

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202491525 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.08.02

(51) Int. Cl. *A61P 37/08* (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2022.12.12

(54) СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ С ПРИМЕНЕНИЕМ LOU064

(31) 63/289,273; 63/290,916; 63/304,086;
63/369,017

(32) 2021.12.14; 2021.12.17; 2022.01.28;
2022.07.21

(33) US

(86) PCT/IB2022/062046

(87) WO 2023/111802 2023.06.22

(71) Заявитель:
НОВАРТИС АГ (CH)

(72) Изобретатель:

Бхаттачария Сувик (US), Бит Бруно,
Ченни Бруно, Грэхэм Гордон, Юнке
Михаэль (CH), Лигюэрос-Сэйлен
Моника (US), Михайлеску Дан Драгос
(CH), Стюарт Бриджет Даниэлль (US),
Син Ким-Хиен, Рапп Карин (CH)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к способам лечения и/или предупреждения обусловленной IgE аллергической реакции на один или несколько аллергенов, предпочтительно пищевых аллергенов, у субъектов, у которых имеется такое заболевание или состояние, включающим введение терапевтически эффективной дозы LOU064.

A1

202491525

202491525

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-581194EA/022

СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ С ПРИМЕНЕНИЕМ LOU064

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Настоящее изобретение относится к ингибиторам ВТК, например, LOU064 или его фармацевтически приемлемой соли или полиморфу, для применения в эффективной супрессии обусловленной IgE аллергической реакции на один или несколько аллергенов.

ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Пищевая аллергия поражает миллионы людей всех возрастов во всех странах, и быстро растущая распространенность свидетельствует о том, что она становится новым приоритетом в вопросах здоровья населения (Warren et al 2020). В основе патогенеза пищевой аллергии лежит иммунологический механизм, при котором аллергенспецифический IgE синтезируется в ответ на воздействие аллергена и связывается посредством своей Fc-области с высокоаффинными рецепторами для IgE (FcεRI-рецепторами) на поверхностных мембранах тучных клеток и базофилов (Sampson et al 2006). Проявления пищевой аллергии поражают почти 10% людей по всему миру, при этом устойчивые эпидемиологические тенденции наблюдаются в Северной Америке, Европе, Азии и Австралии; наиболее распространенными аллергенами являются: арахис, лесные орехи, морепродукты, яйцо, молоко, пшеница, соя и семена (Warren et al 2020, Sicherer and Sampson 2017). Аллергия на арахис, лесные орехи и морепродукты обычно сохраняется в течение всей жизни (Jones and Burks, 2017, Sicherer and Sampson, 2017). Более того, от одной трети до половины пациентов с пищевой аллергией, включая взрослых, могут иметь аллергию на более чем один пищевой продукт (Gupta et al 2011, Gupta et al 2019). Анафилаксия представляет собой потенциально опасную для жизни системную аллергическую реакцию на такие вещества, как пищевые продукты, лекарственные средства или яды жалящих насекомых. Несмотря на усилия, направленные на смягчение эпизодов аллергии на эти вещества с помощью иммунотерапии, распространенность анафилаксии увеличивается (Lieberman P. et al., *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006; 97(5):596-602). К сожалению, она часто является смертельной, даже при условии немедленного и комплексного медицинского лечения (*J. Allergy Clin. Immunol.* 2020; 145(4):1082). Не существует известных средств терапии, которые могут предотвращать IgE-опосредованную анафилаксию.

Путь IgE играет центральную роль в развитии патогенного процесса при большинстве аллергических нарушений, включая пищевую аллергию, аллергию на лекарственное средство, аллергический ринит, астму и хроническую крапивницу. Когда аллергенспецифический IgE связывает аллерген, перекрестно сшивая высокоаффинные рецепторы (FcεRI) на поверхности тучных клеток и базофилов, активированный сигнальный каскад вызывает высвобождение многочисленных медиаторов аллергии, включая гистамин, простагландины, лейкотриены и цитокины, которые ответственны за индуцирование признаков и симптомов.

В прошлом лечение аллергических нарушений в значительной степени полагалось на блокаду специфических медиаторов (например, с помощью антигистаминных препаратов или антагонистов лейкотриеновых рецепторов) и/или широкой иммуносупрессии с помощью кортикостероидов.

В настоящее время не существует эффективных способов лечения, способных предупреждать анафилаксию, и основой лечения является предупреждение путем избегания провоцирующих факторов. Однако строгое избегание не всегда возможно, особенно в случае пищевой аллергии, поэтому стандарт лечения заключается в раннем выявлении признаков и симптомов и применении внутримышечного введения эпинефрина после возникновения реакции. Напротив, существуют ситуации, в которых пациента намеренно подвергают воздействию аллергена, например, во время кожной пробы, иммунотерапии аллергеном (ИТ) и десенсибилизации в отношении лекарственных средств, при этом все данные процедуры несут риск серьезной системной реакции. Процедуры десенсибилизации в отношении аллергенов, таких как, например, пищевые аллергены или лекарственные препараты, являются дорогостоящими и трудозатратными, так как они, как правило, требуют нахождения в стационаре вследствие риска возникновения потенциально опасной для жизни реакции.

Существует несколько видов иммунотерапии, протестированных при пищевой аллергии, таких как иммунотерапия для перорального применения (ОИТ), иммунотерапия для сублингвального применения (SLIT), иммунотерапия для накожного применения (ЕПИТ) и ОИТ в комбинации с моноклональными антителами к IgE (омализумаб). Однако эффективность и безопасность были продемонстрированы только в одном исследовании фазы III при видах аллергии на арахис. Кроме того, было проведено только три рандомизированных контролируемых исследования комбинации омализумаб-ОИТ, и это были одноцентровые испытания с малой мощностью; следовательно, уровни доказательности в этих испытаниях были низкими. Исследования, которые включали долгосрочное последующее наблюдение, являются редкими, и, следовательно, клиническая переносимость не определена четко и остается неизвестной (Shoichiro T et al. EMJ. 2019; 4[4]:63-70).

На сегодняшний день существует только одна одобренная иммунотерапия для перорального применения (ОИТ) для пациентов, страдающих аллергией на арахис (PalforziaTM).

ВТК представляет собой киназу, необходимую для передачи сигнала через FcεRI в тучных клетках и базофилах человека. Поскольку она также имеет решающее значение для созревания В-клеток, ВТК была фармакологически нацелена на лечение В-клеточных злокачественных новообразований. В настоящее время в США имеется три одобренных FDA ингибитора ВТК (ВТКи). Ибрутиниб (торговое наименование Imbruvica®; Pharmacyclics и AbbVie), акалабрутиниб (Calquence®; Acerta и AstraZeneca) и занубрутиниб (Brukinsa®; BeiGene) являются ковалентными низкомолекулярными ингибиторами ВТК для перорального применения.

Кроме того, несколько ингибиторов ВТК (ВТКi) проходят клинические испытания для лечения аутоиммунных заболеваний, таких как ревматоидный артрит (РА), рассеянный склероз (MS) и системная красная волчанка (SLE). Например, акалабрутиниб и занубрутиниб, а также новые соединения ONO-4059 (тирабрутиниб), HM71224 (поселтиниб) и ABBV-105 (упадацитиниб) в настоящее время проходят тестирование в отношении их эффективности при В-клеточных злокачественных новообразованиях и/или аутоиммунных заболеваниях, таких как РА, синдром Шегрена (SjS) и SLE. Дополнительно эвобрутиниб, толебрутиниб и фенебрутиниб вступили в фазу III исследований на пациентах с MS, орелабрутиниб проходит тестирование в фазе II исследования, а ВПВ091 проходил тестирование в фазе I исследования в отношении эффективности при лечении MS.

Исследования также продемонстрировали способность ибрутиниба обеспечивать снижение или устранение реактивности на аэроаллергены и пищевые продукты у субъектов с аллергией при кожном прик-тесте (Dispenza et al. *J. Allergy Clin Immunol.* 2018; 141(5):1914-1916.e7) и то, что кожные тесты вернулись к исходному уровню через 1 неделю после прекращения приема ибрутиниба, что позволяет предположить короткую продолжительность периода эффективности (2021). Однако остается неизвестным, перейдут ли ингибирующие эффекты, наблюдаемые при кожном прик-тесте, в ингибирующий эффект в органах, отличных от кожи. Данные о проникновении ВТКi в различные ткани, где находятся тучные клетки, неизвестны. Несмотря на то, что было продемонстрировано, что ибрутиниб характеризуется быстрой эффективностью в предупреждении IgE-опосредованной активации циркулирующих базофилов, неизвестно, будут ли ВТКi полностью ингибировать IgE-опосредованную активацию тканевых тучных клеток во многих органах, таких как легкое, кожа и желудочно-кишечный тракт.

Несмотря на предположение о том, что ингибиторы ВТК можно применять для предупреждения и/или лечения аллергической реакции на пищевой продукт, пока еще не было показано, что ингибиторы ВТК способны подавлять клинически значимые аллергические реакции и/или предупреждать анафилаксию у людей. К настоящему времени не зарегистрированы данные о клинической эффективности ингибиторов ВТК в отношении пищевой аллергии, несмотря на то, что акалабрутиниб в настоящий момент вошел в фазу II испытания по предупреждению аллергических реакций на аллерген арахиса у взрослых, страдающих аллергией на арахис.

Кроме того, вследствие недостаточной селективности некоторых ранее разработанных ингибиторов ВТК (например, акалабрутиниба, ибрутиниба) эти ингибиторы ВТК могут не подходить при показаниях, не связанных со злокачественными новообразованиями, особенно для лечения показаний, требующих долгосрочного/постоянного и безопасного применения, и/или в популяции детей или подростков. Наиболее распространенные побочные эффекты одобренных в настоящее время ингибиторов ВТК включают тошноту, диарею, сыпь, инфекцию, цитопению, кровотечение и сердечные аритмии. В частности, профиль долгосрочной токсичности

ибрутиниба, первого в своем классе ингибитора, хорошо охарактеризован и включает клинически значимую частоту возникновения сердечных аритмий, кровотечения, инфекции, диареи, артралгий и гипертензии. Акалабрутиниб, первый ВТК_i второго поколения, получивший одобрение Управления по надзору за пищевыми продуктами и лекарственными веществами США, демонстрирует улучшенную киназную селективность в отношении ВТК, с обычно наблюдаемыми нежелательными реакциями, включающими инфекцию, головную боль и диарею (Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2020 Dec 4; 2020(1): 336-345).

Данные по долгосрочной безопасности для ингибитора ВТК, находящегося в настоящее время в стадии разработки, отсутствуют, но доступные данные по безопасности фенебрутиниба позволяют предположить, что самым большим препятствием, с которым могут столкнуться ингибиторы ВТК, является то, будут ли приемлемыми побочные эффекты при постоянном применении. Например, серьезным событием, отмеченным в фазе IIa испытания фенебрутиниба, были транзиторные повышения уровня ALT и/или AST 3 степени у 8,3% и 6,3% субъектов в группах лечения более высокой дозой. Некоторые из побочных эффектов, уже наблюдавшихся при некоторых ВТК_i, могут ограничивать их применение для лечения или предупреждения показаний, не связанных со злокачественными новообразованиями, в частности, если будет требоваться долгосрочное введение. Кроме того, ни один из одобренных FDA ингибиторов ВТК не был одобрен для детей и подростков. Таким образом, до тех пор, пока не будут доступны данные по безопасности для детей, неизвестно, будут ли ингибиторы ВТК являться приемлемым вариантом для применения в лечении или предупреждении обусловленной IgE аллергической реакции у детей.

Вследствие растущей распространенности (включая аллергию на несколько пищевых продуктов), ограниченных в настоящее время возможных вариантов лечения, потенциально опасных для жизни последствий, невозможности обеспечить защиту лишь избеганием пищевого продукта и пожизненного бремени заболевания у многих людей существует значительная медицинская потребность в разработке новых и безопасных средств терапии пищевой аллергии.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

Фигура 1. Пассивная кожная анафилаксия (РСА) у мышей: LOU064 подавляет отек кожи.

Фигура 2. Занятость ВТК в селезенке у мышей BALB/c через 2,5 ч после введения дозы.

Фигура 3. Обратная пассивная реакция Артюса (RPA) в коже мыши: LOU064 подавляет отечность кожи.

Фигура 4. Занятость ВТК в селезенке у мышей C57B16 через 5 ч после введения дозы.

Фигура 5. Зависящий от времени фармакологический эффект LOU064 в отношении отечности кожи.

Фигура 6. Сравнение зависящей от времени занятости ВТК в селезенке и легком с фармакологическим подавлением отечности кожи после однократной дозы, составляющей 30 мг/кг LOU064.

Фигура 7. Эффект в отношении общего числа клеток в жидкости бронхоальвеолярного лаважа (BALF) после обработки с помощью LOU064 (10 мг/кг и 30 мг/кг, р.о., b.i.d) или обработки средой-носителем (10 мл/кг, р.о., b.i.d) у sensibilizированных мышей, подвергнутых провокационной пробе с помощью 1% вес/об. OVA или солевого раствора (аэрозоль, дни 21-24), а также через 16 ч с помощью PBS и через 16 ч с помощью PBS (i.t., группы 1 и 2) или полиинозиновой-полицитидиловой кислоты (поли-И:С в дозе 100 мкг/животное, i.t.). BALF собирали через 24 ч после провокационной пробы с помощью OVA.

Фигура 8. Эффект в отношении числа эозинофилов в жидкости бронхоальвеолярного лаважа (BALF) после обработки с помощью LOU064 (10 мг/кг и 30 мг/кг, р.о., b.i.d) или обработки средой-носителем (10 мл/кг, р.о., b.i.d) у sensibilizированных мышей, подвергнутых провокационной пробе с помощью 1% вес/об. OVA или солевого раствора (аэрозоль, дни 21-24), а также через 16 ч с помощью PBS и через 16 ч с помощью PBS (i.t., группы 1 и 2) или полиинозиновой-полицитидиловой кислоты (поли-И:С в дозе 100 мкг/животное, i.t.). BALF собирали через 24 ч после провокационной пробы с помощью OVA.

Фигура 9. Эффект в отношении числа нейтрофилов в жидкости бронхоальвеолярного лаважа (BALF) после обработки с помощью LOU064 (10 мг/кг и 30 мг/кг, р.о., b.i.d) или обработки средой-носителем (10 мл/кг, р.о., b.i.d) у sensibilizированных мышей, подвергнутых провокационной пробе с помощью 1% вес/об. OVA или солевого раствора (аэрозоль, дни 21-24), а также через 16 ч с помощью PBS и через 16 ч с помощью PBS (i.t., группы 1 и 2) или полиинозиновой-полицитидиловой кислоты (поли-И:С в дозе 100 мкг/животное, i.t.). BALF собирали через 24 ч после провокационной пробы с помощью OVA.

Фигура 10. Эффект в отношении числа макрофагов в жидкости бронхоальвеолярного лаважа (BALF) после обработки с помощью LOU064 (10 мг/кг и 30 мг/кг, р.о., b.i.d) или обработки средой-носителем (10 мл/кг, р.о., b.i.d) у sensibilizированных мышей, подвергнутых провокационной пробе с помощью 1% вес/об. OVA или солевого раствора (аэрозоль, дни 21-24), а также через 16 ч с помощью PBS и через 16 ч с помощью PBS (i.t., группы 1 и 2) или полиинозиновой-полицитидиловой кислоты (поли-И:С в дозе 100 мкг/животное, i.t.). BALF собирали через 24 ч после провокационной пробы с помощью OVA.

Фигура 11. Эффект в отношении числа лимфоцитов в жидкости бронхоальвеолярного лаважа (BALF) после обработки с помощью LOU064 (10 мг/кг и 30 мг/кг, р.о., b.i.d) или обработки средой-носителем (10 мл/кг, р.о., b.i.d) у sensibilizированных мышей, подвергнутых провокационной пробе с помощью 1% вес/об. OVA или солевого раствора (аэрозоль, дни 21-24), а также через 16 ч с помощью

PBS и через 16 ч с помощью PBS (i.t., группы 1 и 2) или полиинозиновой-полицитидиловой кислоты (поли-И:С в дозе 100 мкг/животное, i.t.). BALF собирали через 24 ч после провокационной пробы с помощью OVA.

Фигура 12. Предпочтительное распределение частиц по размеру для LOU064 нанометрового размера.

Фигура 13. Моделирование занятости ВТК в селезенке в равновесном состоянии.

Фигура 14. (А) Остаточная занятость ВТК по прошествии 24 часов в равновесном состоянии. На графике предсказанное медианное значение показано в виде точки, а вертикальные линии показывают 95% предсказательный интервал. (В) Среднее значение занятости ВТК по прошествии 24 часов в равновесном состоянии. На графике предсказанное медианное значение показано в виде точки, а вертикальные линии показывают 95% предсказательный интервал.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Проблема, лежащая в основе настоящего изобретения, заключается в обеспечении безопасного и эффективного лечения или безопасного и эффективного предупреждения обусловленной IgE аллергической реакции, например, аллергической реакции на пищевой продукт, лекарственное средство или яд, конкретно обусловленной IgE аллергической реакции на один или несколько аллергенов, например, пищевых аллергенов, и более конкретно, например, обусловленной IgE анафилактической реакции. В частности, целью настоящего изобретения является обеспечение безопасного и эффективного долгосрочного лечения или предупреждения обусловленной IgE пищевой аллергической реакции, например, анафилактической реакции.

Следовательно, настоящее изобретение относится к ингибитору ВТК, например, обратимому или необратимому ингибитору ВТК, для применения в лечении и/или предупреждении обусловленной IgE аллергической реакции, например, аллергической реакции на пищевой продукт, лекарственное средство или яд, более конкретно пищевой аллергической реакции. Конкретно настоящее изобретение относится к селективному ингибитору ВТК, который безопасен и подходит для долгосрочного применения (т. е. постоянного применения) при лечении и/или предупреждении обусловленной IgE аллергической реакции, например, аллергических реакций на пищевой продукт, лекарственное средство или яд, более конкретно пищевой аллергической реакции. Особенно применимым с точки зрения настоящего изобретения является ингибитор ВТК, который селективен в отношении других структурно сходных киназ семейства Тес, таких как ВМХ, ИТК и ТХК. Особенно применимым с точки зрения настоящего изобретения является ингибитор ВТК, который более селективен в отношении ВТК по сравнению с Тес (например, отношение селективности ВТК/Тес составляет по меньшей мере 10, по меньшей мере 20, по меньшей мере 30).

Другая цель настоящего изобретения заключается в обеспечении улучшенного лечения и/или предупреждения обусловленной IgE аллергической реакции, например, аллергических реакций на пищевой продукт, лекарственное средство или яд, более

конкретно пищевой аллергической реакции. Один аспект настоящего изобретения заключается в обеспечении улучшенного предупреждения обусловленной IgE анафилаксии, например, индуцированной одним или смесью пищевых аллергенов. Например, цель настоящего изобретения заключается в обеспечении лечения или предупреждения обусловленных IgE видов аллергии, которые являются более эффективными и/или безопасными, чем лечение с помощью других ингибиторов ВТК (например, менее селективных ингибиторов ВТК), конкретно более эффективного и/или безопасного лечения, чем лечение акалабрутинибом или ибрутинибом. Также цель настоящего изобретения заключается в обеспечении лечения и/или предупреждения обусловленной IgE аллергической реакции, конкретно пищевой аллергической реакции, которые являются более эффективными, безопасными и/или более удобными, чем лечение с помощью средств терапии на основе моноклональных антител к IgE. Конкретно цель настоящего изобретения заключается в обеспечении лечения и/или предупреждения обусловленной IgE аллергической реакции, которые характеризуются более быстрым началом действия (например, менее чем через 4 недели, менее чем через 2 недели или менее чем через неделю) по сравнению со видами терапии на основе моноклональных антител к IgE, которым требуется 8-12 недель для начала действия, и в обеспечении средства терапии, которое более удобно для введения в домашних условиях и не требует задействования медицинского учреждения.

Соответственно, в данном документе раскрыты способы предупреждения или лечения обусловленной IgE аллергической реакции, например, аллергической реакции на пищевой продукт, лекарственное средство или яд, например, анафилактической реакции, более конкретно способы предупреждения или лечения обусловленной IgE аллергической реакции на один или несколько пищевых аллергенов (например, арахис, лесной орех, молоко, пшеницу, сою, яйцо, кунжут, рыбу и морепродукты или их смесь), включающие введение терапевтически эффективной дозы LOU064 нуждающемуся в этом субъекту.

Другой аспект настоящего изобретения относится к применению необратимого ингибитора ВТК, например, LOU064 или его фармацевтически приемлемой соли, для лечения или предупреждения обусловленной IgE пищевой аллергической реакции на один или несколько аллергенов (например, пищевых аллергенов, таких как арахис, лесной орех, молоко, пшеница, соя, яйцо, кунжут, рыба и морепродукты или их смесь), предпочтительно предупреждения обусловленной IgE пищевой аллергической реакции на один или несколько аллергенов.

Дополнительным объектом настоящего изобретения является способ изготовления лекарственного препарата для применения в способах лечения, описанных выше.

Дополнительные аспекты, полезные признаки и предпочтительные варианты осуществления настоящего изобретения, которые обобщены в следующих вариантах осуществления E1-E39, соответственно отдельно или в комбинации, вносят вклад в решение цели настоящего изобретения.

E1. Способ лечения или предупреждения обусловленной IgE аллергической реакции на один или несколько аллергенов (например, лекарственное средство, яды или пищевые аллергены) у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение пациенту терапевтически эффективной дозы селективного ингибитора ВТК, например, LOU064.

E2. Способ в соответствии с E1, где один или несколько аллергенов предусматривают или представляют собой пищевые аллергены.

E3. Способ в соответствии с E2, где пищевой аллерген выбран из арахиса, лесного ореха, молока, пшеницы, яйца, сои, кунжута, рыбы и морепродуктов, конкретно арахиса.

E4. Способ в соответствии с E1, E2 или E3, где терапевтически эффективная доза LOU064 составляет от приблизительно 20 мг до приблизительно 200 мг раз в день.

E5. Способ в соответствии с E4, где терапевтически эффективная доза LOU064 составляет от приблизительно 10 мг два раза в день до приблизительно 100 мг два раза в день.

E6. Способ в соответствии с E5, где терапевтически эффективная доза LOU064 составляет приблизительно 10 мг два раза в день.

E7. Способ в соответствии с E5, где терапевтически эффективная доза LOU064 составляет приблизительно 25 мг два раза в день.

E8. Способ в соответствии с E5, где терапевтически эффективная доза LOU064 составляет приблизительно 100 мг два раза в день.

E9. Способ в соответствии с любым из E1-E8, где LOU064 вводят в течение короткого периода времени, например, менее 6 месяцев, предпочтительно менее 3 месяцев или менее 1 месяца.

E10. Способ в соответствии с E9, где LOU064 вводят на протяжении не более 18 недель, например, на протяжении 4, 10, 12, 16 или 18 недель.

E11. Способ в соответствии с любым из E1-E8, где LOU064 вводят в течение длительного периода времени, например, более 6 месяцев, например, одного года, предпочтительно более года.

E12. Способ в соответствии с любым из E1-E11, где LOU064 вводят в качестве монотерапии.

E13. Способ в соответствии с любым из E1-E12, где LOU064 не вводят одновременно с сильным ингибитором CYP3A, например, сильным ингибитором CYP3A4.

E14. Способ в соответствии с любым из E1-E11 и E13, где LOU064 вводят совместно с терапевтическим средством.

E15. Способ в соответствии с E14, где LOU064 вводят совместно с кортикостероидом и/или иммуносупрессором (например, ингаляционным кортикостероидом), антагонистом лейкотриеновых рецепторов (LTRA), бета-агонистом короткого действия (SABA) или бета-агонистом длительного действия (LABA).

E16. Способ в соответствии с любым из пп. E1-E11 и E13, где LOU064 вводят совместно с иммунотерапией для перорального применения (OIT), иммунотерапией для

сублингвального применения (SLIT), иммунотерапией для кожного применения (EPIT), предпочтительно OIT.

E17. Способ в соответствии с E16, где LOU064 является вспомогательным средством к иммунотерапии для перорального применения (OIT), иммунотерапии для сублингвального применения (SLIT), иммунотерапии для кожного применения (EPIT), предпочтительно OIT.

E18. Способ в соответствии с E16 или E17, где иммунотерапия для перорального применения представляет собой белок арахиса (например, Palforzia).

E19. Способ в соответствии с любым из E16-E18, где LOU064 вводят, начиная за по меньшей мере 2 дня (например, по меньшей мере 2-14 дней) до введения иммунотерапии для перорального применения.

E20. Способ в соответствии с E19, где LOU064 вводят на протяжении фазы повышения дозы иммунотерапевтического лечения.

E21. Способ в соответствии с любым из E1-E20, где способ представляет собой предупреждение обусловленной IgE аллергической реакции.

E22. Способ в соответствии с любым из E1-E21 для предупреждения анафилаксии после случайного воздействия любых аллергенов или их смесей (например, пищевого аллергена).

E23. Способ в соответствии с E21 или E22, где LOU064 обеспечивает достижение максимального предупреждения после минимум 2 дней (например, после 2-14 дней, предпочтительно после 2-7 дней) лечения.

E24. Способ в соответствии с любым из E1-E23, где пациента выбирают в соответствии с одним или несколькими из следующих критериев:

(a) пациенты мужского и женского пола возрастом 2 года или старше (например, возрастом 2-5 лет или возрастом 6-11 лет, возрастом 12-17 лет или возрастом 18-55 лет);

(b) наличие в анамнезе документально подтвержденной аллергии на пищевые продукты, включая без ограничения на арахис, лесные орехи, пшеницу, яйцо, молоко, сою, рыбу и морепродукты;

(c) положительный результат теста на аллергенспецифический IgE (например, sIgE к арахису составляет 6 кЕА/л или больше при скрининге) и

(d) положительный результат кожного прик-теста в отношении аллергена, на который у пациента имеется аллергия (например, определяемый как наличие волдыря с усредненным диаметром (самого длинного диаметра и ортогонального диаметра в средней точке), составляющим 4 мм или больше по сравнению с отрицательным контролем).

E25. Способ в соответствии с любым из E1-E24, где пациент является взрослым пациентом (возрастом 18 лет и старше) или подростком (возрастом 12-17 лет).

E26. Способ в соответствии с любым из E1-E24, где пациент является ребенком возрастом 2-11 лет, например, возрастом 2-5 лет или возрастом 6-11 лет.

E27. Способ в соответствии с любым из E1-E26, где применимо по меньшей мере одно из следующего:

а. у по меньшей мере 90% подвергавшихся лечению пациентов не проявляется аллергическая реакция после пищевой провокационной пробы с помощью 600 мг белка арахиса;

б. у по меньшей мере 90% подвергавшихся лечению пациентов не проявляется аллергическая реакция после пищевой провокационной пробы с помощью 1000 мг белка арахиса;

с. у по меньшей мере 80% подвергавшихся лечению пациентов не проявляется аллергическая реакция после пищевой провокационной пробы с помощью 3000 мг белка арахиса;

после не более чем 4 недель лечения с помощью LOU064 (например, после 1 недели, или после 2 недель, или после 3 недель, или после 4 недель).

E28. Способ в соответствии с любым из E1-E27, где у пациента достигается снижение общего балла домена FAQLQ на 0,45-0,5 по сравнению с исходным уровнем.

E29. Способ в соответствии с любым из E1-E28, где у пациента достигается снижение общего балла домена FAIM по сравнению с исходным уровнем.

E30. Способ в соответствии с любым из E1-E29, где при двойной слепой плацебо-контролируемой пищевой провокационной пробе с помощью 600 мг аллергена (например, аллергена арахиса) наблюдаемая разница в коэффициенте ответивших на лечение пациентов между подвергавшимися лечению и не подвергавшимися лечению пациентами превышает 35%, где коэффициент ответивших на лечение пациентов определяется как не более чем легкий ответ на пероральную пищевую провокационную пробу в дозе 600 мг.

E31. Способ в соответствии с любым из E1-E30, где к неделе 12 или к неделе 24 лечения уровни аланинаминотрансферазы (ALT), аспаратаминотрансферазы (AST) и липазы не изменяются на более чем 10% по сравнению с исходным уровнем в начале терапии.

E32. Способ в соответствии с любым из E1-E31, где LOU064 вводят в форме подходящего фармацевтического состава для перорального применения, содержащего частицы LOU064 нанометрового размера.

E33. Способ в соответствии с любым из E1-E32, где LOU064 вводят в форме подходящего фармацевтического состава для перорального применения, содержащего частицы LOU064 нанометрового размера, характеризующиеся средним размером частиц, измеренным с помощью PCS, составляющим от приблизительно 50 нм до приблизительно 750 нм.

E34. Способ в соответствии с любым из E1-E33, где LOU064 вводят в форме подходящего фармацевтического состава для перорального применения, содержащего LOU064 и связующее вещество при весовом соотношении, составляющем приблизительно 2:1.

E35. Способ в соответствии с любым из E1-E34, где LOU064 вводят в форме подходящего фармацевтического состава для перорального применения, содержащего LOU064, связующее вещество и поверхностно-активное вещество при весовом

соотношении, составляющем приблизительно 2:1:0,08.

Е36. Способ в соответствии с любым из Е1-Е33, где LOU064 вводят в форме подходящего фармацевтического состава для перорального применения, содержащего LOU064 и связующее вещество при весовом соотношении, составляющем приблизительно 1:1.

Е37. Способ в соответствии с любым из Е1-Е33 и Е36, где LOU064 вводят в форме подходящего фармацевтического состава для перорального применения, содержащего LOU064, связующее вещество и поверхностно-активное вещество при весовом соотношении, составляющем приблизительно 1:1:0,05.

Е38. Способ в соответствии с любым из Е1-Е37, где LOU064 вводят в форме подходящего фармацевтического состава для перорального применения, содержащего LOU064, сополимер поливинилпирролидона и винилацетата в качестве связующего вещества и лаурилсульфат натрия в качестве поверхностно-активного вещества.

Е39. Способ в соответствии с любым из Е1-Е38, где LOU064 представляет собой кристаллическую форму безводного свободного основания, характеризующуюся порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей один или несколько типичных пиков по показателю 2θ , выбранных из группы, состоящей из значения 2θ , составляющего $7,8 \pm 0,2$, значения 2θ , составляющего $9,2 \pm 0,2$, значения 2θ , составляющего $12,0 \pm 0,2$, значения 2θ , составляющего $13,6 \pm 0,2$, значения 2θ , составляющего $15,6 \pm 0,2$, значения 2θ , составляющего $16,0 \pm 0,2$, значения 2θ , составляющего $17,8 \pm 0,2$, значения 2θ , составляющего $18,3 \pm 0,2$, значения 2θ , составляющего $18,7 \pm 0,2$, значения 2θ , составляющего $19,2 \pm 0,2$, значения 2θ , составляющего $19,9 \pm 0,2$, значения 2θ , составляющего $22,1 \pm 0,2$, значения 2θ , составляющего $23,4 \pm 0,2$, значения 2θ , составляющего $23,9 \pm 0,2$, значения 2θ , составляющего $24,8 \pm 0,2$, значения 2θ , составляющего $25,2 \pm 0,2$, значения 2θ , составляющего $25,5 \pm 0,2$, значения 2θ , составляющего $27,2 \pm 0,2$, и значения 2θ , составляющего $29,6 \pm 0,2$, измеренной при температуре, составляющей приблизительно 25°C , и длине волны рентгеновского излучения λ , составляющей $1,5405 \text{ \AA}$.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Используемая в данном документе тирозинкиназа Брутона (ВТК) представляет собой цитоплазматическую тирозинкиназу и представителя семейства ТЕС киназ. ВТК экспрессируется в определенных клетках адаптивной и врожденной иммунной системы, включая В-клетки, макрофаги, тучные клетки/базофилы и тромбоциты. ВТК является ключевой фигурой для передачи сигнала через Fc-эпсилон-рецептор (FcεR1 для IgE) и активирующие Fc-гамма-рецепторы (FcγR для IgG), а также В-клеточный антигенный рецептор (BCR) и ингибиторы ВТК. Ингибиторы ВТК, такие как ибрутиниб, одобрены для лечения В-клеточных злокачественных новообразований (Hendriks et al 2014). Недавно было продемонстрировано, что ингибирование ВТК приводит к ингибированию активации/дегрануляции тучных клеток и базофилов *in vitro* и к уменьшению размеров

волдырей в кожных прик-тестах у пациентов, страдающих от IgE-опосредованной аллергии (Smiljkovic et al 2017; Regan et al 2017; Dispenza et al 2018). Следовательно, ингибирование ВТК является привлекательной терапевтической концепцией для лечения различных аутоиммунных и хронических воспалительных заболеваний, включая ревматоидный артрит, рассеянный склероз, системную красную волчанку, хроническую крапивницу, атопический дерматит, астму и первичный синдром Шегрена (Tan et al 2013; Whang and Chang 2014). Примеры ингибиторов ВТК включают нековалентные обратимые ингибиторы ВТК, такие как фенебрутиниб, а также ковалентные необратимые ингибиторы ВТК, такие как эвобрутиниб, толебрутиниб, рилзабрутиниб, тирабрутиниб, бранебрутиниб, орелабрутиниб и ремибрутиниб (LOU064).

Используемый в данном документе IgE относится к иммуноглобулину E.

Термин “содержащий” охватывает “включающий”, а также “состоящий”, например, композиция, “содержащая” X, может состоять исключительно из X или может включать что-либо дополнительное, например, X плюс Y.

Термин “приблизительно” в отношении числового значения x означает, например, +/-10%. В случае использования перед числовым диапазоном или перечнем чисел термин “приблизительно” применяется к каждому числу в ряду чисел, например, фразу “приблизительно 1-5” следует интерпретировать как “приблизительно 1 - приблизительно 5”, или, например, фразу “приблизительно 1, 2, 3, 4” следует интерпретировать как “приблизительно 1, приблизительно 2, приблизительно 3, приблизительно 4 и т. д.”.

Используемая в данном документе фраза “фармацевтически приемлемый” относится к тем соединениям, материалам, композициям и/или лекарственным формам, которые в рамках здравого медицинского суждения являются подходящими для применения в контакте с тканями людей и животных, не сопровождаются чрезмерной токсичностью, раздражением, аллергическим ответом или другими проблемой или осложнением, соответствуют приемлемому соотношению польза/риск.

Термин “соль” или “соли” относится к соли присоединения кислоты соединения по настоящему изобретению. “Соли” включают, в частности, “фармацевтически приемлемые соли”. Термин “фармацевтически приемлемые соли” относится к солям, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства соединений по настоящему изобретению и которые, как правило, не являются нежелательными с биологической или иной точки зрения. Во многих случаях соединение по настоящему изобретению способно к образованию соли с кислотой ввиду присутствия в нем аминогруппы. Примерами солей являются раскрытые в WO2020/234779 и WO2015/079417, которые настоящим включены посредством ссылки.

Используемый в данном документе термин “полиморф” относится к кристаллической форме, имеющей такой же химический состав, но отличное пространственное расположение молекул, атомов и/или ионов, образующих кристалл. Кристаллические формы LOU064 раскрыты в WO2020/234779, которая настоящим включена посредством ссылки.

Термин “введение” в отношении соединения, например LOU064, используется для обозначения доставки такого соединения субъекту посредством любого пути, предпочтительно посредством перорального введения.

Используемый в данном документе термин “терапевтически эффективное количество или доза” соединения (т. е. соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или полиморфа по настоящему изобретению) относится к количеству соединения по настоящему изобретению, которое будет вызывать биологический или медицинский ответ у субъекта (пациента или субъекта), например, снижение или ингибирование активности фермента или белка, или ослаблять симптомы, облегчать состояния, замедлять или сдерживать прогрессирование заболевания или предупреждать заболевание и т. д. Терапевтически эффективная дозировка соединения, фармацевтической композиции или их комбинаций зависит от биологического вида пациента, веса тела, возраста, пола и индивидуального состояния, нарушения или заболевания, подлежащих лечению, или их тяжести. Частота введения дозы варьируется в зависимости от используемого соединения и конкретного состояния, подлежащего лечению или предупреждению.

Используемый в данном документе термин “фармацевтически приемлемый носитель” включает все возможные растворители, дисперсионные среды, оболочки, поверхностно-активные вещества, антиоксиданты, консерванты (например, антибактериальные средства, противогрибковые средства), средства для обеспечения изотоничности, замедляющие всасывание средства, соли, консерванты, стабилизаторы лекарственных средств, связующие вещества, вспомогательные вещества, разрыхляющие средства, смазывающие вещества, подслащивающие средства, ароматизирующие средства, красители и т. п. и их комбинации, которые будут известны специалистам в данной области техники (см., например, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. Mack Printing Company, 1990, pp. 1289-1329). За исключением случаев, когда какой-либо традиционный носитель является несовместимым с активным ингредиентом, подразумевается его применение в терапевтических или фармацевтических композициях.

Термин “лечение” или “лечить” в данном документе определяется как применение или введение ингибитора ВТК, например, LOU064 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, содержащей LOU064 или его фармацевтически приемлемую соль, субъекту (предпочтительно человеку) или в выделенную ткань или линию клеток от субъекта, при этом у субъекта имеется конкретное заболевание (например, обусловленные IgE виды пищевой аллергии), симптом, ассоциированный с заболеванием (например, обусловленной IgE пищевой аллергической реакцией), или предрасположенность к развитию заболевания (если применимо), при этом целью является излечение (если применимо), уменьшение тяжести, облегчение, ослабление одного или нескольких симптомов заболевания, улучшение течения заболевания, уменьшение или снижение проявления любых ассоциированных симптомов заболевания или предрасположенности к развитию заболевания. Термин “лечение” или “лечить”

включает осуществление лечения субъекта с подозрением на наличие заболевания, а также субъектов, у которых имеется заболевание, или тех, которым был поставлен диагноз, согласно которому они страдают заболеванием или медицинским состоянием.

Используемый в данном документе термин “предупреждение”, “предупреждать”, “осуществление предупреждения” заболевания или нарушения (обусловленных IgE видов пищевой аллергии) относится к профилактическому лечению заболевания или нарушения или обеспечению задержки и/или подавления проявления или прогрессирования заболевания или нарушения (например, подавления обусловленной IgE пищевой аллергической реакции). Термин “предупреждение” относится к уменьшению чувствительности к аллергену у пациента, подверженного аллергической реакции на указанный аллерген (т. е. повышению порога чувствительности к аллергену, что оценивается по пероральной пищевой провокационной пробе). Термин включает, например, ослабление пищевой(-ых) аллергической(-их) реакции(-ий) после перорального воздействия известных аллергенов (например, пищевого аллергена) на не менее чем 80% от исходного уровня (например, 85%, 90% от исходного уровня). Термин также включает защиту от потенциально опасной для жизни обусловленной IgE аллергической реакции и, более конкретно, обусловленной IgE анафилаксии.

Используемый в данном документе термин “анафилаксия” определен в соответствии с руководством Всемирной аллергологической организации 2020 г. как тяжелая, опасная для жизни системная реакция гиперчувствительности, характеризующаяся быстрым проявлением и потенциально опасными для жизни проблемами со стороны дыхательных путей, дыхания или кровообращения и обычно, хотя и не всегда, ассоциированная с изменениями со стороны кожи и слизистых оболочек. Целый ряд молекул могут индуцировать анафилаксию. Чаще всего это белки, которые индуцируют анафилаксию IgE-зависимым образом, или молекулы, непосредственно активирующие тучные клетки. IgE-опосредованная анафилаксия инициируется воздействием аллергена (обычно белка), взаимодействующего с комплексом аллергенспецифический IgE/высокоаффинный рецептор (FcεRI), экспрессируемым на эффекторных клетках, преимущественно тучных клетках и базофилах.

Используемая в данном документе фраза “популяция субъектов” используется для обозначения группы субъектов.

Используемый в данном документе термин “субъект” относится к животному. Как правило, животное является млекопитающим. Субъект также относится, например, к приматам (например, людям, мужского пола или женского пола), коровам, овцам, козам, лошадям, собакам, кошкам, кроликам, крысам, мышам, рыбам, птицам и т. п. В определенных вариантах осуществления субъектом является примат. В предпочтительном варианте осуществления субъектом является человек. Термин “субъект” используется взаимозаменяемо с “пациентом”, когда он относится к человеку.

Используемый в данном документе субъект является “нуждающимся” в лечении или предупреждении, если в результате такого лечения данный субъект получит пользу с

биологической, медицинской точки зрения или улучшится качество его жизни.

В некоторых вариантах осуществления раскрытых способов ингибитор ВТК, например, LOU064 или его фармацевтически приемлемую соль, применяют для лечения популяции субъектов с обусловленной IgE пищевой аллергической реакцией на один или несколько аллергенов.

Как определено в данном документе, термины “обусловленная IgE аллергия (или аллергическая реакция) на один или несколько аллергенов” или “IgE-опосредованная аллергия (или аллергическая реакция)” используются взаимозаменяемо и относятся, например, к аллергии на лекарственное средство, аллергии на яд или пищевой аллергии (или аллергической реакции), предпочтительно аллергическим реакциям на пищевые аллергены, такие как арахис, лесной орех, молоко, пшеница, соя, яйцо, кунжут, рыба и морепродукты или их смесь. В некоторых вариантах осуществления пищевая аллергия также относится к показанию для предупреждения аллергических реакций, включая анафилаксию, после случайного воздействия пищевых аллергенов, например, у взрослых и педиатрических пациентов возрастом 2 года и старше с подтвержденным или предполагаемым диагнозом обусловленной IgE пищевой аллергии на один или несколько аллергенов. Термин “обусловленная IgE пищевая аллергическая реакция” означает нежелательную реакцию на пищевые продукты, обусловленную неконтролируемыми иммунными ответами 2 типа.

В некоторых вариантах осуществления аллергия на лекарственное средство относится к показанию для предупреждения аллергических реакций, включая анафилаксию, после воздействия аллергена(-ов), представляющего(-их) собой лекарственное средство, например, у взрослых и педиатрических пациентов возрастом 2 года и старше, например, с подтвержденным или предполагаемым диагнозом обусловленной IgE аллергии на один или несколько аллергенов.

IgE-опосредованные реакции обычно подразделяют на реакции с немедленным проявлением (развивающиеся в течение не более чем 2 часа после приема пищи) и реакции немедленной плюс поздней фазы (в которых за симптомами немедленного проявления следуют пролонгированные или продолжающиеся симптомы). IgE-опосредованные реакции, связанные с лекарственным средством или пищевым продуктом, включают кожные проявления (например, ангионевротический отек, острую крапивницу), реакции со стороны желудочно-кишечного тракта (симптомы могут включать зуд и отечность губ, языка и неба, отек гортани, тошноту, спазмы в животе, рвоту и диарею), реакции со стороны дыхательной системы (например, аллергический риноконъюнктивит и бронхоспазм), системные реакции (анафилаксию, которая представляет собой быстро прогрессирующую реакцию со стороны нескольких систем органов, которая обычно сочетается с желудочно-кишечными (GI) или респираторными симптомами и включает сердечно-сосудистую недостаточность).

Субъекты, не отвечающие на терапию с применением ингибитора ВТК, например, LOU064 или его фармацевтически приемлемой соли, определяются как субъекты, у

которых не удалось достичь по меньшей мере 80% улучшения от их исходного уровня или у которых наблюдалось обострение их симптомов. Субъекты, отвечающие на терапию с применением LOU064 или его фармацевтически приемлемой соли определяются как субъекты, у которых удалось достичь не менее 80% улучшения от исходного уровня.

Термин “иммуноterapia для перорального применения” или “OIT” означает терапию, при которой пациенты с видами аллергии употребляют постепенно, на протяжении многих месяцев, увеличивающиеся количества аллергена (например, пищевого аллергена), на который у них имеется аллергия, чтобы вызвать более безопасные иммунные ответы на указанный аллерген и индуцировать некоторую степень десенсибилизации. OIT-терапия состоит из 2 фаз: 1. Фазы повышения дозы, которая заключается в медленном увеличении количества аллергена, - данная фаза может длиться много месяцев; и 2. Поддерживающей фазы, при которой пациент получает одну и ту же дозу. К сожалению, фаза повышения дозы предполагает риск возникновения тяжелых аллергических реакций, включая анафилаксию. Пациенты, у которых может достигаться поддерживающая доза, в целом защищены от реакций вследствие случайных воздействий до тех пор, пока они принимают OIT.

Термин “иммуноterapia для сублингвального применения” или SLIT означает другую форму противоаллергической иммунотерапии, которая предусматривает введение аллергенов под язык, обычно раз в день. В настоящее время единственными одобренными FDA формами SLIT являются таблетки на основе амброзии, северных пастбищных трав, таких как тимофеевка, и пылевых клещей. Таблетки помещают под язык на одну-две минуты, а затем проглатывают по мере их растворения. Процесс повторяют с частотой от трех дней в неделю до одного раза в день. Таблетки будут обеспечивать повышение толерантности к пыльце и уменьшение симптомов со временем. Для длительной эффективности может потребоваться лечение в течение трех лет или дольше. В настоящее время доступны только противоаллергические таблетки на основе амброзии и пыльцы травы.

Термин “иммуноterapia для кожного применения” или EPIT означает другую форму иммунотерапии на основе аллергена, которая предусматривает доставку аллергена посредством повторных нанесений на кожу. При EPIT применяются пластыри, и она нацелена на развитие устойчивой сенсibilизации или толерантности при непрерывном (и постоянном) воздействии аллергена на кожу.

Используемые в данном документе термины “осуществление выбора” и “выбранный”, используемые в отношении пациента, означают, что конкретный пациент специально выбран из большей группы пациентов на основании (вследствие) того, что конкретный пациент отвечает заранее определенным критериям. Аналогичным образом, “осуществление селективного лечения” или “осуществление селективного предупреждения” относятся к обеспечению лечения или предупреждения у пациента, имеющего конкретное заболевание (например, пациентов, о которых известно или предполагается, что у них имеются аллергические реакции на определенные пищевые

аллергены), при этом данный пациент специально выбран из большей группы пациентов на основании того, что конкретный пациент отвечает заранее определенному критерию. Аналогичным образом, “осуществление селективного введения” относится к введению лекарственного средства пациенту, который специально выбран из большей группы пациентов на основании (вследствие) того, что конкретный пациент отвечает заранее определенному критерию. Под “осуществлением выбора”, “осуществлением селективного лечения” и “осуществлением селективного введения” подразумевают, что пациенту доставляется персонализированная терапия на основании личного анамнеза пациента (например, предшествующих терапевтических вмешательств, например, предшествующего лечения биологическими препаратами), биологических особенностей (например, конкретных генетических маркеров) и/или проявления (например, несоответствия конкретным диагностическим критериям) вместо доставки стандартной схемы лечения, основанной исключительно на принадлежности пациента к большей группе. Осуществление выбора, используемое в данном документе в отношении способа лечения, не относится к незапланированному лечению пациента, отвечающего конкретному критерию, а скорее относится к преднамеренному выбору введения лечения пациенту на основании того, что пациент отвечает конкретному критерию. Таким образом, селективное лечение/введение отличается от стандартного лечения/введения, при котором конкретное лекарственное средство доставляется всем пациентам, имеющим конкретное заболевание, независимо от их личного анамнеза, проявлений заболевания и/или биологических особенностей. В некоторых вариантах осуществления пациента выбирали для лечения на основании наличия известных аллергических реакций на воздействие пищевых аллергенов.

Используемый в данном документе термин “фармацевтическая комбинация” означает продукт, который получают за счет применения, или смешивания, или объединения более чем одного активного ингредиента. Следует понимать, что используемая в данном документе фармацевтическая комбинация включает как фиксированные, так и нефиксированные комбинации активных ингредиентов. Термин “фиксированная комбинация” означает, что активные ингредиенты, например, соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или полиморф, и один или несколько партнеров по комбинации, вводят пациенту одновременно в виде одного объекта или лекарственной формы. В таком случае термин относится к комбинации с фиксированной дозой в одной стандартной лекарственной форме (например, капсуле, таблетке или саше). Оба термина “нефиксированная комбинация” или “набор из частей” означают, что активные ингредиенты, например, соединение по настоящему изобретению и один или несколько партнеров по комбинации и/или один или несколько дополнительных средств, вводят или совместно вводят пациенту независимо в виде отдельных объектов либо одновременно, либо параллельно, либо последовательно без конкретных временных ограничений, где такое введение обеспечивает терапевтически эффективные уровни двух соединений в организме пациента, особенно если эти

временные интервалы позволяют партнерам по комбинации продемонстрировать совместный, например, аддитивный или синергический эффект. Термин “нефиксированная комбинация” также применим к “коктейльной терапии”, например, введению трех или более активных ингредиентов. Термин “нефиксированная комбинация”, таким образом, определяет, в частности, введение, применение, композицию или состав в том смысле, что соединения, описанные в данном документе, можно вводить дозами независимо друг от друга, т. е. одновременно или в разные моменты времени. Следует понимать, что термин “нефиксированная комбинация” также охватывает применение отдельного средства, например, LOU064 или его фармацевтически приемлемой соли или полиморфа, вместе с одним или несколькими продуктами на основе фиксированной комбинации, при этом каждый независимый состав характеризуется отличающимися количествами активных ингредиентов, содержащихся в нем. Дополнительно следует понимать, что продукты на основе комбинации, описанные в данном документе, а также термин “нефиксированные комбинации” охватывают активные ингредиенты (включая соединения, описанные в данном документе), где партнеры по комбинации вводятся в виде полностью отдельных фармацевтических лекарственных форм или в виде фармацевтических составов, которые также продаются независимо друг от друга. Инструкции по применению нефиксированной комбинации находятся или могут быть предоставлены в упаковке, например, в виде листка-вкладыша и т. п., или в виде другой информации, которая предоставляется врачам и/или медицинскому персоналу. Независимые составы или части состава, продукты или композиции затем можно вводить одновременно или с разнесением по времени, что означает, что каждую отдельную часть набора из частей можно вводить в различные моменты времени и/или с одинаковыми или различными временными интервалами для любой части набора из частей. В частности, временные интервалы для введения доз выбирают таким образом, чтобы эффект в отношении заболевания, подвергаемого лечению, при комбинированном применении частей был больше/сильнее, чем эффект, получаемый при применении только соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или полиморфа; таким образом, соединения, применяемые в фармацевтической комбинации, описанной в данном документе, являются совместно активными. Соотношение общих количеств соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или полиморфа и второго средства, подлежащих введению в виде фармацевтической комбинации, можно варьировать или корректировать для обеспечения лучшего соответствия потребностям конкретной субпопуляции пациентов, подлежащей лечению, или потребностям отдельного пациента, которые могут быть обусловлены, например, возрастом, полом, весом тела и т. д. пациентов.

Подразумевается, что используемые в данном документе термины “совместное введение” или “комбинированное введение” и т. п. охватывают введение одного или нескольких соединений, описанных в данном документе, вместе с выбранным партнером по комбинации отдельному нуждающемуся в этом субъекту (например, пациенту или

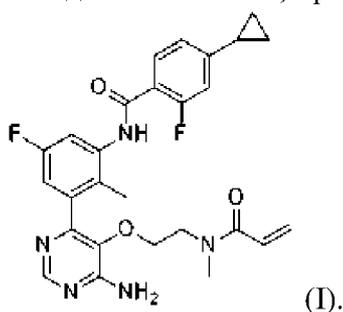
субъекту), и предполагается, что они включают схемы лечения, в которых соединения необязательно вводят одним и тем же путем введения и/или в одно и то же время.

Термин “вспомогательное средство” или “вспомогательная терапия” или “адьювантная терапия” означает терапию, которую вводят в дополнение к первичной или начальной терапии для максимального увеличения эффективности и повышения безопасности. В контексте настоящего изобретения вспомогательной терапией является применение ингибитора ВТК (например, LOU064) в дополнение к первичной терапии, представляющей собой иммунотерапию для перорального применения (ОИТ). Например, вспомогательная терапия (т. е. ингибитор ВТК или LOU064) вводят перед основным лечением (например, ОИТ) и во время фазы повышения дозы ОИТ с целью предупреждения аллергических реакций и/или анафилактических реакций во время фазы повышения дозы.

LOU064

LOU064 (= N-(3-(6-амино-5-(2-(N-метилакриламидо)этокси)пиримидин-4-ил)-5-фтор-2-метилфенил)-4-циклопропил-2-фторбензамид, INN: ремибрутиниб) раскрыт в WO 2015/079417 A1 в качестве лекарственного средства-кандидата для селективного ингибирования тирозинкиназы Брутона. Это соединение является мощным, высокоселективным, необратимым ковалентным ингибитором ВТК. Вследствие связывания с неактивной конформацией ВТК LOU064 проявляет исключительную киназную селективность и, таким образом, снижает нецелевое связывание киназ, а вследствие ковалентного ингибирования соединение проявляет мощный и устойчивый фармакодинамический эффект без необходимости в длительного и высокого системного воздействия соединения (Angst, D. et al., Discovery of LOU064 (Remibrutinib), a Potent and Highly Selective Covalent Inhibitor of Bruton's Tyrosine Kinase, J Med Chem., 28 мая 2020 г.; 63(10):5102-5118).

LOU064 для применения в способах по настоящему изобретению представляет собой свободное основание, представленное формулой (I):



В другом варианте осуществления N-(3-(6-амино-5-(2-(N-метилакриламидо)этокси)пиримидин-4-ил)-5-фтор-2-метилфенил)-4-циклопропил-2-фторбензамид представляет собой безводную кристаллическую форму А свободного основания, раскрытую в WO2020/234779 (пример 1), которая настоящим включена посредством ссылки.

LOU064, который ранее предлагался для применения в лечении хронической спонтанной крапивницы (CSU) (WO2020/234782 A1) и синдрома Шегрена (SjS)

(WO2020/234781 A1), в настоящее время проходит тестирование в клинических исследованиях в отношении SJS (фаза 2), CSU и MS (фаза 3).

В WO2020/234782 A1 в целом предполагалось, что введение в дозах 10 мг, 25 мг и 100 мг b.i.d. позволяет достичь максимальной эффективности при CSU.

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом испытании фазы 2b, оценивающем эффективность и безопасность ремибрутиниба на протяжении 12 недель у пациентов с недостаточным контролем при приеме H₁-антигистаминных препаратов, имеющих по меньшей мере умеренно активную CSU, пациенты получали ремибрутиниб в дозе 10 мг q.d. (один раз в день), 35 мг q.d., 100 мг q.d., 10 мг b.i.d. (два раза в день), 25 мг b.i.d., 100 мг b.i.d. или плацебо (в соотношении 1:1:1:1:1:1). Схема 25 мг b.i.d. оказалась особенно эффективной.

Сообщалось, что занятость ВТК в крови и/или тканях является подходящим биомаркером при выборе доз для клинических исследований, таких как исследования в отношении CSU и SJS (WO2020/234782 и WO2020/234781).

Кроме того, сообщалось, что занятость ВТК и продолжительность занятости ВТК отличаются в крови и в различных тканях у самок крыс (WO2020/234781).

Занятость ВТК в различных тканях влияет на эффективность и выбор оптимальной дозировки при различных показаниях. Однако в настоящее время не существует установленной полной картины для всех тканей, имеющих отношение к множественным аллергическим реакциям, инициируемым пищевой аллергией и, следовательно, понимания того, проникновение в какую(-ие) ткань(-и) необходимо обеспечить для лечения или предупреждения обусловленных IgE пищевых аллергических реакций. Как было показано на крысах, занятость ВТК и период полужизни занятости ВТК отличаются в крови и в различных тканях.

Кроме того, период полужизни занятости ВТК зависит от скоростей оборота (способности белка ВТК регенерировать в пределах клеток). Такие скорости оборота отличаются в каждой ткани и являются специфическими для каждого биологического вида. Занятость ВТК дополнительно зависит от PK/PD-свойств соединения, которые также зависят от биологического вида.

Следовательно, клинического ответа на пероральную пищевую провокационную пробу нельзя ожидать при применении дозы, установленной для CSU, или любых доз, раскрытых для других показаний.

Фармацевтическая композиция для применения в способах по настоящему изобретению

Ингибитор ВТК, т. е. соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или полиморф, можно применять в качестве фармацевтической композиции в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем. Такая композиция может содержать, в дополнение к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или полиморфу, носители, различные разбавители, наполнители, соли, буферы, стабилизаторы, солюбилизаторы и другие материалы, известные из уровня

техники. Характеристики носителя зависят от пути введения. Фармацевтические композиции для применения в раскрытых способах также могут содержать дополнительные терапевтические средства для лечения конкретного целевого нарушения. Например, фармацевтическая композиция может также включать противовоспалительные и противозудные средства. Такие дополнительные факторы и/или средства могут быть включены в фармацевтическую композицию для получения синергического эффекта с соединением формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью или полиморфом, или для сведения к минимуму побочных эффектов, вызванных соединением формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью или полиморфом. В предпочтительных вариантах осуществления фармацевтическая композиция для применения в раскрытых способах содержит соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или полиморф в дозе, составляющей приблизительно 10 мг, приблизительно 20 мг, приблизительно 25 мг, приблизительно 50 мг или приблизительно 100 мг, предпочтительно приблизительно 25 мг, приблизительно 50 мг или приблизительно 100 мг.

Подходящие композиции для перорального введения включают эффективное количество соединения по настоящему изобретению в форме таблеток, пастилок для рассасывания, водных или масляных суспензий, диспергируемых порошков или гранул, эмульсий, твердых или мягких капсул, или сиропов, или настоек. Композиции, предназначенные для перорального применения, получают в соответствии с любым известным из уровня техники способом, предназначенным для изготовления фармацевтических композиций, и такие композиции могут содержать одно или несколько средств, выбранных из группы, состоящей из подслащающих средств, ароматизирующих средств, красителей и консервантов, с целью получения препаратов, которые являются фармацевтически превосходными и приятными на вкус. Таблетки могут содержать активный ингредиент в смеси с нетоксичными фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, которые подходят для изготовления таблеток. Такие вспомогательные вещества представляют собой, например, инертные разбавители, такие как карбонат кальция, карбонат натрия, лактоза, фосфат кальция или фосфат натрия; гранулирующие и разрыхляющие средства, например кукурузный крахмал или альгиновую кислоту; связующие средства, например крахмал, желатин или аравийскую камедь; и смазывающие средства, например стеарат магния, стеариновую кислоту или тальк. Таблетки являются непокрытыми или покрытыми с помощью известных методик для обеспечения задержки распада и всасывания в желудочно-кишечном тракте и обеспечения, тем самым, устойчивого действия на протяжении более длительного периода. Например, можно использовать материал для временной задержки действия, такой как глицерилмоностеарат или глицерилдистеарат. Составы для перорального применения могут быть представлены в виде твердых желатиновых капсул, где активный ингредиент смешан с инертным твердым разбавителем, например, карбонатом кальция, фосфатом кальция или каолином, или в виде мягких желатиновых

капсул, где активный ингредиент смешан с водой или масляной средой, например, арахисовым маслом, жидким парафином или оливковым маслом.

Фармацевтические композиции для применения в раскрытых способах можно изготавливать обычным способом. В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция предназначена для перорального введения. Например, фармацевтические композиции представляют собой таблетки или желатиновые капсулы, содержащие активный ингредиент вместе с

а) разбавителями, например, лактозой, декстрозой, сахарозой, маннитом, сорбитом, целлюлозой и/или глицином;

б) смазывающими веществами, например, диоксидом кремния, тальком, стеариновой кислотой, ее магниевой или кальциевой солью и/или полиэтиленгликолем; в случае таблеток также с

с) связующими веществами, например алюмосиликатом магния, крахмальной пастой, желатином, трагакантом, метилцеллюлозой, карбоксиметилцеллюлозой натрия и/или поливинилпирролидоном; при необходимости,

д) разрыхлителями, например, видами крахмала, агаром, альгиновой кислотой или ее натриевой солью или шипучими смесями; и/или

е) абсорбентами, красящими веществами, ароматизаторами и подсластителями.

Следовательно, фармацевтическая композиция для применения в способах по настоящему изобретению содержит LOU064 и один или несколько фармацевтически приемлемых носителей, каждый из которых независимо выбран из наполнителя, смазывающего вещества, связующего вещества, разрыхлителя и вещества, способствующего скольжению.

В другом варианте осуществления подходящая фармацевтическая композиция на основе LOU064 может быть представлена в любой фармацевтически приемлемой форме. Может быть предпочтительным, чтобы фармацевтическая композиция была представлена в форме таблетки или капсулы. Таблетки могут быть покрыты либо пленочной оболочкой, либо кишечнорастворимой оболочкой в соответствии со способами, известными из уровня техники. Также может оказаться предпочтительным включать LOU064 в фармацевтические композиции/состав в виде частиц нанометрового размера или микрометрового размера.

Если LOU064 присутствует в фармацевтическом составе в форме частиц нанометрового размера, средний размер частиц может составлять менее 1000 нм. Предпочтительно средний размер частиц LOU064 может составлять менее 500 нм, более предпочтительно менее 250 нм.

В предпочтительном варианте осуществления средний размер частиц LOU064 может составлять от приблизительно 50 нм до приблизительно 1000 нм, или от приблизительно 50 нм до приблизительно 750 нм, или от приблизительно 60 нм до приблизительно 500 нм, или от приблизительно 70 нм до приблизительно 350 нм, или от приблизительно 100 нм до приблизительно 170 нм, более предпочтительно средний

размер частиц LOU064 может составлять от приблизительно 100 нм до приблизительно 350 нм, или от приблизительно 110 нм до приблизительно 200 нм, или от приблизительно 120 нм до приблизительно 180 нм, или от приблизительно 120 нм до приблизительно 160 нм, предпочтительно средний размер частиц LOU064 может составлять от приблизительно 150 нм до приблизительно 200 нм.

Если LOU064 присутствует в фармацевтическом составе в форме частиц нанометрового размера, пероральное введение предпочтительно осуществляется в дозе, составляющей от приблизительно 50 мг до приблизительно 150 мг два раза в день, более предпочтительно в дозе, составляющей приблизительно 100 мг два раза в день.

Если LOU064 присутствует в фармацевтическом составе в форме частиц микрометрового размера, средний размер частиц может составлять 1-5 мкм или предпочтительно 1,0-1,5 мкм. Предпочтительно средний размер частиц LOU064 может составлять от 1,1 до 1,3 мкм.

Если LOU064 присутствует в фармацевтическом составе в форме частиц микрометрового размера, пероральное введение предпочтительно осуществляется в дозе, составляющей от приблизительно 100 мг до приблизительно 300 мг два раза в день, например в дозе, составляющей приблизительно 100 мг два раза в день.

В предпочтительном варианте осуществления индекс полидисперсности (PI) составляет от 0,01 до 0,5, более предпочтительно от 0,1 до 0,2, в частности 0,12-0,14. Предпочтительное распределение частиц по размеру показано на фигуре 12.

Вышеупомянутые средние размеры частиц являются взвешенными по интенсивности. Средний размер частиц можно определить посредством динамического рассеяния света. Предпочтительно средний размер частиц определяют с помощью фотонной корреляционной спектроскопии (PCS). В частности, для определения среднего размера частиц можно использовать прибор "Zetasizer Nano ZS", версия 7.13 от Malvern Panalytical Ltd., Великобритания.

Предпочтительно измерение проводят способом влажного диспергирования с использованием раствора 0,1 мМ NaCl в очищенной воде (1:10), где коэффициент ослабления составляет 2-9, в частности 5. Измерение предпочтительно проводят при 25°C. Другие предпочтительные настройки измерительных систем представляют собой следующее:

- Ячейка - одноразовая кювета для определения размеров;
- скорость счета (килоимпульсов в секунду) - 315;
- продолжительность - 60 сек;
- положение измерения (мм) - 4,65.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения композиция на основе LOU064 составлена в соответствии с обычными процедурами в виде фармацевтической композиции, адаптированной для перорального введения человеку. Как правило, композиции для перорального введения представляют собой капсулы или таблетки.

В одном варианте осуществления состав на основе LOU064 может быть составлен

в соответствии с составом, раскрытым в заявке на патент США под номером 63/141558 или родственных документах (например, WO2022/162513), включенных в данный документ посредством ссылки.

В соответствии с настоящим изобретением подходящая фармацевтическая композиция для перорального введения содержит LOU064 и связующее вещество.

Подходящие связующие вещества включают сополимер поливинилпирролидона и винилацетата, поливинилпирролидон, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, гипромеллозу, карбоксиметилцеллюлозу, метилцеллюлозу, гидроксиэтилцеллюлозу, карбоксиэтилцеллюлозу, карбоксиметилгидроксиэтилцеллюлозу, полиэтиленгликоль, поливиниловый спирт, шеллак, сополимер поливинилового спирта и полиэтиленгликоля, сополимер полиэтилена и пропиленгликоля или их смесь. Предпочтительно связующее вещество представляет собой сополимер поливинилпирролидона и винилацетата.

Весовое соотношение LOU064 и связующего вещества может составлять от приблизительно 3: 1 до приблизительно 1: 3; например, приблизительно 3: 1, приблизительно 2: 1, приблизительно 1: 1, предпочтительно весовое соотношение LOU064 и связующего вещества составляет приблизительно 2: 1 или приблизительно 1: 1.

Предпочтительно подходящая фармацевтическая композиция для перорального введения содержит LOU064, связующее вещество и поверхностно-активное вещество.

Подходящие поверхностно-активные вещества включают лаурилсульфат натрия, лаурилсульфат калия, лаурилсульфат аммония, лауретсульфат натрия, полисорбаты, перфторбутансульфонат, диоктилсульфосукцинат или их смесь. Предпочтительно поверхностно-активное вещество представляет собой лаурилсульфат натрия.

Весовое соотношение LOU064, связующего вещества и поверхностно-активного вещества составляет приблизительно 2: 1: 0,5, или приблизительно 2: 1: 0,1, или приблизительно 2: 1: 0,08, или приблизительно 2: 1: 0,05, или приблизительно 2: 1: 0,04, или приблизительно 2: 1: 0,03, или приблизительно 2: 1: 0,02. Предпочтительно весовое соотношение LOU064, связующего вещества и поверхностно-активного вещества составляет приблизительно 2: 1: 0,08 или приблизительно 1: 1: 0,05.

В особенно предпочтительном варианте осуществления подходящая фармацевтическая композиция для перорального введения содержит LOU064, связующее вещество и поверхностно-активное вещество, где связующее вещество представляет собой сополимер поливинилпирролидона и винилацетата (коповидон), а поверхностно-активное вещество представляет собой лаурилсульфат натрия (SLS), и где весовое соотношение LOU064, коповидона и SLS составляет приблизительно 2: 1: 0,08. Кроме того, особенно предпочтительно, чтобы LOU064 присутствовал в этой фармацевтической композиции в форме частиц нанометрового размера, предпочтительно характеризующихся средним размером частиц, измеренным с помощью PCS, составляющим от приблизительно 100 нм до приблизительно 200 нм.

Способы лечения или предупреждения с применением LOU064, или его

фармацевтически приемлемой соли, или его кристаллической формы.

Раскрытые способы и ингибитор ВТК, например, необратимый ингибитор ВТК, например, соединение формулы (I) (т. е. LOU064) или его фармацевтически приемлемая соль или полиморф, для применения в предупреждении, лечении или модификации течения обусловленных IgE аллергических реакций на один или несколько аллергенов, например, яд, лекарственное средство или пищевой продукт, например, арахис, у нуждающегося в этом субъекта, представленные в данном документе, предусматривают введение субъекту терапевтически эффективной дозы LOU064 или его фармацевтически приемлемой соли. В одном аспекте данного варианта осуществления настоящее изобретение относится к LOU064 или его фармацевтически приемлемой соли для применения в предупреждении обусловленной IgE пищевой аллергической реакции на один или несколько аллергенов, например, арахис, у нуждающегося в этом субъекта, предусматривающим введение субъекту терапевтически эффективной дозы LOU064 или его фармацевтически приемлемой соли. LOU064 для применения в раскрытых способах можно включать в фармацевтические композиции, как описано выше, и вводить *in vivo* для лечения пациентов (т. е. пациентов-людей) с аллергией на яд, лекарственное средство или пищевой продукт.

Например, обусловленная IgE пищевая аллергическая реакция на один или несколько аллергенов представляет собой пищевую аллергическую реакцию, например, аллергическую реакцию на арахис.

В еще одном примере заболевание или нарушение, представляющее собой обусловленную IgE пищевую аллергическую реакцию на один или несколько аллергенов, относится к аллергической реакции на арахис, лесной орех, молоко, пшеницу, сою, яйцо, кунжут, рыбу или морепродукты.

В другом варианте осуществления субъект страдает видами пищевой аллергии, например, аллергией на арахис.

Способность LOU064 ингибировать ответ на определенный аллерген оценивали с помощью кожного прик-теста (SPT) у здоровых субъектов с атопией в части исследования с использованием многократных возрастающих доз (MAD) в исследовании первого применения у человека. SPT с помощью 7 аллергенов (смесь пыльцы трав, пыльца березы, пыльца ольхи, пыльца лесного ореха, клещ домашней пыли, перхоть кошки и перхоть лошади) проводили до введения любой дозы (исходный уровень) и в разные моменты времени после введения первой дозы и после 11 дней введения доз один раз в день. Исследование продемонстрировало дозозависимое уменьшение размера волдыря при дозе до 100 мг. При дозе выше 100 мг тенденция зависимости от дозы не была четкой, хотя наибольшее уменьшение наблюдали при самой высокой протестированной дозе (600 мг q.d.). Во всех тестах у участников показано уменьшение размера волдырей в среднем на 3 мм при дозах, превышающих или равных 100 мг q.d. (Kaul et al. Clin. Transl. Sci. 2021; 14(5), pp 1756-1768)

Дозозависимое ингибирование FcεR1-опосредованной активации базофилов также

продемонстрировано с помощью LOU064 во время первого исследования на людях. При однократных возрастающих дозах (SAD) LOU064 активация базофилов в крови *ex vivo*, измеренная по CD63, почти полностью ингибировалась (> 89%) при дозах 60 мг и достигала почти 100% ингибирования при более высоких дозах через 24 ч после введения дозы. Дозы, превышающие или равные 100 мг, демонстрировали почти полное ингибирование. В отличие от этого, другой маркер активации базофилов, CD203c+, показал ингибирование на не более чем 79,4% через 8 ч в когорте с дозой 200 мг. При применении многократных возрастающих доз (MAD) полное ингибирование активации базофилов в крови, измеренное по экспрессии CD63, достигалось на протяжении всего периода лечения (дни 1-12) и нескольких дней после него при суточной дозе LOU064, превышающей или равной 50 мг. Уровень ингибирования CD63 в последний день введения дозы составлял 80% при минимальной протестированной дозе, составляющей 10 мг q.d. (один раз в день); причем при любой более высокой дозе ингибирование было выше. Наблюдали дозозависимое ингибирование, при этом маркер CD63 достигал остаточного уровня ингибирования более 97% при дозе, превышающей или равной 100 мг q.d., в последний день введения дозы. Самое сильное ингибирование CD203c+ базофилов было при дозах 400 мг q.d. и 200 мг b.i.d. и составляло 63% и 67% соответственно (Kaul et al. Clin. Transl. Sci. 2021; 14(5), pp 1756-1768).

Дополнительно авторы настоящего изобретения продемонстрировали на мышинной модели овальбумин-индуцированной анафилаксии (пример 3), что обработка с помощью LOU064 (10 мг/кг, 30 мг/кг) приводила к значительному снижению числа клеток, вовлеченных в анафилаксию в легких (эозинофилов, базофилов, макрофагов и лимфоцитов). На основании данных результатов и на основании модели пересчета между животными и человеком (Journal of basic and clinical pharmacy, 7(2), 27-31) расчетная эквивалентная доза для человека (HED) при дозе 30 мг/кг соответствует приблизительно 170 мг для человека массой 70 кг, а расчетная эквивалентная доза для человека (HED) при наиболее низкой эффективной дозе 10 мг/кг соответствует приблизительно 56 мг для человека массой 70 кг (Nair, A. B., & Jacob, S. (2016).

Наконец, согласно внутрилабораторной модели предсказания занятости ВТК в селезенке у человека (пример 7) было показано, что для достижения более высокой занятости ВТК введение дозы b.i.d. является более эффективным, чем введение дозы QD при той же дозе (фигура 13). Соответственно, доза LOU064, составляющая 25 мг b.i.d., является минимальной эффективной дозой для человека, и также было показано, что доза 100 мг b.i.d. является эффективной у человека.

Соответствующая дозировка будет варьироваться в зависимости, например, от конкретной фармацевтически приемлемой соли LOU064, конкретной полиморфной формы LOU064, хозяина, режима введения, фармацевтической композиции и природы и тяжести состояния, подлежащего лечению, а также от природы предыдущих способов лечения, которым подвергался субъект.

В предпочтительном варианте осуществления LOU064 можно вводить независимо

от веса тела, пола, возраста или расы. Например, предпочтительно, чтобы 35-летняя женщина с весом тела 60 кг получала ту же дозу, что и 50-летний мужчина с весом тела 90 кг. В частности, вес тела, пол, возраст или раса не оказывают клинически значимый эффект на фармакокинетику LOU064.

В конечном итоге лечащий врач будет принимать решение о количестве LOU064, с помощью которого следует лечить каждого отдельного пациента. В некоторых вариантах осуществления лечащий врач может вводить низкие дозы LOU064 и наблюдать за ответом субъекта.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения LOU064 или его фармацевтически приемлемую соль вводят перорально в дозе, составляющей от приблизительно 20 мг до приблизительно 200 мг раз в день.

В другом варианте осуществления LOU064 или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе, составляющей приблизительно 25 мг раз в день, или приблизительно 50 мг раз в день, или приблизительно 75 мг раз в день, или приблизительно 100 мг раз в день. В одном аспекте данного варианта осуществления LOU064 вводят в дозе, составляющей приблизительно 25 мг QD (один раз в день), или приблизительно 50 мг QD, или приблизительно 75 мг QD, или приблизительно 100 мг QD.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения LOU064 или его фармацевтически приемлемую соль вводят перорально в дозе, составляющей от приблизительно 10 мг два раза в день до приблизительно 100 мг два раза в день, например, приблизительно 10 мг два раза в день (B.I.D), приблизительно 25 мг B.I.D, приблизительно 50 мг B.I.D или приблизительно 100 мг B.I.D.

В другом варианте осуществления LOU064 вводят перорально в дозе, составляющей приблизительно 10 мг два раза в день.

В другом варианте осуществления LOU064 вводят перорально в дозе, составляющей приблизительно 25 мг два раза в день.

В другом варианте осуществления LOU064 вводят перорально в дозе, составляющей приблизительно 50 мг два раза в день.

В другом варианте осуществления LOU064 вводят перорально в дозе, составляющей приблизительно 75 мг два раза в день.

В другом варианте осуществления LOU064 вводят перорально в дозе, составляющей приблизительно 100 мг два раза в день.

Продолжительность терапии с применением фармацевтической композиции по настоящему изобретению будет варьироваться в зависимости от тяжести заболевания или нарушения, подлежащих лечению, а также состояния и индивидуального ответа каждого отдельного субъекта. В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят LOU064 в течение кратковременного периода, например, не более 4 недель, например, не более 6 недель, например, не более 8 недель, например, не более 10 недель, например, не более 12 недель. Например, LOU064 можно вводить, например, на кратковременной основе, как определено выше, с целью предупреждения тяжелых пищевых аллергических реакций во

время деловой поездки и/или отпуска и в любых других ситуациях, когда избегание провоцирующих факторов и воздействие аллергенов плохо контролируются.

В некоторых вариантах осуществления LOU064 вводят за по меньшей мере 2 дня до возникновения потенциального риска воздействия аллергенов (например, пищевого аллергена). В другом варианте осуществления LOU064 вводят на протяжении по меньшей мере одной недели до возникновения потенциального риска воздействия аллергенов (например, пищевого аллергена), например, в течение 1 недели, в течение 2 недель, в течение 3 недель или в течение 4 недель до возникновения риска. Преимуществами LOU064 по сравнению с видами терапии на основе антител к IgE является быстрое начало действия для достижения максимальной защиты/предупреждения аллергических реакций.

В некоторых других вариантах осуществления субъекту вводят LOU064 в течение длительного периода времени (например, LOU064 применяют без ограничения общей продолжительности до тех пор, пока присутствует заболевание, оправдывающее его применение, например, по меньшей мере 6 месяцев, например, по меньшей мере 10 месяцев, например, один год, например, в течение более чем 1 года, 2 лет, 3 лет, 4 лет, 10 лет). LOU064 или его фармацевтически приемлемую соль можно применять в течение не более 2 лет, 5 лет, 10 лет, 15 лет, 20 лет или в течение всей жизни. В некоторых вариантах осуществления лечение с помощью LOU064 представляет собой постоянное лечение.

При практическом осуществлении некоторых способов лечения или путей применения настоящего изобретения терапевтически эффективную дозу LOU064 или его фармацевтически приемлемой соли вводят субъекту, например, млекопитающему (например, человеку). Хотя известно, что раскрытые способы предусматривают лечение или предупреждение обусловленных IgE пищевых аллергических реакций с применением LOU064 или его соли, это не означает, что терапия обязательно представляет собой монотерапию.

В одном аспекте настоящего изобретения ингибитор ВТК, например, необратимый ингибитор ВТК, например, LOU064, вводят субъекту в качестве монотерапии.

В другом аспекте настоящего изобретения ингибитор ВТК, например, необратимый ингибитор ВТК, например, LOU064, вводят субъекту в качестве комбинированной терапии.

Действительно, если субъект выбран для лечения с помощью LOU064, то LOU064 можно вводить в соответствии со способами по настоящему изобретению либо в комбинации с другими средствами и видами терапии для лечения субъекта, пораженного заболеванием или нарушением, в которые вовлечен IgE, например, в комбинации с по меньшей мере одним дополнительным терапевтическим средством, таким как, например, антитело к IgE (например, омализумаб или лигелизумаб), кортикостероид или иммуносупрессор, например, системный кортикостероид или иммуносупрессор.

В некоторых вариантах осуществления раскрытых путей применения, способов и наборов у субъекта имеется обусловленная IgE аллергическая реакция на один или несколько аллергенов, где аллерген представляет собой лекарственное средство или

пищевой продукт, например, пищевой продукт, например, арахис. В некоторых вариантах осуществления у субъекта может также иметься астма и/или крапивница, например, имеется заболевание или нарушение, выбранные из астмы, аллергической астмы, ринита, аллергического ринита, крапивницы и CSU. В некоторых вариантах осуществления раскрытых путей применения, способов и наборов у субъекта имеется обусловленная IgE пищевая аллергическая реакция на один или несколько аллергенов (например, пищевые аллергены, такие как арахис, лесной орех, молоко, пшеница, соя, яйцо, кунжут, рыба и морепродукты или их смесь).

В других вариантах осуществления раскрытых путей применения, способов и наборов у субъекта имеется обусловленная IgE пищевая аллергическая реакция на один или несколько аллергенов, где аллерген представляет собой пищевой продукт, например, арахис.

Такой случай может быть, например, когда субъект, который подлежит лечению, является аллергиком, или когда субъект также страдает другим заболеванием или нарушением, выбранным из астмы, крапивницы и ринита, например, выбранным из аллергической астмы, CSU и аллергического ринита.

При совместном введении с одним или несколькими дополнительными средствами LOU064 или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить либо одновременно с другим средством, либо последовательно. При последовательном введении лечащий врач примет решение относительно соответствующей последовательности введения LOU064 или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с другими средствами и соответствующих дозировок для совместной доставки.

Различные виды терапии можно благоприятным образом комбинировать с раскрытым LOU064 во время лечения заболевания или нарушения, в которые вовлечен IgE, раскрытых в данном документе. Такие виды терапии включают, например, антитело к IgE (например, омализумаб, лигелизумаб), кортикостероиды (например, ингаляционные или системные кортикостероиды), иммуносупрессоры, антагонист лейкотриеновых рецепторов (LTRA), бета-агонист короткого действия (SABA) или бета-агонист длительного действия (LABA).

В некоторых вариантах осуществления раскрытых путей применения, способов и наборов LOU064 или его фармацевтически приемлемую соль можно прописывать в качестве первого лечения или добавлять к любому стандартному лекарственному препарату.

В другом варианте осуществления LOU064 или фармацевтически приемлемую соль можно вводить в соответствии со способами по настоящему изобретению либо в комбинации с другими средствами и видами терапии для осуществления лечения обусловленных IgE пищевых аллергических реакций.

В одном варианте осуществления LOU064 или его фармацевтически приемлемую соль вводят вместе с иммунотерапией для перорального применения (OIT), иммунотерапией для сублингвального применения (SLIT), иммунотерапией для

накожного применения (ЕПИТ), предпочтительно ОИТ. В одном аспекте данного варианта осуществления LOU064 вводят в качестве вспомогательной терапии к ОИТ.

Иммунотерапия для перорального применения (ОИТ) представляет собой потенциальное лечение пищевой аллергии, которое предусматривает прием постепенно увеличивающихся количеств пищевого аллергена, проводимый под медицинским наблюдением. Такая процедура приводит к десенсибилизации в отношении аллергенов. Виды ОИТ-терапии являются дорогостоящими и трудозатратными, так как они, как правило, требуют нахождения в стационаре вследствие риска возникновения потенциально опасной для жизни реакции.

В одном варианте осуществления ингибитор ВТК, например, необратимый ингибитор ВТК, например, LOU064, при введении в соответствии со способами по настоящему изобретению обеспечивает снижение частоты возникновения и тяжести побочного эффекта, ассоциированного с ОИТ, SLIT, ЕПИТ, предпочтительно с ОИТ (например, аллергических реакций, таких как серьезные системные реакции, например, анафилаксия).

В другом варианте осуществления ингибитор ВТК, например, необратимый ингибитор ВТК, например, LOU064, при введении в соответствии со способами по настоящему изобретению обеспечивает сокращение повышения дозы ОИТ (т. е. фазу повышения дозы ОИТ), например, что обеспечивает возможность большему количеству пациентов успешно завершить ОИТ.

В одном варианте осуществления ингибитор ВТК, например, необратимый ингибитор ВТК, например, LOU064, вводят в качестве вспомогательной терапии к ОИТ-терапии с белками арахиса.

В настоящее время единственным одобренным на данный момент ОИТ-продуктом для смягчения аллергических реакций у пациентов с аллергией на арахис является Palforzia™. Следовательно, ингибитор ВТК, например, необратимый ингибитор ВТК, например, LOU064, можно вводить в соответствии со способами по настоящему изобретению в качестве вспомогательного средства к белкам арахиса (например, Palforzia™).

В одном варианте осуществления ингибитор ВТК, например, необратимый ингибитор ВТК, например, LOU064, для применения в соответствии со способами, описанными в данном документе, начинают вводить за по меньшей мере 2 дня, или по меньшей мере 1 неделю (7 дней), или по меньшей мере 2 недели (14 дней) до введения иммунотерапии для перорального применения. В одном аспекте данного варианта осуществления ингибитор ВТК, например, необратимый ингибитор ВТК, предпочтительно LOU064, для применения в соответствии со способами, описанными в данном документе, дополнительно вводят во время прохождения фазы повышения дозы при лечении средством иммунотерапии с последующим прекращением приема LOU064 в начале поддерживающей фазы ОИТ.

Выбор пациентов

В одном варианте осуществления пациент является взрослым (возрастом 18 лет и старше).

В другом варианте осуществления пациент является подростком (возрастом 12-17 лет).

В еще одном варианте осуществления пациент является педиатрическим пациентом (возрастом 2-11 лет или возрастом 6-11 лет).

В другом варианте осуществления настоящего изобретения пациента, получающего ингибитор ВТК, например, необратимый ингибитор ВТК, например, LOU064, для лечения или предупреждения обусловленных IgE пищевых аллергических реакций, выбирают в соответствии со следующими критериями:

а) пациенты мужского и женского пола возрастом 2 года или старше (например, возрастом 2-5 лет или возрастом 6-11 лет, возрастом 12-17 лет или возрастом 18-55 лет);

б) наличие в анамнезе документально подтвержденной аллергии на пищевые продукты, включая без ограничения на арахис, лесные орехи, пшеницу, яйцо, молоко, сою, рыбу и морепродукты;

с) положительный результат теста на аллергенспецифический IgE (например, sIgE к арахису составляет 6 кЕА/л или больше при скрининге);

д) положительный результат кожного прик-теста в отношении аллергена, на который у пациента имеется аллергия (например, определяемый как наличие волдыря с усредненным диаметром (самого длинного диаметра и ортогонального диаметра в средней точке), составляющим 4 мм или больше по сравнению с отрицательным контролем).

В одном аспекте предыдущего варианта осуществления пациент, получающий LOU064 или его фармацевтически приемлемую соль, не является пациентом с неконтролируемой астмой, что определяется по наличию одного из следующих критериев:

- FEV1 пациента составляет <80% от прогнозируемого нормального значения при первом скрининговом визите;

- одна госпитализация по поводу астмы в течение 12 месяцев до скринингового визита.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к ингибитору ВТК, например, необратимому ингибитору ВТК, например, LOU064, для применения во всех способах, описанных в данном документе, где ингибитор ВТК, например, необратимый ингибитор ВТК, например, LOU064, обеспечивает достижение предупреждения на неделе “х” лечения. В одном аспекте данного варианта осуществления предупреждение определяется как минимум 80% снижение относительно исходного уровня (например, минимум 85% снижение или минимум 90% снижение относительно исходного уровня).

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к ингибитору ВТК, например, необратимому ингибитору ВТК, например, LOU064, для применения в

способах, описанных в данном документе, где применимо по меньшей мере одно из следующего:

- у по меньшей мере 90% подвергавшихся лечению пациентов не проявляется аллергическая реакция после пищевой провокационной пробы с помощью 600 мг пищевого аллергена (например, с помощью 600 мг белка арахиса);

- у по меньшей мере 90% подвергавшихся лечению пациентов не проявляется аллергическая реакция после пищевой провокационной пробы с помощью 1000 мг пищевого аллергена (например, с помощью 1000 мг белка арахиса);

- у по меньшей мере 80% подвергавшихся лечению пациентов не проявляется аллергическая реакция после пищевой провокационной пробы с помощью 3000 мг пищевого аллергена (например, с помощью 3000 мг белка арахиса);

после не более 4 недель лечения с помощью LOU064 (например, после 1 недели, или после 2 недель, или после 3 недель, или после 4 недель).

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к LOU064 для применения в способах, описанных в данном документе, где у пациента достигается снижение общего балла домена FAQLQ на 0,45-0,5 по сравнению с исходным уровнем.

FAQLQ (опросники качества жизни при пищевой аллергии) представляют собой специфический по заболеванию опросник качества жизни, связанного со здоровьем (HRQoL), для пациентов с пищевой аллергией. Они были разработаны и валидированы, включая форму для взрослых (AF), форму для детей (CF) и форму для подростков (TF), а также 2 формы, заполняемые родителями детей с пищевой аллергией (форму для родителей PF и форму для родителей подростков PFT). Эти формы являются надежными и валидными инструментами для измерения влияния пищевой аллергии на HRQoL (качество жизни, связанное со здоровьем). Более конкретно, опросник качества жизни при пищевой аллергии (FAQLQ) оценивает эффект пищевой аллергии на HRQoL участника (т. е. домены, состоящие из риска случайного воздействия, эмоционального влияния, избегания аллергенов и ограничений рациона). FAQLQ - форма для детей (возраст 8-12 лет) (Flokstra-de Blok VM et al (2009) *Clinical. Exp. Allergy*; 39:(1)127-37), FAQLQ - форма для подростков (возраст 13-17 лет) (Flokstra-de Blok VM et al. (2008) *J. Allergy Clinical Immunology*; 122:139-44, 144.e1-2) и FAQLQ - форма для взрослых (возраст ≥ 18 лет) (Flokstra-de Blok VM et al (2009) *Allergy*; 64(8): 1209-17) представляют собой валидированные специфические по пищевой аллергии опросники HRQoL для самостоятельного заполнения. FAQLQ - форма для родителей (FAQLQ-PF) заполняется родителями детей возрастом 0-12 лет с пищевой аллергией (Dunn Galvin et al (2008), *Clin Exp Allergy*, 40 (2010), 476-485).

Число пунктов и доменов варьируется в зависимости от применяемого инструмента FAQLQ. Каждый вопрос оценивается по семибалльной шкале от 1 до 7 (т. е. от "отсутствия" до "максимального" ухудшения HRQoL соответственно). Общий балл представляет собой среднее арифметическое баллов для всех непропущенных пунктов. Баллы доменов рассчитываются аналогичным образом.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к LOU064 для применения в способах по настоящему изобретению, где у пациента достигается снижение общего балла домена FAIM по сравнению с исходным уровнем.

FAIM (независимая мера пищевой аллергии) представляет собой валидированный и надежный инструмент для измерения ожидания исхода пациентами, и он был разработан для детей (FAIM-CF), подростков (FAIM TF) и взрослых (FAIM AF) (Flokstra-de Block et al. *Allergy* 65(5): 630-5). Независимая мера пищевой аллергии (FAIM) отражает субъективно воспринимаемую участником тяжесть пищевой аллергии и риск, связанный с пищевой аллергией. FAIM включает 4 вопроса, также оцениваемые в баллах от 0 до 6, при этом более высокие баллы указывают на худшее ожидание нежелательного исхода при случайном попадании аллергена внутрь организма (например, тяжелой реакции или смерти).

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к LOU064 для применения в способах, описанных в данном документе, где при двойной слепой плацебо-контролируемой пищевой провокационной пробе с помощью 600 мг аллергена (например, аллергена арахиса) наблюдаемая разница в коэффициенте ответивших на лечение пациентов между подвергавшимися лечению и не подвергавшимися лечению пациентами превышает 35%, при этом коэффициент ответивших на лечение пациентов определяется как не более чем легкий ответ на пероральную пищевую провокационную пробу в дозе 600 мг.

В дополнительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к LOU064 для применения в способах, описанных в данном документе, где у пациента отсутствует реакция или имеется не более чем легкая реакция на пероральную пищевую провокационную пробу (например, после получения дозы, составляющей 600 мг аллергена (например, белка арахиса)). Легкий ответ определяется согласно консорциуму исследователей пищевой аллергии (CoFAR: Sampson HA et al. *J. Allergy Clin. Immunol*; 130(6):1260-74) и включает одно или несколько из следующего:

на коже - ограниченные (немного) или локализованные высыпания, отечность (например, легкий отек губ), покраснение кожи (например, немногочисленные области бледной эритемы) или легкий зуд (например, эпизодическое почесывание);

дыхательные пути - ринорея (например, эпизодическое шмыганье носом или чихание), заложенность носа, эпизодический кашель, неприятные ощущения в горле;

GI - легкие неприятные ощущения в области живота (включая легкую тошноту со снижением активности или без него), единичные эпизоды рвоты, считающиеся вызванными рвотным рефлексом.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к LOU064 для применения в способах, описанных в данном документе, где пациент не испытывает ни умеренную, ни тяжелую реакцию на пероральную пищевую провокационную пробу (например, после получения дозы, составляющей 600 мг аллергена (например, белка арахиса)). Умеренный ответ определяется согласно консорциуму исследователей пищевой

аллергии (CoFAR: Sampson HA et al. *J. Allergy Clin. Immunol*; 130(6):1260-74) и включает одно или несколько из следующего:

кожа - системные высыпания (например, многочисленные или обширные высыпания), отечность (например, значительный отек губ или лица), зуд, вызывающий длительное чесание, немалое количество областей эритемы или выраженной эритемы;

дыхательные пути - чувство стеснения в горле без охриплости, стойкий кашель, свистящее дыхание без одышки;

GI - стойкая умеренная боль в области живота/спазмы/тошнота со снижением активности, рвота.

Тяжелый ответ определяется согласно консорциуму исследователей пищевой аллергии (CoFAR: Sampson HA et al. *J. Allergy Clin. Immunol*; 130(6):1260-74) и включает одно или несколько из следующего:

кожа - тяжелая генерализованная крапивница/ангиоэдема/эритема;

дыхательные пути - отек гортани, чувство стеснения в горле с охриплостью, свистящее дыхание с одышкой, стридор;

GI - сильная боль в области живота/спазмы/повторяющаяся рвота;

неврологический статус - изменение психического состояния;

кровообращение - клинически значимая гипотензия.

Безопасность

Безопасность при кратковременном применении LOU064 при однократных дозах не более 600 мг и дополнительно при 100 мг b.i.d. в течение не более 18 дней была показана в клинических исследованиях фазы I. Однако данные касательно безопасности при долговременном применении в настоящее время недоступны.

С учетом дозолимитирующих побочных эффектов, наблюдаемых при применении ковалентных необратимых ингибиторов ВТК, эвобрутиниба и толебрутиниба, при этом для эвобрутиниба показаны дозолимитирующие повышения уровня ферментов печени уже при дозе 75 мг b.i.d. в клинических исследованиях фазы II, а для толебрутиниба показана дозолимитирующая диарея (Becker A. et al., 2019, *Clin Transl Sci*; 13, 325-336; Montalban X. et al., 2019, *N Engl J Med*; 380(25): 2406-17, Smith P.F. et al., 2019, *ACTRIMS Forum*, Feb 28, 2019, P072), обнадеживающим является то, что для LOU064 даже при более высокой дозе не наблюдается значимое увеличение частоты возникновения таких нежелательных явлений. Авторы настоящего изобретения продемонстрировали, что даже при более высокой дозе, составляющей 100 мг b.i.d., на протяжении продолжительного периода времени (не более 52 недель) LOU064 является безопасным (пример 14). В частности, LOU064 не индуцирует каких-либо дозолимитирующих повышений уровня ферментов печени и других нецелевых эффектов при дозе, составляющей 100 мг b.i.d., на протяжении продолжительного периода времени (не более 52 недель). Следовательно, LOU064 подходит для долгосрочного лечения.

Следовательно, одной целью настоящего изобретения является LOU064 для применения в описанных способах, где к неделе 12, к неделе 24 или к неделе 52 лечения

уровни аланинаминотрансферазы (ALT), аспартатаминотрансферазы (AST) и липазы не изменяются на более чем 10% по сравнению с исходным уровнем в начале терапии.

Следовательно, было особенно удивительным, что LOU064 не только эффективно предупреждает обусловленные IgE аллергические реакции (например, пищевые аллергические реакции), но также характеризуется лучшим профилем безопасности по сравнению с другими ингибиторами ВТК, в частности по сравнению с акалабрутинибом, особенно при поддержании лечения в течение продолжительного периода времени. Например, ингибиторы ВТК (ибрутиниб, акалабрутиниб и занубрутиниб), которые в настоящее время одобрены в первую очередь для лечения гематологических злокачественных новообразований, характеризуются известными недостатками безопасности. Основные недостатки безопасности включают инфекции, эффект в отношении функции тромбоцитов (риск кровотечения) и цитопении. Другие проблемы безопасности у одного или нескольких одобренных ВТК включают сердечную аритмию (фибрилляцию и трепетание предсердий) и, только для ибрутиниба, сердечную недостаточность и гипертензию.

Следовательно, в предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения LOU064 или его фармацевтически приемлемую соль для применения в лечении или предупреждении обусловленных IgE (например, пищевой аллергической реакции), применяют в долгосрочном лечении. Термин "долгосрочное лечение" означает, что LOU064 или его фармацевтически приемлемая соль применяются на протяжении длительного периода времени. Например, LOU064 или его фармацевтически приемлемую соль можно безопасно применять в течение более 6 месяцев, 10 месяцев, 1 года, 2 лет, 3 лет, 4 лет, 10 лет. LOU064 или его фармацевтически приемлемую соль можно применять в течение не более 2 лет, 5 лет, 10 лет, 15 лет, 20 лет или в течение всей жизни.

В одном варианте осуществления LOU064 не только эффективно предупреждает обусловленную IgE аллергическую реакцию (например, пищевую аллергическую реакцию), но и характеризуется профилем безопасности, включающим одну или несколько из следующих характеристик:

- отсутствие клинически значимого увеличения риска инфицирования,
- отсутствие клинически значимого увеличения массивного кровотечения,
- отсутствие клинически значимого повышения уровня ферментов печени; что обеспечивает возможность такого длительного лечения.

Предполагается, что воздействие перорального лекарственного средства LOU064 можно было бы увеличить в несколько раз при введении с ингибиторами CYP3A, особенно сильными ингибиторами CYP3A, например, сильными ингибиторами CYP3A4. Аналогичным образом, сильные индукторы CYP4A, например, CYP3A4, могут значительно уменьшить воздействие и привести к снижению эффективности LOU064. Эти свойства LOU064 касаются не только к лечению и/или предупреждения обусловленной IgE аллергической реакции, но также любого опосредованного ВТК состояния. Сильные ингибиторы CYP3A или индукторы CYP3A определены в соответствии с руководством

FDA 2020 г. Следовательно, сильные ингибиторы СYP3A (например, ингибиторы СYP3A4) представляют собой ингибиторы, которые при совместном введении с LOU064 приводят к увеличению площади под кривой (AUC) в более чем 5 раз или уменьшению клиренса на более чем 80% по сравнению с введением LOU064 отдельно. Сильные индукторы СYP3A (например, сильные индукторы СYP3A4) представляют собой индукторы, которые при совместном введении с LOU064 приводят к уменьшению AUC на 80% или больше (например, на 85%, на 90%, на 95%) по сравнению с введением LOU064 отдельно.

Одновременное введение с сильными ингибиторами и/или индукторами СYP3A, например, сильными ингибиторами и/или индукторами СYP3A4, вероятно может вызвать существенные изменения воздействия лекарственного средства LOU064, и этого следует избегать. Сильные ингибиторы СYP3A4 включают лекарственные средства, выбранные из боцепревира, кларитромицина, кобицистата, кониваптана, данопревира/ритонавира, дарунавира/ритонавира, элвитегравира/ритонавира, идеалалисиба, индинавира, индинавира/ритонавира, итраконазола, кетоконазола, LCL161, лопинавира/ритонавира, мибефрадила, нефазодона, нелфинавира, позаконазола, ритонавира, саквинавира, саквинавира/ритонавира, телапревира, телитромицина, типранавира/ритонавира, тролеандомицина, Викейра Пак и/или вориконазола. Ингибиторы СYP3A4 также могут содержаться в грейпфрутовом соке.

Следовательно, в другом предпочтительном варианте осуществления LOU064 не вводят одновременно с сильным ингибитором и/или индуктором СYP3A4, например, определенным в данном документе выше.

Кроме того, было обнаружено, что LOU064 можно вводить совместно с контрацептивами для перорального применения, такими как этинилэстрадиол или левоноргестрел, без существенного влияния на их воздействие и эффективность. Следовательно, в предпочтительном варианте осуществления LOU064 вводят совместно с контрацептивами для перорального применения.

В предпочтительном варианте осуществления до введения первой дозы LOU064 не проводится никакой премедикации.

LOU064 действует в качестве ковалентного необратимого ингибитора ВТК посредством необратимого ингибирования ВТК, которому противодействует синтез белка *de novo*. Таким образом без ограничения какой-либо теорией полагают, что, тогда как восстановление пула В-клеток после истощения популяции В-клеток может занять несколько месяцев, восстановление В-клеточной функции после ингибирования ВТК может быть достигнуто вскоре после прекращения приема, в частности, в пределах нескольких дней. Следовательно, в случае необходимости эту терапию можно быстро прекратить, что обеспечивает врачам и пациентам возможность легче и быстрее реагировать при возникновении непредвиденных обстоятельств.

В другом варианте осуществления LOU064 преимущественно выбирают, если пациенту предстоит пройти химиотерапию в пределах следующих 12 месяцев.

Особенно в свете пандемии COVID-19 пациенты с истощением популяции В-клеток имеют более высокий риск инфицирования. Более того, отсутствие полностью функционального адаптивного иммунного ответа, по-видимому, приводит к более тяжелому течению.

Однако, поскольку LOU064 не приводит к истощению пула В-клеток, прекращение терапии приводит к быстрому восстановлению полной В-клеточной функции. Это дает пациентам и лечащим врачам возможность быстро реагировать на инфекционное заболевание или требования к вакцинации, в частности вакцинации живыми вакцинами и аттенуированными вакцинами.

В соответствии с настоящим изобретением LOU064 можно вводить во время инфекции, например, во время инфекции COVID-19. Таким образом, введение LOU064 можно продолжать во время инфекции, например, во время инфекции COVID-19.

Предпочтительно введение LOU064 откладывают у пациентов с активной инфекцией, например, COVID-19, до тех пор, пока инфекция не будет устранена.

Таким образом, один вариант осуществления настоящего изобретения относится к LOU064 для применения в лечении или предупреждении обусловленной IgE аллергической реакции (например, пищевой аллергической реакции), где осуществляется лечение пациента с острой инфекцией COVID-19 или ранее перенесенной инфекцией.

В дополнительном варианте осуществления лечение с помощью LOU064 продолжают во время инфекции COVID-19.

В предпочтительном варианте осуществления лечение с помощью LOU064 прерывают во время инфекции COVID-19 и продолжают после преодоления этой инфекции.

Еще один дополнительный вариант осуществления настоящего изобретения относится к LOU064 для применения в лечении или предупреждении обусловленной IgE аллергической реакции (например, пищевой аллергической реакции), где во время терапии с помощью LOU064 пациента вакцинируют. В качестве альтернативы пациент может быть вакцинирован неживыми вакцинами во время терапии с помощью LOU064. В одном варианте осуществления пациента вакцинируют четырехвалентной вакциной против гриппа, вакциной PPV-23 или неоантигенной вакциной с KLH во время терапии с помощью LOU064 (например, в день 15 после начала терапии с помощью LOU064). В одном аспекте этого варианта осуществления у пациента, получающего четырехвалентную вакцину против гриппа, достигается ответ, определяемый по > 4-кратному увеличению титров антител к гемагглютинирующему белку через 28 дней после вакцинации по сравнению с исходным уровнем. В другом аспекте этого варианта осуществления у пациента, получающего вакцину PPV-23, достигается > 2-кратное увеличение титров IgG через 28 дней после вакцинации по сравнению с исходным уровнем. В еще одном варианте осуществления у пациента, получающего неоантигенную вакцину с KLH, достигается Т-клеточно-зависимый ответ с образованием антител, как измерено по титрам IgG и IgM к KLH через 28 дней после вакцинации.

Другой вариант осуществления настоящего изобретения относится к LOU064 для применения в лечении или предупреждении обусловленной IgE аллергической реакции (например, пищевой аллергической реакции), где лечение с помощью LOU064 прекращают из-за вакцинации, в частности, где лечение с помощью LOU064 прекращают за 5-10 дней, например, за 7 или 8 дней, предпочтительно за 6 недель до вакцинации, и продолжают после вакцинации, например, через 5-20 дней, предпочтительно через 5-10 дней или наиболее предпочтительно через 10-15 дней после вакцинации. В альтернативном варианте осуществления вакцинация представляет собой вакцинацию живыми вакцинами и/или аттенуированными вакцинами. В конкретном аспекте этого варианта осуществления пациента вакцинируют четырехвалентной вакциной против гриппа, вакциной PPV-23 или неоантигенной вакциной с KLN после прекращения лечения с помощью LOU064 (например, через 5-10 дней или через 7 или 8 дней после прекращения лечения с помощью LOU064). В одном аспекте этого варианта осуществления у пациента, получающего четырехвалентную вакцину против гриппа, достигается ответ, определяемый по > 4 -кратному увеличению титров антител к гемагглютинину через 28 дней после вакцинации по сравнению с исходным уровнем. В другом аспекте этого варианта осуществления у пациента, получающего вакцину PPV-23, достигается > 2 -кратное увеличение титров IgG через 28 дней после вакцинации по сравнению с исходным уровнем. В еще одном варианте осуществления у пациента, получающего неоантигенную вакцину с KLN, достигается Т-клеточно-зависимый ответ с образованием антител, как измерено по титрам IgG и IgM к KLN через 28 дней после вакцинации. Затем лечение с помощью LOU064 продолжают, начиная со дня 29 после вакцинации.

Общая информация

Подробности одного или нескольких вариантов осуществления настоящего изобретения изложены выше в прилагаемом описании. Хотя при осуществлении на практике или тестировании настоящего изобретения можно применять любые способы и материалы, аналогичные или эквивалентные тем, которые описаны в данном документе, здесь описаны предпочтительные способы и материалы. Другие признаки, цели и преимущества настоящего изобретения будут очевидны из описания и из формулы изобретения. В описании и прилагаемой формуле изобретения формы единственного числа включают ссылки на множественное число, если контекст явно не предписывает иное (например, реакция может включать несколько реакций). Если не указано иное, то все технические и научные термины, используемые в данном документе, имеют то же значение, которое обычно понятно специалисту средней квалификации в области техники, к которой относится настоящее изобретение. Все патенты и публикации, процитированные в данном описании, включены в него посредством ссылки. Следующие примеры представлены для того, чтобы более полно проиллюстрировать предпочтительные варианты осуществления настоящего изобретения.

Данные примеры никоим образом не следует истолковывать как ограничивающие

объем раскрытого объекта изобретения, определяемого в прилагаемой формуле изобретения.

ПРИМЕРЫ

Пример 1. Пассивная кожная анафилаксия (РСА) у мышей

LOU064 тестировали на мышинной модели РСА. В модели использовали мышей BALB/c возрастом 8-10 недель. Для пассивной сенсibilизации с помощью гаптен-специфического IgE мышам под анестезией изофлураном вводили внутрикожную инъекцию, содержащую 20 мкл антитела IgE к DNP в солевом растворе, в правое ухо и 20 мкл солевого раствора в левое ухо. Для FcεR-специфической РСА мышам вводили низкую дозу, составляющую 3 нг антитела IgE к DNP. Для максимальной РСА мышам вводили высокую дозу, составляющую 25 нг антитела IgE к DNP.

LOU064 вводили р.о. в объеме 5 мл/кг веса тела. Первую дозу вводили через 4 часа после сенсibilизации вечером дня, предшествующего дню провокационной пробы. На следующее утро за 2 часа до провокационной пробы с помощью гаптена мышам вводили вторую пероральную дозу LOU064.

У мышей осуществляли провокацию гаптенем через 2 часа после введения второй дозы путем помещения их в нагревательную камеру. Затем животным инъецировали *i.v.* 100 мкг конъюгата гаптен DNP-HSA (динитрофенил-человеческий сывороточный альбумин) в 200 мкл 2% голубого Эванса, разбавленного в PBS. Затем мышей возвращали в их клетку ровно на 30 минут. Спустя тридцать минут животных затем подвергали анестезии изофлураном, и у них собирали кровь из ретроорбитального синуса с использованием покрытых EDTA пробирок для сбора крови, чтобы провести анализ воздействия соединения. Затем мышей умерщвляли путем цервикальной дислокации. Как из левого, так и из правого уха путем щипковой биопсии отбирали образец ткани размером 6 мм и помещали в 100 мкл формалина. Биоптаты кожи инкубировали при 80°C на протяжении ночи для экстракции красителя. Спустя двадцать четыре часа 80 мкл формалинового раствора переносили в 96-луночный планшет с прозрачным плоским дном, и оптическое поглощение считывали при 620 нм. Анализ проводили путем вычитания значения для левого уха (солевой раствор) из значения для правого уха (IgE) для определения того, сколько красителя высвободилось в кожную ткань биоптата. Статистическую значимость определяли посредством ANOVA. Селезенки удаляли для анализа занятости ВТК.

Анализ уровня в крови Образцы крови отбирали, как указано, и проводили измерение уровня соединения. К образцам крови добавляли структурно сходный внутренний стандарт, смешанный с ацетонитрилом (4 объема), и центрифугировали при ~ 4000 об./мин (4°C). Затем надосадочную жидкость переносили в титрационный микропланшет. Аликвоту каждого образца вводили в систему LC-MS/MS для определения концентраций исходной молекулы.

Концентрации LOU064, присутствующего в крови мышей через 2,5 часа после введения второй дозы соединения, показаны для сенсбилизации низкой дозой IgE в таблице 1.

Таблица 1. Концентрации LOU064 в крови

Доза (мг/кг)	Концентрация (нМ), среднее значение \pm SD (n=5)
3	7 \pm 2
10	35 \pm 14
30	111 \pm 56
100	488 \pm 371

Значения представляют средние значения \pm SD концентраций в крови для n=5 животных

Анализ занятости ВТК в селезенке (фигура 2)

Уровни занятости ВТК после введения дозы LOU064 определяли в отдельных ELISA для общего белка ВТК и для связанного ВТК (= свободного ВТК).

Ковалентное связывание соединений с ВТК определяли с помощью иммунологических анализов для определения свободного белка ВТК (т. е. не занятого связанным ковалентной связью соединением) и общего белка ВТК. Для измерений свободного ВТК образцы инкубировали с биотинилированным ковалентным зондом для ВТК (Pulz R et al, ACS Med. Chem. Lett. 2019, 10, 1467–1472), затем образцы добавляли в покрытые стрептавидином планшеты для ELISA для обеспечения связывания ВТК, связанного с зондом. Связывание зонда с ВТК является взаимоисключающим со связыванием соединения с ВТК. Связанный с планшетом ВТК выявляли с помощью антитела к ВТК (D3H5, Cell Signaling Technology). Для измерений общего ВТК планшеты для ELISA покрывали антителом к ВТК, D3H5, для захвата общего ВТК. Антитело к ВТК (№ 53, BD Biosciences), направленное на другой эпитоп, затем использовали для выявления захваченного ВТК. Соответствующие уровни свободного ВТК для каждого образца нормализовали относительно уровня общего ВТК в том же образце, и эти соотношения выражали в виде процентного значения относительно контрольных образцов со средой-носителем.

Для определения занятости ВТК в селезенке каждую селезенку измельчали и лизировали в пробирке GentleMACS (Miltenyi, № 130-093-236) в 0,4 мл холодного лизирующего буфера Pierce IP (Thermo Scientific, № 87787), содержащего коктейль ингибиторов протеаз (Complete, Roche № 11 836 170 001) и 5 мМ EDTA, на льду на протяжении 10 минут. Лизаты селезенки осветляли путем центрифугирования, и аликвоты инкубировали с 10 мкМ ковалентного биотинилированного зонда для ВТК при комнатной температуре в течение 2 часов. Два отдельных анализа ELISA проводили для определения относительных уровней общего белка ВТК и связанного с ВТК ковалентного зонда (эквивалент свободного незанятого ВТК).

Относительную занятость ВТК рассчитывали как соотношение свободного ВТК (сигнала связанного ВТК) и общего ВТК в каждом образце: $R_i = \text{свободный ВТК} / \text{общий ВТК}$. Отдельные значения R_i затем нормализовали относительно группы среды-носителя и выражали в виде процентной занятости: $(\text{среднее значение } R_i \text{ в группе среды-носителя} - R_i) / (\text{среднее значение } R_i \text{ в группе среды-носителя}) * 100\%$.

На фигуре 2 показана относительная занятость ВТК в селезенке через 2,5 часа после перорального введения второй дозы LOU064. Для всех уровней дозы были обнаружены высокие и почти максимальные уровни занятости ВТК. Уровни занятости относительно контрольных образцов со средой-носителем составляли $89,1\% \pm 1,7$ для 3 мг/кг и 98,4-99,7% для доз от 10 до 100 мг/кг.

Вывод

На основании вышеприведенных результатов ингибитор ВТК, LOU064, является эффективным в подавлении FcεR-опосредованных ответов в тучных клетках кожи (фигура 1). Данное исследование продемонстрировало, что почти полное подавление анафилактической реакции наблюдалось при дозах, составляющих всего лишь 3 мг/кг. Концентрации LOU064 в крови через 2,5 часа после второго перорального введения демонстрировали пропорциональное дозе увеличение. Показатели воздействия в крови в обоих экспериментах были сопоставимыми. Занятость ВТК в селезенке, измеренная в тот же момент времени, демонстрировала практически полную занятость мишени пропорционально наиболее низкой дозе. В заключение, было продемонстрировано, что LOU064 значительно подавляет кожную анафилаксию на мышинной модели PCA после двух пероральных введений

Пример 2. Обратная пассивная реакция Артюса (RPA) в коже мыши

Эффект однократной дозы LOU064 тестировали на мышинной модели острой обратной пассивной реакции Артюса (RPA) для оценки ее эффекта в отношении дермальной анафилактической реакции, инициируемой иммунными комплексами IgG и опосредованной FcγRIII в тучных клетках.

Использовали самок мышей C57Bl6 (Charles River, Франция) возрастом 8-10 недель. Спину мышей брили за 24 часа до кожных инъекций. Это позволяло устранить любое потенциальное раздражение кожи. Реакцию Артюса инициировали через два часа после введения дозы соединения в исследовании дозозависимого эффекта или в моменты времени, отмеченные в исследовании временной динамики. Чтобы вызвать реакцию Артюса, 50 мкл PBS (контрольный участок) или поликлонального кроличьего антитела IgG к овалбумину при концентрации 30 мкг в PBS (C6534, Sigma) инъецировали i.d. в кожу спины. За внутрикожной инъекцией непосредственно следовала i.v. инъекция 200 мкл овалбумина (20 мг/кг) в солевом растворе (05450 Fluka). Через три часа после инъекции овалбумина мышей умерщвляли, у них спускали кровь для мониторинга концентрации соединения, и селезенки удаляли для измерения занятости ВТК. Толщину участков кожи, в которые инъецировали контроль и антитело IgG к овалбумину, измеряли с помощью цифрового штангенциркуля, и толщину участков, в которые

инъекцировали антитело IgG к овалбумину, за вычетом толщины контрольных участков, в которые инъекцировали солевой раствор, затем рассчитывали для мышей во всех группах обработки.

Эффекты обработки с помощью LOU064, вводимого через желудочный зонд в виде однократной р.о. дозы наносuspензии в количестве 3, 10, 30 и 100 мг/кг, в отношении отежности кожи у мышей показаны на фигуре 3. По сравнению с мышами, обработанными средой-носителем, LOU064, дозу которого вводили за 2 часа до времени индуцирования реакции Артюса, демонстрировал дозозависимое снижение ответа с отежностью кожи через 3 часа. Подавление реакции Артюса было статистически значимым при двух наиболее высоких дозах 30 и 100 мг/кг, составляя $73,0\% \pm 14,6$ и $61,2\% \pm 14,5$ соответственно.

Анализ уровней LOU064 в крови

Образцы крови отбирали, как указано, и проводили измерение уровня соединения. К образцам крови добавляли структурно сходный внутренний стандарт, смешанный с ацетонитрилом (4 объема), и центрифугировали при ~ 4000 об./мин (4°C). Затем надосадочную жидкость переносили в титрационный микропланшет. Аликвоту каждого образца вводили в систему LC-MS/MS для определения концентраций исходной молекулы.

Концентрации LOU064, присутствующие в крови мышей через 5 часов после введения дозы LOU064, показаны в таблице 2.

Доза (мг/кг)	Концентрация (нМ), среднее значение \pm SD (n=5)
3	2,04 (n=1)
10	$2,87 \pm 0,58$
30	$25,20 \pm 20,89$
100	$139,57 \pm 63,88$

Анализ занятости ВТК

Для определения занятости ВТК в селезенке эксперимент проводили, как описано в примере с РСА.

Для определения занятости ВТК в легких лизаты получали из целых легких, включая трахеи, после перфузии органов солевым раствором для удаления крови таким же образом, как и для селезенки (за исключением того, что объем лизирующего буфера составлял 500 мкл). Затем лизаты легких анализировали в отношении свободного ВТК в отдельном ELISA. Он состоял из стадии захвата с помощью антитела к ВТК (Cell Signaling Technologies, № 8547, без носителя). Затем захваченный белок ВТК инкубировали с 1 мкМ ковалентного биотинилированного зонда для ВТК в течение 1 часа при комнатной температуре. Связанный с ВТК биотинилированный зонд выявляли с помощью конъюгата стрептавидин-HRP (Cell Signaling Technologies, № 3999, используемого при разведении 1:1000) и хемилюминесцентного субстрата (SuperSignal ELISA Pico, Thermo Scientific, № 37070). Значения люминесценции корректировали с

учетом фоновых считываемых показателей ELISA, полученных за счет контрольных образцов, измеренных в отсутствие захватывающего антитела к ВТК в случае с ELISA для определения общего ВТК и в отсутствие зонда в случае с ELISA для определения связанного ВТК соответственно. Относительную занятость ВТК рассчитывали как соотношение свободного ВТК (сигнала ВТК, связанного с ковалентным биотинилированным зондом) и общего ВТК в каждом образце: $R = \text{свободный ВТК} / \text{общий ВТК}$. Отдельные значения R_i затем нормализовали относительно группы среды-носителя и выражали в виде процентной занятости: $(\text{среднее значение } R_i \text{ в группе среды-носителя} - R_i) / (\text{среднее значение } R_i \text{ в группе среды-носителя}) * 100\%$.

На фигуре 4 показана относительная занятость ВТК в селезенке через 5 часов после перорального введения дозы LOU064. Наблюдалось дозозависимое увеличение занятости ВТК, достигающее средней занятости ВТК, составляющей $68,1\% \pm 10,0$ для 3 мг/кг, $82,1\% \pm 2,92$ для 10 мг/кг, $91,3\% \pm 3,62$ для 30 мг/кг и $99,3\% \pm 0,7$ для 100 мг/кг.

В последующем исследовании авторы настоящего изобретения оценивали продолжительность фармакологического эффекта LOU064 в коже. В случае, когда реакцию Артюса вызывали в тот же момент времени, что и в предыдущем исследовании - через 2 часа после перорального введения дозы, составляющей 30 мг/кг LOU064, подавление отежности кожи было максимальным и составляло $65,7\% (\pm 14,6)$. В этот момент времени эффект находился в диапазоне, сходном с диапазоном в предыдущем исследовании. В случае, когда реакцию Артюса вызывали в более поздние моменты времени, становилось очевидным, что фармакологический эффект LOU064 в коже возвращался к уровням, характерным для группы среды-носителя, к моменту времени 45 часов (фигура 5).

У тех же животных занятость ВТК в селезенке и легком анализировали в момент времени прекращения исследования (3 часа после вызывания реакции Артюса). Кинетика занятости ВТК в селезенке и легком в большой степени была сходна с фармакологическим эффектом в отношении отежности кожи (фигура 6).

Воздействие соединения оценивали для первых моментов времени после введения однократной дозы 30 мг/кг LOU064 (таблица 3).

Таблица 3. Уровни воздействия LOU064 в крови после введения однократной пероральной дозы 30 мг/кг

Момент времени (часы после введения дозы)	Концентрация (нМ), среднее значение \pm SD (n=5)
5	$28,4 \pm 18,2$
8	$9,2 \pm 6,7$
19	Ниже LLOQ

Вывод

Данный эксперимент продемонстрировал эффекты LOU064 при RPA у мышей - в модели кожной анафилаксии замедленного типа, опосредованной иммунными

комплексами IgG и провоспалительными FcγR. Пероральная обработка с помощью LOU064 в однократной дозе 3, 10, 30 и 100 мг/кг за 2 часа до индукции ответа в виде RPA снижала отечность кожи дозозависимым образом через 3 часа после провокационной пробы иммунными комплексами. Подавление отечности кожи было статистически значимым при обеих дозах 30 и 100 мг/кг. Концентрации LOU064 в крови через 5 часов после перорального введения дозы увеличивались с дозой и демонстрировали некоторую сверхпропорциональность. Остается неизвестным, отражает ли данная ограниченная сверхпропорциональность изменения в Tmax или AUC. Занятость ВТК в селезенке, измеренная через 5 часов после введения дозы, демонстрировала дозозависимое увеличение и достигала максимальных уровней. При двух более низких дозах 3 и 10 мг/кг занятость в селезенке, по-видимому, превышала эффекты в отношении отечности кожи. Это может отражать немного более медленную кинетику занятости мишени после введения однократной дозы в менее перфузируемой коже по сравнению с высокоперфузируемой селезенкой. Фармакологический эффект LOU064 после введения однократной дозы 30 мг/кг был максимальным, если реакцию Артюса вызывали через 2 часа после перорального введения дозы. Если реакцию Артюса вызывали в более поздние моменты времени, эффект ослаблялся и достигал уровней, сходных с уровнями в группе среды-носителя, через 45 часов после введения дозы. Смещение подавления отечности кожи к исходному уровню в последний момент времени может объясняться усиленным ответом на провокацию реакции Артюса во всех группах с течением времени. В группе среды-носителя измерения проводили в первый день в то же время, что и в группах соединения через 2 и 5 часов. Мониторинг занятости ВТК в селезенке и легком проводили на протяжении одного и того же периода времени. В обеих тканях кинетика занятости ВТК в большой степени была сходна с фармакологическим эффектом в отношении отечности кожи. В отсутствие способа, достаточно чувствительного для измерения занятости ВТК в коже, можно было бы сделать вывод, что кинетика занятости ВТК в коже после перорального введения однократной дозы LOU064 сходна с кинетикой занятости в селезенке и фармакологическим эффектом в коже. В заключение, было продемонстрировано, что после однократного перорального введения LOU064 подавляет отечность кожи в мышинной модели обратной пассивной реакции Артюса значимым и дозозависимым образом.

Пример 3. Мышиная модель овальбумин-индуцированной анафилаксии

Данный эксперимент проводили для исследования противовоспалительного эффекта LOU064 (10 мг и 30 мг/кг у мышей, сенсibilизированных с помощью OVA, которым путем инстилляций вводили полиинозиновую-полицитидиловую кислоту (поли-I:C).

План исследования

Размер группы

Группа	Сенсибилизация (s.c.) (дни 0 и 14)	Аэрозольная провокационная проба (день 21)	Предварительная обработка (р.о., 10 мл/кг, начиная в дни 21-22)	Частота введения доз	i.t. через 16 ч. после заключительного введения аэрозоля (день 24)
1	OVA	Солевой раствор	Среда-носитель/ Среда-носитель V.I.D	V.I.D/ V.I.D	PBS
2	OVA	OVA	Среда-носитель/ Среда-носитель V.I.D	V.I.D/ V.I.D	PBS
3	OVA	OVA	Среда-носитель/ Среда-носитель V.I.D	V.I.D/ V.I.D	Поли-I:C
4	OVA	OVA	LOU064 (10 мг/кг)/Среда-носитель	V.I.D/ V.I.D	Поли-I:C
5	OVA	OVA	LOU064 (30 мг/кг)/Среда-носитель	V.I.D/ V.I.D	Поли-I:C

Животные

Самцов мышей Balb/c (20-30 г, Charles Rivers UK Ltd) содержали в течение 7 дней до начала исследования в клетках по 5 особей и подвергали циклу чередования света и темноты 12:12 ч. Мышей кормили стандартным рационом для мышей, а вода была доступной *ad libitum*.

Воздействие аллергеном

Мышей подвергали активной сенсибилизации с помощью овальбумина (15 мкг, s.c.) и 25 мкл квасцов Imject в дни 0, 7

и 14. Чтобы вызвать местный воспалительный ответ в легком, мышей несколько раз в дни 21-24 подвергали воздействию аэрозоля с 1% вес/об. овальбумина в фосфатно-солевом буфере (PBS), полученного с помощью ультразвукового небулайзера (Aerogen), в течение 20 мин. Через 16 ч после заключительного воздействия OVA в день 24 полиинозиновую-полицитидиловую кислоту (поли-I:C, 100 мкг/животное) или среду-носитель (PBS) доставляли интратрахеально с помощью MicroSprayer (модель IA-1C со шприцем высокого давления FMJ-250, Penn-Century) под анестезией кетамин (100 мг/кг, i.p.) и силлазином (10 мг/кг, i.p.).

Обработка с помощью LOU064 и среды-носителя

Мышам вводили дозы LOU064 или среды-носителя (0,5% Tween80/0,5% метилцеллюлозы (400 сП)/99% воды) р.о. В.I.D, а затем они получали однократную дозу среды-носителя (67% PEG200/33% PBS) за 1 час до введения поли-I:C.

График введения доз для LOU064 и среды-носителя

Доза 1	18,00	День 21
OVA	19,00	
Доза 2	6,00	
Доза 3	18,00	День 22
OVA	19,00	
Доза 4	6,00	
Доза 5	18,00	День 23
OVA	19,00	
Доза 6	6,00	
Доза 7	18,00	День 24
OVA	19,00	
Доза 8	6,00	
Поли-IC или PBS	11,00	
BALF	19,00	День 25

Бронхоальвеолярный лаваж (BAL) и подсчет количества клеток

Через 24 ч после заключительной провокационной пробы с помощью OVA образцы крови собирали путем венепункции в предварительно охлажденные пробирки с Li-Нер. Каждый образец осторожно перемешивали и выдерживали на жидком льду в течение максимум 15 минут перед центрифугированием (1500 g, 10 мин при 4°C) для получения плазмы крови. Каждый образец разделяли на аликвоты и хранили при -80°C до транспортировки. Непосредственно после сбора крови животных умерщвляли путем передозировки пентобарбиталом. Затем выделяли трахею путем осуществления срединного разреза шеи и отделения мышечных слоев. В трахее выполняли небольшой разрез, и пластиковую канюлю вставляли и закрепляли на своем месте с помощью шва. Затем воздухоносный путь подвергали лаважу путем промывания легких с применением 0,5 мл фосфатно-солевого буфера. Данную процедуру повторяли до тех пор, пока извлеченный объем не составил 1,6 мл. Выделенную BALF затем центрифугировали при 1500 об./мин в течение 10 мин при 4°C, и надосадочную жидкость разделяли на аликвоты (400 мкл) при -80°C для какого-либо будущего анализа цитокинов. Затем клеточные осадки ресуспендировали в 1,6 мл фосфатно-солевого буфера, и затем клетки BAL анализировали в отношении общих и дифференциальных чисел.

Общее и дифференциальное количество клеток в образцах жидкости BAL измеряли с применением анализатора XT-2000iV

(Sysmex). Дифференциально классифицируемыми типами клеток были эозинофилы (фигура 8), нейтрофилы (фигура 9) или мононуклеарные клетки (макрофаги (фигура 10) и лимфоциты (фигура 11)).

Выводы. Обработка с помощью LOU064 (10 мг/кг, 30 мг/кг) значимо снижала числа клеток, вовлеченных в анафилаксию в легких (эозинофилов, базофилов, макрофагов и лимфоцитов)

Пример 4. Подавление FcεR-индуцированной дегрануляции тучных клеток на клетках LAD2

Обоснование и способ. Линия клеток-мастоцитов человека LAD2 экспрессирует FcεRI, и после перекрестного связывания рецептора клетки дегранулируют и высвобождают медиаторы воспаления, такие как β-триптаза и гексозаминидаза (Wernersson et al. 2014, *Immunology*; 14(7):478-94). В анализе задействованы бычий сывороточный альбумин (BSA), модифицированный гаптенем 4-гидрокси-3-йод-5-нитрофенилуксусной кислотой (NIP), и NIP-специфичное химерное антитело IgE, JW8 (Neuberger, M.S. et al. (1985), *Nature* 314 (6008), pp 268-70. doi: 10.1038/314268a0). Клетки LAD2 сенсibilizировали антителом IgE, JW8, и затем инкубировали с серийными разведениями соединения в течение 30 минут при 37°C. Затем инициировали дегрануляцию путем добавления BSA, модифицированного гаптенем NIP, для перекрестного связывания FcεR. Спустя один час образцы надосадочной жидкости собирали и анализировали в отношении уровней β-триптазы.

Результат. В соответствии с его сильной активностью в анализе активации базофилов LOU064 продемонстрировал сильное подавление IgE/FcεR-индуцированной дегрануляции тучных клеток на клетках LAD2 с IC50, составляющей 7,0 нМ ± 2,6 (n=3).

Пример 5. Подавление FcεR-индуцированной дегрануляции тучных клеток, полученных из мононуклеарных клеток периферической крови (PBMC).

Обоснование и способ. Первичные тучные клетки человека получали из CD34-положительных клеток-предшественников, выделенных из PBMC (Neuberger, M.S. et al. (1985), *Nature* 314 (6008), pp 268-70. doi: 10.1038/314268a0). Кровь от здоровых добровольцев предоставлялась при условии подписания информированного согласия, и ее собирали в рамках программы донорства тканей Novartis в соответствии с Законом Швейцарии об исследованиях с участием людей и с одобрения ответственного комитета по этике (Комитета по этике Северо-Западной и Центральной Швейцарии). Вкратце, CD34-положительные клетки выделяли из периферической крови посредством положительного отбора и культивировали в среде, содержащей SCF, IL-6 и IL-3. После 6-недельного культивирования с дифференцировкой тучные клетки собирали и характеризовали фенотипически в отношении экспрессии c-Kit (CD117) и FcεRI. Дегрануляция обусловлена BSA, модифицированным гаптенем NIP, и NIP-специфичным химерным антителом IgE JW8 (описанным в RD-2013-00412). Тучные клетки сенсibilizировали антителом IgE, JW8, и затем инкубировали с серийными разведениями соединения в течение 30 минут при 37°C. Затем инициировали дегрануляцию путем добавления BSA, модифицированного гаптенем NIP, для перекрестного связывания FcεR. Спустя один час образцы надосадочной жидкости собирали и анализировали в отношении уровней β-триптазы.

Результат. Аналогично другой FcεR-ингибирующей активности LOU064 сильно и полностью блокировал *in vitro* дегрануляцию первичных тучных клеток человека, полученных из PBMC, с IC50, составляющей $5,7 \text{ нМ} \pm 2,4$ (n=7 доноров).

Пример 6. Подавление тучных клеток человека, полученных из кожи

Обоснование и способ. Кожную ткань использовали в качестве источника первичных тканевых тучных клеток человека. Отрезанные хирургическим путем образцы кожи предоставлялись при условии подписания информированного согласия, и их собирали в Университетской клинике Базеля в соответствии с Законом Швейцарии об исследованиях с участием людей и с одобрения ответственного комитета по этике (Комитета по этике Северо-Западной и Центральной Швейцарии). Кожную ткань диссоциировали, и интактные тучные клетки получали в соответствии с протоколом Kulka и Metcalfe (Kulka et al. 2010, Current protocols in Immunology; SUPPL. 90:1-11). У выделенных тучных клеток определяли фенотипические характеристики, и их использовали для анализа дегрануляции, как описано выше ((Neuberger, M.S. et al. (1985), Nature 314 (6008), pp 268-70. doi: 10.1038/314268a0). Тучные клетки сенсibilizировали антителом IgE, JW8, и затем предварительно инкубировали с серийными разведениями соединения в течение 30 минут при 37°C. Затем инициировали дегрануляцию путем добавления BSA, модифицированного гаптенем NIP, для перекрестного связывания FcεRI. Спустя 30 минут образцы надосадочной жидкости собирали и анализировали в отношении гистамина с помощью иммунологического анализа на основе HTRF (CisBio Bioassays).

Результат. Аналогично активности в отношении предыдущих типов FcεRI-индуцированной передачи сигнала в клетке, LOU064 сильно подавлял высвобождение гистамина из первичных тучных клеток человека, полученных из кожи, с IC50, составляющей $16,5 \text{ нМ} \pm 5,0$ (n=2 донора).

Клеточная активность LOU064 *in vitro*, которую оценивали на нескольких типах клеток в примерах 4-6, подкрепляет его применение при аллергических заболеваниях, обусловленных сигнальным путем FcεR.

Пример 7. Доза LOU064 (обоснование)

В мышинной модели PCA было продемонстрировано, что LOU064 является эффективным в подавлении FcεR-опосредованных ответов в тучных клетках кожи (фигура 1) при дозах, составляющих всего лишь 3 мг/кг. Занятость ВТК в селезенке, которая может являться более релевантным биомаркером для предсказания эффективности предупреждения и/или лечения обусловленной IgE аллергической реакции (в частности, пищевой аллергической реакции), демонстрирует почти полную занятость при 10 и 100 мг/кг.

Было дополнительно продемонстрировано, что у мышей кинетика занятости ВТК в селезенке и легком весьма сходны (фигура 6).

Также было продемонстрировано, что LOU064 является эффективным в снижении отека кожи на мышинной модели RCA, главным образом в более высокой дозе (с подавлением реакции Артюса при 30 мг/кг на уровне 73%).

Важно отметить, что также было продемонстрировано, что обработка мышей с помощью LOU064 на модели овальбумин-индуцированной анафилаксии приводила к значимому снижению числа клеток, вовлеченных в анафилаксию в легких, при дозе 10 мг/кг и 30 мг/кг.

Общие доклинические результаты подтверждают, что эффективная доза LOU064 у мышей составляет всего лишь 10 мг/кг. Было также показано, что доза 30 мг/кг является эффективной у мышей.

Дополнительную занятость ВТК в селезенке у человека предсказывали с применением трансляционной PK/PD-модели с целью дополнительного содействия в выборе доз.

Предсказание занятости ВТК с применением трансляционной PK/PD-модели для LOU064

Занятость ВТК в крови не является информативным биомаркером для целей выбора дозы вследствие фармакологических свойств LOU064 (необратимого связывания). Для данного биомаркера полная занятость достигается даже при низких дозах, еще до того, как проявится фармакологическая активность при участии других биомаркеров (CD63, CD203c, кожный прик-тест). Занятость в ткани может быть более репрезентативным показателем ожидаемой эффективности LOU064.

Цели

Целью данного анализа было определение фармакокинетических показателей (PK) LOU064 у здоровых добровольцев и применение ранее разработанной трансляционной модели занятости мишени для моделирования занятости ВТК в селезенке/тканях человека в диапазоне доз и схем введения доз (B.I.D в сравнении с QD).

Данные

Фармакокинетические данные из клинического исследования фазы I, представленные в работе Kaul et al. (2021), использовали в текущем анализе, включающем 102 пациентов.

Способы

Трансляционную модель занятости мишени для моделирования занятости ВТК в селезенке/тканях разрабатывали с применением двухстадийного подхода.

На первой стадии создавали популяционную PK-модель для описания PK-данных LOU064 из клинического исследования фазы I, представленного в работе Kaul et al. (2021). На второй стадии оценочные значения параметров из популяционной PK-модели использовали в модели занятости ВТК для предсказания занятости ВТК в крови и селезенке/тканях. В конечном итоге модель занятости ВТК использовали для предсказания занятости ВТК в селезенке/тканях для различных схем введения доз (QD, B.I.D) при различных дозах.

Результаты

Популяционная PK-модель была разработана для описания промежуточных PK-данных из клинического исследования фазы I, представленного в работе Kaul et al. (2021).

Чтобы учесть изменение клиренса после повторного введения доз для доз ниже 50 мг (более низкий клиренс в равновесном состоянии в день 12 по сравнению с днем 1 при отсутствии такой разницы при более высоких дозах), клиренс моделировали в виде экспоненциальной функции снижения со временем для доз менее 50 мг и в виде постоянного клиренса для доз выше 50 мг. В целом полученная популяционная модель достаточно хорошо описывала РК-данные.

Оценочные значения РК-параметров использовали в трансляционной модели занятости ВТК для моделирования занятости ВТК в равновесном состоянии. Моделирование занятости ВТК показали, что введение дозы В.І.Д является более эффективным, чем введение дозы QD при той же дозе для достижения более высокой занятости ВТК (при остаточном или усредненном значении за 24-часовой интервал).

Для выбранного числа доз при схеме QD и В.І.Д занятость ВТК в равновесном состоянии при остаточном и усредненном значении за период, составляющий 24 часа, показана на фигуре 14А (остаточное значение за 24 часа для занятости ВТК в равновесном состоянии) и фигуре 14В (среднее значение за 24 часа для занятости ВТК в равновесном состоянии) соответственно для схем введения доз 10 мг, 35 мг, 100 мг один раз в день и 10 мг, 25 мг и 100 мг два раза в день. На обеих фигурах показано, что для достижения остаточной занятости ВТК $\geq 80\%$ в периферической ткани-мишени может потребоваться суточная доза не более 200 мг (100 мг В.І.Д).

Моделирование проводили для сравнения различных схем введения доз. Сравнение смоделированной занятости ВТК в селезенке в равновесном состоянии при дозе 100 мг В.І.Д в сравнении с занятостью при дозе 100 мг QD с течением времени показано на фигуре 13. График показывает, что занятость при введении дозы В.І.Д является более высокой и менее вариабельной по сравнению с введением дозы QD, как и ожидалось, исходя из базовых принципов.

Выводы.

Моделирование занятости ВТК показали, что введение дозы В.І.Д является более эффективным, чем введение дозы QD при той же дозе для достижения более высокой занятости ВТК (при остаточном или усредненном значении за 24-часовой интервал).

На основании модели пересчета между животными и человеком (*Journal of basic and clinical pharmacy*, 7(2), 27-31) расчетная эквивалентная доза для человека (HED) при дозе 30 мг/кг соответствует ~ 170 мг для человека массой 70 кг, а расчетная эквивалентная доза для человека (HED) при наиболее низкой эффективной дозе 10 мг/кг соответствует ~ 56 мг для человека массой 70 кг (Nair, A. B., & Jacob, S. (2016).

Наконец, согласно модели предсказания занятости ВТК в селезенке у человека было показано, что введение дозы b.i.d. является более эффективным, чем введение дозы QD при той же дозе для достижения более высокой занятости ВТК (фигура 13). Соответственно, доза LOU064, составляющая 25 мг b.i.d., является минимальной эффективной дозой для человека, и также было показано, что доза 100 мг b.i.d. является эффективной у человека.

Пример 8. Клиническое исследование аллергии на арахис фазы 2

Это рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое 4-недельное исследование по оценке трех схем введения доз (LOU064 10 мг B.I.D, 25 мг B.I.D и 100 мг B.I.D) у взрослых пациентов, демонстрирующих аллергию на арахис.

В данном "исследовании аллергии на арахис" оценивается эффективность LOU064 (10 мг B.I.D, 25 мг B.I.D и 100 мг B.I.D) по сравнению с плацебо по доле пациентов, у которых не проявляется объективная аллергическая реакция на двойную слепую плацебо-контролируемую пероральную пищевую провокационную пробу (DBPCFC) с использованием 600 мг белка арахиса после 4-недельного лечения. Кроме того, пациентов, получавших лечение с помощью 25 мг B.I.D LOU064 в течение только одной недели, будут сравнивать с плацебо, в этом случае снова оценивая долю пациентов, у которых не проявляется объективная аллергическая реакция на DBPCFC с использованием 600 мг белка арахиса. Вторичные конечные точки для всех групп лечения включают ответ на 1000 мг и 3000 мг белка арахиса.

Пример 9. Клиническое исследование аллергии на арахис фазы 3

Это рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое 10-18-недельное исследование по оценке LOU064 у примерно 300 взрослых людей и подростков (12-55 лет), демонстрирующих аллергию на арахис. В исследовании аллергии на арахис будет оцениваться эффективность LOU064 по сравнению с плацебо по доле участников, у которых не проявляется объективная аллергическая реакция на двойную слепую плацебо-контролируемую пероральную пищевую провокационную пробу (DBPCFC) на уровнях 600 мг, 1000 мг и 3000 мг белка арахиса в неделю 1 или 2.

Пример 10. Клиническое исследование аллергии на молоко и яйца

Это рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое 10-18-недельное корзинное исследование по оценке LOU064 у примерно 450 участников - взрослых людей и подростков возрастом 12-55 лет, демонстрирующих аллергию на лесные орехи, молоко или креветки.

В корзинном исследовании по оценке аллергенов лесных орехов, молока и креветок оценивается эффективность LOU064 по сравнению с плацебо по доле пациентов, у которых не проявляется объективная аллергическая реакция на DBPCFC на нескольких уровнях, составляющих 1000 мг (без накопления) и 3000 мг (без накопления) белков лесных орехов/молока/креветок в неделю 1 или 2.

Пример 11. Таблетка с дозой 100 мг, покрытая пленочной оболочкой

Ниже проиллюстрирована предпочтительная фармацевтическая композиция (таблетка, покрытая пленочной оболочкой).

Ингредиент	Количество на таблетку с дозой 100 мг, покрытую пленочной	Функция
------------	--	---------

оболочкой (мг)		
Ядро таблетки		
LOU064	100,0	Лекарственная субстанция
Маннит	243,8	Носитель
Целлюлоза, микrokристаллическая/ микrokристаллическая целлюлоза	85,8	Разбавитель
Коповидон	50,0	Связующее вещество
Кроскармеллоза натрия	31,2	Разрыхлитель
Стеарилфумарат натрия	5,2	Смазывающее вещество
Лаурилсульфат натрия/ натрия лаурилсульфат	4,0	Поверхностно-активное вещество
Вода, очищенная/ очищенная вода ¹	---	Суспендирующее средство/ растворитель
Масса ядра таблетки	520,0	
Оболочка		
Базовая смесь для нанесения оболочки, желтая	14,2	Пленочная оболочка
Базовая смесь для нанесения оболочки, красная	4,4	Пленочная оболочка
Базовая смесь для нанесения оболочки, белая	4,4	Пленочная оболочка
Базовая смесь для нанесения оболочки, черная	1,2	Пленочная оболочка
Вода, очищенная ²	---	Гранулирующая жидкость
Общая масса таблетки, покрытой пленочной оболочкой	544,2	

^{1,2} Удаляется во время обработки

Пример 12. Таблетка с дозой 25 мг, покрытая пленочной оболочкой

Ниже проиллюстрирована предпочтительная фармацевтическая композиция (таблетка, покрытая пленочной оболочкой).

Ингредиент	Количество на таблетку с дозой 25 мг, покрытую пленочной оболочкой (мг)	Функция
Ядро таблетки		
LOU064	25,0	Лекарственная субстанция
Маннит	60,9	Носитель
Целлюлоза, микрокристаллическая/ микрокристаллическая целлюлоза	21,5	Разбавитель
Коповидон	12,5	Связующее вещество
Кроскармеллоза натрия	7,8	Разрыхлитель
Стеарилфумарат натрия	1,3	Смазывающее вещество
Лаурилсульфат натрия/ натрия лаурилсульфат	0,9	Поверхностно-активное вещество
Вода, очищенная/ очищенная вода ¹	---	Суспендирующее средство/ растворитель
Масса ядра таблетки	130,0	
Оболочка		
Базовая смесь для нанесения оболочки, желтая	3,6	Пленочная оболочка
Базовая смесь для нанесения оболочки, красная	1,1	Пленочная оболочка
Базовая смесь для нанесения оболочки, белая	1,1	Пленочная оболочка
Базовая смесь для нанесения оболочки, черная	0,3	Пленочная оболочка
Вода, очищенная ²	---	Гранулирующая жидкость
Общая масса таблетки, покрытой пленочной оболочкой	136,0	

^{1,2} Удаляется во время обработки

Пример 13. Таблетка с дозой 10 мг, покрытая пленочной оболочкой

Ниже проиллюстрирована предпочтительная фармацевтическая композиция (таблетка, покрытая пленочной оболочкой).

Ингредиент	Количество на таблетку с дозой 25 мг, покрытую пленочной оболочкой (мг)	Функция
Ядро таблетки		
LOU064	10,0	Лекарственная субстанция
Маннит	60,1	Носитель
Целлюлоза, микрокристаллическая/ микрокристаллическая целлюлоза	8,1	Разбавитель
Коповидон	5,0	Связующее вещество
Кроскармеллоза натрия	5,4	Разрыхлитель
Стеарилфумарат натрия	0,9	Смазывающее вещество
Лаурилсульфат натрия/ натрия лаурилсульфат	0,4	Поверхностно-активное вещество
Вода, очищенная/ очищенная вода ¹	---	Суспендирующее средство/ растворитель
Масса ядра таблетки	90,0	
Оболочка		
Базовая смесь для нанесения оболочки, желтая	2,9	Пленочная оболочка
Базовая смесь для нанесения оболочки, красная	0,9	Пленочная оболочка
Базовая смесь для нанесения оболочки, белая	0,9	Пленочная оболочка
Базовая смесь для нанесения оболочки, черная	0,25	Пленочная оболочка
Вода, очищенная ²	---	Гранулирующая жидкость
Общая масса таблетки, покрытой пленочной оболочкой	95,0	

^{1,2} Удаляется во время обработки

Пример 14. Безопасность LOU064

Безопасность LOU064 была протестирована в фармакокинетических и клинических фармакологических исследованиях фазы I и фазы II с участием здоровых субъектов, а также в клинических исследованиях фазы II/фазы III, проведенных с пациентами,

страдающими показаниями, отличными от MS, в частности хронической спонтанной крапивницей (CSU) и синдромом Шегрена (SjS).

Безопасность при кратковременном применении LOU064 в клиническом исследовании фазы I

Безопасность при кратковременном применении LOU064 в виде однократной дозы или в виде многократных доз, принимаемых в течение не более 18 дней, с охватом диапазона доз от 0,5 мг до 600 мг, принимаемых в течение не более 18 дней, и дополнительно доз 100 и 200 мг b.i.d., принимаемых в течение не более 12 дней, была показана в клинических исследованиях фазы I (Kaul, M. et al. (2021). Remibrutinib (LOU064): A selective potent oral BTK inhibitor with promising clinical safety and pharmacodynamics in a randomized phase I trial. Clinical and Translational Science. 10.1111/cts.13005).

Сводные данные по безопасности в исследовании фазы 2b (фаза продления лечения) у субъектов с CSU (промежуточные результаты)

В 52-недельном открытом исследовании продления лечения для оценки безопасности и переносимости при долговременном применении LOU064 у субъектов с CSU, соответствующих критериям включения, которые участвовали в исследовании фазы 2b, используемая доза составляла 100 мг b.i.d.

Никаких сигналов по безопасности не наблюдалось на основании данных промежуточного анализа 100 субъектов, получивших по меньшей мере 1 дозу LOU064 со средней продолжительностью воздействия 17,86 недели (диапазон: от 2,9 недели до 44,7 недели). На момент прекращения сбора данных 93 субъекта (93%) продолжали участвовать в исследовании, а 7 субъектов прекратили участие в исследовании; ни один из случаев прекращения участия не был обусловлен нежелательными явлениями. В таблице 4 представлены сводные данные по безопасности, наблюдаемые в исследовании фазы 2b вплоть до даты прекращения сбора данных для промежуточного анализа.

Таблица 4. Промежуточный анализ для открытого исследования продления лечения: случаи смерти, другие серьезные или клинически значимые нежелательные явления или связанные с ними случаи прекращения участия в исследовании (выборка для оценки безопасности)

	LOU064
	100 мг B.I.D.
	N=100
	n (%)
Пациенты с АЕ	58 (58)
Пациенты с серьезными или другими значимыми явлениями	
Смерть	0
Несмертельное SAE	3 (3,0)
Прекращение участия в исследовании вследствие какого-либо АЕ	0

	LOU064
	100 мг B.I.D.
	N=100
	n (%)
Прекращение участия в исследовании вследствие какого-либо SAE	0
Прерывание лечения вследствие АЕ	5 (5,0)
Прерывание лечения вследствие SAE	1 (1,0)

Прекращение сбора данных для промежуточного анализа - 31 августа 2020 г.

Пятьдесят восемь субъектов (58%) испытывали по меньшей мере одно АЕ, возникшее в ходе лечения. Большинство АЕ не являлись серьезными, не приводили к прекращению лечения и характеризовались легкой степенью тяжести. Наиболее часто задействованным SOC были инфекции и инвазии (14%), за которыми следовали нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки (13%), без каких-либо тенденций в отношении конкретных нежелательных явлений. Наиболее распространенными предпочтительными терминами для нежелательных явлений ($\geq 2\%$) были головная боль (6%), диарея (4%), головокружение (3%) и гастроэнтерит (3%); не было зарегистрировано ни одного явления кровотечения (определяемого в широком SMQ как события "кровоизлияния" и РТ, включая аномальную агрегацию тромбоцитов, снижение агрегации тромбоцитов, подавление агрегации тромбоцитов, дисфункцию тромбоцитов, аномальные результаты функционального теста тромбоцитов и токсичность для тромбоцитов) или явлений из SOC "Нарушения со стороны крови и лимфатической системы". Зарегистрированы три SAE: киста яичника, боль в груди и аппендицит; ни одно из них не было признано связанным с исследуемым лекарственным средством.

Выводы из исследования фазы 2b и соответствующего открытого исследования продления лечения

В целом в исследовании фазы 2b не было обнаружено выявленных нарушений, относящихся к безопасности, для всех оцененных доз. Кроме того, в соответствующем открытом исследовании продления лечения для CSU, в котором используется LOU064 в дозе 100 мг b.i.d., не наблюдалось никаких сигналов по безопасности у 100 субъектов, включенных в исследование по состоянию на 31 августа 2020 г. Предлагаемая наиболее высокая доза, составляющая 100 мг LOU064 b.i.d., считается хорошо переносимой и характеризующейся благоприятным профилем безопасности.

Сводные данные по безопасности в исследовании фазы 2b (фаза продления лечения) у субъектов с CSU (промежуточные результаты /пациенты со средней продолжительностью воздействия 35,14 недели)

В вышеуказанном 52-недельном открытом исследовании продления лечения для оценки безопасности и переносимости при долговременном применении LOU064 у субъектов с CSU, соответствующих критериям включения, которые участвовали в исследовании фазы 2b с дозой 100 мг b.i.d., провели новый промежуточный анализ с

	N=44	N=44	N=47	N=44	N=43	N=45	N=26 7		(N=183)
Пациенты с ≥ 1 АЕ	29 (65,9)	23 (52,3)	27 (57,4)	21 (47,7)	26 (60,5)	29 (64,4)	155 (58,1)	18 (42,9)	105 (57,4)
Прекращен ие лечения в рамках исследован ия вследствие АЕ	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (6,8)	1 (2,3)	3 (6,7)	7 (2,6)	0 (0,0)	6 (3,3)
Пациенты с SAE	1 (2,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (4,5)	2 (4,7)	0 (0,0)	5 (1,9)	0 (0,0)	4 (2,2)
Наиболее частые АЕ по основным системно-органным классам ($\geq 10\%$ всех пациентов, получавших любую дозу LOU064, или группы плацебо в CS или при дозе 100 мг b.i.d. в ES)									
Инфекции и инвазии	12 (27,3)	9 (20,5)	14 (29,8)	6 (13,6)	12 (27,9)	11 (24,4)	64 (24,0)	9 (21,4)	42 (23,0)
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки	7 (15,9)	9 (20,5)	5 (10,6)	6 (13,6)	12 (27,9)	6 (13,3)	45 (16,9)	2 (4,8)	32 (17,5)
Нарушения со стороны нервной системы	3 (6,8)	10 (22,7)	7 (14,9)	4 (9,1)	6 (14,0)	5 (11,1)	35 (13,1)	7 (16,7)	19 (10,4)
Желудочно- кишечные нарушения	7 (15,9)	4 (9,1)	6 (12,8)	6 (13,6)	2 (4,7)	5 (11,1)	30 (11,2)	5 (11,9)	26 (14,2)
Наиболее частые АЕ по РТ ($\geq 5\%$ пациентов в группе введения доз лекарственного средства или группе плацебо в CS или при дозе 100 мг b.i.d. в ES)									
Головная	1	7	4	3	6	5 (11,1)	26	6	12 (6,6)

боль	(2,3)	(15,9)	(8,5)	(6,8)	(14,0)		(9,7)	(14,3)	
Назофарингит	7 (15,9)	2 (4,5)	2 (4,3)	4 (9,1)	4 (9,3)	4 (8,9)	23 (8,6)	3 (7,1)	6 (3,3)
Хроническая спонтанная крапивница	3 (6,8%))	2 (4,5%))	3 (6,4%))	4 (9,1%))	2 (4,7%))	2 (4,4%)	16 (6,0%))	1 (2,4%))	6 (3,3)

Пример 15. Оценка модулирования иммунного ответа на три различных типа вакцин при одновременном и прерываемом введении ремибрутиниба у здоровых субъектов

Цели и соответствующие конечные точки

Цель(-и)	Конечная(-ые) точка(-и)
Основная(-ые) цель(-и)	Конечная(-ые) точка(-и) для основной(-ых) цели(-ей)
Оценить не меньшую эффективность одновременного и прерываемого лечения ремибрутинибом в отношении иммунного ответа после вариантов вакцинации у здоровых участников по сравнению с плацебо для: Т-клеточно-зависимой вакцины (сезонный грипп, четырехвалентная вакцина) Т-клеточно-независимой вакцины (PPV-23, Pneumovax [®] , Merck & Co. Inc., США)	<p>Достижение ответа, где ответ определяется следующим образом:</p> <p>Грипп: > 4-кратное увеличение титров антител к гемагглютину через 28 дней (день 43) после вакцинации по сравнению с исходным уровнем (т. е. сероконверсия);</p> <p>PPV-23: > 2-кратное увеличение титров иммуноглобулина G (IgG) через 28 дней (день 43) после вакцинации по сравнению с исходным уровнем.</p>
Вторичная(-ые) цель(-и)	Конечная(-ые) точка(-и) для вторичной(-ых) цели(-ей)
Оценить эффект одновременного и прерываемого лечения ремибрутинибом в отношении иммунного ответа после вариантов вакцинации у здоровых участников по сравнению с плацебо для Т-клеточно-зависимой	Т-клеточно-зависимый ответ с образованием антител, измеренный по титрам антител IgG и IgM к KLN через 28 дней после вакцинации (день 43)

вакцины de novo (KLH, Immucothel[®])

Исследовать безопасность и переносимость ремибрутиниба при введении в дозе 100 мг b.i.d. в течение не более 35 дней у здоровых участников

Изучить безопасность и переносимость вариантов вакцинации, вводимых здоровым участникам, получающим ремибрутиниб

Оценить PK ремибрутиниба в дозе 100 мг b.i.d.

Все оценки безопасности (включая показатели жизненно важных функций, ECG, лабораторные параметры безопасности и АЕ)

Все оценки безопасности (включая показатели жизненно важных функций, ECG, лабораторные параметры безопасности и АЕ)

PK-параметры: AUC_{tau} (только день 15), AUC_{last}, C_{max}, T_{max}

Дизайн исследования

Общий дизайн

Это рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование имеет дизайн с параллельными группами. Приблизительно 90 здоровых участников женского пола, не способных к деторождению, и мужского пола рандомизируют в любую из трех групп лечения, чтобы получить как минимум 72 поддающихся оценке пациентов, завершивших исследование, учитывая предполагаемую частоту выбывания не более 20%. Исследование будет состоять из 28-дневного периода скрининга, 43-дневного периода лечения, за которым следует оценка при завершении исследования (день 57) в пределах двух недель после последнего введения исследуемого лекарственного средства. Телефонный звонок в рамках последующего наблюдения для оценки безопасности проводят через примерно 30 дней после последнего введения исследуемого лекарственного средства (день 73). Участников госпитализируют в дни от -1 до 1 и дни 14-17. В общей сложности максимальная продолжительность исследования для каждого участника составляет приблизительно 85 дней.

Влияние сценариев с одновременным и прерываемым лечением ремибрутинибом для вакцины против гриппа/Pneumovax[®] 23 и Immucothel[®] оценивают по сравнению с плацебо.

Проведение исследования

Скрининг и определение исходного уровня

Участники, соответствующие критериям включения при скрининге, будут допущены к оценкам для определения исходного уровня в день -1. Все результаты оценки безопасности на исходном уровне должны быть доступны до первого введения дозы. На исходном уровне участников рандомизируют в одну из трех групп лечения, описанных ниже.

Лечение

Все участники получают исследуемое лекарственное средство (ремибрутиниб 100

мг или плацебо b.i.d.) с дня 1 по день 42 и возвращаются в клинику для визита окончания лечения в день 43. Все участники также получают четырехвалентную вакцину против гриппа, вакцину PPV-23 и неоантигенную вакцину с KLH в день 15. Вакцинацию следует проводить через 3 часа после введения исследуемого лекарственного средства.

Во время клинических визитов и во время госпитализации (дни с -1 по 1 и дни с 14 по 17) исследуемое лекарственное средство участникам вводит исследовательский персонал в клинике. После завершения клинических визитов во время периода лечения исследуемое лекарственное средство предоставляется участникам для самостоятельного введения дома вместе с дневником приема лекарственных препаратов.

Оценки безопасности будут включать физикальные обследования, ECG, показатели жизненно важных функций, стандартные клинические лабораторные оценки (общий анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи), мониторинг нежелательных явлений и серьезных нежелательных явлений.

У всех участников в день 8, день 15 и день 36 будет взято несколько образцов крови для оценки фармакокинетических показателей ремибрутиниба.

Группа А (одновременное лечение ремибрутинибом)

Участники будут получать плацебо (b.i.d.) в дни 1-7 с последующим лечением ремибрутинибом (100 мг b.i.d.) в дни 8-15 исследования для достижения равновесного состояния РК/PD до введения трех вакцин в день 15. Участники будут продолжать получать ремибрутиниб (100 мг b.i.d.) до дня 42.

Группа В (прерываемое лечение ремибрутинибом)

Участники будут получать ремибрутиниб по 100 мг b.i.d. в дни 1-7 для достижения условий равновесного состояния РК/PD с последующим введением плацебо (b.i.d.) в дни 8-28, а в день 15 им будут введены три вакцины. Лечение ремибрутинибом в дозе 100 мг b.i.d. будет возобновлено со дня 29 по день 42.

Группа С (плацебо)

Участники группы С будут получать плацебо (b.i.d.) в дни 1-42 и будут вакцинированы 3 вакцинами в день 15 в условиях плацебо.

Ключевые критерии включения

Подписанное информированное согласие должно быть получено до участия в исследовании.

Здоровые или с незначительным ожирением, но в остальном здоровые участники мужского пола и женского пола, не способные к деторождению, возрастом от 18 до 55 лет (включительно).

Участники должны иметь хорошее здоровье, определяемое анамнезом, физикальным обследованием, показателями жизненно важных функций, ECG и лабораторными тестами во время скринингового визита и визита исходного уровня, как указано.

При скрининге и определении исходного уровня оценку показателей жизненно важных функций (систолического и диастолического кровяного давления и частоты

сердечных сокращений) будут осуществлять в положении сидя и снова (если того требует график проведения оценок) в положении стоя. Показатели жизненно важных функций в положении сидя (после 3 минут в положении сидя) должны находиться в пределах следующих диапазонов:

тимпанальная температура тела от 35,0 до 37,5°C;

систолическое кровяное давление (SBP) от 90 до 139 мм рт. ст. (включительно);

диастолическое кровяное давление (DBP) от 50 до 89 мм рт. ст. (включительно);

частота сердечных сокращений от 45 до 90 уд./мин (включительно).

Для участия в исследовании участники должны весить по меньшей мере 50 кг и должны иметь индекс массы тела (BMI) в пределах диапазона от 18 до 34,9 кг/м².

Участники должны выразить согласие на пребывание в клиническом центре как требует протокол и соблюдать требования/инструкции, изложенные в ICF.

Способность читать, говорить и понимать местный язык, понимать и выполнять требования исследования.

Ключевые критерии исключения

1. Применение других экспериментальных лекарственных средств в пределах 5 периодов полувыведения или 30 дней до первого введения дозы, в зависимости от того, что дольше.

2. Имеющиеся в настоящее время или ранее в медицинском анамнезе клинически значимые аномалии ECG или наличие в семейном анамнезе (у бабушек и дедушек, родителей, а также братьев и сестер) синдрома удлиненного интервала QT или других аномалий сердечной проводимости, наличие в анамнезе дополнительных факторов риска развития двунаправленной желудочковой тахикардии (TdP) (например, сердечной недостаточности, гипокалиемии) и/или известные из анамнеза или имеющиеся в настоящее время клинически значимые варианты аритмии. Аномалия ECG, определяемая как PR > 220 мс, комплекс QRS > 120 мс, для мужчин и женщин QTcF > 450 мс или любые другие морфологические изменения, отличные от ранней реполяризации, неспецифических изменений S-T или зубца T.

3. Наличие в анамнезе или присутствие в настоящее время злокачественного образования в какой-либо системе органов (отличного от локализованной базальноклеточной карциномы кожи или рака шейки матки *in situ*), подвергавшегося или не подвергавшегося лечению в пределах последних 5 лет, независимо от того, имеются ли признаки местного рецидива или метастазирования.

4. Наличие в анамнезе или присутствие в настоящее время любого клинически значимого заболевания из любого основного системно-органного класса, включая (без ограничения) сердечно-сосудистые, легочные, метаболические, печеночные, почечные, гематологические, эндокринные, неврологические или психиатрические заболевания, которые не были устранены в пределах двух недель до первоначального введения доз.

5. Гиперчувствительность к ремибрутинибу или лекарственным средствам из того же класса соединений или его вспомогательным веществам.

6. Любое противопоказание к применению вакцины Pneumovax 23, вакцины против гриппа или вакцины с КЛН, включая любую острую инфекцию, лихорадку, или реакции гиперчувствительности, или известную гиперчувствительность к любому соответствующему компоненту вакцин, которые будут вводиться в этом исследовании (например, куриному яйцу или морепродуктам/КЛН).

7. Наличие в анамнезе вакцинации вакциной против сезонного гриппа 2022-2023 гг. или известный клинический диагноз инфекции гриппа во время сезона гриппа 2022-2023 гг. до включения в исследование.

8. Наличие в анамнезе предшествующего воздействия КЛН или иммунизации им.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Ингибитор ВТК, например, необратимый ингибитор ВТК, например, LOU064 или его фармацевтически приемлемая соль, для применения в лечении или предупреждении обусловленной IgE аллергической реакции на один или несколько аллергенов, например, аллергической реакции на пищевой продукт, лекарственное средство или яд, например, в лечении или предупреждении анафилактической реакции.

2. LOU064 или его фармацевтически приемлемая соль для применения по п. 1, где один или несколько аллергенов предусматривают или представляют собой пищевой аллерген.

3. LOU064 или его фармацевтически приемлемая соль для применения по п. 2, где пищевой аллерген выбран из арахиса, лесного ореха, молока, пшеницы, яйца, сои, кунжута, рыбы и морепродуктов, в частности арахиса.

4. LOU064 или его фармацевтически приемлемая соль для применения по пп. 1, 2 или п. 3, где LOU064 вводится в дозе от приблизительно 20 мг до приблизительно 200 мг раз в день.

5. LOU064 или его фармацевтически приемлемая соль для применения по п. 4, где LOU064 вводится в дозе от приблизительно 10 мг два раза в день до приблизительно 100 мг два раза в день.

6. LOU064 или его фармацевтически приемлемая соль для применения по п. 5, где LOU064 вводится в дозе, составляющей приблизительно 10 мг два раза в день.

7. LOU064 или его фармацевтически приемлемая соль для применения по п. 5, где LOU064 вводится в дозе, составляющей приблизительно 25 мг два раза в день.

8. LOU064 или его фармацевтически приемлемая соль для применения по п. 5, где LOU064 вводится в дозе, составляющей приблизительно 100 мг два раза в день.

9. LOU064 или его фармацевтически приемлемая соль для применения по любому из пп. 1-8, где LOU064 вводится в течение короткого периода времени, например, менее 6 месяцев, предпочтительно менее 3 месяцев или менее 1 месяца.

10. LOU064 или его фармацевтически приемлемая соль для применения по п. 9, где LOU064 вводится на протяжении не более 18 недель, например, на протяжении 4, 10, 12, 16 или 18 недель.

11. LOU064 или его фармацевтически приемлемая соль для применения по любому из пп. 1-8, где LOU064 вводится в течение длительного периода времени, например, более 6 месяцев, предпочтительно один год или более года.

12. LOU064 или его фармацевтически приемлемая соль для применения по п. 10 или п. 11, где LOU064 вводится в качестве монотерапии.

13. LOU064 или его фармацевтически приемлемая соль для применения по любому из пп. 1-12, где LOU064 не вводится одновременно с сильным ингибитором CYP3A, например, сильным ингибитором CYP3A4.

14. LOU064 или его фармацевтически приемлемая соль для применения по любому из пп. 1-11 и п. 13, где LOU064 вводится совместно с терапевтическим средством.

15. LOU064 или его фармацевтически приемлемая соль для применения по п. 14, где LOU064 вводится совместно с кортикостероидом и/или иммуносупрессором (например, ингаляционным кортикостероидом), антагонистом лейкотриеновых рецепторов (LTRA), бета-агонистом короткого действия (SABA) или бета-агонистом длительного действия (LABA).

16. Ингибитор ВТК, например, LOU064 или его фармацевтически приемлемая соль, для применения по любому из пп. 1-11 и п. 13, где LOU064 вводится совместно с иммунотерапией для перорального применения (OIT), иммунотерапией для сублингвального применения (SLIT), иммунотерапией для кожного применения (EPIT), предпочтительно OIT.

17. Ингибитор ВТК, например, LOU064 или его фармацевтически приемлемая соль, для применения по п. 16, где LOU064 является вспомогательным средством к иммунотерапии для перорального применения (OIT), иммунотерапии для сублингвального применения (SLIT), иммунотерапии для кожного применения (EPIT), предпочтительно OIT.

18. Ингибитор ВТК, например, LOU064 или его фармацевтически приемлемая соль, для применения по п. 16 или п. 17, где иммунотерапия для перорального применения представляет собой белок арахиса (например, PalforziaTM).

19. Ингибитор ВТК, например, LOU064 или его фармацевтически приемлемая соль, для применения по любому из пп. 16-18, где LOU064 вводится, начиная за по меньшей мере 2 дня (например, по меньшей мере 2-14 дней) до введения иммунотерапии для перорального применения.

20. Ингибитор ВТК, например, LOU064 или его фармацевтически приемлемая соль, для применения по п. 19, где ингибитор ВТК, например, LOU064, вводится на протяжении фазы повышения дозы иммунотерапевтического лечения.

21. Ингибитор ВТК, например, LOU064 или его фармацевтически приемлемая соль, для применения по любому из пп. 1-20, где способ представляет собой предупреждение обусловленной IgE аллергической реакции.

22. Ингибитор ВТК, например, LOU064 или его фармацевтически приемлемая соль, для применения по любому из пп. 1-21 для предупреждения анафилаксии после случайного воздействия любых аллергенов (например, пищевого аллергена).

23. LOU064 или его фармацевтически приемлемая соль для применения по п. 21 или п. 22, где LOU064 обеспечивает достижение максимального предупреждения после минимум 2 дней (например, после 2-14 дней, предпочтительно после 2-7 дней) лечения.

24. LOU064 или его фармацевтически приемлемая соль для применения по любому из пп. 1-23, где пациент выбирается в соответствии с одним или несколькими из следующих критериев:

(е) пациенты мужского и женского пола возрастом 6 лет или старше (например, возрастом 6-11 лет, возрастом 12-17 лет или возрастом 18-55 лет);

(f) наличие в анамнезе документально подтвержденной аллергии на пищевые продукты, включая без ограничения на арахис, лесные орехи, пшеницу, яйцо, молоко, сою, рыбу и морепродукты;

(g) положительный результат теста на аллергенспецифический IgE (например, sIgE к арахису составляет 6 кЕА/л или больше при скрининге) и

(h) положительный результат кожного прик-теста в отношении аллергена, на который у пациента имеется аллергия (например, определяемый как наличие волдыря с усредненным диаметром (по наиболее длинному диаметру и ортогональному диаметру в средней точке), составляющим 4 мм или больше по сравнению с отрицательным контролем).

25. LOU064 или его фармацевтически приемлемая соль для применения по любому из пп. 1-24, где пациент является взрослым пациентом (возрастом 18 лет и старше) или подростком (возрастом 12-17 лет).

26. LOU064 или его фармацевтически приемлемая соль для применения по любому из пп. 1-24, где пациент является ребенком возрастом 2-11 лет, например, возрастом 2-5 лет или возрастом 6-11 лет.

27. LOU064 или его фармацевтически приемлемая соль для применения по любому из пп. 1-26, где применимо по меньшей мере одно из следующего:

d. у по меньшей мере 90% подвергавшихся лечению пациентов не проявляется аллергическая реакция после пищевой провокационной пробы с помощью 600 мг белка арахиса;

e. у по меньшей мере 90% подвергавшихся лечению пациентов не проявляется аллергическая реакция после пищевой провокационной пробы с помощью 1000 мг белка арахиса;

f. у по меньшей мере 80% подвергавшихся лечению пациентов не проявляется аллергическая реакция после пищевой провокационной пробы с помощью 3000 мг белка арахиса;

после не более чем 4 недель лечения с помощью LOU064 (например, после 1 недели, или после 2 недель, или после 3 недель, или после 4 недель).

28. LOU064 или его фармацевтически приемлемая соль для применения по любому из пп. 1-27, где у пациента достигается снижение общего балла домена FAQLQ на 0,45-0,5 по сравнению с исходным уровнем.

29. LOU064 или его фармацевтически приемлемая соль для применения по любому из пп. 1-28, где у пациента достигается снижение общего балла домена FAIM по сравнению с исходным уровнем.

30. LOU064 или его фармацевтически приемлемая соль для применения по любому из пп. 1-29, где при двойной слепой плацебо-контролируемой пищевой провокационной пробе с помощью 600 мг аллергена (например, аллергена арахиса) наблюдаемая разница в коэффициенте ответивших на лечение пациентов между подвергавшимися лечению и не подвергавшимися лечению пациентами превышает 35%, при этом коэффициент

ответивших на лечение пациентов определяется как не более чем легкий ответ на пероральную пищевую провокационную пробу в дозе 600 мг.

31. LOU064 или его фармацевтически приемлемая соль для применения по любому из пп. 1-30, где к неделе 12 или к неделе 24 лечения уровни аланинаминотрансферазы (ALT), аспартатаминотрансферазы (AST) и липазы не изменяются на более чем 10% по сравнению с исходным уровнем в начале терапии.

32. LOU064 или его фармацевтически приемлемая соль для применения по любому из пп. 1-31, где LOU064 вводится в форме подходящего фармацевтического состава для перорального применения, содержащего частицы LOU064 нанометрового размера.

33. LOU064 или его фармацевтически приемлемая соль для применения по любому из пп. 1-32, где LOU064 вводится в форме подходящего фармацевтического состава для перорального применения, содержащего частицы LOU064 нанометрового размера, характеризующиеся средним размером частиц, измеренным с помощью PCS, составляющим от приблизительно 50 нм до приблизительно 750 нм.

34. LOU064 или его фармацевтически приемлемая соль для применения по любому из пп. 1-33, где LOU064 вводится в форме подходящего фармацевтического состава для перорального применения, содержащего LOU064 и связующее вещество при весовом соотношении, составляющем приблизительно 2:1.

35. LOU064 для применения по любому из пп. 1-34, где LOU064 вводится в форме подходящего фармацевтического состава для перорального применения, содержащего LOU064, связующее вещество и поверхностно-активное вещество при весовом соотношении, составляющем приблизительно 2:1:0,08.

36. LOU064 для применения по любому из пп. 1-33, где LOU064 вводится в форме подходящего фармацевтического состава для перорального применения, содержащего LOU064 и связующее вещество при весовом соотношении, составляющем приблизительно 1:1.

37. LOU064 для применения по любому из пп. 1-34 и п. 36, где LOU064 вводится в форме подходящего фармацевтического состава для перорального применения, содержащего LOU064, связующее вещество и поверхностно-активное вещество при весовом соотношении, составляющем приблизительно 1:1:0,05.

38. LOU064 для применения по любому из пп. 1-37, где LOU064 вводится в форме подходящего фармацевтического состава для перорального применения, содержащего LOU064, сополимер поливинилпирролидона и винилацетата в качестве связующего вещества и лаурилсульфат натрия в качестве поверхностно-активного вещества.

39. LOU064 или его фармацевтически приемлемая соль для применения по любому из пп. 1-38, где LOU064 представляет собой кристаллическую форму безводного свободного основания, характеризующуюся порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей один или несколько типичных пиков по показателю 2θ , выбранных из группы, состоящей из значения 2θ , составляющего $7,8 \pm 0,2$, значения 2θ , составляющего $9,2 \pm 0,2$, значения 2θ , составляющего $12,0 \pm 0,2$, значения 2θ ,

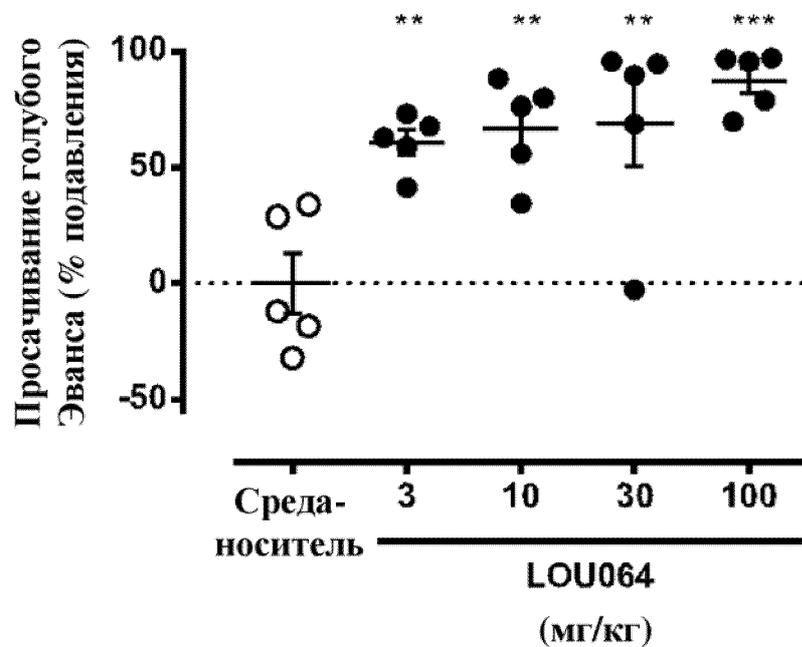
составляющего $13,6 \pm 0,2$, значения 2θ , составляющего $15,6 \pm 0,2$, значения 2θ ,
составляющего $16,0 \pm 0,2$, значения 2θ , составляющего $17,8 \pm 0,2$, значения 2θ ,
составляющего $18,3 \pm 0,2$, значения 2θ , составляющего $18,7 \pm 0,2$, значения 2θ ,
составляющего $19,2 \pm 0,2$, значения 2θ , составляющего $19,9 \pm 0,2$, значения 2θ ,
составляющего $22,1 \pm 0,2$, значения 2θ , составляющего $23,4 \pm 0,2$, значения 2θ ,
составляющего $23,9 \pm 0,2$, значения 2θ , составляющего $24,8 \pm 0,2$, значения 2θ ,
составляющего $25,2 \pm 0,2$, значения 2θ , составляющего $25,5 \pm 0,2$, значения 2θ ,
составляющего $27,2 \pm 0,2$, и значения 2θ , составляющего $29,6 \pm 0,2$, измеренной при
температуре, составляющей приблизительно 25°C , и длине волны рентгеновского
излучения λ , составляющей $1,5405 \text{ \AA}$.

40. LOU064 или его фармацевтически приемлемая соль для изготовления
лекарственного препарата для применения в лечении или предупреждении обусловленной
IgE аллергической реакции, где LOU064 предпочтительно вводится в дозе, составляющей
от приблизительно 10 мг два раза в день до приблизительно 100 мг два раза в день.

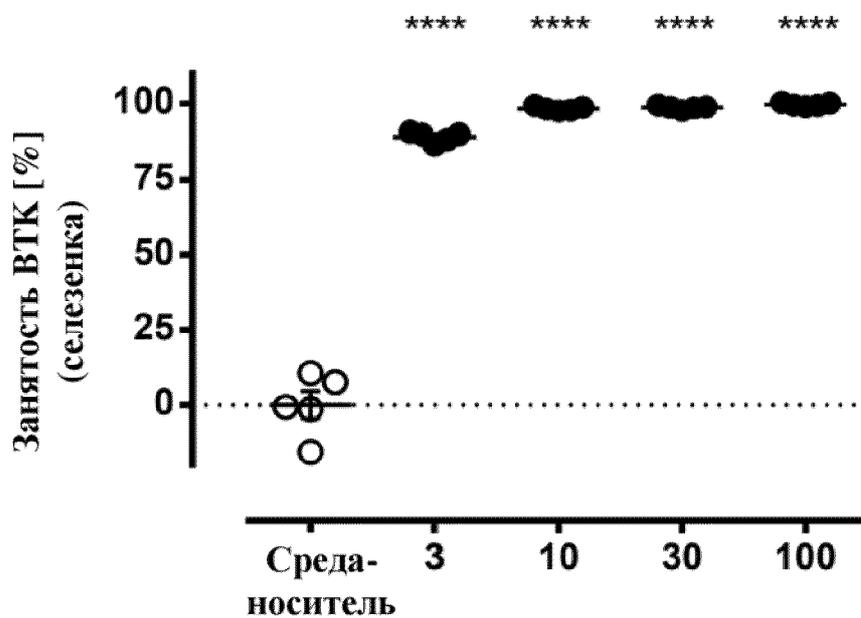
41. Применение LOU064 или его фармацевтически приемлемой соли для лечения
или предупреждения обусловленной IgE аллергической реакции, где LOU064
предпочтительно вводится в дозе, составляющей от приблизительно 10 мг два раза в день
до приблизительно 100 мг два раза в день.

По доверенности

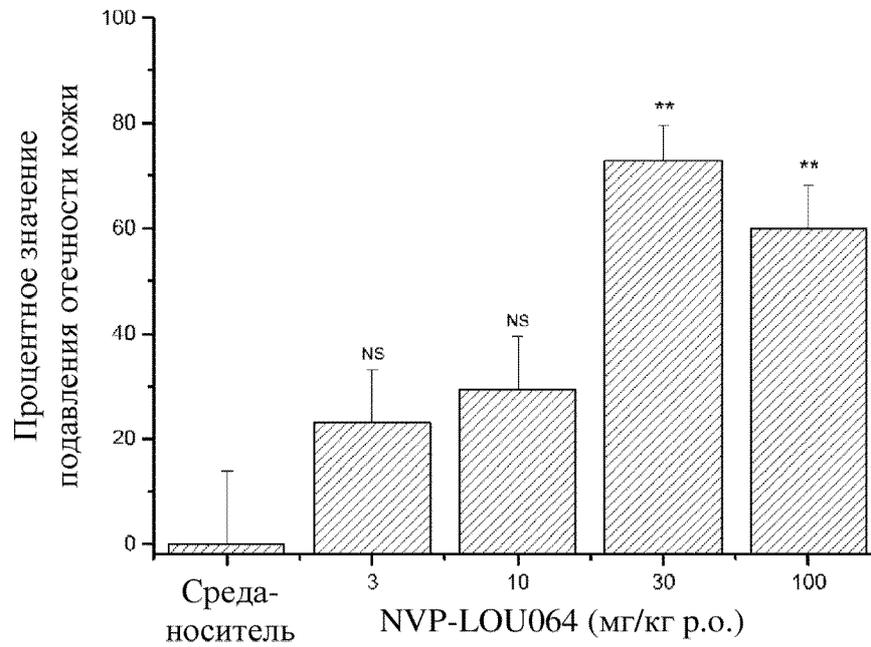
ФИГУРА 1



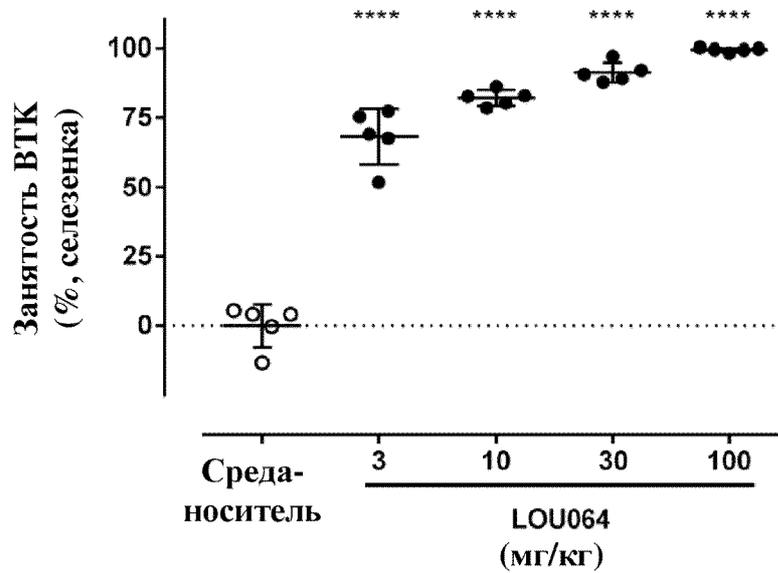
ФИГУРА 2



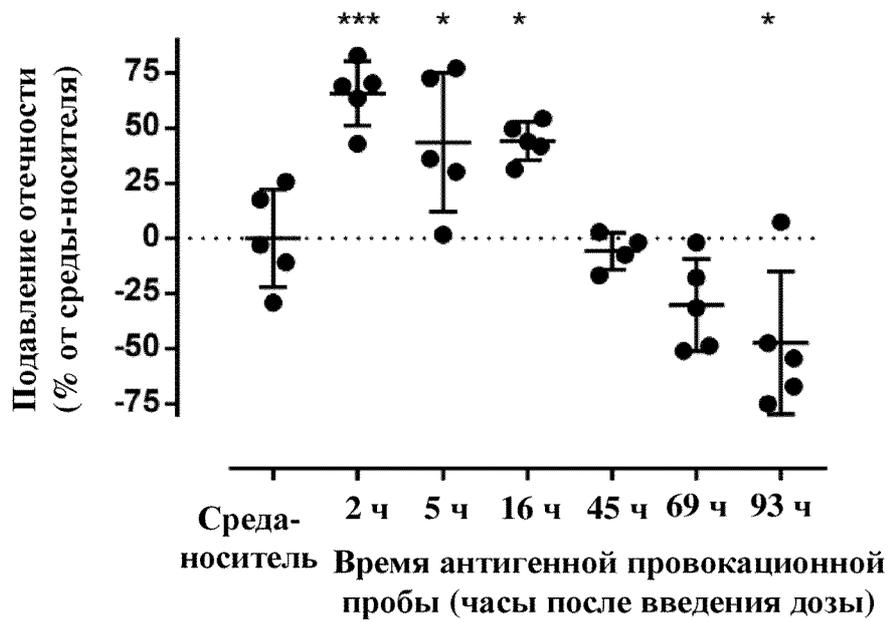
ФИГУРА 3



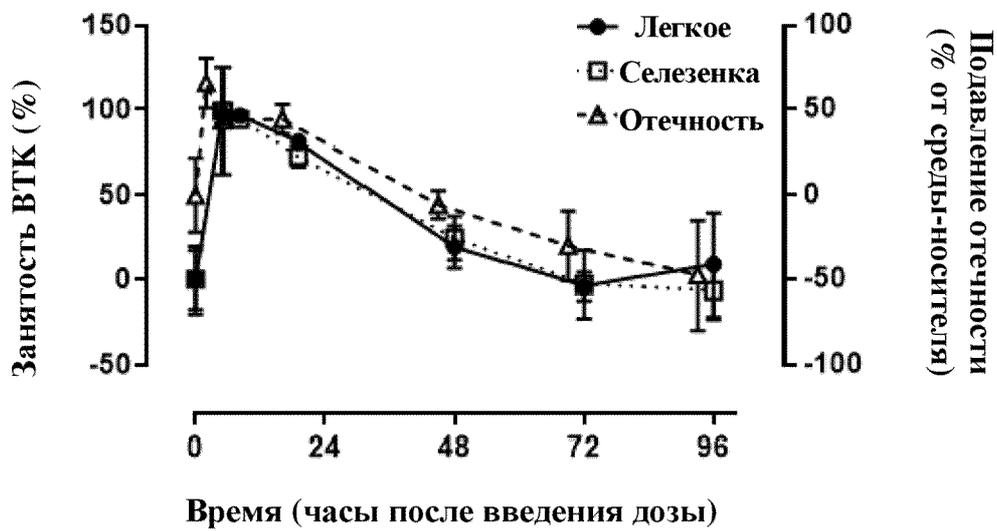
ФИГУРА 4



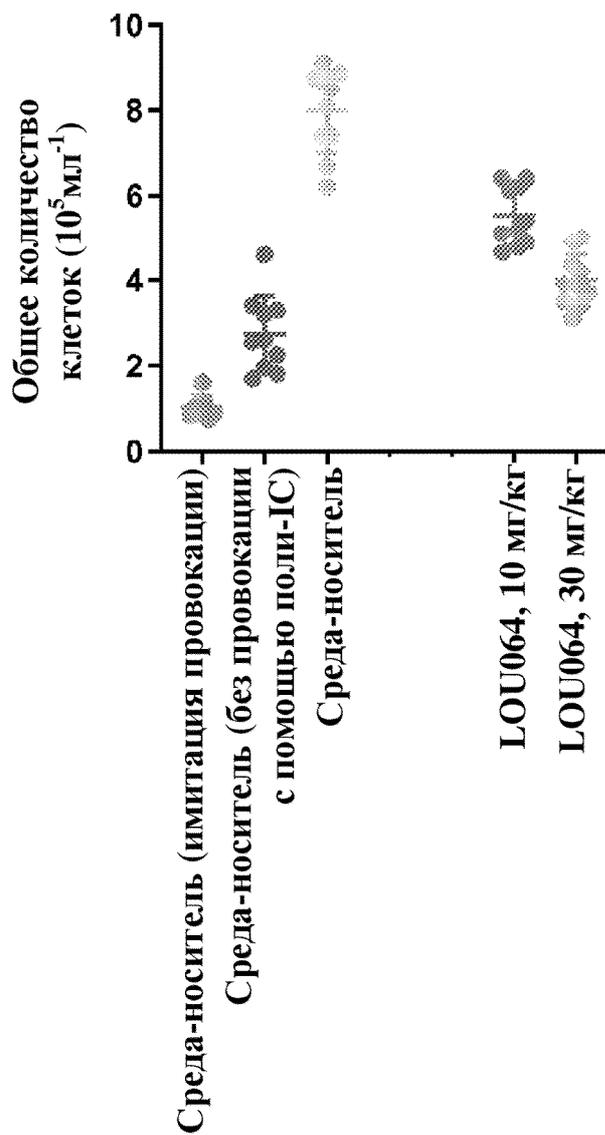
ФИГУРА 5



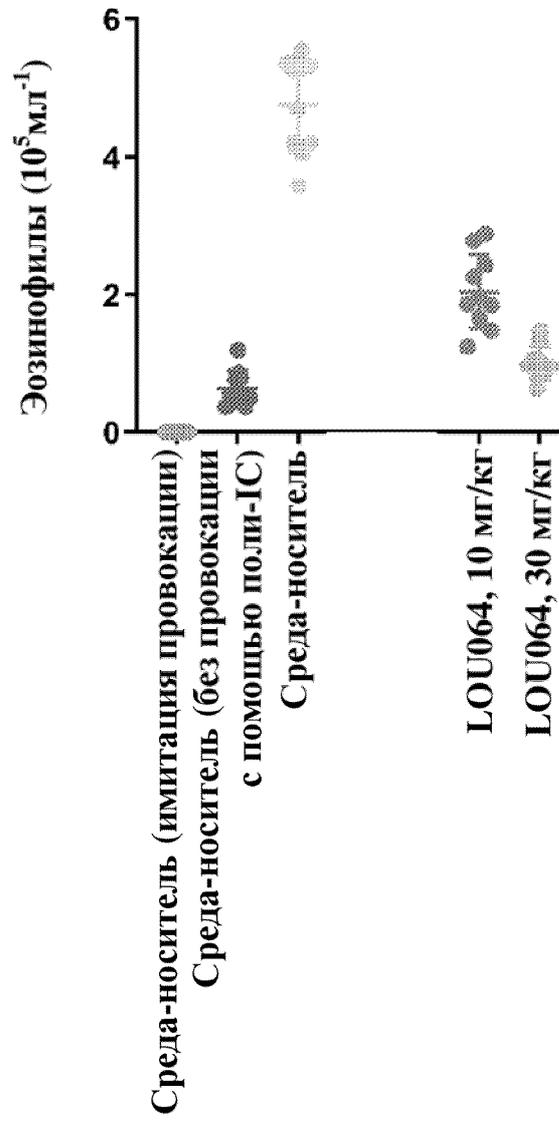
ФИГУРА 6



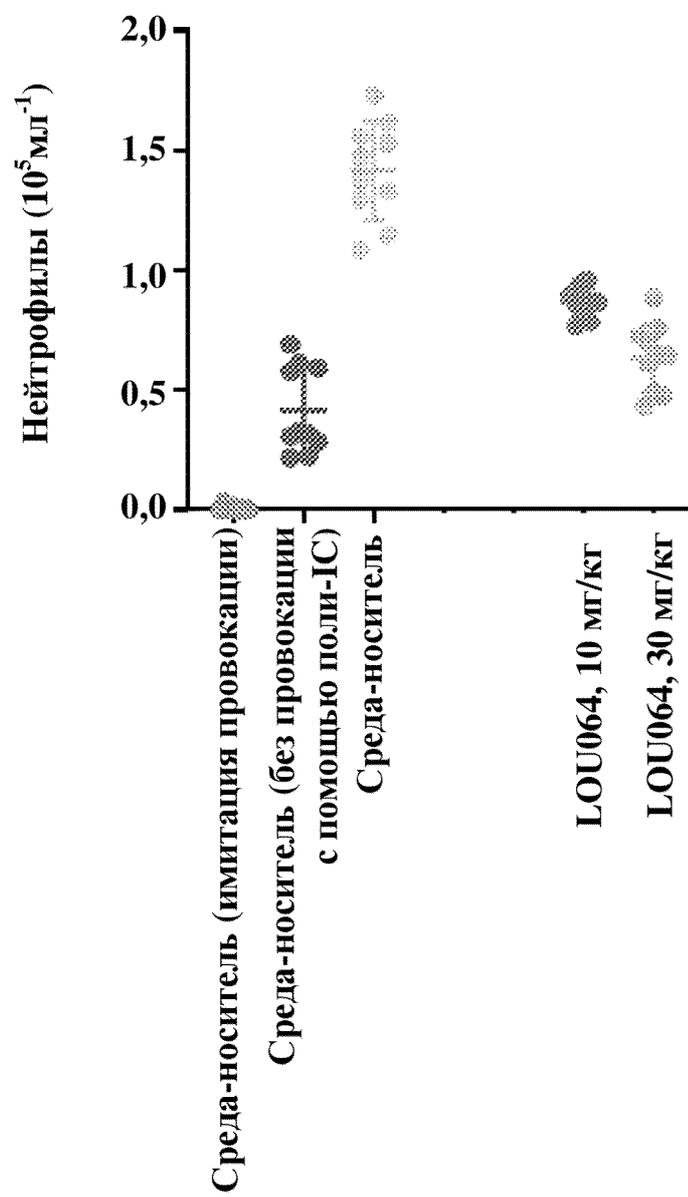
ФИГУРА 7



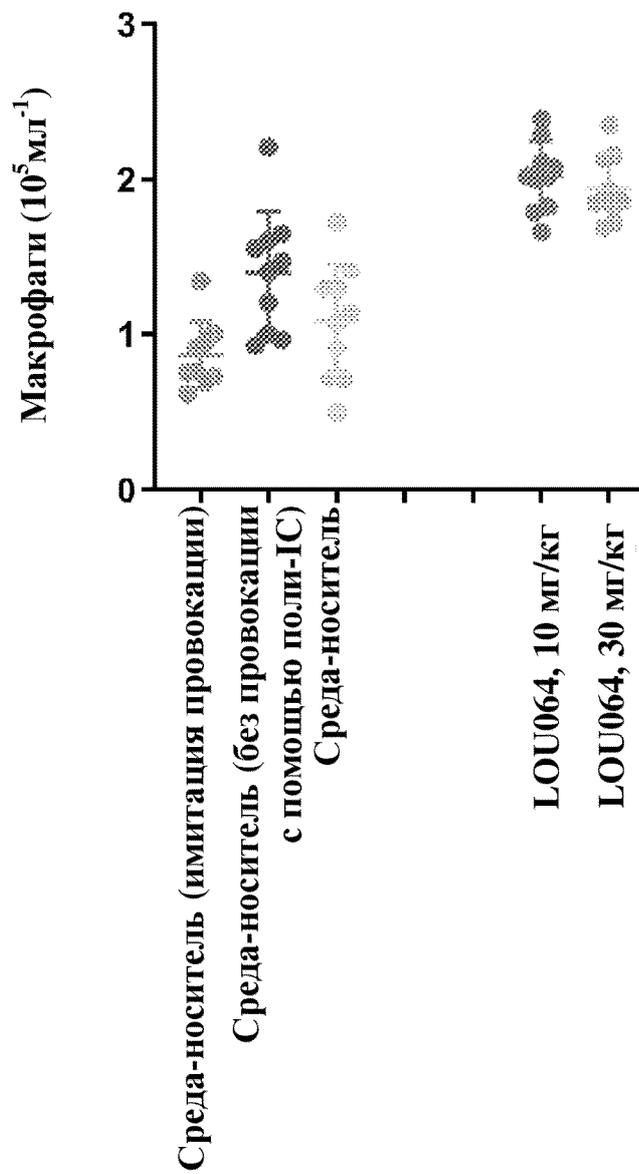
ФИГУРА 8



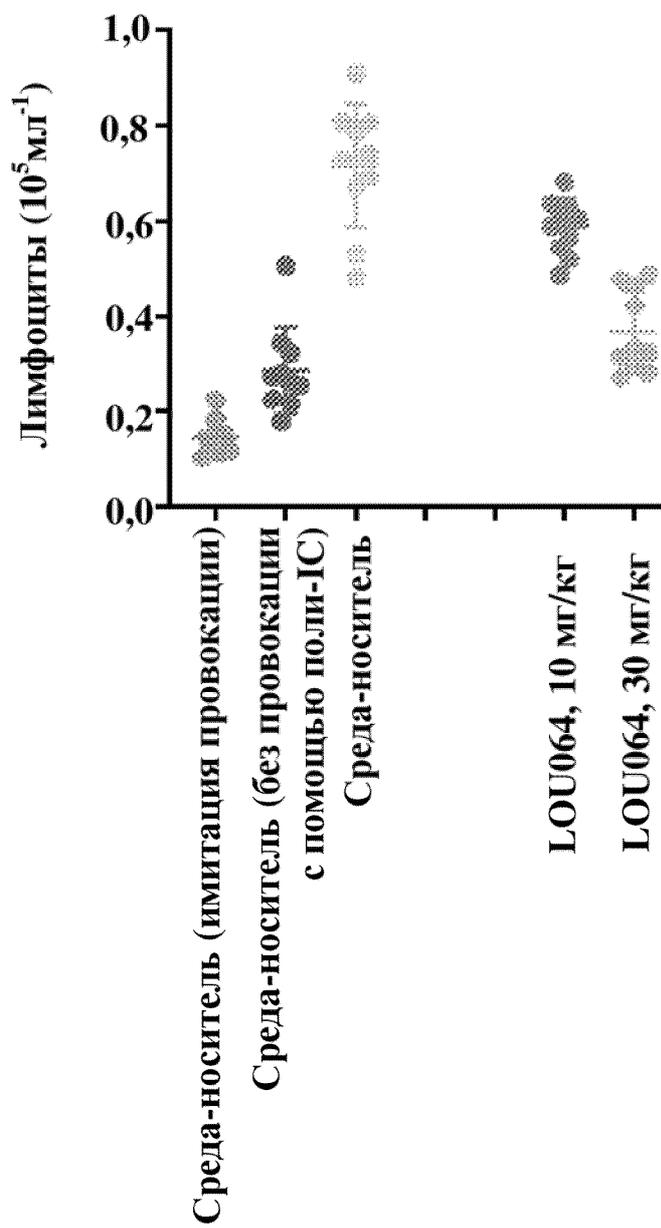
ФИГУРА 9



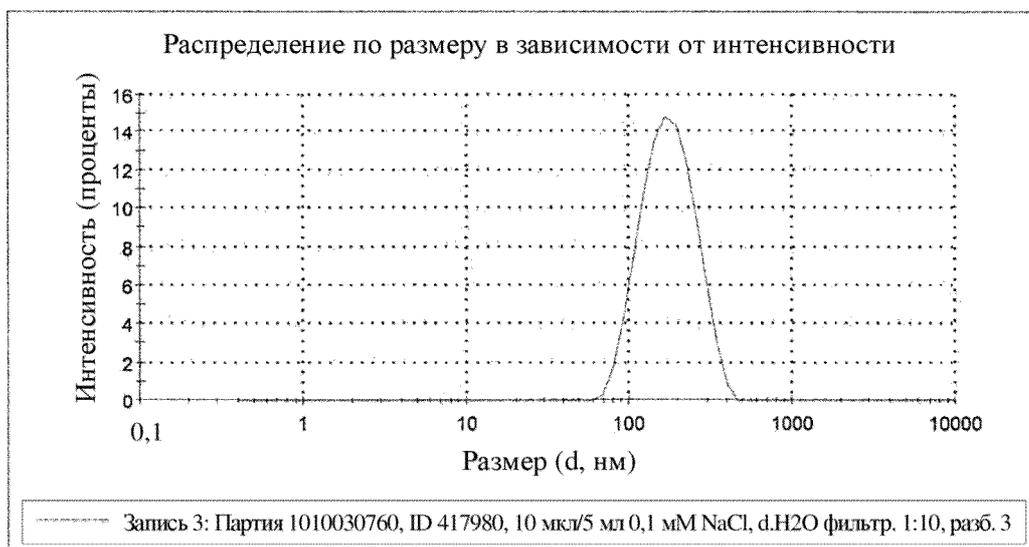
ФИГУРА 10



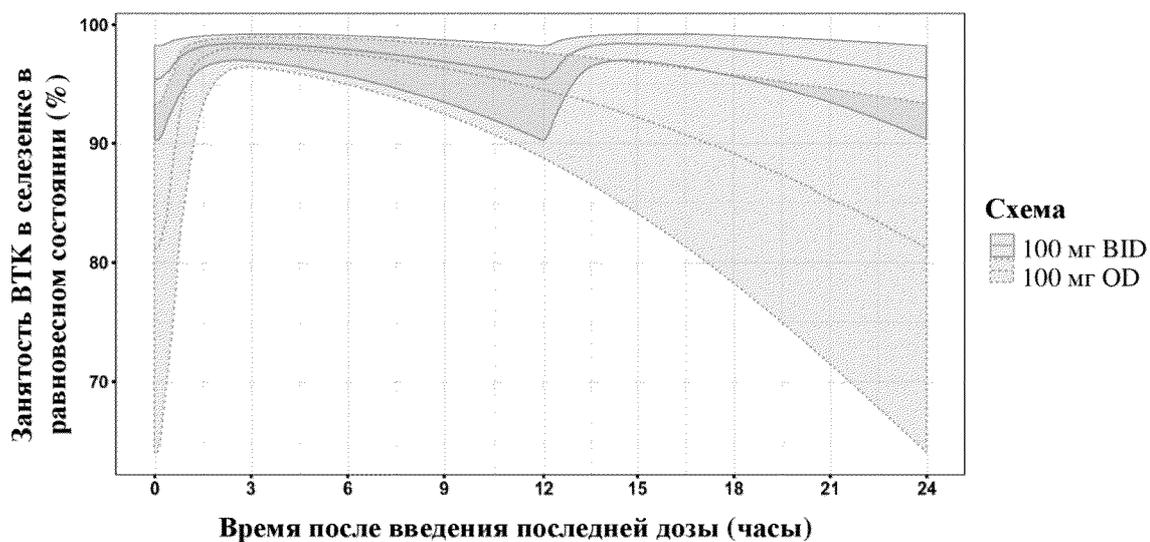
ФИГУРА 11



ФИГУРА 12



ФИГУРА 13



Заштрихованная область представляет 50% предсказательный интервал. Линия в пределах каждой заштрихованной области представляет соответствующую медиану

ФИГУРА 14

