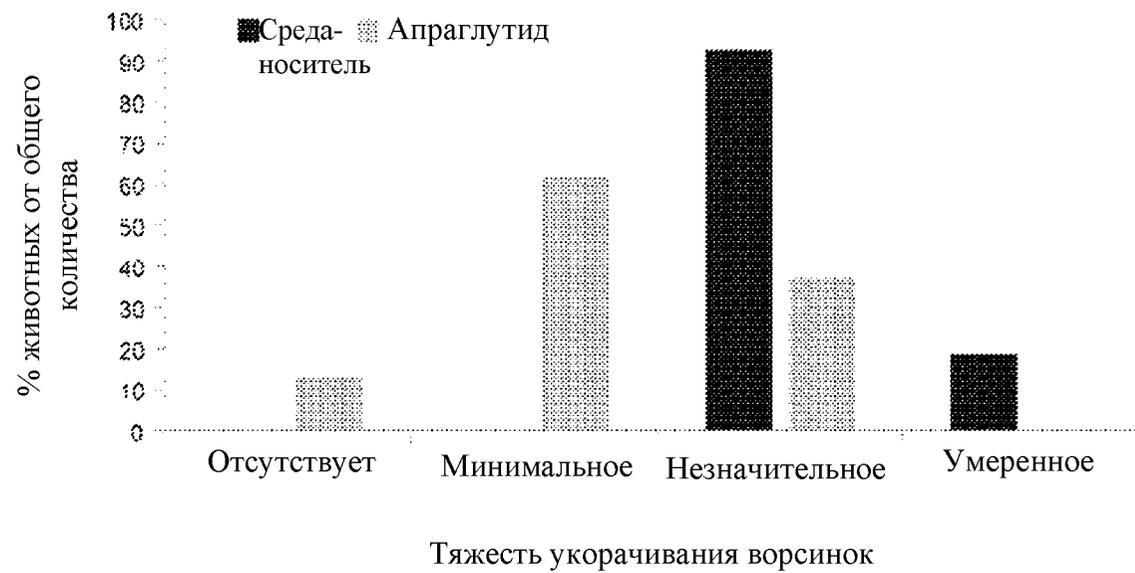


ФИГ. 3

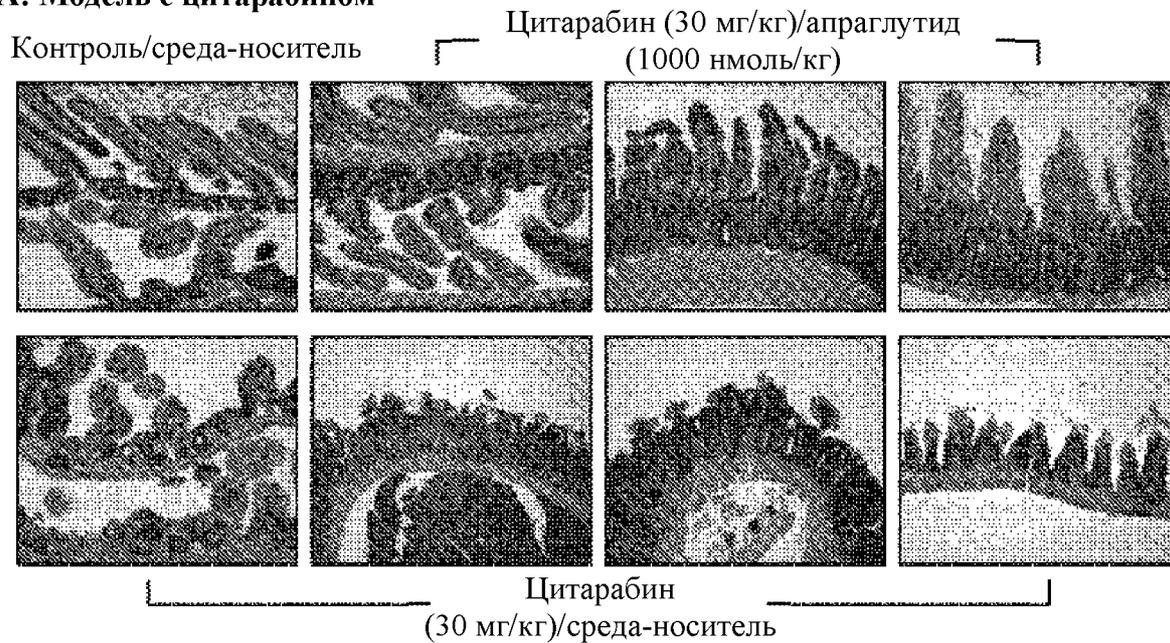
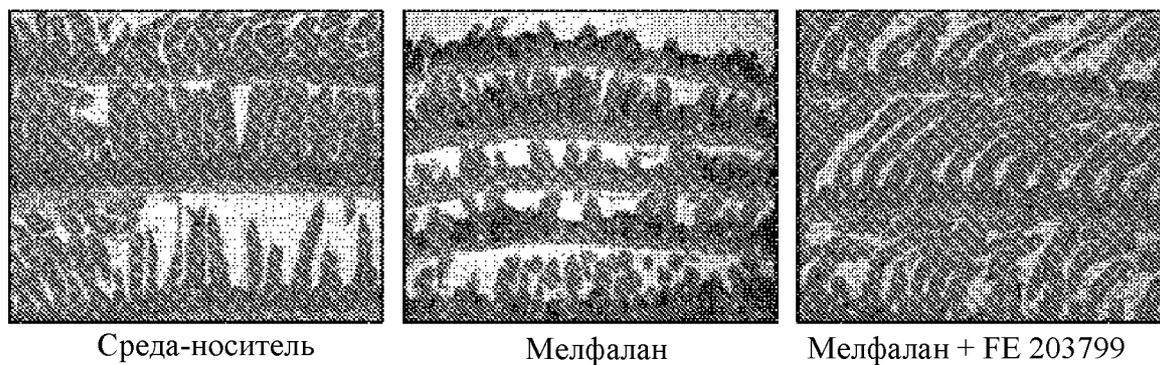
Степень приживления



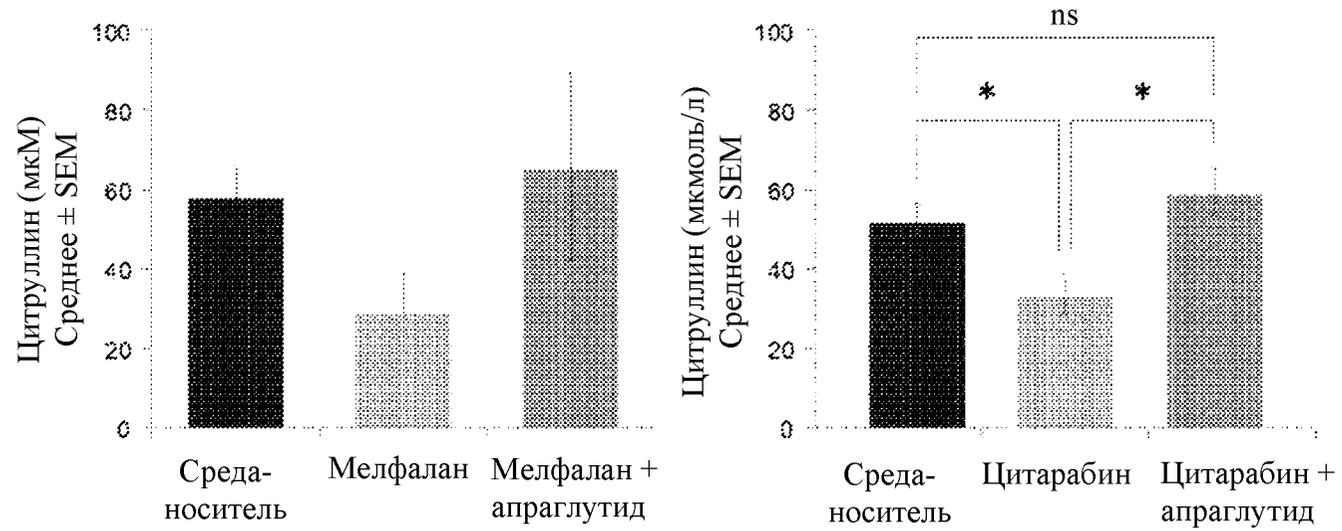
ФИГ. 4



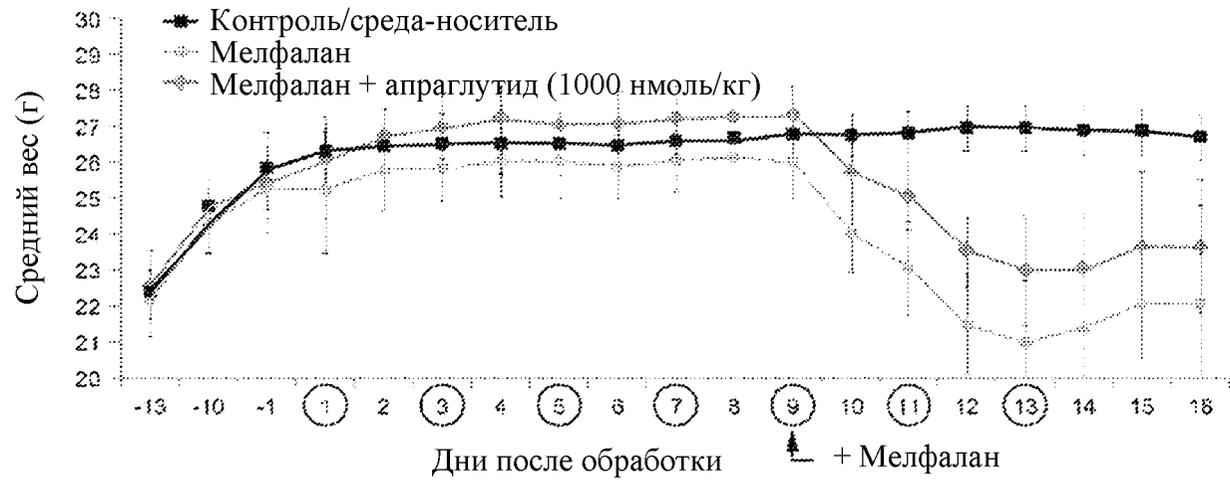
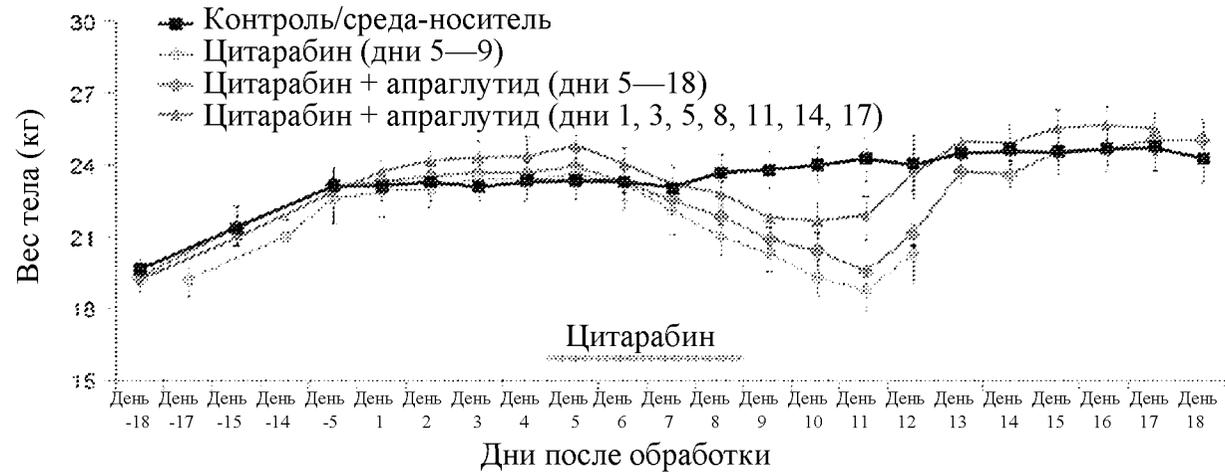
ФИГ. 5

А: Модель с цитарабином**В: Модель с мелфаланом**

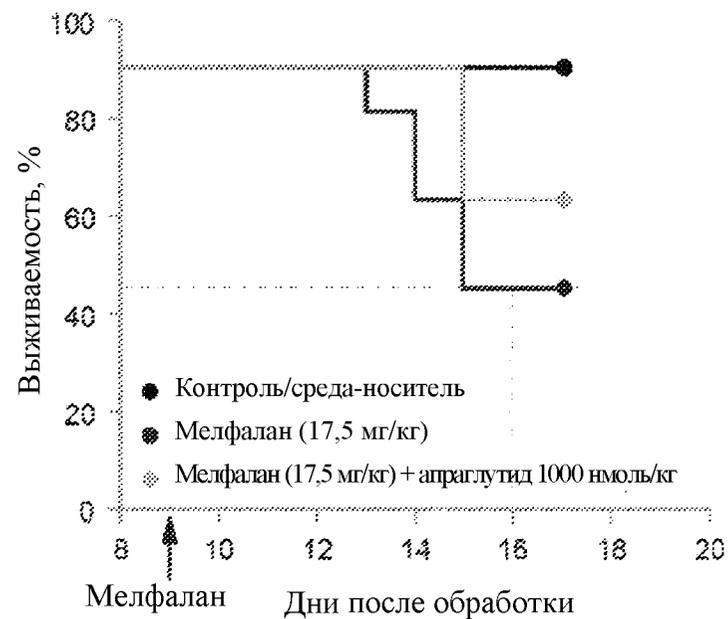
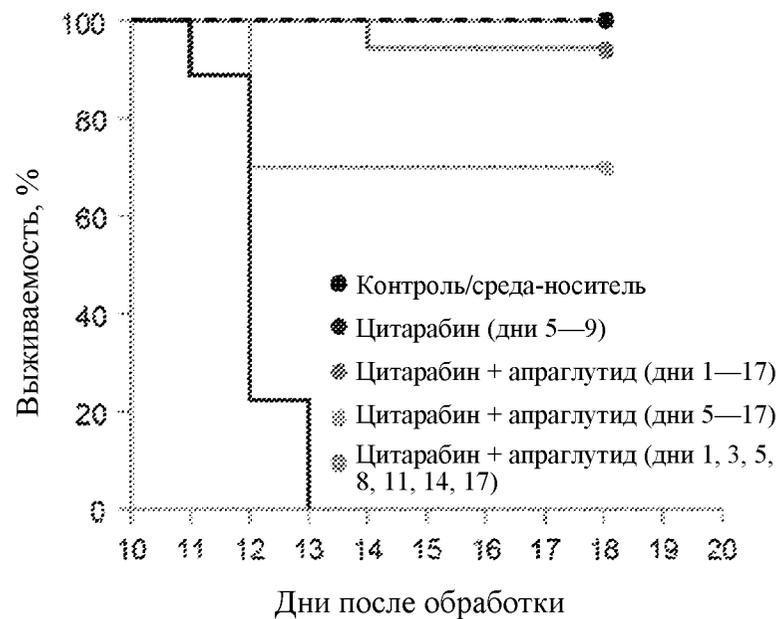
ФИГ. 6



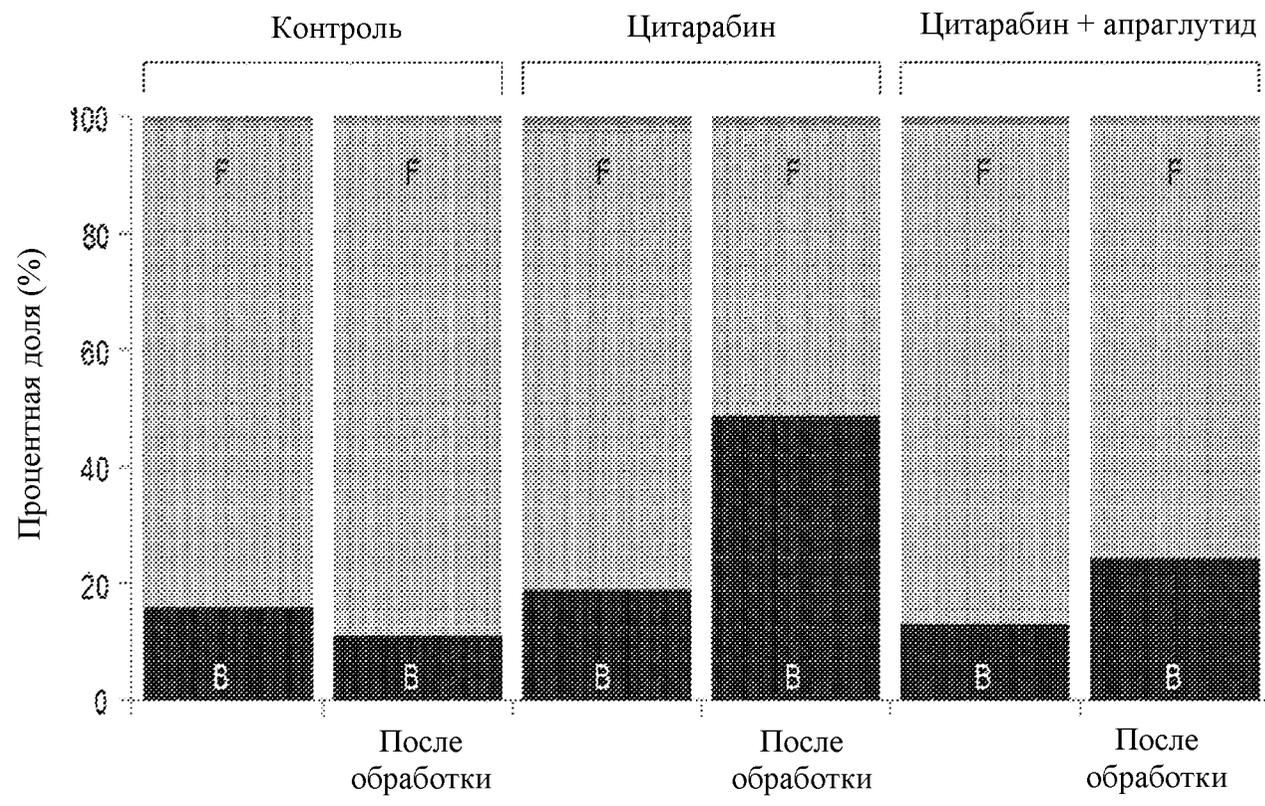
ФИГ. 7



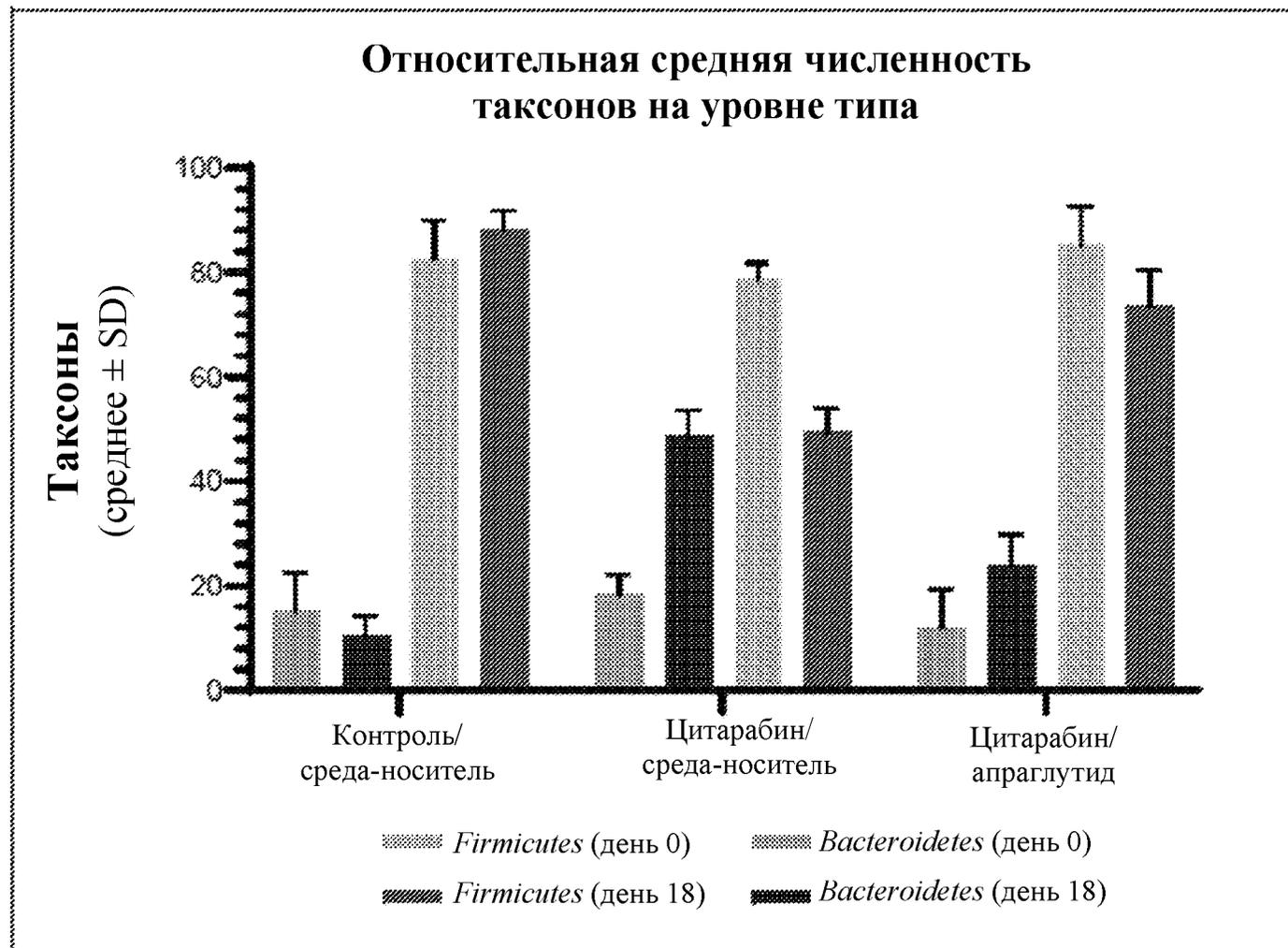
ФИГ. 8



ФИГ. 9

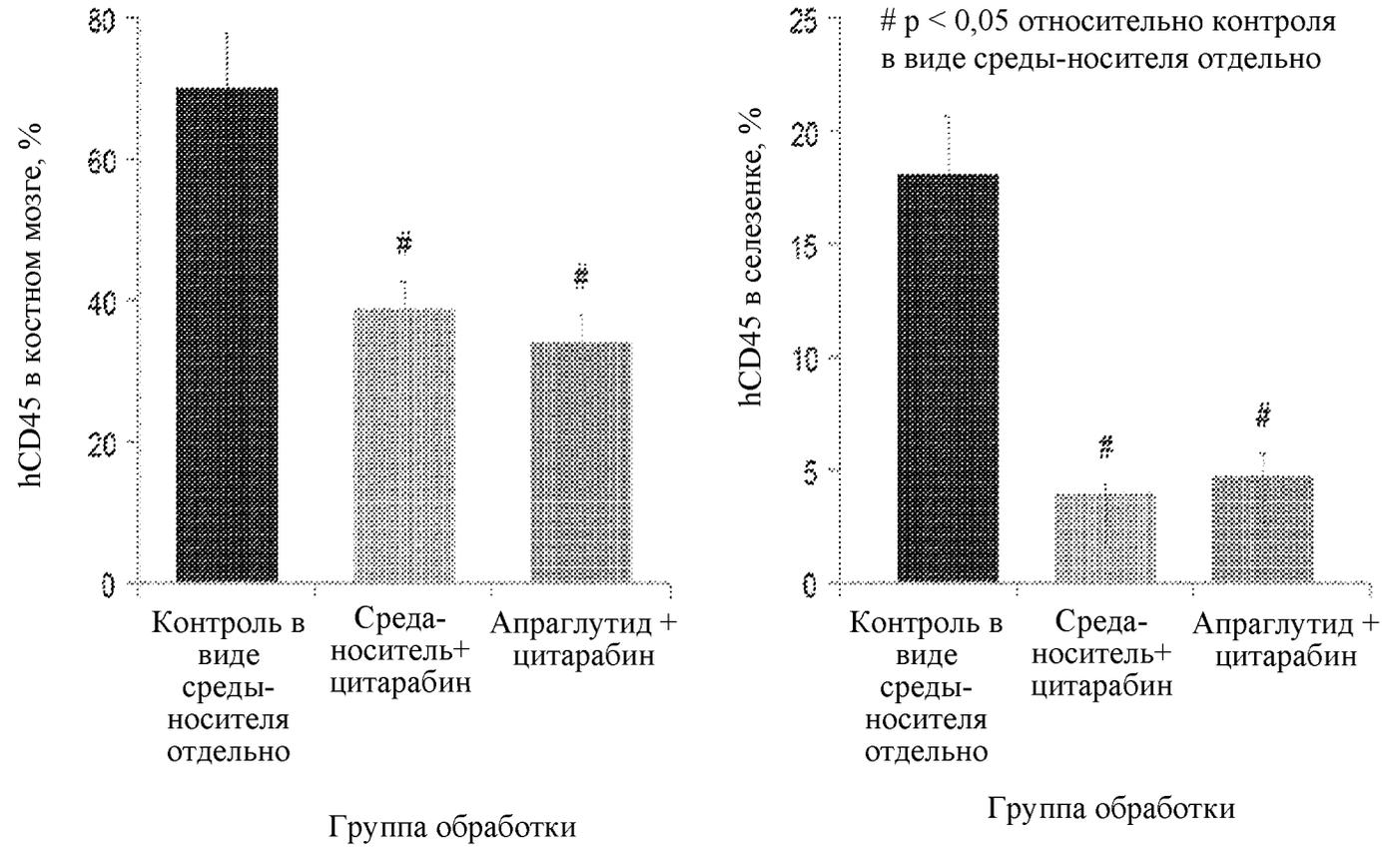


ФИГ. 10а



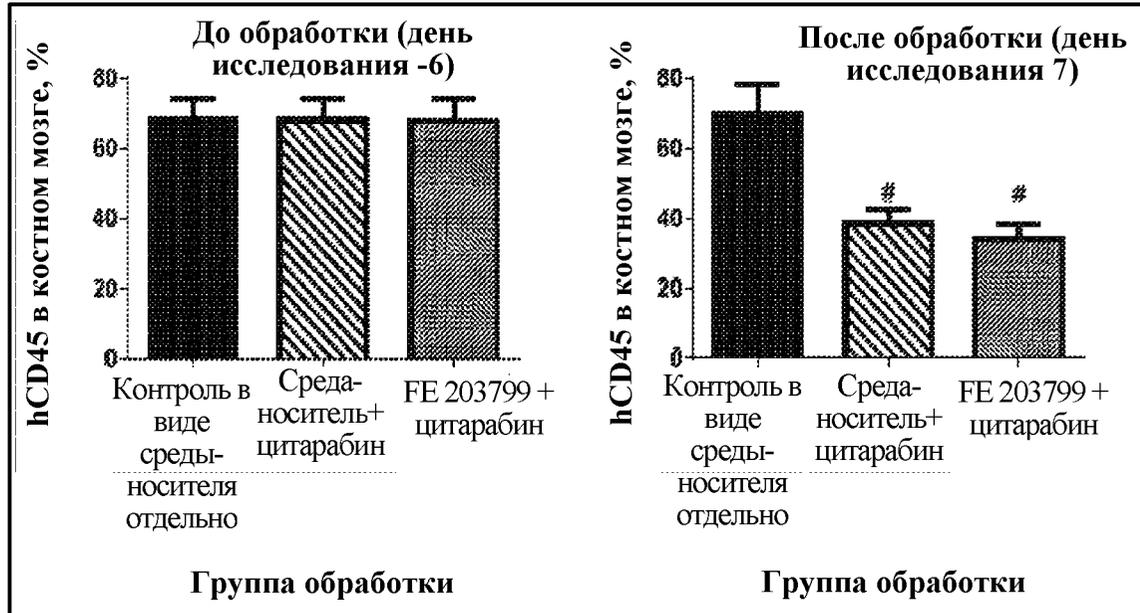
ФИГ. 10б

После обработки (день 7)

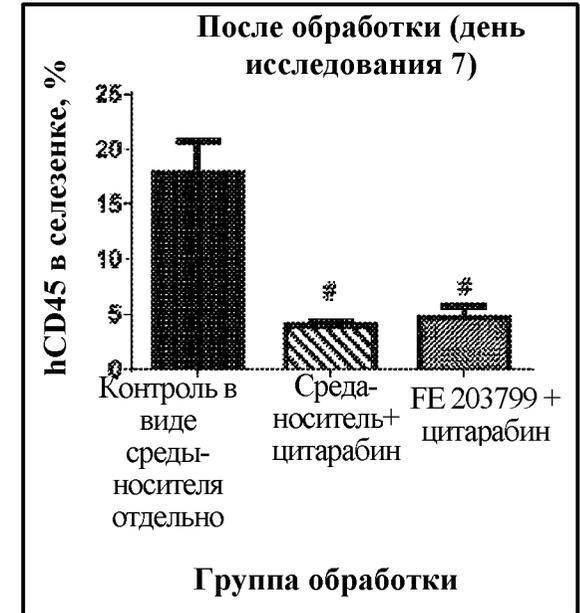


ФИГ. 11а

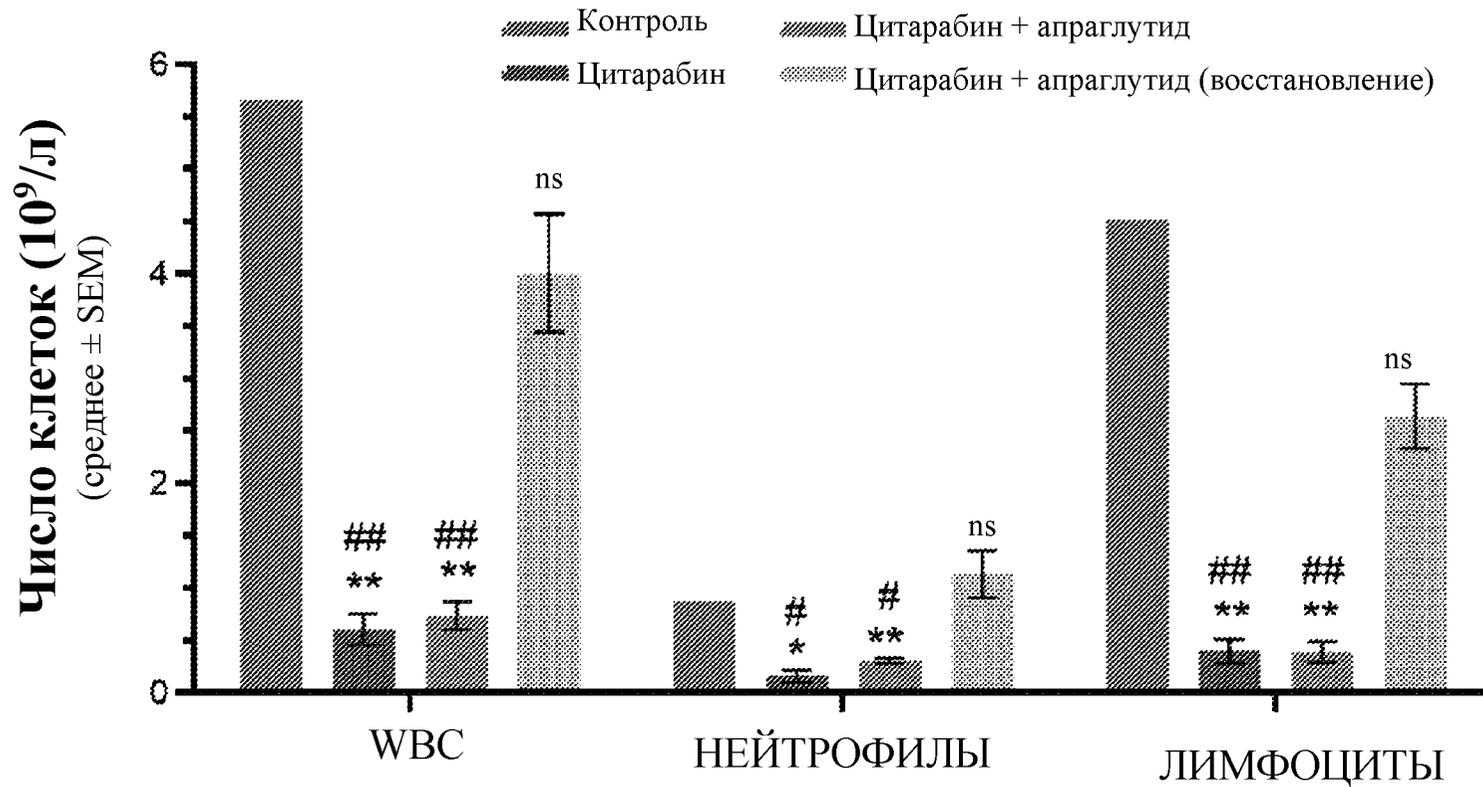
Костный мозг



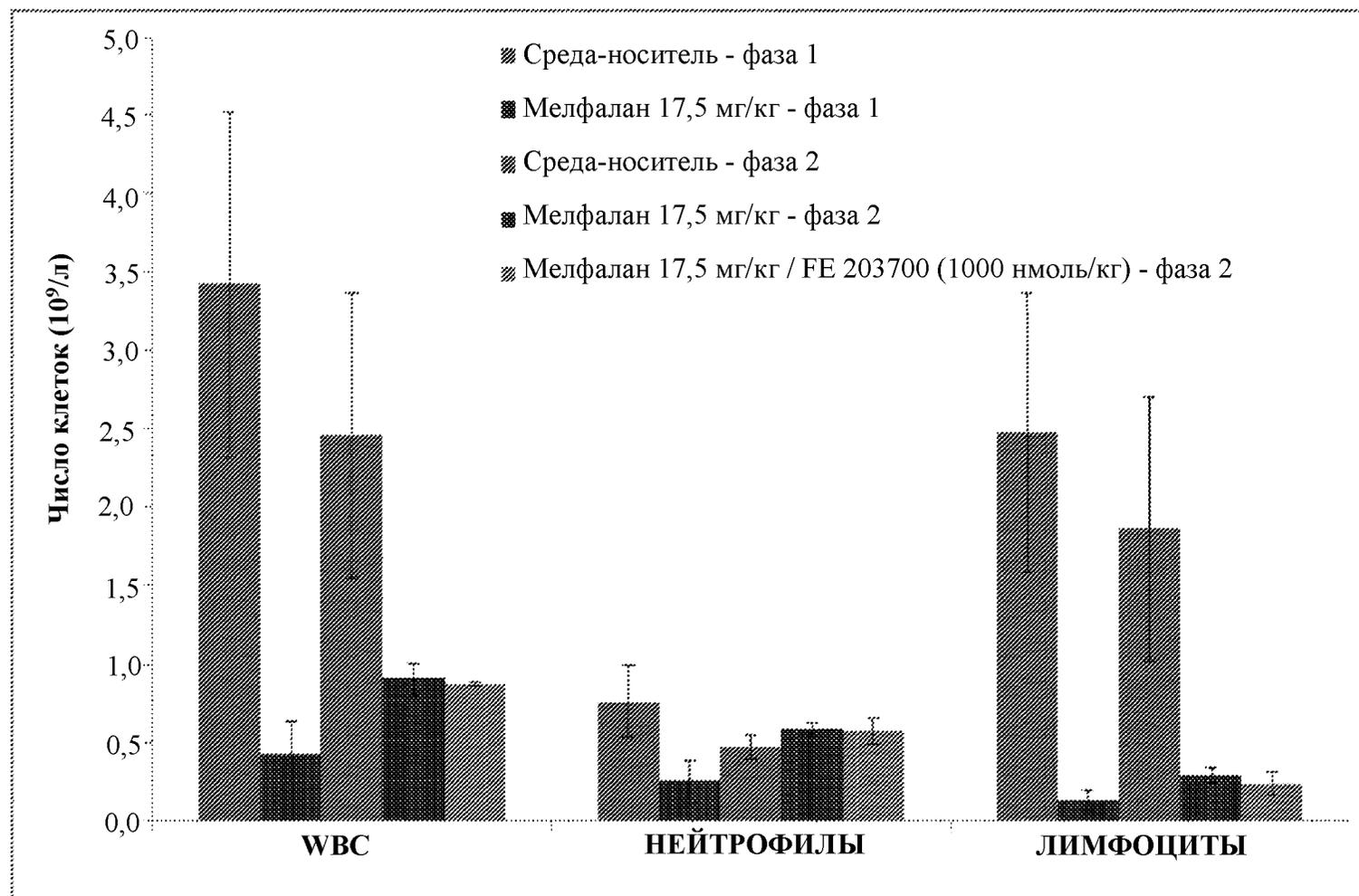
Селезенка



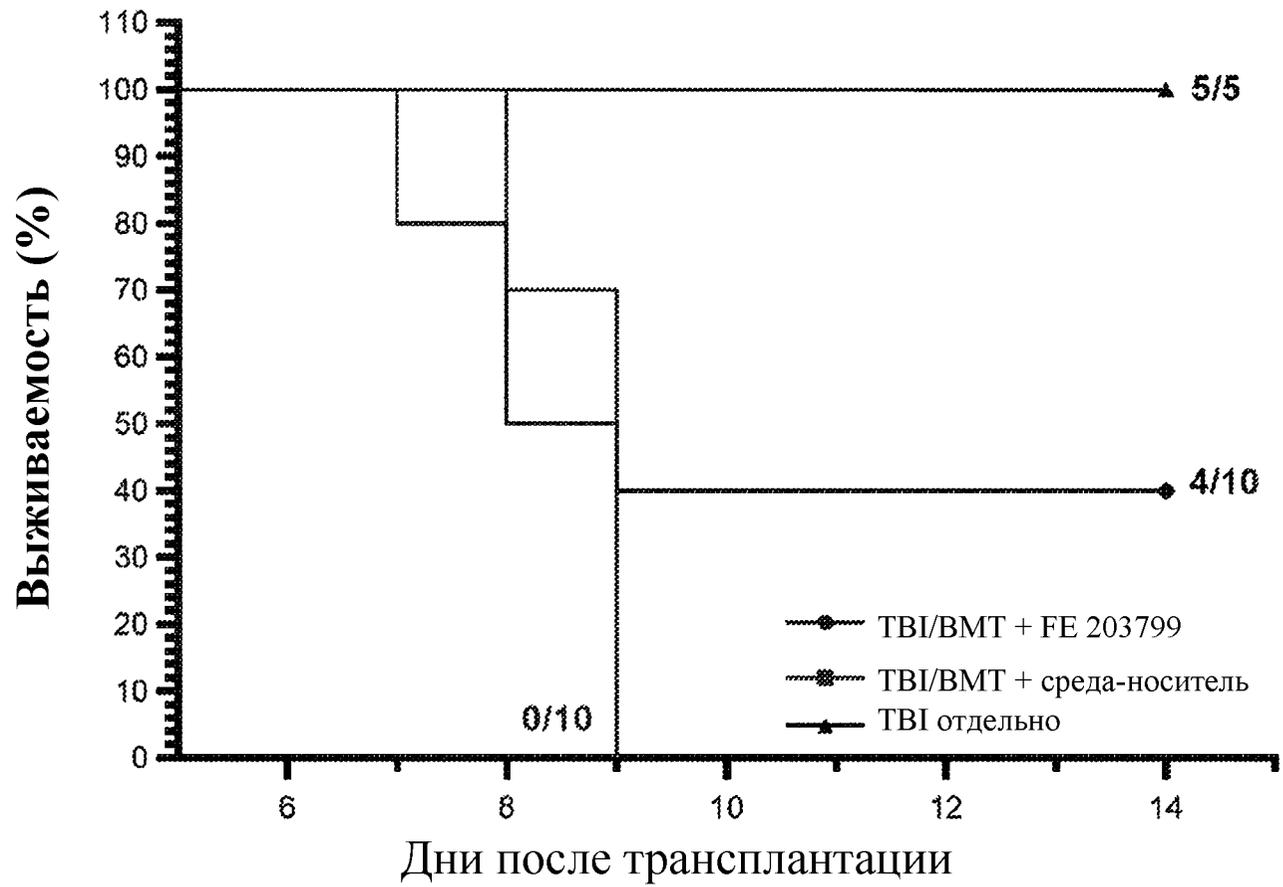
ФИГ. 11b



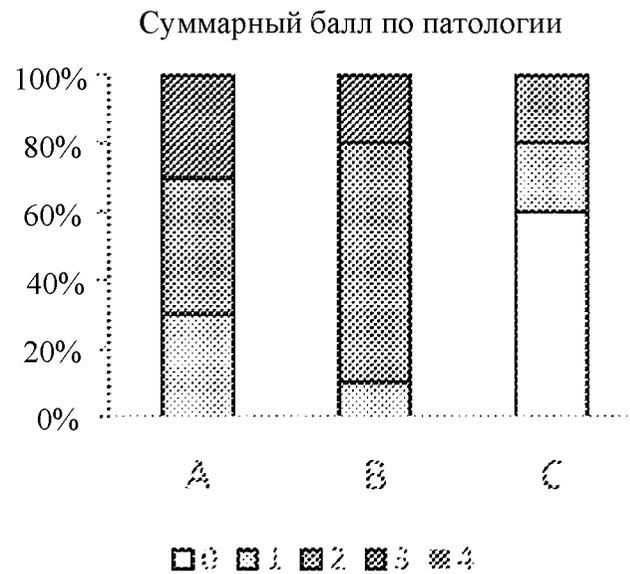
ФИГ. 12



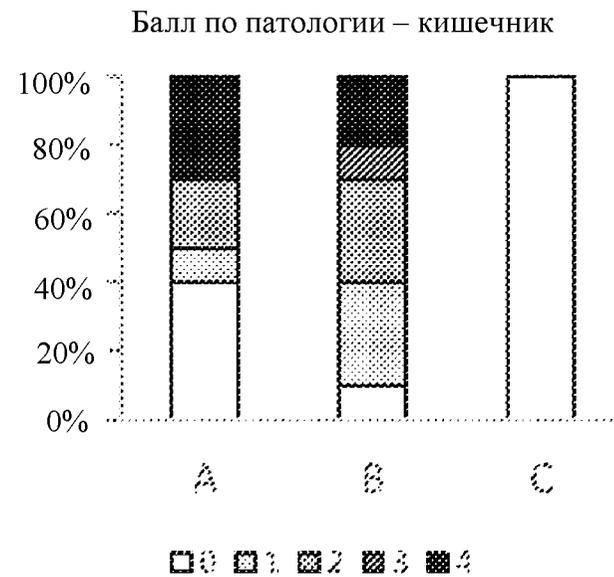
ФИГ. 13



ФИГ. 14

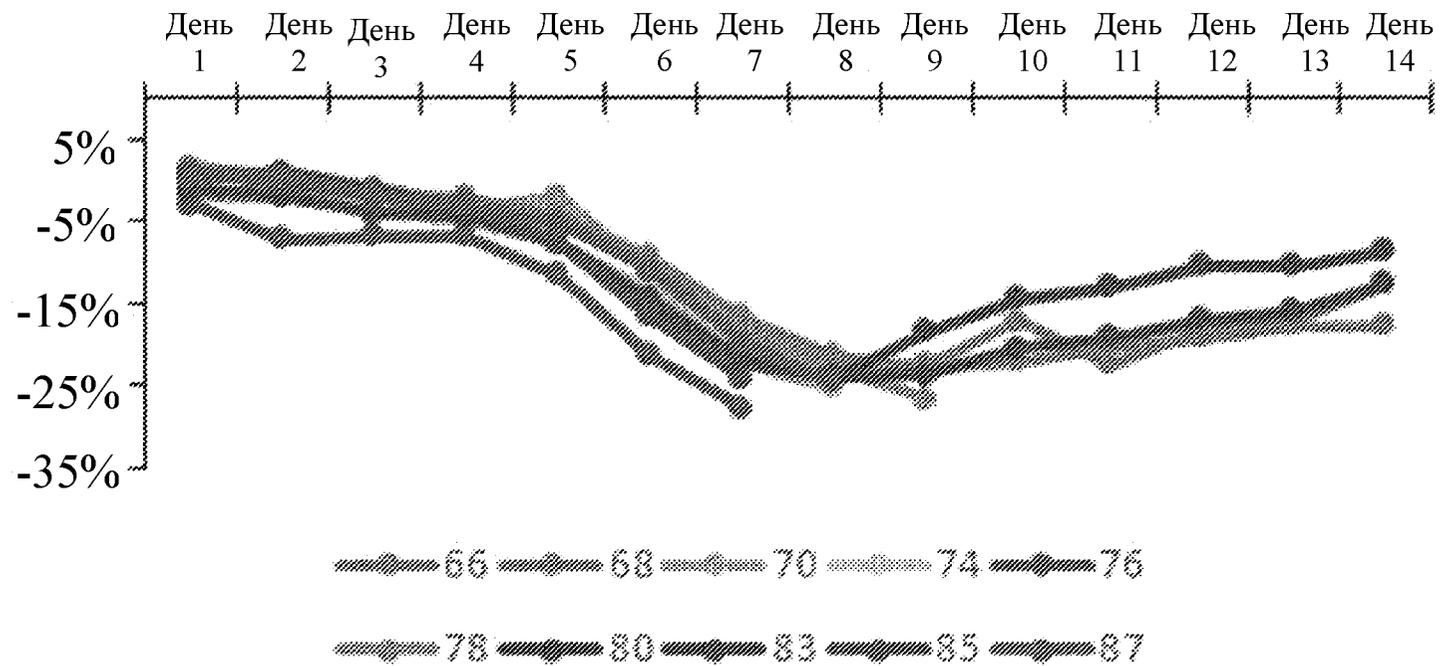


ФИГ. 15а



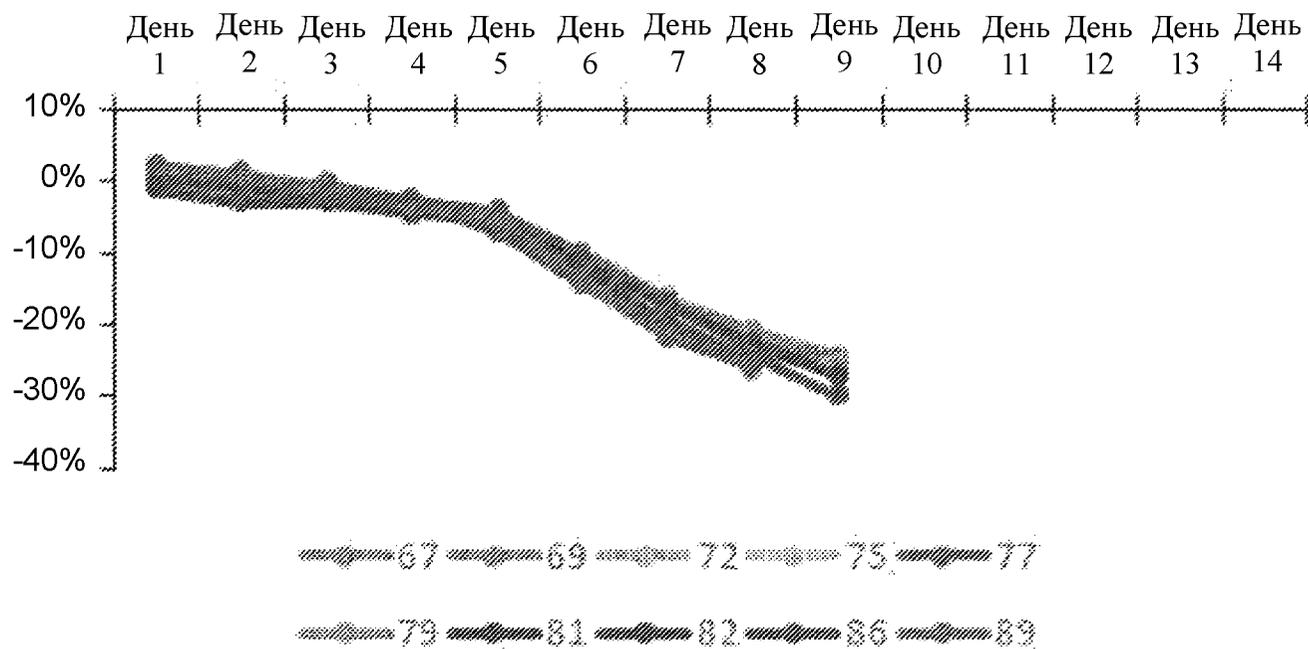
ФИГ. 15b

Потеря веса в группе А



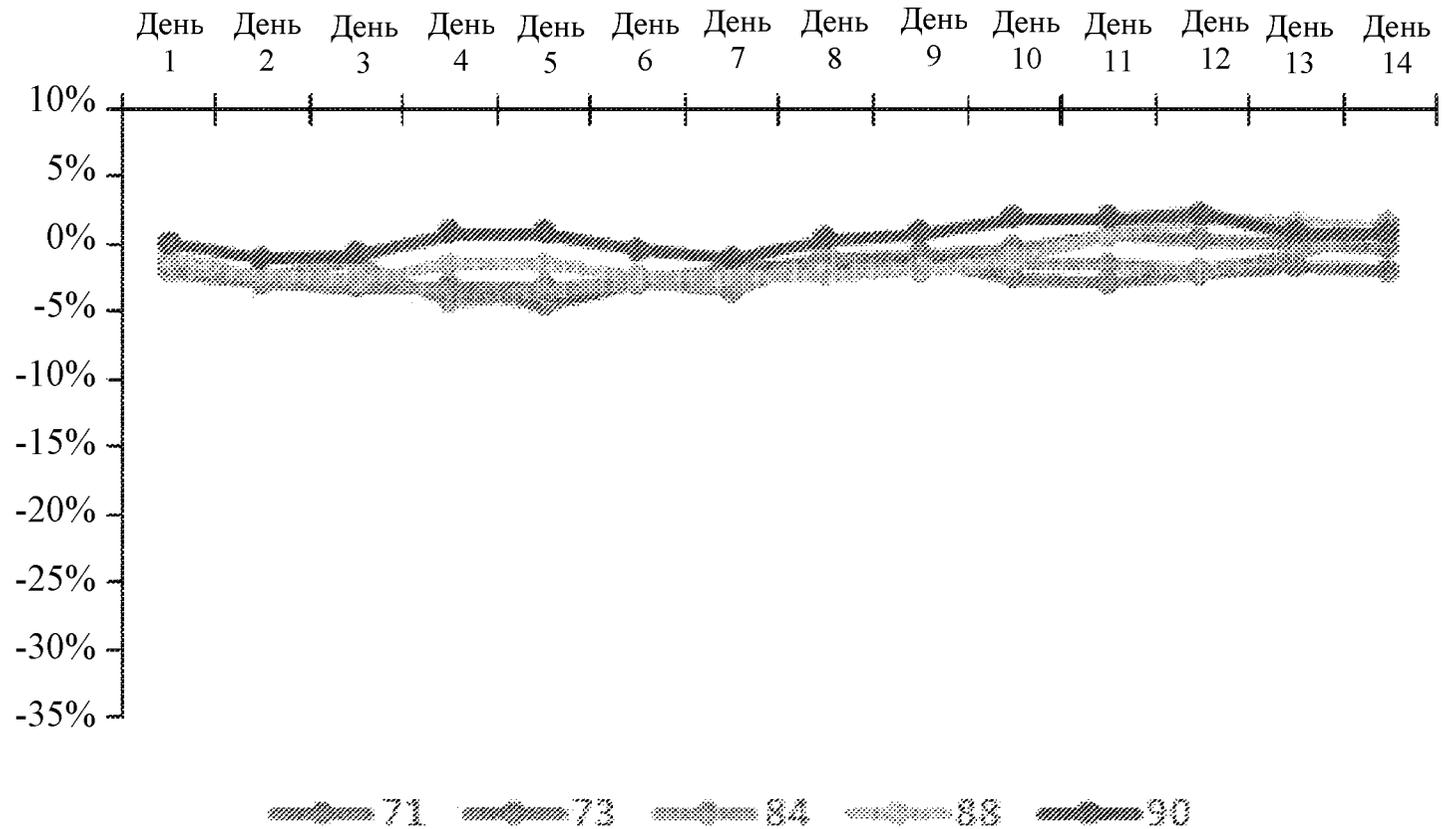
ФИГ. 16а

Потеря веса в группе В

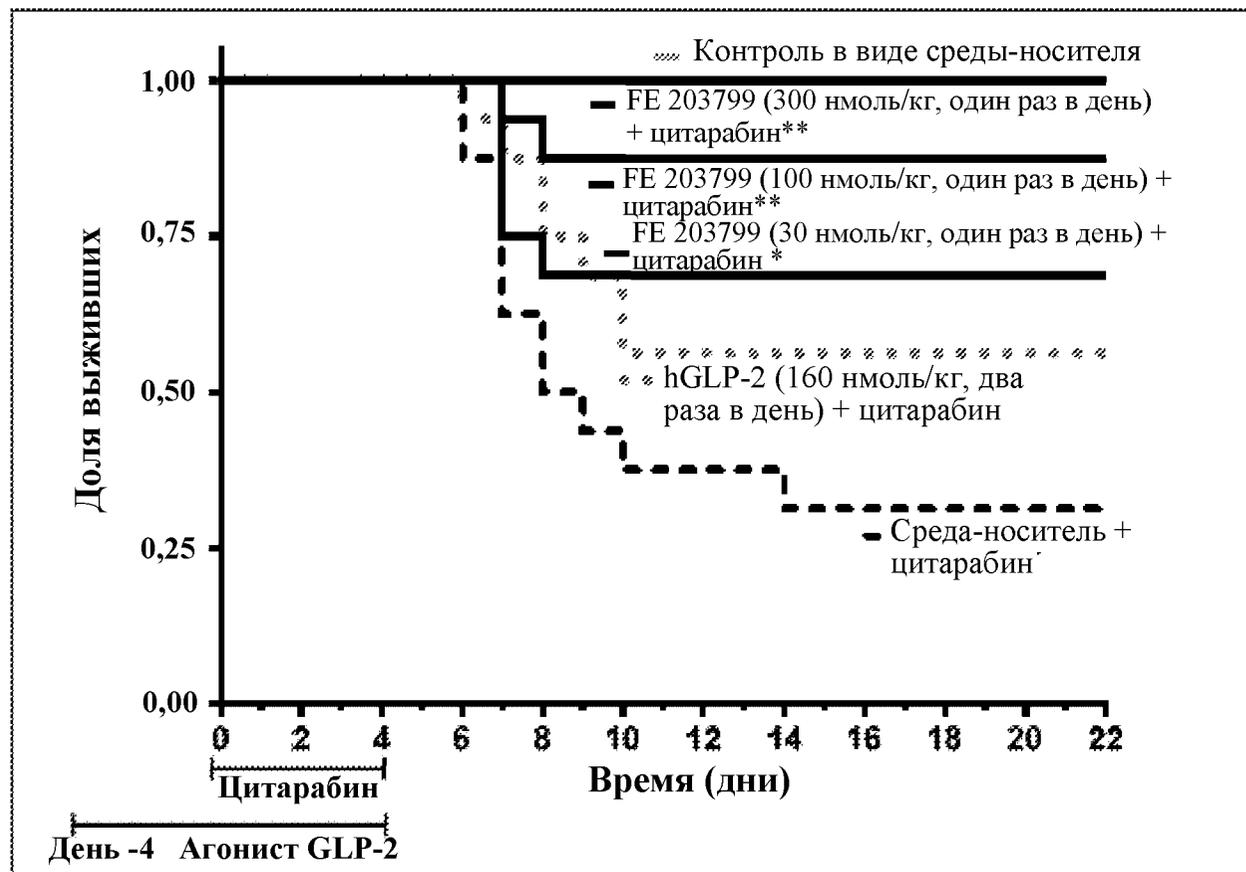


ФИГ. 16b

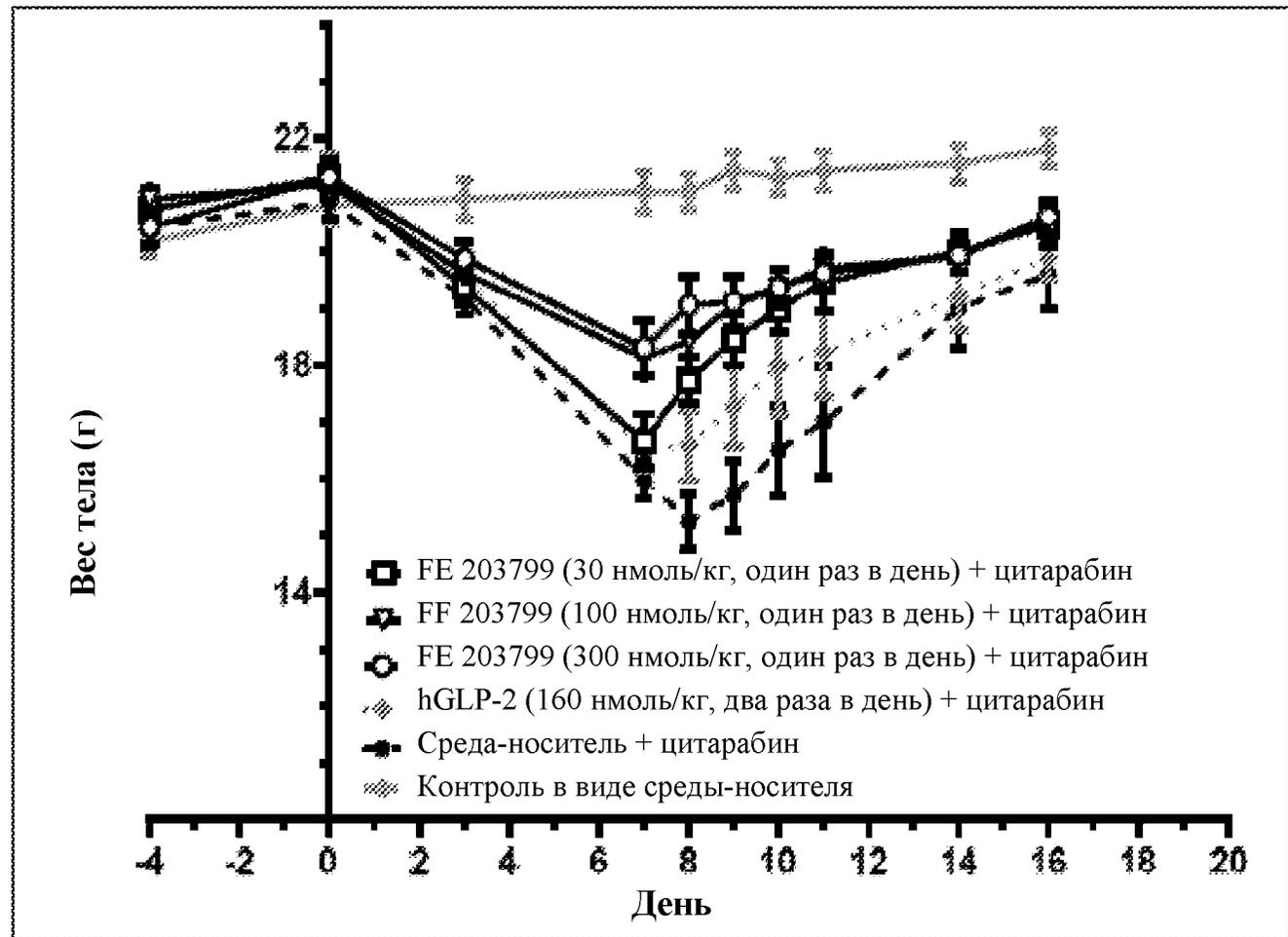
Потеря веса в группе С



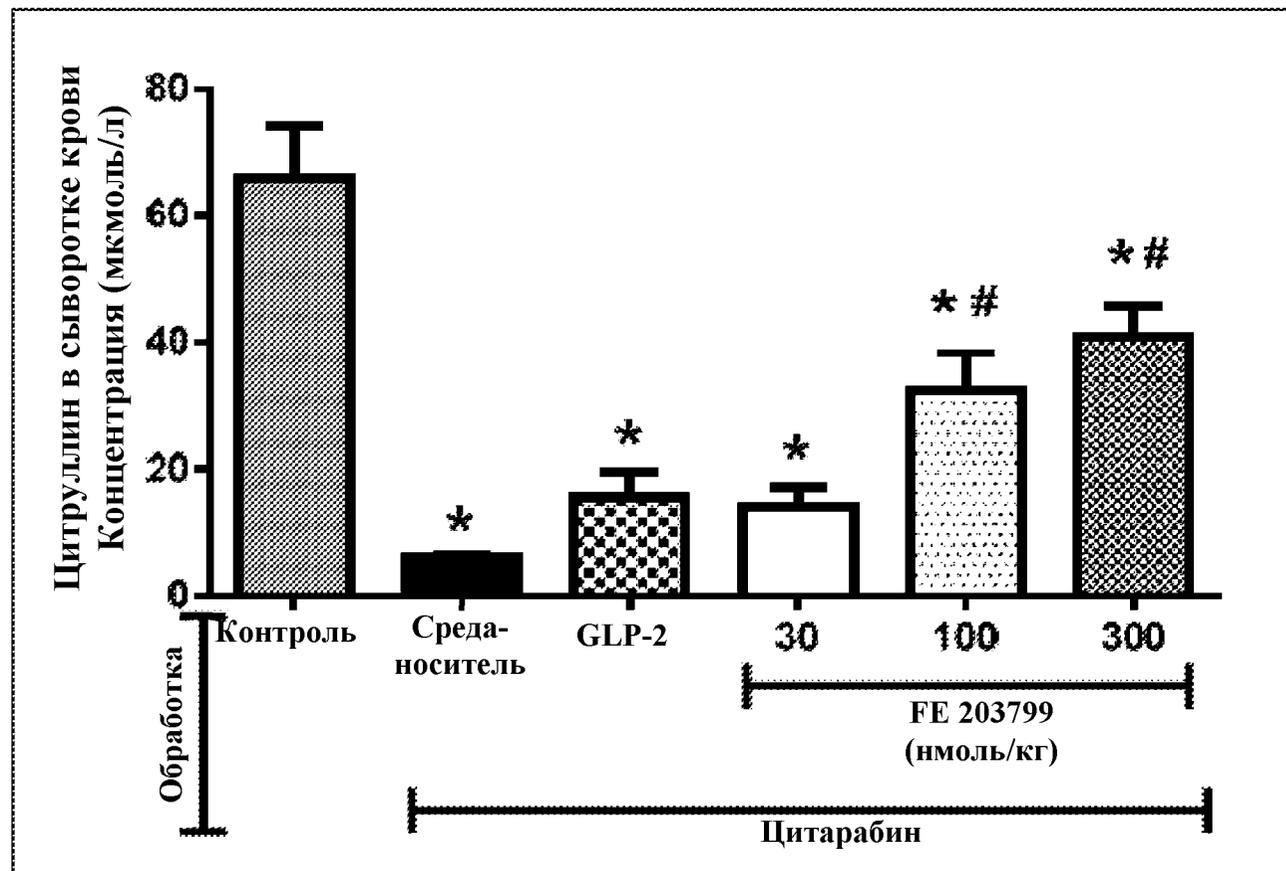
ФИГ. 16с



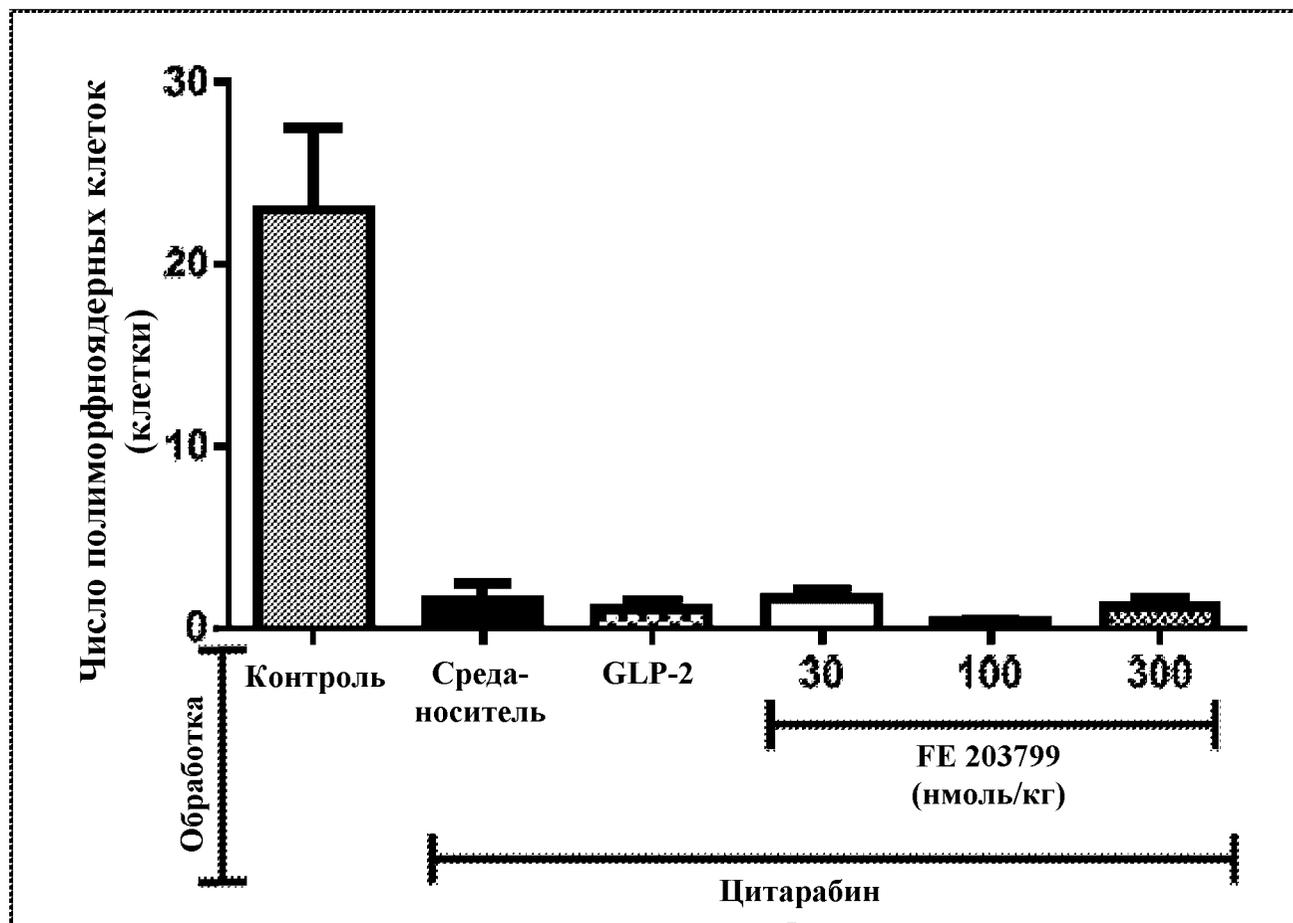
ФИГ. 17



ФИГ. 18



ФИГ. 19



ФИГ. 20