



(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.10.21

(21) Номер заявки
201791243

(22) Дата подачи заявки
2015.12.18

(51) Int. Cl. **A61K 38/00** (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

(54) ЛЕЧЕНИЕ ПУЗЫРЧАТКИ

(31) **62/093,891**

(32) **2014.12.18**

(33) **US**

(43) **2017.12.29**

(86) **PCT/US2015/066868**

(87) **WO 2016/100914 2016.06.23**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ПРИНСИПИА БИОФАРМА ИНК.
(US)

(72) Изобретатель:
Гурли Стивен (US)

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(56) **WO-A2-2013185082**
US-A1-2014303190
WO-A1-2014164558

DIAS A.L.: "Send Orders for Reprints to reprints@benthamsience.net Ibrutinib: A New Frontier in the Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia by Bruton's Tyrosine Kinase Inhibition", **CARDIOVASCULAR & HEMATOLOGICAL AGENTS IN MEDICINAL CHEMISTRY**, vol. 11, 1 January 2013 (2013-01-01), pages 265-271, XP055221478, page 268, column 2, paragraph 3 - page 270, column 2

WO-A1-2013191965

L.A. HONIGBERG ET AL.: "The Bruton tyrosine kinase inhibitor PCI-32765 blocks B-cell activation and is efficacious in models of autoimmune disease and B-cell malignancy", **PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES**, vol. 107, no. 29, 6 July 2010 (2010-07-06), pages 13075-13080, XP055080251, ISSN: 0027-8424, DOI: 10.1073/pnas.1004594107 page 13077, column 1, paragraph 1 - page 13078, column 1, paragraph 1

D. XU ET AL.: "RN486, a Selective Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor, Abrogates Immune Hypersensitivity Responses and Arthritis in Rodents", **JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS**, vol. 341, no. 1, 6 January 2012 (2012-01-06), pages 90-103, XP055227121, DOI: 10.1124/jpet.111.187740 the whole document

JULIE A. DI PAOLO ET AL.: "Specific Btk inhibition suppresses B cell- and myeloid cell-mediated arthritis", **NATURE CHEMICAL BIOLOGY**, vol. 7, no. 1, 28 November 2010 (2010-11-28), pages 41-50, XP055080245, GB ISSN: 1552-4450, DOI: 10.1038/nchembio.481 page 46, column 2, paragraph 2

A.L. RANKIN ET AL.: "Selective Inhibition of BTK Prevents Murine Lupus and Antibody-Mediated Glomerulonephritis", **THE JOURNAL OF IMMUNOLOGY**, vol. 191, no. 9, 25 September 2013 (2013-09-25), pages 4540-4550, XP055253077, US ISSN: 0022-1767, DOI: 10.4049/jimmunol.1301553 page 4546, column 2, paragraph 2 - page 4549, column 1, paragraph 1

E.K. EVANS ET AL.: "Inhibition of Btk with CC-292 Provides Early Pharmacodynamic Assessment of Activity in Mice and Humans", **JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS**, vol. 346, no. 2, 1 August 2013 (2013-08-01), pages 219-228, XP055250325, DOI: 10.1124/jpet.113.203489 page 226, column 1, paragraph 2

A. Kanwar: "Rituximab in pemphigus Kanwar A.J., Vinay K. - Indian J Dermatol Venereol Leprol", 13 October 2012 (2012-10-13), XP055252581, Retrieved from the Internet: URL:http://www.ijdv.com/article.asp?issn=0378-6323;year=2012;volume=78;issue=6;spage=671;epage=676;aulast=Kanwar [retrieved on 2016-02-23] the whole document

(57) В изобретении представлены способы лечения пузырчатого заболевания, в частности вульгарной пузырчатки или листовидной пузырчатки, у млекопитающего с помощью ингибитора ВТК, представляющего собой (R,E)-2-(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-4,4-диметилпент-2-енонитрила, и фармацевтические составы, содержащие его.

Настоящая заявка заявляет преимущество приоритета по предварительной заявке на патент США с регистрационным номером 62/093891, поданной 18 декабря 2014 г., содержание которой включено в данный документ посредством ссылки.

В настоящем раскрытии предложены способы лечения пузырчатого заболевания, в частности вульгарной пузырчатки или листовидной пузырчатки, у млекопитающего с помощью ингибитора ВТК, представляющего собой (R,E)-2-(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-4,4-диметилпент-2-енонитрил, и фармацевтические составы, содержащие его.

Вульгарная пузырчатка (PV) представляет собой тканеспецифическое аутоиммунное пузырчатое заболевание кожи и слизистых оболочек у человека (Scully C., Challacombe S.J. *Pemphigus vulgaris: update on etiopathogenesis, oral manifestations, and management. Crit Rev Oral Biol Med* 2002; 13: 397-408) и связана со значительными рисками заболеваемости и смертности. У пациентов с PV наблюдается сильная эрозия слизистых оболочек и образование эпидермальных пузырей, которые быстро лопаются, что приводит к появлению эрозий и корок.

Заболевание характеризуется отложением иммуноглобулина G (IgG) и образованием пузырей непосредственно над слоем базальных клеток эпидермиса. PV ассоциирована с и, как полагают, обусловлена выработкой аутоантител к молекулам адгезии десмоглеину 3 (Dsg3) и десмоглеину 1 (Dsg1), трансмембранным белкам, принадлежащим к семейству кадгеринов. Dsg3 и Dsg1 играют роль в соединении клеток в многослойном плоском эпителии. Антитела к Dsg3 и Dsg1, а также сыворотки пациентов с PV были ассоциированы с нарушением функции десмосом и адгезии кератиноцитов (Ugajin T., Yahara H., Moriyama Y., et al. Two siblings with neonatal pemphigus vulgaris associated with mild maternal disease. *Br J Dermatol* 2007; 157 (1): 192-4). Титры антител к Dsg3 коррелируют с активностью заболевания, а реактивность к определенным эпитопам на Dsg3 коррелирует с клиническим фенотипом или тяжестью заболевания (Campo-Vogeli A. Neonatal pemphigus vulgaris with extensive mucocutaneous lesions from a mother with oral pemphigus vulgaris. *Br J Dermatol* 2002; 147: 801-5).

В настоящее время основной вид лечения PV включает применение высоких доз кортикостероидов для перорального или парентерального применения в отдельности либо в комбинации с иммунодепрессивными лекарственными средствами, такими как циклофосфамид, микофенолата мофетил, метотрексат, дапсон, сульфасалазин или азатиоприн (Murrell D.F., *Autoimmune blistering diseases: Part II - diagnosis and management. Dermatol Clinics Vol 29, No 4, October 2011*, Ribeiro A.M., Alvarez R.R., Friedman H., et al. The profile of fogo selvagem (endemic pemphigus foliaceus) at the University Hospital of Brasilia-Brazil: epidemiological and clinical considerations. *Int J Dermatol* 2005 Apr; 44 (4): 293-8). Оптимизация применения данных средств терапии является затруднительной, и пациенты испытывают значительные побочные эффекты кортикостероидов, такие как набор веса наряду с кушингоидными признаками, гипертензия, нарушение метаболизма глюкозы и кальция, миопатия, расстройство настроения и сепсис, которые способствуют относительно высокой смертности на первом году, составляющей примерно 5% (Murrell D.F., *Autoimmune Blistering Disease Part I, An Issue of Dermatologic Clinics, 1st Edition, ISBN 9781455710331*).

Вследствие тяжелых побочных эффектов, ассоциированных с применением кортикостероидов, были исследованы альтернативные кортикостероидам виды терапии для лечения PV, и некоторые из них включают применение (i) высокодозированного внутривенно вводимого иммуноглобулина (IVIg) в случае, когда традиционные иммунодепрессивные средства терапии не являются эффективными, и (ii) антитела к CD20 ритуксимаба, который одобрен для лечения В-клеточных злокачественных опухолей и все больше применяется для лечения аутоиммунных заболеваний (Esmaili N., Chams-Davatchi C., Valikhani M., et al. *Pemphigus vulgaris in Iran: a clinical study of 140 cases. Int J Dermatol* 2007; 46: 1166-70; Mahoney M., Wang Z., Rothenberger K., et al. Explanations for the clinical and microscopic localization of lesions in pemphigus foliaceus and vulgaris. *J Clin Invest* 1999; 103: 461-8).

Недостатками вышеупомянутых видов терапии является то, что средство терапии на основе IVIg является дорогостоящим и характеризуется нежелательными эффектами, такими как головная боль, боль в спине, покраснение, лихорадка, тошнота и рвота, анафилаксия, асептический менингит, почечная недостаточность и гипертензия (см. инструкцию по медицинскому применению препарата), а ритуксимаб характеризуется значительной задержкой клинического ответа (максимальный эффект через 8-12 недель, см. Lundardon L & Payne AS *G Ital Dermatol Venereol* 2012;147(3):269-276), что требует непрерывной кортикостероидной терапии в течение нескольких месяцев, и, кроме того, продолжительность ответа, определяемого по антителам к кератиноцитам, варьируется от отсутствия рецидива до многократных рецидивов. Кроме того, пациенты, получавшие лечение ритуксимабом, страдали от серьезных побочных эффектов, таких как пневмония (см. Morrison L.H. *Therapy of refractory pemphigus vulgaris with monoclonal anti-CD20 antibody (rituximab) J Am Acad Dermatol* 2004;51:817-819 и Dupuy A., et al. *Treatment of refractory pemphigus vulgaris with rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) Arch Dermatol.* 2004;140:91-96), нейтропении (см. Rios-Fernandez R. et al. *Late-onset neutropenia following rituximab treatment in patients with autoimmune disease Br J Dermatol.* 2007; 157:1271-1273 и Goh M.S. et al. *Rituximab in the adjuvant treatment of pemphigus vulgaris: a prospective open-label pilot study in five patients. Br J Dermatol.* 2007; 156: 990-996), DVT и эмболии легочной артерии (Shimanovich I. et al. *Treatment of severe pemphigus with protein A immunoadsorption, rituximab and intravenous immunoglobulins Br J. Dermatol* 2008;158:382-388) и в том числе

смерть в результате септического шока (Tournadre A., et al. Polymyositis and pemphigus vulgaris in a patient successful treatment with rituximab *Jt Bone Spine* 2008;75:728-729). Соответственно существует необходимость в новых видах терапии, которые могут обеспечивать эффективное лечение PV и связанных с ней заболеваний, при этом не вызывая серьезных побочных эффектов или, по меньшей мере, уменьшая их по сравнению со стандартом оказания медицинской помощи при лечении пузырчатки.

В недавнем исследовании, проведенном заявителем, в котором собаке, страдавшей листовидной пузырчаткой (PF), в качестве единственного средства вводили (R,E)-2-(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-4,4-диметилпент-2-енонитрил, ингибитор тирозинкиназы Брутона (ВТК), неожиданно было обнаружено, что ингибирование ВТК является эффективным и безопасным при лечении PF.

Кроме того, неожиданно было обнаружено, что проявление клинического ответа на (R,E)-2-(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-4,4-диметилпент-2-енонитрил было быстрым и сопоставимым с наблюдаемым при системной кортикостероидной терапии. Кроме того, не наблюдался ни один из хорошо известных у собак кортикостероидоподобных нежелательных эффектов, таких как полиурия, полидипсия, полифагия или набор веса.

Соответственно в настоящем раскрытии предложены способы лечения пузырчатого заболевания, такого как вульгарная пузырчатка (PV) или листовидная пузырчатка (PF), у млекопитающего с помощью ингибитора ВТК, представляющего собой (R,E)-2-(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-4,4-диметилпент-2-енонитрил. Также раскрыты способы лечения PV или PF с помощью ингибитора ВТК, представляющего собой (R,E)-2-(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-4,4-диметилпент-2-енонитрил, в определенной фазе болезненного процесса (как, например, в острой фазе).

Соответственно в первом аспекте предложен способ лечения вульгарной пузырчатки у млекопитающего, нуждающегося в этом, при этом способ включает введение указанному млекопитающему терапевтически эффективного количества (R,E)-2-(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-4,4-диметилпент-2-енонитрила.

Во втором аспекте предложен способ лечения листовидной пузырчатки у млекопитающего, нуждающегося в этом, при этом способ включает введение указанному млекопитающему терапевтически эффективного количества (R,E)-2-(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-4,4-диметилпент-2-енонитрила.

В третьем аспекте предложен способ лечения резких обострений вульгарной пузырчатки у млекопитающего, нуждающегося в этом, при этом способ включает введение указанному млекопитающему терапевтически эффективного количества (R,E)-2-(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-4,4-диметилпент-2-енонитрила.

В четвертом аспекте предложен способ лечения резких обострений листовидной пузырчатки у млекопитающего, нуждающегося в этом, при этом способ включает введение указанному млекопитающему терапевтически эффективного количества (R,E)-2-(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-4,4-диметилпент-2-енонитрила.

Характерные преимущества вышеуказанных способов включают снижение у пациента активности заболевания без подавления иммунитета в течение длительных периодов, которое может привести к серьезным побочным эффектам. Кроме того, чем дольше продолжаются резкие обострения и острые фазы, тем более вероятно то, что болезненный процесс будет прогрессировать и вызывать серьезные осложнения. В связи с этим быстрая ремиссия острых фаз и резких обострений будет оказывать благоприятный эффект на течение заболевания даже без непрерывного введения активных средств или поддерживающей терапии ими.

Термины, используемые в данном документе, имеют следующее значение, если не указано иное.

"Острый", как используется в данном документе, означает заболевание с быстрым началом и/или непродолжительным течением.

"Обострение", как используется в данном документе, означает приступ хронического заболевания. Иногда называемое внезапным обострением, обострение имеет место в случае, когда симптомы заболевания, которое присутствует в течение какого-то периода времени, внезапно ухудшаются. Например, при многих артритных состояниях обострение может проявляться в виде усугубления скованности, боли и отечности суставов.

Специалисту в данной области будет понятно, что если соединение обозначено как (R), то оно может содержать соответствующий (S)-стереоизомер в виде примеси, т.е. (S)-стереоизомер в количестве, составляющем менее чем приблизительно 1 вес.%, и наоборот. Соответственно, если соединение в данном документе обозначено в виде смеси (R)- и (S)-стереоизомеров, то это означает, что количество (R)- или (S)-энантиомера в смеси превышает приблизительно 1 вес.%. Подобный анализ применяется в случае, когда соединение обозначено как (E)-изомер, (Z)-изомер или смесь (E)- и (Z)-изомеров.

Также в данном документе в тех случаях, когда термин "приблизительно" используется вместе с числовым значением, числовое значение может варьироваться на $\pm 10\%$. Таким образом, "приблизительно 1" означает диапазон от 0,9 до 1,1.

"Фармацевтически приемлемый носитель или наполнитель" означает носитель или наполнитель, применимый при получении фармацевтической композиции, который, как правило, является безопасным, нетоксичным и ни в биологическом, ни в другом отношении не является нежелательным и включает в себя носитель или наполнитель, который является приемлемым для применения в ветеринарии, а также для фармацевтического применения у человека. Также в описании, в том числе в документах, включенных в данный документ посредством ссылки, и в формуле изобретения, если в контексте явно не указано иное, форма единственного числа имеет общепринятое значение "один или более". Таким образом, "фармацевтически приемлемый носитель/наполнитель", как используется в описании и формуле изобретения, означает один или более фармацевтически приемлемых носителей/наполнителей.

"Лечение", "осуществление лечения" или "процесс лечения" заболевания включает:

(1) подавление заболевания, т.е. прекращение или ослабление развития заболевания или его клинических симптомов; или

(2) облегчение заболевания, т.е. вызывание регрессии заболевания или его клинических симптомов.

"Терапевтически эффективное количество" означает количество соединения по настоящему раскрытию, которое при введении млекопитающему, такому как человек, для лечения заболевания является достаточным для осуществления такого лечения заболевания. "Терапевтически эффективное количество" будет варьироваться в зависимости от заболевания и его тяжести, а также возраста, веса и т.д. млекопитающего, подлежащего лечению.

"Млекопитающее", как используется в данном документе, означает животных, таких как собаки, кошки и люди, предпочтительно людей.

Составы и введение.

Как правило, соединение по настоящему раскрытию будут вводить в терапевтически эффективном количестве любым из принятых способов введения, таких как пероральный, для средств, которые выполняют сходные полезные функции. Терапевтически эффективное количество соединения по настоящему раскрытию может находиться в диапазоне от приблизительно 0,01 до приблизительно 500 мг на кг веса тела пациента в день, которые можно вводить в виде одной или нескольких доз. Подходящий уровень дозы может составлять от приблизительно 0,1 до приблизительно 250 мг/кг в день, например от приблизительно 0,5 до приблизительно 100 мг/кг в день.

Подходящий уровень дозы может также составлять от приблизительно 0,01 до приблизительно 250 мг/кг в день, как, например, от приблизительно 0,05 до приблизительно 100 мг/кг в день, и дополнительно, например, от приблизительно 0,1 до приблизительно 50 мг/кг в день. В пределах этого диапазона доза может составлять от приблизительно 0,05 до приблизительно 0,5, как, например, от приблизительно 0,5 до приблизительно 5, и дополнительно, например, от приблизительно 5 до приблизительно 50 мг/кг в день. Для перорального введения композиции могут быть представлены в форме таблеток, содержащих от приблизительно 1 до приблизительно 1000 мг активного ингредиента, в частности приблизительно 1, 5, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 600, 750, 800, 900 и 1000 мг активного ингредиента. Фактическое количество соединения по настоящему раскрытию, т.е. активного ингредиента, подлежащее введению, будет зависеть от многочисленных факторов, таких как тяжесть заболевания, подлежащего лечению, возраст и относительное состояние здоровья пациента, путь и форма введения и другие факторы.

Как правило, соединение по настоящему раскрытию будут вводить в виде фармацевтических композиций любым из следующих путей введения: пероральным, системным (например, трансдермальным, интраназальным или при помощи суппозитория) или парентеральным (например, внутримышечным, внутривенным или подкожным). Предпочтительным способом введения является пероральный с использованием стандартного суточного режима дозирования, который можно корректировать в зависимости от степени тяжести заболевания. Композиции могут принимать форму таблеток, пилюль, капсул, мягких лекарственных форм, порошков, составов с замедленным высвобождением, растворов, суспензий, эликсиров, аэрозолей или любых других подходящих композиций.

Выбор состава зависит от различных факторов, таких как способ введения лекарственного средства (например, для перорального введения предпочтительными являются составы в форме таблеток, пилюль и капсул, в том числе таблеток, пилюль или капсул, покрытых энтеросолюбильной оболочкой или характеризующихся отсроченным высвобождением) и биодоступность лекарственной субстанции. Недавно были разработаны фармацевтические составы специально для лекарственных средств, которые демонстрируют низкую биодоступность, на основании того принципа, что биодоступность можно повысить путем увеличения площади поверхности, т.е. уменьшения размера частиц. Например, в патенте США № 4107288 описан фармацевтический состав, имеющий частицы в диапазоне размеров от 10 до 1000 нм, в котором активное вещество находится на подложке в виде сшитой макромолекулярной матрицы. В патенте США № 5145684 описано получение фармацевтического состава, в котором лекарственную субстанцию тонко измельчают до наночастиц (со средним размером частиц 400 нм) в присутствии модификатора поверхности и затем диспергируют в жидкой среде с получением фармацевтического состава, который характеризуется исключительно высокой биодоступностью. Раскрытия этих двух патентов включены посредством ссылки на части, относящиеся к фармацевтическим составам.

Композиции, как правило, содержат соединение по настоящему раскрытию в комбинации с фармацевтически приемлемым наполнителем. Фармацевтически приемлемые наполнители являются нетоксичными, способствуют введению соединения по настоящему раскрытию и не оказывают отрицательного влияния на его благоприятный терапевтический эффект. Таким наполнителем может являться любой твердый, жидкий, мягкий и, в случае с аэрозольной композицией, газообразный наполнитель, который обычно доступен специалисту в данной области.

Твердые фармацевтические наполнители включают крахмал, целлюлозу, тальк, глюкозу, лактозу, сахарозу, желатин, солод, рис, муку, мел, силикагель, стеарат магния, стеарат натрия, моностеарат глицерина, хлорид натрия, сухое обезжиренное молоко и т.п. Жидкие и мягкие наполнители могут быть выбраны из глицерина, пропиленгликоля, воды, этанола и различных масел, в том числе нефтяного, животного, растительного или синтетического происхождения, например арахисового масла, соевого масла, минерального масла, кунжутного масла и др. Предпочтительные жидкие носители, в частности, для инъекционных растворов, включают воду, физиологический раствор, водный раствор декстрозы и гликоли.

Сжатые газы можно применять для распространения соединения по настоящему изобретению в аэрозольной форме. Инертными газами, подходящими для этой цели, являются азот, диоксид углерода и др.

Другие подходящие фармацевтические наполнители и составы, содержащие их, описаны в Remington's Pharmaceutical Sciences, под редакцией E.W. Martin (Mack Publishing Company, 20th ed., 2000), включенном в данный документ посредством ссылки на части, относящиеся к фармацевтическим наполнителям и составам, содержащим их.

Уровень соединения в составе можно варьировать в полном диапазоне, используемом специалистами в данной области. Обычно состав содержит приблизительно 0,01-99,99 вес.% соединения по настоящему раскрытию в процентах по весу (вес.%) от всего состава, при этом остальную часть составляют подходящие фармацевтические наполнители. Например, соединение присутствует на уровне приблизительно 1-80 вес.%. По отношению к числовому диапазону 0,01-99,99 "приблизительно" означает менее 0,01%. По отношению к числовому диапазону от 1 до 80 "приблизительно" означает 0,05 по отношению к 1 и 10 по отношению к 80, охватывая, таким образом, диапазон от 0,05 до 90 вес.%.

Исследование листовидной пузырчатки у собак.

Собаке породы доберман весом 30 кг с характерными первыми проявлениями листовидной пузырчатки в области носа и лап вводили пероральную дозу 500 мг в день ингибитора ВТК (R,E)-2-(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-4,4-диметилпент-2-енонитрила вместо обычного лечения пузырчатки с помощью кортикостероидов в высоких дозах (обычно 1-2 мг/кг). Эта доза приводила к уровню занятости участков связывания ВТК через 24 ч после каждой дозы, составляющему примерно 70%, что подтверждали анализом крови, взятой через 24 ч после введения первой дозы.

У собаки наблюдался клинический ответ на лекарственное средство в качестве средства монотерапии в течение трех дней, при этом ее хозяин отмечал улучшение питания и способности передвигаться. Через неделю во время визита последующего наблюдения как хозяин, так и наблюдающий ветеринар отмечали улучшение общего состояния здоровья и начало заживления очагов пузырчатки. Наблюдающий ветеринар сообщил, что улучшение было "точно таким же, как и при введении кортикостероидов", и не рекомендовал начинать кортикостероидную терапию в качестве необходимой. Не были отмечены хорошо известные у собак кортикостероидоподобные нежелательные эффекты, такие как полиурия, полидипсия, полифагия или набор веса.

Через две недели после лечения общее состояние здоровья собаки было отличным, и очаги на коже продолжали улучшаться. Через четыре недели очаги на коже полностью зажили (см. фиг. 1 и 2).

Неожиданный вывод данного эксперимента заключается в том, что надлежащие дозы ингибитора ВТК являются эффективными и безопасными в качестве средства неотложного лечения листовидной пузырчатки у собак, заменяя необходимость в кортикостероидной терапии.

Как показано в таблице, PF у собак и PV у человека имеют много сходных характеристик, которые делают достоверным обобщение эффектов лечения из наблюдений заболевания у собак на заболевание у человека.

Сравнение листовидной пузырчатки (PF) у собак и вульгарной пузырчатки (PV) у человека

Встречающееся в природе аутоиммунное пузырчатое заболевание	PF у собак	PV у человека
Аутоантигены к белкам эпидермиса	√	√
Никогда не проходит самостоятельно	√	√
Основной вид лечения – применение кортикостероидов в высоких дозах	√	√
Ранний ответ заболевания на кортикостероиды – через 1-2 недели	√	√
Для полного контроля заболевания с помощью кортикостероидов требуется 4-12 недель	√	√
Резидивы при отсутствии поддерживающего лечения	√	√
Высокая смертность на первом году, предположительно частично обусловленная кортикостероидами в высоких дозах	√	√

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения вульгарной пузырчатки у млекопитающего, нуждающегося в этом, включающий введение указанному млекопитающему терапевтически эффективного количества (R,E)-2-(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-4,4-диметилпент-2-енонитрила.

2. Способ лечения листовидной пузырчатки у млекопитающего, нуждающегося в этом, включающий введение указанному млекопитающему терапевтически эффективного количества (R,E)-2-(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-4,4-диметилпент-2-енонитрила.

3. Способ лечения резких обострений вульгарной пузырчатки у млекопитающего, нуждающегося в этом, включающий введение указанному млекопитающему терапевтически эффективного количества (R,E)-2-(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-4,4-диметилпент-2-енонитрила.

4. Способ лечения резких обострений листовидной пузырчатки у млекопитающего, нуждающегося в этом, включающий введение указанному млекопитающему терапевтически эффективного количества (R,E)-2-(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-4,4-диметилпент-2-енонитрила.

5. Способ по любому из пп.1-4, в котором (R,E)-2-(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-4,4-диметилпент-2-енонитрила вводят в фармацевтической композиции.

Нос с полностью устраненными симптомами спустя 28 дней лечения



До лечения



Спустя 28 дней лечения

Фиг. 1

Полное излечение спустя 28 дней лечения: нормальные подушечки стоп
(нормальная походка восстановилась в течение нескольких дней)



До лечения



Спустя 28 дней лечения

Фиг. 2