

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202492224** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки
2024.10.29

(51) Int. Cl. *A61K 31/505* (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2023.02.27

(54) **РЕМИБРУТИНИБ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В ЛЕЧЕНИИ ГНОЙНОГО ГИДРАДЕНИТА**

(31) **63/314,572; 63/369,016**

(32) **2022.02.28; 2022.07.21**

(33) **US**

(86) **PCT/IB2023/051787**

(87) **WO 2023/161887 2023.08.31**

(71) Заявитель:
НОВАРТИС АГ (СН)

(72) Изобретатель:

**Бхатгачария Сувик (US), Бит Бруно,
Ченни Бруно, Грэхэм Гордон, Юнке
Михаэль, Леше Кристиан, Рапп
Карин, Син Ким-Хиен, Цирер Йонас
Бенджамин (СН)**

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

(57) Настоящее изобретение относится к способам лечения и/или предупреждения гнойного гидраденита у субъекта, у которого имеется такое заболевание или состояние, включающим введение терапевтически эффективной дозы LOU064. Также раскрыты лекарственные препараты, схемы введения доз, фармацевтические композиции, комбинации, лекарственные формы и наборы для применения в раскрытых вариантах применения и способах.

202492224
A1

202492224

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-581699EA/032

РЕМИБРУТИНИБ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В ЛЕЧЕНИИ ГНОЙНОГО ГИДРАДЕНИТА

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Настоящее изобретение относится к LOU064 или его фармацевтически приемлемой соли для применения в эффективном и безопасном лечении гнойного гидраденита (HS).

ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Гнойный гидраденит (HS) (также называемый инверсными угрями или болезнью Вернейля) представляет собой хроническое рецидивирующее воспалительное заболевание, для которого характерны глубоко расположенные узелки, свищевые ходы и абсцессы, которые приводят к фиброзу в подкожных, паховых областях, складках груди и аногенитальных областях. (Revuz and Jemec (2016) *Dermatol Clin* 34:1-5; Jemec GB. (2012) *N Engl J Med* 366:158-64). Он связан с сильной болью и сопутствующими заболеваниями, включая метаболические, психиатрические и аутоиммунные нарушения, а также с повышенным риском развития рака кожи. (Revuz (2016); Shlyankevich et al. (2014) *J Am Acad Dermatol* 71:1144-50; Kohorst et al (2015) *J Am Acad Dermatol* 73:S27-35; Wolkenstein et al. (2007) *J Am Acad Dermatol* 56:621-3). Средние коэффициенты распространенности HS среди разных рас/этнических групп были самыми высокими в афроамериканских популяциях (1,3%), самыми низкими - среди испаноговорящих/латиноамериканцев (0,07%), а промежуточное значение наблюдалось в европеоидных популяциях (0,75%) (Sachdeva et al. (2021) *J. Cutan Med Surg.*: 25(2):177-187).

Опубликованные коэффициенты распространенности HS варьируются от <1% до 4% популяции. [Shlyankevich et al. (2014); Cosmatos et al. (2013) *J Am Acad Dermatol* 68:412-9; Davis et al. (2015) *Skin Appendage Disord* 1:65-73; Revuz et al. (2008) *J Am Acad Dermatol* 59:596-601; McMillan K. (2014) *Am J Epidemiol* 179:1477-83; Garg et al. (2017) *J Am Acad Dermatol*, 77(1):118-122; Jemec et al. (1996) *J Am Acad Dermatol* 35:191-4]. Однако истинную распространенность трудно установить, поскольку HS редко диагностируется, а оценки колеблются в зависимости от схемы исследования, популяции и географического местоположения. [Miller et al. (2016) *Dermatol Clin* 34:7-16]. Хотя Национальные институты здравоохранения (NIH) не классифицируют HS как редкое заболевание, эксперты обычно считают, что распространенность этого заболевания составляет < 1% от населения Соединенных Штатов Америки (США). [Cosmatos et al. (2013); Genetic and Rare Diseases Information Center. National Institutes of Health. Hidradenitis suppurativa. Доступно по адресу: [//rarediseases.info.nih.gov/diseases/6658/hidradenitis-suppurativa](http://rarediseases.info.nih.gov/diseases/6658/hidradenitis-suppurativa). Доступ 20 марта 2017 г.; Gulliver et al. (2016) *Rev Endocr Metab Disord* 17:343-51; Garg et al. 2007].

Современное лечение HS заключается в использовании местных и/или системных антибиотиков, гормональных вмешательств, ретиноидов и, в некоторых случаях, иммуносупрессантов, биологических препаратов, таких как моноклональное антитело

адалимумаб, представляющее собой ингибитор фактора некроза опухоли [TNF], являющееся единственным одобренным лекарственным средством при HS, и часто, в качестве крайней меры, обширное хирургическое удаление. [Gulliver et al. (2016); Zouboulis et al. (2015) *J Eur Acad Dermatol Venereol* 29:619-4414-16; Kimball et al. (2016) *N Engl J Med* 375:422-34]. Так как очаги поражения являются болезненными, пациенты очень часто нуждаются в анальгетиках и болеутолении вдобавок к противовоспалительным средствам лечения.

Однако контроль симптомов и устранение очагов поражения не являются устойчивыми среди средств лечения, и результаты рандомизированных контролируемых клинических испытаний, обеспечивающие доказательные данные, отсутствуют для большинства средств лечения, и только адалимумаб является одобренным. Хотя терапию антибиотиками применяют в качестве долгосрочного лечения в течение месяцев и даже лет, терапия антибиотиками может, таким образом, привести к развитию устойчивости к антибиотикам. Лечение при пероральном применении ретиноидов вызывает опасения касательно тератогенности в популяции, ведущей активную половую жизнь и в большинстве представленной лицами женского пола. Более того, эффективность противовоспалительных лекарственных средств, таких как дапсон, фумараты и циклоспорин, основана на небольших ускоспециализированных исследованиях с варьирующимися результатами, и эти молекулы не являются применяемыми систематически. Вследствие этих противоречивых исходов и тяжести заболевания HS пациенты с HS пользуются медицинским обслуживанием в дорогостоящих учреждениях (например, отделение неотложной помощи и стационарное лечение) с большей частотой, чем пациенты с другими хроническими воспалительными состояниями кожи. (Khalsa et al. (2016) *J Am Acad Dermatol* 73:609-14; Kirby et al. (2014) *JAMA Dermatol* 150:937-44).

Иммунопатогенез HS плохо изучен, при этом предложены широкие и в какой-то степени противоречивые механизмы патогенеза. Активация системы комплемента вовлечена в патогенез HS в форме повышенной концентрации фрагмента C5a системы комплемента в коже и крови пациентов с HS (Kanni T. et al. *Br J Dermatol*. 2018;179(2):413-419). C5a является основным хемоаттрактантом для нейтрофилов, популяции клеток, которые, как известно, присутствуют в активно воспаленной коже при HS (Lima AL. et al. *Br J Dermatol*. 2016;174(3):514-520). Кроме того, были продемонстрированы повышенные уровни нейтрофилов, высвобождающих нейтрофильные внеклеточные ловушки (NET) в ходе процесса, называемого нетоз, как в крови, так и в коже пациентов с HS (Byrd AS et al., *Sci transl Med*. 2019; 11(508).eaav5908), наряду с повышенными ответами с участием IFN I типа и активацией плазмоцитодендритных клеток (pDC). В других исследованиях было высказано предположение о вовлечении провоспалительных цитокинов IL-17A и IFN- γ (Hotz C. et al.; *J. Invest Dermatol.*, 2016;136(9):1768-1780; Vossen ARJV et al. *Allergy*. 2019, 74(3):631-634), а также IL-6 и IL-1 β кератиноцитарного происхождения. В дополнительных транскриптомных исследованиях при HS была отмечена повышенная экспрессия иммуноглобулинов и

сигнатур плазматических клеток (Hoffman LK. Et al. *PLoS One*. 2018; 13(9):e0203672), но имеется недостаток четкого и всестороннего обзора иммунопатогенных механизмов, вовлеченных в HS.

Gudjonsson et al тщательно охарактеризовали воспалительные ответы при HS с применением протеомных и транскриптомных подходов, а также таких подходов, как секвенирование РНК отдельных клеток или scRNAseq. В таких исследованиях продемонстрированы иммунные ответы с центральным значением IFN- γ , IL-36 и TNF при менее выраженном вкладе IL-17A. Gudjonsson et al. дополнительно идентифицировали В-клетки и плазматические клетки с ассоциированными повышениями выработки иммуноглобулинов и активации системы комплемента в качестве участников патогенеза HS, а также путь активации тирозинкиназы Брутона (ВТК) и тирозинкиназы селезенки (SYK) в качестве центральной сети передачи сигнала при HS (JCI Insight. 2020;5(19):e139930. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.139930>).

Также в более ранних докладах было высказано предположение о роли В-клеток в патогенезе HS (Van der Zee et al. 2012, 166:98-106; Musilova et al. *J Invest Dermatol* 2020, 140:1091-1094). Кроме того, роль В-клеток в патогенезе HS также была подчеркнута в двух недавних исследованиях, в одном из них были продемонстрированы противовоспалительные эффекты ритуксимаба в эксплантатных культурах HS (Vossen et al., 2019, 181:314-23), а другое представляет собой ускоспециализированное исследование, демонстрирующее удачное лечение HS с применением истощения В-клеток с помощью ритуксимаба (Takahashi et al., 2018, 45:e116-7). Но требуется дополнительное изучение для определения того, может ли нацеливание на В-клетки быть эффективным лечением.

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

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

исследования в отношении эффективности при лечении MS.

Несмотря на высказанное предположение о том, что ингибиторы ВТК могут быть применимы для лечения HS, не существует животных моделей данного заболевания, и все еще не было продемонстрировано лечения HS ингибиторами ВТК у человека. Кроме того, вследствие недостаточной селективности некоторых ранее разработанных ингибиторов ВТК (например, акалабрутиниба, ибрутиниба) эти ингибиторы ВТК могут не подходить при показаниях, не связанных со злокачественными новообразованиями, особенно для лечения показаний, требующих долгосрочного/постоянного и безопасного применения, и/или в популяции детей или подростков. Наиболее распространенные побочные эффекты одобренных в настоящее время ингибиторов ВТК включают тошноту, диарею, сыпь, инфекцию, цитопении, кровотечение и сердечные аритмии. В частности, профиль долгосрочной токсичности ибрутиниба, первого в своем классе ингибитора, хорошо охарактеризован и включает клинически значимую частоту возникновения сердечных аритмий, кровотечения, инфекции, диареи, артралгий и гипертензии. Акалабрутиниб, первый ВТКі второго поколения, получивший одобрение Управления по надзору за пищевыми продуктами и лекарственными веществами США, демонстрирует улучшенную киназную селективность в отношении ВТК, с обычно наблюдаемыми нежелательными реакциями, включающими инфекцию, головную боль и диарею (Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2020 Dec 4; 2020(1): 336-345)

Данные по долгосрочной безопасности для ингибитора ВТК, находящегося в настоящее время в разработке, отсутствуют, но имеющиеся данные по безопасности фенебрутиниба позволяют предположить, что самым большим препятствием, с которым могут столкнуться ингибиторы ВТК, является то, будут ли приемлемыми побочные эффекты при постоянном применении. Например, значительным событием, отмеченным в фазе IIa испытания фенебрутиниба, было преходящее повышение уровня ALT и/или AST 3 степени у 8,3% и 6,3% субъектов в группах лечения более высокой дозой. Некоторые из побочных эффектов, уже наблюдавшихся при применении некоторых ВТКі, могут ограничивать их применение для лечения или предупреждения незлокачественных проявлений, особенно если будет необходимо долгосрочное введение. Кроме того, ни один из одобренных FDA ингибиторов ВТК не был одобрен для детей и подростков. Следовательно, пока не доступны данные по безопасности у детей, неизвестно, будут ли ингибиторы ВТК целесообразным вариантом.

Лечение HS остается сложным при наличии только одного биологического средства терапии, адалимумаба, представляющего собой средство на основе антитела к TNF, в настоящее время одобренного для его лечения, и еще при том, что терапевтические ответы при использовании адалимумаба являются недостаточно оптимальными, наблюдаясь у около 40% пациентов. Заболевание является изнурительным физически и психологически, существует очевидная неудовлетворенная потребность в обеспечении безопасных и эффективных средств долгосрочного лечения пациентов с HS, в частности средств лечения для перорального применения.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

Фигура 1. Обогащение сигнатурами в транскриптомном анализе (сверхэкспрессия гена в образцах HS с очагами поражения)

Фигура 2. Сигнатура LOU (гены, экспрессия которых подавлена с помощью LOU064) в (тотальной) совокупности данных транскриптомного анализа при гнойном гидрадените.

Фигура 3. Моделирование занятости ВТК в селезенке в равновесном состоянии.

Фигура 4. (А) Остаточная занятость ВТК по прошествии 24 часов в равновесном состоянии. На графике предсказанное медианное значение показано в виде точки, а вертикальными линиями показан 95% предсказательный интервал. (В) Среднее значение занятости ВТК по прошествии 24 часов в равновесном состоянии. На графике предсказанное медианное значение показано в виде точки, а вертикальными линиями показан 95% предсказательный интервал.

Фигура 5. Предпочтительное распределение частиц по размеру для LOU064 нанометрового размера.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Проблема, лежащая в основе настоящего изобретения, заключается в обеспечении безопасного и эффективного лечения или предупреждения HS. В частности, целью настоящего изобретения является обеспечение безопасного и эффективного долгосрочного лечения или предупреждения HS.

Также целью настоящего изобретения является обеспечение улучшенного лечения и/или предупреждения HS. Например, целью настоящего изобретения является обеспечение лечения или предупреждения HS, которое является более эффективным, чем терапия антителами к TNF, например, адалимумабом.

Соответственно, в данном документе раскрыты способы предупреждения или лечения HS, включающие введение терапевтически эффективной дозы ингибитора ВТК субъекту, нуждающемуся в этом. В частности, применимым в случае способа по настоящему изобретению является ингибитор ВТК (обратимый или необратимый), который селективен в отношении других структурно сходных киназ семейства Тес, таких как ВМХ, ИТК и ТХК. Особенно применимым для настоящего изобретения является ингибитор ВТК, который селективен в отношении ВТК по сравнению с Тес (например, отношение селективности ВТК/Тес составляет по меньшей мере 10, по меньшей мере 20, по меньшей мере 30)

Также в данном документе раскрыты способы предупреждения или лечения HS, включающие введение терапевтически эффективной дозы LOU064 субъекту, нуждающемуся в этом.

Кроме того, в настоящем изобретении дополнительно предусмотрен способ лечения или предупреждения HS у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение указанному субъекту терапевтически эффективной дозы LOU064 или его

фармацевтически приемлемой соли с одним или несколькими терапевтическими средствами.

В другом аспекте настоящего изобретения в настоящем изобретении предусмотрен ингибитор ВТК для применения в лечении и/или предупреждении HS у пациента, нуждающегося в таком лечении и/или предупреждении.

В другом аспекте настоящего изобретения в настоящем изобретении предусмотрен LOU064 для применения в лечении и/или предупреждении HS у пациента, нуждающегося в таком лечении и/или предупреждении.

Настоящее изобретение дополнительно относится к комбинациям LOU064 с одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами для применения в лечении или предупреждении HS у пациента, нуждающегося в таком лечении и/или предупреждении.

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

Дополнительные аспекты, полезные признаки и предпочтительные варианты осуществления настоящего изобретения, которые обобщены в следующих вариантах осуществления E1-E32, соответственно по отдельности или в комбинации, вносят вклад в достижение цели настоящего изобретения.

E1. Способ лечения или предупреждения гнойного гидраденита (HS), включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективной дозы ингибитора ВТК, например, селективного ингибитора ВТК, например, LOU064.

E2. Способ в соответствии с E1, где терапевтически эффективная доза LOU064 составляет от приблизительно 50 мг до приблизительно 200 мг раз в сутки.

E3. Способ в соответствии с E2, где терапевтически эффективная доза LOU064 составляет от приблизительно 25 мг два раза в сутки до приблизительно 100 мг два раза в сутки.

E4. Способ в соответствии с E2, где терапевтически эффективная доза LOU064 составляет приблизительно 25 мг два раза в сутки.

E5. Способ в соответствии с E2, где терапевтически эффективная доза LOU064 составляет приблизительно 100 мг два раза в сутки.

E6. Способ в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления, где LOU064 вводят в течение короткого периода времени, например, менее 6 месяцев, предпочтительно менее 3 месяцев.

E7. Способ в соответствии с E6, где LOU064 вводят на протяжении не более 16 недель, например, 4, 12 или 16 недель.

E8. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления E1-E5, где LOU064 вводят в течение длительного периода времени, например, более 6 месяцев, предпочтительно более года, при постоянном применении.

E9. Способ в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления, где LOU064 вводят в качестве монотерапии.

E10. Способ в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления, где LOU064 не вводят одновременно с сильным ингибитором СУР3А.

E11. Способ в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления, где LOU064 не вводят одновременно с сильным ингибитором СУР3А4.

E12. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления E1-E8, где LOU064 вводят в виде комбинированной терапии с одним или несколькими терапевтическими средствами.

E13. Способ в соответствии с E12, где осуществляется дополнительное лечение пациента с помощью по меньшей мере одного лекарственного препарата для местного применения и по меньшей мере одного антисептика в комбинации с LOU064.

E14. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления E1-E11, где до лечения с помощью LOU064 пациент ранее не был подвергнут лечению с помощью системного средства или средства лечения HS для местного применения.

E15. Способ в соответствии с любым из вышеперечисленных вариантов осуществления, где пациент выбран в соответствии с по меньшей мере одним из следующих критериев:

- a) у пациента имеется HS со степенью тяжести от умеренной до тяжелой;
- b) до лечения с помощью LOU064 у пациента имеется по меньшей мере 3 воспалительных очага поражения; или
- c) до лечения с помощью LOU064 у пациента отсутствует обширное рубцевание (не более 15 свищей) вследствие HS;
- d) у пациента имеется клинический диагноз HS в течение по меньшей мере 12 месяцев;
- e) у пациента по меньшей мере две анатомические области затрагиваются очагами поражения HS.

E16. Способ в соответствии с любым из вышеперечисленных вариантов осуществления, где к 16 неделе лечения у указанного пациента достигается по меньшей мере одно из следующего:

- a) HiSCR по упрощенной шкале;
- b) клинического результата, соответствующего HiSCR (HiSCR50, HiSCR75 или HiSCR90);
- c) снижения частоты обострений HS;
- d) снижения интенсивности кожной боли, как измерено с помощью NRS для оценки боли, например, NRS30 для оценки боли;
- e) снижения зуда, как измерено с помощью NRS для оценки зуда, например, NRS30 для оценки зуда;
- f) снижения общего количества или количества разных типов воспалительных очагов поражения при HS, например, AN50, AN75, AN90 или AN100;
- g) снижения показателя IHS4;
- h) снижения на 6 или меньше, как измерено с применением DLQI; и/или

i) улучшения согласно DLQI.

E17. Способ в соответствии с любым из вышеперечисленных вариантов осуществления, где в случае применения указанного способа для лечения популяции пациентов с HS со степенью тяжести от умеренной до тяжелой к 16 неделе лечения у по меньшей мере 40% указанных пациентов достигается по меньшей мере одно из следующего:

- a) HiSCR по упрощенной шкале;
- b) HiSCR50;
- c) HiSCR75;
- d) HiSCR90.

E18. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления E1-E16, где в случае применения указанного способа для лечения популяции пациентов с HS со степенью тяжести от умеренной до тяжелой к 16 неделе лечения у по меньшей мере 25% указанных пациентов достигается ответ, соответствующий NRS30 (например, ответ, соответствующий NRS30 при оценке боли или NRS30 при оценке зуда).

E19. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления E1-E16, где при применении указанного способа для лечения популяции пациентов с HS со степенью тяжести от умеренной до тяжелой на протяжении 16 недель лечения у менее чем 15% указанных пациентов наблюдается обострение HS.

E20. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления E1-E16, где у пациента уже через одну или две недели после введения первой дозы LOU064 наблюдается по меньшей мере одно из следующего:

- a) снижения кожной боли, как измерено с помощью NRS для оценки боли (например, NRS30 для оценки боли);
- b) снижения зуда, как измерено с помощью NRS для оценки зуда (например, NRS30 для оценки кожного зуда);
- b) снижения уровня CRP, как измерено с применением стандартного анализа уровня CRP, например, на по меньшей мере 25%.

E21. Способ в соответствии с любым из вышеперечисленных вариантов осуществления, где у указанного пациента достигается устойчивый ответ через 3 месяца после завершения лечения, как измерено посредством подсчета воспалительных очагов поражения, например, AN50, с помощью шкалы оценки клинического ответа при гнойном гидрадените (HiSCR) (например, sHiSCR, HiSCR50, HiSCR75 или HiSCR90), цифровой рейтинговой шкалы (NRS) оценки зуда и боли, общей оценки врача при гнойном гидрадените (HS-PGA), оценки степени тяжести HS (SASH), международной системы оценки степени тяжести HS (IHS4) или дерматологического индекса качества жизни (DLQI).

E22. Способ в соответствии с E21, где у указанного пациента достигается устойчивый ответ через 3 месяца после завершения лечения, как измерено с помощью HiSCR по упрощенной шкале (sHiSCR), HiSCR50, HiSCR75 или HiSCR90.

E23. Способ в соответствии с любым из вышеперечисленных вариантов осуществления, где LOU064 помещен в фармацевтическую композицию, при этом указанная фармацевтическая композиция содержит один или несколько фармацевтически приемлемых носителей, каждый из которых независимо выбран из наполнителя, смазывающего вещества, связующего вещества, разрыхлителя и вещества, способствующего скольжению.

E24. Способ в соответствии с E23, где фармацевтическая композиция находится в форме таблетки или капсулы.

E25. Способ в соответствии с вариантом осуществления E23 или E24, где фармацевтическая композиция содержит частицы LOU064 нанометрового размера.

E26. Способ в соответствии с E25, где фармацевтическая композиция содержит частицы LOU064 нанометрового размера, характеризующиеся средним размером частиц, измеренным посредством PCS, состоящим от приблизительно 50 нм до приблизительно 750 нм.

E27. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления E23-E26, где фармацевтическая композиция содержит LOU064 и связующее вещество в весовом соотношении приблизительно 2: 1.

E28. Способ согласно E27, где фармацевтическая композиция содержит LOU064, связующее вещество и поверхностно-активное вещество в весовом соотношении приблизительно 2: 1: 0,08.

E29. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления E23-E26, где фармацевтическая композиция содержит LOU064 и связующее вещество в весовом соотношении приблизительно 1: 1.

E30. Способ в соответствии с вариантом осуществления 29, где фармацевтическая композиция содержит LOU064, связующее вещество и поверхностно-активное вещество в весовом соотношении приблизительно 1: 1: 0,05.

E31. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления E23-E30, где фармацевтическая композиция содержит LOU064, сополимер поливинилпирролидона и винилацетата в качестве связующего вещества и лаурилсульфат натрия в качестве поверхностно-активного вещества.

E32. Способ в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления, где LOU064 представляет собой кристаллическую форму безводного свободного основания, характеризующуюся порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей один или несколько характеристических пиков при значении 2θ , выбранном из группы, состоящей из $7,8\pm 0,2^\circ 2\theta$, $9,2\pm 0,2^\circ 2\theta$, $12,0\pm 0,2^\circ 2\theta$, $13,6\pm 0,2^\circ 2\theta$, $15,6\pm 0,2^\circ 2\theta$, $16,0\pm 0,2^\circ 2\theta$, $17,8\pm 0,2^\circ 2\theta$, $18,3\pm 0,2^\circ 2\theta$, $18,7\pm 0,2^\circ 2\theta$, $19,2\pm 0,2^\circ 2\theta$, $19,9\pm 0,2^\circ 2\theta$, $22,1\pm 0,2^\circ 2\theta$, $23,4\pm 0,2^\circ 2\theta$, $23,9\pm 0,2^\circ 2\theta$, $24,8\pm 0,2^\circ 2\theta$, $25,2\pm 0,2^\circ 2\theta$, $25,5\pm 0,2^\circ 2\theta$, $27,2\pm 0,2^\circ 2\theta$ и $29,6\pm 0,2^\circ 2\theta$, при измерении при температуре приблизительно 25°C и длине волны рентгеновского излучения λ , составляющей $1,5405 \text{ \AA}$.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Используемая в данном документе тирозинкиназа Брутона (ВТК) представляет собой цитоплазматическую тирозинкиназу и является представителем семейства киназ ТЕС. ВТК экспрессируется в определенных клетках адаптивной и врожденной иммунной системы, включая В-клетки, макрофаги, тучные клетки/базофилы и тромбоциты. ВТК является ключевой фигурой для передачи сигнала через Fc-эпсилон-рецептор (FcεR1 для IgE) и активирующие Fc-гамма-рецепторы (FcγR для IgG), а также В-клеточный антигенный рецептор (BCR) и ингибиторы ВТК. Ингибиторы ВТК, такие как ибрутиниб, одобрены для лечения В-клеточных злокачественных новообразований (Hendriks et al 2014). Недавно было продемонстрировано, что ингибирование ВТК приводит к ингибированию активации/дегрануляции тучных клеток и базофилов *in vitro* и к уменьшению размеров волдырей в кожных прик-тестах у пациентов, страдающих от IgE-опосредованных форм аллергии (Smiljkovic et al 2017; Regan et al 2017; Dispenza et al 2018). Следовательно, ингибирование ВТК является привлекательной терапевтической концепцией для лечения различных аутоиммунных и хронических воспалительных заболеваний, включая ревматоидный артрит, рассеянный склероз, системную красную волчанку, хроническую крапивницу, атопический дерматит, астму и первичный синдром Шегрена (Tan et al 2013; Whang and Chang 2014). Примеры ингибиторов ВТК включают нековалентные обратимые ингибиторы ВТК, такие как фенебрутиниб, а также ковалентные необратимые ингибиторы ВТК, такие как эвобрутиниб, толебрутиниб, рилзабрутиниб, тирабрутиниб, бранебрутиниб, орелабрутиниб и ремибрутиниб (LOU064).

Термин "содержащий" охватывает "включающий", а также "состоящий", например, композиция, "содержащая" X, может состоять исключительно из X или может содержать что-либо дополнительное, например, X+Y.

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 и не вызывают чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или другой проблемы или осложнения, соответствуют приемлемому соотношению пользы и риска.

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

Используемые в данном документе термины "соль" или "соли" относятся к соли присоединения кислоты или присоединения основания соединения для применения в способе по настоящему изобретению. "Соли" включают, в частности, "фармацевтически приемлемые соли". Термин "фармацевтически приемлемые соли" относится к солям,

которые сохраняют биологическую эффективность и свойства соединений по настоящему изобретению и которые, как правило, не являются нежелательными с биологической или иной точки зрения. Во многих случаях соединения для применения в способе по настоящему изобретению способны к образованию солей с кислотой и/или основанием за счет присутствия аминогруппы. Примером солей являются соли, раскрытые в WO 2015/079417, которая настоящим включена в данный документ посредством ссылки.

Используемый в данном документе термин "введение" по отношению к соединению, например, LOU064, или другому средству, используется для обозначения доставки этого соединения пациенту посредством любого пути, предпочтительно посредством перорального введения.

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

Термин "терапевтически эффективное количество/доза" соединения для применения в способе по настоящему изобретению относится к количеству указанного соединения, которое будет вызывать биологический или медицинский ответ у субъекта, например, снижение или ингибирование активности фермента или белка, или уменьшать интенсивность проявления симптомов HS, облегчать обусловленные HS состояния, замедлять или задерживать прогрессирование заболевания HS или предупреждать HS.

Термин "лечение" или "лечить" в данном документе определяется как применение или введение LOU064 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, содержащей LOU064 или его фармацевтически приемлемую соль, субъекту или в выделенную ткань или линию клеток субъекта, при этом у субъекта имеется конкретное заболевание (например, HS), симптом, ассоциированный с заболеванием (например, симптомы HS), или предрасположенность к развитию заболевания (если применимо), где целью является излечение (если применимо), снижение степени тяжести, облегчение, уменьшение интенсивности проявления одного или нескольких симптомов заболевания, улучшение состояния при заболевании, снижение или уменьшение проявления любых ассоциированных симптомов заболевания или предрасположенности к развитию заболевания. Термин "лечение" или "лечить" включает осуществление лечения

субъекта с подозрением на наличие заболевания, а также субъектов, у которых имеется заболевание, или тех, которым был поставлен диагноз, согласно которому они страдают заболеванием или медицинским состоянием. В некотором аспекте термин "осуществление лечения" относится к уменьшению интенсивности проявления заболевания или нарушения (т. е. замедлению, или остановке, или снижению развития или прогрессирования заболевания или по меньшей мере одного из его клинических симптомов). В другом варианте осуществления "лечить", "осуществлять лечение" или "лечение" относятся к облегчению или уменьшению интенсивности проявления по меньшей мере одного физического параметра, включая такие, которые могут быть неявными для пациента. В еще одном варианте осуществления "лечить", "осуществление лечения" или "лечение" относятся к модулированию заболевания или нарушения либо физически (например, стабилизация явно выраженного симптома), либо физиологически (например, стабилизация физического параметра), либо обоими этими путями. Более конкретно, термин "осуществление лечения" заболевания HS относится к осуществлению лечения воспалительных очагов поражения у пациентов с HS (по количеству или качеству или по уменьшению их объема и размера), и/или к осуществлению лечения абсцессов и воспалительных узелков и/или дренирующих свищей у пациентов с HS, и/или к уменьшению количества рубцов, и/или к снижению функциональных ограничений, ассоциированных с рубцеванием. Осуществление лечения заболевания HS также относится к облегчению боли, усталости и/или зуда, ассоциированных с HS, к уменьшению выделения гноя и уменьшению запаха, ассоциированного с выделением гноя, и/или к улучшению качества жизни, и/или к снижению нарушенной трудоспособности пациентов с HS.

Используемый в данном документе термин "предупреждение", "предупреждать", "осуществление предупреждения" заболевания или нарушения (HS) относится к профилактическому лечению заболевания или нарушения или к задержке и/или подавлению возникновения или прогрессирования заболевания или нарушения. Более конкретно, термин "осуществление предупреждения" заболевания HS относится к осуществлению предупреждения обострений HS и/или появления новых очагов поражения; осуществлению предупреждения рубцевания и осуществлению предупреждения функциональных ограничений, ассоциированных с рубцеванием, и/или, в частности, осуществлению предупреждения хирургических вмешательств по причине HS.

Используемую в данном документе фразу "популяция субъектов" используют для обозначения группы субъектов, которые в результате такого лечения получают пользу с биологической, медицинской точки зрения или в отношении качества жизни.

Используемый в данном документе термин "субъект" относится к животному. Как правило, животное является млекопитающим. Субъект также относится, например, к приматам (например, людям, мужского пола или женского пола), коровам, овцам, козам, лошадям, собакам, кошкам, кроликам, крысам, мышам, рыбам, птицам и т. п. В определенных вариантах осуществления субъектом является примат. В предпочтительном

варианте осуществления субъектом является человек. Термин "субъект" используется взаимозаменяемо с "пациентом", если он относится к человеку.

Используемые в данном документе фразы "ранее не был подвергнут лечению с помощью системного средства лечения HS" и "не получавший лечения" относятся к пациенту с HS, который ранее не был подвергнут лечению HS с помощью системного средства, например, метотрексата, циклоспорина, или биологического средства (как, например, средств, блокирующих IL-12 и IL-23, таких как устекинумаб и гуселкумаб, или ингибиторов TNF-альфа, таких как адалимумаб или инфликсимаб, или средства, блокирующего IL-17, такого как секукинумаб, иксекизумаб и бродалумаб). Системные средства (т. е. средства, вводимые перорально, путем инъекции и т. п.) отличаются от локально действующих средств (например, средств для местного применения и фототерапии) тем, что системные средства обладают системным (охватывающим весь организм) эффектом при доставке пациенту. В некоторых вариантах осуществления раскрытых способов, схем, вариантов применения, наборов и фармацевтических композиций пациенту ранее не вводили системное средство лечения HS.

Используемая в данном документе фраза "ранее получал лечение с помощью системного средства для лечения HS" используется для обозначения пациента, который ранее был подвергнут лечению HS с использованием системного средства. Такие пациенты включают тех, которые ранее подвергались лечению с помощью биологических препаратов, таких как средства, блокирующие IL-12 и IL-23, такие как устекинумаб и гуселкумаб, или с помощью ингибиторов TNF-альфа, таких как инфликсимаб, или с помощью средства, блокирующего IL-17, такого как секукинумаб, иксекизумаб и бродалумаб, а также тех, которые ранее подвергались лечению с помощью небιологических препаратов, как, например, с помощью системного иммуносупрессанта или иммуномодуляторов (например, циклоспорина, метотрексата и циклофосфамида), с помощью системного средства лечения, включая ретиноиды (такие как изотретиноин), дапсон, метформин и средство лечения на основе цинка для перорального применения. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения пациенту ранее вводили системное средство для лечения HS. В некоторых вариантах осуществления пациенту ранее вводили системное средство для лечения HS (например, метотрексат, циклоспорин), однако пациенту ранее не вводили системное биологическое лекарственное средство (т. е. лекарственное средство, продуцируемое живым организмом, например, антитела, рецепторы-ловушки и т. п.) для лечения HS (например, секукинумаб, устекинумаб, иксекизумаб, бродалумаб, ингибиторы TNF-альфа (этанерцепт, адалимумаб, инфликсимаб (ремикад) и т. п.). В данном случае пациента называют "не получавшим лечение с помощью биологического средства". В некоторых вариантах осуществления пациент является не получавшим лечение с помощью биологического средства.

Используемые в данном документе термины "осуществление отбора" и "отобранный", используемые в отношении пациента, означают, что конкретный пациент специально выбран из большей группы пациентов на основании того (вследствие того),

что конкретный пациент отвечает заранее определенным критериям. Подобным образом, "осуществление селективного лечения" относится к обеспечению лечением пациента, имеющего конкретное заболевание, при этом данный пациент специально выбран из большей группы пациентов на основании того, что конкретный пациент отвечает заранее определенному критерию. Подобным образом, "осуществление селективного введения" относится к введению лекарственного средства пациенту, который специально выбран из большей группы пациентов на основании того (вследствие того), что конкретный пациент отвечает заранее определенному критерию. Под осуществлением отбора, осуществлением селективного лечения и осуществлением селективного введения подразумевается, 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 применения стандартной схемы лечения, основанной исключительно на принадлежности пациента к большей группе. Осуществление отбора, 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 отобран для лечения на основании наличия HS.

Используемые в данном документе термины в форме единственного числа и подобные термины, используемые в контексте настоящего изобретения (в частности, в контексте формулы изобретения), следует истолковывать как охватывающие как формы единственного числа, так и формы множественного числа, если в данном документе не указано иное или это явно не противоречит контексту.

Используемый в данном документе термин "фармацевтическая комбинация" означает продукт, который получают путем применения, или смешивания, или объединения более чем одного активного ингредиента. Следует понимать, что используемая в данном документе фармацевтическая комбинация включает как фиксированные, так и нефиксированные комбинации активных ингредиентов. Термин "фиксированная комбинация" означает, что активные ингредиенты, например, соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль и один или несколько партнеров по комбинации, вводят пациенту одновременно в виде одного объекта или лекарственной формы. В таком случае термин относится к комбинации с фиксированной дозой в одной стандартной лекарственной форме (например, капсуле, таблетке или саше). Оба термина "нефиксированная комбинация" или "набор из частей" означают, что активные

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

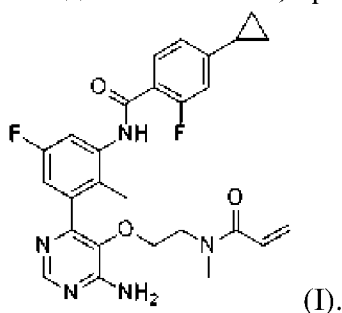
Подразумевается, что используемые в данном документе термины "совместное

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.

LOU064

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

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



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

LOU064, который ранее предлагался для применения в лечении хронической спонтанной крапивницы (CSU) (WO2020/234782 A1) и синдрома Шегрена (SjS) (WO2020/234781 A1), в настоящее время проходит испытания в фазе II клинических исследований в отношении CSU и SjS.

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

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом испытании фазы 2b, оценивающим эффективность и безопасность LOU064 в течение 12 недель у

пациентов, характеризующихся недостаточным контролем с помощью H₁-антигистаминных препаратов с по меньшей мере умеренно активной хронической спонтанной крапивницей (CSU), пациенты получали LOU064 в дозе 10 мг q.d. (один раз в сутки), 35 мг q.d., 100 мг q.d., 10 мг b.i.d. (два раза в сутки), 25 мг b.i.d., 100 мг b.i.d. или плацебо (в соотношении 1:1:1:1:1:1). Схема с применением 25 мг b.i.d. оказалась особенно эффективной по сравнению с другими дозами.

Следовательно, доза 25 мг b.i.d. была выбрана для последующего клинического исследования фазы III для CSU.

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

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

Занятость ВТК в различных тканях влияет на эффективность и выбор оптимальной дозировки при различных показаниях. Однако в настоящее время не существует согласованной полной картины всех тканей, которые имеют отношение к проявлению HS, и, следовательно, того, проникновение в какую(-ие) ткань(-и) необходимо обеспечить для лечения или предупреждения HS. Как было показано на крысах, занятость ВТК и период полужанятости ВТК отличаются в крови и в различных тканях.

Период полужанятости ВТК зависит от значений скорости оборота (способности ВТК регенерировать в клетках). Такие значения скорости оборота отличаются в каждой ткани и являются видоспецифическими. Занятость ВТК дополнительно зависит от PK/PD-свойств соединения, которые также зависят от биологического вида.

Ингибиторы ВТК могут действовать или вступать во взаимодействие посредством трех основных механизмов действия или путей:

- 1) снижения аллергических проявлений/гиперчувствительности I типа посредством FcεR1,
- 2) подавления аутореактивности В-клеток и иммунных комплексов в терминах аутореактивности/воспаления или гиперчувствительности 3 типа посредством FcγR и/или BCR,
- 3) подавления секреции аутоантител при патологиях, опосредованных аутоантителами, или гиперчувствительности 2 типа посредством BCR

Без привязки к теории ингибирование ВТК связано с последними 2 путями, поскольку было выдвинуто предположение о том, что HS связан с активностью В-клеток (Rumberger et al. 2020, Gudjonsson et al.), а также вследствие присутствия аутоантител (Byrd et al (2018), *J. Dermatol.*; 179(3):792-794, (2019), Camona-Rivera et al. (2021) *J Invest Dermatol.* Oct 1:S0022-202X(21)02286-7. doi: 10.1016/j.jid.2021.07.187). В-клетки и плазматические клетки могут быть обнаружены в третичных лимфоидных органах в пораженной ткани. Уровень оборота ВТК потенциально является более высоким в В-клетках, расположенных в третичных лимфоидных органах, являющихся очагами

поражения HS, по сравнению с тучными клетками кожного происхождения, и может быть более трудно достичь достаточного уровня проникновения в целевую ткань при HS по сравнению с CSU вследствие фиброзного ремоделирования ткани, а также абсцесса и свищевого хода.

CSU, с другой стороны, в частности, вероятно, зависит от первого вышеуказанного пути, как было продемонстрировано по активности антител к IgE (за счет FcεR1). Следовательно, при HS можно не ожидать клинического ответа с применением дозы, используемой при CSU, или любых доз, раскрытых для других показаний.

Следовательно, без привязки к какой-либо теории, эффективная доза LOU064 для лечения или предупреждения HS представляет собой дозу, которая обеспечивает более высокую концентрацию в ткани в воспаленных, частично фиброзных очагах поражения HS с потенциально более высоким уровнем оборота ВТК.

Фармацевтическая композиция для применения в способах по настоящему изобретению

Ингибитор ВТК, т. е. соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, можно применять в качестве фармацевтической композиции в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем. Такая композиция может содержать, в дополнение к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, носители, различные разбавители, наполнители, соли, буферы, стабилизаторы, солюбилизаторы и другие материалы, известные из уровня техники. Характеристики носителя зависят от пути введения. Фармацевтические композиции для применения в раскрытых способах также могут содержать дополнительные терапевтические средства для лечения конкретного целевого нарушения. Например, фармацевтическая композиция может также содержать противовоспалительные или противоаллергические средства. Такие дополнительные факторы и/или средства могут быть включены в фармацевтическую композицию для достижения синергического эффекта с соединением формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью или для минимизации побочных эффектов, вызванных соединением формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью. В предпочтительных вариантах осуществления фармацевтическая композиция для применения в раскрытых способах содержит соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль в суточной дозе от приблизительно 50 мг до 200 мг, например, 25 мг bid или 100 мг bid.

Подходящие композиции для перорального введения включают эффективное количество соединения по настоящему изобретению в форме таблеток, пастилок для рассасывания, водных или масляных суспензий, диспергируемых порошков или гранул, эмульсий, твердых или мягких капсул, или сиропов, или настоек. Композиции, предназначенные для перорального применения, получают в соответствии с любым известным из уровня техники способом, предназначенным для изготовления фармацевтических композиций, и такие композиции могут содержать одно или несколько средств, выбранных из группы, состоящей из подслащающих средств,

ароматизирующих средств, красителей и консервантов, с целью получения препаратов, которые являются фармацевтически превосходными и приятными на вкус. Таблетки могут содержать активный ингредиент в смеси с нетоксичными фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, которые подходят для изготовления таблеток. Такие вспомогательные вещества представляют собой, например, инертные разбавители, такие как карбонат кальция, карбонат натрия, лактоза, фосфат кальция или фосфат натрия; гранулирующие и разрыхляющие средства, например кукурузный крахмал или альгиновую кислоту; связующие средства, например крахмал, желатин или аравийскую камедь; и смазывающие средства, например стеарат магния, стеариновую кислоту или тальк. Таблетки являются непокрытыми или покрытыми с применением известных методик для обеспечения задержки распада и всасывания в желудочно-кишечном тракте и обеспечения тем самым устойчивого действия на протяжении более длительного периода времени. Например, можно использовать материал для временной задержки действия, такой как глицерилмоностеарат или глицерилдистеарат. Составы для перорального применения могут быть представлены в виде твердых желатиновых капсул, где активный ингредиент смешан с инертным твердым разбавителем, например, карбонатом кальция, фосфатом кальция или каолином, или в виде мягких желатиновых капсул, где активный ингредиент смешан с водой или масляной средой, например, арахисовым маслом, жидким парафином или оливковым маслом.

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

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

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

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

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

е) абсорбентами, красящими веществами, ароматизаторами и подсластителями.

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

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

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

В предпочтительном варианте осуществления средний размер частиц LOU064 может составлять от приблизительно 50 нм до приблизительно 1000 нм, или от приблизительно 50 нм до приблизительно 750 нм, или от приблизительно 60 нм до приблизительно 500 нм, или от приблизительно 70 нм до приблизительно 350 нм, или от приблизительно 100 нм до приблизительно 170 нм, более предпочтительно средний размер частиц LOU064 может составлять от приблизительно 100 нм до приблизительно 350 нм, или от приблизительно 110 нм до приблизительно 200 нм, или от приблизительно 120 нм до приблизительно 180 нм, или от приблизительно 120 нм до приблизительно 160 нм, предпочтительно средний размер частиц LOU064 может составлять от приблизительно 150 нм до приблизительно 200 нм.

Если LOU064 присутствует в фармацевтическом составе в форме частиц нанометрового размера, пероральное введение предпочтительно осуществляется в дозе от приблизительно 25 мг до приблизительно 100 мг два раза в сутки, более предпочтительно в дозе приблизительно 100 мг два раза в сутки.

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

Если LOU064 присутствует в фармацевтическом составе в форме частиц микрометрового размера, пероральное введение предпочтительно осуществляется в дозе от приблизительно 25 мг до приблизительно 100 мг два раза в сутки, например, в дозе приблизительно 25 мг два раза в сутки.

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

Вышеупомянутые средние размеры частиц являются взвешенными по интенсивности. Средний размер частиц можно определить посредством динамического рассеяния света. Предпочтительно средний размер частиц определяют посредством фотонной корреляционной спектроскопии (PCS). В частности, для определения среднего

размера частиц можно использовать прибор "Zetasizer Nano ZS", версия 7.13 от Malvern Panalytical Ltd., Соединенное Королевство.

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

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

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

В одном варианте осуществления фармацевтические композиция/состав на основе LOU064 могут быть составлены в соответствии с составом, раскрытым в заявке на патент США под номером 63/141558 или родственных документах (опубликованной согласно РСТ WO2022/162513), включенных в данный документ посредством ссылки.

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

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

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

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

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

Весовое соотношение LOU064, связующего вещества и поверхностно-активного

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

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

Способы лечения или предупреждения HS и с применением LOU064, или его фармацевтически приемлемой соли, или его кристаллической формы.

Раскрытые способы, а также LOU064 или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении или предупреждении HS у субъекта, нуждающегося в этом, включенные в данный документ, включают введение субъекту терапевтически эффективной дозы LOU064 или его фармацевтически приемлемой соли. LOU064 или его фармацевтически приемлемую соль для применения в раскрытых способах можно применять *in vitro*, *ex vivo* или включать в фармацевтические композиции и вводить *in vivo* для лечения пациентов с HS (например, пациентов-людей).

Соответствующая дозировка будет варьироваться в зависимости, например, от конкретной фармацевтически приемлемой соли LOU064, конкретной полиморфной формы LOU064, веса пациента, режима введения, фармацевтической композиции и природы и степени тяжести состояния, подлежащего лечению, а также от природы предыдущих способов лечения, которым подвергался субъект. В конечном итоге лечащий врач будет принимать решение о количестве LOU064, с помощью которого следует лечить каждого отдельного пациента. В некоторых вариантах осуществления лечащий врач может вводить низкие дозы LOU064 и наблюдать за ответом субъекта.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения LOU064 или его фармацевтически приемлемую соль вводят перорально в дозе от приблизительно 50 мг до приблизительно 200 мг в сутки.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения LOU064 или его фармацевтически приемлемую соль вводят перорально в дозе от приблизительно 25 мг два раза в сутки до приблизительно 100 мг два раза в сутки, например, приблизительно 25 мг два раза в сутки (BID), приблизительно 50 мг BID или приблизительно 100 мг BID.

В другом варианте осуществления LOU064 вводят перорально в дозе приблизительно 25 мг два раза в сутки.

В другом варианте осуществления LOU064 вводят перорально в дозе приблизительно 100 мг два раза в сутки.

Продолжительность терапии с применением фармацевтической композиции по настоящему изобретению будет варьироваться в зависимости от тяжести заболевания или нарушения, подлежащих лечению, а также состояния и индивидуального ответа каждого отдельного субъекта. В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят LOU064 в течение кратковременного периода, например не более 1 недели, например не более 2 недель, например не более 4 недель, например не более 12 недель, например не более 16 недель, например не более 24 недель.

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

HS представляет собой хроническое воспалительное состояние с рубцеванием, затрагивающее главным образом интертригинозную кожу подмышечного, пахового, инфрамаммарного, генито-анального и перинеального участков тела. Также его называют инверсными угрями. Диагноз HS устанавливают на основании трех диагностических критериев: типичные очаги поражения (глубоко расположенные болезненные узелки, [невскрывшиеся] фурункулы в ранних первичных очагах поражения или абсцессы, дренирующие полости, перекрывающиеся рубцы и открытые комедоны типа "черных точек" во вторичных очагах поражения); типичная топография (подмышечные впадины, пах, половые органы, перинеальные и перианальные участки, ягодицы, а также инфра- и интермаммарные участки; и хронический и рецидивирующий характер (Margesson and Danby (2014) Best Practices and Res. Clin. Ob. And Gyn 28:1013-1027). Физическая степень HS может быть классифицирована с использованием клинического стадирования согласно Херли, показанного ниже в **таблице 1**.

Стадия I	Только абсцессы (одиночные или множественные) без свищевых ходов и образования шрама (рубцевания)
Стадия II	Абсцессы (одиночные или множественные) с образованием ходов или образованием шрама, единичные или множественные, расположенные далеко друг от друга очаги поражения (например, на расстоянии > 10 см друг от друга)

Стадия III Диффузное или почти диффузное вовлечение или множественные соединяющиеся ходы или абсцессы по всему участку

Таблица 1. Стадии HS согласно Херли В сущности, пациент, у которого имеется стадия III согласно Херли, может иметь дистрофически измененную стадию III, но с активными очагами поражения стадии I или II.

HS заключается в закупорке фолликулов, разрыве протоков и вторичном воспалении. У пациентов сперва закупоривается фолликулярный проток, что со временем приводит к истечению из протока и горизонтальному разрыву в дерму. В случае, если не происходит восстановления сально-волосяного фолликула (FPSB), фрагменты фолликула стимулируют три реакции, с которых начинается течение заболевания HS. Первой является воспалительная реакция, запускаемая врожденной иммунной системой, вызывающая нагноение и разрушение тканей и приводящая к реакциям на инородное тело и обширному рубцеванию. Вторая реакция приводит к образованию эпителизированных полостей, которые могут развиваться из стволовых клеток, происходящих из одного FPSB, которые переживают разрушение, вызванное воспалительной реакцией. В ходе третьей реакции в большинстве случаев образуется инвазивная пролиферативная желатинозная масса, состоящая из геля, содержащего воспалительные клетки, и, как предполагается, предшественников эпителизированных элементов, описанных выше. (См. Margesson and Danby (2014). Используемая в данном документе фраза "замедление прогрессирования заболевания HS" означает замедление скорости развития любого из аспектов течения заболевания HS, описанных выше, в частности воспалительной реакции. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения лечение с помощью LOU064 замедляет прогрессирование заболевания HS.

Рецидив HS у пациента включает развитие папул, пустул или воспалительных узелков, возникновение боли и зуда, абсцессов, дренирования и любой их комбинации. Используемый в данном документе термин "обострение HS" (и т. п.) определяют как увеличение количества абсцессов и воспалительных узелков (AN) на по меньшей мере 25% с минимальным увеличением в два раза AN по сравнению с исходным уровнем.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения лечение в соответствии с раскрытыми способами с помощью LOU064 предупреждает обострения HS, уменьшает степень тяжести обострений HS и/или уменьшает частоту обострений HS. В некоторых вариантах осуществления в случае, если популяцию пациентов с HS лечат в соответствии с раскрытыми способами, то у менее чем 5%, менее чем 10%, менее чем 15% или менее чем 20% наблюдается обострение в течение первых 16 недель лечения.

Используемая в данном документе фраза "уменьшение степени тяжести обострений HS" и т. п. означает снижение интенсивности обострения HS, например, уменьшение числа и/или размера абсцессов и/или воспалительных узелков, снижение выраженности конкретного компонента обострения (например, уменьшение числа, размера, толщины и т. п. абсцессов и/или воспалительных узелков, снижение степени

раздражения кожи (зуда, боли) и т. п.) и/или снижение продолжительности сохранения обострения (или его компонента).

Используемая в данном документе фраза "уменьшение частоты обострений HS" и т. п. означает снижение числа случаев обострений HS, например, снижение числа абсцессов и/или воспалительных узелков. С уменьшением частоты обострений HS пациент будет испытывать меньше рецидивов HS. Частота обострений может быть оценена посредством мониторинга пациента с течением времени, чтобы определить, уменьшается ли частота случаев обострений.

Используемая в данном документе фраза "предупреждение обострений HS" означает устранение будущих обострений HS и/или компонентов обострения.

Эффективность лечения HS можно оценивать с использованием различных известных способов и инструментов, которые обеспечивают оценку болезненного состояния при HS и/или клинического ответа при HS. Некоторые примеры включают, например, стадирование согласно Херли, систему балльной оценки степени тяжести (SAHS), показатель шкалы Сарториуса, показатель модифицированной шкалы Сарториуса, показатель общей оценки врача при HS (HS-PGA), визуальную аналоговую шкалу (VAS) или цифровую рейтинговую шкалу (NRS) оценки боли, связанной с кожей, или кожного зуда, дерматологический индекс качества жизни (DLQI), клинический ответ при HS на основании общего количества абсцессов и воспалительных узелков (HiSCR: HiSCR50, HiSCR75 или HiSCR90), HiSCR по упрощенной шкале, EuroQuol-5D (EQ5D), госпитальную шкалу оценки тревожности и депрессии, использование ресурсов здравоохранения, индекс тяжести гнойного гидраденита (HSSI), индекс производительности труда (WPI), площадь воспаленной поверхности тела (BSA), индекс тяжести инверсных угрей (AISI) и т. п. (см., например, Deckers and Prens (2016) *Drugs* 76:215-229; Sartorius et al. (2009) *Br. J. Dermatol* 161:831-39; Chiricozzi et al. (2015) *Wounds* 27(10):258-264). В некоторых вариантах осуществления эффективность способа по настоящему изобретению, раскрытого в данном документе, можно оценивать с применением общей оценки врача при HS (HS-PGA), балльного показателя оценки степени тяжести (SAHS), цифровой рейтинговой шкалы оценки (NRS), дерматологического индекса качества жизни (DLQI), клинического ответа при HS на основании общего количества абсцессов и воспалительных узелков (HiSCR, т. е. HiSCR50, HiSCR75 или HiSCR90), и/или HiSCR по упрощенной шкале. Предпочтительно эффективность лечения HS, как раскрыто в данном документе, можно оценивать по клиническому ответу при HS на основании общего количества абсцессов и воспалительных узелков (HiSCR, т. е. HiSCR50, HiSCR75 или HiSCR90) и/или HiSCR по упрощенной шкале.

В некоторых вариантах осуществления у пациента с HS достигается HiSCR в ответ на лечение HS. В некоторых вариантах осуществления при лечении популяции пациентов с HS в соответствии с раскрытыми способами к 16 неделе у по меньшей мере 30%, по

меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60% или по меньшей мере 70% достигается по меньшей мере одно из следующего:

- HiSCR50;
- HiSCR75;
- HiSCR90 или
- HiSCR по упрощенной шкале (sHiSCR); предпочтительно 2HiSCR.

В других вариантах осуществления эффективность лечения HS, как раскрыто в данном документе, может быть измерена по разнице между количеством пациентов, отвечающих на лечение, среди пациентов, получавших лечение (т. е. пациент, у которого достигается ответ, соответствующий HiSCR (т. е. ответ, соответствующий HiSCR, HiSCR50, HiSCR75, HiSCR90 или sHiSCR), на лечение HS с помощью соединения по настоящему изобретению), и количеством пациентов, отвечающих на лечение, среди пациентов, получавших лечение с помощью плацебо, к 16 неделе лечения. В некотором варианте осуществления эта разница в количестве пациентов, отвечающих на лечение, измеренная по HiSCR (HiSCR50, HiSCR75, HiSCR90 или sHiSCR), составляет по меньшей мере 15%, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30% или по меньшей мере 35%.

Предпочтительными системами оценки ответа на лечение являются HiSCR (HiSCR50, HiSCR75 или HiSCR90), HiSCR по упрощенной шкале, NRS для оценки боли или кожного зуда (например, NRS30 при оценке боли или NRS30 при оценке кожного зуда), балльная система оценки степени тяжести (SAHS), HS-PGA, подсчет воспалительных очагов поражения (подсчет абсцессов, воспалительных узелков и/или дренирующих свищей), ISH4 и DLQI.

Клинический ответ при гнойном гидрадените (HiSCR) является мерой клинического ответа на лечение HS. Ответ, соответствующий HiSCR50, на лечение (по сравнению с исходным уровнем), представляет собой следующее: 1) уменьшение на по меньшей мере 50% абсцессов и воспалительных узелков (AN50) и 2) отсутствие увеличения количества абсцессов, а также 3) отсутствие увеличения количества дренирующих свищей.

В некоторых вариантах осуществления у пациента с HS достигается HiSCR50 в ответ на лечение HS.

В некоторых вариантах осуществления при лечении популяции пациентов с HS в соответствии с раскрытыми способами, к 16 неделе лечения у по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60% или по меньшей мере 70% достигается HiSCR50.

Используемые в данном документе термины "HiSCR по упрощенной шкале" или "sHiSCR" относятся к модифицированному HiSCR, который не предусматривает сравнение количества абсцессов с количеством абсцессов на исходном уровне при оценивании прогрессирования очагов поражения. В предпочтительных вариантах осуществления у пациента с HS достигается HiSCR по упрощенной шкале в ответ на лечение HS. В некоторых вариантах осуществления при лечении популяции пациентов с

HS в соответствии с раскрытыми способами к 16 неделе лечения у по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60% или по меньшей мере 70% достигается HiSCR по упрощенной шкале.

Ответ, соответствующий HiSCR75, на лечение (по сравнению с исходным уровнем), представляет собой следующее: 1) уменьшение на по меньшей мере 75% абсцессов и воспалительных узелков и 2) отсутствие увеличения количества абсцессов, а также 3) отсутствие увеличения количества дренирующих свищей.

Ответ, соответствующий HiSCR90, на лечение (по сравнению с исходным уровнем), представляет собой следующее: 1) уменьшение на по меньшей мере 90% абсцессов и воспалительных узелков и 2) отсутствие увеличения количества абсцессов, а также 3) отсутствие увеличения количества дренирующих свищей.

В предпочтительных вариантах осуществления у пациента с HS достигается HiSCR75 или HiSCR90 в ответ на лечение HS.

В некоторых вариантах осуществления при лечении популяции пациентов с HS в соответствии с раскрытыми способами к 16 неделе лечения у по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60% или по меньшей мере 70% достигается HiSCR75.

В некоторых вариантах осуществления при лечении популяции пациентов с HS в соответствии с раскрытыми способами к 16 неделе лечения у по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60% или по меньшей мере 70% достигается HiSCR90.

Боль можно оценивать с применением цифровой рейтинговой шкалы (NRS). В некоторых вариантах осуществления у пациента с HS достигается улучшение по NRS для оценки боли в ответ на лечение HS. NRS30 при оценке боли определяется как снижение интенсивности боли на по меньшей мере 30% и снижение на по меньшей мере 1 единицу от исходного уровня общей оценки пациента (PGA) интенсивности кожной боли от исходного уровня у пациентов с показателем 3 или выше на исходном уровне. В некоторых вариантах осуществления у пациента с HS достигается NRS30 в ответ на лечение HS. В некоторых вариантах осуществления при лечении популяции пациентов с HS в соответствии с раскрытыми способами к 16 неделе лечения у по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50% или по меньшей мере 60% достигается NRS30. В предпочтительном аспекте данного варианта осуществления при лечении популяции пациентов с HS в соответствии с раскрытыми способами к 16 неделе лечения у по меньшей мере 30% достигается NRS30. В некоторых вариантах осуществления в ответ на лечение в соответствии с заявленными способами у пациента наблюдается снижение интенсивности боли, как измерено посредством VAS или NRS, предпочтительно NRS, уже через 1 или 2 недели после первоначального введения дозы.

Система балльной оценки степени тяжести (SAHS) описана в Hassam et al. *JAMA Dermatol* (2018), 154(3): 330-335. Степень тяжести HS может быть оценена по показателю SAHS, согласно которому исследуются следующие пункты: количество вовлеченных

областей (левая подмышечная, правая подмышечная, левая субмаммарная, правая субмаммарная, межмаммарная или грудная, брюшная, лобковая, паховая левая, паховая правая, генитальная, перианальная или перинеальная, левая ягодичная, правая ягодичная и другие (например, шея, ретроаурикулярная)), количество воспалительных и/или болезненных очагов поражения, за исключением свищей (ILOF), и количество свищей. Эти оцениваемые врачом пункты были дополнены 2 пунктами, о которых сообщают пациенты: пациентов просили указать количество новых фурункулов или количество существующих фурункулов, которые воспалились в течение последних 4 недель, и оценить текущую степень тяжести боли (NRS) наиболее симптоматически выраженного очага поражения в ходе повседневной деятельности (например сидя, двигаясь или работая) по цифровой рейтинговой шкале. Показатель SAHS представляет собой совокупную оценку всей собранной выше информации. Легкий случай HS определяется по показателю SAHS как 4 или меньше. Умеренный HS определяется по показателю SAHS как 5-8 баллов, и тяжелый случай HS определяется по шкале SAHS как 9 или выше.

В некоторых вариантах осуществления у пациента с HS достигается улучшение по показателю SAHS в ответ на лечение HS. В некоторых вариантах осуществления у пациента с HS достигается снижение показателя SAHS на по меньшей мере один балл по сравнению с исходным уровнем в ответ на лечение HS. В других вариантах осуществления у пациента с HS достигается снижение показателя SAHS на по меньшей мере два балла или по меньшей мере 3 балла по сравнению с исходным уровнем в ответ на лечение HS. Предпочтительно показатель SAHS составлял по меньшей мере 4 на исходном уровне до лечения с помощью LOU064.

Международная система оценки степени тяжести гнойного гидраденита (IHS4) представляет собой клинически валидированный инструмент для динамической оценки степени тяжести HS, который можно применять в клинических испытаниях или в реальных условиях (Zouboulis et al. (2017); *Br. J. Dermatol.*;177(5): 1401-9). Степень тяжести HS в соответствии с данным инструментом оценивается путем прибавления отдельных очагов поражения HS согласно следующей схеме:

число узелков $\times 1 +$

число абсцессов $\times 2 +$

число дренирующих проходов (свищей/полостей) $\times 4$.

Тогда степень тяжести HS определяется следующим образом:

HS легкой степени: ≤ 3 балла,

HS умеренной степени: 4-10 баллов,

HS тяжелой степени: ≥ 11 баллов.

Определение очагов поражения HS осуществляют следующим образом. Узелок (воспалительный узелок) представляет собой приподнятый, трехмерный, округлый очаг поражения с инфильтратом, характеризующийся диаметром > 10 мм. Абсцесс представляет собой болезненную, но флюктуирующую массу, характеризующуюся диаметром > 10 мм, окруженную эритематозной областью; при этом середина абсцесса

содержит гной. Дренирующий проход представляет собой приподнятую, болезненную, но флуктуирующую удлиненную массу переменной длины и глубины, оканчивающуюся на поверхности кожи и иногда выделяющую жидкость. Свищи и полости являются примерами проходов.

В некотором варианте осуществления у пациента с HS достигается улучшение по показателю IHS4 (т. е. уменьшение).

В некоторых вариантах осуществления у пациента с HS достигается снижение показателя IHS4 на по меньшей мере два балла по сравнению с исходным уровнем в ответ на лечение HS. В других вариантах осуществления у пациента с HS достигается снижение показателя IHS4 на по меньшей мере 3 балла или по меньшей мере 4 балла по сравнению с исходным уровнем в ответ на лечение HS.

DLQI является наиболее общепринятым инструментом для определения качества жизни при дерматологических заболеваниях. Он состоит из вопросов, касающихся влияния кожного заболевания на ощущения и различные аспекты повседневной жизни в течение последней недели. Каждый вопрос оценивается от 0 (совсем нет) до 3 (очень сильно). Максимальный показатель составляет в общей сложности 30 баллов, при этом 0-1 считается отсутствием влияния, 2-5 - небольшим влиянием, 6-10 - умеренным, 11-20 - очень большим и 21-30 - исключительно большим влиянием на жизнь пациента. (см. Finlay and Khan (1994) *Clin Exp Dermatol* 19:210-16). В некоторых вариантах осуществления у пациента с HS достигается улучшение DLQI в ответ на лечение HS.

В некоторых вариантах осуществления в ответ на лечение в соответствии с заявленными способами у пациента наблюдается снижение уровня CRP, как измерено посредством стандартного анализа уровня CRP или высокочувствительного анализа уровня CRP (hsCRP), уже через 1 или 2 недели после первоначального введения дозы. Используемые в данном документе термины "С-реактивный белок" и "CRP" относятся к сывороточному С-реактивному белку, белку плазмы крови, обычно используемому в качестве индикатора острой фазы ответа на воспаление. Уровень CRP в плазме крови может быть представлен в любой концентрации, например, мг/дл, нмоль/л. Уровни CRP могут быть измерены посредством ряда стандартных анализов, например, радиальной иммунодиффузии, электроиммуноанализа, иммунотурбидиметрии, ELISA, турбидиметрических способов, флуоресцентного поляризационного иммуноанализа и лазерной нефелометрии. Для определения уровня CRP можно использовать стандартный тест в отношении CRP или высокочувствительный тест в отношении CRP (hs-CRP) (т. е. высокочувствительный тест, посредством которого можно измерять низкие уровни CRP в образце с применением лазерной нефелометрии). Наборы для определения уровней CRP могут быть приобретены у различных компаний, например, Calbiotech, Inc, Cayman Chemical, Roche Diagnostics Corporation, Abazyme, DADE Behring, Abnova Corporation, Aniera Corporation, Bio-Quant Inc., Siemens Healthcare Diagnostics и т. п.

Показатель шкалы Сарториуса для HS (также называемый показателем HS или HSS) определяют посредством подсчета вовлеченных областей, узелков и свищевых

ходов у пациента с HS. (Sartorius et al. (2003) *Br J Dermatol* 149:211-13). Показатель модифицированной шкалы Сарториуса для оценки HS представляет собой пересмотр исходной версии HSS посредством внесения незначительных упрощений, которые сделали его применение более практичным, например, меньшее количество конкретных очагов поражения для включения в показатель, изменения количества баллов, присваиваемых каждому параметру, и т. п. (Sartorius et al. (2009) *Br. J Dermatol.* 161:831-839). В некоторых вариантах осуществления у пациента с HS достигается улучшение по модифицированной шкале Сарториуса для оценки HS в ответ на лечение HS.

Общая оценка врача при HS (HS-PGA) представляет собой 6-балльную оценочную шкалу (показатели в диапазоне от 0 до 5) на основании числа очагов поражения HS (т. е. абсцессов, дренирующих свищей, воспалительных узелков и невоспалительных узелков). (Kimball AB, Kerdel F, Adams D *et al* Adalimumab for the treatment of moderate to severe hidradenitis suppurativa: a parallel randomized trial. *Ann Intern Med* 2012; 157: 846-855). В некоторых вариантах осуществления у пациента с HS достигается улучшение согласно HS-PGA в ответ на лечение HS. В некоторых вариантах осуществления у пациента с HS достигается снижение показателя HS-PGA на по меньшей мере 2 балла по сравнению с исходным уровнем в ответ на лечение HS. Предпочтительно показатель HS-PGA составлял по меньшей мере 3 на исходном уровне до лечения с помощью LOU064.

В некоторых вариантах осуществления при лечении популяции пациентов с HS в соответствии с раскрытыми способами по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80% или по меньшей мере 90% пациентов, которые к 16 неделе ответили на лечение (например, пациентов, достигших HiSCR (например, HiSCR50; HiSCR75 или HiSCR90) или HiSCR по упрощенной шкале к 16 неделе), характеризуются устойчивым ответом через 3 месяца после завершения лечения, или через 6 месяцев после завершения лечения, или через 12 месяцев после завершения лечения. В другом аспекте данного варианта осуществления по меньшей мере 40% пациентов или по меньшей мере 50% пациентов, которые к 16 неделе ответили на лечение (например, пациентов, достигших HiSCR (например, HiSCR50; HiSCR75 или HiSCR90) или HiSCR по упрощенной шкале к 16 неделе), характеризуются устойчивым ответом через 3 месяца после завершения лечения. Предпочтительно по меньшей мере 70% пациентов, которые к 16 неделе ответили на лечение (например, пациентов, достигших HiSCR (например, HiSCR50; HiSCR75 или HiSCR90) или HiSCR по упрощенной шкале к 16 неделе), характеризуются устойчивым ответом через 3 месяца после завершения лечения. Используемый в данном документе термин "устойчивый" означает, что исход или цель (например, снижение интенсивности боли, снижение интенсивности воспаления) в значительной степени сохраняются в течение указанного периода времени.

Зуд, связанный с очагом поражения, можно оценивать посредством анкетирования пациента. Пациента просят оценить зуд, связанный с очагом поражения, от 0 (отсутствие зуда) до 10 (наихудший возможный зуд). В некоторых вариантах осуществления, если

популяцию пациентов с HS лечат в соответствии с раскрытыми способами, показатель оценки зуда улучшается на по меньшей мере 2 балла, предпочтительно на по меньшей мере 3 балла. Более того, по сравнению с группой плацебо разница между группой лечения и группой плацебо составляет по меньшей мере 1 балл.

Зуд, связанный с очагом поражения, также можно оценивать посредством цифровой шкалы (NRS) оценки зуда. О наличии зуда сообщает подавляющее множество пациентов с HS (Fernandez et al (2021) *Itch and pain by lesion morphology in hidradenitis suppurativa patients. Int J Dermatol.*;60(2):e56-e59). NRS представляет собой разделенную на сегменты цифровую версию визуальной аналоговой шкалы (VAS), в которой респондент выбирает целое число (целое число от 0 до 10 по 11-балльной шкале), которое наилучшим образом отображает интенсивность зуда, связанного с его кожным заболеванием (Nguyen et al. (2021) *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021 Jan;35(1):50-61). В некоторых вариантах осуществления у пациента с HS достигается улучшение по NRS для оценки зуда в ответ на лечение HS. NRS30 при оценке зуда определяется как снижение интенсивности кожного зуда на по меньшей мере 30% по сравнению с исходным уровнем. В некоторых вариантах осуществления у пациента с HS достигается NRS30 при оценке кожи в ответ на лечение HS. В некоторых вариантах осуществления при лечении популяции пациентов с HS в соответствии с раскрытыми способами к 16 неделе лечения у по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50% или по меньшей мере 60% достигается NRS30 при оценке кожи. В предпочтительном аспекте данного варианта осуществления при лечении популяции пациентов с HS в соответствии с раскрытыми способами к 16 неделе лечения у по меньшей мере 30% достигается NRS30 при оценке кожи. В некоторых вариантах осуществления в ответ на лечение в соответствии с заявленными способами у пациента наблюдается снижение интенсивности кожного зуда, как измерено посредством NRS для оценки кожи, уже через 1 или 2 недели после первоначального введения дозы.

Запах, вызванный дренированием очага поражения, можно оценивать посредством анкетирования пациента. Пациента просят оценить запах, вызванный дренированием очага поражения, от 1 (отсутствие запаха), 2 (слабый запах), 3 (умеренный запах) до 4 (сильный запах). В некоторых вариантах осуществления, если популяцию пациентов с HS лечат в соответствии с раскрытыми способами, показатель оценки зуда улучшается на по меньшей мере 1 балл, предпочтительно на по меньшей мере 2 балла. Более того, по сравнению с группой плацебо разница между группой лечения и группой плацебо составляет по меньшей мере 1 балл.

Влияние HS на способность выполнять работу можно оценивать посредством анкетирования пациента. Пациента просят оценить, насколько HS влияет на способность выполнять работу: от 1 (совсем не влияет), 2 (незначительно), 3 (умеренно), 4 (значительно) до 5 (неспособен выполнять какую-либо работу). В некоторых вариантах осуществления, если популяцию пациентов с HS лечат в соответствии с раскрытыми способами, показатель оценки зуда улучшается на по меньшей мере 1 балл,

предпочтительно на по меньшей мере 2 балла. Более того, по сравнению с группой плацебо разница между группой лечения и группой плацебо составляет по меньшей мере 1 балл.

Безопасность

Безопасность при кратковременном применении LOU064 при однократных дозах не более 600 мг и дополнительно при 100 мг b.i.d. в течение не более 18 дней была показана в клинических исследованиях фазы I. Однако данные касательно безопасности при долговременном применении (т. е. более 52 недель) в настоящее время недоступны.

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

Следовательно, одной целью настоящего изобретения является LOU064 для применения в описанных способах, где к неделе 12, к неделе 24 или к неделе 52 лечения уровни аланинаминотрансферазы (ALT), аспартатаминотрансферазы (AST) и липазы не изменяются на более чем 10% по сравнению с исходным уровнем в начале терапии.

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

Следовательно, в предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения LOU064 или его фармацевтически приемлемую соль для применения в лечении HS применяют в долгосрочном лечении. Термин "долгосрочное лечение"

означает, что LOU064 или его фармацевтически приемлемая соль применяются на протяжении длительного периода времени. Например, LOU064 или его фармацевтически приемлемую соль можно безопасно применять в течение более 6 месяцев, 10 месяцев, 1 года, 2 лет, 3 лет, 4 лет, 10 лет. LOU064 или его фармацевтически приемлемую соль можно применять в течение не более 2 лет, 5 лет, 10 лет, 15 лет, 20 лет или в течение всей жизни.

В одном варианте осуществления LOU064 не только обеспечивает эффективное лечение HS, но и характеризуется профилем безопасности, включающим одну или несколько из следующих характеристик:

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

Комбинация

Фармацевтические композиции для применения в раскрытых способах также могут содержать дополнительные терапевтические средства для лечения конкретного целевого нарушения. Например, фармацевтическая композиция может также содержать противовоспалительные средства. Такие дополнительные факторы и/или средства можно включать в фармацевтическую композицию для достижения синергического эффекта с LOU064, описанным в данном документе.

Различные средства терапии могут быть выгодно объединены с LOU064 в ходе лечения HS.

Следовательно, LOU064 можно вводить либо одновременно с одним или несколькими другими терапевтическими средствами, либо до, либо после их введения. LOU064 для применения в способе по настоящему изобретению можно вводить по отдельности посредством одного и того же или разных путей введения или совместно в той же фармацевтической композиции, что и другие средства.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения или предупреждения HS у субъекта, включающему введение субъекту терапевтически эффективной дозы LOU064 и по меньшей мере одного другого терапевтического средства в виде комбинированного препарата для одновременного, раздельного или последовательного применения в терапии. Необязательно фармацевтическая композиция для применения в способе по настоящему изобретению может содержать фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, как описано выше.

Продукты, представленные в виде комбинированного препарата для применения в способе по настоящему изобретению, включают композицию, содержащую LOU064 и другое(-ие) терапевтическое(-ие) средство(-а) вместе в одной и той же фармацевтической композиции или LOU064 и другое(-ие) терапевтическое(-ие) средство(-а) в отдельной

форме, например, в форме набора.

В одном варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрен набор для применения в способе по настоящему изобретению, содержащий две или более отдельных фармацевтических композиций, по меньшей мере одна из которых содержит LOU064 или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления набор содержит средства для размещения указанных композиций по отдельности, такие как контейнер, разделенная бутылка или разделенный пакет из фольги. Примером такого набора является блистерная упаковка, обычно применяемая для упаковывания таблеток, капсул и т. п.

Набор по настоящему изобретению может использоваться для введения различных лекарственных форм, например, лекарственных форм для перорального и парентерального применения, для введения отдельных композиций с различными интервалами между введениями доз или для подбора доз отдельных композиций относительно друг друга. Для содействия соблюдению режима лечения набор по настоящему изобретению, как правило, содержит инструкции по введению.

В средствах комбинированной терапии по настоящему изобретению LOU064 и другое терапевтическое средство могут быть изготовлены и/или составлены одинаковыми или различными производителями. Более того, LOU064 и другое терапевтическое средство могут быть объединены в средство комбинированной терапии (i) до передачи врачам комбинированного продукта (например, в случае набора, содержащего соединение для применения в способе по настоящему изобретению и другое терапевтическое средство); (ii) самими врачами (или под руководством врача) незадолго до введения; (iii) самими пациентами, например, во время последовательного введения LOU064 и другого терапевтического средства.

Соответственно, в настоящем изобретении предусмотрено применение LOU064 или его фармацевтически приемлемой соли для лечения или предупреждения HS, где лекарственный препарат получен для введения с другим терапевтическим средством. В настоящем изобретении также предусмотрено применение другого терапевтического средства для лечения или предупреждения HS, где лекарственный препарат представляет собой вводимый LOU064 или его фармацевтически приемлемую соль.

В настоящем изобретении также предусмотрены LOU064 или его фармацевтически приемлемая соль для применения в способе лечения или предупреждения HS, где указанное соединение получено для введения с другим терапевтическим средством. В настоящем изобретении также предусмотрено другое терапевтическое средство для применения в способе лечения или предупреждения HS, где другое терапевтическое средство получено для введения с LOU064 или его фармацевтически приемлемой солью.

В настоящем изобретении также предусмотрены LOU064 или его фармацевтически приемлемая соль для применения в способе лечения или предупреждения HS, где указанное соединение вводят с другим терапевтическим средством. В настоящем изобретении также предусмотрено другое терапевтическое средство для применения в

способе лечения или предупреждения HS, где другое терапевтическое средство вводят с LOU064 или его фармацевтически приемлемой солью.

В настоящем изобретении также предусмотрено применение LOU064 или его фармацевтически приемлемой соли для лечения и/или предупреждения HS у пациента, нуждающегося в таком лечении и/или предупреждении, где пациент ранее (например, в течение 24 часов) подвергался лечению другим терапевтическим средством. В настоящем изобретении также предусмотрено применение другого терапевтического средства для лечения или предупреждения HS у пациента, нуждающегося в этом, где пациент ранее (например, в течение 24 часов) подвергался лечению с помощью LOU064 или его фармацевтически приемлемой соли.

Такие комбинированные виды терапии включают средства лечения для местного применения (кремы [нестероидные или стероидные], жидкости для промывания, антисептики), системные средства лечения (например с биологическими препаратами, антибиотиками или химическими веществами), антисептики, фотодинамическую терапию и хирургическое вмешательство (лазер, дренирование или разрезание, иссечение).

Примерами антибиотиков для перорального применения являются тетрациклины, а также клиндамицин и рифампицин.

Неограничивающие примеры средств лечения HS для местного применения для использования с LOU064 включают бензоилпероксид, стероидные кремы для местного применения, антибиотики аминогликозидной группы для местного применения, такие как клиндамицин, гентамицин и эритромицин, крем на основе резорцина, отшелушивающие средства на основе йода и хлоргексидин.

Неограничивающие примеры средств лечения HS, применяемых в системном лечении, для применения с LOU064 включают антагонисты IL-17 (иксекизумаб, бродалумаб, секукинумаб CJM112), а также антагонисты IL17A/F, такие как бимекизумаб, или антагонисты IL17C, такие как MOR106, блокаторы фактора некроза опухоли альфа (TNF-альфа) (такие как Enbrel® (этанерцепт), Humira® (адалимумаб), Remicade® (инфликсимаб) и Simponi® (голимумаб)), блокаторы интерлейкина 12/23 (такие как Stelara® (устекинумаб), тазоцитиниб и бриакинумаб), блокаторы IL-23 (такие как гуселкумаб, тилдракизумаб и рисанкизумаб), ингибиторы p19, ингибиторы PDE4, такие как апремиласт или Otezla® или другие, такие как рофлумиласт), ингибиторы пути комплемента, такие как ингибиторы фактора В (например, соединения, раскрытые в WO2015/009616, или LNP023, который также известен как 4-((2S,4S)-4-этокси-1-((5-метокси-7-метил)-1H-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойная кислота), ингибиторы C5a (такие как IFX-001, или вилобелимаб, или CCX168, также известный как авакопан, или BDB001), антагонисты IL-1 (канакинумаб, гевокизумаб, рилонацепт, анакинра или бермекимаб) или биспецифические антитела, такие как MAS825 или лутикизумаб (IL-1b и IL-1a), ингибиторы инфламмосомы, такие как ингибиторы NLRP3 и NLRP5, ингибиторы CXCR1/2, антагонисты IL-18, антагонисты IL-6, антагонисты IL-36, антагонисты CD20, антагонисты CTLA4, антагонисты IL-8, средства, истощающие В-клетки (в частности

антагонисты CD20, такие как ритуксимаб, а также BAFF-R, такой как яналумаб, и антагонисты CD40, такие как искалимаб (CFZ533)), антагонисты IL-21, антагонист IL-22, антагонист IL-36 или IL-36R, ингибиторы GCSF, антагонисты VEGF, антагонисты CXCL, ингибиторы МК-2, такие как зунсеметиниб, ингибиторы IRAK4 или средства, приводящие к разрушению IRAK4 (такие как SAR44656), ингибиторы LTA4H, ингибиторы S1P, ингибиторы ВТК, ингибиторы SYK, такие как фостаматиниб, антагонисты MMP и антагонисты дефензина (например, рецепторы-ловушки, антагонистические антитела и т. п.), а также ингибиторы JAK широкого спектра действия (пан-JAKi) для перорального применения или более специфические ингибиторы TYK2 или JAK 1, JAK2 или JAK 3 (более специфические/селективные ингибиторы JAK/TYK включают, например, аллостерические ингибиторы, такие как деукравацитиниб или каталитические ингибиторы).

Дополнительные средства лечения HS для применения в комбинации с LOU064 в ходе лечения HS включают ретиноиды, такие как ацитретин (например, Soriatane®) и изотретиноин, средства, подавляющие иммунную систему (например, рапамицин, блокаторы Т-клеток [например, Amevive® (алефацепт) и Raptiva® [эфализумаб]), циклоспорин, метотрексат, микофенолата мофетил, микофеноловую кислоту, лефлуномид, такролимус и т. п.), гидроксимочевину (например, Hydrea®), сульфасалазин, б-тиогуанин, фумараты (например, диметилфумарат и сложные эфиры фумаровой кислоты), азатиоприн, колхицин, алитретиноин, стероиды, кортикостероиды, цертолизумаб, мометазон, розиглитазон, пиоглитазон, ботулотоксин, триамцинолон, IFX-1 (InflaRx), LY-3041658 (Eli Lilly), TE-2232 (Immunwork), NSAID, ингибиторы COX, рецептурные наркотические средства, кетопрофен, кодеин, габапентин, прегабалин, гентанил, антибиотики (для местного применения, для перорального применения, для IV-введения) (например, клиндамицин, рифампин, тетрациклин, сарециклин, доксициклин, миноциклин, лимециклин, триметоприм-сульфаметоксазол, эритромицин, цефтриаксон, моксифлоксацин, метронидазол, по отдельности или в виде комбинаций), кортикостероид (для введения путем инъекции или для перорального применения), антиандрогенную/гормональную терапию (контрацептивы для перорального применения, спиронолактон, финастерид, дутастерид, прогестерон IUD, ацетат ципротерона, этинилоэстрадиол, гестоден, норгестимат, дезогестрел, дроспиренон, спиронолактон), ацетонид триамцинолона, MEDI8968, гидроксихлорохин, дапсон, метформин, адапален, азелаиновую кислоту и цинк.

Предпочтительные комбинации для применения в раскрытых наборах, способах и вариантах применения включают PDE4i и JAKi, а также антибиотики (все для перорального применения).

Примеры ингибиторов JAK для применения в комбинации представляют собой BMS986165, INCB054707, руксолитиниб, аброцитиниб, тофациитиниб и барицитиниб. Другие примеры ингибиторов JAK представляют собой соединения, раскрытые в WO2017/089985, WO2018/055550 и WO2018/055551.

Специалист в данной области техники сможет определить подходящие дозы вышеуказанных средств лечения HS для совместной доставки с LOU064.

Предполагается, что воздействие лекарственного средства LOU064 для перорального применения можно было бы увеличить в несколько раз при введении с ингибиторами CYP3A, особенно сильными ингибиторами CYP3A, например, сильными ингибиторами CYP3A4. Аналогичным образом, сильные индукторы CYP4A, например, CYP3A4, могут значительно уменьшить воздействие и привести к снижению эффективности LOU064. Эти свойства LOU064 актуальны не только для лечения HS, но и для любого ВТК-опосредованного состояния. Сильные ингибиторы CYP3A или индукторы CYP3A определены в соответствии с руководством FDA 2020 г. Следовательно, сильные ингибиторы CYP3A (например, ингибиторы CYP3A4) представляют собой ингибиторы, которые при совместном введении с LOU064 приводят к увеличению площади под кривой (AUC) в более чем 5 раз или уменьшению клиренса на более чем 80% по сравнению с введением LOU064 отдельно. Сильные индукторы CYP3A (например, сильные индукторы CYP3A4) представляют собой индукторы, которые при совместном введении с LOU064 приводят к уменьшению AUC на 80% или больше (например, на 85%, на 90%, на 95%) по сравнению с введением LOU064 отдельно.

Одновременное введение с сильными ингибиторами и/или индукторами CYP3A, например, сильными ингибиторами и/или индукторами CYP3A4, вероятно может вызвать существенные изменения воздействия лекарственного средства LOU064, и этого следует избегать. Сильные ингибиторы CYP3A4 включают лекарственные средства, выбранные из боцепревира, кларитромицина, кобицистата, кониваптана, данопревира/ритонавира, дарунавира/ритонавира, элвитегравира/ритонавира, иделалисиба, индинавира, индинавира/ритонавира, итраконазола, кетоконазола, LCL161, лопинавира/ритонавира, мибефрадила, нефазодона, нелфинавира, позаконазола, ритонавира, саквинавира, саквинавира/ритонавира, теллапревира, телитромицина, типранавира/ритонавира, тролеандомицина, Викеира Пак и/или вориконазола. Ингибиторы CYP3A4 также могут содержаться в грейпфрутовом соке.

Следовательно, в другом предпочтительном варианте осуществления LOU064 не вводят одновременно с сильным ингибитором и/или индуктором CYP3A4, например, определенным в данном документе выше.

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

LOU064 действует в качестве ковалентного необратимого ингибитора ВТК посредством необратимого ингибирования ВТК, которому противодействует синтез белка *de novo*. Таким образом без ограничения какой-либо теорией полагают, что, тогда как восстановление пула В-клеток после истощения популяции В-клеток может занять

несколько месяцев, восстановление В-клеточной функции после ингибирования ВТК может быть достигнуто вскоре после прекращения приема, в частности, в пределах нескольких дней. Следовательно, в случае необходимости эту терапию можно быстро прекратить, что обеспечивает врачам и пациентам возможность легче и быстрее реагировать при возникновении непредвиденных обстоятельств.

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

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

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

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

Таким образом, один вариант осуществления настоящего изобретения относится к LOU064 для применения в лечении HS, где осуществляется лечение пациента с острой или ранее перенесенной инфекцией COVID-19.

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

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

Еще один дополнительный вариант осуществления настоящего изобретения относится к LOU064 для применения в лечении HS, где во время терапии с помощью LOU064 пациента вакцинируют. В качестве альтернативы пациент может быть вакцинирован неживыми вакцинами во время терапии с помощью LOU064. В одном варианте осуществления пациента вакцинируют квадριвалентной вакциной против гриппа, вакциной PPV-23 или неоантигенной вакциной с KLH во время терапии с помощью LOU064 (например, в день 15 после начала терапии с помощью LOU064). В одном аспекте этого варианта осуществления у пациента, получающего квадριвалентную вакцину против гриппа, достигается ответ, определяемый по более чем 4-кратному увеличению титров антител к гемагглютинуину через 28 дней после вакцинации по сравнению с исходным уровнем. В другом аспекте этого варианта осуществления у пациента, получающего вакцину PPV-23, достигается более чем 2-кратное увеличение титров IgG через 28 дней после вакцинации по сравнению с исходным уровнем. В еще

одном варианте осуществления у пациента, получающего неоантигенную вакцину с KLH, достигается Т-клеточно-зависимый ответ с образованием антител, как измерено по титрам IgG и IgM к KLH через 28 дней после вакцинации.

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

LOU064 или его фармацевтически приемлемую соль удобно вводить пероральным путем. Продолжительность терапии при пероральном применении с использованием фармацевтической композиции по настоящему изобретению будет варьироваться в зависимости от степени тяжести заболевания, подлежащего лечению, а также состояния и индивидуального ответа каждого отдельного пациента. Медицинский работник примет решение о соответствующей продолжительности терапии при пероральном применении и времени введения средства терапии с использованием фармацевтической композиции по настоящему изобретению. В некоторых вариантах осуществления пациент подвергается лечению HS в соответствии с заявленными способами в течение по меньшей мере 16 недель, по меньшей мере 24 недель, по меньшей мере 36 недель, по меньшей мере 48 недель, по меньшей мере 52 недель. В некоторых вариантах осуществления пациент подвергается лечению HS при постоянном применении.

В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция по настоящему изобретению для применения в предупреждении или лечении HS может находиться в стандартной лекарственной форме, содержащей от приблизительно 25 мг до приблизительно 100 мг активного(-ых) ингредиента(-ов), для субъекта весом

приблизительно 50-70 кг. Терапевтически эффективная дозировка соединения, фармацевтической композиции зависит от биологического вида субъекта, веса тела, возраста и индивидуального состояния, степени тяжести нарушения, представляющего собой контраст-индуцированную нефропатию. Врач, клиницист или ветеринар средней квалификации может легко определить эффективное количество каждого из активных ингредиентов, необходимое для предупреждения, лечения или подавления прогрессирования нарушения или заболевания.

Предпочтительный состав представляет собой композицию в форме капсулы или таблетки, содержащую от приблизительно 25 мг до приблизительно 100 мг LOU064 и одно или несколько вспомогательных веществ, независимо выбранных из наполнителей, разрыхлителей, связующих веществ и необязательно смазывающего вещества и вещества, способствующего скольжению. В предпочтительном варианте осуществления композиция в форме капсулы или таблетки содержит от приблизительно 25 мг LOU064 или его фармацевтически приемлемой соли и одно или несколько вспомогательных веществ, независимо выбранных из наполнителей, разрыхлителей, связующих веществ и необязательно смазывающего вещества и вещества, способствующего скольжению. В еще одном варианте осуществления композиция в форме капсулы или таблетки содержит приблизительно 50 мг LOU064 или приблизительно 100 мг LOU064 и одно или несколько вспомогательных веществ, независимо выбранных из наполнителей, разрыхлителей, связующих веществ и необязательно смазывающего вещества и вещества, способствующего скольжению.

В данном документе раскрыты способы лечения гнойного гидраденита (HS), включающие пероральное введение пациенту, нуждающемуся в этом, дозы от приблизительно 50 мг до приблизительно 200 мг LOU064 или его фармацевтически приемлемой соли в сутки. Указанные дозы могут вводиться пациенту с использованием либо схемы введения доз один раз в сутки, либо схемы введения доз два раза в сутки. В другом варианте осуществления способ включает пероральное введение пациенту, нуждающемуся в этом, дозы от приблизительно 25 мг до приблизительно 100 мг LOU064 два раза в сутки (BID). В предпочтительном аспекте данного варианта осуществления способ включает пероральное введение дозы приблизительно 25 мг LOU064 указанному пациенту два раза в сутки (BID). В другом предпочтительном аспекте данного варианта осуществления способ включает пероральное введение дозы приблизительно 100 мг LOU064 указанному пациенту два раза в сутки (BID).

В предпочтительных вариантах осуществления раскрытых способов, вариантов применения и наборов у пациента достигается устойчивый ответ через один год лечения, как измерено с применением шкалы (упрощенной) оценки клинического ответа при гнойном гидрадените (HiSCR), HiSCR50, HiSCR75, HiSCR90, цифровой рейтинговой шкалы (NRS), общей оценки врача при гнойном гидрадените (HS-PGA) или дерматологического индекса качества жизни (DLQI), оценки степени тяжести HS (SASH) или международной системы оценки степени тяжести HS (IHS4).

В предпочтительных вариантах осуществления раскрытых способов, вариантов применения и наборов до лечения с помощью LOU064, как раскрыто в данном документе, пациент ранее был подвергнут лечению с помощью системного средства лечения HS. В предпочтительных вариантах осуществления раскрытых способов, вариантов применения и наборов системное средство выбрано из группы, состоящей из средства лечения для местного применения, антибиотика, средства, подавляющего иммунную систему, ингибитора TNF-альфа, антагониста IL-1 и их комбинаций.

В некоторых вариантах осуществления раскрытых способов, вариантов применения и наборов до лечения с помощью LOU064, как описано в данном документе, пациент ранее не был подвергнут лечению с помощью системного средства или средства лечения HS для местного применения (т. е. пациент является не получавшим лечения или не получавшим лечения с помощью биологического средства).

В одних вариантах осуществления раскрытых способов, вариантов применения и наборов LOU064, описанный в данном документе (или его фармацевтически приемлемую соль), вводят в комбинации с по меньшей мере одним из антибиотика, ингибитора JAK, ингибитора TYK2, ингибитора PDE4 или иммуносупрессанта.

В предпочтительных вариантах осуществления раскрытых способов, вариантов применения и наборов доза LOU064, описанного в данном документе, составляет от приблизительно 25 мг до приблизительно 100 мг BID. В других предпочтительных вариантах осуществления раскрытых способов, вариантов применения и наборов доза LOU064 составляет приблизительно 25 мг BID или 100 мг BID.

В предпочтительных вариантах осуществления раскрытых способов, вариантов применения и наборов у пациента имеется HS со степенью тяжести от умеренной до тяжелой.

Используемая в данном документе фраза "степень тяжести от умеренной до тяжелой" относится к заболеванию HS, при котором у пациентов имеется ≥ 3 активных воспалительных очагов поражения [т. е. глубоких воспалительных очагов поражения, таких как абсцессы и/или воспалительные узелки], не более 15 свищей, и при этом по меньшей мере две анатомические области должны быть вовлечены в очаги поражения HS.

В предпочтительных вариантах осуществления раскрытых способов, вариантов применения и наборов пациент является взрослым. В некоторых вариантах осуществления раскрытых способов, вариантов применения и наборов пациент с HS является взрослым с заболеванием HS со степенью тяжести от умеренной до тяжелой.

В некоторых вариантах осуществления раскрытых способов, вариантов применения и наборов пациент является пациентом подросткового возраста (возрастом ≥ 12 лет). В некоторых вариантах осуществления пациент является пациентом подросткового возраста, у которого имеется HS со степенью тяжести от умеренной до тяжелой.

В некоторых вариантах осуществления раскрытых способов, вариантов применения и наборов у пациента диагностировалось наличие HS в течение по меньшей мере

мере одного года.

В некоторых вариантах осуществления раскрытых способов, вариантов применения и наборов у пациента отсутствует обширное рубцевание вследствие HS (т. е. < 20 свищей, являющихся дренирующими или не являющихся дренирующими, предпочтительно не более 15 свищей).

В некоторых вариантах осуществления раскрытых способов, вариантов применения и наборов у пациента ранее наблюдался неадекватный ответ на традиционную системную терапию HS.

В предпочтительных вариантах осуществления раскрытых способов, вариантов применения и наборов до лечения с помощью LOU064 пациент характеризовался показателем HS-PGA ≥ 3 .

В предпочтительных вариантах осуществления раскрытых способов, вариантов применения и наборов к 16 неделе лечения у пациента достигается HiSCR (по упрощенной шкале).

В предпочтительных вариантах осуществления раскрытых способов, вариантов применения и наборов к 16 неделе лечения у пациента достигается NRS30 (например, NRS30 при оценке боли или NRS30 при оценке кожного зуда).

В предпочтительных вариантах осуществления раскрытых способов, вариантов применения и наборов к 16 неделе лечения у пациента наблюдается снижение количества обострений HS.

В предпочтительных вариантах осуществления раскрытых способов, вариантов применения и наборов к 16 неделе лечения у пациента достигается снижение на ≤ 6 , как измерено с применением DLQI.

В предпочтительных вариантах осуществления при применении раскрытых способов, вариантов применения или наборов для лечения популяции пациентов с HS со степенью тяжести от умеренной до тяжелой к 16 неделе лечения у по меньшей мере 40% указанных пациентов достигается HiSCR (sHiSCR, HiSCR50, HiSCR75 или HiSCR90) в ответ на указанную стадию введения.

В другом предпочтительном варианте осуществления в случае, если раскрытые способы, варианты применения или наборы применяют для лечения популяции пациентов с HS со степенью тяжести от умеренной до тяжелой, разница между количеством пациентов, отвечающих на лечение (например, пациентов, у которых достигается ответ, соответствующий HiSCR (ответ, соответствующий sHiSCR, HiSCR50, HiSCR75 или HiSCR90), на лечение HS), и количеством пациентов, отвечающих на лечение, среди пациентов, получавших лечение с помощью плацебо, к 16 неделе лечения составляет по меньшей мере 15%, по меньшей мере 25% или по меньшей мере 30%.

В предпочтительных вариантах осуществления раскрытых способов, вариантов применения и наборов через 16 недель лечения у пациента наблюдается снижение показателя модифицированной шкалы Сарториуса.

В предпочтительных вариантах осуществления раскрытых способов, вариантов

применения и наборов через 16 недель лечения у пациента наблюдается улучшение согласно DLQI.

В предпочтительных вариантах осуществления в случае, если раскрытые способы, варианты применения или наборы применяют для лечения популяции пациентов с HS со степенью тяжести от умеренной до тяжелой, к неделе 16 лечения у по меньшей мере 25% (и предпочтительно у по меньшей мере 30%) указанных пациентов достигается ответ, соответствующий NRS30, в ответ на указанную стадию введения.

В предпочтительных вариантах осуществления в случае, если раскрытые способы, варианты применения или наборы применяют для лечения популяции пациентов с HS со степенью тяжести от умеренной до тяжелой, у менее чем 15% указанных пациентов наблюдается обострение HS на протяжении 16 недель лечения в ответ на указанную стадию введения.

В предпочтительных вариантах осуществления раскрытых способов, вариантов применения и наборов пациента дополнительно лечат с помощью по меньшей мере одного лекарственного препарата для местного применения и по меньшей мере одного антисептика в комбинации с LOU064, как описано в данном документе.

В предпочтительных вариантах осуществления раскрытых способов, вариантов применения и наборов пациента лечат с помощью LOU064, как описано в данном документе, в течение по меньшей мере 16 недель, по меньшей мере 24 недель, по меньшей мере 36 недель, по меньшей мере 48 недель или по меньшей мере 52 недель. Наиболее предпочтительно пациента лечат в течение по меньшей мере 16 недель.

В предпочтительных вариантах осуществления раскрытых способов, вариантов применения и наборов у пациента наблюдается снижение интенсивности боли, как измерено посредством VAS или NRS, предпочтительно NRS, уже через одну или две недели после введения первой дозы LOU064.

В предпочтительных вариантах осуществления раскрытых способов, вариантов применения и наборов у пациента наблюдается снижение интенсивности кожного зуда, как измерено посредством NRS, уже через одну или две недели после введения первой дозы LOU064. Например, у пациента достигается NRS30 при оценке кожного зуда через 1 или 2 недели после введения первой дозы LOU064.

В предпочтительных вариантах осуществления раскрытых способов, вариантов применения и наборов у пациента наблюдается снижение уровня CRP (снижение на от приблизительно 25 до приблизительно 30%), как измерено с применением стандартного анализа уровня CRP, уже через одну или две недели после введения первой дозы LOU064.

В предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения LOU064 представлен в виде безводной кристаллической формы А свободного основания, раскрытой в WO2020/234779 (пример 1). В одном аспекте данного варианта осуществления форма А LOU064 представлена в виде по сути чистой фазы.

Общая информация

Подробности одного или нескольких вариантов осуществления настоящего

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

ПРИМЕРЫ

Сокращение

AE нежелательный эффект

b.i.d. или BID два раза в сутки

q.d. один раз в сутки

ECG электрокардиограмма

PK фармакокинетика

PD фармакодинамика

p.o. per os (внутри=перорально)

Пример 1. Сигнатура LOU064 (гены, экспрессия которых отрицательно регулируется с помощью LOU064) в совокупности данных транскриптомного анализа при гнойном гидрадените.

Фигура 1. Экспрессию генов измеряли с применением Affymetrix GeneChip HG-U133 Plus 2 в коже от здоровых доноров, а также в коже из очагов поражения и вне очагов поражения от пациентов с HS (GSE148027). Авторы настоящего изобретения обнаружили, что отмечается значительная повышающая регуляция экспрессии ВТК (измеренная с помощью зонда 205504_at) в коже из очагов поражения (но не вне очагов поражения) по сравнению со здоровыми контролями.

Фигура 2 представляет собой сигнатуру LOU (гены, экспрессия которых подавлена с помощью LOU064) в (тотальной) совокупности данных транскриптомного анализа при гнойном гидрадените. Сигнатуру LOU064 получали путем стимулирования цельной крови с помощью IgM с последующей обработкой помощью LOU064. Транскриптомные профили этих образцов измеряли с применением Ampliseq. 52 гена, для которых, как обнаружили авторы настоящего изобретения, была отмечена значительная понижающая регуляция (FDR < 0,05) с помощью LOU064 (по сравнению с вариантом только со

стимуляцией), были определены как "сигнатура LOU".

Тотальные данные транскриптомного анализа получали с помощью чипов Affy (Carlos A. Penno et al., J. Invest. Dermatol. 2020, Vol 140, Issue 21, 2421-2432.e10) - 49 из 52 генов сигнатуры также присутствовали в этих данных, и на них были нацелены в целом 106 зондов (на каждый ген могли нацеливаться несколько зондов). Эти 106 зондов применяли для обогащения сигнатуры с помощью алгоритма, называемого GSVA (Sonja Hanzelmann et al. BMC Bioinformatics 2013, 14(7) - <https://doi.org/10.1186/1471-2105-14-7>), с помощью которого рассчитывается обогащение для этих 106 зондов по сравнению со всеми другими измеренными зондами для каждого образца (общий способ обогащения набора генов: Aravind Subramanian et al. PNAS 2005, 102(43) 15545-15550). Результаты визуально представлены на фигуре 1. Критерий Уилкоксона применяли для демонстрации значимо отличного обогащения сигнатуры между образцами от здоровых индивидуумов и образцами из очагов поражения HS ($p \sim 2,7e-7$).

Данные демонстрируют повышающую регуляцию генов, подавляемых LOU064 (сигнатура LOU064), в очагах поражения гидраденитом.

Пример 2. Обоснование дозы

Процедуры моделирования с помощью трансляционных PK/PD-моделей, описанное ниже, применяли для предсказания занятости периферической ткани человека (например, селезенки и лимфатического узла) ремибрутинибом, предполагая отсутствие релевантных межвидовых различий в обороте и эффективности лекарственного средства. PK/PD-модель фокусируется на В-клетках, которые, как описано выше, согласно сообщениям, являются актуальной первичной мишенью ингибирования ВТК при HS. В-клетки, помимо циркулирующей фракции, как правило, располагаются в лимфатических узлах и в селезенке. При HS В-клетки также присутствуют в так называемых "третичных лимфоидных органах" в пораженной HS ткани, похожих на ключевой лимфатический узел и обладающих характеристиками зародышевого центра. Считается, что В-клетки, располагающиеся в селезенке, лимфатических узлах или третичных лимфоидных органах в очагах поражения HS, демонстрируют более быстрый оборот ВТК по сравнению с циркулирующими В-клетками в периферической крови. Посредством моделирования с помощью трансляционных PK/PD-моделей определяли выбор дозы для лечения HS с помощью LOU064.

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

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

Цели

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

Данные

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

Способы

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

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

Результаты

Популяционная PK-модель была разработана для описания промежуточных PK-данных из клинического исследования фазы I, представленного в работе Kaul et al. (2021). Чтобы учесть изменение клиренса после повторного введения доз для доз ниже 50 мг (более низкий клиренс в равновесном состоянии в день 12 по сравнению с днем 1 при отсутствии такой разницы при более высоких дозах), клиренс моделировали в виде экспоненциальной функции снижения со временем для доз менее 50 мг и в виде постоянного клиренса для доз выше 50 мг. В целом полученная популяционная модель достаточно хорошо описывала PK-данные.

Оценочные значения PK-параметров использовали в трансляционной модели занятости ВТК для моделирования занятости ВТК в равновесном состоянии. Процедуры моделирования занятости ВТК продемонстрировали, что введение дозы V.I.D является более эффективным, чем введение дозы QD при той же дозе для достижения более высокой занятости ВТК (при остаточном или усредненном значении за 24-часовой интервал).

Для выбранного числа доз при схеме введения QD и V.I.D занятость ВТК в равновесном состоянии при остаточном и усредненном значении за период, составляющий 24 часа, показана на фигуре 4A (остаточное значение за 24 часа для занятости ВТК в равновесном состоянии) и фигуре 4B (среднее значение за 24 часа для занятости ВТК в равновесном состоянии) соответственно для схем введения доз 10 мг, 35 мг, 100 мг один раз в сутки и 10 мг, 25 мг и 100 мг два раза в сутки. На обеих фигурах показано, что для достижения остаточной занятости ВТК $\geq 80\%$ в периферической ткани-

мишени может потребоваться суточная доза не более 200 мг (100 мг B.I.D).

Процедуры моделирования проводили для сравнения различных схем введения доз. Сравнение смоделированной занятости ВТК в селезенке в равновесном состоянии при дозе 100 мг B.I.D в сравнении с занятостью при дозе 100 мг QD с течением времени показано на фигуре 3. График демонстрирует, что занятость при введении доз B.I.D является более высокой и менее вариабельной по сравнению с введением доз QD, как и ожидалось, исходя из базовых принципов.

Выводы.

С помощью модели было предсказано, что в целом в значительной степени более высокая занятость ВТК может быть достигнута с применением схемы введения доз b.i.d. В то время как было предсказано, что остаточная занятость ВТК в ткани человека при схеме введения доз 25 мг b.i.d. составляет примерно 70-95%, при схеме введения доз 100 мг b.i.d. предсказано достижение остаточной занятости ВТК, составляющей $\geq 90\%$.

Пример 3. План клинического испытания

Ослепление субъектов и исследователей позволяет осуществлять объективную оценку субъективных данных,

таких как результаты подсчета очагов поражения при HS или общие показатели HS-PGA, а также нежелательных явлений.

Рандомизированное, с ослеплением субъекта и исследователя, плацебо-контролируемое многоцентровое исследование с параллельными группами проводят для оценки эффективности, безопасности и переносимости нескольких активных соединений для лечения, таких как LOU064 (ремибрутиниб), у субъектов с гнойным гидраденитом (HS) со степенью тяжести от умеренной до тяжелой. После периода скрининга период лечения составляет 16 недель, а затем следует наблюдение для оценки безопасности продолжительностью примерно 4 недели. Субъекты получают 25 мг BID p.o. LOU064, 100 мг BID p.o. или плацебо BID p.o. Рандомизируют примерно 70 субъектов: 60 в группу активного лечения (30 будут получать 100 мг bid, 30 будут получать 25 мг bid) и 10 в группу плацебо.

Первичная цель заключается в том, чтобы показать предварительную эффективность лечения с помощью LOU064 у субъектов с HS через 16 недель лечения по сравнению с плацебо. После 16-недельного периода лечения начинается период последующего наблюдения в течение 4 недель для наблюдения за устойчивостью эффекта, который может быть устойчивым или возрастать через 16 недель лечения.

КРАТКИЙ ОБЗОР ПРОТОКОЛА

Первичная(-ые) цель(-и). Первичной целью данного исследования является оценка эффективности ремибрутиниба по сравнению с плацебо у пациентов с воспалительным HS со степенью тяжести от умеренной до тяжелой путем сравнения доли пациентов, достигающих клинического ответа, определяемого по упрощенной шкале оценки клинического ответа при гнойном гидрадените (HiSCR) через 16 недель лечения.

Вторичные цели. Оценить безопасность и переносимость ремибрутиниба у

пациентов с гнойным гидраденитом (HS) со степенью тяжести от умеренной до тяжелой (i) по количеству и степени тяжести АЕ и (ii) с применением физикального обследования, показателей жизненно важных функций, лабораторных показателей безопасности и ECG на исходном уровне и повторно до визита при завершении исследования.

План исследования. Оно представляет собой неподтверждающее рандомизированное, с ослеплением субъекта и исследователя, плацебо-контролируемое многоцентровое исследование с параллельными группами для оценки эффективности, безопасности и переносимости ремибрутиниба у субъектов с гнойным гидраденитом со степенью тяжести от умеренной до тяжелой. Максимальная продолжительность участия любого субъекта в одной когорте в случае ремибрутиниба не должна превышать 25 недель и будет состоять из 35-дневного периода скрининга, 16-недельного периода лечения и завершится 4-недельным наблюдением для оценки безопасности. Включены LOU064 (ремибрутиниб): 100 мг b.i.d. p.o или 25 мг b.i.d. p.o, или плацебо с дня 1 (неделя 1) до дня 113 (неделя 17). Субъекты будут рандомизированы либо в группы лечения ремибрутинибом, либо в соответствующую им группу плацебо в соотношении 3:3:1.

Популяция. Взрослые участники мужского и женского пола возрастом от 18 до 65 лет с диагностированным гнойным гидраденитом со степенью тяжести от умеренной до тяжелой с рецидивирующими воспалительными очагами поражения в течение по меньшей мере 12 месяцев до скрининга.

Ключевые критерии включения. Субъекты мужского и женского пола возрастом от 18 до 65 лет (включительно) с клинически диагностированным HS в течение по меньшей мере 12 месяцев до скрининга; минимальный вес тела, составляющий 50 кг (включительно), на момент скрининга; пациенты с HS со степенью тяжести от умеренной до тяжелой согласно оценке на момент скрининга (в день 1 до введения дозы):

- всего по меньшей мере 3 воспалительных очага поражения, т. е. абсцессов и/или воспалительных узелков, и
- не более 15 свищей, и
- по меньшей мере две анатомические области должны быть затронуты очагами поражения HS.

Ключевые критерии исключения

- Применение других экспериментальных лекарственных средств на момент скрининга или в течение 30 дней или 5 периодов полувыведения от рандомизации, в зависимости от того, что дольше; или дольше, если это требуется местными нормативными актами;

- женщины, физиологически способные забеременеть, если они не применяют высокоэффективные способы контрацепции во время введения доз и в течение как минимум 2 недель после последнего введения ремибрутиниба

- значительный риск кровотечения или нарушения свертываемости крови, например:

- о наличие в анамнезе желудочно-кишечного кровотечения, например, в связи с

применением нестероидных противовоспалительных лекарственных средств (NSAID), которое было клинически значимым;

о применение лекарственного препарата-антикоагулянта [например, варфарина или новых антикоагулянтов для перорального применения (NOAC)] в течение 2 недель до рандомизации

о международный коэффициент нормализации (INR), составляющий более 1,5 на момент скрининга

о применение антитромбоцитарного лекарственного препарата [включая двойную антитромбоцитарную терапию (например, ацетилсалициловая кислота+клопидогрель)], в течение двух недель до рандомизации

Примечание: монотерапия с помощью ацетилсалициловой кислоты (не более 100 мг/сутки) или клопидогреля не является исключающей.

о Обширное хирургическое вмешательство в течение 8 недель до скрининга или запланированное хирургическое вмешательство во время периода лечения в ходе исследования.

Ключевые оценки эффективности

- Упрощенная и оригинальная шкала оценки клинического ответа при гнойном гидрадените (HiSCR)

- международная система оценки степени тяжести гнойного гидраденита (IHS4)

- показатель общей оценки врача при гнойном гидрадените (HS-PGA) и количество пациентов, отвечающих на лечение;

- подсчет воспалительных очагов поражения при HS;

- оценка степени тяжести гнойного гидраденита (SAHS)

Ключевые оценки безопасности

- количество и степень тяжести нежелательных явлений (ранжирование согласно СТСАЕ v5.0)

- физикальное обследование, включая показатели жизненно важных функций, лабораторные показатели безопасности и ECG

Другие оценки

- РК

- NRS для оценки кожного зуда (когорта D)

- исходы, сообщаемые пациентами, включая цифровую рейтинговую шкалу (NRS) оценки кожной боли, дерматологический индекс качества жизни (DLQI), общую оценку пациента (PGA).

Цели

Цель(-и)	Конечная(-ые) точка(-и)
Первичная(-ые) цель(-и)	Конечная(-ые) точка(-и) для первичной(-ых) цели(-ей)
Оценить эффективность	Доля пациентов, у которых достигается

Цель(-и)	Конечная(-ые) точка(-и)
ремибрутиниба по сравнению с плацебо у пациентов с воспалительным HS со степенью тяжести от умеренной до тяжелой	клинический ответ, оцениваемый с помощью упрощенной шкалы оценки клинического ответа при гнойном гидрадените (HiSCR) через 16 недель лечения
Вторичная(-ые) цель(-и)	Конечная(-ые) точка(-и) для вторичной(-ых) цели(-ей)
Оценить безопасность и переносимость ремибрутиниба у пациентов с HS со степенью тяжести от умеренной до тяжелой	Количество и степень тяжести АЕ Физикальное обследование, показатели жизненно важных функций, лабораторные показатели безопасности, ECG на исходном уровне и повторно до визита при завершении исследования
Поисковая(-ые) цель(-и)	Конечная(-ые) точка(-и) для поисковой(-ых) цели(-ей)
Оценить фармакокинетику многократных доз ремибрутиниба у пациентов с HS	Концентрация ремибрутиниба в цельной крови до и после лечения в ходе визита в день 29 и день 113. Занятость ВТК в цельной крови на исходном уровне, во время лечения и последующего наблюдения
Изучить влияние ремибрутиниба по сравнению с плацебо на другие показатели эффективности с течением времени	Количество пациентов, отвечающих на лечение, согласно общей оценке врача при гнойном гидрадените (HS-PGA) с течением времени Количество очагов поражения HS с течением времени и разделенное на категории уменьшение по сравнению с исходным уровнем абсцессов и узелков на 50, 75, 90 и 100% (AN 50, 75, 90 и 100) Показатель оценки степени тяжести гнойного гидраденита (SAHS) Международная система оценки гнойного гидраденита (IHS4)

Цель(-и)	Конечная(-ые) точка(-и)
Изучить взаимосвязь воздействие-ответ	Концентрация ремибрутиниба в цельной крови и количество очагов поражения HS
Оценить влияние экспериментальных средств лечения по сравнению с плацебо на исходы, сообщаемые пациентами (PRO)	<p>Дерматологический индекс качества жизни (DLQI)</p> <p>Общая оценка пациента (PGA)</p> <p>Доля пациентов, у которых достигается NRS30 при оценке боли через 16 недель лечения, среди пациентов с $NRS \geq 3$ при оценке кожной боли на исходному уровню при применении цифровой рейтинговой шкалы оценки боли (NRS)</p> <p>Доля пациентов, у которых достигается NRS30 при оценке зуда через 16 недель лечения, среди пациентов с $NRS \geq 3$ при оценке кожного зуда при применении цифровой рейтинговой шкалы оценки зуда (NRS)</p> <p>Количество новых фурункулов или существующих фурункулов, появившихся за последние четыре недели</p>
Изучить потенциал ремибрутиниба к снижению количества обострений HS по сравнению с плацебо	Доля пациентов, у которых наблюдается по меньшей мере одно обострение в течение 16 недель лечения
Оценить клиническую активность ремибрутиниба у пациентов с воспалительным HS со степенью тяжести от умеренной до тяжелой с течением времени	Доля пациентов, у которых достигается клинический ответ, оцениваемый посредством HiSCR и NiSCR по упрощенной шкале при каждом визите
Изучить взаимоотношение доза-ответ ремибрутиниба (100 мг b.i.d. и 25 мг b.i.d.) у пациентов с HS	Только для когорты D: сбор и сравнение данных для схем введения доз с течением времени по HiSCR и количествам очагов поражения HS, а также другим показателям (таким как кожная боль и зуд)

Дополнительные ссылки на клинические оценки:

в качестве первичной конечной точки был выбран HiSCR по упрощенной шкале.

Был валидирован оригинальный HiSCR, применяемый в клинических испытаниях фазы 3, проводимых в отношении адалимумаба (Kimball et al 2016_ *N Engl J Med* 375:422-34). HiSCR по упрощенной шкале определяется как 50% уменьшение общего количества абсцессов и воспалительных узелков без кого-либо увеличения количества дренирующих свищей. Однако в отличие от оригинального HiSCR для констатации клинического ответа допускаются увеличения абсцессов, если выполняются предыдущие условия.

Воспалительные очаги поражения HS будут считаться отдельными очагами поражения (воспалительные узелки, абсцессы и дренирующие свищи) в типичных анатомических областях. В дополнение к подсчету будет применяться шкала общей оценки (общая оценка врача при гнойном гидрадените или HS-PGA), а также комплексный показатель (показатель оценки степени тяжести гнойного гидраденита или SAHS). Абсцессы и узелки также будут представлены в виде количеств AN.

HS-PGA (общая оценка врача при гнойном гидрадените): показатель будет применяться в качестве поисковой цели для оценки HS, и он был применен и описан в Kimball AB, Kerdel F, Adams D, et al (2012) Adalimumab for the treatment of moderate to severe Hidradenitis suppurativa: a parallel randomized trial. *Ann Intern Med*;157:846-55.

Показатель SAHS представляет собой комплексный показатель (Hessam S, Scholl L, Sand M, et al (2018) A Novel Severity Assessment Scoring System for Hidradenitis Suppurativa. *JAMA Dermatol*;154(3):330-335), и он будет получен из собранной информации о количестве воспалительных очагов поражения, количестве свищей и NRS для оценки боли. Кроме того, в обеих когортах будут собраны анатомические области и новые или обостренные существующие фурункулы.

Будут применяться несколько исходов, сообщаемых пациентами, включая дерматологический индекс качества жизни (DLQI). И наконец, поскольку с точки зрения субъекта боль, связанная с кожей, является наиболее важным симптомом, для оценки боли включена цифровая рейтинговая шкала (NRS).

Другие *сообщаемые пациентами исходы (PRO)* будут включать дерматологический индекс качества жизни (DLQI) в качестве инструмента для оценки качества жизни (QoL), связанного с дерматологией, с валидированными показателями, доступными во многих странах и на многих языках. Также включена общая оценка пациента.

Кожная боль - NRS (цифровая рейтинговая шкала оценки боли): NRS для оценки боли, связанной с кожей, применяли в исследованиях адалимумаба (Kimball et al. (2016) *N Engl J Med* 375:422-34), и она будет применена, поскольку боль, связанная с кожей или HS, является наиболее тяжелым бременем для пациента (Matusiak et al (2017) *J Am Acad Dermatol*;76:670-5). Боль, которая связана с HS, будет регистрироваться в среднем за последние 24 часа и в худшем случае (за последние 24 часа).

Поскольку зуд в настоящее время признан симптомом у пациентов с HS, была включена NRS для оценки кожного зуда (Nguyen et al 2021, Fernandez et al 2021).

Пример 5. Таблетка с дозой 100 мг, покрытая пленочной оболочкой

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

Ингредиент	Количество на таблетку с дозой		Функция
	100 мг, покрытую пленочной оболочкой (мг)		
Ядро таблетки			
LOU064	100,0	Лекарственное вещество	
Маннит	243,8	Носитель	
Целлюлоза, микрокристаллическая/микр окристаллическая целлюлоза	85,8	Разбавитель	
Коповидон	50,0	Связующее вещество	
Натрий-кроскармеллоза	31,2	Разрыхлитель	
Стеарилфумарат натрия	5,2	Смазывающее вещество	
Лаурилсульфат натрия/натрия лаурилсульфат	4,0	Поверхностно-активное вещество	
Вода, очищенная/очищенная вода ¹	---	Суспендирующее средство/растворитель	
Вес ядра таблетки	520,0		
Оболочка			
Базовая смесь для нанесения оболочки, желтая	14,2	Пленочная оболочка	
Базовая смесь для нанесения оболочки, красная	4,4	Пленочная оболочка	
Базовая смесь для нанесения оболочки, белая	4,4	Пленочная оболочка	
Базовая смесь для нанесения оболочки, черная	1,2	Пленочная оболочка	
Вода, очищенная ²	---	Гранулирующая жидкость	

Общий вес таблетки, покрытой оболочкой	пленочной	544,2
---	------------------	--------------

^{1,2} Удаляется во время обработки

Пример 6. Таблетка с дозой 50 мг, покрытая пленочной оболочкой

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

Ингредиент	Количество на таблетку с дозой		Функция
	50 мг, покрытую пленочной оболочкой (мг)		
Ядро таблетки			
LOU064	50,0		Лекарственное вещество
Маннит	121,9		Носитель
Целлюлоза, микрокристаллическая/микр окристаллическая целлюлоза	42,9		Разбавитель
Коповидон	25,0		Связующее вещество
Натрий-кроскармеллоза	15,6		Разрыхлитель
Стеарилфумарат натрия	2,6		Смазывающее вещество
Лаурилсульфат натрия/натрия лаурилсульфат	2		Поверхностно-активное вещество
Вода, очищенная/очищенная вода ¹	---		Суспендирующее средство/растворитель
Вес ядра таблетки	260,0		
Оболочка			
Базовая смесь для нанесения оболочки, желтая	7,2		Пленочная оболочка
Базовая смесь для нанесения оболочки, красная	2,2		Пленочная оболочка

Базовая смесь для нанесения оболочки, белая	2,2	Пленочная оболочка
Базовая смесь для нанесения оболочки, черная	0,6	Пленочная оболочка
Вода, очищенная ²	---	Гранулирующая жидкость
Общий вес таблетки, покрытой пленочной оболочкой	272,1	

^{1,2} Удаляется во время обработки

Пример 7. Таблетка с дозой 25 мг, покрытая пленочной оболочкой

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

Ингредиент	Количество на таблетку с дозой		Функция
	25 мг, покрытую пленочной оболочкой (мг)		
Ядро таблетки			
LOU064	25,0		Лекарственное вещество
Маннит	60,9		Носитель
Целлюлоза, микрокристаллическая/микр окристаллическая целлюлоза	21,5		Разбавитель
Коповидон	12,5		Связующее вещество
Натрий-кроскармеллоза	7,8		Разрыхлитель
Стеарилфумарат натрия	1,3		Смазывающее вещество
Лаурилсульфат натрия/натрия лаурилсульфат	0,9		Поверхностно-активное вещество
Вода, очищенная/очищенная вода ¹	---		Суспендирующее средство/растворитель
Вес ядра таблетки	130,0		

Оболочка			
Базовая смесь для нанесения оболочки, желтая	3,6		Пленочная оболочка
Базовая смесь для нанесения оболочки, красная	1,1		Пленочная оболочка
Базовая смесь для нанесения оболочки, белая	1,1		Пленочная оболочка
Базовая смесь для нанесения оболочки, черная	0,3		Пленочная оболочка
Вода, очищенная ²	---		Гранулирующая жидкость
Общий вес покрытой оболочкой		136,0	таблетки, пленочной

^{1,2} Удаляется во время обработки

Пример 8. Безопасность LOU064

Безопасность LOU064 тестировали в фармакокинетических и клинических фармакологических исследованиях фазы I и фазы II с участием здоровых субъектов, а также в клинических исследованиях фазы II/фазы III, проведенных с пациентами, страдающими показаниями, отличными от MS, в частности хронической спонтанной крапивницей (CSU) и синдромом Шегрена (SjS).

Безопасность при кратковременном применении LOU064 в клиническом исследовании фазы I

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

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

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

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

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

	LOU064 100 мг B.I.D. N=100 n (%)
Пациенты с АЕ	58 (58)
Пациенты с серьезными или другими значимыми явлениями	
Смерть	0
Несмертельное SAE	3 (3,0)
Прекращение участия в исследовании вследствие какого-либо АЕ	0
Прекращение участия в исследовании вследствие какого-либо SAE	0
Прерывание лечения вследствие АЕ	5 (5,0)
Прерывание лечения вследствие SAE	1 (1,0)

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

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

Зарегистрированы три SAE: киста яичника, боль в грудной клетке и аппендицит; ни одно из них не было признано связанным с исследуемым лекарственным средством.

Выводы из исследования фазы 2b и соответствующего открытого продленного исследования

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

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

В вышеуказанном 52-недельном открытом продленном исследовании для оценки безопасности и переносимости при долговременном применении LOU064 у субъектов с CSU, соответствующих критериям включения, которые участвовали в исследовании фазы 2b с дозой 100 мг b.i.d., проводили новый промежуточный анализ с участием пациентов (N=183) со средней продолжительностью воздействия 35,14 недели и результаты сравнивали с результатами по безопасности в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом основном исследовании Ph2b у взрослых пациентов с CSU, которые получали (1:1:1:1:1:1) ремибрутиниб в дозе 10 мг qd (один раз в сутки), 35 мг qd, 100 мг qd, 10 мг bid (два раза в сутки), 25 мг bid или 100 мг bid или плацебо вплоть до 12 недель (нед.) (NCT03926611). (Таблица 5)

При длительном воздействии в ES (медиана 35,14 нед., N=183) доля пациентов с по меньшей мере одним нежелательным эффектом (AE) при лечении ремибрутинибом (57,4% [n=105]) была сходна с таковой в CS (представлено для любой дозы ремибрутиниба) (58,1% [n=155]; медиана 12,14 нед., N=267). В ES наблюдалось 4 серьезных нежелательных эффекта (SAE), 6 AE, приведших к прекращению лечения, и ни одного случая смерти. Частота AE по основным органам классам (SOC), зарегистрированная в ES и CS, была сходной: инфекции и инвазии (23,0% и 24,0%), за которыми следовали нарушения со стороны кожи/подкожной клетчатки (17,5% и 16,9%) (таблица 5). Частота зарегистрированных AE по предпочтительному термину была сопоставима в ES и CS, при этом наиболее распространенной была головная боль (6,6% и 9,7%). Частота AESI в ES, таких как инфекции (23%), кровотечения (4,4%) и цитопении (0,5%), соответствовала таковой в CS. Впервые возникшие эпизоды заметного повышения уровня трансаминаз были единичными как в ES (единичный эпизод ALT > 3xULN, нормализовался в течение 4 недель, у 1 пациента участие досрочно прекращено по личным причинам), так и в CS (ALT > 5xULN у 1 пациента, нормализовался в ходе лечения). Анализ лабораторных параметров не выявил значимых проблем безопасности, и

не наблюдалось клинически значимых изменений показателей жизненно важных функций. Ни у одного пациента не было отмечено значимых выявленных нарушений ECG или интервала QT, составляющего > 500 мс.

Таблица 5. Профиль безопасности ремибрутиниба (LOU064) в основном исследовании фазы 2b и продленном исследовании (выборка для оценки безопасности)

Основное исследование (CS)									ES
Пациенты, n (%)	LOU064							Плацебо N=42	LOU 064
	10 мг q.d.	35 мг q.d.	100 мг q.d.	10 мг b.i.d.	25 мг b.i.d.	100 мг b.i.d.	Любая доза		100 мг b.i.d.
	N=44	N=44	N=47	N=44	N=43	N=45	N=267	(N=18 3)	
Пациенты с ≥ 1 АЕ	29 (65,9)	23 (52,3)	27 (57,4)	21 (47,7)	26 (60,5)	29 (64,4)	155 (58,1)	18 (42,9)	105 (57,4)
Прекращени е лечения в рамках исследовани я вследствие АЕ	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (6,8)	1 (2,3)	3 (6,7)	7 (2,6)	0 (0,0)	6 (3,3)
Пациенты с SAE	1 (2,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (4,5)	2 (4,7)	0 (0,0)	5 (1,9)	0 (0,0)	4 (2,2)
Наиболее частые АЕ по основным системно-органным классам (≥ 10% всех пациентов, получавших любую дозу LOU064, или группы плацебо в CS или при дозе 100 мг b.i.d. в ES)									
Инфекции и инвазии	12 (27,3)	9 (20,5)	14 (29,8)	6 (13,6)	12 (27,9)	11 (24,4)	64 (24,0)	9 (21,4)	42 (23,0)
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки	7 (15,9)	9 (20,5)	5 (10,6)	6 (13,6)	12 (27,9)	6 (13,3)	45 (16,9)	2 (4,8)	32 (17,5)
Нарушения	3	10	7	4	6	5	35	7	19

со стороны нервной системы	(6,8)	(22,7)	(14,9)	(9,1)	(14,0)	(11,1)	(13,1)	(16,7)	(10,4)
Желудочно-кишечные заболевания	7 (15,9)	4 (9,1)	6 (12,8)	6 (13,6)	2 (4,7)	5 (11,1)	30 (11,2)	5 (11,9)	26 (14,2)
Наиболее частые АЕ по РТ ($\geq 5\%$ пациентов в группе введения доз лекарственного средства или группе плацебо в CS или при дозе 100 мг b.i.d. в ES)									
Головная боль	1 (2,3)	7 (15,9)	4 (8,5)	3 (6,8)	6 (14,0)	5 (11,1)	26 (9,7)	6 (14,3)	12 (6,6)
Назофарингит	7 (15,9)	2 (4,5)	2 (4,3)	4 (9,1)	4 (9,3)	4 (8,9)	23 (8,6)	3 (7,1)	6 (3,3)
Хроническая спонтанная крапивница	3 (6,8 %)	2 (4,5 %)	3 (6,4 %)	4 (9,1 %)	2 (4,7 %)	2 (4,4 %)	16 (6,0 %)	1 (2,4 %)	6 (3,3)

Вывод

Ремибрутиниб продемонстрировал благоприятный профиль безопасности во всем диапазоне доз, при этом новых сигналов по безопасности не наблюдали при длительном воздействии дозы 100 мг bid в течение не более 52 нед. у пациентов с CSU.

Пример 9. Оценка модулирования иммунного ответа на три различных типа вакцин при одновременном и прерываемом введении ремибрутиниба у здоровых субъектов

Цели и соответствующие конечные точки

Цель(-и)	Конечная(-ые) точка(-и)
Первичная(-ые) цель(-и)	Конечная(-ые) точка(-и) для первичной(-ых) цели(-ей)
Оценить не меньшую эффективность одновременного и прерываемого лечения ремибрутинибом в отношении иммунного ответа после вариантов вакцинации у здоровых участников по сравнению с плацебо для: Т-клеточно-зависимой вакцины (сезонный грипп, квадριвалентная вакцина)	Достижение ответа, где ответ определяется следующим образом: грипп: более чем 4-кратное увеличение титров антител к гемагглютинуину через 28 дней (день 43) после вакцинации по сравнению с исходным уровнем (т. е. сероконверсия) PPV-23: более чем 2-кратное

Т-клеточно-независимой вакцины (PPV-23, Pneumovax[®], Merck & Co. Inc., США) увеличение титров иммуноглобулина G (IgG) через 28 дней (день 43) после вакцинации по сравнению с исходным уровнем.

Вторичная(-ые) цель(-и)	Конечная(-ые) точка(-и) для вторичной(-ых) цели(-ей)
Оценить эффект одновременного и прерываемого лечения ремибрутинибом в отношении иммунного ответа после вакцинаций у здоровых участников по сравнению с плацебо для Т-клеточно-зависимой вакцины <i>de novo</i> (KLH, Immucothel [®])	Т-клеточно-зависимый ответ с образованием антител, измеренный по титрам антител IgG и IgM к KLH через 28 дней после вакцинации (день 43)
Исследовать безопасность и переносимость ремибрутиниба при введении в дозе 100 мг b.i.d. в течение не более 35 дней у здоровых участников	Все оценки безопасности (включая показатели жизненно важных функций, ECG, лабораторные параметры безопасности и АЕ)
Изучить безопасность и переносимость вакцинаций, проводимых для здоровых участников, получающих ремибрутиниб	Все оценки безопасности (включая показатели жизненно важных функций, ECG, лабораторные параметры безопасности и АЕ)
Оценить PK ремибрутиниба в дозе 100 мг b.i.d.	PK-параметры: AUC _{tau} (только день 15), AUC _{last} , C _{max} , T _{max}

Дизайн исследования

Общий дизайн

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

14-17. В общей сложности максимальная продолжительность исследования для каждого участника составляет приблизительно 85 дней.

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

Проведение исследования

Скрининг и определение исходного уровня

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

Лечение

Все участники получают исследуемое лекарственное средство (ремибрутиниб в дозе 100 мг или плацебо b.i.d.) с дня 1 по день 42 и возвращаются в клинику для визита при завершении лечения в день 43. Все участники также получают квадριвалентную вакцину против гриппа, вакцину PPV-23 и неоантигенную вакцину с КЛН в день 15. Вакцинацию следует проводить через 3 часа после введения исследуемого лекарственного средства.

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

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

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

Группа А (одновременное лечение ремибрутинибом)

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

Группа В (прерываемое лечение ремибрутинибом)

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

Группа С (плацебо)

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

Ключевые критерии включения

Подписанное информированное согласие должно быть получено до участия в исследовании.

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

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

При скрининге и определении исходного уровня оценку показателей жизненно важных функций (систолического и диастолического кровяного давления и частоты сердечных сокращений) будут осуществлять в положении сидя и снова (если того требует график проведения оценок) в положении стоя. Показатели жизненно важных функций в положении сидя (после 3 минут в положении сидя) должны находиться в пределах следующих диапазонов:

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

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

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

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

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

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

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

Ключевые критерии исключения

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

2. Имеющиеся в настоящее время или ранее в медицинском анамнезе клинически значимые аномалии ECG или наличие в семейном анамнезе (у бабушек и дедушек, родителей, а также братьев и сестер) синдрома удлиненного интервала QT или других аномалий сердечной проводимости, наличие в анамнезе дополнительных факторов риска развития двунаправленной желудочковой тахикардии (TdP) (например, сердечной недостаточности, гипокалиемии) и/или известные из анамнеза или имеющиеся в настоящее время клинически значимые варианты аритмии. Аномалия ECG, определяемая

как PR > 220 мс, комплекс QRS > 120 мс, для мужчин и женщин QTcF > 450 мс или любые другие морфологические изменения, отличные от ранней реполяризации, неспецифических изменений S-Т или зубца Т.

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

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

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

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

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

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

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Ингибитор ВТК, например, селективный ингибитор ВТК, например, LOU064, для применения в лечении и/или предупреждении HS.
2. LOU064 для применения по п. 1, где LOU064 вводится в дозе от приблизительно 50 мг до приблизительно 200 мг в сутки.
3. LOU064 для применения по п. 2, где LOU064 вводится в дозе от приблизительно 25 мг два раза в сутки до приблизительно 100 мг два раза в сутки.
4. LOU064 для применения по п. 2, где LOU064 вводится в дозе приблизительно 100 мг два раза в сутки.
5. LOU064 для применения по п. 2, где LOU064 вводится в дозе приблизительно 25 мг два раза в сутки.
6. LOU064 для применения по любому из пп. 1-5, где LOU064 вводится в течение короткого периода времени, например, менее 6 месяцев, предпочтительно менее 3 месяцев.
7. LOU064 для применения по п. 6, где LOU064 вводится на протяжении не более 16 недель, например 4, 12 или 16 недель.
8. LOU064 для применения по любому из пп. 1-5, где LOU064 вводится в течение длительного периода времени; например, более 6 месяцев, более года, при постоянном применении.
9. LOU064 для применения по любому из пп. 1-8, где LOU064 вводится в качестве монотерапии.
10. LOU064 для применения по любому из пп. 1-9, где LOU064 не вводится одновременно с сильным ингибитором СYP3A.
11. LOU064 для применения по любому из пп. 1-10, где LOU064 не вводится одновременно с сильным ингибитором СYP3A4.
12. LOU064 для применения по любому из пп. 1-8, где LOU064 или фармацевтическая композиция, содержащая его, вводятся в комбинации с одним или несколькими терапевтическими средствами второй линии.
13. Комбинированный продукт, содержащий терапевтически эффективную дозу LOU064 и одного или нескольких терапевтических средств, для применения в лечении и/или предупреждении HS у пациента, нуждающегося в таком лечении и/или предупреждении.
14. LOU064 для применения по п. 13, где осуществляется дополнительное лечение пациента с помощью по меньшей мере одного лекарственного препарата для местного применения и по меньшей мере одного антисептика в комбинации с LOU064.
15. LOU064 для применения по любому из пп. 1-11, где до лечения с помощью LOU064 пациент ранее не был подвергнут лечению с помощью системного средства или средства лечения HS для местного применения.
16. LOU064 для применения по любому из пп. 1-15, где пациент выбран в соответствии с по меньшей мере одним из следующих критериев:

- a) у пациента имеется HS со степенью тяжести от умеренной до тяжелой;
- b) до лечения с помощью LOU064 у пациента имеется по меньшей мере 3 воспалительных очага поражения; или
- c) до лечения с помощью LOU064 у пациента отсутствует обширное рубцевание (не более 15 свищей) вследствие HS;
- d) у пациента имеется клинический диагноз HS в течение по меньшей мере 12 месяцев;
- e) у пациента по меньшей мере две анатомические области затрагиваются очагами поражения HS.

17. LOU064 для применения по любому из пп. 1-16, где к 16 неделе лечения у указанного пациента достигается по меньшей мере одно из следующего:

- a) HiSCR по упрощенной шкале;
- b) снижения частоты обострений HS;
- c) снижения интенсивности боли, как измерено с помощью NRS для оценки боли, например, NRS30 при оценке боли;
- d) снижения интенсивности кожного зуда, как измерено с помощью NRS для оценки зуда, например, NRS30 при оценке кожного зуда
- f) снижения общего количества или количества разных типов воспалительных очагов поражения при HS, например, AN50, AN75, AN90 или AN100;
- g) снижения показателя IHS4;
- h) снижения на 6 или меньше, как измерено с применением DLQI; и/или
- i) улучшения согласно DLQI.

18. LOU064 для применения по любому из пп. 1-17, где в случае применения указанного способа для лечения популяции пациентов с HS со степенью тяжести от умеренной до тяжелой к 16 неделе у по меньшей мере 40% указанных пациентов достигается по меньшей мере одно из следующего:

- a) HiSCR50;
- b) HiSCR75;
- c) HiSCR90 или
- d) HiSCR по упрощенной шкале.

19. LOU064 для применения по любому из пп. 1-17, где к 16 неделе лечения у по меньшей мере 25% указанных пациентов достигается ответ, соответствующий NRS30 (например, ответ, соответствующий NRS30 при оценке боли или NRS30 при оценке кожного зуда), или у менее чем 15% указанных пациентов наблюдается обострение HS.

20. LOU064 для применения по любому из пп. 1-17, где у пациента имеется по меньшей мере одно из следующего уже через одну или две недели после введения первой дозы LOU064:

- a) снижения интенсивности боли, как измерено с помощью NRS для оценки боли, например, у пациента достигается NRS30 при оценке боли,
- b) снижения интенсивности кожного зуда, как измерено с помощью NRS для

оценки зуда; например, у пациента достигается NRS30 при оценке кожного зуда,

с) снижения уровня CRP, как измерено с применением стандартного анализа уровня CRP, со снижением на по меньшей мере 25%.

21. LOU064 для применения по любому из пп. 1-20, где у указанного пациента достигается устойчивый ответ через 3 месяца после завершения лечения, как измерено посредством подсчета воспалительных очагов поражения, например, AN50, шкалы оценки клинического ответа при гнойном гидрадените (HiSCR) (например, sHiSCR, HiSCR50, HiSCR75 или HiSCR90), цифровой рейтинговой шкалы (NRS) оценки зуда или боли, общей оценки врача при гнойном гидрадените (HS-PGA), оценки степени тяжести HS (SASH), международной системы оценки степени тяжести HS (IHS4) или дерматологического индекса качества жизни (DLQI).

22. LOU064 для применения по п. 21, где у указанного пациента достигается устойчивый ответ через 3 месяца после завершения лечения, как измерено с помощью HiSCR по упрощенной шкале (sHiSCR), HiSCR50, HiSCR75 или HiSCR90.

23. LOU064 для применения по любому из пп. 1-22, где LOU064 помещен в фармацевтическую композицию, при этом указанная фармацевтическая композиция содержит один или несколько фармацевтически приемлемых носителей, каждый из которых независимо выбран из наполнителя, смазывающего вещества, связующего вещества, разрыхлителя и вещества, способствующего скольжению.

24. LOU064 для применения по п. 23, где фармацевтическая композиция находится в форме таблетки или капсулы.

25. LOU064 для применения по п. 23 или п. 24, где фармацевтическая композиция содержит частицы LOU064 нанометрового размера.

26. LOU064 для применения по п. 25, где фармацевтическая композиция содержит частицы LOU064 нанометрового размера, характеризующиеся средним размером частиц, измеренным посредством PCS, составляющим от приблизительно 50 нм до приблизительно 750 нм.

27. LOU064 для применения по любому из пп. 23-26, где фармацевтическая композиция содержит LOU064 и связующее вещество в весовом соотношении приблизительно 2: 1.

28. LOU064 для применения по п. 27, где фармацевтическая композиция содержит LOU064, связующее вещество и поверхностно-активное вещество в весовом соотношении приблизительно 2: 1: 0,08.

29. LOU064 для применения по любому из пп. 23-26, где фармацевтическая композиция содержит LOU064 и связующее вещество в весовом соотношении приблизительно 1: 1.

30. LOU064 для применения по п. 29, где фармацевтическая композиция содержит LOU064, связующее вещество и поверхностно-активное вещество в весовом соотношении приблизительно 1: 1: 0,05.

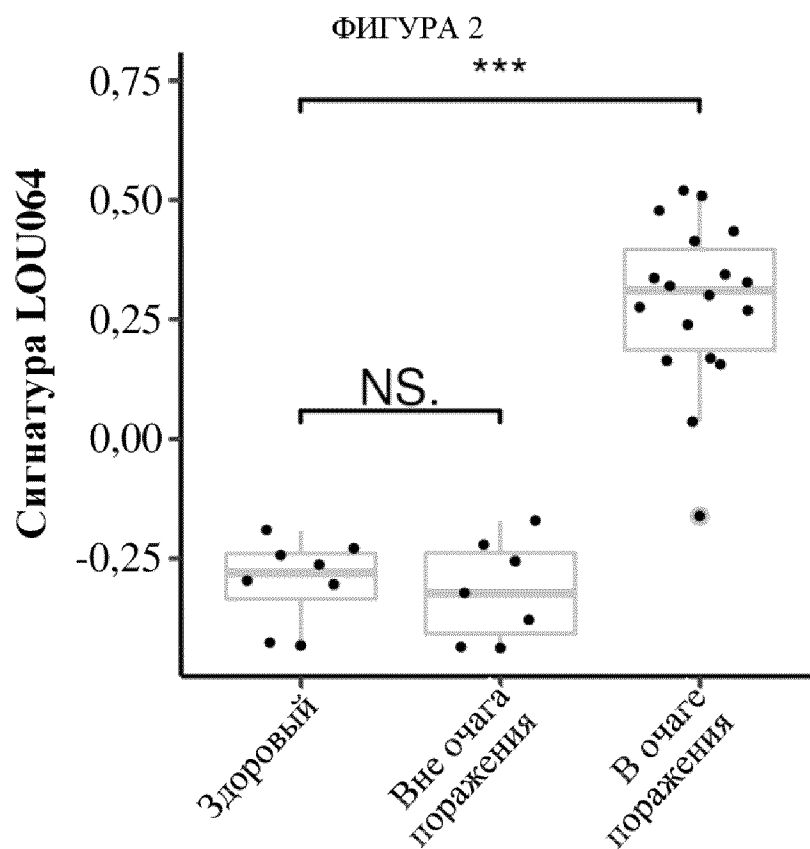
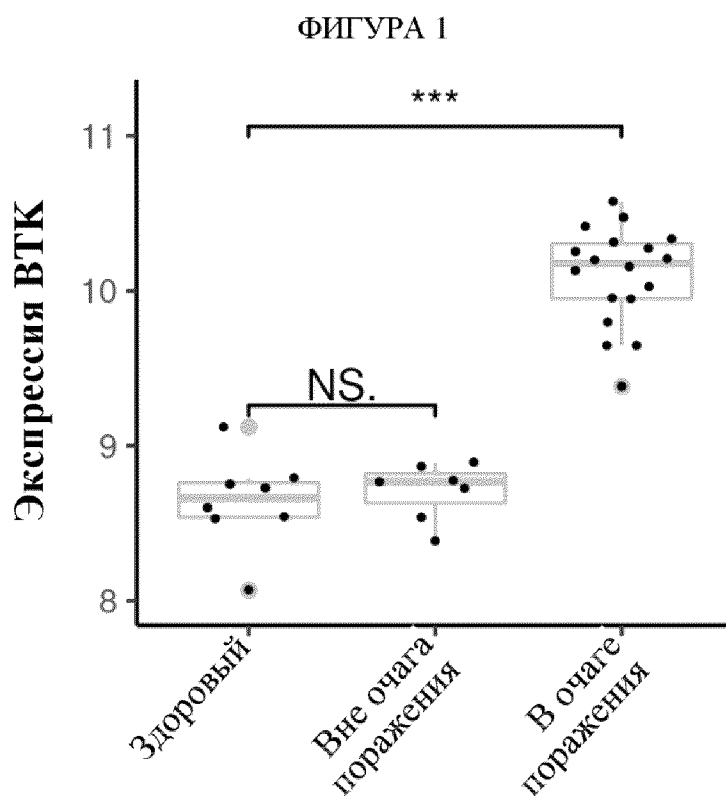
31. LOU064 для применения по любому из пп. 23-30, где фармацевтическая

композиция содержит LOU064, сополимер поливинилпирролидона и винилацетата в качестве связующего вещества и лаурилсульфат натрия в качестве поверхностно-активного вещества.

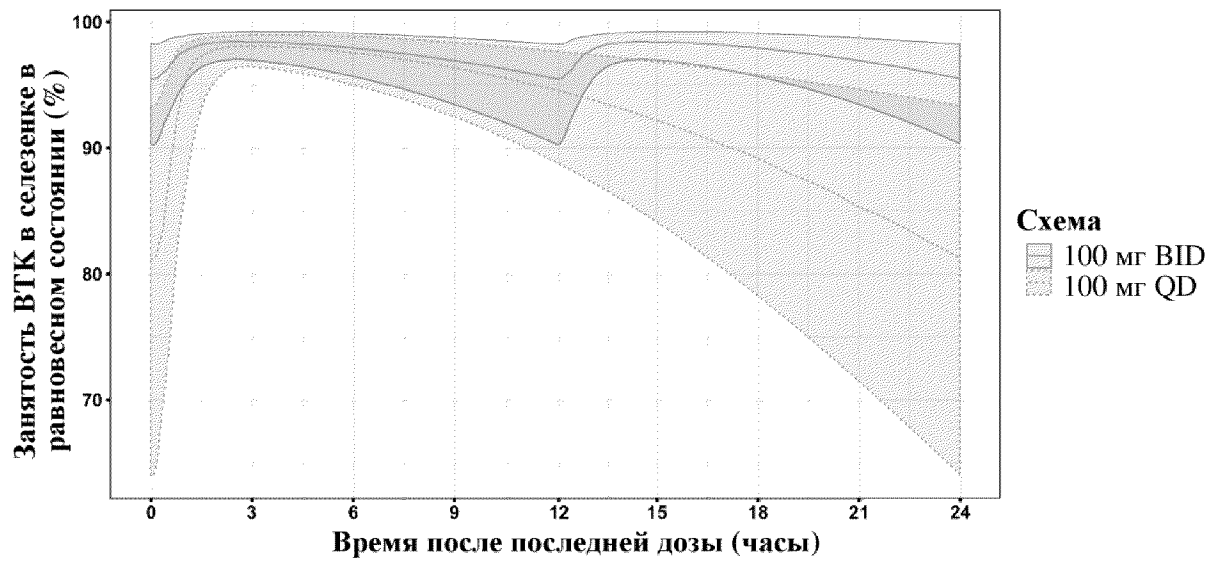
32. LOU064 для применения по любому из предыдущих пунктов, где LOU064 представляет собой кристаллическую форму безводного свободного основания, характеризующуюся порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей один или несколько характеристических пиков при значении 2θ , выбранном из группы, состоящей из $7,8\pm 0,2^\circ 2\theta$, $9,2\pm 0,2^\circ 2\theta$, $12,0\pm 0,2^\circ 2\theta$, $13,6\pm 0,2^\circ 2\theta$, $15,6\pm 0,2^\circ 2\theta$, $16,0\pm 0,2^\circ 2\theta$, $17,8\pm 0,2^\circ 2\theta$, $18,3\pm 0,2^\circ 2\theta$, $18,7\pm 0,2^\circ 2\theta$, $19,2\pm 0,2^\circ 2\theta$, $19,9\pm 0,2^\circ 2\theta$, $22,1\pm 0,2^\circ 2\theta$, $23,4\pm 0,2^\circ 2\theta$, $23,9\pm 0,2^\circ 2\theta$, $24,8\pm 0,2^\circ 2\theta$, $25,2\pm 0,2^\circ 2\theta$, $25,5\pm 0,2^\circ 2\theta$, $27,2\pm 0,2^\circ 2\theta$ и $29,6\pm 0,2^\circ 2\theta$, при измерении при температуре приблизительно 25°C и длине волны рентгеновского излучения, λ , составляющей $1,5405 \text{ \AA}$.

По доверенности

1/3

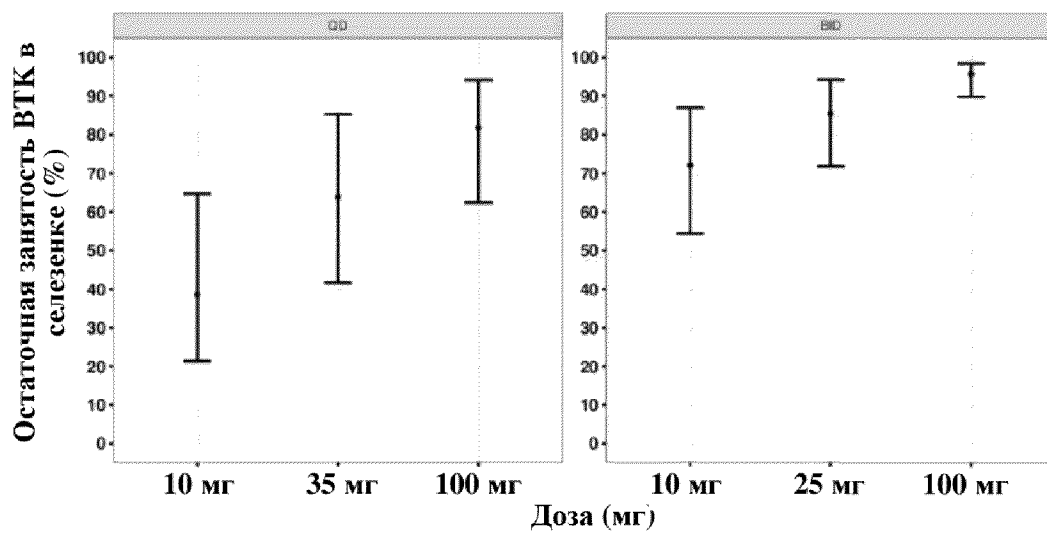


ФИГУРА 3

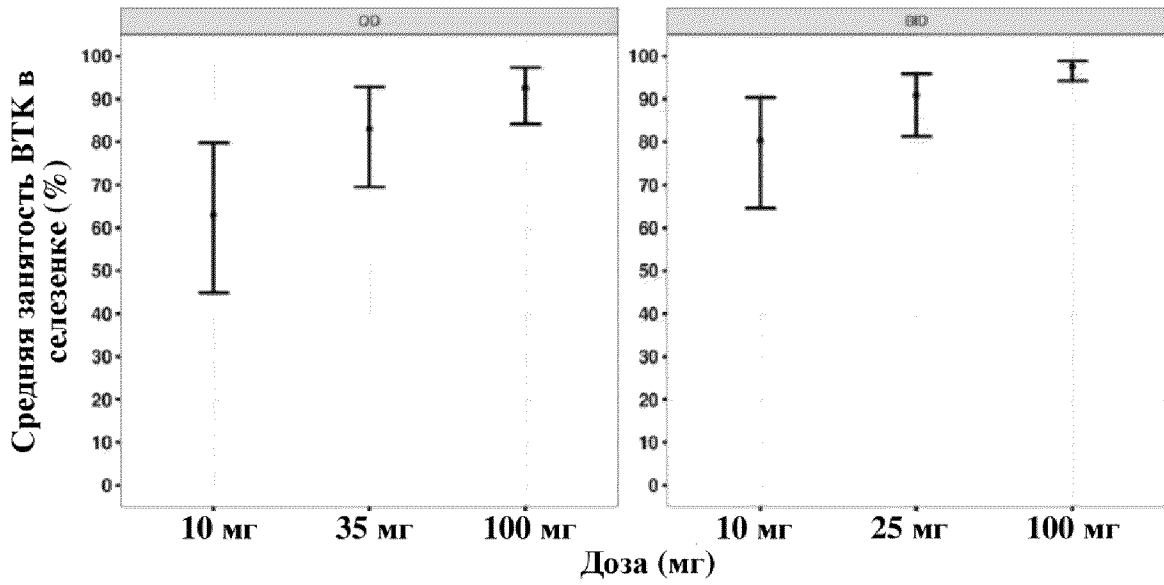


Заштрихованная область представляет 50% предсказательный интервал. Линия в пределах каждой заштрихованной области представляет соответствующую медиану

ФИГУРА 4А



ФИГУРА 4В



ФИГУРА 5

