

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **038531**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.09.10

(51) Int. Cl. *A61K 31/496* (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

(21) Номер заявки
201800499

(22) Дата подачи заявки
2017.03.24

(54) **СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ АМИОТРОФНОГО ЛАТЕРАЛЬНОГО СКЛЕРОЗА,
ПРИМЕНЕНИЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ КОМПОЗИЦИИ, СОДЕРЖАЩЕЙ
МАЗИТИНИБ**

(31) **16162490.3**

(32) **2016.03.25**

(33) **EP**

(43) **2019.03.29**

(86) **PCT/EP2017/057134**

(87) **WO 2017/162884 2017.09.28**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
АБ СЪЯНС (FR)

(56) **WO-A1-2015063318**
WO-A2-2014145909

**RYU KATSUMATA ET AL.: "c-Abl Inhibition
Delays Motor Neuron Degeneration in the G93A
Mouse, an Animal Model of Amyotrophic Lateral
Sclerosis", PLOS ONE, vol. 7, no. 9, 25 September
2012 (2012-09-25), page e46185, XP55370442, DOI:
10.1371/journal.pone.0046185 abstract**

(72) Изобретатель:
**Мюсси Алан (FR), Кине Жан-Пьер
(US), Менсфилд Колин (FR)**

(74) Представитель:
Баландина Л.А. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к способу лечения пациентов, страдающих неагрессивным или умеренно агрессивным боковым амиотрофическим склерозом (БАС) со скоростью роста показателя согласно переработанной Шкале нарушений функций при боковом амиотрофическом склерозе (ALSFRS-R) <1,1 балла в месяц до начала лечения, включающему введение ингибитора тирозинкиназ или ингибитора мастоцитов, в частности мазитиниба или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, необязательно в сочетании по меньшей мере с одним действующим фармацевтическим ингредиентом.

B1

038531

038531

B1

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к способу лечения пациентов, страдающих неагрессивной или умеренно агрессивной формой бокового амиотрофического склероза (БАС) со скоростью роста показателя согласно переработанной Шкале нарушений функций при боковом амиотрофическом склерозе (ALSFRS-R) <1,1 балла в месяц до начала лечения, включающему введение ингибитора тирозинкиназ или ингибитора мастоцитов, в частности мазитиниба, или его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, необязательно в сочетании по меньшей мере с одним действующим фармацевтическим ингредиентом.

Предшествующий уровень техники

Боковой амиотрофический склероз (БАС) является нейродегенеративным заболеванием, характеризующимся прогрессирующим мышечным параличом, отражающим дегенерацию моторных нейронов в первичной моторной коре, корково-спинномозговом пути, мозговом стволе и спинном мозге (Wijesekera LC и др. *Orphanet J Rare Dis.* 2009, 4:3).

Приблизительно две трети пациентов с типичным БАС страдают спинномозговой формой заболевания (с дебютом в конечностях) с симптомами, связанными с точечной слабостью и атрофией мышц, при этом появление симптомов может начинаться на удалении или вблизи от верхних и нижних конечностей. Постепенно ослабленных атрофических конечностях может развиваться мышечная спастичность, влияющая на мануальную ловкость и походку. Пациенты с бульбарным дебютом БАС обычно страдают дизартрией и затрудненным глотанием твердых веществ или жидкостей. Симптомы в конечностях могут развиваться почти одновременно с бульбарными симптомами, и в подавляющем большинстве случаев это происходит в течение 1-2 лет. Паралич является прогрессирующим и приводит к смерти из-за респираторной недостаточности в течение 2-3 лет в случае бульбарного дебюта БАС и 3-5 лет в случае дебюта БАС в конечностях.

Большинство случаев БАС являются спорадическими, но 5-10% случаев являются семейными, и 20% из них связаны с мутацией гена SOD1 (21q22.11), около 2-5% связаны с мутацией гена TARDBP (1p36.22), кодирующего ДНК-связывающий белок TAR 43 (TDP-43), и 1-2% связаны с мутацией гена VCP (9p13.3), кодирующего содержащий валозин белок. Два процента, по-видимому, спорадических случаев связаны с мутациями SOD1, при этом в спорадических случаях также выявлены мутации TARDBP.

Причина БАС неизвестна, хотя и были выявлены некоторые генетические факторы риска. В недавних исследованиях роли факторов экологического риска в этиологии БАС делается вывод об отсутствии постоянной зависимости между каким-либо одним фактором окружающей среды и риском развития БАС. Большинство авторов предпочитают гипотезу о сложном генетико-экологическом взаимодействии как причинном факторе дегенерации двигательных нейронов.

Точный молекулярный путь, вызывающий дегенерацию моторных нейронов при БАС, неизвестен, но, как и в случае других нейродегенеративных заболеваний, он, вероятно, предусматривает сложное взаимодействие множества патогенных клеточных механизмов, которые могут не являться взаимоисключающими. К ним относятся генетические факторы, эксайтотоксичность, окислительный стресс, дисфункция митохондрий, нарушение аксонального транспорта, агрегация нейрофиламентов, агрегация белка, воспалительная дисфункция и участие ненейронных клеток.

Растет число свидетельств того, что воспалительная дисфункция и ненейронные клетки могут играть определенную роль в патогенезе БАС (Wijesekera LC и др. *Orphanet J Rare Dis.* 2009, 4:3). Активация микроглиальных и дендритных клеток является одной из известных патологий у страдающих БАС людей и трансгенных мышей с мутацией гена SOD1. Эти активированные ненейронные клетки продуцируют воспалительные цитокины, такие как интерлейкины, COX-2, TNF α и MCP-1, при этом в образцах спинномозговой жидкости или спинного мозга пациентов с БАС или моделей *in vitro* обнаружено свидетельство восходящей регуляции. В настоящее время общепризнано, что одной из важных особенностей патологии при БАС является нейровоспаление посредством активации глиальных клеток (Philips T и др. *Lancet Neurol.* 2011; 10:253-263). Существует выраженная активация или пролиферация как микроглиальных клеток, так и астроцитов на конкретных стадиях заболевания у людей *in vivo* (Turner MR и др. *Neurobiol Dis* 2004; 15: 601-9). Также существуют данные, свидетельствующие об ухудшении всех компонентов нейрососудистой системы, включая гематоэнцефалический и гематоспинномозговой барьеры как у пациентов, так и животных моделей БАС (Garbuzova-Davis S. *Amyotroph Lateral Scler.* 2008 г; 9(6):375-6).

Еще одной ненейронной клеткой, роль которой выясняется, является мастоцит. Известно, что мастоциты играют важную роль во всех воспалительных процессах, экспрессируя рецепторы молекул, которые обычно участвуют в таких реакциях. Кроме того, мастоциты выделяют большие количества различных медиаторов, которые поддерживают воспалительную сеть и модулируют проницаемость гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) (Skaper SD и др. *Immunol.* 2014, 141: 314-327). Важно отметить, что мастоциты и нейронные клетки связаны посредством активации микроглиальных клеток в качестве реакции на провоспалительные цитокины, высвобождаемые из мастоцитов (Skaper SD и др. *Immunol.* 2014, 141:314-327).

В клинической практике наблюдалось, что у пациентов с БАС различается скорость прогрессиру-

ния заболевания. Высказывается гипотеза о том, что различающиеся скорости прогрессирования заболевания отражают различный патогенез БАС с поправкой на эффективность терапии, направленной на какой-либо конкретный механизм заболевания. Иными словами, неоднородность общей популяции пациентов с БАС с точки зрения прогрессирования заболевания может объясняться наличием различных субпопуляций пациентов с БАС.

В общей популяции с БАС существует по меньшей мере две отдельные субпопуляции пациентов с БАС, которые можно отличить друг от друга по наличию пациентов с быстро прогрессирующей формой БАС (также называемой "агрессивной формой БАС), который развивается с относительно высокой скоростью, измеренной на основании изменения применимого клинического маркера тяжести заболевания, и пациентов с нормально прогрессирующей формой БАС (также называемой "неагрессивной формой БАС), который развивается с относительно меньшей скоростью. Пациенты первой субпопуляции страдают более агрессивной и гетерогенной формой заболевания с более высоким риском смерти (значительно меньшим средним временем выживания) или трахеостомии (Kimura F и др. *Neurology*. 2006, 66: 265-267). Пациентами второй субпопуляции с нормально прогрессирующей формой БАС является большинство пациентов с БАС.

Не существует доступного лечения, чтобы остановить или обратить вспять прогрессирование БАС независимо от его неагрессивной или умеренно агрессивной или агрессивной формы. За 20 лет, прошедшие с момента регистрации рилузола, единственного разрешенного лекарственного средства для лечения БАС, не достигнуто какого-либо прогресса в эффективности доступных лекарственных средств. При этом рилузол (100 мг) обеспечивает лишь незначительные преимущества с точки зрения выживания, незначительное улучшение функций и является дорогостоящим лекарством, которое обходится в сумму около 10000 долларов в год на одного пациента в США.

В комплексном анализе применения рилузола для лечения БАС, данном Миллером и его коллегами, рассмотрены данные четырех рандомизированных клинических испытаний с участием 1477 пациентов с БАС, получавших рилузол (Miller RG и др. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012, 3:CD001447). Результаты этого мета-анализа показали, что рилузол в дозе 100 мг, вероятно, продлевает среднюю выживаемость у людей с БАС на 2-3 месяца по сравнению с участниками испытаний, принимавшими плацебо, при этом безопасность препарата не является серьезной проблемой. В опубликованных исследованиях нет данных, непосредственно оценивающих качество жизни. Кроме того, рилузол не оказывал благоприятного воздействия на функции пациента ни в одном из рандомизированных испытаний, рассматриваемых отдельно. Только после того, как данные были объединены, наблюдалось небольшое положительное влияние на бульбарную функцию и функцию конечностей, но не на мышечную силу; однако авторы предупреждают, что эти результаты следует интерпретировать с осторожностью.

Многие методы симптоматического лечения, которые не замедляют прогрессирование заболевания, но влияют на качество жизни, оказываются полезными для людей в клинических условиях (в табл. 1 перечислены различные методы симптоматического лечения, обычно используемые для лечения БАС (Jenkins TM и др. *Curr Opin Neurol*. 2014; 27(5):524-31)). Однако доказательства значительной пользы слабы, и необходимы дальнейшие рандомизированные клинические испытания для обеспечения более надежной доказательной базы. Это мнение отражено в Кокрановском систематическом обзоре лечения мышечной спастичности при БАС (опубликован в 2006 году, дополнен в 2011 году) (Ashworth NL и др. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, выпуск 1, Art. No.: CD004156).

Таблица 1. Обзор обычно используемых методов симптоматического лечения пациентов с БАС (адаптация по данным Jenkins 2014)

Лекарственный препарат	Показанная популяция/обычное применение
Баклофен (Лиорезал)	Показан с целью уменьшения спастичности произвольно сокращающихся мышц, возникающей в результате таких нарушений, как, например, рассеянный склероз. Показан пациентам в возрасте от 0 до <18 лет в целях симптоматического лечения спастичности церебрального происхождения, включая БАС.
Гиосцин	Гиперсаливация

Карбоцистеин	Сложности с отхаркиванием
Амитриптилин	Невропатическая боль
Габапентин	Невропатическая боль
Циталопрам	Депрессия и эмоциональная неустойчивость
Венлафаксин	Депрессия
Нортриптилин	Депрессия

В заключение, лечение БАС остается проблемой для врачей из-за разнообразия и сложности самой болезни и отсутствия стандартной и клинически значимой эффективной терапии.

Кроме того, существующие методы лечения не учитывают скорость прогрессирования заболевания, то есть неагрессивную или умеренно агрессивную форму БАС в отличие от агрессивной формы БАС.

Ни один из известных одобренных или исследуемых препаратов, по-видимому, не является лекарством для лечения БАС. Более того, эффективность известных лекарств ограничена и может со временем снижаться с возникновением нежелательных побочных эффектов. Таким образом, сохраняется потребность в выявлении новых лекарств нацеленного действия, которые обладают более высокой эффективностью лечения БАС, в частности неагрессивной или умеренно агрессивной формы БАС, которой страдает большинство пациентов с БАС.

Краткое изложение сущности изобретения

Таким образом, настоящее изобретение относится к способу лечения неагрессивной или умеренно агрессивной формы бокового амиотрофического склероза (БАС), включающему введение нуждающемуся в этом субъекту ингибитора тирозинкиназы, или его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, необязательно в сочетании по меньшей мере с одним действующим фармацевтическим ингредиентом.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения неагрессивной или умеренно агрессивной формы БАС, включающему введение нуждающемуся в этом субъекту ингибитора по меньшей мере одной тирозинкиназы, выбранной из c-Kit, Lyn, Fyn, PDGFR и CSF1R или любого их сочетания необязательно в сочетании по меньшей мере с одним действующим фармацевтическим ингредиентом.

Технической задачей, решаемой в изобретении, является создание действующего ингредиента для лечения пациентов, страдающих неагрессивной или умеренно агрессивной формой БАС.

В одном из вариантов осуществления неагрессивная или умеренно агрессивная форма БАС характеризуется ростом показателя согласно переработанной Шкале нарушений функций при боковом амиотрофическом склерозе (ALSFRS-R) менее 1,1 балла в месяц до начала лечения. В другом варианте осуществления неагрессивная или умеренно агрессивная форма БАС характеризуется скоростью роста показателя ALSFRS-R менее чем на 1,1 балла в месяц со дня первого связанного с БАС симптома до начала первого лечения (отправной точки).

В одном из вариантов осуществления неагрессивная форма БАС характеризуется ростом показателя согласно переработанной Шкале нарушений функций при боковом амиотрофическом склерозе (ALSFRS-R) менее 0,8 балла в месяц до начала лечения. В другом варианте осуществления неагрессивная форма БАС характеризуется скоростью роста показателя ALSFRS-R менее чем на 0,8 балла в месяц со дня первого связанного с БАС симптома до начала первого лечения (отправной точки).

В одном из вариантов осуществления умеренно агрессивная форма БАС характеризуется ростом показателя согласно Шкале нарушений функций при боковом амиотрофическом склерозе (ALSFRS-R) менее 1,1 балла в месяц и 0,8 или более балла в месяц (от $\geq 0,8$ до $< 1,1$ балла в месяц) до начала лечения. В другом варианте осуществления умеренно агрессивная форма БАС характеризуется скоростью роста показателя ALSFRS-R менее чем на 1,1 балла в месяц и 0,8 или более балла в месяц (от $\geq 0,8$ до $< 1,1$ балла в месяц) со дня первого связанного с БАС симптома до начала первого лечения (отправной точки).

Таким образом, изобретение также относится к способу лечения пациентов с неагрессивной или умеренно агрессивной формой БАС (т.е. пациентов с ростом показателя ALSFRS-R менее чем на 1,1 балла в месяц до начала лечения), включающему введение нуждающемуся в этом субъекту ингибитора тирозинкиназы, или его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, предпочтительно мазитиниба или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата необязательно в сочетании по меньшей мере с одним действующим фармацевтическим ингредиентом.

Изобретение относится к способу лечения пациентов, страдающих боковым амиотрофическим склерозом (БАС) с ростом показателя ALSFRS-R менее чем на 1,1 балла в месяц до начала лечения, включающему введение нуждающемуся в этом субъекту ингибитора тирозинкиназы, или его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, предпочтительно мазитиниба, или его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, необязательно в сочетании по меньшей мере с одним действующим фармацевтическим ингредиентом.

В одном из вариантов осуществления рост показателя ALSFRS-R у пациентов составляет менее 1,1 балла в месяц до начала лечения. В другом варианте рост показателя ALSFRS-R у пациентов составляет

менее 1,1 балла в месяц и 0,8 или более балла в месяц (от $\geq 0,8$ до $< 1,1$ балла в месяц) до начала лечения.

Изобретение дополнительно относится к ингибитору по меньшей мере одной тирозинкиназы, выбранной из c-Kit, Lyn, Fyn, PDGFR и CSF1R или любого их сочетания, предпочтительно мазитинибу, или его фармацевтически приемлемой соли, или сольвату, для применения с целью лечения пациентов с неагрессивной или умеренно агрессивной формой БАС (т.е. пациентов с ростом показателя ALSFRS-R менее чем на 1,1 балла в месяц до начала лечения).

Таким образом, изобретение относится к ингибитору по меньшей мере одной тирозинкиназы, выбранной из c-Kit, Lyn, Fyn, PDGFR и CSF1R или любого их сочетания, предпочтительно мазитинибу, или его фармацевтически приемлемой соли, или сольвату для применения с целью лечения пациентов, страдающих боковым амиотрофическим склерозом (БАС) с ростом показателя ALSFRS-R менее чем на 1,1 балла в месяц до начала лечения.

В одном из вариантов осуществления рост показателя ALSFRS-R у пациентов составляет менее 0,8 балла в месяц до начала лечения. В другом варианте осуществления рост показателя ALSFRS-R у пациентов составляет менее 1,1 балла в месяц и 0,8 или более балла в месяц (от $\geq 0,8$ до $< 1,1$ балла в месяц) до начала лечения.

Технической задачей изобретения также является создание действующего ингредиента, который улучшает известные из техники способы лечения неагрессивной или умеренно агрессивной формы БАС, более точно лечения пациентов с БАС с ростом показателя ALSFRS-R менее 1,1 балла в месяц до начала лечения.

В одном из вариантов осуществления рост показателя ALSFRS-R у пациентов составляет менее 0,8 балла в месяц до начала лечения. В другом варианте осуществления рост показателя ALSFRS-R у пациентов составляет менее 1,1 балла в месяц и 0,8 или более балла в месяц (от $\geq 0,8$ до $< 1,1$ балла в месяц) до начала лечения.

В одном из вариантов осуществления ингибитором тирозинкиназ согласно изобретению, или его фармацевтически приемлемой солью, или сольватом является ингибитор по меньшей мере одной тирозинкиназы, выбранной из c-Kit, Lyn, Fyn, PDGFR и CSF1R или любого их сочетания.

В одном из вариантов осуществления ингибитором тирозинкиназ согласно изобретению, или его фармацевтически приемлемой солью, или сольватом является ингибитор активности мастоцитов. В другом варианте осуществления ингибитором тирозинкиназ согласно изобретению, или его фармацевтически приемлемой солью, или сольватом является ингибитор активности микроглиальных клеток. В другом варианте осуществления ингибитором тирозинкиназ согласно изобретению, или его фармацевтически приемлемой солью, или сольватом является ингибитор активности мастоцитов и активности микроглиальных клеток.

В одном из вариантов осуществления ингибитором тирозинкиназ согласно изобретению, или его фармацевтически приемлемой солью, или сольватом является ингибитор мастоцитов, выбранный из группы, включающей мазитиниб, иматиниб, кромолин-натрия, мидостаурин, BLU-285, бозутиниб, ибрутиниб, LAS 189386, DP-2618, фостаматиниб, нилотиниб, дазатиниб, сунитиниб, акситиниб, пазопаниб и тоцераниб.

В другом варианте осуществления ингибитором тирозинкиназ согласно изобретению, или его фармацевтически приемлемой солью, или сольватом является ингибитор микроглиальных клеток, выбранный из группы, включающей мазитиниб, GW2580, пексидартиниб, BLZ945, линифаниб, OSI-930, иматиниб, сунитиниб, нилотиниб, пазопаниб, эмактузумаб, FPA008, квизартиниб, акситиниб, мотезаниб, цедираниб, JNJ-28312141, Ki-20227, MLN-518, сорафениб и SU-14813.

В одном из вариантов осуществления ингибитором тирозинкиназ согласно изобретению, или его фармацевтически приемлемой солью, или сольватом является производное 2-аминоарилтиазола или его фармацевтически приемлемая соль или сольват. В одном из вариантов осуществления ингибитором тирозинкиназ согласно изобретению, или его фармацевтически приемлемой солью, или сольватом является мазитиниб или его фармацевтически приемлемая соль или сольват. В одном из вариантов осуществления ингибитором тирозинкиназ согласно изобретению, или его фармацевтически приемлемой солью, или сольватом является мазитиниба мезилат.

Таким образом, настоящее изобретение относится к способу лечения неагрессивной или умеренно агрессивной формы БАС, в особенности неагрессивной или умеренно агрессивной формы БАС, которая характеризуется ростом показателя ALSFRS-R менее чем на 1,1 балла в месяц до начала лечения, включающему введение нуждающемуся в этом пациенту-человеку мазитиниба, или его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата.

В одном из вариантов осуществления способ согласно изобретению предназначен для лечения пациентов с ростом показателя ALSFRS-R менее чем на 0,8 балла в месяц до начала лечения. В другом варианте осуществления способ согласно изобретению предназначен для лечения пациентов с ростом показателя ALSFRS-R менее чем на 1,1 балла в месяц и 0,8 балла или более в месяц (от $\geq 0,8$ до $< 1,1$ балла в месяц) до начала лечения.

В одном из вариантов осуществления ингибитор тирозинкиназ согласно изобретению или его фар-

мацевтически приемлемую соль или сольват вводят в сочетании по меньшей мере с одним действующим фармацевтическим ингредиентом. Действующий фармацевтический ингредиент предпочтительно оказывает действие при лечении БАС. Действующим фармацевтическим ингредиентом предпочтительно является антиглутамат, в особенности рилузол (6-(трифторметокси)бензотиазол-2-амин); топирамат (сульфат 2,3:4,5-бис-О-(1-метилэтилиден)-бета-D-фруктопиранозы); габапентин (2-[1-(аминометил) циклогексил]уксусная кислота); ламотриджин (6-(2,3-дихлорфенил)-1,2,4-триазин-3,5-диамин); талампанел ((8R)-7-ацетил-5-(4-аминофенил)-8,9-дигидро-8-метил-7Н-1,3-диоксо[4,5-*h*][2,3]бензодиазепин); цефтриаксон ((6R,7R)-7-[[2Z)-2-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-метоксииминоацетил]амино]-3-[(2-метил-5,6-диоксо-1Н-1,2,4-триазин-3-ил)сульфанилметил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновая кислота); ингибитор глутамат карбоксипептидазы II. Другим действующим фармацевтическим ингредиентом предпочтительно является рилузол.

Изобретение имеет целью обеспечение эффективного средства лечения неагрессивной или умеренно агрессивной формы БАС с использованием соответствующей дозы, пути введения и нормы суточного потребления.

В одном из вариантов осуществления ингибитор тирозинкиназ или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, предпочтительно мазитиниб или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, более предпочтительно мазитиниба мезилат вводят перорально.

В одном из вариантов осуществления указанный ингибитор тирозинкиназ или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, предпочтительно мазитиниб или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, более предпочтительно мазитиниба мезилат вводят два раза в сутки (т.е. за два приема в сутки).

В одном из вариантов осуществления ингибитор тирозинкиназ согласно изобретению или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, предпочтительно мазитиниб или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, более предпочтительно мазитиниба мезилат вводят в суточной дозе от около 1,0 до около 9,0 мг/кг (мг на килограмм массы тела). В другом варианте осуществления ингибитор тирозинкиназ согласно изобретению или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, предпочтительно мазитиниб или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, более предпочтительно мазитиниба мезилат вводят в дозе 1,5, 3,0, 4,5, 6,0 или 7,5 мг/кг, более предпочтительно 3,0, 4,5 или 6 мг/кг/сутки (мг на кг массы тела в сутки).

В одном из вариантов осуществления ингибитор тирозинкиназ согласно изобретению или его фармацевтически приемлемую соль или сольват вводят в начальной дозе 3,0 мг/кг/сутки в течение по меньшей мере 4 недель, затем в дозе 4,5 мг/кг/сутки в течение по меньшей мере 4 недель и после этого в дозе 6,0 мг/кг/сутки, при этом каждое наращивание дозы контролируется на токсичность.

Настоящее изобретение также относится к ингибитору тирозинкиназ, или его фармацевтически приемлемой соли, или сольвату для применения с целью лечения неагрессивных или умеренно агрессивной формы БАС у пациентов с ростом показателя ALSFRS-R менее чем на 1,1 балла в месяц до начала лечения, как описано выше, при этом ингибитором тирозинкиназ, или его фармацевтически приемлемой солью, или сольватом является мазитиниба мезилат.

В одном из вариантов осуществления рост показателя ALSFRS-R у пациентов составляет менее 0,8 балла в месяц до начала лечения. В другом варианте осуществления рост показателя ALSFRS-R у пациентов составляет менее 1,1 балла в месяц и 0,8 балла или более в месяц (от $\geq 0,8$ до $< 1,1$ балла в месяц) до начала лечения.

В одном из вариантов осуществления ингибитор тирозинкиназ вводят в сочетании по меньшей мере с одним действующим фармацевтическим ингредиентом в комбинированном препарате для одновременного, отдельного или последовательного применения.

Изобретение также относится к ингибитору тирозинкиназ, предпочтительно мазитинибу, или его фармацевтически приемлемой соли, или сольвату согласно данному в настоящем изобретении определению для применения с целью лечения неагрессивной или умеренно агрессивной формы БАС.

Изобретение также относится к ингибитору тирозинкиназ, предпочтительно мазитинибу, или его фармацевтически приемлемой соли, или сольвату согласно данному в настоящем изобретении определению для применения с целью лечения неагрессивной или умеренно агрессивной формы БАС в сочетании по меньшей мере с одним действующим фармацевтическим ингредиентом, предпочтительно антиглутаматом, в особенности рилузолом; топираматом; габапентином; ламотриджином; талампанелем; цефтриаксоном; ингибитором глутамат карбоксипептидазы II, предпочтительно другим действующим фармацевтическим ингредиентом является рилузол.

Изобретение также относится к фармацевтической композиции, или лекарственному средству, или набору, содержащему ингибитор по меньшей мере одной тирозинкиназы, выбранной из c-Kit, Lyn, Fyn, PDGFR и CSF1R или любого их сочетания, предпочтительно мазитиниб или его фармацевтически приемлемую соль или сольват для применения в способе лечения неагрессивной или умеренно агрессивной формы БАС согласно данному в настоящем изобретении определению.

В одном из вариантов осуществления фармацевтическая композиция, или лекарственное средство, или набор согласно изобретению также содержит по меньшей мере один другой действующий фарма-

цветический ингредиент, предпочтительно антиглутамат, в особенности рилузол; топирамат; габапентин; ламотриджин; талампанел; цефтриаксон; ингибитор глутамат карбоксипептидазы II, предпочтительно другим действующим фармацевтическим ингредиентом является рилузол.

Изобретение также относится к применению ингибитора тирозинкиназ, предпочтительно мазитиниба, или его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата с целью получения лекарственного средства или фармацевтической композиции для лечения неагрессивной или умеренно агрессивной формы БАС, необязательно в сочетании по меньшей мере с одним другим действующим фармацевтическим ингредиентом, предпочтительно антиглутаматом, в особенности рилузолом; топираматом; габапентином; ламотриджином; талампанелом; цефтриаксоном; ингибитором глутамат карбоксипептидазы II, предпочтительно другим действующим фармацевтическим ингредиентом является рилузол согласно данному в настоящем изобретении определению.

Ингибитор тирозинкиназ и необязательный по меньшей мере один действующий фармацевтический ингредиент вводят согласно схеме, предусматривающей прием терапевтически эффективного количества.

Определения

В настоящем изобретении следующие термины имеют следующие значения.

Используемое выражение "пациенты с БАС со скоростью роста показателя ALSFRS-R <1,1 балла в месяц до начала лечения" относится к определенной субпопуляции пациентов из общей популяции пациентов с БАС.

Термин "показатель ALSFRS-R" означает показатель согласно переработанной Шкале нарушений функций при боковом амиотрофическом склерозе. Показателем ALSFRS-R является величина от 0 до 48, оценивающая нетрудоспособность. Показатель ALSFRS-R определяется на основании ответов на 12 вопросов, каждый из которых оценивается по пятибалльной шкале от 0 = не в состоянии, до 4 = нормальная способность. Баллы, полученные за ответ на каждый вопрос, суммируются с получением косвенного показателя от 0 = худший до 48 = лучший. Показатели ALSFRS-R в значительной степени соотносятся с качеством жизни, определяемым с помощью Профиля влияния болезни, что говорит о том, что качество функции является определяющим фактором качества жизни при БАС (Cedarbaum JM. The ALSFRS-R: a revised ALS functional rating scale that incorporates assessments of respiratory function. BDNF ALS Study Group (Phase III). JNeurol Sci 1999; 169:13-21).

Термин "рост показателя ALSFRS-R" означает скорость роста показателя ALSFRS-R до начала лечения, выраженную в баллах в единицу времени (например, за месяц). По мере прогрессирования заболевания показатель ALSFRS-R снижается, то есть скоростью роста показателя ALSFRS-R является потеря баллов.

"Рост показателя ALSFRS-R" (баллы/месяц) определяется со дня первого связанного с БАС симптома до начала первого лечения (отправной точки). Иными словами, в одном из вариантов осуществления рост показателя ALSFRS-R до начала лечения соответствует скорости роста показателя ALSFRS-R со дня первого связанного с БАС симптома до начала первого лечения (отправной точки). В случае если показатель ALSFRS-R на день первого связанного с БАС симптома неизвестен, верхнее значение 48 (наименьшее бремя болезни) заменяется приемлемой оценкой.

Термин "отправная точка" означает момент, непосредственно предшествующий началу лечения или рандомизации для участия в исследовании.

Расчет "роста показателя ALSFRS-R" для заданного пациента с БАС выполняется согласно следующей формуле: {(показатель ALSFRS-R на день первого связанного с БАС симптома) - (показатель ALSFRS-R в отправной точке)}, деленный на {(время между первым связанным с БАС симптомом и отправной точкой)}. В случае если показатель ALSFRS-R на день первого связанного с БАС симптома неизвестен, верхнее значение 48 (наименьшее бремя болезни) заменяется приемлемой оценкой.

Термин "нормально прогрессирующая" или "неагрессивная или умеренно агрессивная форма БАС" относится к пациенту с ростом показателя ALSFRS-R менее чем на 1,1 балла в месяц до начала лечения. Соответственно пациенты "с нормально прогрессирующей", или неагрессивной, или умеренно агрессивной формой БАС имеют показатель ALSFRS-R, который снижается менее чем на 1,1 балла в месяц. Среди пациентов "с нормально прогрессирующей" или неагрессивной или умеренно агрессивной формой БАС могут дополнительно различаться

пациенты, страдающие неагрессивной формой БАС с показателем ALSFRS-R, который снижается менее чем на 0,8 балла в месяц (<0,8 балла в месяц), и

пациенты, страдающие умеренно агрессивной формой БАС с показателем ALSFRS-R, который снижается менее чем на 1,1 балла в месяц и на 0,8 или более балла в месяц (от $\geq 0,8$ до <1,1 балла в месяц).

Как пациенты, страдающие неагрессивной формы БАС, так и пациенты, страдающие умеренно агрессивной формой БАС, являются пациентами с БАС с ростом показателя ALSFRS-R <1,1 балла в месяц до начала лечения. Иными словами, пациенты с БАС с ростом показателя ALSFRS-R <1,1 балла в месяц до начала лечения, включают как пациентов, страдающих неагрессивной формой БАС, так и пациентов, страдающих умеренно агрессивной формой БАС.

Термин "неагрессивная форма БАС" относится к пациенту с ростом показателя ALSFRS-R менее чем на 0,8 балла в месяц до начала лечения. Таким образом, пациенты с неагрессивной формой БАС

имеют показатель ALSFRS-R, который снижается менее чем на 0,8 балла в месяц.

Термин "умеренно агрессивная форма БАС" относится к пациенту с ростом показателя ALSFRS-R менее чем на 1,1 балла в месяц и 0,8 или более балла в месяц (от $\geq 0,8$ до $< 1,1$ балла в месяц) до начала лечения. Соответственно пациенты с умеренно агрессивной формой БАС имеют показатель ALSFRS-R, который снижается менее чем на 1,1 балла в месяц и на 0,8 или более балла в месяц (от $\geq 0,8$ до $< 1,1$ балла в месяц).

Термин "быстро прогрессирующая" или "агрессивная форма БАС" относится к пациенту с ростом показателя ALSFRS-R 1,1 или более балла в месяц до начала лечения. Соответственно пациенты "с быстро прогрессирующей" или агрессивной формой БАС имеют показатель ALSFRS-R, который снижается на 1,1 или более балла в месяц.

Термин "пациенты с БАС с ростом показателя ALSFRS-R $< 1,1$ балла в месяц до начала лечения", может использоваться взаимозаменяемо с выражением "пациенты с БАС со скоростью роста показателя ALSFRS-R $< 1,1$ балла в месяц до начала лечения".

Термин "ФЖЕЛ" означает форсированную жизненную емкость легких. ФЖЕЛ (в процентах прогнозируемой нормы) является жизненной емкостью легких (ЖЕЛ), измеренной, когда пациент совершает выдох с максимальной скоростью и усилием. ЖЭЛ может измеряться с использованием обычных спирометров, которые до проведения измерений прошли проверку путем калибровки.

Термин "CAFS" означает комбинированную оценку функции и выживания (Berry JD и др., The Combined Assessment of Function and Survival (CAFS): a new endpoint for ALS clinical trials. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener; апрель 2013 г.; 14(3):162-8.

Термин "общее выживание" определяется как время, прошедшее с момента рандомизации для участия в клиническом испытании до момента документированной смерти.

Термин "выживание без трахеостомии" определяется как время, прошедшее с момента рандомизации для участия в клиническом испытании до момента документированной смерти или первой трахеостомии.

Термин "субъект" относится к млекопитающему, предпочтительно человеку. В одном из вариантов осуществления субъектом может являться "пациент", т.е. теплокровное животное, более предпочтительно человеком, который ожидает получения или получает медицинскую помощь или был/является/станет объектом медицинской процедуры или наблюдается на предмет развития БАС.

Термин "лечение" относится как к лечению, так и к профилактическим или предупредительным мерам, целью которых является предотвращение или замедление (ослабление) неагрессивной или умеренно агрессивной формы БАС. "Нуждающиеся в лечении" включают тех, кто уже страдает неагрессивной или умеренно агрессивной формой БАС, а также тех, кто предрасположен к неагрессивной или умеренно агрессивной форме БАС, или тех, у кого должна предотвращаться неагрессивная или умеренно агрессивная форма БАС. Неагрессивная или умеренно агрессивная форма БАС успешно "вылечена" у субъекта, если после приема терапевтического количества ингибитора тирозинкиназ способами согласно настоящему изобретению у субъекта наблюдается заметное или измеримое облегчение до определенной степени одного или нескольких симптомов, связанных с неагрессивной или умеренно агрессивной формой БАС; снижение заболеваемости и смертности и повышение качества жизни. Вышеуказанные параметры оценки успешного лечения и облегчения заболевания легко поддаются измерению обычными процедурами, знакомыми врачу.

Термин "мазитиниб" также означает его приемлемую соль или сольват, в особенности мазитиниба мезилат, даже если это не указано в прямой форме.

Термин "согласно данному в изобретении определению" относится к любым вариантам осуществления или особенностям изобретения по отдельности или в сочетании без ограничения, включая любые предпочтительные варианты осуществления, в том числе любые варианты осуществления и признаки, относящиеся к ингибитору тирозинкиназ, предпочтительно мазитинибу, способу лечения неагрессивной или умеренно агрессивной формы БАС, фармацевтическим композициям и любому сочетанию с другим(и) действующим(и) фармацевтическим(и) ингредиентом(ми), предпочтительно рилузолом.

Термин "терапевтически эффективное количество" означает уровень или количество средства, которое, не вызывая значительных отрицательных или неблагоприятных побочных эффектов для мишени, имеет целью (1) задерживать или предотвращать дебют неагрессивной или умеренно агрессивной формы БАС; (2) замедлять или останавливать прогрессирование, обострение или ухудшение одного или нескольких симптомов неагрессивной или умеренно агрессивной формы БАС; (3) обеспечивать улучшение симптомов БАС; (4) снижать тяжесть или частоту неагрессивной или умеренно агрессивной формы БАС; или (5) излечивать неагрессивную или умеренно агрессивную форму БАС. Терапевтически эффективное количество может вводиться до возникновения неагрессивной или умеренно агрессивной формы БАС в целях профилактического или предупредительного воздействия. В качестве альтернативы или дополнительно терапевтически эффективное количество может вводиться после возникновения неагрессивной или умеренно агрессивной формы БАС в целях терапевтического воздействия или поддержания терапевтического воздействия.

Термин "фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент" относится к эксципиенту или носителю, который не вызывает отрицательной, аллергической или другой неблагоприятной реакции при введении животному, предпочтительно человеку. Он включает все растворители, дисперсионные среды, покрытия, антибактериальные и противогрибковые средства, изотонические и задерживающие всасывание средства и т.п. В целях введения человеку инъекируемые препараты должны соответствовать стандартам стерильности, апиrogenности, общей безопасности и чистоты, как того требуют регулирующие органы, такие как, например, FDA или EMA.

Термин "сольват" используется для описания молекулярного комплекса, содержащего соединение согласно изобретению и молекулы одного или нескольких фармацевтически приемлемых растворителей.

Термин "около", предшествующий какой-либо численной величине, означает на 10% больше или меньше указанной величины.

Используемый термин "арильная группа" означает моноциклический или полициклический ароматический радикал, содержащий атомы углерода и водорода. Примеры применимых арильных групп включают без ограничения фенил, толил, антраценил, флуоренил, инденил, азуленил и нафтил, а также бензоконденсированные карбоциклические фрагменты, такие как 5,6,7,8-тетрагидронафтил. Арильная группа может являться незамещенной или замещенной одним или несколькими заместителями. В одном из вариантов осуществления арильной группой является моноциклическое кольцо, которое содержит 6 атомов углерода, обозначаемое как "(C₆)-арил".

Используемый термин "алкильная группа" означает насыщенный неразветвленный или разветвленный нециклический углеводород, содержащий от 1 до 10 атомов углерода. Типичные насыщенные алкилы с прямой цепью включают метил, этил, n-пропил, n-бутил, n-пентил, n-гексил, n-гептил, n-октил, n-нонил и n-децил, а насыщенные разветвленные алкилы включают изопропил, втор-бутил, изобутил, трет-бутил, изопентил, 2-метилбутил, 3-метилбутил, 2-метилпентил, 3-метилпентил, 4-метилпентил, 2-метилгексил, 3-метилгексил, 4-метилгексил, 5-метилгексил, 2,3-диметилбутил, 2,3-диметилпентил, 2,4-диметилпентил, 2,3-диметилгексил, 2,4-диметилгексил, 2,5-диметилгексил, 2,2-диметилпентил, 2,2-диметилгексил, 3,3-диметилгексил, 3,3-диметилгексил, 4,4-диметилгексил, 2-этилпентил, 3-этилпентил, 2-этилгексил, 3-этилгексил, 4-этилгексил, 2-метил-2-этилпентил, 2-метил-3-этилпентил, 2-метил-4-этилпентил, 2-метил-2-этилгексил, 2-метил-3-этилгексил, 2-метил-4-этилгексил, 2,2-диэтилпентил, 3,3-диэтилгексил, 2,2-диэтилгексил, 3,3-диэтилгексил и т.п. Алкильные группы, включенные в соединения согласно настоящему изобретению, могут быть необязательно замещены одним или несколькими заместителями.

Используемый термин "алкокси" относится к алкильной группе, которая присоединена к другому фрагменту атомом кислорода. Примеры алкоксигрупп включают метокси, изопропокси, этокси, трет-бутокси и т.п. Алкоксигруппы могут быть необязательно замещены одним или несколькими заместителями.

Используемый термин "гетероарил" или подобные термины означают моноциклическое или полициклическое гетероароматическое кольцо, содержащее атомы углерода и один или несколько гетероатомов (например, кислорода, серы или азота). Обычно в кольце гетероарильной группы содержится от 1 до около 5 гетероатомов и от 1 до около 14 атомов углерода. Типичные гетероарильные группы включают пиридил, 1-оксопиридил, фуранил, бензо[1,3]диоксолил, бензо[1,4]диоксинил, тиенил, пирролил, оксазолил, имидазолил, тиазолил, изоксазолил, хинолинил, пиразолил, изотиазолил, пиридазинил, пиримидинил, триазолил, тиадиазолил, изохинолинил, индазолил, бензоксазолил, бензофурил, индолизинил, имидазопиридил, тетразолил, бензимидазолил, бензотиазолил, бензотиадиазолил, бензоксадиазолил, индолил, тетрагидроиндолил, азаиндолил, имидазопиридил, хиназолинил, пуринил, пирроло[2,3]пиримидинил, пиразоло[3,4]пиримидинил, имидазо[1,2-a]пиридил и бензо(b)тиенил. Гетероатом может быть замещен защитной группой, известной специалистам в данной области, например водород в азоте может быть замещен трет-бутоксикарбонильной группой. Гетероарильные группы могут быть необязательно замещены одним или несколькими заместителями. Кроме того, гетероатомы азота или серы в кольце могут быть окислены. В одном из вариантов осуществления гетероароматическое кольцо выбрано из 5-8-членных моноциклических гетероарильных колец. Точкой присоединения гетероароматического или гетероарильного кольца к другой группе может являться атом углерода или гетероатом гетероароматических или гетероарильных колец.

Используемый термин "гетероцикл" относится в целом к гетероциклоалкильным группам и гетероарильным группам.

Используемый термин "гетероциклоалкил" означает моноциклическую или полициклическую группу, которая содержит по меньшей мере один гетероатом, выбранный из O, N или S, 2-11 атомов углерода, и может являться насыщенной или ненасыщенной, но не является ароматической. Примеры гетероциклоалкильных групп включают (без ограничения) пиперидинил, пиперазинил, 2-оксопиперазинил, 2-оксопиперидинил, 2-оксопирролидинил, 4-пиперидонил, пирролидинил, гидантоинил, валеролактамил, оксиранил, оксетанил, тетрагидропиранил, тетрагидрототиопиранил, тетрагидрототиопиранил, тетрагидропиримидинил, тетрагидропиридинилсульфоксид, тетрагидрототиопиранилсульфоксид, морфолинил, тиоморфолинил, тиоморфолинилсульфоксид, тиоморфолинилсульфон, 1,3-диоксолан, тетрагидрофуранил,

дигидрофуранил-2-он, тетрагидротиенил и тетрагидро-1,1-диоксоетилен. Обычно моноциклические гетероциклоалкильные группы имеют от 3 до 7 членов. Предпочтительными 3-7-членными моноциклическими гетероциклоалкильными группами являются группы, которые имеют 5 или 6 кольцевых атомов. Гетероатом может быть замещен защитной группой, известной специалистам в данной области, например водород в азоте может быть замещен трет-бутоксикарбонильной группой. Более того, гетероциклоалкильные группы могут быть необязательно замещены одним или несколькими заместителями. Кроме того, точкой присоединения гетероциклического кольца к другой группе может являться атом углерода или гетероатом гетероциклического кольца. Под это определение подпадают только стабильные изомеры таких замещенных гетероциклических групп.

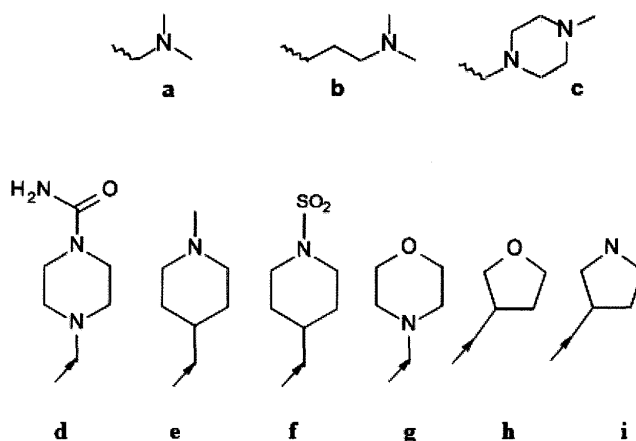
Используемый термин "заместитель" или "замещенный" означает, что водородный радикал в соединении или группе заменен любой желаемой группой, которая преимущественно устойчива к условиям реакции в незащищенной форме или при защите с использованием защитной группы. Примерами предпочтительных заместителей являются те, которые указаны в примерах соединений и раскрытых вариантах осуществления, а также галоген (хлор, йод, бром или фтор); алкил; алкенил; алкинил; гидроксил; алкокси; нитро; тиол; тиозфир; имин; циано; амидо; фосфонато; фосфин; карбоксил; тиокарбонил; сульфонил; сульфонамид; кетон; альдегид; сложный эфир; кислород (-O); галоалкил (например, трифторметил); циклоалкил, который может являться моноциклическим или конденсированным или неконденсированным полициклическим (например, циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил) или гетероциклоалкил, который может являться моноциклическим или конденсированным или неконденсированным полициклическим (например, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил или тиазинил), моноциклический или конденсированный или неконденсированный полициклический арил или гетероарил (например, фенил, нафтил, пирролил, индолил, фуранил, тиофенил, имидазолил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, триазолил, тетразолил, пиразолил, пиридил, хинолинил, изохинолинил, акридинил, пирозинил, пиридазинил, пиримидинил, бензимидазолил, бензотиофенил или бензофуранил); аминоксильный (первичный, вторичный или третичный); CO_2CH_3 ; CONH_2 ; $\text{OCH}_2\text{CONH}_2$; NH_2 ; SO_2NH_2 ; OCHF_2 ; CF_3 ; OCF_3 ; при этом такие фрагменты также могут быть необязательно замещены структурой или мостиком с конденсированным кольцом, например $-\text{OCH}_2\text{O}-$. Эти заместители необязательно могут быть дополнительно замещены заместителем, выбранным из таких групп. В некоторых вариантах осуществления термин "заместитель" или "замещенный" относится к заместителю, выбранному из группы, состоящей из алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, циклоалкенила, гетероциклоалкила, арила, гетероарила, аралкила, гетероалкила, галоалкила, $\text{C}(\text{O})\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$, $-\text{NR}_{13}\text{C}(\text{O})\text{R}_{14}$, галогена, $-\text{OR}_{13}$, циано, нитро, галоалкокси, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{13}$, $-\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$, $-\text{SR}_{13}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_{13}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_{13}$, $-\text{NR}_{13}\text{C}(\text{O})\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$, $-\text{NR}_{13}\text{C}(\text{O})\text{OR}_{14}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}_{13}$, $-\text{NR}_{13}\text{S}(\text{O})\text{R}_{14}$, $-\text{OS}(\text{O})\text{R}_{14}$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$, $-\text{O}$, $-\text{S}$ и $-\text{N}-\text{R}_{13}$, где r означает 1 или 2; R_{11} и R_{12} в каждом случае независимо означают H, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный алкенил, необязательно замещенный алкинил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный циклоалкенил, необязательно замещенный гетероциклоалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный аралкил или необязательно замещенный гетероарил; или R_{11} и R_{12} вместе с азотом, к которому они присоединены, означают необязательно замещенный гетероциклоалкил или необязательно замещенный гетероарил; и R_{13} и R_{14} в каждом случае независимо означают H, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный алкенил, необязательно замещенный алкинил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный циклоалкенил, необязательно замещенный гетероциклоалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный аралкил или необязательно замещенный гетероаралкил. В некоторых вариантах осуществления термин "заместитель" или "замещенный" относится к сольбилизирующей группе.

Термин "сольбилизирующая группа" означает любую группу, которая может являться преимущественно ионизированной и обеспечивает растворимость соединения в желаемом растворителе, таком как, например, водный или водосодержащий растворитель. Кроме того, сольбилизирующей группой может являться группа, которая повышает липофильность соединения или комплекса. Обычно сольбилизирующая группа выбирается из алкильной группы, замещенной одним или несколькими гетероатомами, такими как N, O, S, каждый из которых необязательно замещен алкильной группой, независимо замещенной алкоксигруппой, аминогруппой, алкиламино, диалкиламино, карбоксилем, циано, или замещенной циклогетероалкилом или гетероарилом, или фосфатом, или сульфатом, или карбоновой кислотой. Например, "сольбилизирующей группой" в описании обозначается одно из следующего:

алкильная, циклоалкильная, арильная, гетероарильная группа, содержащая по меньшей мере один гетероатом азота или кислорода или замещенная по меньшей мере одной аминогруппой или оксогруппой;

аминогруппа, которой может являться насыщенная циклическая аминогруппа, которая может быть замещена группой, состоящей из алкила, алкоксикарбонила, галогена, галоалкила, гидроксиалкила, амина, моноалкиламино, диалкиламино, карбамоила, моноалкилкарбамоила и диалкилкарбамоила;

одна из показанных далее структур а)-i), у которых волнистая линия и стрелка соответствуют точке присоединения к основной структуре формулы [A].



Термин "циклоалкил" означает насыщенный циклический алкильный радикал, содержащий от 3 до 10 атомов углерода. Типичные циклоалкилы включают циклопропил, 1-метилциклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, циклононил и циклодецил. Циклоалкильные группы могут быть необязательно замещены одним или несколькими заместителями.

Термин "галоген" означает -F, -Cl, -Br или -I.

Подробное описание изобретения

Таким образом, настоящее изобретение относится к способу лечения неагрессивной или умеренно агрессивной формы бокового амиотрофического склероза (БАС) у субъекта, предпочтительно у пациента-человека, включающему введение ингибитора тирозинкиназы, или его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата нуждающимся в этом субъектам или пациентам. Субъекту вводят предпочтительно терапевтически эффективное количество ингибитора тирозинкиназы, или его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата.

В одном из вариантов осуществления неагрессивная или умеренно агрессивная форма БАС у пациента диагностируется путем расчета показателя ALSFRS-R для упомянутого пациента. Расчет роста показателя ALSFRS-R для заданного пациента с БАС выполняется согласно следующей формуле: {(показатель ALSFRS-R на день первого связанного с БАС симптома) - (показатель ALSFRS-R в отправной точке)}, деленный на {(время между первым связанным с БАС симптомом и отправной точкой)}. В случае если показатель ALSFRS-R на день первого связанного с БАС симптома неизвестен, верхнее значение 48 (наименьшее бремя болезни) заменяется приемлемой оценкой.

Таким образом, в одном из вариантов осуществления рост показателя ALSFRS-R до начала лечения соответствует скорости роста показателя ALSFRS-R со дня первого связанного с БАС симптома до начала первого лечения (отправной точки).

Пациенты с ростом показателя ALSFRS-R менее чем на 1,1 балла в месяц до начала лечения страдают неагрессивной или умеренно агрессивной формой БАС, которая является "нормально прогрессирующей" согласно данному выше определению. Таким образом, в число пациентов "с нормально прогрессирующей формой БАС", то есть пациентов с ростом показателя ALSFRS-R менее чем на 1,1 балла в месяц до начала лечения (<1,1 балла в месяц), входят

пациенты, страдающие неагрессивной формой БАС с ростом показателя ALSFRS-R менее чем на 0,8 балла в месяц (<0,8 балла в месяц) до начала лечения, и

пациенты, страдающие умеренно агрессивной формой БАС с ростом показателя ALSFRS-R менее чем на 1,1 балла в месяц и на 0,8 или более балла в месяц (от $\geq 0,8$ до <1,1 балла в месяц) до начала лечения.

Таким образом, в одном из вариантов осуществления неагрессивная или умеренно агрессивная форма БАС характеризуется ростом показателя ALSFRS-R менее чем на 1,1 балла в месяц до начала лечения. В другом варианте осуществления неагрессивная или умеренно агрессивная (БАС) характеризуется скоростью роста показателя ALSFRS-R менее чем на 1,1 балла в месяц со дня первого связанного с БАС симптома до начала первого лечения (отправной точки).

В одном из вариантов осуществления неагрессивная форма БАС характеризуется ростом показателя ALSFRS-R менее чем на 0,8 балла в месяц до начала лечения. В другом варианте осуществления неагрессивная форма БАС характеризуется скоростью роста показателя ALSFRS-R менее чем на 0,8 балла в месяц со дня первого связанного с БАС симптома до начала первого лечения (отправной точки).

В одном из вариантов осуществления умеренно агрессивная форма БАС характеризуется ростом показателя ALSFRS-R менее чем на 1,1 балла в месяц и 0,8 или более балла в месяц (от $\geq 0,8$ до < 1,1 балла в месяц) до начала лечения. В другом варианте осуществления умеренно агрессивная форма БАС характеризуется скоростью роста показателя ALSFRS-R со дня первого связанного с БАС симптома до начала первого лечения (отправной точки) менее чем на 1,1 балла в месяц и 0,8 или более балла в месяц (от $\geq 0,8$ до <1,1 балла в месяц).

В случае если показатель ALSFRS-R на день первого связанного с БАС симптома неизвестен, верх-

нее значение 48 (наименьшее время болезни) заменяется приемлемой оценкой "приемлемая".

Показателем ALSFRS-R является величина от 0 до 48, оценивающая нетрудоспособность. Показатель ALSFRS-R определяется на основании ответов на 12 вопросов, каждый из которых оценивается по пятибалльной шкале от 0 = не в состоянии до 4 = нормальная способность. Баллы, полученные за ответ на каждый вопрос, суммируются с получением косвенного показателя от 0 = худший до 48 = лучший. Показатели ALSFRS-R в значительной степени соотносятся с качеством жизни, определяемым с помощью Профиля влияния болезни, что говорит о том, что качество функции является определяющим фактором качества жизни при БАС (Cedarbaum JM. J Neurol Sci 1999; 169:13-21).

ALSFRS-R является быстро применяемой (в течение 5 мин) порядковой шкалой оценок (от 0 до 4) для определения оценки субъектами своей трудоспособности и самостоятельности на основании ответов на вопросы о функциональной деятельности 12 типов. Все 12 типов деятельности имеют отношение к БАС. Исходная обоснованность оценки установлена путем документального подтверждения того, что у пациентов с БАС рост показателя ALSFRS-R соотносится с изменением мышечной силы с течением времени и тесно связано с качеством жизни и прогнозируемым выживанием (Traugott B и др., Neurology, 2004; 63:1933-35). Ретестовая надежность превышает 0,88 для всех тестовых вопросов. Преимущества ALSFRS-R состоят в том, что категории оценки имеют отношение к БАС, и ALSFRS-R является быстро применяемым чувствительным и надежным средством оценки повседневной жизненной функции у пациентов с БАС. При соответствующем обучении ALSFRS-R может применяться с высокой надежностью рейтинговых оценок и ретестовой надежностью.

Далее описаны 12 вопросов ALSFRS-R и шкала их оценок.

ALSFRS-R

1. Речь.

У субъекта спрашивают, замечает он изменение своей речи. Субъект должен сравнить свою нынешнюю функцию с функцией до появления каких-либо симптомов БАС.

4: нормальный речевой процесс.

Речь является такой же, как и до начала болезни; оценка 4, если речь субъекта является совершенно нормальной.

3: обнаружимое расстройство речи.

Обнаружимые изменения речи.

2: разборчивая речь при повторении.

Для понимания речи требуется повторение.

1: речь в сочетании с невербальной коммуникацией.

Для коммуникации требуется речь в сочетании с жестами, включая жестикуляцию руками или кивки головой, или со средствами связи, включая низко- или высокотехнологичные устройства.

0: Потеря полезной речи.

Субъект не способен к вербальной коммуникации.

2. Саливация.

Оценка текущего состояния в сравнении с состоянием до начала БАС независимо от того, принимает ли субъект лекарство, регулирующее саливацию. Текущее состояние включает все используемые лекарства или методы лечения.

4: нормальная.

3: небольшой, но определенный избыток слюны во рту; может происходить ночное слюнотечение.

2: умеренный избыток слюны; может происходить минимальное слюнотечение.

1: заметный избыток слюны с некоторым слюнотечением.

0: заметное слюнотечение, постоянно требуется носовой платок.

3. Глотание.

4: нормальная манера питания.

Без затрудненного глотания, способность употреблять любые продукты или жидкости по выбору.

3: начальные проблемы с приемом пищи - изредка происходящее удушье.

У субъекта спрашивают, избегает ли он каких-либо продуктов, поскольку они застревают у него в горле; сохраняется способность употреблять все продукты по выбору, но с изредка происходящим удушьем.

2: изменения в консистенции пищевого рациона.

Субъект избегает определенных продуктов или требует изменения их консистенции.

1: требуется дополнительное зондовое питание.

0: nil per os (ничего через рот). Исключительно парентеральное или энтеральное питание.

4. Почерк.

Задается вопрос о способности писать основной рукой до начала БАС без каких-либо вспомогательных приспособлений, таких как трубки из пеноматериала и/или механические средства из-за слабости рук или пальцев.

4: нормальный.

3: медленный или неряшливый; все слова разборчивы.

2: не все слова разборчивы.

1: все слова неразборчивы, но сохраняется способность держать ручку.

0: неспособность держать ручку.

5a. Способность резать пищу и держать столовые приборы у пациентов без гастростомии.

Примечание: использовать вопрос 5b, если более 50% питания осуществляется через гастростомическую трубку.

Если субъект по какой-либо причине решает не резать пищу или не питаться самостоятельно, это должно расцениваться как неспособность. Неспособность оценивается как 0.

4: нормальная.

Способность без затруднения резать пищу или держать столовые приборы таким же образом, как до начала заболевания.

3: несколько медленно и неловко, но помощи не требуется.

Способность резать пищу или держать столовые приборы таким же образом, как до начала заболевания, несколько затруднена, но субъект продолжает делать это самостоятельно.

2: способность резать большинство продуктов (> 50%), хотя и медленно и неловко; требуется некоторая помощь.

Способность резать пищу или держать столовые приборы таким же образом, как до начала заболевания, несколько затруднена; субъекту требуется помощь, но он по-прежнему пытается резать продукты и по-прежнему успешно выполняет >50% задачи.

1: пищу должен кто-то разрезать, но сохраняется способность медленно питаться.

Пациент не может резать пищу таким же образом, как до начала заболевания, но по-прежнему пытается питаться самостоятельно, и ему это, по меньшей мере, изредка удается.

0: нуждается в кормлении.

5b. Способность резать пищу и держать столовые приборы у пациентов с гастростомией.

Примечание: использовать вопрос 5b, если субъект подвергся гастростомии, и только в том случае, если это является основным способом приема пищи. Если субъект подвергся упреждающей гастростомии, но получает большинство питательных веществ перорально (более 50%), используется вопрос 5a до тех пор, пока вопрос 5b не станет применимым выбором. Ответы на вопрос 5b относятся к процедурам зондового питания и манипуляциям с зондом.

4: нормальная.

3: способность самостоятельно выполнять все манипуляции, хотя и неловко.

2: требуется некоторая помощь с застежками и крепежом.

1: способность минимально помогать лицу, осуществляющему уход.

0: неспособность выполнить какую-либо часть задачи.

6. Одевание и гигиена.

Если субъект по какой-либо причине решает не одеваться или не соблюдать гигиену самостоятельно, это должно расцениваться как неспособность. Неспособность оценивается как 0.

4: нормальная функция.

Пациент не имеет никаких затруднений и по-прежнему полностью независим при одевании и гигиене таким же образом, как до начала заболевания.

3: независимость.

Способность полностью ухаживать за собой с усилием или сниженной эффективностью.

Пациент все еще полностью независим в одежде, но ему требуется больше усилий для одевания; замещающие методы одевания не используются.

2: периодическая помощь или замещающие методы.

Пациенту изредка требуется помощь, или вспомогательные приспособления, или замещающие методы (например, предметы одежды без застежек, застежки-липучки на одежде или обуви, рубашки с предварительно застегнутыми пуговицами, застегиванием брюк лежа, стула или скамейки в душе) при одевании и гигиене. Используемые теперь методы отличаются от методов, использовавшихся ранее до начала заболевания.

1: нужда в помощнике для ухода за собой.

Субъект нуждается в ежедневной помощи при одевании, но сохраняет функцию на определенном уровне.

0: полная зависимость.

7. Способность поворачиваться в постели и застилать постель.

Если субъект по какой-либо причине решает не поворачиваться в постели или не застилать постель, это должно расцениваться как неспособность. Способность выполнять оба действия, т.е. поворачиваться и застилать постель, должна оцениваться 3 или 4 баллами. Выполнение одного действия оценивается 2 баллами.

4: нормальная функция.

3: несколько медленно и неловко, но помощи не требуется.

Пациент может использовать кроватиные перила, изголовье или электрическую кровать.

2: способность поворачиваться самостоятельно или застилать постель, но с большим трудом.

Пациент может самостоятельно поворачиваться или застилать постель, но делает это с большим трудом; помощи не требуется. Пациент может использовать кроватиные перила, изголовье или электрическую кровать.

1: способность начинать, но не поворачиваться или застилать постель самостоятельно.

0: беспомощность.

8. Ходьба.

Определение ходьбы дается субъектом.

4: нормальная.

3: начальные затруднения способности передвигаться.

Отмечается некоторое затруднение, но со способностью передвигаться без посторонней помощи.

2: ходьба с помощью.

Включает AFO, трость, ходунок или опекуна.

1: только функциональное движение без способности передвигаться.

Пациент способен частично двигать нижними конечностями в функциональных целях; способен вставать с переносом весовой нагрузки на нижние конечности, но не способен ходить.

0: неспособность целенаправленно двигать ногами.

9. Подъем по лестнице.

Если субъект по какой-либо причине решает не подниматься по лестнице, это расценивается как неспособность (0 баллов).

4: нормальный.

3: медленный.

2: умеренная неустойчивость или утомление.

Пациент нуждается в отдыхе между ступеньками или чувствует неустойчивость, но не нуждается в перилах.

1: нужна в помощи.

Пациент нуждается в помощи, включая перила или опекуна; необходима помощь для обеспечения устойчивости и безопасности.

0: неспособность.

Дыхательная подшкала ALSFRS-R.

10. Одышка.

4: отсутствует.

3: при ходьбе.

2: в одном или нескольких из следующих случаев: прием пищи, купание, одевание.

1: в покое - затрудненное дыхание в положении сидя или лежа.

0: значительные трудности - предполагается использование механического вспомогательного дыхания.

11. Ортопноэ.

Оценка 0, если ночью используется аппарат ViPAP и субъект никогда не спит без него. Если субъект использует ViPAP, но иногда спит без него (способен спать без него), выбирается оценка, который более всего соответствует ортопноэ субъекта при сне без устройства.

4: отсутствует.

3: некоторые затруднения во время ночного сна из-за одышки, обычно при использовании не более двух подушек.

2: нужда в дополнительных подушках для сна (более двух).

1: способность спать только сидя.

0: неспособность спать без механической помощи.

12. Дыхательная недостаточность.

4: отсутствует.

3: периодическое использование ViPAP.

2: непрерывное использование ViPAP в ночное время.

1: непрерывное использование ViPAP в дневное и ночное время.

0: инвазивная механическая вентиляция путем интубации или трахеостомии.

Следовательно, в общей популяции пациентов с БАС существует по меньшей мере две отдельные субпопуляции, которые можно отличить друг от друга по наличию пациентов с быстро прогрессирующей формой БАС (также называемым агрессивной формой БАС) с изменением показателя ALSFRS-R на 1,1 балла или более в месяц до начала лечения и пациентов с нормально прогрессирующей формой БАС (также называемой неагрессивной или умеренно агрессивной формой БАС) с изменением показателя ALSFRS-R менее чем на 1,1 балла в месяц до начала лечения.

Пациенты первой субпопуляции страдают более агрессивной и гетерогенной формой заболевания с более высоким риском смерти (значительно меньшим средним временем выживания) или трахеостомии (Kimura F и др. Neurology 2006, 66: 265-267). Среди пациентов "с нормально прогрессирующей", или неагрессивной, или умеренно агрессивной формой БАС могут дополнительно различаться

пациенты, страдающие неагрессивной формой БАС, с показателем ALSFRS-R, который снижается менее чем на 0,8 балла в месяц (<0,8 балла в месяц), и

пациенты, страдающие умеренно агрессивной формой БАС, с показателем ALSFRS-R, который снижается менее чем на 1,1 балла в месяц и на 0,8 или более балла в месяц (от $\geq 0,8$ до <1,1 балла в месяц).

Тирозинкиназы являются белками рецепторного или нерецепторного типа, которые переносят конечной фосфат АТФ в тирозиновые остатки белков, активируя или инактивируя тем самым пути сигнальной трансдукции. Известно, что эти белки участвуют во многих клеточных механизмах, сбой которых приводит к таким нарушениям как аномальная пролиферация и миграция клеток, а также воспаление. Таким образом, в контексте настоящего изобретения "ингибитор тирозинкиназ" является лекарственным средством, которое ингибирует тирозинкиназы, препятствуя тем самым процессам передачи сигналов в клетках. Блокирование таких процессов может остановить рост и деление клеток.

В одном из вариантов осуществления ингибитором тирозинкиназ, или его фармацевтически приемлемой солью, или сольватом для применения в способе лечения неагрессивной или умеренно агрессивной формы БАС у субъекта согласно изобретению является ингибитор киназной активности c-Kit, Lyn, Fyn, PDGFR и CSF1R дикого типа или любого их сочетания. В другом варианте осуществления ингибитор тирозинкиназ согласно изобретению или его фармацевтически приемлемая соль или сольват в терапевтических дозах ингибирует c-Kit, Lyn, Fyn, PDGFR и/или CSF1R дикого типа без ингибирования киназ с известной токсичностью (т.е. тирозинкиназ или рецепторов тирозинкиназ, которым приписывается возможная кардиотоксичность ингибитора тирозинкиназ, включая ABL, KDR и Src) (Dubreuil и др., 2009, PLoS ONE 2009.4(9):e7258; Davis и др., Nat Biotechnol 2011, 29(11):1046-51).

Так, в одном из вариантов осуществления ингибитор тирозинкиназ или его фармацевтически приемлемая соль или сольват для применения в способе согласно настоящему изобретению способен индуцировать остановку клеточного цикла и апоптоз клеточных линий в зависимости от передачи сигнала c-Kit (Dubreuil и др., 2009, PLoS ONE, 4 (9): e7258). Лиганд рецептора c-Kit, представляющий собой фактор стволовых клеток, является решающим фактором роста мастоцитов; соответственным образом ингибитор тирозинкиназ или его фармацевтически приемлемая соль или сольват для применения в способе согласно настоящему изобретению является эффективным антимастоцитом, оказывающим прямое антипролиферативное и проапоптотическое действие на мастоциты посредством своего ингибирования передачи сигнала c-Kit. Аналогичным образом известно, что Lyn- и Fyn-киназы играют роль ключевых компонентов пути сигнальной трансдукции, приводящей к индуцированной IgE дегрануляции мастоцитов; таким образом, ингибитор тирозинкиназ или его фармацевтически приемлемая соль или сольват для применения в способе согласно настоящему изобретению также регулирует активацию мастоцитов посредством своего нацеливания на Lyn и Fyn.

Мастоциты сами по себе играют важную роль в поддержании воспалительной сети центральной нервной системы, при этом взаимодействие мастоцитов и микроглиальных клеток дополнительно способствует поддержанию воспалительной реакции.

Мастоциты характеризуются своей неоднородностью не только в том, что касается местоположения и структуры ткани, но также на функциональном и гистохимическом уровнях. За активацией мастоцитов следует контролируемое высвобождение разнообразных медиаторов, которые необходимы для защиты организма от проникающих патогенов. Мастоциты продуцируют широкий спектр медиаторов, подразделенных нами на три группы:

преформированные гранулоассоциированные медиаторы (гистамины, протеогликаны и нейтральные протеазы);

липидные медиаторы (простагландины, тромбоксаны и лейкотриены);

различные цитокины (включая интерлейкины IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8 и фактор некроза опухоли α (TNF- α), GM-CSF, MIP-1 α , MIP-1 β и IFN- γ).

Мастоциты человека конститутивно экспрессируют ряд рецепторов различных биологических молекул. Среди этих рецепторов, лигирование которых индуцирует активацию мастоцитов, наиболее известным является рецептор с высоким сродством к IgE (Fc ϵ RI). Связывание комплексов IgE и мультивалентных антигенов с Fc ϵ RI приводит к агрегации рецепторов и интернализации, передаче сигналов и дегрануляции. Это может сопровождаться транскрипцией генов цитокинов и тем самым сохранением навсегда воспалительной реакции. Более того, активация мастоцитов приводит к секреции разнообразных преформированных и/или заново синтезированных медиаторов, таких как вазоактивные амины (гистамин, серотонин), сульфатированные протеогликаны, липидные медиаторы (простагландин D2, лейкотриены), факторы роста, протеазы, цитокины и хемокины, как описано ранее. Эти медиаторы могут самостоятельно или совместно с выделенными из макрофагов и Т-клеток цитокинами генерировать комплексную воспалительную реакцию и индуцировать рекрутинг и активацию воспалительных клеток на участке дегрануляции.

Мастоциты находятся по обе стороны гематоэнцефалического барьера, а также обладают способностью быстро пересекать гематоэнцефалический барьер с увеличением в результате этого их количества в ответ на физиологические раздражители (Nautiyal K и др. Proc Natl Acad Sci USA, 2008, 105(46): 18053-

18057; Theoharides TC и др. *J Neuroimmunol*, 2004, 146(1-2):1-12; Silverman AJ и др. *J Neurosci*. 2000, 20:401-408). Высвобождение этих провоспалительных медиаторов в центральную нервную систему может изменять функцию как нервных, так и сосудистых элементов (Skaper SD и др. *Immunol*. 2014, 141:314-327). Лиганд рецептора c-kit, представляющий собой фактор стволовых клеток, является решающим фактором роста мастоцитов. Аналогичным образом известно, что Lyn- и Fyn-киназы играют роль ключевых компонентов пути сигнальной трансдукции, приводящей к индуцированной IgE дегрануляции мастоцитов; соответственно c-Kit, Lyn и Fyn являются мишенями для регулирования активности мастоцитов.

Так, в одном из вариантов осуществления ингибитором тирозинкиназ согласно изобретению, или его фармацевтически приемлемой солью, или сольватом является ингибитор активности мастоцитов.

В одном из вариантов осуществления ингибитором активности мастоцитов является иматиниб (STI571, Novartis), более предпочтительно иматиниба мезилат. Соответственно в одном из частных вариантов осуществления изобретение относится к способу лечения неагрессивной или умеренно агрессивной формы БАС у млекопитающего, в особенности человека, включающему введение эффективного количества соединения, известного из техники как иматиниб (STI571, CGP57148B): 4-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-N-(4-метил-3-[[4-(3-пиридинил)-2-пиримидинил]амино}фенил)бензамид. Получение этого соединения описано в примере 21 из патента EP 564409, а его особо полезная форма описана в заявке WO 99/03854.

В другом варианте осуществления ингибитор активности мастоцитов может выбираться из мидостаурина (PKC412, Novartis), дазатиниба (BMS354825, Bristol-Myers Squibb), сунитиниба (SU11248, Pfizer), нилотиниба (AMN107, Novartis), акситиниба (AG013736; Pfizer), пазопаниба (GlaxoSmithKline), тоцераниба (SU 11654, Pfizer), BLU-285 (Blueprint Medicines), босутиниба (SKI-606, Pfizer), ибрутиниба (PCI-32765, Pharmacocyclics), LAS 189386 (Almirall R&D Center), DP -2618 (Deciphera Pharmaceuticals), фостаматиниба (R788, Ригель) и кромолин-натрия.

В другом варианте осуществления ингибитор активности мастоцитов может выбираться из мазитиниба, иматиниба, кромолин-натрия, мидостаурина, BLU-285, ботутиниба, ибрутиниба, LAS 189386, DP-2618, фостаматиниба, нилотиниба, дазатиниба, сунитиниба, акситиниба, пазопаниба и тоцераниба.

CSF-1, полученный из нейронов посредством CSF1R, признан механизмом активации пролиферации микроглиальных клеток в спинном мозге. Было обнаружено, что поврежденные моторные нейроны индуцируют распространение микроглиальных клеток спинного мозга путем экспрессии CSF-1 (Guan Z и др. (2016) *Nature Neuroscience* 19(1): 94-101); соответственно CSF1R является мишенью для регуляции активности микроглиальных клеток. Кроме того, микроглиальные клетки реагирует на провоспалительные сигналы, поступающие от ненейронных клеток в основном иммунного происхождения, таких как мастоциты. Имеются доказательства, указывающие на существование обширной связи между иммунной системой и центральной нервной системой, ключевую роль в которой играют провоспалительные цитокины (Skaper SD и др. *Immunol*. 2014, 141:314-327). Следовательно, это взаимодействие мастоцитов и микроглиальных клеток дополнительно усиливает и продлевает действие хронического нейровоспаления.

Ингибитор тирозинкиназ или его фармацевтически приемлемая соль или сольват для применения в способе согласно настоящему изобретению также регулирует активацию микроглиальных клеток посредством нацеливания на CSF1R.

Так, в одном из вариантов осуществления ингибитором тирозинкиназ согласно изобретению, или его фармацевтически приемлемой солью, или сольватом является ингибитор активности микроглиальных клеток.

В одном из вариантов осуществления ингибитор активности микроглиальных клеток может выбираться из GW2580 (GlaxoSmithKline), пексидартиниба (PLX3397, Plexxikon), BLZ945 (Novartis), линифаниба (ABT-869, Abbott), OSI-930 (OSI Pharmaceuticals Inc), иматиниба (STI571, Novartis), сунитиниба (SU11248, Pfizer), нилотиниба (AMN107, Novartis), пазопаниба (GlaxoSmithKline), эмактузумаба (RG7155, Roche), FPA008 (Five Prime Therapeutics, Inc), квизартиниба (AC220, Daiichi Sankyo), акситиниба (AG-013736, Pfizer), мотезаниба (AMG-706, Takeda), цедираниба (AZD-2171, AstraZeneca), JNJ-28312141 (Johnson & Johnson), Ki-20227 (Kirin Pharma Company Limited), MLN-518 (Millennium), сорафениба (Bayer) и SU-14813 (Pfizer).

В другом варианте осуществления ингибитор активности микроглиальных клеток может выбираться из мазитиниба, GW2580, пексидартиниба, BLZ945, линифаниба, OSI-930, иматиниба, сунитиниба, нилотиниба, пазопаниба, эмактузумаба, FPA008, квизартиниба, акситиниба, мотезаниба, цедираниба, JNJ-28312141, Ki-20227, MLN-518, Sorafenib и SU-14813.

Кроме того, существует обширная связь между иммунной системой, например посредством мастоцитов и центральной нервной системой, ключевую роль в которой играют провоспалительные цитокины [Skaper SD и др. *Immunol*. 2014, 141:314-327]. Простекающее взаимовлияние мастоцитов и микроглиальных клеток дополнительно усиливает и продлевает хроническое нейровоспаление; соответственно ингибитор тирозинкиназ или его фармацевтически приемлемая соль или сольват для применения в способе согласно настоящему изобретению также модулирует нейровоспаление посредством ингибирования взаимовлияния мастоцитов и микроглиальных клеток.

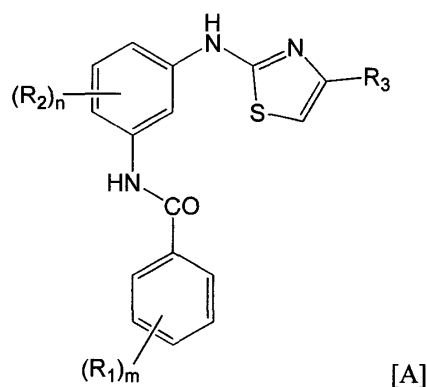
В одном из вариантов осуществления ингибитором тирозинкиназ согласно изобретению, или его

фармацевтически приемлемой солью, или сольватом является ингибитор активности мастоцитов и активности микроглиальных клеток.

В одном из вариантов осуществления ингибитором тирозинкиназ согласно изобретению, или его фармацевтически приемлемой солью, или сольватом является производное 2-аминоарилтиазола.

В одном из вариантов осуществления ингибитором тирозинкиназ согласно изобретению, или его фармацевтически приемлемой солью, или сольватом является производное 2-аминоарилтиазола формулы [A]. В другом варианте осуществления ингибитором тирозинкиназ согласно изобретению, или его фармацевтически приемлемой солью, или сольватом является производное 2-аминоарилтиазола формулы [B].

В одном из вариантов осуществления ингибитор тирозинкиназ для применения в способе лечения неагрессивной или умеренно агрессивной формы БАС у субъекта (т.е. у пациента-человека с БАС с ростом показателя ALSFRS-R менее чем на 1,1 балла в месяц до начала лечения) имеет следующую формулу [A]:



в которой R_1 , R_2 независимо выбраны из водорода, галогена, линейного или разветвленного алкила, циклоалкильной группы, содержащей от 1 до 10 атомов углерода, трифторметила, алкокси, циано, диалкиламино и солубилизирующей группы, при этом m означает 0-5, а n означает 0-4;

R_3 означает одно из следующего:

(i) арильную группу, такую как фенильная группа или ее замещенный вариант, содержащий в любом одном положении кольца любое сочетание одного или нескольких заместителей, таких как галоген, алкильные группы, содержащие от 1 до 10 атомов углерода, трифторметил, циано и алкокси;

(ii) гетероарильную группу, такую как 2, 3 или 4-пиридинильная группа, которая может дополнительно содержать любое сочетание одного или нескольких заместителей, таких как галоген, алкильные группы, содержащие от 1 до 10 атомов углерода, трифторметил и алкокси;

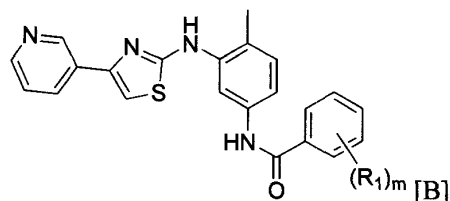
(iii) пятичленную кольцевую ароматическую гетероциклическую группу, такую как, например, 2-тиенил, 3-тиенил, 2-тиазолил, 4-тиазолил, 5-тиазолил, которая может дополнительно содержать любое сочетание одного или нескольких заместителей, таких как галоген, алкильная группа, содержащая от 1 до 10 атомов углерода, трифторметил и алкокси;

или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

В одном из вариантов осуществления ингибитор тирозинкиназ для применения в способе лечения неагрессивной формы БАС у субъекта (т.е. у пациента-человека с БАС с ростом показателя ALSFRS-R менее чем на 0,8 балла в месяц до начала лечения) имеет формулу [A] согласно данному выше определению.

В одном из вариантов осуществления ингибитор тирозинкиназ для применения в способе лечения умеренно агрессивной формы БАС у субъекта (т.е. у пациента-человека с БАС с ростом показателя ALSFRS-R от $\geq 0,8$ до $< 1,1$ балла в месяц до начала лечения) имеет формулу [A] согласно данному выше определению.

В одном из частных вариантов осуществления ингибитор тирозинкиназ для применения в способе лечения неагрессивной или умеренно агрессивной формы БАС у субъекта (т.е. у пациента-человека с БАС с ростом показателя ALSFRS-R менее чем на 1,1 балла в месяц до начала лечения) имеет общую формулу [B]



в которой R_1 независимо выбран из водорода, галогена, линейного или разветвленного алкила, циклоалкильной группы, содержащей от 1 до 10 атомов углерода, трифторметила, алкокси, амина, алкиламино, диалкиламино, солубилизирующей группы и m означает 0-5,

или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

В одном из частных вариантов осуществления ингибитор тирозинкиназ для применения в способе

лечения неагрессивной формы БАС у субъекта (т.е. у пациента-человека с БАС с ростом показателя ALSFRS-R менее чем на 0,8 балла в месяц до начала лечения) имеет общую формулу [B] согласно данному выше определению.

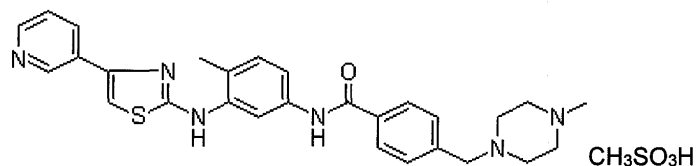
В одном из частных вариантов осуществления ингибитор тирозинкиназ для применения в способе лечения умеренно агрессивной формы БАС у субъекта (т.е. у пациента-человека с БАС с ростом показателя ALSFRS-R от $\geq 0,8$ до $< 1,1$ балла в месяц до начала лечения) изобретение имеет общую формулу [B] согласно данному выше определению.

Фармацевтически приемлемыми солями предпочтительно являются фармацевтически приемлемые кислотно-аддитивные соли, такие как, например, соли с добавлением неорганических кислот, таких как соляная кислота, серная кислота или фосфорная кислота, или с добавлением применимых органических карбоновых кислот или сульфокислот, например алифатических моно- или дикарбоновых кислот, таких как трифторуксусная кислота, уксусная кислота, пропионовая кислота, гликолевая кислота, янтарная кислота, малеиновая кислота, фумаровая кислота, гидроксималеиновая кислота, яблочная кислота, винная кислота, лимонная кислота или щавелевая кислота, или аминокислот, таких как аргинин или лизин, ароматических карбоновых кислот, таких как бензойная кислота, 2-феноксibenзойная кислота, 2-ацетоксибензойная кислота, салициловая кислота, 4-аминосалициловая кислота, ароматических алифатических карбоновых кислот, таких как миндальная кислота или коричная кислота, гетероароматических карбоновых кислот, таких как никотиновая кислота или изоникотиновая кислота, алифатических сульфокислот, таких как метан-, этан- или 2-гидроксиэтан-сульфоновая, в частности метансульфоновая кислота, или ароматических сульфокислот, например бензол-, p-толуол- или нафталин-2-сульфоновой кислоты.

Если не указано иное, ссылки на "мезилат" используются в настоящем изобретении для обозначения метансульфокислой соли указанного фармацевтического вещества (например, соединений формул [A] или [B]). Обозначение "мезилат" является ИМЕН (измененным международным непатентованным наименованием), присвоенным ВОЗ. Например, мазитиниба мезилат или иматиниба мезилат означает метансульфокислую соль мазитиниба и иматиниба соответственно.

В одном из предпочтительных вариантов осуществления ингибитором тирозинкиназ формулы [B] для применения в способе согласно изобретению является мазитиниб или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, более предпочтительно мазитиниба мезилат.

Мазитиниба мезилат предпочтительно означает биодоступную перорально мезилатную соль мазитиниба CAS 1048007-93-7 (MsOH); $C_{28}H_{30}N_6OS \cdot CH_3SO_3H$; MW 594.76:



Химическим названием мазитиниба является 4-(4-метилпиперазин-1-илметил)-N-[4-метил-3-(4-пиридин-3-тиазол-2-иламино)фенил]бензамид (CAS 790299-79-5).

Мазитиниб описан в патентах US 7423505 и EP 1525200 B1. Подробная процедура синтеза мазитиниба мезилата описана в заявке WO 2008/098949.

Ингибиторы тирозинкиназ, предпочтительно формулы [A] или [B] или мазитиниба мезилат могут предпочтительно использоваться в качестве ингибитора киназной активности c-Kit, Lyn, Fyn, PDGFR и CSF1R дикого типа или любого их сочетания.

В соответствии с настоящим изобретением молекулы, способные ингибировать сигнальный путь c-Kit/SCF и, следовательно, выживание и/или активацию мастоцитов, или способные модулировать дегрануляцию мастоцитов и, следовательно, взаимовлияние мастоцитов и микроглиальных клеток, или способные ингибировать сигнальный путь CSF-1/CSF-1R и, следовательно, пролиферацию микроглиальных клеток или любое их сочетание, могут быть способны контролировать симптомы и прогрессирование БАС. В соответствии с настоящим изобретением эту функцию выполняет ингибитор тирозинкиназ, в особенности согласно данному выше определению, в частности мазитиниб посредством ингибирования тирозинкиназной активности c-Kit, Lyn, Fyn, PDGFR и CSF1R дикого типа при лечении неагрессивной или умеренно агрессивной формы БАС, в частности у пациентов с ростом показателя ALSFRS-R менее чем на 1,1 балла в месяц до начала лечения посредством, без ограничения, снижения общего бремени мастоцитов, ингибирования глобальной активности мастоцитов, ингибирования взаимовлияния мастоцитов и микроглиальных клеток и ингибирования пролиферации микроглиальных клеток, воздействуя тем самым на общий путь воспаления. Неожиданно и вне связи с какой-либо теорией, именно благодаря этому многостороннему механизму действия применение ингибитора тирозинкиназ согласно изобретению может вызывать реакцию у пациентов с неагрессивной или умеренно агрессивной формой БАС.

В одном из вариантов осуществления рост показателя ALSFRS-R у пациентов составляет менее 0,8 балла в месяц до начала лечения. В другом варианте осуществления рост показателя ALSFRS-R у пациентов составляет менее 1,1 балла в месяц и 0,8 балла или в месяц более (от $\geq 0,8$ до $< 1,1$ балла в месяц) до

начала лечения.

Настоящее изобретение относится к способу лечения неагрессивной или умеренно агрессивной формы БАС у пациента-человека, включающему введение нуждающемуся в этом пациенту-человеку ингибитора тирозинкиназы, или его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, в особенности мазитиниба, или его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата.

В соответствии с настоящим изобретением неагрессивная или умеренно агрессивная форма БАС у пациента-человека характеризуется ростом показателя ALSFRS-R менее чем на 1,1 балла в месяц до начала лечения. В соответствии с настоящим изобретением неагрессивная форма БАС у пациента-человека дополнительно характеризуется ростом показателя ALSFRS-R менее чем на 0,8 балла в месяц до начала лечения. В соответствии с настоящим изобретением умеренно агрессивная форма БАС у пациента-человека дополнительно характеризуется ростом показателя ALSFRS-R менее чем на 1,1 балла в месяц и на 0,8 балла или более в месяц (от $\geq 0,8$ до $< 1,1$ балла в месяц) до начала лечения.

Таким образом, настоящее изобретение относится к способу лечения пациентов, страдающих боковым амиотрофическим склерозом (БАС) с ростом показателя ALSFRS-R менее чем на 1,1 балла в месяц до начала лечения.

Изобретение также относится к ингибитору по меньшей мере одной тирозинкиназы, выбранной из c-Kit, Lyn, Fyn, PDGFR и CSF1R или любого их сочетания, предпочтительно мазитинибу, или его фармацевтически приемлемой соли, или сольвату для применения с целью лечения пациентов, страдающих боковым амиотрофическим склерозом (БАС) с ростом показателя ALSFRS-R менее чем на 1,1 балла в месяц до начала лечения.

Изобретение также относится к применению ингибитора, по меньшей мере одной тирозинкиназы, выбранной из c-Kit, Lyn, Fyn, PDGFR и CSF1R или любого их сочетания, предпочтительно мазитинибу, или его фармацевтически приемлемой соли, или сольвату с целью получения лекарственного средства для лечения пациентов, страдающих боковым амиотрофическим склерозом (БАС) с ростом показателя ALSFRS-R менее чем на 1,1 балла в месяц до начала лечения.

В одном из вариантов осуществления рост показателя ALSFRS-R у пациентов составляет менее 0,8 балла в месяц до начала лечения. В другом варианте осуществления рост показателя ALSFRS-R у пациентов составляет менее 1,1 балла в месяц и 0,8 или более балла в месяц (от $\geq 0,8$ до $< 1,1$ балла в месяц) до начала лечения.

В контексте настоящего изобретения термин "лечение" (и его различные грамматические формы) относится к предотвращению, излечению, обращению вспять, ослаблению, облегчению, сведению к минимуму, подавлению или остановке пагубных последствий болезненного состояния, прогрессирования заболевания, возбудителя болезни (например, бактерий или вирусов) или другого аномального состояния. Например, лечение может включать облегчение какого-либо симптома (т.е. необязательно всех симптомов) заболевания или ослабление прогрессирования заболевания.

Авторы изобретения неожиданно продемонстрировали, что мазитиниб обеспечивает терапевтическую выгоду для отдельной субпопуляции пациентов с БАС, у которых рост показателя ALSFRS-R до начала лечения служит независимым фактором прогноза эффективности лечения.

Было проведено рандомизированное плацебо-контролируемое исследование фазы 3 (AB10015) с целью сравнения эффективности и безопасности мазитиниба в сочетании с рилузолом и плацебо в сочетании с рилузолом при лечении пациентов, страдающих БАС (пример 1).

В результате ранее объявленного предварительного анализа данных данного исследования AB10015 авторы неожиданно продемонстрировали, что мазитиниб обеспечивает клиническое преимущество по сравнению с плацебо для одной из субпопуляций пациентов с БАС (пример 2). Эта субпопуляция, которая характеризуется ограниченным критерием отнесения к ней, состоит из пациентов с БАС, рост показателя ALSFRS-R у которых составляет менее 1,1 балла в месяц до начала лечения, и собирательно именуется субпопуляцией пациентов с неагрессивной или умеренно агрессивной формой БАС или "с нормально прогрессирующей формой БАС" из общей популяции пациентов, страдающих неагрессивной или умеренно агрессивной формой БАС согласно данному выше определению. Эти данные представляют собой новые знания, которые не могли быть спрогнозированы на основании известного уровня техники.

Мазитиниб продемонстрировал улучшение по сравнению с плацебо с точки зрения своей первичной конечной точки ($P=0,0032$, табл. 4) со статистически значимым замедлением скорости прогрессирования заболевания. Неожиданно показано, что этот положительный эффект лечения строго связан с субпопуляцией пациентов с неагрессивной или умеренно агрессивной формой БАС (нормально прогрессирующей формой БАС) ($P=0,0004$, табл. 5) при ограниченной или отсутствующей эффективности мазитиниба для пациентов с агрессивной формой БАС (более быстро прогрессирующей формой БАС согласно данному выше определению) по сравнению с плацебо ($P=0,4327$, табл. 6). В совокупности эти данные демонстрируют, что мазитиниб имеет клиническое преимущество для ограниченной популяции пациентов с неагрессивной или умеренно агрессивной формой БАС (нормально прогрессирующей формой БАС), которое неожиданно превосходит его эффективность в других когортах пациентов. Эти результаты подтверждают применение роста показателя ALSFRS-R до начала лечения (с порогом менее 1,1 балла

в месяц) в качестве независимого фактора прогноза эффективности лечения мазитинибом и отбора пациентов из общей популяции пациентов с БАС.

Таким образом, авторы изобретения неожиданно продемонстрировали реакцию на лечение мазитинибом у пациентов отдельной субпопуляции (с неагрессивной и умеренно агрессивной формой БАС согласно данному выше определению), которая отличается определенной степенью агрессивности заболевания, рассчитанной на основании скорости роста показателя ALSFRS-R менее чем на 1,1 балла в месяц со дня первого связанного с БАС симптома до момента рандомизации для участия в исследовании (отправной точки), который может обобщенно выражаться как рост показателя ALSFRS-R до начала лечения в баллах за единицу времени.

Было показано, что способ согласно настоящему изобретению оказывает значительное положительное влияние на пациентов с неагрессивной или умеренно агрессивной формой БАС (с нормально прогрессирующей формой БАС). В одном из вариантов осуществления выражение "нормально прогрессирующая форма" или "неагрессивная или умеренно агрессивная форма" фактически относится к клинической ситуации, в которой получавшие лечение пациенты, страдающие БАС, имеют историю прогрессирующего заболевания в пересчете на рост показателя ALSFRS-R менее 1,1 балла в месяц.

В одном из вариантов осуществления ингибитор тирозинкиназ согласно изобретению или его фармацевтически приемлемую соль или сольват вводят в сочетании по меньшей мере с одним действующим фармацевтическим ингредиентом. Действующий фармацевтический ингредиент предпочтительно оказывает действие при лечении БАС.

Примеры действующих фармацевтически ингредиентов включают без ограничения антиглутамат, в особенности рилузол (6-(трифторметокси)бензотиазол-2-амин); топирамат (2,3:4,5-бис-О-(1-метилэтилиден)бета-D-фруктопиранозы сульфат); габапентин (2-[1-(аминометил)циклогексил]уксусную кислоту); ламотриджин (6-(2,3-дихлорфенил)-1,2,4-триазин-3,5-диамин); талампанел ((8R)-7-ацетил-5-(4-аминофенил)-8,9-дигидро-8-метил-7H-1,3-диоксо[4,5-h][2,3]бензодиазепин); цефтриаксон ((6R,7R)-7-[[2Z)-2-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-метоксииминоацетил]амино]-3-[(2-метил-5,6-диоксо-1H-1,2,4-триазин-3-ил)сульфанилметил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновую кислоту); ингибитор глутамат карбоксипептидазы II.

В одном из вариантов осуществления ингибитор тирозинкиназ согласно изобретению или его фармацевтически приемлемую соль или сольват вводят в сочетании с антиглутаматом.

В одном из вариантов осуществления ингибитор тирозинкиназ согласно изобретению или его фармацевтически приемлемую соль или сольват вводят в сочетании с рилузолом.

В одном из вариантов осуществления ингибитором тирозинкиназ согласно изобретению, или его фармацевтически приемлемой солью, или сольватом является ингибитор по меньшей мере одной тирозинкиназы, выбранной из c-Kit, Lyn, Fyn, PDGFR и CSF1R или любого их сочетания, который вводят в сочетании с рилузолом.

В одном из вариантов осуществления ингибитор активности мастоцитов согласно изобретению вводят в сочетании с рилузолом. В одном из вариантов осуществления ингибитор активности микроглиальных клеток согласно изобретению вводят в сочетании с рилузолом.

Изобретение также относится к способу лечения неагрессивной или умеренно агрессивной формы БАС у субъекта, предпочтительно у пациента-человека, включающему введение мазитиниба, или его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата в сочетании с рилузолом нуждающимся в этом субъектам или пациентам.

В одном из вариантов осуществления способ согласно изобретению предназначен для лечения пациентов с ростом показателя ALSFRS-R менее чем на 0,8 балла в месяц до начала лечения. В другом варианте осуществления способ согласно изобретению предназначен для лечения пациентов с ростом показателя ALSFRS-R менее чем на 1,1 балла в месяц и 0,8 или более в месяц (от $\geq 0,8$ до $< 1,1$ балла в месяц) до начала лечения.

Рилузол может вводиться в дозе от 50 до 200 мг/сутки, например 50, 100 или 200 мг/сутки, предпочтительно 50 мг два раза в сутки.

В одном из вариантов осуществления ингибитор тирозинкиназ согласно изобретению или его фармацевтически приемлемую соль или сольват вводят в сочетании с топираматом.

В одном из вариантов осуществления ингибитор тирозинкиназ согласно изобретению или его фармацевтически приемлемую соль или сольват вводят в сочетании с габапентином.

В одном из вариантов осуществления ингибитор тирозинкиназ согласно изобретению или его фармацевтически приемлемую соль или сольват вводят в сочетании с ламотриджином.

В одном из вариантов осуществления ингибитор тирозинкиназ согласно изобретению или его фармацевтически приемлемую соль или сольват вводят в сочетании с талампанелем.

В одном из вариантов осуществления ингибитор тирозинкиназ согласно изобретению или его фармацевтически приемлемую соль, или сольват вводят в сочетании с цефтриаксоном.

В одном из вариантов осуществления ингибитор тирозинкиназ согласно изобретению или его фармацевтически приемлемую соль или сольват вводят в сочетании с ингибитором глутамат карбоксипептидазы II.

В одном из вариантов осуществления ингибитор тирозинкиназ согласно изобретению или его фармацевтически приемлемую соль или сольват вводят одновременно, отдельно или последовательно по меньшей мере с одним действующим фармацевтическим ингредиентом.

В одном из вариантов осуществления ингибитор тирозинкиназ согласно изобретению или его фармацевтически приемлемую соль или сольват вводят в сочетании с упомянутым по меньшей мере одним действующим фармацевтическим ингредиентом в комбинированном препарате для одновременного, раздельного или последовательного применения.

Что касается наилучшей схемы приема, ингибитор тирозинкиназ или его фармацевтически приемлемую соль или сольват для применения в способе согласно изобретению, в особенности мазитиниб или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, следует вводить в суточной дозе от около 1,0 до около 9,0 мг/кг/сутки (мг на килограмм массы тела в сутки). В одном из вариантов осуществления ингибитор тирозинкиназ согласно изобретению или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, предпочтительно мазитиниб или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, более предпочтительно мазитиниба мезилат вводят в суточной дозе от около 1,5 до около 7,5 мг/кг/сутки; например, около 1,5, около 3,0, около 4,5, около 6,0 или около 7,5 мг/кг/сутки, более предпочтительно около 3,0, около 4,5 или около 6,0 мг/кг/сутки (мг на кг веса тела в сутки).

Тем не менее, доза ингибитора тирозинкиназ или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, в особенности мазитиниба, или его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата может наращиваться на величину около 1,5 мг/кг/сутки у пациентов с низким уровнем реакции до максимальной величины около 7,5 мг/кг/сутки, более предпочтительно около 4,5 или около 6,0 мг/кг/сутки. Каждое наращивание дозы контролируется на токсичность и допускается при отсутствии токсичности.

В одном из вариантов осуществления наращивание дозы ингибитора тирозинкиназ, или его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата происходит в любой момент времени по истечении по меньшей мере 4 недель после введения начальной дозы и до истечения 26 недель после введения начальной дозы; например, на 4-й неделе, 8-й неделе, 12-й неделе, 16-й неделе, 20-й неделе или 24-й неделе. Каждое наращивание дозы контролируется на токсичность, включая без ограничения предыдущий 4-недельный период лечения постоянной исследуемой дозой без имевшего места предполагаемого тяжелого неблагоприятного события, приведшего к прерыванию лечения и продолжавшегося при наращивании дозы, независимо от его тяжести. При отсутствии вышеупомянутых событий, связанных с токсичностью, может происходить заданное наращивание дозы. В случае продолжающегося предполагаемого нетяжелого неблагоприятного события при наращивании дозы или прерывания лечения без снижения дозы при возобновлении лечения любое наращивание дозы откладывается до истечения еще одного 4-недельного периода лечения. Наращивание дозы не разрешено для пациентов, у которых доза была снижена по соображениям безопасности.

В одном из вариантов осуществления ингибитор тирозинкиназ или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, предпочтительно мазитиниб или его фармацевтически приемлемую соль или сольват первоначально вводят перорально, предпочтительно за два приема в сутки в дозе 3 мг/кг/сутки в течение 6 недель, далее 4,5 мг/кг/сутки в течение 6 недель, а затем 4,5 мг/кг/сутки. В другом варианте осуществления ингибитор тирозинкиназ или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, предпочтительно мазитиниб или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, первоначально вводят перорально, предпочтительно за два приема в сутки в дозе 3,0 мг/кг/сутки в течение 12 недель, а затем 4,5 мг/кг/сутки.

В другом примере мазитиниб или его фармацевтически приемлемую соль или сольват вводят в виде перорально, предпочтительно за два приема в сутки в дозе 3 мг/кг/сутки в течение 4 недель, затем 4,5 мг/кг/сутки в течение 4 недель, а затем 6 мг/кг/сутки, при этом каждое наращивание дозы контролируется на токсичность.

В одном из вариантов осуществления ингибитор тирозинкиназ или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, предпочтительно мазитиниб или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, более предпочтительно мазитиниба мезилат первоначально вводят в дозе 4,5 мг/кг/сутки по меньшей мере в течение 6 недель, далее 6,0 мг/кг/сутки в течение по меньшей мере 6 недель, а затем 6,0 мг/кг/сутки, при этом каждое наращивание дозы контролируется на токсичность.

Любая указанная в описании доза относится к количеству действующего ингредиента как такового, а не к его количеству в форме соли.

Учитывая, что доза мазитиниба в мг/кг/сутки, используемая в описанных схемах приема, относится к количеству действующего ингредиента, которым является мазитиниб, упомянутые схемы приема не будут изменяться в зависимости от разновидностей состава фармацевтически приемлемой соли, которой является мазитиниба мезилат.

В одном из частных вариантов осуществления мазитиниб или его фармацевтически приемлемая соль или сольват могут дополнительно вводиться различными способами, но предпочтительным является пероральное введение. В одном из вариантов осуществления ингибитор тирозинкиназ согласно изобретению или его фармацевтически приемлемую соль или сольват вводят перорально. В одном из вариантов осуществления ингибитор тирозинкиназ согласно изобретению или его фармацевтически прием-

лемую соль или сольват вводят за два приема в сутки. Так, в еще одном предпочтительном варианте осуществления применения или способа мазитиниб или его соли или сольваты вводят перорально, предпочтительно два раза в сутки в течение длительного периода, например более 6 месяцев, предпочтительно более 12 месяцев. Мазитиниб или его фармацевтически приемлемая соль или сольват может вводиться в виде таблеток по 100 и 200 мг.

В одном из вариантов осуществления ингибитор тирозинкиназ или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, предпочтительно мазитиниб или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, более предпочтительно мазитиниба мезилат содержится в фармацевтической композиции в количестве по меньшей мере 50 мг и менее 600 мг, предпочтительно по меньшей мере 100 мг и менее 400 мг.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции, содержащей ингибитор тирозинкиназ согласно изобретению или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

Настоящее изобретение также относится к лекарственному средству, содержащему ингибитор тирозинкиназ согласно изобретению или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

Настоящее изобретение также относится к набору, содержащему ингибитор тирозинкиназ согласно изобретению или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

В одном из вариантов осуществления фармацевтическая композиция, лекарственное средство или набор согласно изобретению содержит мазитиниб или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

В одном из вариантов осуществления фармацевтическая композиция, лекарственное средство или набор согласно изобретению содержит ингибитор тирозинкиназ согласно изобретению или его фармацевтически приемлемую соль или сольват в сочетании по меньшей мере с одним другим действующим фармацевтическим ингредиентом. В одном из вариантов осуществления фармацевтическая композиция, лекарственное средство или набор согласно изобретению содержит ингибитор тирозинкиназ согласно изобретению или его фармацевтически приемлемую соль или сольват в сочетании по меньшей мере с одним другим действующим фармацевтическим ингредиентом, предпочтительно антиглутаматом, в особенности, рилузолом; топираматом; габапентином; ламотриджином; талампанелом; цефтриаксоном; ингибитором глутамата карбоксипептидазы II, предпочтительно другим действующим фармацевтическим ингредиентом является рилузол.

В одном из вариантов осуществления фармацевтическая композиция, лекарственное средство или набор согласно изобретению содержит ингибитор тирозинкиназ согласно изобретению или его фармацевтически приемлемую соль или сольват в сочетании по меньшей мере с одним антиглутаматом и/или ингибитором карбоксипептидазы глутамата II. В одном из вариантов осуществления фармацевтическая композиция, лекарственное средство или набор согласно изобретению содержит ингибитор тирозинкиназ согласно изобретению или его фармацевтически приемлемую соль или сольват в сочетании по меньшей мере с одним другим действующим фармацевтическим ингредиентом, выбранным из группы, включающей рилузол, топирамат, габапентин, ламотриджин, талампанел и цефтриаксон.

В одном из вариантов осуществления фармацевтическая композиция, лекарственное средство или набор согласно изобретению содержит ингибитор тирозинкиназ согласно изобретению или его фармацевтически приемлемую соль или сольват в сочетании с рилузолом. В одном из предпочтительных вариантов осуществления лекарственное средство или набор согласно изобретению содержит мазитиниб или его фармацевтически приемлемую соль или сольват в сочетании с рилузолом.

Так в одном из конкретных вариантов осуществления фармацевтическая композиция или лекарственное средство согласно изобретению представляет собой пероральную композицию.

Как известно специалистам в данной области техники, могут использоваться различные формы эксципиентов, приспособленные к способу введения, и некоторые из них могут способствовать повышению эффективности активной молекулы, например, путем стимуляции профиля высвобождения, делая тем самым эту активную молекулу в целом более эффективной для желаемого лечения.

Таким образом, фармацевтические композиции, лекарственные средства или композиции для применения в способе согласно изобретению могут вводиться в различных формах, более точно, например, в инъекционной, распыляемой или проглатываемой форме, например внутримышечно, внутривенно, подкожно, внутрикожно, перорально, местно, ректально, вагинально, офтальмически, назально, чрескожно или парентерально. Предпочтительным способом является пероральное введение.

Настоящее изобретение в особенности относится к применению соединения согласно настоящему изобретению для изготовления фармацевтической композиции или лекарственного средства.

Такое лекарственное средство или фармацевтическая композиция могут иметь форму лекарственного средства или фармацевтической композиции, приспособленной для перорального введения, которая может быть составлена с использованием хорошо известных из техники фармацевтически приемлемых носителей в применимых дозах. Такие носители позволяют составлять фармацевтические композиции в форме таблеток, пилюль, драже, капсул, жидкостей, гелей, сиропов, суспензий, взвесей и т.п. для приема внутрь пациентом. Помимо действующих ингредиентов эти фармацевтические композиции могут содержать применимые фармацевтически приемлемые носители, включающие эксципиенты и вспомогательные вещества, которые облегчают переработку активных соединений в препараты, которые могут

применяться в фармацевтических целях. Дополнительную информацию о методах приготовления и введения можно найти в последнем издании справочника Remington под названием Pharmaceutical Sciences (издательство Maack Publishing Co., Истон, штат Пенсильвания, США).

Примеры

Настоящее изобретение дополнительно проиллюстрировано следующими примерами.

Пример 1. Исследование АВ10015.

План исследования.

Исследование АВ10015 является перспективным, многоцентровым, рандомизированным, двойным слепым, плацебо-контролируемым исследованием фазы 2/3 с параллельными группами с целью сравнения эффективности и безопасности мазитиниба в сочетании с рилузолом и плацебо в сочетании с рилузолом при лечении пациентов, страдающих боковым амиотрофическим склерозом (БАС).

Рандомизация.

Методом рандомизации распределили 381 пациента на 3 группы: группа 1 - 127 пациентов, получавших мазитиниб в дозе 4,5 мг/кг/сутки+рилузол; группа 2 - 127 пациентов, получавших мазитиниб в дозе 3 мг/кг/сутки+рилузол; группа 3 - 127 пациентов, получавших плацебо+рилузол.

Анализ подгрупп (субпопуляции пациентов с БАС).

Существует две различные субпопуляции пациентов с БАС: субпопуляция "с нормально прогрессирующей формой БАС" и субпопуляция "с быстро прогрессирующей формой БАС". Целевой для первичного анализа является субпопуляция пациентов "с нормально прогрессирующей формой БАС".

Субпопуляция пациентов "с нормально прогрессирующей формой БАС".

Пациентами "с нормально прогрессирующей формой БАС" являются те, у кого рост показателя ALSFRS-R до рандомизации составляет менее 1,1 балла в месяц. На долю этой субпопуляции приходится около 80% пациентов с БАС.

Популяция пациентов "с нормально прогрессирующей формой БАС+быстро прогрессирующей формой БАС".

В популяцию пациентов "с нормально прогрессирующей формой БАС+быстро прогрессирующей формой БАС" входят все пациенты, включая пациентов "с нормально прогрессирующей формой БАС" и пациентов "с быстро прогрессирующей формой БАС". Пациентами "с быстро прогрессирующей формой БАС" являются те, у кого рост показателя ALSFRS-R до рандомизации составляет 1,1 балла или более в месяц.

Основные критерии включения:

женщины или мужчины в возрасте от 18 до 75 лет с массой тела >50 кг и индексом массы тела от 18 и 35 кг/м²;

семейный или спорадический БАС;

пациенты с лабораторно подтвержденным, клинически вероятным или установленным диагнозом БАС согласно "Пересмотренным Эль-Эскориальским критериям" Всемирной федерации неврологии (Brooks BR. Journal of the Neurological Sciences 1994; 124 (Suppl): 96-107);

продолжительность заболевания с момента появления симптомов не более 36 месяцев при отборочном исследовании;

пациенты, получавшие стабильную дозу рилузола (100 мг/сутки) в течение по меньшей мере 30 дней до отборочного исследования;

пациенты с ФЖЕЛ (форсированной жизненной емкостью легких) 60% или более прогнозируемой нормальной величины для соответствующих пола, роста и возраста при отборочном исследовании;

пациенты с адекватной функцией органов при отборочном исследовании и в отправной точке.

Основные критерии исключения:

пациенты, перенесшие трахеотомию и/или гастростомию.

Лечение.

Отобранные для участия субъекты получали общую суточную дозу 4,5 или 3 мг/кг мазитиниба или соответствующего плацебо для приема во время еды, как указано далее в табл. 2 и 3. Утренняя доза таблеток принималась во время завтрака. В случае тошноты прием проходил во время обеда. Вечерняя доза таблетки принималась во время ужина.

Суточная доза 4,5 мг/кг исследуемого лечения вводилась в виде отдельных доз, как указано в табл. 2.

Таблица 2. Доза исследуемого лечения (мг) для введения в зависимости от веса пациента (4,5 мг/кг/сутки)

Вес пациента в кг		4,5 мг/кг/сутки		
		Суточная доза (мг)	Утро (мг)	Вечер (мг)
	≤55,5	200	100	100
> 55,5	≤77,7	300	100	200
> 77,7	≤99,9	400	200	200
> 99,9		500	200	200+100

Суточная доза 3 мг/кг исследуемого лечения вводилась в виде отдельных доз, как указано в табл. 3.

Таблица 3. Доза исследуемого лечения (мг) для введения в зависимости от веса пациента (3 мг/кг/сутки)

Вес пациента в кг		3 мг/кг/сутки		
		Суточная доза (мг)	Утро (мг)	Вечер (мг)
	≤49,9	Невозможно		
> 49,9	≤83,3	200	100	100
> 83,3		300	100	200

Наборы данных для анализа.

Выборка пациентов с назначенным лечением (ITT) - в популяцию пациентов ITT входят все рандомизированные пациенты, независимо от того, получали ли они исследуемое лечение, по меньшей мере с одной оценкой эффективности после отправной точки.

Модифицированная выборка пациентов с назначенным лечением (mITT) - популяция пациентов mITT включает всех пациентов популяции ITT с вероятным или установленным боковым амиотрофическим склерозом, которые принимали по меньшей мере одну дозу исследуемого лечения (мазитиниба или плацебо).

Выборка пациентов, завершивших исследование по протоколу (PP) - популяция пациентов PP состоит из всех пациентов популяции mITT без какого-либо серьезного отклонения от протокола. Она является выборкой пациентов, которые участвовали в исследовании согласно протоколу. Пациенты, досрочно прекратившие участие в исследовании, включаются в популяцию PP при отсутствии отклонения от протокола. До блокировки доступа к базе данных Комитет по обзору данных полностью устанавливает и подтверждает документами точные причины исключения пациентов из популяции PP.

Выборка пациентов для анализа безопасности (SAF) - популяция пациентов SAF состоит из всех отобранных для участия пациентов, которые принимали по меньшей мере одну дозу исследуемого лечения (мазитиниба или плацебо).

Статистические методы.

Первичная конечная точка.

Изменение от отправной точки до 48-й недели согласно переработанной Шкале нарушений функций при боковом амиотрофическом склерозе (ALSFRS-R).

Вторичные конечные точки.

Вторичный анализ включает следующие конечные точки:

выживание без прогрессирования (PFS), определяемое как ухудшение ALSFRS-R более чем на 9 баллов или смерть;

комбинированная оценка функции и выживания (CAFS);

выживание, определяемое как время от рандомизации до даты документированной смерти или первой трахеотомии;

время до первой трахеотомии, определяемое как время от рандомизации до первой трахеотомии;

изменение форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) от отправной точки до каждой временной точки (4-й, 8-й, 12-й, 24-й, 36-й, 48-й недель);

изменение показателя ALSFRS-R от отправной точки до каждой временной точки (4-й, 8-й, 12-й, 24-й и 36-й недель);

коэффициент выживания, определяемый как доля выживших пациентов без трахеотомии в каждый момент времени (12-я, 24-я, 36-я и 48-я недели).

Промежуточный анализ.

Для данного исследования был запланирован один промежуточный анализ около 50% рандомизи-

рованных пациентов.

Промежуточный анализ проводился без демаскирования. Проведение анализа было поручено независимой контрактной исследовательской организации (КИО). Результаты были переданы непосредственно членам Независимого комитета по мониторингу данных (НКМД).

НКМД пришел к выводу о том, что исследование АВ10015 выполнило свою основную задачу, исходя из предварительно запланированного промежуточного анализа. Была сформирована группа из трех человек, не имевших доступа к спискам рандомизированных пациентов и не зависящих от проведения исследования, для сбора новейших данных.

Пример 2.

Клинические данные показывают, что мазитиниб оказывает терапевтическое воздействие на отдельную субпопуляцию пациентов с БАС. Эти пациенты страдают неагрессивной или умеренно агрессивной формой БАС ("нормально прогрессирующей формой БАС"), которая характеризуется ростом показателя ALSFRS-R на 1,1 балла в месяц до начала лечения.

Промежуточный анализ исследования АВ10015.

Методы.

Протокол исследования и план статистического анализа предусматривали использование для анализа двух подгрупп пациентов: "с нормально прогрессирующей формой БАС" (пациентов с ростом показателя ALSFRS-R менее 1,1 балла в месяц до рандомизации, также называемых пациентами с неагрессивной или умеренно агрессивной формой БАС) и "с быстро прогрессирующей формой БАС" (пациентов с ростом показателя ALSFRS-R 1,1 балла или более в месяц до рандомизации, также называемых пациентами с агрессивной формой БАС).

Согласно протоколу АВ10015 исследования промежуточный анализ планировалось выполнить после того, как для анализа стало доступно около 50% информации. Во время промежуточного анализа 192 (50%) из запланированных 381 пациентов, которые были рандомизированы до 12 февраля 2015 года, могли достигнуть 48-й недели исследования. Эта промежуточная популяция ИТТ состояла из 65, 64 и 63 пациентов, отнесенных методом рандомизации к группам, получавшим плацебо, 4,5 мг/кг/сутки мазитиниба и 3,0 мг/кг/сутки мазитиниба соответственно. Из 192 пациентов 161 (85%) пациент имел "нормально прогрессирующую форму БАС", включая 54, 53 и 54 пациента, отнесенных методом рандомизации к группам, получавшим плацебо, 4,5 мг/кг/сутки мазитиниба и 3,0 мг/кг/сутки мазитиниба соответственно. Соотношение рандомизации в зависимости от дозы (3 мг/кг/сутки и 4,5 мг/кг/сутки) составляло 1:1 (50%); следовательно, было получено необходимое для промежуточного анализа число пациентов относительно общего числа пациентов, статуса субпопуляции и лечебной дозы.

Первичная конечная точка промежуточного анализа основана на изменении показателя ALSFRS-R от отправной точки до 48-й недели. Для первичного анализа использовали субпопуляцию пациентов mITT "с нормально прогрессирующей формой БАС" (т.е. неагрессивной или умеренно агрессивной формой БАС). Этот анализ проводился на пациентах методом рандомизации отнесенных к группе, получавшей начальную дозу мазитиниба 4,5 мг/кг/сутки (группа 1, n=52), и группе, получавшей плацебо (группа 3, n=46) при уровне значимости 3,11%. Отсутствующие показатели ALSFRS-R при обследовании во время исследования заменялись модифицированным методом переноса данных последнего обследования пациента на последующие точки (mLOCF).

Абсолютное изменение показателя ALSFRS-R от отправной точки до 48-й недели оценивалось с использованием модели ковариационного анализа (ANCOVA) с поправкой на следующие факторы: лечение (мазитиниб или плацебо) и критерии стратификации: субпопуляция пациентов с БАС, рост показателя ALSFRS-R (точка/месяц) со дня первого симптома до отправной точки, показатель ALSFRS-R в отправной точке, дебют (бульбарный и остальные), возраст в отправной точке; и географический регион.

Был рассчитан двухсторонний (1-альфа) доверительный интервал среднего различия между группами от отправной точки до 48-й недели. При первичном анализе использовался критерий повторной рандомизации. Критерий повторной рандомизации, также называемый критерием рандомизации или критерием перестановок, является одним из критериев статистической значимости, согласно которому определяют распределение статистики критерия согласно нулевой гипотезе путем расчета всех возможных величин статистики критерия при перестановках меток в наблюдаемых точках данных. Производился расчет доли повторов, для которых величина p фактора лечения является, по меньшей мере, такой же малой, как и величина p фактора лечения согласно исходным данным. В этом соотношении наблюдаемая p величина фактора лечения также учитывается как один повтор в числителе и знаменателе. Это соотношение представляет величину p критерия рандомизации. Гипотеза отсутствия различий при лечении отклонялась при уровне значимости 3,11%, если величина p критерия рандомизации составляла 3,11% или менее.

С целью контроля общей групповой вероятности ошибки первого рода на уровне исследования анализ эффективности проводился поэтапно (методом фиксированных последовательностей). Метод фиксированных последовательностей гарантирует, что заявленная и получавшая выбранную дозировку популяция будет удовлетворять требованиям при контроле общей групповой вероятности ошибки на уровне 0,0311 для первичного анализа. В последовательности 1 использовалась рандомизированная

группа пациентов "с нормально прогрессирующей формой БАС", получавших дозу 4,5 мг/кг/сутки. Первичным анализом являлось абсолютное изменение показателя ALSFRS-R (рассчитанное методом "среднеквадратичного среднего") от отправной точки до 48-й недели. Анализ считался убедительным при уровне значимости 0,0311.

Результаты.

Между демографическими данными и исходными характеристиками пациентов из различных лечебных групп и субпопуляций в целом имелось хорошее согласование. С целью анализа эффекта лечения мазитинибом в зависимости от роста показателя ALSFRS-R у пациентов из отдельных подгрупп с неагрессивной или умеренно агрессивной формой БАС (т.е. с нормально прогрессирующей формой БАС) и у пациентов с агрессивной формой БАС (т.е. быстро прогрессирующей формой БАС) было проведено сравнение следующих когорт.

i) Изменение показателя ALSFRS-R (первичная конечная точка) от отправной точки до 48-й недели в рандомизированной когорте пациентов с нормальным прогрессированием БАС, получавших дозу 4,5 мг/кг/сутки, в зависимости от лечебной группы (мазитиниб в сравнении с плацебо). Это соответствует первичной конечной точке промежуточного анализа, т.е. последовательности 1 ступенчатым методом фиксированных последовательностей.

Для оценки первой последовательности первичной конечной точки промежуточного анализа использовалось в общей сложности 98 пациентов, т.е. пациентов из подгруппы "с нормально прогрессирующей формой БАС" с доступными для оценки исходными данными и данными после 48-й недели, методом рандомизации отнесенных к группе лечения мазитинибом в дозе 4,5 мг/кг/сутки (n=46) или к группе плацебо (n=52). Средняя длительность лечения мазитинибом (в дозе 4,5 мг/кг/сутки) или плацебо в этой когорте составляла 9,5±2,8 месяца (в интервале от 1,7 до 11,5 месяца) и 9,3±3,2 месяца (0,2-13,3 месяца) соответственно.

Мазитиниб продемонстрировал значительное улучшение по сравнению с плацебо в своей первичной конечной точке при среднем снижении показателя ALSFRS-R на 14,51 балла у пациентов, получавших плацебо, по сравнению со снижением на 9,02 балла у пациентов, получавших мазитиниб, P=0,0032 (табл. 4). Таким образом, мазитиниб, вводимый в дозе 4,5 мг/кг/сутки, вызывал статистически значимое замедление прогрессирования заболевания, измеряемое показателем ALSFRS-R, в субпопуляции пациентов с нормально прогрессирующей формой БАС.

Таблица 4. Первичный анализ субпопуляции пациентов "с нормально прогрессирующей формой БАС" (ростом показателя ALSFRS-R <1,1 балла в месяц) путем сравнения группы, получавшей 4,5 мг/кг/сутки мазитиниба, и группы, получавшей плацебо (промежуточный анализ AB10015)

Подгруппа с нормально прогрессирующей формой БАС	N [†]	Δ ALSFRS-R	Дельта [CI] [‡]	Величина P [*]
Плацебо	46	-14,51	5,49	0,0032
Мазитиниб (4,5)	52	-9,02	[1,31;9,66]	

[†]Пациенты, оцениваемые с целью первичного анализа эффективности

^{*}Величина P основана на повторной рандомизации. Значимость промежуточного анализа установлена на уровне <0,031. Δ ALSFRS-R = (среднеквадратичное среднее) изменение от отправной точки до 48-й недели в баллах ALSFRS-R. Мазитиниб (4,5) = рандомизированная группа 1, получавшая мазитиниб в дозе 4,5 мг/кг/сутки плюс рилузол

[‡]Дельта = абсолютная разность (мазитиниб - плацебо) между лечебными группами. [CI] = (1-альфа) доверительный интервал. Популяция mITT.

ii) Изменение показателя ALSFRS-R от отправной точки до 48-й недели в рандомизированной когорте пациентов, получавших дозу 4,5 мг/кг/сутки, на основании непосредственного сравнением эффекта лечения в субпопуляциях получавших мазитиниб пациентов "с нормально прогрессирующей формой БАС" и получавших мазитиниб пациентов "с быстро прогрессирующей формой БАС".

Лечение мазитинибом пациентов с нормально прогрессирующей формой БАС (неагрессивной или умеренно агрессивной формой БАС) обеспечивало статистически значимое улучшение по сравнению с пациентами с быстро прогрессирующей (агрессивной) формой БАС в пересчете на показатель ALSFRS-R при среднем снижении показателя ALSFRS-R на 5,57 балла по сравнению со снижением на 17,9 балла соответственно, P=0,0004 (табл. 5). Таким образом, мазитиниб, вводимый в дозе 4,5 мг/кг/сутки, вызывал неожиданно сильное замедление прогрессирования заболевания, измеряемое показателем ALSFRS-R, в субпопуляции пациентов "с нормально прогрессирующей формой БАС" по сравнению с субпопуляцией пациентов "с быстро прогрессирующей формой БАС".

Эти данные неожиданно показывают, что положительный эффект лечения мазитинибом в сравнении с плацебо, продемонстрированный при первичном анализе, строго обусловлен субпопуляцией пациентов "с нормально прогрессирующей формой БАС". Следовательно, мазитиниб обладает высокой эф-

фективностью в этой субпопуляции пациентов с неагрессивной или умеренно агрессивной формой БАС (с нормально прогрессирующей формой БАС) и менее эффективен или имеет ограниченную эффективность у пациентов с агрессивной формой БАС (быстро прогрессирующей формой БАС).

Таблица 5. Анализ пациентов, получавших мазитиниб (4,5 мг/кг/сутки) путем сравнения субпопуляции пациентов "с нормально прогрессирующей формой БАС" (ростом показателя ALSFRS-R <1,1 балла/месяц) и пациентов "с быстро прогрессирующей формой БАС" (ростом показателя ALSFRS-R >1,1 балла/месяц) (промежуточный анализ AB10015)

Эффект лечения мазитинибом	N [†]	Δ ALSFRS-R	Дельта [CI] [‡]	Величина P
Пациенты с нормально прогрессирующей формой БАС	52	-5,57	-12,33	0,0004
Пациенты с быстро прогрессирующей формой БАС	10	-17,90	[-19,52;-5,14]	

[†]Пациенты, оцениваемые с целью первичного анализа эффективности

Значимость промежуточного анализа установлена на уровне <0,031. Δ ALSFRS-R = (среднеквадратичное среднее) изменение от отправной точки до 48-й недели в баллах ALSFRS-R.

[‡]Дельта = абсолютная разность (нормально прогрессирующая форма БАС - быстро прогрессирующая форма БАС) между лечебными группами. [CI] = (1-альфа) доверительный интервал. Популяция mITT

iii) Изменение показателя ALSFRS-R от отправной точки до 48-й недели в рандомизированной когорте пациентов с быстро прогрессирующей формой БАС, получавших дозу 4,5 мг/кг/сутки, в зависимости от лечебной группы (мазитиниб в сравнении с плацебо).

Наблюдение, согласно которому мазитиниб имеет ограниченную эффективность у пациентов с агрессивной формой БАС (смотри табл. 5 выше), подтверждается анализом изменения показателя ALSFRS-R от отправной точки до 48-й недели в рандомизированной когорте пациентов с быстро прогрессирующей формой БАС, получавших дозу 4,5 мг/кг/сутки, в зависимости от лечебной группы (мазитиниб в сравнении с плацебо).

В субпопуляции пациентов "с быстро прогрессирующей формой БАС" не наблюдалось значимого различия между лечебными группами. Действительно, в этой субпопуляции пациентов отсутствовала тенденция замедления прогрессирования заболевания (у пациентов, получавших мазитиниб, наблюдалось большее среднее снижение показателя ALSFRS-R, чем у пациентов, получавших плацебо) (табл. 6). Это наблюдение подтверждает неожиданный результат, согласно которому мазитиниб эффективен только у пациентов с неагрессивной или умеренно агрессивной формой БАС (с нормально прогрессирующей формой БАС), соответствуя гипотезе о том, что за разнородность выживания в общей популяции пациентов БАС частично ответственны различные механизмы прогрессирования заболевания.

Таблица 6. Анализ субпопуляции пациентов "с быстро прогрессирующей формой БАС" (ростом показателя ALSFRS-R > 1,1 балла/месяц) путем сравнения группы, получавшей 4,5 мг/кг/сутки мазитиниба, и группы, получавшей плацебо (промежуточный анализ AB 10015)

Подгруппа с быстро прогрессирующей формой БАС	N [†]	Δ ALSFRS-R	Дельта [CI] [‡]	Величина P
Плацебо	11	-16,31	-4,46	0,4327
Мазитиниб (4,5)	10	-20,77	[-17,63;8,71]	

[†]Пациенты, оцениваемые с целью первичного анализа эффективности

Значимость промежуточного анализа установлена на уровне <0,031. Δ ALSFRS-R = (среднеквадратичное среднее) изменение от отправной точки до 48-й недели в баллах ALSFRS-R. Мазитиниб (4,5) = рандомизированная Группа 1, получавшая мазитиниб в дозе 4,5 мг/кг/сутки плюс рилузол

[‡]Дельта = абсолютная разность (мазитиниб - плацебо) между лечебными группами. [CI] = (1-альфа) доверительный интервал. Популяция mITT

В совокупности эти данные показывают, что мазитиниб обеспечивает клиническое преимущество в ограниченной популяции пациентов с неагрессивной или умеренно агрессивной формой БАС (т.е. пациентов с ростом показателя ALSFRS-R менее чем на 1,1 балла в месяц до рандомизации), которое неожиданно превосходит его эффективность в другой когорте пациентов, страдающих агрессивной формой БАС (т.е. пациентов с ростом показателя ALSFRS-R >1,1 балла в месяц до рандомизации). Эти результаты подтверждают применение роста показателя ALSFRS-R с порогом менее 1,1 балла в месяц до начала лечения в качестве независимого фактора прогноза эффективности лечения мазитинибом и отбора паци-

ентов из общей популяции пациентов с БАС.

Пример 3.

Был осуществлен окончательный анализ исследования АВ10015 после того, как стало доступно 100% информации. Клинические данные этого окончательного анализа подтвердили результаты промежуточного анализа АВ10015, продемонстрировав, что мазитиниб имеет терапевтическое преимущество для отдельной субпопуляции пациентов с БАС. Эти пациенты с нормально прогрессирующей формой БАС характеризуются ростом показателя ALSFRS-R менее чем на 1,1 балла в месяц до начала лечения и включают пациентов с неагрессивной и умеренно агрессивной формой БАС согласно данному выше определению.

Окончательный анализ исследования АВ10015.

Регистрация данных была прекращена 16 марта 2017 года. Данные, представленные в этом примере, частично взяты из предварительного анализа и как таковые представляют собой достаточно хорошее приближение к окончательному проверенному набору данных.

Для определения эффекта применения мазитиниба в зависимости от роста показателя ALSFRS-R в отдельных субпопуляциях общей популяции пациентов с БАС были осуществлены следующие анализы.

i) Изменение показателя ALSFRS-R (первичная конечная точка) от отправной точки до 48-й недели в когорте рандомизированных пациентов, получавших дозу 4,5 мг/кг/сутки, в зависимости от лечебной группы (мазитиниб в сравнении с плацебо). Это соответствует первичной конечной точке окончательного анализа.

Мазитиниб, вводимый в дозе 4,5 мг/кг/сутки, вызывал статистически значимое замедление прогрессирования заболевания, измеряемое показателем ALSFRS-R, в субпопуляции пациентов с нормально прогрессирующей формой БАС (<1,1 балла в месяц). Мазитиниб продемонстрировал значительное улучшение по сравнению с плацебо в своей первичной конечной точке (P=0,0142) при среднем снижении показателя ALSFRS-R на -8,7 балла против -12,1 балла у пациентов, получавших мазитиниб и плацебо соответственно (т.е. с разницей в 3,4 балла) (табл. 7).

Таблица 7. Первичный анализ субпопуляции пациентов "с нормально прогрессирующей формой БАС" (ростом показателя ALSFRS-R менее чем на 1,1 балла в месяц) путем сравнения группы, получавшей 4,5 мг/кг/сутки мазитиниба, и группы, получавшей плацебо (окончательный анализ АВ10015)

Подгруппа с нормально прогрессирующей формой БАС (<1,1 балла в месяц)				
	N [†]	Δ ALSFRS-R	Delta [CI] [‡]	Величина P
Плацебо	102	-12,1005	3,396	0,0142
Мазитиниб (4,5)	99	-8,7045	[0,69; 6,102]	

[†]Пациенты, оцениваемые с целью первичного анализа эффективности

Значимость окончательного анализа установлена на уровне <0,05. Δ ALSFRS-R = (средне-квадратичное среднее) изменение от отправной точки до 48-й недели в баллах ALSFRS-R. Мазитиниб (4,5) = рандомизированная Группа 1, получавшая мазитиниб в дозе 4,5 мг/кг/сутки плюс рилузол.

[‡]Дельта = абсолютная разность (мазитиниб - плацебо) между лечебными группами. [CI] = (1-альфа) доверительный интервал. Популяция mITT

Мазитиниб замедлял снижение показателя ALSFRS-R на 3,4 балла (-8,3 балла против -11,7 балла для мазитиниба и плацебо соответственно) в подгруппе пациентов с неагрессивной формой БАС (<0,8 балла в месяц) (табл. 8).

Таблица 8. Первичный анализ подгруппы пациентов "с неагрессивной формой БАС" (ростом показателя ALSFRS-R менее чем на 0,8 балла в месяц) путем сравнения группы, получавшей 4,5 мг/кг/сутки мазитиниба, и группы, получавшей плацебо (окончательный анализ АВ10015)

Подгруппа с неагрессивной формой БАС (<0,8 балла/месяц)				
	N [†]	Δ ALSFRS-R	Delta [CI] [‡]	Величина P
Плацебо	90	-11,7479	3,4927	0,0156
Мазитиниб (4,5)	85	-8,2552	[0,6689;6,3165]	

[†]Пациенты, оцениваемые с целью анализа эффективности

Значимость окончательного анализа установлена на уровне $<0,05$. Δ ALSFRS-R = (среднеквадратичное среднее) изменение от отправной точки до 48-й недели в баллах ALSFRS-R. Мазитиниб (4,5) = рандомизированная Группа 1, получавшая мазитиниб в дозе 4,5 мг/кг/сутки плюс рилузол.

‡Дельта = абсолютная разность (мазитиниб - плацебо) между лечебными группами. [CI] = (1-альфа) доверительный интервал. Популяция mITT

Мазитиниб замедлял снижение показателя ALSFRS-R на 2,2 балла (-11 баллов против -13,2 балла для мазитиниба и плацебо соответственно) в подгруппе пациентов "с умеренно агрессивной формой БАС" (от $\geq 0,8$ до $<1,1$ балла в месяц) (табл. 9). Отмечается, что когорта пациентов с умеренно агрессивной формой БАС (ростом показателя ALSFRS-R от $\geq 0,8$ до $<1,1$ балла в месяц) является меньшей, чем когорта пациентов с неагрессивной формой БАС (ростом показателя ALSFRS-R $<0,8$ балла в месяц).

Таблица 9. Первичный анализ подгруппы пациентов "с умеренно агрессивной формой БАС"

(ростом показателя ALSFRS-R от $\geq 0,8$ до $<1,1$ балла в месяц) путем сравнения группы, получавшей 4,5 мг/кг/сутки мазитиниба, и группы, получавшей плацебо

Подгруппа с умеренно агрессивной формой БАС (от $\geq 0,8$ до $<1,1$ балла в месяц)		N [†]	Δ ALSFRS-R	Дельта [CI] [‡]	Величина P
Плацебо		12	-13.2317	2.2286	0.6704
Мазитиниб (4,5)		14	-11.0031	[-8.5934;13.0505]	

†Пациенты, оцениваемые с целью анализа эффективности

Значимость окончательного анализа установлена на уровне $<0,05$. Δ ALSFRS-R = (среднеквадратичное среднее) изменение от отправной точки до 48-й недели в баллах ALSFRS-R. Мазитиниб (4,5) = рандомизированная Группа 1, получавшая мазитиниб в дозе 4,5 мг/кг/сутки плюс рилузол

‡Дельта = абсолютная разность (мазитиниб - плацебо) между лечебными группами. [CI] = (1-альфа) доверительный интервал. Популяция mITT

В субпопуляции пациентов "с быстро прогрессирующей формой БАС" ($>1,1$ балла в месяц) не наблюдалось значимого различия между лечебными группами, что подтверждает ограниченную эффективность мазитиниба (в дозе 4,5 мг/кг/сутки) у пациентов с быстро прогрессирующей формой БАС и его неприменимость для общей популяции пациентов с БАС (смотри табл. 10). Действительно, в этой субпопуляции пациентов отсутствовала тенденция замедления прогрессирования заболевания. Это наблюдение подтверждает неожиданный результат, согласно которому мазитиниб эффективен только у пациентов с нормально прогрессирующей формой БАС (включая субпопуляции пациентов с неагрессивной формой БАС и умеренно агрессивной формой БАС согласно данному выше определению).

Таблица 10. Первичный анализ субпопуляции пациентов "с быстро прогрессирующей формой БАС" (ростом показателя ALSFRS-R $>1,1$ балла в месяц) путем сравнения группы, получавшей 4,5 мг/кг/сутки мазитиниба, и группы, получавшей плацебо (окончательный анализ AB10015)

Подгруппа с быстро прогрессирующей формой БАС ($\geq 1,1$ балла/месяц)		N [†]	Δ ALSFRS-R	Дельта [CI] [‡]	Величина P
Плацебо		17	-14,1783	-3,7485	0,4069
Мазитиниб (4,5)		21	-17,9268	[-12,8419;5,345]	

†Пациенты, оцениваемые с целью первичного анализа эффективности

Значимость окончательного анализа установлена на уровне $<0,05$. Δ ALSFRS-R = (среднеквадратичное среднее) изменение от отправной точки до 48-й недели в баллах ALSFRS-R. Мазитиниб (4,5) = рандомизированная Группа 1, получавшая мазитиниб в дозе 4,5 мг/кг/сутки плюс рилузол

‡Дельта = абсолютная разность (мазитиниб - плацебо) между лечебными группами. [CI] = (1-альфа) доверительный интервал. Популяция mITT

Важно отметить, что не было обнаружено значимого различия ($P = 0,11$) между лечебными группами в общей исследуемой популяции (т.е. когорте, в которую входят пациенты с нормально прогрессирующей формой БАС и пациенты с быстро прогрессирующей формой БАС независимо от роста показателя ALSFRS-R до начала лечения) (табл. 11). Соответственно любой план исследования, основанный на лечении общей популяции БАС, привел бы к неспособности продемонстрировать эффект лечения. Это

наблюдение подтверждает неожиданный результат, согласно которому мазитиниб эффективен только в ограниченной субпопуляции пациентов с БАС и что выявление восприимчивых пациентов представляет собой новые знания, которые не могли быть спрогнозированы на основании известного уровня техники.

Таблица 11. Первичный анализ путем сравнения группы, получавшей 4,5 мг/кг/сутки мазитиниба, и группы, получавшей плацебо, из общей исследуемой популяции пациентов "с нормально прогрессирующей формой БАС и быстро прогрессирующей формой БАС" (независимо от роста показателя ALSFRS-R) (окончательный анализ AB10015)

Общая исследуемая популяция	N [†]	Δ ALSFRS-R	Дельта [CI] [‡]	Величина P
Плацебо	119	-12,8216	2,1197	0,1122
Мазитиниб (4,5)	120	-10,7019	[-0,4994;4,7388]	

[†]Пациенты, оцениваемые с целью первичного анализа эффективности

Значимость окончательного анализа установлена на уровне <0,05. Δ ALSFRS-R = (средне-квадратичное среднее) изменение от отправной точки до 48-й недели в баллах ALSFRS-R. Мазитиниб (4,5) = рандомизированная Группа 1, получавшая мазитиниб в дозе 4,5 мг/кг/сутки плюс рилузол

[‡]Дельта = абсолютная разность (мазитиниб - плацебо) между лечебными группами. [CI] = (1-альфа) доверительный интервал. Популяция mITT

i) Изменение показателя ALSFRS-R от отправной точки до 48-й недели в группе рандомизированных пациентов, получавших дозу 4,5 мг/кг/сутки, на основании непосредственного сравнения эффекта лечения мазитинибом в субпопуляциях пациентов с БАС.

Лечение мазитинибом пациентов с нормально прогрессирующей формой БАС продемонстрировало статистически значимый эффект у пациентов с быстро прогрессирующей (агрессивной) формой БАС в пересчете на показатель ALSFRS-R (P <0,001) при среднем снижении показателя ALSFRS-R на 8,4 балла и на 19,6 балла у пациентов с нормально прогрессирующей формой БАС и пациентов с быстро прогрессирующей формой БАС соответственно (т.е. с разницей в 11,2 балла) (табл. 12). Таким образом, мазитиниб, вводимый в дозе 4,5 мг/кг/сутки, вызывал неожиданно сильное замедление прогрессирования заболевания, измеряемое показателем ALSFRS-R, в субпопуляции пациентов с нормально прогрессирующей формой БАС по сравнению с субпопуляцией пациентов с быстро прогрессирующей формой БАС. Следовательно, мазитиниб обладает высокой эффективностью в субпопуляции пациентов с нормально прогрессирующей формой БАС (включающей субпопуляции пациентов с неагрессивной формой БАС и умеренно агрессивной формой БАС согласно данному выше определению) и неэффективен или имеет ограниченную эффективность у пациентов с быстрым прогрессирующей формой БАС.

Таблица 12. Анализ пациентов, получавших мазитиниб (4,5 мг/кг/сутки), путем сравнения субпопуляции пациентов с нормально прогрессирующей формой БАС и с быстро прогрессирующей формой БАС

Эффект лечения мазитинибом	N [†]	Δ ALSFRS-R	Дельта [CI] [‡]	Величина P
Пациенты с нормально прогрессирующей формой БАС (<1,1 балла/месяц)	99	-8,3939	-11,1916	<0,0001
Пациенты с быстро прогрессирующей формой БАС (≥1,1 балла/месяц)	21	-19,5855	[-16,0776;-6,3056]	

[†]Пациенты, оцениваемые с целью первичного анализа эффективности

Значимость окончательного анализа установлена на уровне <0,05. Δ ALSFRS-R = (среднеквадратичное среднее) изменение от отправной точки до 48-й недели в баллах ALSFRS-R

[‡]Дельта = абсолютная разность (нормально прогрессирующая форма БАС - быстро прогрессирующая форма БАС) между лечебными группами. [CI] = (1-альфа) доверительный интервал. Популяция mITT

Сходные статистически значимые результаты получены при сравнении пациентов с неагрессивной формой БАС (<0,8 балла в месяц) и пациентов с агрессивной формой БАС (≥1,1 балла в месяц) (см. табл. 13) и пациентов с неагрессивной формой БАС (<0,8 балла в месяц) и пациентов с умеренно агрессивной и агрессивной формой БАС (≥0,8 балла в месяц) (см. табл. 14).

Таблица 13. Анализ пациентов, получавших мазитиниб (4,5 мг/кг/сутки), путем сравнения субпопуляций пациентов с неагрессивной формой БАС и пациентов с быстро прогрессирующей (агрессивной) формой БАС (окончательный анализ АВ10015)

Эффект лечения мазитинибом	N [†]	Δ ALSFRS-R	Дельта [CI] [‡]	Величина P
Пациенты с неагрессивной				
формой БАС (<0,8 балла/месяц)	85	-7,4509	-10,8411	
Пациенты с быстро				<0,0001
прогрессирующей формой БАС (≥1,1 балла/месяц)	21	-18,2920	[-15,739;-5,9432]	

[†]Пациенты, оцениваемые с целью первичного анализа эффективности

Значимость окончательного анализа установлена на уровне <0,05. Δ ALSFRS-R = (среднеквадратичное среднее) изменение от отправной точки до 48-й недели в баллах ALSFRS-R

[‡]Дельта = абсолютная разность (нормально прогрессирующая форма БАС - быстро прогрессирующая форма БАС) между лечебными группами. [CI] = (1-альфа) доверительный интервал. Популяция mITT

Таблица 14. Анализ пациентов, получавших мазитиниб (4,5 мг/кг/сутки), путем сравнения субпопуляции пациентов с неагрессивной формой БАС и пациентов с умеренно агрессивной и агрессивной формой БАС (окончательный анализ АВ10015)

Эффект лечения мазитинибом	N [†]	Δ ALSFRS-R	Дельта [CI] [‡]	Величина P
Пациенты с неагрессивной				
формой БАС (<0,8 балла/месяц)	85	-7,8085	-8,0995	
Пациенты с умеренно				0,0003
агрессивной и агрессивной формой БАС (≥0,8 балла/месяц)	35	-15,9080	[-12,3719;-3,8271]	

[†]Пациенты, оцениваемые с целью первичного анализа эффективности

Значимость окончательного анализа установлена на уровне <0,05. Δ ALSFRS-R = (среднеквадратичное среднее) изменение от отправной точки до 48-й недели в баллах ALSFRS-R.

[‡]Дельта = абсолютная разность (нормально прогрессирующая форма БАС - быстро прогрессирующая форма БАС) между лечебными группами. [CI] = (1-альфа) доверительный интервал. Популяция mITT

Лечение мазитинибом пациентов с умеренно агрессивной формой БАС (от ≥0,8 до <1,1 балла в месяц) продемонстрировало сильную тенденцию эффекта лечения по сравнению с пациентами с агрессивной формой БАС (≥1,1 балла в месяц) в пересчете на показатель ALSFRS-R (см. табл. 15).

Таблица 15. Анализ пациентов, получавших мазитиниб (4,5 мг/кг/сутки), путем сравнения субпопуляций пациентов с умеренно агрессивной формой БАС и пациентов с быстро прогрессирующей (агрессивной) формой БАС (окончательный анализ АВ10015)

Эффект лечения мазитинибом	N [†]	Δ ALSFRS-R	Дельта [CI] [‡]	Величина P
Пациенты с умеренно				
агрессивной формой БАС (от ≥0,8 до <1,1 балла в месяц)	14	-15,7258	-9,3308	
Пациенты с быстро				0,0687
прогрессирующей формой БАС (≥1,1 балла/месяц)	21	-25,0567	[-19,4226;0,761]	

[†]Пациенты, оцениваемые с целью первичного анализа эффективности

Значимость окончательного анализа установлена на уровне <0,05. Δ ALSFRS-R = (среднеквадратичное среднее) изменение от отправной точки до 48-й недели в баллах ALSFRS-R

[‡]Дельта = абсолютная разность (нормально прогрессирующая форма БАС - быстро прогрессирующая форма БАС) между лечебными группами. [CI] = (1-альфа) доверительный интервал. Популяция mITT

Таким образом, эти данные окончательного анализа исследования АВ10015 доказывают следующее:

мазитиниб является эффективным средством лечения пациентов с БАС с ростом показателя ALSFRS-R составляет менее чем на 1,1 балла в месяц до начала лечения (эти пациенты собирательно именуется субпопуляцией с неагрессивной или умеренно агрессивной формой БАС);

мазитиниб наиболее эффективен при лечении пациентов с ростом показателя ALSFRS-R менее чем на 0,8 балла в месяц до начала лечения (эти пациенты собирательно именуется субпопуляцией с неагрессивной формой БАС);

мазитиниб эффективен при лечении пациентов с ростом показателя ALSFRS-R от $\geq 0,8$ до $< 1,1$ балла в месяц до начала лечения (эти пациенты собирательно именуется субпопуляцией с умеренно агрессивной формой БАС), хотя и в меньшей степени, чем при лечении субпопуляции пациентов с неагрессивной формой БАС;

мазитиниб неэффективен при лечении пациентов с БАС с ростом показателя ALSFRS-R по меньшей мере на 1,1 балла в месяц до начала лечения (эти пациенты собирательно именуется субпопуляцией с агрессивной формой БАС).

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения бокового амиотрофического склероза (БАС) человека со скоростью роста показателя согласно Шкале нарушений функций при боковом амиотрофическом склерозе ALSFRS-R менее чем на 1,1 балла в месяц до начала лечения, отличающийся тем, что идентифицируют пациента со скоростью роста показателя согласно Шкале нарушений функций при боковом амиотрофическом склерозе ALSFRS-R менее чем на 1,1 балла в месяц до начала лечения и вводят указанному пациенту мазитиниб или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

2. Способ по п.1, отличающийся тем, что рост показателя ALSFRS-R у пациентов составляет менее 0,8 балла в месяц до начала лечения.

3. Способ по п.1, отличающийся тем, что рост показателя ALSFRS-R пациентов составляет менее 1,1 балла в месяц и 0,8 балла или более в месяц (от $\geq 0,8$ до $< 1,1$ балла в месяц) до начала лечения.

4. Способ по любому из пп.1-3, отличающийся тем, что фармацевтически приемлемой солью или сольватом мазитиниба является мазитиниба мезилат.

5. Способ по любому из пп.1-4, отличающийся тем, что мазитиниб или его фармацевтически приемлемую соль или сольват вводят в дозе от около 1,0 до около 9,0 мг/кг/сутки (мг на килограмм веса тела в день).

6. Способ по любому из пп.1-5, отличающийся тем, что мазитиниб или его фармацевтически приемлемую соль или сольват вводят в начальной дозе 3,0 мг/кг/сутки в течение по меньшей мере 4 недель, затем 4,5 мг/кг/сутки в течение по меньшей мере 4 недель и далее 6,0 мг/кг/сутки, при этом каждое наращивание дозы контролируется на токсичность.

7. Способ по любому из пп.1-5, отличающийся тем, что мазитиниб или его фармацевтически приемлемую соль или сольват вводят в дозе 4,5 мг/кг/сутки.

8. Способ по любому из пп.1-5, отличающийся тем, что мазитиниб или его фармацевтически приемлемую соль или сольват вводят в дозе 6 мг/кг/сутки.

9. Способ по любому из пп.1-8, отличающийся тем, что мазитиниб или его фармацевтически приемлемую соль или сольват вводят за два суточных приема.

10. Способ по любому из пп.1-9, отличающийся тем, что мазитиниб или его фармацевтически приемлемую соль или сольват вводят перорально.

11. Способ по любому из пп.1-10, отличающийся тем, что мазитиниб или его фармацевтически приемлемую соль или сольват вводят в сочетании по меньшей мере с одним другим действующим фармацевтическим ингредиентом.

12. Способ по п.11, отличающийся тем, что другим действующим фармацевтическим ингредиентом является соединение антиглутамата топирамат, габапентин, ламотригин, талампанель, цефтриаксон, ингибитор глутамата карбоксипептидазы II.

13. Способ по п.11 или 12, отличающийся тем, что другим действующим фармацевтическим ингредиентом является соединение антиглутамата, такое как рилузол.

14. Применение фармацевтической композиции, содержащей мазитиниб или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, для лечения бокового амиотрофического склероза (БАС) человека способом по пп.1-13.

