

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202491774** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки  
**2024.09.23**

(22) Дата подачи заявки  
**2023.01.09**

(51) Int. Cl. *A61K 31/5377* (2006.01)  
*A61K 45/06* (2006.01)  
*A61P 1/00* (2006.01)  
*A61P 27/02* (2006.01)  
*A61P 37/00* (2006.01)

---

(54) **TLR7/8-АНТАГОНИСТ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ СИНДРОМА ШЕГРЕНА ИЛИ СМЕШАННОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНЫХ ТКАНЕЙ**

---

(31) **63/298,478**

(32) **2022.01.11**

(33) **US**

(86) **PCT/IB2023/050164**

(87) **WO 2023/135505 2023.07.20**

(71) Заявитель:  
**НОВАРТИС АГ (CH)**

(72) Изобретатель:

**Файфель Роланд, Юнт Тобиас, Хотин  
Стюарт, Аврамеас Александр, Шиша  
Тамаш Давид (CH)**

(74) Представитель:

**Медведев В.Н. (RU)**

---

(57) Настоящее изобретение относится к способам лечения синдрома Шегрена или смешанного заболевания соединительных тканей с применением соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. Также в данном документе раскрыто соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль для лечения пациентов с синдромом Шегрена или смешанным заболеванием соединительных тканей, а также лекарственные препараты, схемы введения доз, фармацевтические составы, лекарственные формы и наборы для применения согласно раскрытым применениям и способам.

**A1**

**202491774**

**202491774**

**A1**

## ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-581402EA/023

### **TLR7/8-АНТАГОНИСТ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ СИНДРОМА ШЕГРЕНА ИЛИ СМЕШАННОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНЫХ ТКАНЕЙ ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ**

Настоящее изобретение относится к способам лечения синдрома Шегрена (СШ) или смешанного заболевания соединительных тканей (СЗСТ) с применением антагониста TLR7 и TLR8.

#### **ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

Синдром Шегрена (СШ) представляет собой системное аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся лимфоидной инфильтрацией и прогрессирующим разрушением экзокринных желез (P. Brito-Zerón и др., (2016г.) *Treating the Underlying Pathophysiology of Primary Sjögren Syndrome: Recent Advances and Future Prospects. Drugs*, стр. 1601-1623). Хотя заболевание в первую очередь поражает слезные и слюнные железы, воспалительный процесс может иметь место в любом органе, примерно у 15% пациентов наблюдаются тяжелые внегландулярные проявления (C. Baldini и др. (2014г.) *Primary Sjögren's syndrome as a multi-organ disease: impact of the serological profile on the clinical presentation of the disease in a large cohort of Italian patients. Rheumatology (Oxford)*, стр. 839-44). Клиническая картина чаще всего характеризуется в первую очередь экзокринопатией слюнных и слезных желез, проявляющейся сухостью во рту и глазах. Механизм, лежащий в основе развития СШ, заключается в разрушении эпителия экзокринных желез вследствие действия аутореактивных В-клеток и Т-клеток. (P. Brito-Zerón и др., (2016г.) *Treating the Underlying Pathophysiology of Primary Sjögren Syndrome: Recent Advances and Future Prospects. Drugs*, стр. 1601-1623). Высокая распространенность аутоантител, особенно антител к Ro/SSA, даже на очень ранней стадии течения заболевания свидетельствует о том, что аутореактивные В-клетки участвуют в патологическом механизме СШ (G. Nocturne и др., (2018г.) *B cells in the pathogenesis of primary Sjögren syndrome. Nat Rev Rheumatol*, стр. 133-145). Синдром Шегрена также связан с повышенным риском злокачественных новообразований, с 10-кратным повышением риска развития В-клеточных лимфом в течении жизни у пациентов с СШ (Baldini и др. 2014г.). СШ наблюдается у 0,3-1 человека на 1000 населения, и его распространенность уступает только ревматоидному артриту среди системных аутоиммунных заболеваний. Заболевание поражает главным образом женщин с соотношением женщин и мужчин 9:1 и может возникнуть в любом возрасте (B. Qin, J. Wang, Z. Yang и др. (2015г.) *Epidemiology of primary Sjögren's syndrome: a systematic review and meta-analysis. Ann. Rheum. Dis.* стр. 1983-9). СШ оказывает серьезное влияние на качество жизни и продуктивность, часто вызванное нетрудоспособностью вследствие утомляемости, связанной с болезнью (X. Mariette и др.(2018г.) *Primary Sjögren's Syndrome. N. Engl. J. Med.*, стр. 931-939).

Смешанное заболевание соединительных тканей (СЗСТ) было впервые описано в

1972 году как синдром заболевания с перекрывающимися признаками других системных аутоиммунных заболеваний, связанных с антителами к РНКаза-чувствительному экстрагируемому ядерному (нуклеарному) антигену (ENA) (Sharp и др. (1972г.) Mixed connective tissue disease-an apparently distinct rheumatic disease syndrome associated with a specific antibody to an extractable nuclear antigen (ENA). The American journal of medicine, 52(2), стр.148-159). Пациенты с СЗСТ часто имеют симптомы, характерные для СШ; а именно, сообщается, что 42% пациентов с СЗСТ имеют признаки сухости (Ramos-Casals и др. (2007г.) The overlap of Sjögren's syndrome with other systemic autoimmune diseases. Seminars in arthritis and rheumatism, 36(4), стр. 246-255). Клинические проявления включают высокую частоту синдрома Рейно, опухшие кисти рук, склеродактилию, артрит, полимиозит и интерстициальные заболевания легких (Venables, (2006г.) Mixed connective tissue disease. Lupus, 15(3), стр.132-137). Соотношение между женщинами и мужчинами составляет примерно 3:1, а средний возраст при диагностике СЗСТ у взрослых составляет от 35 до 40 лет. СЗСТ встречается редко с частотой вновь выявленных заболеваний среди населения менее 4 на 100000 взрослых (Gunnarsson и др., (2011г.) The prevalence and incidence of mixed connective tissue disease: a national multicentre survey of Norwegian patients. Annals of the rheumatic diseases, 70(6), стр.1047-1051). В настоящее время лечения для СШ или СЗСТ нет.

Толл-подобные рецепторы (ТПР или TLR) являются частью врожденной иммунной системы и распознают консервативные микробные структуры. TLR7 и TLR8 экспрессируются внутриклеточно в эндосомах и оба распознают обогащенную гуанозин-уридином (GU) однонитевую РНК (онРНК или оцРНК) (Heil и др., (2004) Species-specific recognition of single-stranded RNA via toll-like receptor 7 and 8. Science. 303(5663), стр. 1526-1529). При нескольких аутоиммунных заболеваниях, включая СШ и СЗСТ, TLR7/8 активируются собственными РНК (self-RNA) после перемещения рибонуклеопротеидов (РНП) аутоантигенов, таких как Ro60, в эндосомы, в виде иммунных комплексов с аутоантителами (Bave и др., (2005г.) Activation of the type I interferon system in primary Sjögren's syndrome: a possible etiopathogenic mechanism. Arthritis and rheumatism, 52(4), стр. 1185-1195; Junt и др., (2015г.) Translating nucleic acid-sensing pathways into therapies. Nat Rev Immunol; 15:529-544). Наличие аутоантител против другого рибонуклеопротеида (РНП) - U1-РНП - является диагностическим критерием для СЗСТ (Tani и др., (2014г.) The diagnosis and classification of mixed connective tissue disease. J Autoimmun. 48-49:46-9) и иммунные комплексы аутоантител с U1-РНП приводят к активации TLR7 (Savarese и др. (2006г.) U1 small nuclear ribonucleoprotein immune complexes induce type I interferon in plasmacytoid dendritic cells through TLR7. Blood, 107 (8), стр. 3229-3234), а также, вероятно, и TLR8.

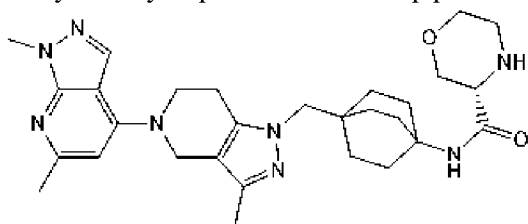
(S)-N-(4-((5-(1,6-диметил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-c]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2,2.2]октан-1-ил)морфолин-3-карбоксамид (WO 2018/047081) представляет собой пероральный биодоступный низкомолекулярный (LMW) антагонист человеческих TLR7 и TLR8 и предназначен для

лечения системных аутоиммунных заболеваний, таких как СШ или СЗСТ, при которых считается, что патология обусловлена чрезмерной активацией TLR7/8 через иммунные комплексы, содержащие РНП аутоантигена.

В настоящее время не существует адекватных методов лечения СШ или СЗСТ. В результате в медицине сохраняется высокая потребность в новых вариантах лечения пациентов с СШ и СЗСТ.

### СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Изобретение предоставляет способ лечения синдрома Шегрена или смешанного заболевания соединительных тканей у субъекта, нуждающегося в этом, который включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I):



Формула (I)

Соединение формулы (I) также известно как (*S*)-*N*-(4-((5-(1,6-диметил-1H-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2,2,2]октан-1-ил)морфолин-3-карбоксамид. Дозируемое количество в данном документе приведено в пересчете на безводное свободное основание соединения формулы (I).

### Синдром Шегрена

Вариант осуществления 1А: Способ лечения синдрома Шегрена у нуждающегося в лечении субъекта, включающий введение, например, пероральное, субъекту соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в дозе от примерно 25 мг до примерно 400 мг, например, от примерно 50 мг до примерно 300 мг, например, от примерно 100 мг до примерно 200 мг, два раза в сутки, например, примерно каждые 12 часов.

Вариант осуществления 2А: Способ лечения синдрома Шегрена у нуждающегося в лечении субъекта, включающий введение, например, перорально, субъекту соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в дозе примерно 25 мг, примерно 50 мг, примерно 75 мг, примерно 100 мг, примерно 150 мг, примерно 200 мг, примерно 250 мг, примерно 300 мг или примерно 400 мг, два раза в сутки, например, примерно каждые 12 часов.

Вариант осуществления 3А: Способ лечения синдрома Шегрена у нуждающегося в лечении субъекта, включающий введение, например, пероральное, субъекту соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в дозе от примерно 100 мг до примерно 200 мг, два раза в сутки, например, примерно каждые 12 часов.

Вариант осуществления 4А: Способ лечения синдрома Шегрена у нуждающегося в лечении субъекта, включающий введение, например, пероральное, субъекту соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в дозе примерно 250 мг, два раза

в сутки, например, примерно каждые 12 часов.

Вариант осуществления 5А: Способ лечения синдрома Шегрена у нуждающегося в лечении субъекта, включающий введение, например, пероральное, субъекту соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в дозе примерно 200 мг, два раза в сутки, например, примерно каждые 12 часов.

Вариант осуществления 6А: Способ лечения синдрома Шегрена у нуждающегося в лечении субъекта, включающий введение, например, пероральное, субъекту соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в дозе примерно 100 мг, два раза в сутки, например, примерно каждые 12 часов.

Вариант осуществления 7А: Способ лечения синдрома Шегрена у нуждающегося в лечении субъекта, включающий введение, например, пероральное, субъекту соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в дозе примерно 75 мг, два раза в сутки, например, примерно каждые 12 часов.

Вариант осуществления 8А: Способ лечения синдрома Шегрена у нуждающегося в лечении субъекта, включающий введение, например, пероральное, субъекту соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в дозе примерно 50 мг, два раза в сутки, например, примерно каждые 12 часов.

Вариант осуществления 9А: Способ лечения синдрома Шегрена у нуждающегося в лечении субъекта, включающий введение, например, пероральное, субъекту соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в дозе примерно 25 мг, два раза в сутки, например, примерно каждые 12 часов.

Вариант осуществления 10А: Способ любого из вариантов осуществления 1А-9А, где у субъекта, например, у пациента, положительный результат, например, серопозитивный результат, на антитела к экстрагируемому ядерному (нуклеарному) антигену (ENA), например, на антитела к антигену А, связанному с синдромом Шегрена (антитела к Ro/SSA).

Вариант осуществления 11А: Способ любого из вариантов осуществления 1А-10А, где у субъекта легкая, или умеренная до тяжелой форма синдрома Шегрена.

Вариант осуществления 12А: Применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли при изготовлении лекарственного средства для лечения синдрома Шегрена у пациента, например, пациента, нуждающегося в таком лечении, где соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят согласно любому из вариантов осуществления 1А-11А.

Вариант осуществления 13А: Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении синдрома Шегрена, где соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят согласно любому из вариантов осуществления 1А-11А.

#### Смешанное заболевание соединительных тканей

Вариант осуществления 1В: Способ лечения смешанного заболевания соединительных тканей у субъекта, нуждающегося в лечении, включающий введение,

например, пероральное, субъекту соединения формулы (I), или его фармацевтически приемлемой соли в дозе от примерно 25 мг до примерно 400 мг, например, от примерно 50 мг до примерно 300 мг, например, от примерно 100 мг до примерно 200 мг, два раза в сутки, например, примерно каждые 12 часов.

Вариант осуществления 2В: Способ лечения смешанного заболевания соединительных тканей у субъекта, нуждающегося в таком лечении, включающий введение, например, пероральное, субъекту соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в дозе примерно 25 мг, примерно 50 мг, примерно 75 мг, примерно 100 мг, примерно 150 мг, примерно 200 мг, примерно 250 мг, примерно 300 мг или примерно 400 мг два раза в сутки, например, примерно каждые 12 часов.

Вариант осуществления 3В: Способ лечения смешанного заболевания соединительных тканей у нуждающегося в таком лечении субъекта, включающий введение, например, пероральное, субъекту соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в дозе от примерно 100 мг до примерно 200 мг два раза в сутки, например, примерно каждые 12 часов.

Вариант осуществления 4В: Способ лечения смешанного заболевания соединительных тканей у нуждающегося в таком лечении субъекта, включающий введение, например, пероральное, субъекту соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в дозе примерно 250 мг два раза в сутки, например, примерно каждые 12 часов.

Вариант осуществления 5В: Способ лечения смешанного заболевания соединительных тканей у нуждающегося в таком лечении субъекта, включающий введение, например, пероральное, субъекту соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в дозе примерно 200 мг два раза в сутки, например, примерно каждые 12 часов.

Вариант осуществления 6В: Способ лечения смешанного заболевания соединительных тканей у нуждающегося в таком лечении субъекта, включающий введение, например, пероральное, субъекту соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в дозе примерно 100 мг два раза в сутки, например, примерно каждые 12 часов.

Вариант осуществления 7В: Способ лечения смешанного заболевания соединительных тканей у нуждающегося в таком лечении субъекта, включающий введение, например, пероральное, субъекту соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в дозе примерно 75 мг два раза в сутки, например, примерно каждые 12 часов.

Вариант осуществления 8В: Способ лечения смешанного заболевания соединительных тканей у нуждающегося в таком лечении субъекта, включающий введение, например, пероральное, субъекту соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в дозе примерно 50 мг два раза в сутки, например, примерно каждые 12 часов.

Вариант осуществления 9В: Способ лечения смешанного заболевания соединительных тканей у нуждающегося в таком лечении субъекта, включающий введение, например, пероральное, субъекту соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в дозе примерно 25 мг два раза в сутки, например, примерно каждые 12 часов.

Вариант осуществления 10В: Способ любого из вариантов осуществления 1В-8В, где у субъекта, например, у пациента, положительный результат, например, серопозитивный результат, на антитела к ядерным (нуклеарным) рибонуклеопротеидам (РНП), например, на антитела к U1-РНП.

Вариант осуществления 11В: Применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в изготовлении лекарственного средства для лечения смешанного заболевания соединительных тканей у пациента, например, у пациента, нуждающегося в таком лечении, где соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят согласно любому из вариантов осуществления 1В-10В.

Вариант осуществления 12В: Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении смешанного заболевания соединительных тканей, где соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят согласно любому из вариантов осуществления 1В-10В.

#### **КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ФИГУР**

Фигура 1: Зависимость от времени концентрации соединения формулы (I) в плазме крови после однократных увеличивающихся от 3 мг до 1000 мг доз.

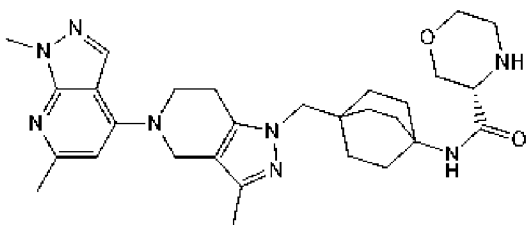
Фигура 2: Зависимость от времени концентрации соединения формулы (I) в плазме крови после многократных увеличивающихся от 25 мг b.i.d. до 400 мг b.i.d. доз.

Фигура 3: Эффект от приема пищи, наблюдаемый после дозы 200 мг соединения формулы (I), либо в присутствии, либо в отсутствие стандартизированной пищи.

#### **ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

Толл-подобные рецепторы (ТТР или TLR) TLR7 и TLR8 являются эндосомными рецепторами для GU-обогащенной однонитевой РНК (онРНК или оцРНК). У людей на высоком уровне экспрессируется TLR7 в продуцирующих интерферон альфа (IFN $\alpha$ ) плазмацитоидных дендритных клетках (pDC) и В-клетках, в то время как TLR8 на высоком уровне экспрессируется моноцитами, макрофагами и нейтрофилами. Активация TLR7/8 приводит к активации моноцитов и В-клеток посредством NF $\kappa$ B, а также активации pDC посредством IRF7.

(S)-N-(4-((5-(1,6-диметил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-c]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2,2.2]октан-1-ил)морфолин-3-карбоксамид или его фармацевтическая соль в данном документе упоминается как соединение формулы (I):



Формула (I)

Соединение формулы (I) обладает высокой селективностью в отношении TLR7 и TLR8 по сравнению с другими ТПР и рецептором ИЛ-1 на человеческих РВМС. Данное соединение было описано в WO 2018/047081. Это соединение является избирательным и сильным антагонистом TLR7 и TLR8 и может использоваться при заболевании или расстройстве, опосредованном TLR7 или TLR8.

Соответственно, в данном контексте описана схема введения доз для лечения больных с СШ соединением (*S*)-*N*-(4-((5-(1,6-диметил-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-1-ил)бициклило[2,2.2]октан-1-ил)морфолин-3-карбоксамидом или его фармацевтически приемлемой солью.

Соответственно, в данном контексте описана схема введения доз для лечения больных с СЗСТ соединением (*S*)-*N*-(4-((5-(1,6-диметил-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-1-ил)бициклило[2,2.2]октан-1-ил)морфолин-3-карбоксамидом или его фармацевтически приемлемой солью.

Соответственно, в данном документе описан способ отбора целевой популяции пациентов, способ мониторинга лечения целевой популяции пациентов и способ оценки безопасности и эффективности лечения целевой популяции пациентов.

#### Определения

Для целей толкования данного описания будут применяться следующие определения и, где это целесообразно, термины в единственном числе будут также включать множественное число и наоборот.

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.

Подразумевается, что любая формула, приведенная в данном документе, также представляет собой как немеченые изотопами формы, так и меченые изотопами формы соединений. Меченые изотопами соединения имеют структуры, представленные формулами, приведенными в данном документе, за исключением того, что один или несколько атомов заменены атомом, характеризующимся выбранными атомной массой или массовым числом. Изотопы, которые могут быть введены в соединение по настоящему изобретению, включают, например, изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фтора и хлора, такие как  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{F}$  и  $^{36}\text{Cl}$ . Следовательно, следует понимать, что в настоящее изобретение включено соединение, в которое введены



один или несколько любых из вышеуказанных изотопов, включая, например, радиоактивные изотопы, такие как  $^3\text{H}$  и  $^{14}\text{C}$ , или соединения, в которых присутствуют нерадиоактивные изотопы, такие как  $^2\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ . Такие изотопно-меченные соединения применимы в исследованиях метаболизма (с использованием  $^{14}\text{C}$ ), исследованиях кинетики реакций (с использованием, например,  $^2\text{H}$  или  $^3\text{H}$ ), методиках выявления или визуализации, таких как позитронно-эмиссионная томография (PET) или однофотонная эмиссионная компьютерная томография (SPECT), в том числе в анализах распределения лекарственного средства или субстрата в тканях, или в лечении пациентов с помощью радиоактивных препаратов. В частности, соединение, меченное  $^{18}\text{F}$ , может быть, в частности, необходимо для исследований ПЭТ или ОФЭКТ. Обычно меченые изотопами соединения можно получать с помощью традиционных методик, известных специалистам в данной области техники, например, с использованием подходящего меченного изотопами реагента вместо немеченого реагента, используемого изначально.

Используемый в данном документе термин «фармацевтическая комбинация» означает продукт, который получают в результате 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 приемлемую соль и один или несколько партнеров по комбинации вводят пациенту одновременно в виде одного препарата или лекарственной формы. Термин в таком случае 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, к введению трех или более активных ингредиентов. Таким образом, термин «нефиксированная комбинация» подразумевает, в частности, введение, применение, состав или рецептуру в том смысле, что дозы соединения, описанного в данном документе, можно вводить независимо от других соединений, т.е. одновременно или в разные моменты времени. Следует понимать, что термин «нефиксированная комбинация» также охватывает применение отдельного средства вместе с одним или несколькими продуктами на основе фиксированной комбинации, при этом каждая независимая рецептура содержит в себе разные количества активных

ингредиентов. 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 воздействие на заболевание, в отношении которого осуществляют лечение, при комбинированном применении частей было больше/сильнее, чем воздействие, наблюдаемое при применении только соединения формулы (I); таким образом, соединения, применяемые в фармацевтической комбинации, описанной в данном документе, являются совместно активными. Соотношение общих количеств соединения формулы I и второго средства, подлежащих введению в виде фармацевтической комбинации, можно варьировать или корректировать для обеспечения лучшего соответствия потребностям определенной субпопуляции пациентов, подлежащей лечению, или потребностям одного пациента, которые могут быть обусловлены, например, возрастом, полом, массой 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.

Определяемый в данном документе термин «фармацевтический состав» относится к смеси (например, раствору или эмульсии), содержащей по меньшей мере один активный ингредиент или терапевтическое средство, подлежащие введению теплокровному животному, например млекопитающему или человеку, для того, чтобы предупредить или лечить конкретное заболевание или состояние, которым страдает теплокровное животное.

Термин «терапевтически эффективное количество» соединения (т.е. соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли) настоящего изобретения относится к количеству соединения настоящего изобретения, которое вызовет биологический или медицинский ответ у субъекта (пациента или субъекта), например, снижение или подавления активности фермента или белка, или ослабление симптомов, облегчение болезненных состояний, замедление или сдерживание прогрессирования

заболевания или предотвращение заболевания и т.д. Терапевтически эффективная дозировка соединения, фармацевтического состава или его комбинаций зависит от этнической принадлежности пациента, массы тела, возраста, пола и физического состояния субъекта, нарушения или заболевания, подлежащих лечению, и их тяжести. Врач-терапевт, практикующий врач или ветеринар средней квалификации может легко определить эффективное количество каждого из активных ингредиентов, необходимых для предотвращения, лечения или подавления прогрессирования нарушения или заболевания.

При использовании в данном документе термин «среда-носитель» или «фармацевтически приемлемый носитель» включает все без исключения растворители, дисперсионные среды, оболочки, поверхностно-активные вещества, антиоксиданты, консерванты (например, антибактериальные средства, противогрибковые средства), изотонические средства, средства, замедляющие всасывание, соли, консерванты, стабилизаторы лекарственных средств, связующие, формообразующие, разрыхлители, смазывающие вещества, подсластители, ароматизаторы, красители и т.п. и их комбинации, как это известно специалистам в данной области техники (см., например, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. Mack Printing Company, 1990, стр. 1289-1329). За исключением случаев, когда какая-либо традиционная среда-носитель несовместима с активным ингредиентом, предполагается его применение в терапевтических или фармацевтических составах.

В данном контексте термин «субъект» относится к животному. Обычно, животное является млекопитающим. Субъект также относится, например, к приматам (например, людям, мужчинам или женщинам), коровам, овцам, козам, лошадям, собакам, кошкам, кроликам, крысам, мышам, рыбам, птицам и т.п. В некоторых вариантах осуществления субъектом является примат. В предпочтительном варианте осуществления субъектом является человек. Термин «субъект» используется взаимозаменяемо с «пациентом», когда он относится к человеку.

В контексте данного документа субъект «нуждается в» лечении, если в результате такого лечения такой субъект получит пользу с биологической, медицинской точки зрения или улучшится качество его жизни.

В данном контексте фраза «популяция пациентов» используется для обозначения группы пациентов.

Термин «содержащий» включает в себя «включающий», а также «состоящий из», например, состав «содержащий» X может состоять исключительно из X или может включать в себя что-то дополнительное, например, X+Y.

Термин «примерно» при использовании с числовому значению x означает, например, +/-10%. Если перед числовым диапазоном или перечнем чисел используется термин «примерно», то он применим к каждому числу в последовательности, например, фраза «примерно 1-5» должна интерпретироваться как «примерно 1 - примерно 5», или, например, фразу «примерно 1, 2, 3, 4» следует интерпретировать как «примерно 1,

примерно 2, примерно 3, примерно 4 и т.д.».

Термин «лечение» или «лечить» в данном документе определяется как применение или введение соединения в соответствии с настоящим изобретением (соединения формулы (I), или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтического состава, содержащего указанное соединение, субъекту или в выделенную ткань или линию клеток от субъекта, где у субъекта есть конкретное заболевание (например, СШ), симптом, ассоциированный с заболеванием (например, с СШ), или предрасположенность к развитию заболевания (например, СШ) (если применимо), при этом целью является излечение (если применимо), задержка начала развития, уменьшение тяжести, облегчение, ослабление одного или нескольких симптомов заболевания, улучшение течения заболевания, уменьшение или снижение проявления любых ассоциированных с заболеванием симптомов или предрасположенности к развитию заболевания. Термин «лечение» или «лечить» включает лечение пациента с подозрением на наличие заболевания, а также пациентов, страдающих заболеванием, или пациентов, которым был поставлен диагноз, согласно которому они страдают заболеванием или медицинским состоянием, и включает подавление клинического рецидива.

Используемые в данном документе термины «отбор» и «отобранный», 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, «выбираемое лечение» относится к предоставлению лечения пациенту, имеющему конкретное заболевание, где этот пациент специально отобран из большей группы пациентов на основании того, что этот определенный пациент отвечает заранее определенному критерию. Подобным образом «выбираемое введение» относится к введению лекарственного средства пациенту, который специально отобран из большей группы пациентов на основании того (вследствие того), что этот 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, пациент был отобран для лечения на основании наличия СШ. В некоторых вариантах осуществления пациент был отобран для лечения на основе наличия СЗСТ.

#### Способ применения при синдроме Шегрена

Настоящее изобретение предлагает способ лечения СШ у субъекта, например, пациента, нуждающегося в таком лечении, включающий стадию введения, например, перорального введения, субъекту, например, пациенту, соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, например, соединения формулы (I) в форме полугептагидрата, в дозе от примерно 25 мг до примерно 400 мг, например, от примерно 50 мг до примерно 300 мг, например, от примерно 100 мг до примерно 200 мг два раза в сутки, например, примерно каждые 12 часов. Дозируемое количество приведено в пересчете на безводную свободную форму соединения формулы (I).

Настоящее изобретение предлагает соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль для применения в СШ, где соединение формулы (I), или его фармацевтически приемлемую соль, например, соединение формулы (I) в форме полугептагидрата, вводят в дозе от примерно 25 мг до примерно 400 мг, например, от примерно 50 мг до примерно 300 мг, например, от примерно 100 мг до примерно 200 мг два раза в сутки, например, примерно каждые 12 часов. Дозируемое количество приведено в пересчете на безводную свободную форму соединения формулы (I).

Настоящее изобретение предлагает применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в лечении СШ у субъекта, например у пациента, нуждающегося в таком лечении, где соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, например, соединение формулы (I) в форме полугептагидрата, вводят в дозе от примерно 25 мг до примерно 400 мг, например, от примерно 50 мг до примерно 300 мг, например, от примерно 100 мг до примерно 200 мг два раза в сутки, например, примерно каждые 12 часов. Дозируемое количество приведено в пересчете на безводную свободную форму соединения формулы (I).

В настоящем изобретении предложено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в изготовлении лекарственного средства для лечения СШ у субъекта, например у пациента, нуждающегося в таком лечении, где соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, например, соединение формулы (I) в форме полугептагидрата, вводят в дозе от примерно 25 мг до примерно 400 мг, например, от примерно 50 мг до примерно 300 мг, например, от примерно 100 мг до примерно 200 мг два раза в сутки, например, примерно каждые 12 часов. Дозируемое количество приведено в пересчете на безводную свободную форму соединения формулы (I).

В одном варианте осуществления любого из изобретений, описанных выше, доза составляет примерно 25 мг, примерно 50 мг, примерно 60 мг, примерно 75 мг, примерно 90 мг, примерно 100 мг, примерно 150 мг, примерно 200 мг, примерно 250 мг, примерно

300 мг, примерно 400 мг два раза в сутки, например, примерно каждые 12 часов.

В одном варианте осуществления любого из изобретений, описанных выше, доза составляет примерно 200 мг два раза в сутки, например, примерно каждые 12 часов.

В одном варианте осуществления любого из изобретений, описанных выше, у субъекта, например, у пациента, положительный результат, например, серопозитивный результат, на антитела к экстрагируемому ядерному (нуклеарному) антигену (ENA), например, на антитела к антигену А, связанному с синдромом Шегрена (антитела к Ro/SSA).

В одном варианте осуществления любого из изобретений, описанных выше, субъект, например, пациент, имеет легкую форму СШ.

В одном варианте осуществления любого из изобретений, описанных выше, субъект, например, пациент, имеет умеренную или тяжелую форму СШ.

#### Способы применения при смешанном заболевании соединительных тканей

Настоящее изобретение предлагает способ лечения СЗСТ у субъекта, например, пациента, нуждающегося в таком лечении, включающий стадию введения, например, перорального введения, субъекту, например, пациенту, соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, например, соединения формулы (I) в форме полугептагидрата, в дозе от примерно 25 мг до примерно 400 мг, например, от примерно 50 мг до примерно 300 мг, например, от примерно 100 мг до примерно 200 мг два раза в сутки, например, примерно каждые 12 часов. Дозируемое количество приведено в пересчете на безводную свободную форму соединения формулы (I).

Настоящее изобретение предлагает соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль для применения в лечении СЗСТ, где соединение формулы (I), или его фармацевтически приемлемую соль, например, соединение формулы (I) в форме полугептагидрата, вводят в дозе от примерно 25 мг до примерно 400 мг, например, от примерно 50 мг до примерно 300 мг, например, от примерно 100 мг до примерно 200 мг два раза в сутки, например, примерно каждые 12 часов. Дозируемое количество приведено в пересчете на безводную свободную форму соединения формулы (I).

Настоящее изобретение предлагает применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в лечении СЗСТ у субъекта, например у пациента, нуждающегося в таком лечении, где соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, например, соединение формулы (I) в форме полугептагидрата, вводят в дозе от примерно 25 мг до примерно 400 мг, например, от примерно 50 мг до примерно 300 мг, например, от примерно 100 мг до примерно 200 мг два раза в сутки, например, примерно каждые 12 часов. Дозируемое количество приведено в пересчете на безводную свободную форму соединения формулы (I).

В настоящем изобретении предложено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в изготовлении лекарственного средства для лечения смешанного заболевания соединительных тканей у субъекта, например у

пациента, нуждающегося в таком лечении, где соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, например, соединение формулы (I) в форме полугептагидрата, вводят в дозе от примерно 25 мг до примерно 400 мг, например, от примерно 50 мг до примерно 300 мг, например, от примерно 100 мг до примерно 200 мг два раза в сутки, например, примерно каждые 12 часов. Дозируемое количество приведено в пересчете на безводную свободную форму соединения формулы (I).

В одном варианте осуществления любого из изобретений, описанных выше, доза составляет примерно 25 мг, примерно 50 мг, примерно 60 мг, примерно 75 мг, примерно 90 мг, примерно 100 мг, примерно 150 мг, примерно 200 мг, примерно 250 мг, примерно 300 мг, примерно 400 мг два раза в сутки, например, примерно каждые 12 часов.

В одном варианте осуществления любого из изобретений, описанных выше, доза составляет примерно 200 мг два раза в сутки, например, примерно каждые 12 часов.

В одном варианте осуществления любого из изобретений, описанных выше, у субъекта, например, у пациента, положительный результат, например, серопозитивный результат, на антитела к экстрагируемому ядерному (нуклеарному) антигену (ENA), например, на антитела к U1-РНИ.

#### Эффективность лечения синдрома Шегрена и МКТД

Раскрываемый антагонист TLR7 и TLR8, т.е. соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, можно применять *in vitro*, *ex vivo* или включать в фармацевтические составы и вводить *in vivo* для лечения пациентов с СШ (например, пациентов-людей).

Раскрываемый антагонист TLR7 и TLR8, т.е. соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, можно применять *in vitro*, *ex vivo* или включать в фармацевтические составы и вводить *in vivo* для лечения пациентов с СЗСТ (например, пациентов-людей).

Эффективность лечения СШ или СЗСТ можно оценить с использованием различных известных методов и инструментов, которые измеряют состояние и/или клинический ответ на соответствующее заболевание. Некоторые примеры включают, например, индекс активности заболевания при синдроме Шегрена согласно EULAR (ESSDAI), шкалу общей оценки [состояния пациента] врачом (PhGA), индекс оценки, сообщаемой пациентом с синдромом Шегрена, согласно EULAR (ESSPRI) и опросник функциональной оценки терапии хронической болезни - шкала утомляемости (FACIT-утомляемость).

#### **Эффективность**

Измерения клинической эффективности в отношении первичных и вторичных целей указаны ниже.

#### **Индекс активности заболевания при синдроме Шегрена согласно EULAR (ESSDAI)**

ESSDAI является утвержденным показателем исхода заболевания для СШ и применяется к участникам исследования (*R. Seror и др. (2015г.) Validation of EULAR*

*primary Sjogren's Disease Activity (ESSDAI) and Patient Index (ESSPRI)*. *Ann. Rheum. Dis.* p. 859-66). Этот инструмент включает в себя 12 разделов, относящихся к разным органам, которые вносят вклад в оценку активности заболевания. В каждом разделе признакам активности заболевания присваиваются баллы на 3 или 4 уровнях в зависимости от их тяжести. Затем эти баллы суммируют по всем 12 разделам согласно их вкладу, получая общий балл. Разделы (вклад в баллах) являются следующими: общее состояние (3), лимфаденопатия (4), проявление со стороны желез (2), проявление со стороны суставов (2), проявление со стороны кожи (3), проявление со стороны легких (5), проявление со стороны почек (5), проявление со стороны мышц (6), проявление со стороны ПНС (5), проявление со стороны ЦНС (5), гематологические показатели (2) и биологические показатели (1). Максимально возможный балл составляет 123.

В исследовании авторов настоящего изобретения для расчета ESSDAI все 12 органных доменов должны оцениваться отдельно в каждый запланированный момент времени (от скринингового визита вплоть до конца исследования). Оценки доменов вводятся в таблицу (предоставляемую центральным поставщиком), а балл ESSDAI рассчитывается программным обеспечением.

Что касается оценок, не перечисленных в протоколе в качестве обязательных тестов, но которые могут потребоваться для оценки ESSDAI, включая рентгенографию, компьютерную томографию высокого разрешения (КТВР), исследование легочной функции (ДСЛ-СО, ФЖЕЛ), расчетную скорость клубочковой фильтрации (pСКФ), электромиографию (ЭМГ), мышечную (или любую другую) биопсию, то их оценка проводится на усмотрение исследователя, исходя из признаков и симптомов пациента, чтобы обеспечить получение правильных результатов ESSDAI.

Участники с СЗСТ заполняют только те разделы ESSDAI, которые относятся к проявлениям со стороны суставов (от 0 «нет активности» до 3 «высокой активности») и проявлениям со стороны легких (от 0 «нет активности» до 3 «высокой активности»). Эти разделы будут оцениваться отдельно в течение периода лечения.

### **Шкала общей оценки [состояния пациента] врачом (PhGA) (участники с СШ и СЗСТ)**

Исследователь использует шкалу общей оценки [состояния пациента] врачом для измерения активности заболевания своего пациента, используя 100 мм ВАШ (визуальную аналоговую шкалу), имеющую диапазон от «отсутствия активности заболевания» (0) до «максимальной активности заболевания» (100).

Для повышения объективности врач не должен знать об оценках результата лечения, сообщаемых конкретным пациентом, при проведении своей собственной оценки состояния данного пациента. Таким образом, эта оценка должна быть выполнена до просмотра результатов, сообщенных пациентом.

### **FAСIT-утомляемость (участники с СШ и СЗСТ)**

Опросник функциональной оценки терапии хронической болезни-шкала утомляемости (FAСIT-F, версия 4) представляет собой короткий простой в осуществлении



инструмент, состоящий из 13 пунктов, с помощью которого измеряют уровень утомляемости индивидуума во время его обычной повседневной деятельности за прошедшую неделю. Уровень усталости измеряется по 5-балльной шкале Ликерта (0=отсутствует, 1=незначительно, 2=в некоторой степени, 3=ощутимо, 4=сильно) (Webster и др. 2003г.).

### **Индекс оценки, сообщаемой пациентом с синдромом Шегрена, согласно EULAR (ESSPRI)(участники с СШ)**

ESSPRI представляет собой общепринятую меру результата лечения заболевания для случая синдрома Шегрена (R. Seror R и др. (2011г.) *EULAR Sjögren Syndrome Patient Reported Index (ESSPRI): development of a consensus patient index for primary Sjögren syndrome. Ann. Rheum. Dis. cmp. 968-72*). Он состоит из трех разделов: сухость, боль и утомляемость. Субъект может оценить тяжесть симптомов, которые он испытывает, по единой численной шкале 0-10 для каждого из трех разделов. Оценка ESSPRI определяется как средняя оценка по трем шкалам: (сухость+боль+усталость) /3.

### **Проба ШИРМЕРА (участники с СШ)**

Пробу Ширмера предназначена для измерения количества секреции слезной жидкости, особенно у тех, кто страдает синдромом «сухого глаза» (сухим кератитом).

У участника в положении сидя на смотровом стуле в комнате с затемненным освещением голова прижата к подголовнику для удобства. Тест проводят на обоих глазах одновременно.

Процедура кратко изложена ниже:

Глаз осторожно осушают от избытка слезной жидкости

Полоску для пробы Ширмера перегибают на расстоянии 5 мм от одного конца и помещают в нижнем своде на стыке бокового 1/3 и носового 2/3 склерального треугольника (не прикасайтесь к роговице или ресницам)

Участника просят закрыть глаза

Слезная жидкость в конъюнктивальном мешке вызовет непрерывное смачивание бумажной полоски.

Через 5 минут фильтровальную бумагу удаляют и измеряют расстояние между передней границей увлажненного участка и начальным сгибом с помощью миллиметровой линейки

### **Скорость слюноотделения (нестимулированного) (участники с СШ)**

Нестимулированную цельную слюнную жидкость получают от участников при первичном обследовании, на исходном уровне, 12-ой неделе и 24-ой неделе.

Нестимулированные выделения слюны собирают в течение 5 минут. Все исследования должны проводиться в фиксированное время суток, чтобы свести к минимуму колебания, связанные с суточным биоритмом слюноотделения и состава слюны. Участникам рекомендуется не есть, не пить и не курить в течение 90 минут перед исследованием. Время начала и время окончания сбора слюны будут записаны для расчета скорости слюноотделения в минуту.

### **Форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) и объем форсированного выдоха (ОФВ) (участники с СЗСТ)**

Объем форсированного выдоха (ОФВ) измеряет, сколько воздуха человек может выдохнуть во время форсированного дыхания. Объем выдыхаемого воздуха можно измерять в течение первой (ОФВ1), второй (ОФВ2) и/или третьей секунды (ОФВ3) форсированного дыхания. Форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) - это общее количество воздуха, выдыхаемого во время теста ОФВ. Объем форсированного выдоха и форсированная жизненная емкость легких - это исследование функции легких, замеры для которых выполняют с помощью спирометрии, и которые являются важными показателями функции легких.

### **Диффузионная способность легких по монооксиду углерода (ДЛС-СО) (участники СЗСТ)**

Измерение ДЛС-СО осуществляют для оценки способности легких переносить газ из вдыхаемого воздуха в кровотоки. Использование монооксида углерода (СО) для вдыхания в этом испытании связано с его высоким сродством к гемоглобину. Вкратце, во время десятисекундной задержки дыхания в ДЛС-СО измеряют поглощение СО в единицу времени в зависимости от давления СО ( $\text{см}^3 \text{СО/сек/мм рт.ст.}$ ; (Ogilvie и др. 1957г.; Cotes и др. 1993г.; Modi и др. 2020г.).

### **Оценка состояния Рейно (RCS) (участники с СЗСТ)**

Балл состояния Рейно (RCS) является оценкой затруднений у участника, поскольку учитывает число приступов, их длительность, меру боли, онемение или другие ежедневные симптомы в пальцах (включая болезненные язвы), вызванные болезнью Рейно, и влияние только болезни Рейно на ежедневные действия руками. 11-балльная шкала Ликерта используется для оценки ежедневных затруднений, вызванных состоянием, где 0=отсутствие затруднений и 10=крайне трудно. Участникам предложено выбрать цифру, которая лучше всего описывает их затруднения, с более высоким баллом, указывающим на худшее состояние.

### **Краткий опросник Королевского колледжа по интерстициальному заболеванию легких (K-BILD) (участники СЗСТ)**

Опросник K-BILD представляет собой заполняемый самим участником вопросник о состоянии здоровья, который был разработан для пациентов с интерстициальными заболеваниями легких. Он состоит из 15 пунктов в трех разделах: i) одышка и активность, ii) психологические факторы и iii) симптомы в грудной клетке. Раздел и общее количество баллов варьируются от 0 до 100, причем более высокие баллы представляют лучшее состояние здоровья (Patel и др. 2013г.; Sinha и др. 2019г.; Nolan и др. 2019г.; Flaherty и др. 2019г.).

### **Оценка эффективности**

В данном исследовании меры эффективности в первую очередь основывались на ESSDAI (индекс активности заболевания при СШ согласно EULAR), измеряющем органоспецифические критерии заболевания, и на ESSPRI (индекс оценки, сообщаемой

пациентом с синдромом Шегрена [СШ], согласно Европейской лиге по борьбе с ревматизмом [EULAR]), измеряющем субъективную оценку воздействия заболевания на пациента. Оба инструмента являются общепризнанными и подтвержденными золотыми стандартами мер для системных и симптоматических проявлений СШ, соответственно.

ESSDAI представляет собой системный индекс активности заболевания, с помощью которого активность заболевания классифицируют по 3-4 уровням в каждом из 12 разделов, где показатели имеют разный вклад в оценку (биологические показатели, гематологические показатели, проявления со стороны суставов, со стороны желез, со стороны кожи, общее состояние, лимфаденопатия, проявления со стороны почек, стороны легких, со стороны ПНС, со стороны ЦНС и со стороны мышц). Суммарный взвешенный балл дает точную оценку активности заболевания и достаточно адекватно отражает изменения, что подтверждено в исследованиях на нескольких когортах (R. Seror и др. (2015г.) Validation of EULAR primary Sjögren's syndrome disease activity (ESSDAI) and patient indexes (ESSPRI). Ann. Rheum. Dis. стр. 859-66). С другой стороны, инструмент ESSPRI представляет собой совокупный балл оценки, сообщаемой пациентом, симптомов сухости, боли в конечностях и утомляемости по визуальной аналоговой шкале 0-10 в течение предыдущих 2 недель (R. Seror и др. (2011г.) EULAR Sjögren Syndrome Patient Reported Index (ESSPRI): development of a consensus patient index for primary Sjögren syndrome. Ann. Rheum. Dis. стр. 968-72). Баллы, сообщаемые пациентом, характеризуются неудовлетворительной чувствительностью к изменению активности заболевания, тем не менее отмечается, что среди доступных инструментов ESSPRI характеризуется значительно лучшей чувствительностью. В недавнем проспективном исследовании отмечали слабую корреляцию между системными баллами и баллами от пациентов, что позволяет предположить, что эти два показателя оценивают взаимодополняющие компоненты активности заболевания, что подчеркивает важность оценки обоих показателей для получения точной оценки активности заболевания и ее изменения R. (Seror и др. (2015г.) Validation of EULAR primary Sjögren's syndrome disease activity (ESSDAI) and patient indexes (ESSPRI). Ann. Rheum. Dis. стр. 859-66).

#### Фармацевтический состав

Антагонист TLR7/8, т.е. соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль можно использовать в виде фармацевтического состава в сочетании с фармацевтически приемлемой средой-носителем. Такой состав может содержать в дополнение к соединению формулы (I): среды-носители, различные разбавители, наполнители, соли, буферы, стабилизаторы, солюбилизаторы и другие материалы, известные из уровня техники. Характеристики среды-носителя зависят от пути введения. Фармацевтические составы для применения в раскрываемых способах также могут содержать дополнительные терапевтические средства для лечения конкретного целевого нарушения. Например, фармацевтический состав может также включать противовоспалительные и противовоздушные средства. Такие дополнительные компоненты и/или средства могут быть включены в фармацевтический состав для синергического

эффекта с соединением формулы (I) или для сведению к минимуму побочных явлений, вызванных соединением формулы (I). В предпочтительных вариантах осуществления фармацевтический состав для использования в раскрываемых способах содержит соединение формулы (I) в дозе примерно 10 мг, примерно 20 мг, примерно 25 мг, примерно 50 мг, примерно 100 мг или примерно 200 мг.

Подходящие составы для перорального введения включают эффективное количество соединения настоящего изобретения в форме таблеток, пастилок для рассасывания, водных или масляных суспензий, диспергируемых порошков или гранул, эмульсий, твердых или мягких капсул, или сиропов, или настоек. Составы, предназначенные для перорального применения, получают в соответствии с любым известным из уровня техники способом, предназначенным для изготовления фармацевтических составов, и такие составы могут содержать одно или несколько средств, выбранных из группы, состоящей из подсластителей, ароматизаторов, красителей и консервантов, с целью получения фармацевтически приемлемых и приятных на вкус препаратов. Таблетки могут содержать активный ингредиент в смеси с нетоксичными фармацевтически приемлемыми формообразующими, подходящими для изготовления таблеток. Такие формообразующие представляют собой, например, инертные разбавители, такие как карбонат кальция, карбонат натрия, лактоза, фосфат кальция или фосфат натрия; гранулирующие и разрыхляющие вещества, например кукурузный крахмал или альгиновую кислоту; связующие, например крахмал, желатин или аравийскую камедь; и смазывающие вещества, например стеарат магния, стеариновую кислоту или тальк. Таблетки могут быть без оболочки или иметь нанесенную с помощью известных методов оболочку для задержки распада и всасывания в желудочно-кишечном тракте, и тем самым обеспечивать устойчивое действие на протяжении более длительного периода. Например, чтобы замедлить действие, можно использовать такой материал, как глицерилмоностеарат или глицерилдистеарат. Составы для перорального применения могут быть в виде твердых желатиновых капсул, где активный ингредиент смешивают с инертным твердым разбавителем, например, с карбонатом кальция, фосфатом кальция или каолином, или в виде мягких желатиновых капсул, где активный ингредиент смешивают с водой или масляной средой, например, с арахисовым маслом, жидким парафином или оливковым маслом.

Фармацевтические составы для применения в раскрываемых способах можно изготавливать обычным образом. В одном варианте осуществления фармацевтический состав предназначен для перорального введения. Например, фармацевтические составы 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 со

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

d) разрыхлителями, например, крахмалами, агаром, альгиновой кислотой или ее натриевой солью или шипучими смесями; и/или

e) абсорбентами, красителями, ароматизаторами и подсластителями.

Таблетки могут быть либо покрытыми оболочкой, либо покрытыми энтеросолубильным покрытием в соответствии со способами, известными из уровня техники.

### Комбинации

При практическом применении некоторых способов лечения или вариантов применения настоящего изобретения терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли вводят пациенту, например млекопитающему (например, человеку). Несмотря на то, что раскрываемые способы предлагают лечение пациентов с СШ или СЗСТ с использованием соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, терапия не обязательно является монотерапией. Действительно, если пациент выбран для лечения соединением формулы (I), то соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить, в соответствии со способами настоящего изобретения, либо отдельно, либо в комбинации с другими средствами и терапиями для лечения СШ или СЗСТ, например, в комбинации с по меньшей мере одним дополнительным средством для лечения СШ. При совместном введении с одним или несколькими дополнительными средствами для лечения СШ или СЗСТ соединение формулы (I) 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 соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с другими средствами и соответствующих дозировках для совместной доставки.

В ходе лечения СШ или СЗСТ комбинирование различных видов терапии с раскрываемым соединением формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью может давать благоприятный эффект. К таким видам терапии относятся стероиды (кортикостероиды, такие как преднизон или эквивалентные); противомаларийные препараты, например гидроксихлорохин; болезнь-модифицирующие антиревматические препараты (БМАРП), например метотрексат, сульфасалазин, миноциклин и лефлуномид; или лекарственное средство, истощающее В-клетки, такое как ритуксимаб.

### Наборы согласно изобретению

Данное изобретение также охватывает наборы для лечения СШ или СЗСТ. Такие наборы содержат антагонист TLR7/8, например, (S)-N-(4-((5-(1,6-диметил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-c]пиридин-1-

ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)морфолин-3-карбоксамид (см. Формулу (I)) или фармацевтический состав, включающий его. Дополнительно такие наборы могут содержать инструкции по применению.

В одном варианте осуществления набор содержит два или более отдельных фармацевтических составов, по меньшей мере один из которых содержит соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления набор содержит приспособления для отдельного размещения указанных составов, такие как контейнер, разделенная бутылка или разделенная пакет из фольги. Примером такого набора является блистерная упаковка, обычно применяемая для упаковывания таблеток, капсул и т.п.

Набор по настоящему изобретению можно использовать для введения различных лекарственных форм, например, пероральной и парентеральной, для отдельного введения составов с разными интервалами между приемами доз или для титрования отдельных составов относительно друг друга. Для содействия соблюдению режима лечения набор по настоящему изобретению, как правило, содержит инструкции по приему препарата.

В комбинированных терапиях данного изобретения соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль и другие средства для лечения СШ или СЗСТ (как определено в данном документе) могут быть изготовлены и/или составлены одним или разными производителями. Кроме того, соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль и другие средства для лечения СШ или СЗСТ могут быть объединены в комбинированную терапию: (i) до получения комбинированного продукта врачами (например, в случае набора, содержащего соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и другие средства для лечения СШ или СЗСТ); (ii) самим врачом (или под руководством врача) незадолго до введения; (iii) в самих пациентах, например, в ходе последовательного введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и других средств для лечения СШ или СЗСТ.

#### Дополнительные варианты осуществления

В другом варианте осуществления раскрываемых способов, применений и комплектов соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят пациенту с СШ или СЗСТ в дозе примерно 10 мг, примерно 20 мг, примерно 25 мг, примерно 35 мг, примерно 50 мг, примерно 60 мг, примерно 75 мг, примерно 90 мг, примерно 100 мг, примерно 150 мг, примерно 200 мг, или примерно 250 мг два раза в сутки.

В другом варианте осуществления раскрываемых способов, применений и комплектов соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе примерно 100 мг два раза в сутки.

В другом варианте осуществления раскрываемых способов, применений и комплектов соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе примерно 150 мг два раза в сутки.

В другом варианте осуществления раскрываемых способов, применений и

комплектов соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе примерно 200 мг два раза в сутки.

В другом варианте осуществления раскрываемых способов, применений и комплектов у пациента легкая или умеренная до тяжелой форма СШ. Определение пациента с умеренной до тяжелой формой СШ включает пациента, имеющего до лечения соединением формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью балл ESSDAI  $\geq 5$  (т.е. не менее 5) из 8 классификационных разделов опросника (биологические показатели, гематологические показатели, проявление со стороны суставов, проявление со стороны кожи, проявление со стороны желез, лимфаденопатия, проявление со стороны почек, общее состояние) и балл ESSPRI не менее 5.

В другом варианте осуществления раскрываемых способов, вариантов применения и наборов пациент является взрослым человеком.

В другом варианте осуществления раскрываемых способов, вариантов применения и наборов у пациента к 12-ой неделе или 24-ой неделе лечения СШ наблюдается положительное изменение от исходного уровня по меньшей мере одного из показателей, сообщаемых пациентом и/или врачом (т.е. ESSPRI, FACIT-F, EQ-5D, PhGA).

В другом варианте осуществления раскрываемых способов, применений и наборов у пациента к 12-ой неделе или 24-ой неделе лечения происходит снижение балла ESSDAI.

В другом варианте осуществления раскрываемых способов, применений и наборов у пациента к 12-ой неделе или 24-ой неделе лечения наблюдается изменение балла ESSDAI по сравнению с исходным уровнем.

В другом варианте осуществления раскрываемых способов, вариантов применения и наборов у пациента к 12-ой неделе или 24-ой неделе лечения СЗСТ наблюдается положительное изменение от исходного уровня по меньшей мере одного из показателей, сообщаемых пациентом и/или врачом (т.е. ESSPRI, FACIT-F, EQ-5D, PhGA).

В другом варианте осуществления раскрываемых способов, применений и наборов у пациента к 12-ой неделе или 24-ой неделе лечения СЗСТ происходит снижение балла PhGA.

В другом варианте осуществления раскрываемых способов, применений и наборов у пациента к 12-ой неделе или 24-ой неделе лечения СЗСТ наблюдается изменение балла PhGA по сравнению с исходным уровнем.

В других вариантах осуществления раскрываемых способов, применений и наборов пациент является взрослым человеком. В некоторых вариантах осуществления раскрываемых способов, применений и наборов пациент является подростком.

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, далее будут 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 множественное число, если контекст явно не предписывает иное. 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 данной 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**

#### **Сокращения**

AE нежелательное явление

AUC площадь под кривой

AUC<sub>inf</sub> площадь под кривой зависимости концентрации в плазме крови (или сыворотке крови, или крови) от времени, начиная с нулевого момента времени и до бесконечности (масса x время/объем)

AUC<sub>last</sub> площадь под кривой зависимости концентрации в плазме крови (или сыворотке крови, или крови) от времени, начиная с нулевого момента времени и до момента времени, соответствующего последнему значению концентрации, поддающейся количественному определению (масса x время/объем)

AUC<sub>tau</sub> площадь под кривой зависимости концентрации в плазме крови (или сыворотке крови, или крови) от времени, начиная с нулевого момента времени и до конца интервала введения доз тау (масса x время/объем)

Bid или b.i.d. два раза в сутки (с латыни: «bis in die»)

ИМТ индекс массы тела

ОАК общий анализ крови

см сантиметр

CL/F кажущийся системный (или общий) клиренс из плазмы крови (или сыворотки крови, или крови) после введения (масса/объем)

ЦНС центральная нервная система

CV коэффициент вариации

БМАРП болезнь-модифицирующие антиревматические препараты

ЭКГ электрокардиограмма

рСКФ расчетная скорость клубочковой фильтрации

ELISA твердофазный иммуноферментный анализ

ЭМГ электромиография

EQ-5D 5 измерений EuroQual (стандартный инструмент для измерения качества жизни, связанного со здоровьем)

ESSDAI индекс активности заболевания при синдроме Шегрена согласно EULAR



ESSPRI индекс, сообщаемый пациентами с синдромом Шегрена, согласно EULAR.  
 EULAR Европейская лига по борьбе с ревматизмом  
 FACIT-F опросник функциональной оценки терапии хронической болезни-шкала утомляемости

FIH Впервые с участием человека

ч час

КТВР компьютерная томография высокого разрешения

i.v. внутривенно

IA промежуточный анализ

INR международный коэффициент нормализации

IFN $\alpha$  Интерферон альфа

кг килограмм

ЖХ-МС/МС жидкостная хроматография/масс-спектрометрия-масс-спектрометрия

mAb моноклональное антитело

MCP-Mod процедура множественных сравнений - моделирование

СЗСТ смешанное заболевание соединительных тканей

MMRM модель со смешанными эффектами для повторных измерений

MRT среднее время удержания

NOAC новый антикоагулянт для перорального введения

НПВП нестероидный противовоспалительный препарат

ФД фармакодинамика

PhGA шкала общей оценки пациента врачом

ФК фармакокинетическа

ПНС периферическая нервная система

PT протромбиновое время

PTT частичное тромбопластиновое время

QD или q.d. один раз в сутки (с латинского «quaque die»)

QTcF интервал QT, скорректированный по формуле Фридеричиа

Расс коэффициент накопления лекарственного средства

РНП рибонуклеопротеид

СНЯ серьезное нежелательное явление

СШ синдром Шегрена

SOM руководство по организации работы исследовательского центра

SPT кожная инъекционная проба

SS выборка для оценки безопасности

TLR толл-подобный рецептор

Vz/F кажущийся объем распределения во время конечной фазы выведения после введения (объем)

### **Пример 1: Фаза 1 клинического исследования**

Было проведено первое исследование на людях (FIH) для оценки безопасности и

переносимости, фармакокинетики (ФК) и фармакодинамики (ФД) однократных и многократных доз соединения формулы (I) дважды в сутки (b.i.d.) при пероральном введении здоровым добровольцам для дальнейшей клинической разработки применения соединения формулы (I) при аутоиммунных заболеваниях. В данном исследовании также изучали влияние приема пищи.

Первое исследование на людях - здоровых добровольцах (HV) - включало следующее:

Часть А представляла собой рандомизированное, слепое, плацебо-контролируемое исследование с однократной восходящей дозой (SAD) в 10 когортах. Каждая когорта получала однократную дозу соединения формулы (I) в возрастающем порядке: 1 мг, 3 мг, 10 мг, 20 мг, 40 мг, 80 мг, 160 мг, 320 мг, 640 мг или 1000 мг.

Часть В представляла собой рандомизированное, слепое, плацебо-контролируемое исследование с многократной восходящей дозой (MAD) в 5 когортах. Каждая когорта в течение 14 дней получала дозу соединения формулы (I) b.i.d в возрастающем порядке: 25 мг, 50 мг, 100 мг, 200 мг или 400 мг.

Часть С представляла собой рандомизированное, открытое, двухпоследовательное, двухпериодное, перекрестное исследование с дозой 200 мг соединения формулы (I), вводимой в условиях приема пищи или натощак, для оценки влияния от приема пищи.

В исследовании ФН наблюдали увеличение уровня препарата в крови при единичной восходящей дозе (Фигура 1, дозозависимость при более высоких дозах), а также в частях исследования с многократными восходящими дозами (Фигура 2, дозозависимость в стационарном состоянии для более низких доз). Никакого относящегося к приему пищи воздействия не наблюдалось, за ожидаемым исключением слегка запаздывающего C<sub>max</sub> в условиях приема пищи (Фигура 3).

Однократное пероральное введение до 1000 мг и многократное введение до 400 мг два раза в сутки соединения формулы (I) в течение 14 дней было безопасным и хорошо переносилось здоровыми субъектами.

CD69 и ФНО являются биомаркерами, предназначенными для получения данных о фармакодинамическом (ФД) воздействии соединения формулы (I). Образцы цельной крови из когорт SAD и MAD были стимулированы ex-vivo TLR7/8-агонистом для повышения уровней CD69 и ФНО. В пределах диапазона дозы соединение формулы (I) подавляло активацию В-клеток после стимуляции TLR7, поскольку соединение формулы (I) блокировало повышение маркеров активации, таких как CD69. Кроме того, соединение формулы (I) подавляло активацию моноцитов человека для выработки ФНО после стимуляции TLR8 во всем диапазоне доз.

### **Пример 2: Эффективность и безопасность у пациентов с синдромом Шегрена или смешанным заболеванием соединительных тканей**

Фаза 2 исследования проводится с соединением формулы (I) и предназначена установить безопасность, переносимость и эффективность соединения формулы (I) у пациентов с СШ или СЗСТ, чтобы создать условия для дальнейшей разработки

соединения в целях лечения этих заболеваний.

### Краткий обзор протокола

<b>Краткое название</b>	Исследование для оценки безопасности, переносимости и <b>эффективности</b> соединения формулы (I) у участников с синдромом Шегрена (СШ) или смешанным заболеванием соединительных тканей (СЗСТ)
<b>Тип исследования</b>	<b>Интервенционное</b>
<b>Цель</b>	Это исследование с соединением формулы (I) предназначено для установления безопасности, переносимости и эффективности соединения формулы (I) в СШ и СЗСТ.
<b>Основная цель(и)</b>	<p>СШ: Оценить эффективность соединения формулы (I) по сравнению с плацебо на основании изменения в балле ESSDAI по сравнению с исходным уровнем на 24-ой неделе.</p> <p>СЗСТ: Оценить эффективность соединения формулы (I) по сравнению с плацебо на основании изменений в общей оценке [состояния пациента] врачом (PhGA) по сравнению с исходным уровнем на 24-ой неделе.</p>
<b>Вторичные цели</b>	<p>СШ и СЗСТ: Оценить эффективность соединения формулы (I) по сравнению с плацебо на основе изменения от исходного уровня по результатам оценок, сделанными участником и врачом, с течением времени вплоть до 24-ой недели. Оценить безопасность и переносимость соединения формулы (I). Определить параметры ФК соединения формулы (I) (C<sub>max</sub>, AUC, T<sub>max</sub> и др.) в стационарном состоянии.</p> <p>СШ: Исследовать влияние соединения формулы (I) на количественную характеристику слюноотделения (нестимулированное) в течение 24 недель. Изучить влияние соединения формулы (I) на количество вырабатываемой слезной жидкости в течение 24 недель.</p> <p>СЗСТ:</p>

	<p>Оценить эффективность соединения формулы (I) на основании изменения от исходного уровня форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и объема форсированного выдоха (ОФВ1, ОФВ2, ОФВ3) с течением времени вплоть до 24-ой недели.</p> <p>Оценить эффективность соединения формулы (I) на основании изменения от исходного уровня диффузионной способности легких по монооксиду углерода (ДЛС-СО) с течением времени вплоть до 24-ой недели.</p> <p>Оценить эффективность соединения формулы (I) на основании изменения функции легких от исходного уровня согласно сообщаемым пациентом результатам.</p> <p>Оценить эффективность соединения формулы (I) по сравнению с плацебо на основании изменения от исходного уровня оценки состояния заболевания Рейно (RCS) с течением времени вплоть до 24-ой недели.</p>
<b>План исследования</b>	<p>Это рандомизированное плацебо-контролируемое многоцентровое параллельное групповое исследование с целью оценки безопасности, переносимости и эффективности 200 мг два раза в сутки (b.i.d) соединения формулы (I) у участников с СШ или с СЗСТ в течение 24 недель лечения, а затем - 4 недель последующего наблюдения. Общая продолжительность исследования для каждого участника составит вплоть до 34 недель.</p>
<b>Популяция</b>	<p>Участники - женщины и мужчины - в возрасте от 18 до 75 лет с умеренной до тяжелой формой СШ или диагнозом СЗСТ; в общей сложности в этом исследовании будет зарегистрировано примерно 60 участников: примерно 48 участников с СШ и примерно 12 участников с СЗСТ.</p>
<b>Основные критерии включения</b>	<p><b>СШ и СЗСТ:</b></p> <p>Участники мужского или женского пола в возрасте от 18 до 75 лет на момент первичного обследования</p> <p>Полностью вакцинированы одобренной на местном уровне вакциной против COVID-19 не менее, чем за 4 недели до исходного уровня</p>

	<p><b>СШ:</b></p> <p>Подпадают под классификацию СШ в соответствии с критериями 2016 ACR/EULAR при первичном обследовании</p> <p>Результат обследования ESSDAI (на основе взвешенной оценки) <math>\geq 5</math> из 8 классификационных разделов опросника (биологические показатели, гематологические показатели, проявление со стороны суставов, проявление со стороны кожи, проявление со стороны желез, лимфаденопатия, проявление со стороны почек, общее состояние). Участники с поражением, относящимся к одному или нескольким из оставшихся 4 разделов, будут зачислены, но баллы по этим разделам не будут вносить вклад в оценку пригодности к участию, но будут частью общего балла ESSDAI для данного субъекта.</p> <p>Серопозитивный результат по антителам к Ro/SSA при первичном обследовании</p> <p>Скорость общего нестимулированного слюноотделения <math>\geq 0</math> мл/мин при первичном обследовании</p> <p><b>СЗСТ:</b></p> <p>Диагноз СЗСТ основан на модифицированных критериях Кана</p> <p>Серологические критерии: серопозитивный результат на антитела к U1-РНП, полученные в центральной лаборатории</p> <p>Болезнь Рейно</p> <p>Не менее двух из четырех признаков: i) синовит, ii) миозит, iii) опухшие пальцы и iv) интерстициальное заболевание легких</p> <p>Пациенты с перекрывающимися синдромами, т.е. пациенты, отвечающие диагностическим критериям системного аутоиммунного заболевания, отличного от СЗСТ (например, СКВ, склеродермия, дермато- или полимиозит, ревматоидный артрит или СШ), могут быть включены при условии, что по мнению исследователя у них нет серьезного поражения органов (например, волчаночного нефрита)</p>
<b>Основные критерии</b>	<b>СШ и СЗСТ:</b>

<b>исключения</b>	<p>Ритуксимаб или другой истощающий В-клетки препарат в течение 6 месяцев от исходного уровня. Для участников, которые получали терапию истощением В-клеток в течение 6-12 месяцев, количество В-клеток должно быть в пределах нормы.</p> <p>Предшествующее лечение любым из следующих препаратов в течение 3 месяцев от исходного уровня</p> <p>CTLA4-Fc Ig (абатацепт)</p> <p>mAb к TNF</p> <p>Внутривенный Ig</p> <p>Плазмаферез</p> <p>внутривенный или пероральный циклофосфамид</p> <p>внутривенный или пероральный циклоспорин А.</p> <p>Следующие значения лабораторного исследования ОАК на момент скрининга:</p> <p>уровень гемоглобина ниже 8 г/дл</p> <p>общее число лейкоцитов менее 2000/мкл</p> <p>число тромбоцитов менее 50000/мкл</p> <p>число нейтрофилов <math>\leq 1000</math>/мкл</p> <p>Беременные или кормящие грудью (лактлирующие) женщины</p> <p>Женщины, способные к деторождению, определяемые как все женщины, физиологически способные забеременеть, если они не применяют высокоэффективные методы контрацепции.</p> <p><b>СШ :</b></p> <p>Синдромы, накладывающиеся на синдром Шегрена, при этом другое аутоиммунное заболевание является основным заболеванием</p> <p>Требуется регулярное использование лекарств, о которых известно, что они вызывают сухость во рту/глазах как следствие основного побочного действия.</p>
<b>Исследуемое средство лечения</b>	<p>Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль в капсулах</p> <p>Капсулы плацебо</p>
<b>Оценки эффективности</b>	<p>ESSDAI, ESSPRI, FACIT-F, PHGA, RCS, K-BILD, ФЖЕЛ, ОФВ, скорость слюноотделения, проба Ширмера, ДЛС-СО</p>

<b>Оценки фармакодинамических показателей</b>	Активация В-клеток (путем наблюдения за экспрессией CD69) цельной крови после стимуляции <i>ex vivo</i> или без стимуляции. Выработка ФНО после стимуляции цельной крови <i>ex vivo</i>
<b>Фармакокинетические оценки</b>	Серийные образцы крови для анализа концентрации соединения формулы (I) и расчета ФК параметров (AUC, C <sub>max</sub> , T <sub>max</sub> и др.)
<b>Основные оценки безопасности</b>	Мониторинг нежелательных явлений Физикальное обследование Показатели жизненно важных функций Мониторинг лабораторных маркеров в крови и моче Центральная оценка ЭКГ Дополнительный мониторинг безопасности в отношении печени и почек
<b>Анализ данных</b>	<b>СШ</b> Модель со смешанными эффектами для повторных измерений (MMRM) будет подогнана в соответствии с изменениями от исходного уровня в ESSDAI для всех временных точек до 24 недели с группой лечения, посещением и группой лечения в зависимости от визита и со стратификационным фактором (<10 или ≥10) на основе балла ESSDAI при первичном обследовании в качестве фиксированных эффектов. Для моделирования зависимости между повторяющимися наблюдениями будет создана неструктурированная дисперсионно-ковариационная матрица. Разница между соединением формулы (I) и плацебо в изменении от исходного уровня при каждом посещении будет оценена по этой модели и представлена с 95% доверительными интервалами. Следующие два критерия будут использованы для оценки эффективности лечения Статистически значимое снижение ESSDAI на 24 неделе в группе соединения формулы (I) по сравнению с плацебо при уровне значимости 10% одностороннего критерия и предполагаемое среднее снижение ESSDAI на 24 неделе в группе соединения формулы (I) должно быть по меньшей

	<p>мере на 2 балла больше, чем в группе плацебо.</p> <p>Положительный признак эффективности засчитывали, если оба критерия выполнялись.</p> <p><b>СЗСТ</b></p> <p>MMRM будет подогнана в соответствии с изменениями от исходного уровня в PhGA для всех временных точек до 24 недели с группой лечения, посещением и группой лечения в зависимости от визита и со стратификационным фактором на основе поражения легких на исходном уровне (да/нет) в качестве фиксированных эффектов. Будет использована модель со случайным свободным коэффициентом.</p> <p>Разница между соединением формулы (I) и плацебо в изменении от исходного уровня при каждом посещении будет оценена по этой модели и представлена с 95% доверительными интервалами.</p>
--	--

#### Цели и конечные точки

Таблица 1 Цели и связанные с ними конечные точки

Цель(-и)	Конечная(-ые) точка(-и)
Основная(-ые) цель(-и)	Конечная(-ые) точка(-и) для основной(-ых) цели(-ей)
<p><b>СШ:</b> Оценить эффективность соединения формулы (I) по сравнению с плацебо на основе изменения от исходного уровня по баллу ESSDAI на 24-ой неделе</p>	<p><b>СШ:</b> Изменение от исходного уровня по баллу ESSDAI на 24-ой неделе</p>
<p><b>СЗСТ:</b> Оценить эффективность соединения формулы (I) по сравнению с плацебо на основе изменений в общей оценке [состояния пациента] врачом (PhGA) по сравнению с исходным уровнем на 24-ой неделе</p>	<p><b>СЗСТ:</b> Изменение от исходного уровня в PhGA на 24-ой неделе</p>
Вторичная(-ые) цель(-и)	Конечная(-ые) точка(-и) для вторичной(-ых) цели(-ей)
<p><b>СШ/СЗСТ:</b> Оценить эффективность соединения формулы (I) по сравнению с плацебо на основе изменения от исходного уровня по результатам оценок, сделанными пациентом и врачом, за</p>	<p><b>СШ:</b> Изменение от исходного уровня в ESSDAI, ESSPRI, FACIT-F и PhGA в течение периода времени вплоть до 24-ой недели</p>



Цель(-и)	Конечная(-ые) точка(-и)
период вплоть до 24 недель	<b>СЗСТ:</b> Изменение от исходного уровня в FACIT-F, PhGA и ESSDAI (только суставные и легочные отделы) в течение периода времени вплоть до 24-ой недели
<b>СШ/СЗСТ:</b> Оценить безопасность и переносимость соединения формулы (I)	<b>СШ/СЗСТ:</b> Конечные точки безопасности будут включать: случаи нежелательных явлений, возникших после начала лечения (как серьезных, так и несерьезных) в ходе исследования случаи отклонений показателей жизненно важных функций, лабораторных показателей и показателей ЭКГ, возникших в ходе исследования
<b>СШ/СЗСТ:</b> Для оценки параметров ФК соединения формулы (I)	<b>СШ/СЗСТ:</b> ФК-параметры AUC, C <sub>max</sub> , T <sub>max</sub> и другие при необходимости в стабильном состоянии
<b>СШ:</b> Исследовать влияние соединения формулы (I) на количественную характеристику слюноотделения (нестимулированное) в течение 24 недель	<b>СШ:</b> Изменение скорости слюноотделения от исходного уровня в течение периода лечения вплоть до 24 недель
<b>СШ:</b> Изучить влияние соединения формулы (I) на количество вырабатываемой слезной жидкости в течение 24 недель	<b>СШ:</b> Изменения от исходного уровня по результатам пробы Ширмера с течением времени вплоть до 24 недель лечения
<b>СЗСТ:</b> Оценить эффективность соединения формулы (I) на основании изменения от исходного уровня форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и объема форсированного выдоха (ОФВ1, ОФВ2, ОФВ3) с течением времени вплоть до 24-ой недели.	<b>СЗСТ:</b> Изменение от исходного уровня в ФЖЕЛ, ОФВ1, ОФВ2, ОФВ3 с течением времени до 24-ой недели

Цель(-и)	Конечная(-ые) точка(-и)
<b>СЗСТ:</b> Оценить эффективность соединения формулы (I) на основании изменения от исходного уровня диффузионной способности легких по монооксиду углерода (ДЛС-CO) с течением времени вплоть до 24-ой недели.	<b>СЗСТ:</b> Изменение от исходного уровня диффузионной способности легких по монооксиду углерода (ДЛС-CO) с течением времени вплоть до 24-ой недели.
<b>СЗСТ:</b> Оценить эффективность соединения формулы (I) на основании изменения функции легких от исходного уровня согласно сообщаемым пациентом результатам.	<b>СЗСТ:</b> Изменение от исходного уровня согласно Краткому опроснику Королевского колледжа по интерстициальному заболеванию легких (K-BILD) с течением времени вплоть до 24 недели
<b>СЗСТ:</b> Оценить эффективность соединения формулы (I) на основании изменения от исходного уровня оценки состояния заболевания Рейно (RCS) в течение времени вплоть до 24-ой недели.	<b>СЗСТ:</b> Изменение от исходного уровня в RCS с течением времени до 24-ой недели

### План исследования

Это рандомизированное, плацебо-контролируемое, многоцентровое параллельное групповое исследование 2-й фазы с целью оценки безопасности, переносимости и эффективности соединения формулы (I) у пациентов от умеренной до тяжелой формой СШ или пациентов с диагнозом СЗСТ. Если участники исследования получают сопутствующую терапию для лечения своего основного заболевания, но все еще соответствуют критериям включения, они будут продолжать получать данный вид терапии при условии, что она останется стабильной до конца исследования.

В общей сложности примерно 48 участников с СШ будут рандомизированы в соотношении 1:1 в группу соединения формулы (I) или группу плацебо. В общей сложности примерно 12 участников с СЗСТ будут рандомизированы в соотношении 1:1 в группу соединения формулы (I) или группу плацебо.

Сначала участники будут проходить первичное обследование за период вплоть до 6 недель, а затем следует период лечения 24 недели и период наблюдения 4 недели. Общая продолжительность участия каждого участника исследования составит вплоть до 34 недель.

Участники будут получать дозы по 200 мг b.i.d. (200 мг два раза в сутки) соединения формулы (I) или плацебо.

Оценки безопасности включают в себя медицинские осмотры, ЭКГ, основные

показатели жизнедеятельности, стандартные клинические лабораторные показатели (гематология, биохимия и анализ мочи), а также мониторинг нежелательных явлений и серьезных нежелательных явлений.

#### Первичное обследование

После подписания информированного согласия участники пройдут оценку по ESSDAI (участники с СШ) и по RCS и K-BILD (участники с СЗСТ), а также будут оценены с точки зрения безопасности и других показателей для подтверждения положительного результата по РНП и оценки пригодности к участию в исследовании. По организационным причинам оценки могут проводиться в разные дни в течение 6-недельного периода первичного обследования, если исследователь сочтет это целесообразным. Участники, которые будут забракованы по результатам первичного обследования, могут быть повторно отобраны для еще одного случая.

#### Исходный уровень

Пригодные к участию участники должны будут явиться на посещение в 1-й день для определения исходного уровня. Из организационных соображений участники могут остановиться на ночь по месту обследования, но это не будет считаться госпитализацией. Право на участие должно быть подтверждено до рандомизации, а необходимые оценки для исходного уровня должны быть выполнены до введения препарата в день 1. Если это предпочтительно, исследовательский центр может проводить некоторые оценки для исходного уровня за день до дня 1.

#### Лечение

Период лечения длится 24 недели, от 0-ой недели (день 1) до 24-ой недели (день 169). В день 1 участники будут рандомизированы в соответствующие группы лечения СШ или СЗСТ. Рандомизация участников с СШ будет стратифицирована на исходном уровне путем обследования с помощью ESSDAI ( $<$  или  $\geq 10$  на основе взвешенных оценок), а рандомизация участников СЗСТ будет стратифицирована на основании поражения легких (да/нет) на исходном уровне.

Участники будут возвращаться в место проведения исследования примерно с интервалом в 4 недели, за исключением 16-ой недели (день 113), когда будет выполнен только звонок по телефону безопасности. Поскольку соединение формулы (I) впервые вводится пациентам с СШ и СЗСТ, дополнительное посещение будет выполнено на 2-ой неделе (день 15) в целях безопасности и соблюдения режима лечения.

Во время посещений в ходе исследования все участники заполняют опросники и/или проходят опрос (например, FACIT, PhGA), у них берут образцы для анализа безопасности, ФК и биомаркеров.

Оценки ФК анализа будут проводиться до введения препарата и в различные моменты времени после введения препарата (до 4 часов после введения препарата) на 4-ой, 12-ой и 24-ой неделе. На 4-ой неделе дополнительный образец для ФК анализа будет взят через 6 часов после введения дозы в выбранных центрах исследования.

Кроме того, в соответствии со схемой оценки участник с СШ должен:

пройти обследование ESSDAI, скорости слюноотделения и пробы Ширмера  
заполнить опросник ESSPRI.

Участники с СЗСТ должны:

пройти ESSDAI (только суставные и легочные разделы), спирометрию в местном центре, обследование на диффузную способность легких по монооксиду углерода (ДЛС-СО) и капилляроскопию ногтевого ложа

выполните оценку состояния заболевания Рейно (RCS) и K-BILD

выполнить обследование на десатурацию кислородом при физической нагрузке

В дни посещений участникам будет предложено принять утреннюю дозу исследуемого препарата в исследовательском центре. Участники будут возвращать упаковку от использованных препаратов для оценки выполнения режима лечения и отчетности и получают новую партию исследуемого препарата на следующий 4-недельный период лечения (за исключением 12-й недели, когда участники смогут выбрать получить партию препарата на 8-недельный период лечения).

Каждую неделю участникам будет предложено заполнять дневники, чтобы делать записи о приеме лечебного препарата.

Все посещения в ходе исследования будут амбулаторными, однако по организационным причинам участникам может потребоваться приехать в расположение исследовательского центра вечером перед запланированным посещением для обследования. В этих случаях участники смогут остаться на ночь в исследовательском центре, но это не будет считаться госпитализацией.

Исследователь/персонал исследовательского центра может связаться с участниками исследования для обеспечения соблюдения режима лечения/мониторинга безопасности по телефону или по другим средствам сообщения, если исследователь сочтет это целесообразным или необходимым.

Первичная конечная точка исследования будет оценена после завершения 24-недельного лечения (посещение в день 169; посещение в конце 24-ой недели).

Последующее наблюдение и посещение в связи с окончанием исследования (EOS)

После последнего дня дозирования препарата участники переходят в 4-недельный период последующего наблюдения без лечения исследуемым препаратом. Участникам будет предложено вернуться в исследовательский центр на 28-й неделе для посещения в связи с окончанием исследования. В ходе этого посещения участники пройдут завершающее обследование.

По завершении этого посещения участники закончат свое участие в исследовании.

Обоснование дозы/схемы и продолжительности лечения

Доза, запланированная для данного исследования, составляет 200 мг b.i.d. (200 мг два раза в сутки). Ожидается, что эта доза будет безопасной и эффективной, основываясь на данных клинического исследования, впервые проведенного с участием людей (FII):

В исследовании FII применяли дозы вплоть до 1000 мг при однократном введении и вплоть до 400 мг b.i.d. (два раза в сутки) в течение 14 дней на здоровых добровольцах и

доказали, что они безопасны и хорошо переносятся.

В исследовании FIN доза 200 мг b.i.d. (два раза в сутки) в течение 14 дней приводила к полному подавлению путей обоих TLR7 и TLR8, и поэтому ожидается, что она обеспечит максимальную клиническую эффективность.

Продолжительность исследуемого лечения составляет 24 недели, чтобы дать возможность провести значимую оценку безопасности, переносимости и эффективности соединения формулы (I) в СШ и СЗСТ. Продолжительность периода лечения 24 недели выбрана на основании данных недавних клинических испытаний, выполненных внутри компании, указывающих на то, что значимую разницу в лечении по сравнению с плацебо с точки зрения клинической эффективности можно ожидать к 24-ой неделе, и фармакологическое плато эффективности может быть достигнуто в течение 12-24 недель лечения.

Основываясь на анализе данных ФК и ФД из исследования, впервые проведенного с участием людей, можно ожидать, что начало фармакологического действия соединения формулы (I) наступает быстрое, однако время до значимого улучшения параметров клинической эффективности, таких как ESSDAI или ESSPRI, может занять вплоть до 24 недель.

Период последующего наблюдения продолжительностью 4 недели будет проведен после введения последней дозы для отслеживания нежелательных явлений. Фармакологический эффект не ожидается в течение 3 дней (= 5 конечных периодов полувыведения) после окончания лечения, исходя из короткого конечного периода полувыведения соединения формулы (I) максимум 14,4 часов.

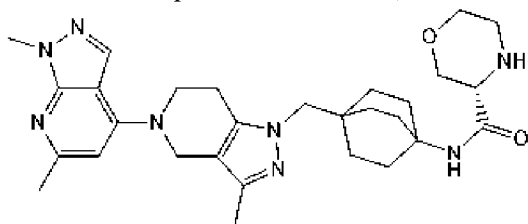
#### **Обоснование выбора контрольного лекарственного средства (плацебо)**

Лекарственным препаратом сравнения (компаратором) в исследовании будет плацебо, что обеспечит объективный контроль для оценки безопасности, клинической эффективности и ФД во время 24-недельного лечения соединением формулы (I).

Поскольку одобренного системного лечения СШ и СЗСТ не существует, применение плацебо в качестве компаратора считается оправданным. Текущий стандарт ухода за пациентами с СШ и СЗСТ зачастую ограничивается симптоматическим лечением, направленным на симптомы (например, сухость или болезнь Рейно). Стероиды и обычные БМАРП часто неэффективны. Никакое фармакологическое воздействие не является эффективным при тяжелой, ведущей к нетрудоспособности вследствие утомляемости, ассоциированной с СШ.

### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения синдрома Шегрена у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение, например, пероральное, субъекту соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли,



Формула (I)

в дозе от примерно 25 мг до примерно 400 мг, например, от примерно 50 мг до примерно 300 мг, например, от примерно 100 мг до примерно 200 мг, два раза в сутки, например, примерно каждые 12 часов.

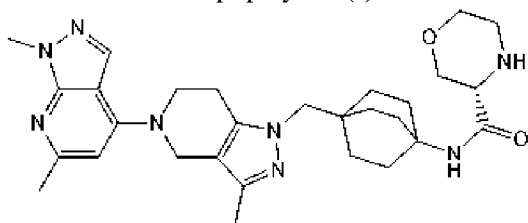
2. Способ по п. 1, где доза составляет от 100 мг до примерно 200 мг, два раза в сутки, например, примерно каждые 12 часов.

3. Способ по п. 1, где доза составляет примерно 200 мг два раза в сутки, например, примерно каждые 12 часов.

4. Способ по п. 1, где синдром Шегрена у субъекта характеризуется степенью тяжести течения от умеренной до тяжелой.

5. Способ по п. 1, где у субъекта, например, у пациента, положительный результат, например, серопозитивный результат, на антитела к экстрагируемому ядерному (нуклеарному) антигену (ENA), например, на антитела к антигену А (антитела к Ro/SSA), связанному с синдромом Шегрена.

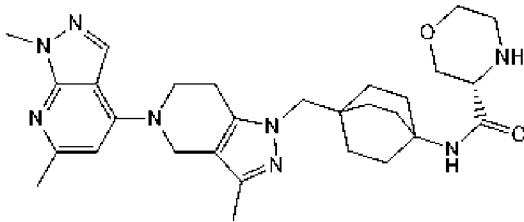
6. Соединение формулы (I):



(I)

или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении синдрома Шегрена (СШ) у нуждающегося в лечении субъекта, где соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе от примерно 25 мг до примерно 400 мг, например, от примерно 50 мг до примерно 300 мг, например, от примерно 100 мг до примерно 200 мг два раза в сутки, например, примерно каждые 12 часов.

7. Способ лечения смешанного заболевания соединительных тканей у субъекта, нуждающегося в таком лечении, включающий введение, например, пероральное, субъекту соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли,



Формула (I)

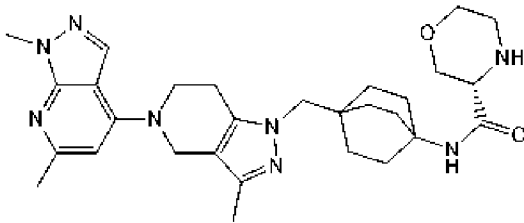
в дозе от примерно 25 мг до примерно 400 мг, например, от примерно 50 мг до примерно 300 мг, например, от примерно 100 мг до примерно 200 мг, два раза в сутки, например, примерно каждые 12 часов.

8. Способ по п. 7, где доза составляет от 100 мг до примерно 200 мг, два раза в сутки, например, примерно каждые 12 часов.

9. Способ по п. 7, где доза составляет примерно 200 мг два раза в сутки, например, примерно каждые 12 часов.

10. Способ по п. 1, где у субъекта, например, у пациента, положительный результат, например, серопозитивный результат, на антитела к экстрагируемому ядерному (нуклеарному) антигену (ENA), например, на антитела к U1-РНП.

11. Соединение формулы (I):

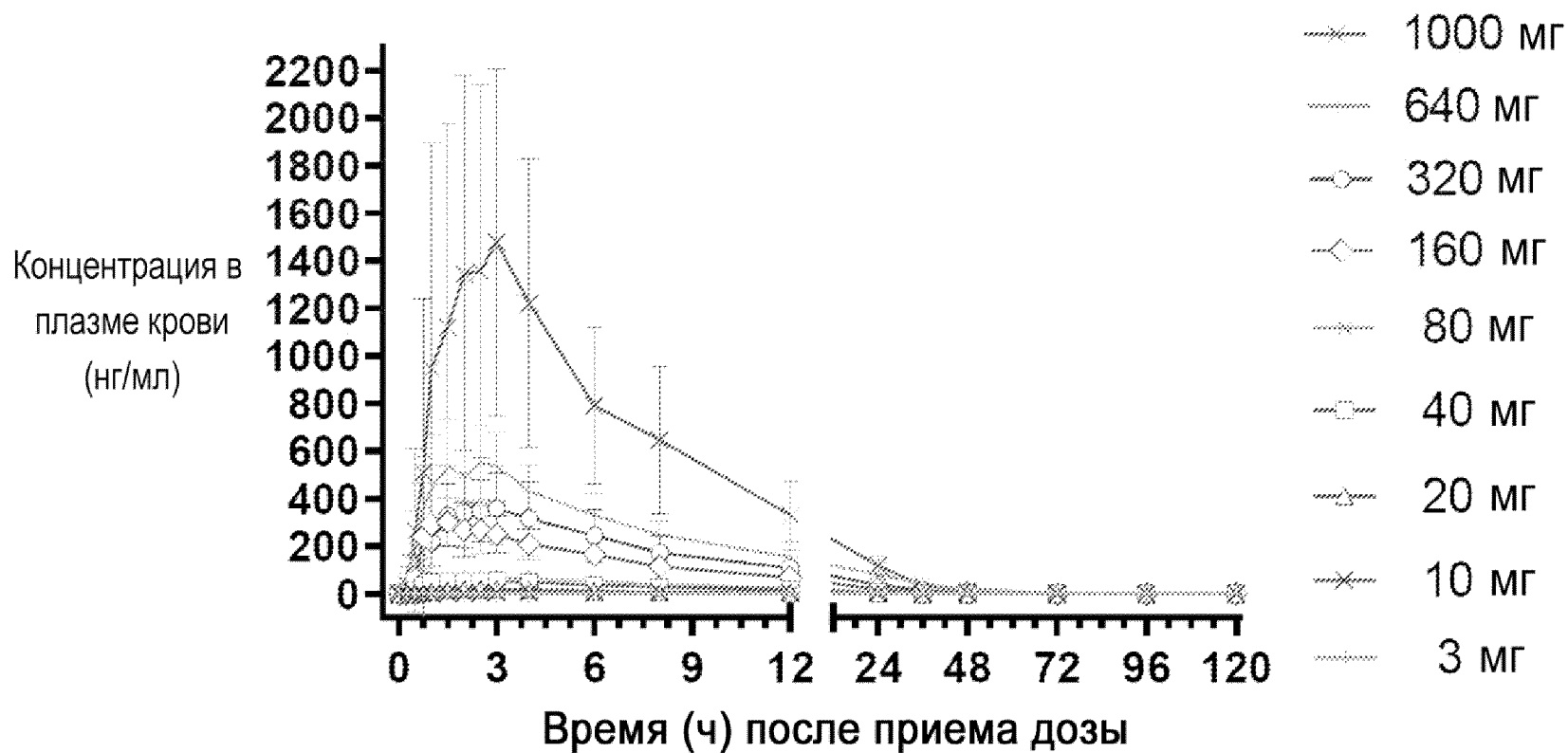


(I)

или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении смешанного заболевания соединительных тканей у нуждающегося в лечении субъекта, где соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе от примерно 25 мг до примерно 400 мг, например, от примерно 50 мг до примерно 300 мг, например, от примерно 100 мг до примерно 200 мг, два раза в сутки, например, примерно каждые 12 часов.

По доверенности

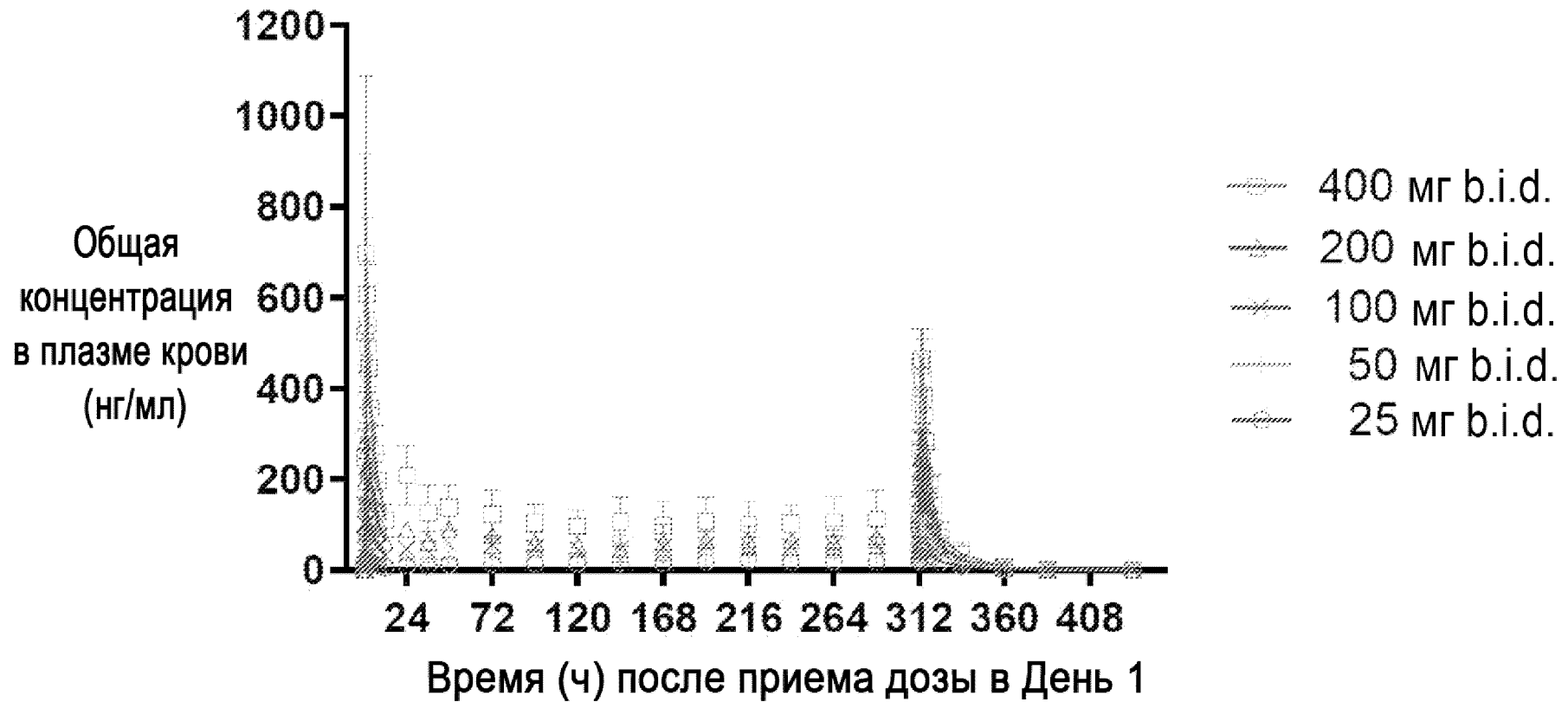
FIN, Честь А (SAD), среднее арифметическое  $\pm$ SD, N=6



Фигура 1

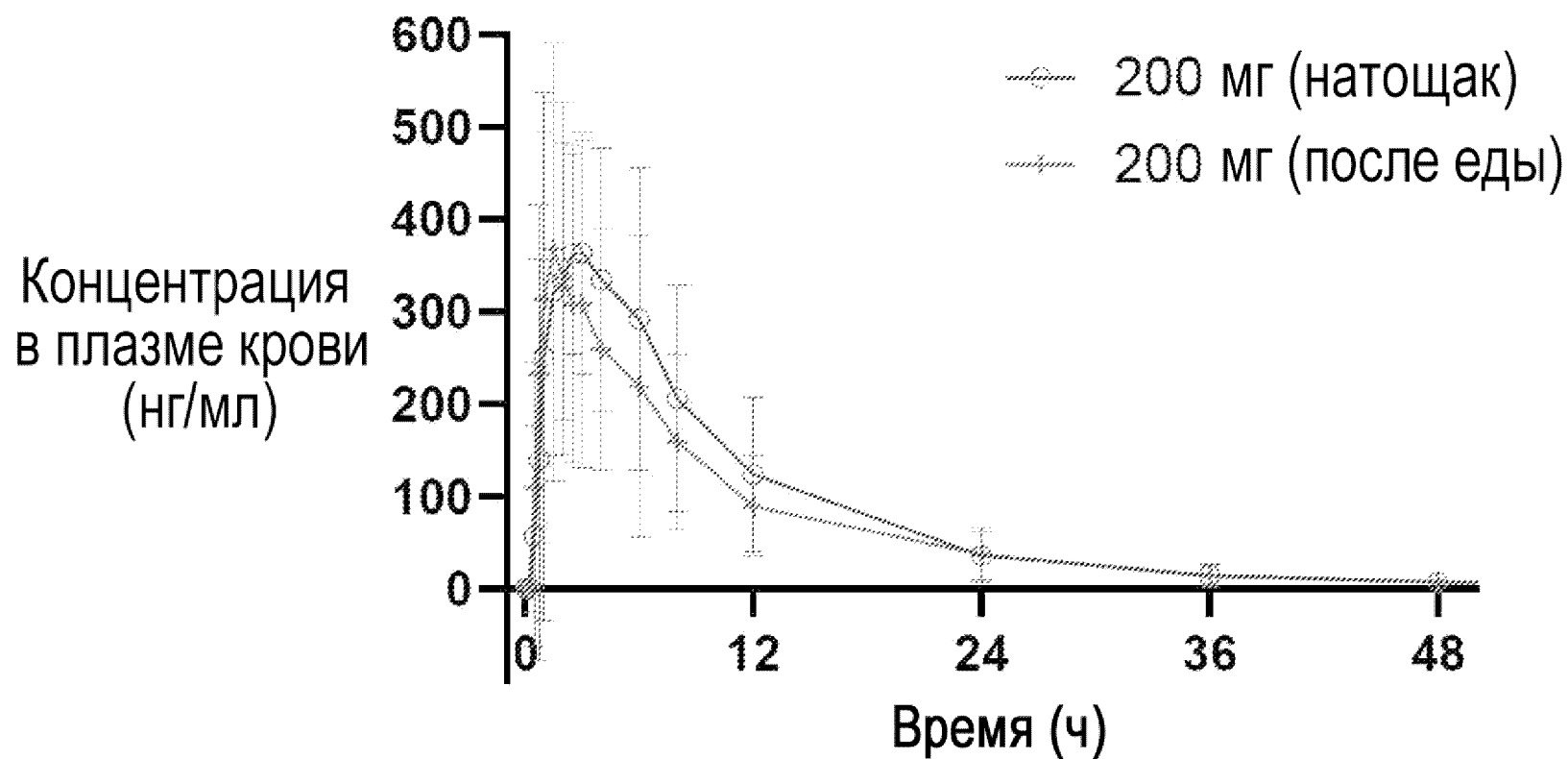


FIN, Часть B (MAD), среднее арифметическое  $\pm$ SD



Фигура 2

FIN, Часть С (влияние приема пищи), среднее арифметическое  $\pm$ SD



Фигура 3