

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202291123** (13) **A1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**(43) Дата публикации заявки
2022.08.24(51) Int. Cl. *A61K 31/519* (2006.01)
A61P 7/00 (2006.01)(22) Дата подачи заявки
2020.10.13

(54) СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ ИММУННОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ ПУТЕМ ВВЕДЕНИЯ (R)-2-[3-[4-АМИНО-3-(2-ФТОР-4-ФЕНОКСИФЕНИЛ)ПИРАЗОЛО[3,4-d]ПИРИМИДИН-1-ИЛ]ПИПЕРИДИН-1-КАРБОНИЛ]-4-МЕТИЛ-4-[4-(ОКСЕТАН-3-ИЛ)ПИПЕРАЗИН-1-ИЛ]ПЕНТ-2-ЕННИТРИЛА

(31) 62/914,688; 62/951,302

(72) Изобретатель:

(32) 2019.10.14; 2019.12.20

Гурлай Стивен (AU), Нил Энн, Нанн
Филип, Лэнгриш Клэр, Бэндмэн
Ольга, Томас Долка (US)

(33) US

(86) PCT/US2020/055410

(87) WO 2021/076514 2021.04.22

(74) Представитель:

(71) Заявитель:

Медведев В.Н. (RU)

ПРИНЦИПИА БИОФАРМА ИНК.
(US)

(57) Раскрыты способы лечения иммунной тромбоцитопении, включающие введение по меньшей мере одного соединения, выбранного из (R)-2-[3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила (PRN1008) и его фармацевтически приемлемых солей. Также раскрыты фармацевтические композиции, содержащие по меньшей мере одно соединение, выбранное из PRN1008 и его фармацевтически приемлемых солей.



A1

202291123

202291123

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-573997EA/026

СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ ИММУННОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ ПУТЕМ ВВЕДЕНИЯ (R)-2-[3-[4-АМИНО-3-(2-ФТОР-4-ФЕНОКСИФЕНИЛ)ПИРАЗОЛО[3,4- D]ПИРИМИДИН-1-ИЛ]ПИПЕРИДИН-1-КАРБОНИЛ]-4-МЕТИЛ-4-[4-(ОКСЕТАН-3- ИЛ)ПИПЕРАЗИН-1-ИЛ]ПЕНТ-2-ЕННИТРИЛА

Настоящая заявка заявляет приоритет согласно предварительной заявке на патент США № 62/914688, поданной 14 октября 2019 года, и предварительной заявке на патент США № 62/951302, поданной 20 декабря 2019 года, содержание каждой из которых включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

В данном документе раскрыты способы лечения иммунной тромбоцитопении. Также раскрыты ингибиторы ВТК и содержащие их фармацевтические композиции.

Иммунная тромбоцитопения, обычно называемая ИТР, является редким аутоиммунным заболеванием, которое вызывает высокий риск кровотечений, чрезмерные кровоподтеки и усталость, а также потенциально опасное для жизни внутричерепное кровотечение вследствие разрушения тромбоцитов. ИТР характеризуется иммуноопосредованным (например, опосредованным аутоантителами) разрушением тромбоцитов и нарушением продуцирования тромбоцитов, что приводит к тромбоцитопении, предрасположенности к кровотечению, ассоциированному с заболеваемостью и смертностью, и отрицательному влиянию на качество жизни пациента (QOL).

Существующие виды терапии для взрослых с ИТР включают первоначальное лечение с помощью иммуноглобулина для внутривенного введения (IVIg) и кортикостероидов и последующее лечение с помощью спленэктомии, агонистов рецепторов тромбопоэтина (ТРО-РА), ритуксимаба, фостаматиниба и других иммуносупрессивных терапевтических средств (таких как, например, микофенолата мофетил (MMF) и циклоспорин). В целом, фармакотерапия (например, терапия с использованием кортикостероидов, IVIg или иммуноглобулина анти-D) применяется для симптоматических пациентов с низкими показателями количества тромбоцитов для уменьшения разрушения тромбоцитов. Хотя большинство пациентов первоначально отвечают на кортикостероиды, частота продолжающихся ремиссий является низкой. Виды терапии второй линии при ИТР включают ритуксимаб и спленэктомию, которые ассоциированы с риском сепсиса и иммуносупрессии. Кроме того, миметики тромбопоэтина (ТРО) (Bussel 2007) одобрены для лечения пациентов с хронической ИТР, у которых не наблюдались достаточные ответы на кортикостероиды, IVIg или спленэктомию.

Новые, безопасные и эффективные пероральные способы лечения для поддержания количества тромбоцитов у пациентов с ИТР будут обеспечивать значительное терапевтическое преимущество по сравнению с существующим стандартом лечения. В качестве иллюстрации, неудовлетворенные потребности в лечении рецидивирующей и

рефрактерной ИТР включают улучшение показателей частоты и продолжительности ремиссий; предотвращение быстрого повышения количества тромбоцитов/риска тромбоза; режимы лечения без применения стероидов; а также переносимую и безопасную терапию, обеспечивающую хорошее QOL пациента. Таким образом, существует потребность в новых видах пероральной терапии для лечения ИТР, в том числе рецидивирующей и рефрактерной ИТР, которые устраняют некоторые или все из этих ограничений существующих терапевтических способов.

Тирозинкиназа агаммаглобулинемии Брутона (ВТК) является существенно важным элементом нисходящей передачи сигнала от В-клеточного рецептора (BCR), Fc-гамма-рецептора (FcγR) и Fc-эпсилон-рецептора (FcεR). ВТК является нерецепторной тирозинкиназой и представителем семейства киназ ТЕС. ВТК существенно важна для созревания клеток В-клеточной линии дифференцировки, и ингибирование активности ВТК в клетках приводит к фенотипическим изменениям, соответствующим блокаде BCR. В качестве иллюстрации, ингибирование ВТК приводит к подавлению различных видов активности В-клеток, в том числе пролиферации, дифференцировки, созревания и выживания клеток, а также к активации апоптоза.

Вместо действия по принципу переключателя "включено-выключено" ВТК лучше всего рассматривать как "модулятор" иммунной функции (Crofford LJ et al., 2016; Pal Singh S et al., 2018). Важные сведения о функции ВТК получены в результате анализов потери функции у людей и мышей. У индивидуумов с мутациями потери функции в гене ВТК развивается X-сцепленная агаммаглобулинемия (XLA), характеризующаяся полным отсутствием циркулирующих В-клеток и плазматических клеток и очень низкими уровнями иммуноглобулинов всех классов (Tsukada 1993, Vetrie 1993). Это указывает на потенциал ингибирования ВТК для подавления продуцирования аутоантител, которые, как полагают, являются важными в развитии аутоиммунных заболеваний, таких как, например, ИТР.

Хотя ВТК не экспрессируется в Т-клетках, естественных клетках-киллерах и плазматических клетках и не имеет прослеживаемых прямых функций в Т-клетках и плазматических клетках (Sideras and Smith 1995; Mohamed et al., 2009), данный фермент регулирует активацию других гемопоэтических клеток, таких как базофилы, тучные клетки, макрофаги, нейтрофилы и тромбоциты. Например, ВТК играет роль в активации нейтрофилов, которые являются ключевыми участниками воспалительного ответа, способствующего заживлению ран, но также способны вызывать повреждение тканей (Volmering S et al., 2016).

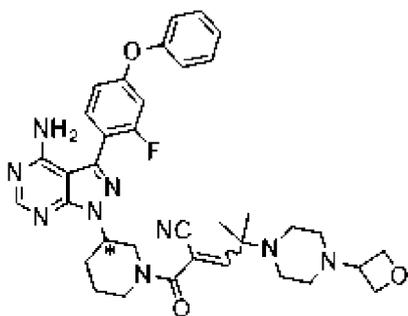
Соответственно, селективный ингибитор ВТК обладает потенциалом для нацеливания на множество путей, вовлеченных в воспаление и аутоиммунитет, в том числе без ограничения блокирование BCR; ингибирование дифференцировки плазматических клеток и продуцирования антител; блокирование IgG-опосредованной активации FcγR, фагоцитоза и воспалительных медиаторов в моноцитах или макрофагах; блокирование IgE-опосредованной активации FcεR и дегрануляции в тучных клетках или

базофилах; а также ингибирование активации, адгезии, привлечения и окислительного взрыва у нейтрофилов. С учетом этих эффектов селективный ингибитор ВТК может блокировать начало и прогрессирование различных воспалительных заболеваний и смягчать повреждение тканей, возникающее в результате этих заболеваний. Хотя индивидуумы с мутациями потери функции в гене ВТК характеризуются сниженным гуморальным иммунитетом и восприимчивы к пиогенным бактериальным и энтеровирусным инфекциям, что требует лечения с помощью иммуноглобулина для внутривенного введения, ингибирование ВТК у индивидуумов с интактной иммунной системой согласно прогнозам не приведет к аналогичной восприимчивости к инфекциям.

Некоторые перорально вводимые ингибиторы ВТК (ВТК_i), в том числе ибрутиниб (PCI-32765) и спебрутиниб (CC-292), для ряда показаний в настоящее время реализуются на рынке или находятся в клинической разработке (Lee A et al., 2017). Например, ибрутиниб обеспечил дальнейшую клиническую валидацию ВТК-мишени и недавно был одобрен для применения у людей при мантийноклеточной лимфоме, макроглобулинемии Вальденстрема и хроническом лимфоцитарном лейкозе Управлением США по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA). Ибрутиниб также продемонстрировал активность при других гематологических злокачественных новообразованиях (Wang 2013, Byrd 2013, вкладыш в упаковку Imbruvica, 2015). Кроме того, сообщалось, что CC-292 хорошо переносится популяцией здоровых добровольцев в дозах, обеспечивающих 100% занятость фермента ВТК (Evans 2013). Кроме того, эвобрутиниб недавно продемонстрировал эффективность при рассеянном склерозе в испытании фазы 2 (Montalban X et al., 2019). Другие соединения ВТК_i находятся в клинической разработке для лечения различных иммуноопосредованных нарушений, таких как пузырьчатка (NCT02704429), ревматоидный артрит (NCT03823378, NCT03682705, NCT03233230) и астма (NCT03944707) (Montalban X et al., 2019; Norman P 2016; Tam CS et al., 2018; Crawford JJ et al., 2018; Min TK et al., 2019; Gillooly KM 2017; Nadeem A et al., 2019).

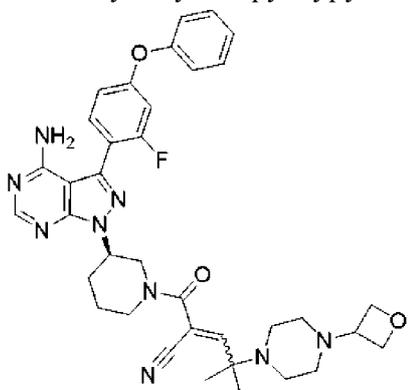
Хотя ковалентные ВТК_i, такие как ибрутиниб и акалабрутиниб, характеризуются улучшением в отношении проблем селективности, которыми страдали многие ингибиторы киназ первого поколения, эти ингибиторы, как правило, являются необратимыми, вызывая постоянную модификацию как целевых, так и нецелевых киназ и побочные эффекты, такие как тромбоцитопения, анемия, агрегация тромбоцитов и гепатотоксичность (инструкция по применению RITUXAN, 2018; Drug Record Kinase Inhibitors, 2019; Khan Y et al., 2019; Paydas S, 2019; IMBRUVICA, 2013; Rigg RA et al., 2016; Tang CPS et al., 2018). Таким образом, существует потребность в вариантах лечения иммуноопосредованных заболеваний, таких как, например, ИТР, на основе применения ВТК_i с уменьшенными побочными эффектами.

Соединение (I) представляет собой ингибитор ВТК следующей структуры:



где *C представляет собой стереохимический центр. См. публикацию РСТ № WO 2014/039899, которая включена в данный документ посредством ссылки, например, пример 31.

(R)-2-[3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрил, имеющий следующую структуру:



также известен как PRN1008 и ризабрутиниб. Это соединение было раскрыто в нескольких патентных публикациях, таких как, например, публикации РСТ №№ WO2014/039899, WO2015/127310, WO2016/100914, WO 2016/105531 и WO2018/005849, содержание каждой из которых включено в данный документ посредством ссылки.

PRN1008 представляет собой новый высокоселективный низкомолекулярный ингибитор передачи сигнала в лейкоцитах, не являющихся Т-клетками, посредством передачи сигнала от В-клеточного рецептора, FcγR и/или FcεR в сигнальном пути ВТК. PRN1008 функционирует как обратимый ковалентный ингибитор ВТК и образует как нековалентную, так и ковалентную связь со своей мишенью, что обеспечивает повышенную селективность и длительное ингибирование при низком системном воздействии. По сравнению с ВТКи первого и второго поколения PRN1008 показал минимальную перекрестную реактивность с другими молекулами и низкий риск нецелевых эффектов (Smith PF et al., 2017). Важно отметить, что обратимое связывание PRN1008 сводит к минимуму вероятность образования постоянно модифицированных пептидов (Serafimova IM 2012). Кроме того, PRN1008 демонстрирует улучшенную селективность в отношении киназ по сравнению с ковалентным ингибитором ВТК ибрутинибом, при этом PRN1008 (1 мкМ) достигает > 90% ингибирования в отношении 6 киназ по сравнению с ибрутинибом (1 мкМ) в отношении 21 киназы в панели из 251

киназы.

PRN1008 показал обнадеживающие результаты при лечении иммуноопосредованных заболеваний. PRN1008 представляет собой наиболее современный ВТКi, разрабатываемый для лечения аутоиммунного заболевания (фаза 3, NCT03762265), и первый ВТКi, оцениваемый для лечения пузырчатки - пузырчатого заболевания, которое подобно ИТР обусловлено аутоантителами. У людей PRN1008 быстро всасывается после перорального введения, имеет короткий период полужизни (3-4 ч.) и переменные фармакокинетические (PK) параметры.

В исследованиях фазы 1 PRN1008 с участием 114 здоровых добровольцев уровни занятости ВТК-мишени были безопасно и неизменно превышенными, что позволяет предположить, что PRN1008 может быть высокоэффективным в лечении аутоиммунных заболеваний. Более того, данные PK/PD из доклинических и клинических исследований показали, что эффекты лечения продолжали проявляться даже после выведения соединения из кровотока, что соответствует увеличенному времени пребывания у мишени (Hill R et al., 2015) и высокой степени занятости (> 90% в течение четырех часов) (Smith PF et al., 2015).

PRN1008 также продемонстрировал благоприятный профиль безопасности. На основании доклинических исследований репродуктивной токсичности предполагают, что PRN1008 не наносит вреда развитию плода или мужской фертильности. В исследовании фазы 1 с участием здоровых добровольцев нежелательными явлениями, о которых сообщалось наиболее часто, были нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта, в том числе тошнота/рвота и диарея. О серьезных нежелательных явлениях или смертельных случаях не сообщалось, и ни один участник не прекратил лечение вследствие нежелательного явления (Smith PF 2017).

Имеются предварительные свидетельства, подтверждающие роль ингибирования ВТК у пациентов с формами аутоиммунной цитопении (Rogers 2016, Montillo 2017), где последовательные эпизоды тяжелой аутоиммунной гемолитической анемии и ИТР прекращались после начала лечения с помощью ибрутиниба, ингибитора ВТК/EGFR/ИТК, у пациентов с хроническим лимфоцитарным лейкозом (CLL). Кроме того, в отношении лечения ИТР, лечение с помощью PRN1008 *in vitro* приводит к значительному ингибированию активации В-клеток человека и блокированию антителоопосредованной (IgG, IgE) активации иммунных клеток посредством передачи сигнала от Fc-рецептора. В неклинических исследованиях PRN1008 демонстрирует значительное дозозависимое снижение потери (потребления) тромбоцитов в мышинной модели иммунной тромбоцитопении. PRN1008 также демонстрирует быстрые и значительные противовоспалительные эффекты в крысиной модели коллаген-индуцированного артрита, в крысиной модели антителоопосредованного феномена Артюса, спонтанной листовидной пузырчатки собак и вульгарной пузырчатки (PV) человека.

В данном документе раскрыты способы лечения иммунной тромбоцитопении (ИТР) у нуждающегося в этом пациента-человека, включающие введение пациенту-человеку

терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения, выбранного из (R)-2-[3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила (PRN1008) и его фармацевтически приемлемых солей, один раз в день или два раза в день на протяжении периода лечения.

В некоторых вариантах осуществления период лечения составляет 8 дней. В некоторых вариантах осуществления период лечения составляет 28 дней. В некоторых вариантах осуществления период лечения составляет 84 дня. В некоторых вариантах осуществления период лечения составляет 168 дней.

В некоторых вариантах осуществления период лечения составляет по меньшей мере 8 дней. В некоторых вариантах осуществления период лечения составляет по меньшей мере 28 дней. В некоторых вариантах осуществления период лечения составляет по меньшей мере 84 дня. В некоторых вариантах осуществления период лечения составляет по меньшей мере 168 дней.

В некоторых вариантах осуществления период лечения составляет от 8 дней до 28 дней. В некоторых вариантах осуществления период лечения составляет от 8 дней до 84 дней. В некоторых вариантах осуществления период лечения составляет от 8 дней до 168 дней. В некоторых вариантах осуществления период лечения составляет от 28 дней до 84 дней. В некоторых вариантах осуществления период лечения составляет от 28 дней до 168 дней. В некоторых вариантах осуществления период лечения составляет от 84 дней до 168 дней.

В некоторых вариантах осуществления способы включают введение пациенту-человеку 400 мг по меньшей мере одного соединения, выбранного из PRN1008 и его фармацевтически приемлемых солей, один раз в день или два раза в день. В некоторых вариантах осуществления способы включают введение пациенту-человеку 400 мг по меньшей мере одного соединения, выбранного из PRN1008 и его фармацевтически приемлемых солей, один раз в день. В некоторых вариантах осуществления способы включают введение пациенту-человеку 400 мг по меньшей мере одного соединения, выбранного из PRN1008 и его фармацевтически приемлемых солей, два раза в день.

В некоторых вариантах осуществления способы включают введение пациенту-человеку 300 мг по меньшей мере одного соединения, выбранного из PRN1008 и его фармацевтически приемлемых солей, два раза в день.

В некоторых вариантах осуществления способы включают лечение первичной ИТР. В некоторых вариантах осуществления способы включают лечение вторичной ИТР. В некоторых вариантах осуществления способы включают лечение хронической ИТР. В некоторых вариантах осуществления способы включают лечение рецидивирующей ИТР. В некоторых вариантах осуществления способы включают лечение рефрактерной ИТР.

В некоторых вариантах осуществления пациент-человек имеет по меньшей мере одну характеристику до начала периода лечения, выбранную из:

возраста от 18 лет до 80 лет;

отсутствия доступных и одобренных вариантов терапии;
количества тромбоцитов, составляющего менее 30000/мкл;
продолжительности ИТР, составляющей по меньшей мере один месяц;
приема в анамнезе по меньшей мере одного предшествующего терапевтического средства против ИТР и
спленэктомии.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение, выбранное из PRN1008 и его фармацевтически приемлемых солей, вводят в качестве монотерапии.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение, выбранное из PRN1008 и его фармацевтически приемлемых солей, вводят в комбинации с по меньшей мере одним сопутствующим терапевтическим средством против ИТР.

Также в данном документе раскрыты способы повышения количества тромбоцитов у пациента-человека с иммунной тромбоцитопенией (ИТР), включающие введение пациенту-человеку терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения, выбранного из (R)-2-[3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила (PRN1008) и его фармацевтически приемлемых солей, один раз в день или два раза в день на протяжении периода лечения.

В некоторых вариантах осуществления способы включают повышение по меньшей мере 2 последовательных показателей количества тромбоцитов по сравнению с исходным количеством тромбоцитов до введения. В некоторых вариантах осуществления способы включают повышение по меньшей мере 2 последовательных показателей количества тромбоцитов по сравнению с исходным количеством тромбоцитов до введения без необходимости в лекарственном препарате неотложной терапии.

В некоторых вариантах осуществления способы включают повышение количества тромбоцитов на по меньшей мере 5000/мкл по сравнению с исходным количеством тромбоцитов до введения. В некоторых вариантах осуществления способы включают повышение количества тромбоцитов на по меньшей мере 10000/мкл по сравнению с исходным количеством тромбоцитов до введения. В некоторых вариантах осуществления способы включают повышение количества тромбоцитов на по меньшей мере 15000/мкл по сравнению с исходным количеством тромбоцитов до введения. В некоторых вариантах осуществления способы включают повышение количества тромбоцитов на по меньшей мере 20000/мкл по сравнению с исходным количеством тромбоцитов до введения.

В некоторых вариантах осуществления способы включают повышение по меньшей мере 30% показателей количества тромбоцитов, измеряемых на протяжении периода лечения, на по меньшей мере 20000/мкл по сравнению с исходным количеством тромбоцитов до введения. В некоторых вариантах осуществления способы включают повышение по меньшей мере 40% показателей количества тромбоцитов, измеряемых на протяжении периода лечения, на по меньшей мере 20000/мкл по сравнению с исходным

показателей количества тромбоцитов, измеряемых на протяжении периода лечения, на по меньшей мере 20000/мкл по сравнению с исходным количеством тромбоцитов до введения. В некоторых вариантах осуществления способы включают повышение по меньшей мере 5 из 6 конечных показателей количества тромбоцитов, измеряемых на протяжении периода лечения, на по меньшей мере 20000/мкл по сравнению с исходным количеством тромбоцитов до введения.

В некоторых вариантах осуществления исходное количество тромбоцитов до введения представляет собой среднее значение для двух наиболее поздних показателей количества тромбоцитов у пациента-человека до начала периода лечения и показателя количества тромбоцитов у пациента-человека в первый день периода лечения. В некоторых вариантах осуществления исходное количество тромбоцитов до введения представляет собой среднее значение для двух наиболее поздних показателей количества тромбоцитов у пациента-человека до начала периода лечения, где эти два показателя количества измерены с интервалом в не менее чем 7 дней, и показателя количества тромбоцитов у пациента-человека в первый день периода лечения. В некоторых вариантах осуществления исходное количество тромбоцитов до введения представляет собой среднее значение для двух наиболее поздних показателей количества тромбоцитов у пациента-человека до начала периода лечения, где эти два показателя количества измерены с интервалом в не менее чем 7 дней в течение 15 дней до начала периода лечения, и показателя количества тромбоцитов у пациента-человека в первый день периода лечения.

В некоторых вариантах осуществления последовательные показатели количества тромбоцитов измеряют с интервалом в по меньшей мере 5 дней.

В некоторых вариантах осуществления период лечения составляет 8 дней. В некоторых вариантах осуществления период лечения составляет 28 дней. В некоторых вариантах осуществления период лечения составляет 84 дня. В некоторых вариантах осуществления период лечения составляет 168 дней.

В некоторых вариантах осуществления период лечения составляет по меньшей мере 8 дней. В некоторых вариантах осуществления период лечения составляет по меньшей мере 28 дней. В некоторых вариантах осуществления период лечения составляет по меньшей мере 84 дня. В некоторых вариантах осуществления период лечения составляет по меньшей мере 168 дней.

В некоторых вариантах осуществления период лечения составляет от 8 дней до 28 дней. В некоторых вариантах осуществления период лечения составляет от 8 дней до 84 дней. В некоторых вариантах осуществления период лечения составляет от 8 дней до 168 дней. В некоторых вариантах осуществления период лечения составляет от 28 дней до 84 дней. В некоторых вариантах осуществления период лечения составляет от 28 дней до 168 дней. В некоторых вариантах осуществления период лечения составляет от 84 дней до 168 дней.

В некоторых вариантах осуществления способы включают введение пациенту-

человеку 400 мг по меньшей мере одного соединения, выбранного из PRN1008 и его фармацевтически приемлемых солей, один раз в день или два раза в день. В некоторых вариантах осуществления способы включают введение пациенту-человеку 400 мг по меньшей мере одного соединения, выбранного из PRN1008 и его фармацевтически приемлемых солей, один раз в день. В некоторых вариантах осуществления способы включают введение пациенту-человеку 400 мг по меньшей мере одного соединения, выбранного из PRN1008 и его фармацевтически приемлемых солей, два раза в день.

В некоторых вариантах осуществления способы включают введение пациенту-человеку 300 мг по меньшей мере одного соединения, выбранного из PRN1008 и его фармацевтически приемлемых солей, два раза в день.

В некоторых вариантах осуществления у пациента-человека имеется первичная ИТП. В некоторых вариантах осуществления у пациента-человека имеется вторичная ИТП. В некоторых вариантах осуществления у пациента-человека имеется хроническая ИТП. В некоторых вариантах осуществления у пациента-человека имеется рецидивирующая ИТП. В некоторых вариантах осуществления у пациента-человека имеется рефрактерная ИТП.

В некоторых вариантах осуществления пациент-человек имеет по меньшей мере одну характеристику до начала периода лечения, выбранную из:

возраста от 18 лет до 80 лет;

отсутствия доступных и одобренных вариантов терапии;

количества тромбоцитов, составляющего менее 30000/мкл;

продолжительности ИТП, составляющей по меньшей мере один месяц;

приема в анамнезе по меньшей мере одного предшествующего терапевтического средства против ИТП и

спленэктомии.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение, выбранное из PRN1008 и его фармацевтически приемлемых солей, вводят в качестве монотерапии.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение, выбранное из PRN1008 и его фармацевтически приемлемых солей, вводят в комбинации с по меньшей мере одним сопутствующим терапевтическим средством против ИТП.

Также в данном документе раскрыты способы достижения количества тромбоцитов, составляющего по меньшей мере 50000/мкл, у пациента-человека с иммунной тромбоцитопенией (ИТП), включающие введение пациенту-человеку терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения, выбранного из (R)-2-[3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила (PRN1008) и его фармацевтически приемлемых солей, один раз в день или два раза в день на протяжении периода лечения.

В некоторых вариантах осуществления способы включают достижение по меньшей мере 2 показателей количества тромбоцитов, составляющих по меньшей мере 50000/мкл.

В некоторых вариантах осуществления исходное количество тромбоцитов до введения представляет собой среднее значение для двух наиболее поздних показателей количества тромбоцитов у пациента-человека до начала периода лечения и показателя количества тромбоцитов у пациента-человека в первый день периода лечения. В некоторых вариантах осуществления исходное количество тромбоцитов до введения представляет собой среднее значение для двух наиболее поздних показателей количества тромбоцитов у пациента-человека до начала периода лечения, где эти два показателя количества измерены с интервалом в не менее чем 7 дней, и показателя количества тромбоцитов у пациента-человека в первый день периода лечения. В некоторых вариантах осуществления исходное количество тромбоцитов до введения представляет собой среднее значение для двух наиболее поздних показателей количества тромбоцитов у пациента-человека до начала периода лечения, где эти два показателя количества измерены с интервалом в не менее чем 7 дней в течение 15 дней до начала периода лечения, и показателя количества тромбоцитов у пациента-человека в первый день периода лечения.

В некоторых вариантах осуществления последовательные показатели количества тромбоцитов измеряют с интервалом в по меньшей мере 5 дней.

В некоторых вариантах осуществления период лечения составляет 8 дней. В некоторых вариантах осуществления период лечения составляет 28 дней. В некоторых вариантах осуществления период лечения составляет 84 дня. В некоторых вариантах осуществления период лечения составляет 168 дней.

В некоторых вариантах осуществления период лечения составляет по меньшей мере 8 дней. В некоторых вариантах осуществления период лечения составляет по меньшей мере 28 дней. В некоторых вариантах осуществления период лечения составляет по меньшей мере 84 дня. В некоторых вариантах осуществления период лечения составляет по меньшей мере 168 дней.

В некоторых вариантах осуществления период лечения составляет от 8 дней до 28 дней. В некоторых вариантах осуществления период лечения составляет от 8 дней до 84 дней. В некоторых вариантах осуществления период лечения составляет от 8 дней до 168 дней. В некоторых вариантах осуществления период лечения составляет от 28 дней до 84 дней. В некоторых вариантах осуществления период лечения составляет от 28 дней до 168 дней. В некоторых вариантах осуществления период лечения составляет от 84 дней до 168 дней.

В некоторых вариантах осуществления способы включают введение пациенту-человеку 400 мг по меньшей мере одного соединения, выбранного из PRN1008 и его фармацевтически приемлемых солей, один раз в день или два раза в день. В некоторых вариантах осуществления способы включают введение пациенту-человеку 400 мг по меньшей мере одного соединения, выбранного из PRN1008 и его фармацевтически приемлемых солей, один раз в день. В некоторых вариантах осуществления способы включают введение пациенту-человеку 400 мг по меньшей мере одного соединения,

выбранного из PRN1008 и его фармацевтически приемлемых солей, два раза в день.

В некоторых вариантах осуществления способы включают введение пациенту-человеку 300 мг по меньшей мере одного соединения, выбранного из PRN1008 и его фармацевтически приемлемых солей, два раза в день.

В некоторых вариантах осуществления у пациента-человека имеется первичная ИТР. В некоторых вариантах осуществления у пациента-человека имеется вторичная ИТР. В некоторых вариантах осуществления у пациента-человека имеется хроническая ИТР. В некоторых вариантах осуществления у пациента-человека имеется рецидивирующая ИТР. В некоторых вариантах осуществления у пациента-человека имеется рефрактерная ИТР.

В некоторых вариантах осуществления пациент-человек имеет по меньшей мере одну характеристику до начала периода лечения, выбранную из:

возраста от 18 лет до 80 лет;

отсутствия доступных и одобренных вариантов терапии;

количества тромбоцитов, составляющего менее 30000/мкл;

продолжительности ИТР, составляющей по меньшей мере один месяц;

приема в анамнезе по меньшей мере одного предшествующего терапевтического средства против ИТР и

спленэктомии.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение, выбранное из PRN1008 и его фармацевтически приемлемых солей, вводят в качестве монотерапии.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение, выбранное из PRN1008 и его фармацевтически приемлемых солей, вводят в комбинации с по меньшей мере одним сопутствующим терапевтическим средством против ИТР.

Также в данном документе раскрыты способы достижения по меньшей мере одного показателя количества тромбоцитов, составляющего по меньшей мере 50000/мкл, и повышения по меньшей мере одного показателя количества тромбоцитов на по меньшей мере 20000/мкл у пациента-человека с иммунной тромбоцитопенией (ИТР), включающие введение пациенту-человеку терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения, выбранного из (R)-2-[3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила (PRN1008) и его фармацевтически приемлемых солей, один раз в день или два раза в день на протяжении периода лечения.

В некоторых вариантах осуществления способы включают достижение по меньшей мере 2 показателей количества тромбоцитов, составляющих по меньшей мере 50000/мкл. В некоторых вариантах осуществления способы включают достижение по меньшей мере 2 показателей количества тромбоцитов, составляющих по меньшей мере 50000/мкл, без необходимости в лекарственном препарате неотложной терапии.

В некоторых вариантах осуществления способы включают достижение по меньшей мере 2 последовательных показателей количества тромбоцитов, составляющих по

дней.

В некоторых вариантах осуществления способы включают введение пациенту-человеку 400 мг по меньшей мере одного соединения, выбранного из PRN1008 и его фармацевтически приемлемых солей, один раз в день или два раза в день. В некоторых вариантах осуществления способы включают введение пациенту-человеку 400 мг по меньшей мере одного соединения, выбранного из PRN1008 и его фармацевтически приемлемых солей, один раз в день. В некоторых вариантах осуществления способы включают введение пациенту-человеку 400 мг по меньшей мере одного соединения, выбранного из PRN1008 и его фармацевтически приемлемых солей, два раза в день.

В некоторых вариантах осуществления способы включают введение пациенту-человеку 300 мг по меньшей мере одного соединения, выбранного из PRN1008 и его фармацевтически приемлемых солей, два раза в день.

В некоторых вариантах осуществления у пациента-человека имеется первичная ИТР. В некоторых вариантах осуществления у пациента-человека имеется вторичная ИТР. В некоторых вариантах осуществления у пациента-человека имеется хроническая ИТР. В некоторых вариантах осуществления у пациента-человека имеется рецидивирующая ИТР. В некоторых вариантах осуществления у пациента-человека имеется рефрактерная ИТР.

В некоторых вариантах осуществления пациент-человек имеет по меньшей мере одну характеристику до начала периода лечения, выбранную из:

возраста от 18 лет до 80 лет;

отсутствия доступных и одобренных вариантов терапии;

количества тромбоцитов, составляющего менее 30000/мкл;

продолжительности ИТР, составляющей по меньшей мере один месяц;

приема в анамнезе по меньшей мере одного предшествующего терапевтического средства против ИТР и

спленэктомии.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение, выбранное из PRN1008 и его фармацевтически приемлемых солей, вводят в качестве монотерапии.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение, выбранное из PRN1008 и его фармацевтически приемлемых солей, вводят в комбинации с по меньшей мере одним сопутствующим терапевтическим средством против ИТР.

Также в данном документе раскрыты способы достижения количества тромбоцитов, составляющего по меньшей мере 30000/мкл, у пациента-человека с иммунной тромбоцитопенией (ИТР), включающие введение пациенту-человеку терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения, выбранного из (R)-2-[3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила (PRN1008) и его фармацевтически приемлемых солей, один раз в день или два раза в день на протяжении периода лечения.

В некоторых вариантах осуществления период лечения составляет 8 дней. В некоторых вариантах осуществления период лечения составляет 28 дней. В некоторых вариантах осуществления период лечения составляет 84 дня. В некоторых вариантах осуществления период лечения составляет 168 дней.

В некоторых вариантах осуществления период лечения составляет по меньшей мере 8 дней. В некоторых вариантах осуществления период лечения составляет по меньшей мере 28 дней. В некоторых вариантах осуществления период лечения составляет по меньшей мере 84 дня. В некоторых вариантах осуществления период лечения составляет по меньшей мере 168 дней.

В некоторых вариантах осуществления период лечения составляет от 8 дней до 28 дней. В некоторых вариантах осуществления период лечения составляет от 8 дней до 84 дней. В некоторых вариантах осуществления период лечения составляет от 8 дней до 168 дней. В некоторых вариантах осуществления период лечения составляет от 28 дней до 84 дней. В некоторых вариантах осуществления период лечения составляет от 28 дней до 168 дней. В некоторых вариантах осуществления период лечения составляет от 84 дней до 168 дней.

В некоторых вариантах осуществления способы включают введение пациенту-человеку 400 мг по меньшей мере одного соединения, выбранного из PRN1008 и его фармацевтически приемлемых солей, один раз в день или два раза в день. В некоторых вариантах осуществления способы включают введение пациенту-человеку 400 мг по меньшей мере одного соединения, выбранного из PRN1008 и его фармацевтически приемлемых солей, один раз в день. В некоторых вариантах осуществления способы включают введение пациенту-человеку 400 мг по меньшей мере одного соединения, выбранного из PRN1008 и его фармацевтически приемлемых солей, два раза в день.

В некоторых вариантах осуществления способы включают введение пациенту-человеку 300 мг по меньшей мере одного соединения, выбранного из PRN1008 и его фармацевтически приемлемых солей, два раза в день.

В некоторых вариантах осуществления у пациента-человека имеется первичная ИТР. В некоторых вариантах осуществления у пациента-человека имеется вторичная ИТР. В некоторых вариантах осуществления у пациента-человека имеется хроническая ИТР. В некоторых вариантах осуществления у пациента-человека имеется рецидивирующая ИТР. В некоторых вариантах осуществления у пациента-человека имеется рефрактерная ИТР.

В некоторых вариантах осуществления пациент-человек имеет по меньшей мере одну характеристику до начала периода лечения, выбранную из:

возраста от 18 лет до 80 лет;

отсутствия доступных и одобренных вариантов терапии;

количества тромбоцитов, составляющего менее 30000/мкл;

продолжительности ИТР, составляющей по меньшей мере один месяц;

приема в анамнезе по меньшей мере одного предшествующего терапевтического средства против ИТР и

спленэктомии.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение, выбранное из PRN1008 и его фармацевтически приемлемых солей, вводят в качестве монотерапии.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение, выбранное из PRN1008 и его фармацевтически приемлемых солей, вводят в комбинации с по меньшей мере одним сопутствующим терапевтическим средством против ИТР.

Иллюстративные варианты осуществления 1

Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения включают без ограничения следующее.

1. Способ лечения иммунной тромбоцитопении (ИТР) у нуждающегося в этом пациента-человека, включающий введение пациенту-человеку терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения, выбранного из (R)-2-[3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила (PRN1008) и его фармацевтически приемлемых солей, один раз в день или два раза в день на протяжении периода лечения, где пациент-человек имеет по меньшей мере одну характеристику, выбранную из:

среднего количества в плазме крови, составляющего от 3000/мкл до 33000/мкл, для наиболее позднего показателя количества тромбоцитов до начала периода лечения, второго наиболее позднего показателя количества тромбоцитов до начала периода лечения и показателя количества тромбоцитов в первый день периода лечения;

приема в анамнезе по меньшей мере 4 предшествующих терапевтических средств против ИТР до начала периода лечения и

спленэктомии до начала периода лечения.

2. Способ повышения количества тромбоцитов у пациента-человека с иммунной тромбоцитопенией (ИТР), включающий введение пациенту-человеку терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения, выбранного из (R)-2-[3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила (PRN1008) и его фармацевтически приемлемых солей, один раз в день или два раза в день на протяжении периода лечения, где пациент-человек имеет по меньшей мере одну характеристику, выбранную из:

среднего количества в плазме крови, составляющего от 3000/мкл до 33000/мкл, для наиболее позднего показателя количества тромбоцитов до начала периода лечения, второго наиболее позднего показателя количества тромбоцитов до начала периода лечения и показателя количества тромбоцитов в первый день периода лечения;

приема в анамнезе по меньшей мере 4 предшествующих терапевтических средств против ИТР до начала периода лечения и

спленэктомии до начала периода лечения.

3. Способ согласно варианту осуществления 2, где повышение количества тромбоцитов включает повышение количества тромбоцитов на по меньшей мере 20000/мкл по сравнению с исходным количеством тромбоцитов до введения.

4. Способ согласно вариантам осуществления 2 или 3, где повышение количества тромбоцитов включает повышение по меньшей мере 50% показателей количества тромбоцитов, измеряемых на протяжении периода лечения, на по меньшей мере 20000/мкл по сравнению с исходным количеством тромбоцитов до введения.

5. Способ согласно любому из вариантов осуществления 2-4, где повышение количества тромбоцитов включает повышение по меньшей мере 2 последовательных показателей количества тромбоцитов по сравнению с исходным количеством тромбоцитов до введения.

6. Способ согласно любому из вариантов осуществления 3-5, где исходное количество тромбоцитов до введения представляет собой среднее значение для двух наиболее поздних показателей количества тромбоцитов у пациента-человека до начала периода лечения и показателя количества тромбоцитов у пациента-человека в первый день периода лечения.

7. Способ достижения количества тромбоцитов, составляющего по меньшей мере 50000/мкл, у пациента-человека с иммунной тромбоцитопенией (ИТР), включающий введение пациенту-человеку терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения, выбранного из (R)-2-[3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила (PRN1008) и его фармацевтически приемлемых солей, один раз в день или два раза в день на протяжении периода лечения, где пациент-человек имеет по меньшей мере одну характеристику, выбранную из:

среднего количества в плазме крови, составляющего от 3000/мкл до 33000/мкл, для наиболее позднего показателя количества тромбоцитов до начала периода лечения, второго наиболее позднего показателя количества тромбоцитов до начала периода лечения и показателя количества тромбоцитов в первый день периода лечения;

приема в анамнезе по меньшей мере 4 предшествующих терапевтических средств против ИТР до начала периода лечения и

спленэктомии до начала периода лечения.

8. Способ согласно варианту осуществления 7, где достижение количества тромбоцитов включает достижение по меньшей мере 2 показателей количества тромбоцитов, составляющих по меньшей мере 50000/мкл.

9. Способ согласно вариантам осуществления 7 или 8, где достижение количества тромбоцитов включает достижение по меньшей мере 2 последовательных показателей количества тромбоцитов, составляющих по меньшей мере 50000/мкл.

10. Способ согласно любому из вариантов осуществления 7-9, где достижение количества тромбоцитов включает достижение количества тромбоцитов, составляющего по меньшей мере 50000/мкл, для по меньшей мере 50% показателей количества

тромбоцитов, измеряемых на протяжении периода лечения.

11. Способ согласно любому из вариантов осуществления 7-10, где достижение количества тромбоцитов включает достижение количества тромбоцитов, составляющего по меньшей мере 50000/мкл, для по меньшей мере 4 из 8 конечных показателей количества тромбоцитов, измеряемых на протяжении периода лечения.

12. Способ согласно любому из вариантов осуществления 7-11, где достижение количества тромбоцитов включает достижение количества тромбоцитов, составляющего по меньшей мере 50000/мкл, для по меньшей мере 4 из 6 конечных показателей количества тромбоцитов, измеряемых на протяжении периода лечения.

13. Способ достижения по меньшей мере одного показателя количества тромбоцитов, составляющего по меньшей мере 50000/мкл, и повышения по меньшей мере одного показателя количества тромбоцитов на по меньшей мере 20000/мкл у пациента-человека с иммунной тромбоцитопенией (ИТР), включающий введение пациенту-человеку терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения, выбранного из (R)-2-[3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила (PRN1008) и его фармацевтически приемлемых солей, один раз в день или два раза в день на протяжении периода лечения, где пациент-человек имеет по меньшей мере одну характеристику, выбранную из:

среднего количества в плазме крови, составляющего от 3000/мкл до 33000/мкл, для наиболее позднего показателя количества тромбоцитов до начала периода лечения, второго наиболее позднего показателя количества тромбоцитов до начала периода лечения и показателя количества тромбоцитов в первый день периода лечения;

приема в анамнезе по меньшей мере 4 предшествующих терапевтических средств против ИТР до начала периода лечения и

спленэктомии до начала периода лечения.

14. Способ согласно варианту осуществления 13, где достижение количества тромбоцитов включает достижение по меньшей мере 2 показателей количества тромбоцитов, составляющих по меньшей мере 50000/мкл.

15. Способ согласно вариантам осуществления 13 или 14, где достижение количества тромбоцитов включает достижение по меньшей мере 2 последовательных показателей количества тромбоцитов, составляющих по меньшей мере 50000/мкл.

16. Способ согласно любому из вариантов осуществления 13-15, где достижение количества тромбоцитов включает достижение количества тромбоцитов, составляющего по меньшей мере 50000/мкл, для по меньшей мере 50% показателей количества тромбоцитов, измеряемых на протяжении периода лечения.

17. Способ согласно любому из вариантов осуществления 13-16, где достижение количества тромбоцитов включает достижение количества тромбоцитов, составляющего по меньшей мере 50000/мкл, для по меньшей мере 4 из 8 конечных показателей количества тромбоцитов, измеряемых на протяжении периода лечения.

18. Способ согласно любому из вариантов осуществления 13-17, где достижение количества тромбоцитов включает достижение количества тромбоцитов, составляющего по меньшей мере 50000/мкл, для по меньшей мере 4 из 6 конечных показателей количества тромбоцитов, измеряемых на протяжении периода лечения.

19. Способ согласно любому из вариантов осуществления 13-18, где достижение количества тромбоцитов включает повышение по меньшей мере 50% показателей количества тромбоцитов, измеряемых на протяжении периода лечения, на по меньшей мере 20000/мкл по сравнению с исходным количеством тромбоцитов до введения.

20. Способ согласно варианту осуществления 19, где исходное количество тромбоцитов до введения представляет собой среднее значение для двух наиболее поздних показателей количества тромбоцитов у пациента-человека до начала периода лечения и показателя количества тромбоцитов у пациента-человека в первый день периода лечения.

21. Способ достижения количества тромбоцитов, составляющего по меньшей мере 30000/мкл, у пациента-человека с иммунной тромбоцитопенией (ИТР), включающий введение пациенту-человеку терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения, выбранного из (R)-2-[3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила (PRN1008) и его фармацевтически приемлемых солей, один раз в день или два раза в день на протяжении периода лечения, где пациент-человек имеет по меньшей мере одну характеристику, выбранную из:

среднего количества в плазме крови, составляющего от 3000/мкл до 33000/мкл, для наиболее позднего показателя количества тромбоцитов до начала периода лечения, второго наиболее позднего показателя количества тромбоцитов до начала периода лечения и показателя количества тромбоцитов в первый день периода лечения;

приема в анамнезе по меньшей мере 4 предшествующих терапевтических средств против ИТР до начала периода лечения и

спленэктомии до начала периода лечения.

22. Способ согласно варианту осуществления 21, где достижение количества тромбоцитов включает достижение количества тромбоцитов, составляющего по меньшей мере 30000/мкл, для по меньшей мере 50% показателей количества тромбоцитов, измеряемых на протяжении периода лечения.

23. Способ согласно вариантам осуществления 21 или 22, где достижение количества тромбоцитов включает достижение количества тромбоцитов, составляющего по меньшей мере 30000/мкл, для по меньшей мере 75% показателей количества тромбоцитов, измеряемых на протяжении периода лечения.

24. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-23, где последовательные показатели количества тромбоцитов измеряют с интервалом в по меньшей мере 5 дней.

25. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-24, где у пациента-

человека имеется среднее количество в плазме крови, составляющее от 3000/мкл до 33000/мкл, для наиболее позднего показателя количества тромбоцитов до начала периода лечения, второго наиболее позднего показателя количества тромбоцитов до начала периода лечения и показателя количества тромбоцитов в первый день периода лечения.

26. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-24, где у пациента-человека имеется среднее количество в плазме крови, составляющее от 3000/мкл до 15000/мкл, для наиболее позднего показателя количества тромбоцитов до начала периода лечения, второго наиболее позднего показателя количества тромбоцитов до начала периода лечения и показателя количества тромбоцитов в первый день периода лечения.

27. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-26, где у пациента-человека имеется в анамнезе прием по меньшей мере 4 предшествующих терапевтических средств против ИТР до начала периода лечения.

28. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-27, где у пациента-человека была спленэктомия до начала периода лечения.

29. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-28, где у пациента-человека имеется первичная ИТР.

30. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-28, где у пациента-человека имеется вторичная ИТР.

31. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-28, где у пациента-человека имеется хроническая ИТР.

32. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-28, где у пациента-человека имеется рецидивирующая ИТР.

33. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-32, где у пациента-человека имеется рефрактерная ИТР.

34. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-33, где для пациента-человека отсутствуют доступные и одобренные варианты терапии.

35. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-34, где у пациента-человека количество тромбоцитов составляет менее 30000/мкл до начала периода лечения.

36. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-35, где у пациента-человека 2 показателя количества тромбоцитов составляют менее 30000/мкл до начала периода лечения.

37. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-36, где у пациента-человека 2 показателя количества тромбоцитов составляют менее 30000/мкл до начала периода лечения, где эти 2 показателя количества измерены с интервалом в не менее чем 7 дней в течение 15 дней до начала периода лечения.

38. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-37, где по меньшей мере 4 предшествующих терапевтических средства против ИТР выбраны из кортикостероидов, агонистов рецепторов тромбopoэтина, иммуноглобулина для внутривенного введения, иммуноглобулина анти-D и ритуксимаба.

39. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-38, где период лечения

составляет по меньшей мере 8 дней.

40. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-38, где период лечения составляет по меньшей мере 28 дней.

41. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-38, где период лечения составляет по меньшей мере 84 дня.

42. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-38, где период лечения составляет по меньшей мере 168 дней.

43. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-42, включающий введение пациенту-человеку 400 мг по меньшей мере одного соединения, выбранного из PRN1008 и его фармацевтически приемлемых солей, один раз в день или два раза в день.

44. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-43, включающий введение пациенту-человеку 400 мг по меньшей мере одного соединения, выбранного из PRN1008 и его фармацевтически приемлемых солей, один раз в день.

45. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-43, включающий введение пациенту-человеку 400 мг по меньшей мере одного соединения, выбранного из PRN1008 и его фармацевтически приемлемых солей, два раза в день.

46. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-42, включающий введение пациенту-человеку 300 мг по меньшей мере одного соединения, выбранного из PRN1008 и его фармацевтически приемлемых солей, два раза в день.

47. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-46, где по меньшей мере одно соединение вводят в качестве монотерапии.

48. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-46, где по меньшей мере одно соединение вводят в комбинации с по меньшей мере одним сопутствующим терапевтическим средством против ИТР.

49. Способ согласно варианту осуществления 48, где по меньшей мере одно сопутствующее терапевтическое средство против ИТР выбрано из кортикостероидов и агонистов рецепторов тромбозина.

50. Способ согласно вариантам осуществления 48 или 49, где по меньшей мере одно сопутствующее терапевтическое средство против ИТР выбрано из кортикостероидов, элтромбопага и ромиплостима.

51. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-50, где по меньшей мере одно соединение включает в себя по меньшей мере одно соединение, выбранное из (E)-изомера (R)-2-[3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила и его фармацевтически приемлемых солей.

52. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-50, где по меньшей мере одно соединение включает в себя по меньшей мере одно соединение, выбранное из (Z)-изомера (R)-2-[3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила и его фармацевтически приемлемых солей.

53. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-50, где по меньшей мере одно соединение включает в себя смесь (E)- и (Z)-изомеров (R)-2-[3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила или фармацевтически приемлемой соли вышеупомянутого.

54. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-53, где по меньшей мере одно соединение вводят пациенту-человеку перорально.

55. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-54, где по меньшей мере одно соединение вводят пациенту-человеку в форме по меньшей мере одной таблетки.

56. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-55, где по меньшей мере одно соединение вводят со стаканом воды.

57. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-56, где по меньшей мере одно соединение вводят с пищей.

58. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-56, где по меньшей мере одно соединение вводят без пищи.

Иллюстративные варианты осуществления 2

Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения включают без ограничения следующее.

1. Способ лечения иммунной тромбоцитопении у пациента-человека, включающий введение пациенту дозы, выбранной из 400 мг один раз в день (QD), 300 мг два раза в день (BID) и 400 мг BID (R)-2-[3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила (PRN1008).

2. Способ согласно варианту осуществления 1, где PRN1008 включает в себя смесь (E)- и (Z)-изомеров (R)-2-[3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила.

3. Способ согласно варианту осуществления 1, где PRN1008 составлен в виде фармацевтической композиции.

4. Способ согласно варианту осуществления 3, где фармацевтическая композиция содержит один или несколько фармацевтических приемлемых носителей или наполнителей.

5. Способ согласно варианту осуществления 4, где фармацевтическая композиция содержит микрокристаллическую целлюлозу, кросповидон и стеарилфумарат натрия вместе с пленочным покрытием.

6. Способ согласно варианту осуществления 1, дополнительно включающий повторение введения PRN1008 пациенту в течение периода лечения.

7. Способ согласно варианту осуществления 1, где доза составляет 400 мг BID PRN1008.

8. Способ согласно варианту осуществления 1, где пациенту вводят начальную дозу 400 мг QD PRN1008, а через 28 дней дозу повышают до более высокой дозы 300 мг BID или 400 мг BID PRN1008.

9. Способ согласно варианту осуществления 1, где пациенту вводят начальную дозу 300 мг BID PRN1008, а через 28 дней дозу повышают до 400 мг BID PRN1008.

10. Способ согласно варианту осуществления 6, где период лечения представляет собой период продолжительностью до 168 дней.

11. Способ согласно варианту осуществления 6, где период лечения находится в диапазоне от 28 дней до 168 дней.

12. Способ согласно варианту осуществления 6, где период лечения составляет минимум 8 дней.

13. Способ согласно варианту осуществления 6, где период лечения находится в диапазоне от 8 дней до 28 дней.

14. Способ согласно варианту осуществления 1, где до введения количество тромбоцитов у пациента составляет менее 30000/мкл для двух или более последовательных показателей количества тромбоцитов.

15. Способ согласно варианту осуществления 1, где после введения в течение периода лечения у пациента получают два или более последовательных показателя количества тромбоцитов ≥ 50000 /мкл, разделенных по меньшей мере 5 днями.

16. Способ согласно варианту осуществления 15, где период лечения находится в диапазоне от 28 дней до 168 дней.

17. Способ согласно варианту осуществления 6, где после введения в течение периода лечения у пациента наблюдается стабильный ответ в виде количества тромбоцитов, превышающего или равного 50000/мкл на протяжении периода лечения, и повышения количества тромбоцитов на ≥ 20000 /мкл относительно исходного уровня.

18. Способ согласно варианту осуществления 15, где у пациента наблюдается быстрое начало проявления ответа в течение одной-двух недель (7-14 дней), что соответствует повышенному количеству тромбоцитов, составляющему от приблизительно 50000/мкл до 100000/мкл.

19. Способ согласно варианту осуществления 15, где у пациента наблюдается быстрое начало проявления ответа в течение одной-двух недель (7-14 дней), что соответствует повышенному количеству тромбоцитов, составляющему от 60000/мкл до 90000/мкл.

20. Способ согласно варианту осуществления 16, где быстрое начало проявления ответа наблюдается в течение 1 недели (7 дней).

21. Способ согласно варианту осуществления 16, где пациенту вводят начальную дозу 300 мг BID или 400 мг BID PRN1008.

22. Способ согласно варианту осуществления 1, где до введения у пациента имеется рецидивирующая или рефрактерная идиопатическая тромбоцитопения, которая является первичной или вторичной по отношению к другим заболеваниям, поражающим

пациента.

23. Способ согласно варианту осуществления 1, где у пациента имеется вторичная ИТР.

24. Способ согласно варианту осуществления 21, где пациенту вводят дозу 400 мг BID.

25. Способ согласно варианту осуществления 1, где пациент также принимает один или несколько сопутствующих лекарственных препаратов.

26. Способ согласно варианту осуществления 25, где один или несколько сопутствующих лекарственных препаратов выбраны из кортикостероидов, элтромбопага и ромиплостима.

27. Способ лечения иммунной тромбоцитопении у пациента-человека, включающий

введение пациенту дозы, выбранной из 400 мг один раз в день (QD), 300 мг два раза в день (BID) и 400 мг BID 2-[(3R)-3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]-пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила (PRN1008), где до введения количество тромбоцитов у пациента составляет менее 30000/мкл для двух или более последовательных показателей количества тромбоцитов, и где после введения у пациента наблюдается стабильный ответ в виде количества тромбоцитов, превышающего или равного 50000/мкл на протяжении периода лечения.

28. Способ согласно варианту осуществления 27, где доза составляет 400 мг BID PRN1008.

29. Способ лечения иммунной тромбоцитопении у пациента-человека, включающий

введение пациенту дозы, выбранной из 400 мг один раз в день (QD), 300 мг два раза в день (BID) и 400 мг BID 2-[(3R)-3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]-пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила (PRN1008), где до введения количество тромбоцитов у пациента составляет менее 30000/мкл для двух или более последовательных показателей количества тромбоцитов, и после введения в течение периода лечения у пациента получают два или более последовательных показателя количества тромбоцитов ≥ 50000 /мкл, разделенных по меньшей мере 5 днями, и повышение количества тромбоцитов составляет ≥ 20000 /мкл относительно исходного уровня.

30. Способ согласно варианту осуществления 29, где доза составляет 400 мг BID PRN1008.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

На **фиг. 1А** проиллюстрирован механизм обратимого ковалентного связывания PRN1008, который обеспечивает оптимизированную клиническую активность при минимальном воздействии лекарственного средства и преимущества, связанные с

обратимостью.

На **фиг. 1В** изображено РК-воздействие (нг/мл) и % ингибирования ВТК в течение 25 ч. для PRN1008.

На **фиг. 2** изображены правила повышения дозы для части адаптивного открытого исследования с подбором дозы фазы 1/2 по изучению PRN1008 у пациентов с ИТР, предусматривающей подбор дозы.

На **фиг. 3А** изображены эффекты 1 мкМ PRN1008 в отношении функции тромбоцитов, оцениваемые *in vitro* в нормальных тромбоцитах крови здоровых добровольцев с использованием стандартной панели агонистов тромбоцитов.

На **фиг. 3В** изображены эффекты 1 мкМ PRN1008 в отношении функции тромбоцитов, оцениваемые *in vitro* в тромбоцитах крови пациентов с ИТР с использованием стандартной панели агонистов тромбоцитов.

На **фиг. 4** изображены эффекты 1 мкМ ибрутиниба в отношении функции тромбоцитов, оцениваемые *in vitro* в нормальных тромбоцитах крови здоровых добровольцев с использованием стандартной панели агонистов тромбоцитов.

На **фиг. 5** изображен ответ в виде изменения количества тромбоцитов с течением времени у пациента со вторичной ИТР, включенного в исследование фазы 1/2 по изучению PRN1008 у пациентов с ИТР.

На **фиг. 6** изображен ответ в виде изменения количества тромбоцитов с течением времени для пациентов с ИТР в исследовании с подбором дозы фазы 1/2, которые начали принимать низкую стартовую дозу PRN1008 (введение дозы QD) (n=10) (дата прекращения сбора данных: 13 ноября 2019 года).

На **фиг. 7** изображен ответ в виде изменения количества тромбоцитов с течением времени для пациентов с ИТР в исследовании с подбором дозы фазы 1/2, которые начали принимать высокую стартовую дозу PRN1008 (введение дозы BID) (n=21) (дата прекращения сбора данных: 13 ноября 2019 года).

На **фиг. 8** изображены сводные статистические показатели для ответа в виде количества тромбоцитов у пациентов с ИТР в фазе 1/2 (дата прекращения сбора данных: 13 ноября 2019 года).

На **фиг. 9** изображен ответ в виде изменения количества тромбоцитов с течением времени для пациентов с ИТР в фазе 1/2, которые начали принимать 400 мг PRN1008 BID (n=32) (дата прекращения сбора данных: 22 апреля 2020 года).

На **фиг. 10** изображены сводные статистические показатели для ответа в виде количества тромбоцитов у пациентов с ИТР в фазе 1/2 (дата прекращения сбора данных: 22 апреля 2020 года).

Определения

Если не указано иное, следующие термины, используемые в описании и формуле изобретения, определены для целей настоящей заявки и имеют следующие значения. Все неопределенные технические и научные термины, используемые в настоящей заявке, имеют значение, обычно понимаемое рядовым специалистом в области техники, к

которой относится настоящее изобретение.

Как используется в данном документе, объект в единственном числе относится к одному или нескольким таким объектам; например, соединение относится к одному или нескольким соединениям или к по меньшей мере одному соединению, если не указано иное. Таким образом, формы единственного числа, термины "один или несколько" и "по меньшей мере один" могут использоваться в данном документе взаимозаменяемо.

Используемый в данном документе термин "приблизительно" означает примерно, в районе, в пределах или около. Если термин "приблизительно" используется совместно с числовым диапазоном, то он модифицирует этот диапазон путем расширения границ в большую и меньшую сторону от приведенных числовых значений. В целом термин "приблизительно" используется в данном документе для модификации числового значения в большую и меньшую сторону от указанного значения с отклонением в 5%. Что касается конкретных значений, следует понимать, что конкретные значения, описанные в данном документе для популяций субъектов (например, субъектов из описываемого клинического испытания), представляют собой медианные, средние или статистические количества, если не указано иное. Соответственно, аспекты настоящего изобретения, в которых требуется конкретное значение у субъекта, подкрепляются в данном документе популяционными данными, в которых соответствующее значение оценивается как значимый разграничитель для популяции субъектов.

Используемый в данном документе термин "активный фармацевтический ингредиент" или "терапевтическое средство" ("API") относится к биологически активному соединению.

Используемые в данном документе термины "вводить", "осуществление введения" или "введение" относятся к обеспечению, предоставлению, введению дозы и/или назначению практикующим медицинским работником либо уполномоченным представителем и/или поглощение, прием или потребление самим пациентом или человеком. Например, "введение" API пациенту относится к любому пути (например, к пероральной доставке) введения или доставки API пациенту. Введение включает самостоятельное введение и введение другим лицом.

Как используется в данном документе, "BID" и "bid" используются взаимозаменяемо для обозначения двух раз в день.

Как используется в данном документе, "иммунная тромбоцитопения" (ИТР) охватывает другие широко используемые термины, такие как идиопатическая тромбоцитопения и идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, или по меньшей мере также относится к ним. Существует два основных типа ИТР: кратковременная (острая) и хроническая (длительная). Острая ИТР обычно длится менее шести месяцев, тогда как хроническая ИТР может длиться шесть месяцев или дольше. ИТР поражает различные возрастные группы и может наблюдаться у детей, подростков и взрослых.

Используемый в данном документе термин "в комбинации с" в отношении двух или более соединений, средств или дополнительных активных фармацевтических

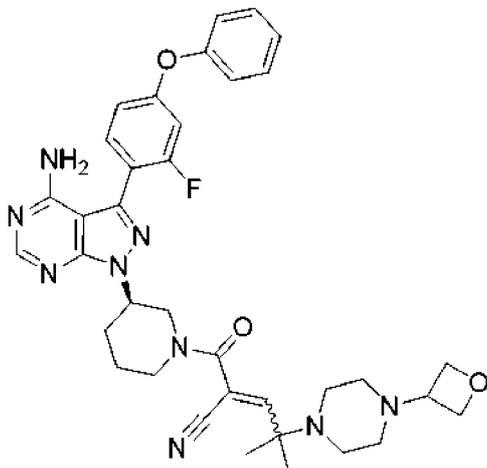
ингредиентов означает введение двух или более соединений, средств или активных фармацевтических ингредиентов пациенту друг перед другом, одновременно друг с другом или друг после друга на протяжении периода лечения. Если не указано иное, два или более соединения, средства или активных фармацевтических ингредиента можно вводить по разным схемам на протяжении периода лечения, как, например, одно или несколько соединений, средств или активных фармацевтических ингредиентов вводят один раз в день, а одно или несколько других соединений, средств или активных фармацевтических ингредиентов вводят два раза в день.

Как используется в данном документе, количество, выраженное в единицах "мг [X]", относится к общему количеству в миллиграммах [X], т. е. свободного основания. В некоторых вариантах осуществления PRN1008 можно вводить в виде фармацевтически приемлемой соли PRN1008, и в этом случае количество, выраженное в единицах "мг PRN1008", относится к общему количеству в миллиграммах PRN1008, т. е. свободного основания, а также эквивалентному количеству одной или нескольких фармацевтически приемлемых солей PRN1008 в пересчете на массу его формы свободного основания. Например, "400 мг по меньшей мере одного соединения, выбранного из PRN1008 и его фармацевтически приемлемых солей" включает 400 мг PRN1008 и концентрацию одной или нескольких фармацевтически приемлемых солей PRN1008, эквивалентную 400 мг PRN1008.

Как используется в данном документе, "фармацевтически приемлемый носитель или наполнитель" означает носитель или наполнитель, применимый при получении фармацевтической композиции, которая в целом является безопасной и не имеет биологических или других нежелательных свойств, как, например, носитель или наполнитель, приемлемый для фармацевтического применения у млекопитающих.

Используемый в данном документе термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к форме соли, например, соли присоединения кислоты, активного фармацевтического средства, которая является фармацевтически приемлемой и обладает желаемой фармакологической активностью API, из которого получена соль. Фармацевтически приемлемые соли хорошо известны из уровня техники и включают соли, полученные из подходящих неорганических и органических кислот. Такие соли включают без ограничения соли, образованные с неорганическими кислотами, такими как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, фосфорная кислота и т. п.; или образованные с органическими кислотами, такими как муравьиная кислота, уксусная кислота, пропионовая кислота, гексановая кислота, молочная кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, яблочная кислота, малеиновая кислота, фумаровая кислота, винная кислота, лимонная кислота, бензойная кислота, миндальная кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, 1,2-этандисульфоновая кислота, бензолсульфоновая кислота, 4-толуолсульфоновая кислота и т. п. S. M. Berge и соавт. подробно описывают фармацевтически приемлемые соли в *J. Pharmaceutical Sciences*, 1977, 66, 1-19.

Используемые в данном документе термины "PRN1008", "рилзабрутиниб", "(R)-2-[3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрил" и "2-[(3R)-3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]-пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрил" используются взаимозаменяемо в отношении соединения, имеющего структуру



Доза PRN1008 может содержать соответствующий (S)-энантиомер в качестве примеси в количестве менее чем приблизительно 5% по весу, как, например, в количестве менее чем приблизительно 1% по весу. Аналогично, доза (E)-изомера PRN1008 может содержать соответствующий (Z)-изомер в качестве примеси в количестве менее чем приблизительно 1% по весу; доза (Z)-изомера PRN1008 может содержать соответствующий (E)-изомер в качестве примеси в количестве менее чем приблизительно 1% по весу. Обозначение PRN1008 как смеси (E)- и (Z)-изомеров (R)-2-[3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила означает, что количество (E)- или (Z)-изомера в смеси составляет более чем приблизительно 1% по весу. В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение (E)- и (Z)-изомера составляет 9:1. PRN1008 или его фармацевтически приемлемая соль также может называться в данном документе "лекарственным средством", "активным средством", "терапевтически активным средством" или "API".

Как используется в данном документе, "QD" и "qd" используются взаимозаменяемо для обозначения одного раза в день.

Используемый в данном документе термин "терапевтически эффективное количество" относится к такому количеству соединения, которое вызывает желаемый эффект, для которого оно вводится (например, улучшение в отношении ИТР или симптома ИТР или уменьшение тяжести ИТР или симптома ИТР). Точное количество эффективной дозы зависит от цели лечения и может быть установлено специалистом в данной области с помощью известных методик (см., например, Lloyd (1999) *The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding*).

Используемый в данном документе термин "лечить", "осуществление лечения" или "лечение" при использовании в связи с нарушением или состоянием включает любой эффект, например, уменьшение, снижение, модулирование, облегчение или устранение, который приводит к улучшению в отношении нарушения или состояния. Улучшение в отношении любого симптома нарушения или состояния или уменьшение его тяжести можно легко оценить в соответствии со стандартными способами и методиками, известными из уровня техники.

Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения относятся к способам лечения иммунной тромбоцитопении (ИТП) у нуждающегося в этом пациента-человека, включающим введение пациенту-человеку терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения, выбранного из (R)-2-[3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила (PRN1008) и его фармацевтически приемлемых солей, один раз в день или два раза в день на протяжении периода лечения.

В некоторых вариантах осуществления период лечения составляет 8 дней. В некоторых вариантах осуществления период лечения составляет 28 дней. В некоторых вариантах осуществления период лечения составляет 84 дня. В некоторых вариантах осуществления период лечения составляет 168 дней.

В некоторых вариантах осуществления период лечения составляет по меньшей мере 8 дней. В некоторых вариантах осуществления период лечения составляет по меньшей мере 28 дней. В некоторых вариантах осуществления период лечения составляет по меньшей мере 84 дня. В некоторых вариантах осуществления период лечения составляет по меньшей мере 168 дней.

В некоторых вариантах осуществления период лечения составляет от 8 дней до 28 дней. В некоторых вариантах осуществления период лечения составляет от 8 дней до 84 дней. В некоторых вариантах осуществления период лечения составляет от 8 дней до 168 дней. В некоторых вариантах осуществления период лечения составляет от 28 дней до 84 дней. В некоторых вариантах осуществления период лечения составляет от 28 дней до 168 дней. В некоторых вариантах осуществления период лечения составляет от 84 дней до 168 дней.

В некоторых вариантах осуществления способы включают введение пациенту-человеку 400 мг по меньшей мере одного соединения, выбранного из PRN1008 и его фармацевтически приемлемых солей, один раз в день или два раза в день. В некоторых вариантах осуществления способы включают введение пациенту-человеку 400 мг по меньшей мере одного соединения, выбранного из PRN1008 и его фармацевтически приемлемых солей, один раз в день. В некоторых вариантах осуществления способы включают введение пациенту-человеку 400 мг по меньшей мере одного соединения, выбранного из PRN1008 и его фармацевтически приемлемых солей, два раза в день.

В некоторых вариантах осуществления способы включают введение пациенту-человеку 300 мг по меньшей мере одного соединения, выбранного из PRN1008 и его

фармацевтически приемлемых солей, два раза в день.

В некоторых вариантах осуществления способы включают лечение первичной ИТР. В некоторых вариантах осуществления способы включают лечение вторичной ИТР. В некоторых вариантах осуществления способы включают лечение хронической ИТР. В некоторых вариантах осуществления способы включают лечение рецидивирующей ИТР. В некоторых вариантах осуществления способы включают лечение рефрактерной ИТР.

В некоторых вариантах осуществления пациент-человек имеет по меньшей мере одну характеристику до начала периода лечения, выбранную из:

возраста от 18 лет до 80 лет;

отсутствия доступных и одобренных вариантов терапии;

количества тромбоцитов, составляющего менее 30000/мкл;

продолжительности ИТР, составляющей по меньшей мере один месяц;

приема в анамнезе по меньшей мере одного предшествующего терапевтического средства против ИТР и спленэктомии.

В некоторых вариантах осуществления пациент-человек имеет по меньшей мере 2 характеристики до начала периода лечения, выбранные из:

возраста от 18 лет до 80 лет;

отсутствия доступных и одобренных вариантов терапии;

количества тромбоцитов, составляющего менее 30000/мкл;

продолжительности ИТР, составляющей по меньшей мере один месяц;

приема в анамнезе по меньшей мере одного предшествующего терапевтического средства против ИТР и спленэктомии.

В некоторых вариантах осуществления пациент-человек имеет по меньшей мере 3 характеристики до начала периода лечения, выбранные из:

возраста от 18 лет до 80 лет;

отсутствия доступных и одобренных вариантов терапии;

количества тромбоцитов, составляющего менее 30000/мкл;

продолжительности ИТР, составляющей по меньшей мере один месяц;

приема в анамнезе по меньшей мере одного предшествующего терапевтического средства против ИТР и спленэктомии.

В некоторых вариантах осуществления пациент-человек имеет по меньшей мере 4 характеристики до начала периода лечения, выбранные из:

возраста от 18 лет до 80 лет;

отсутствия доступных и одобренных вариантов терапии;

количества тромбоцитов, составляющего менее 30000/мкл;

продолжительности ИТР, составляющей по меньшей мере один месяц;

приема в анамнезе по меньшей мере одного предшествующего терапевтического

средства против ИТР и
спленэктомии.

В некоторых вариантах осуществления пациент-человек имеет по меньшей мере 5 характеристик до начала периода лечения, выбранных из:

возраста от 18 лет до 80 лет;

отсутствия доступных и одобренных вариантов терапии;

количества тромбоцитов, составляющего менее 30000/мкл;

продолжительности ИТР, составляющей по меньшей мере один месяц;

приема в анамнезе по меньшей мере одного предшествующего терапевтического средства против ИТР и

спленэктомии.

В некоторых вариантах осуществления пациент-человек имеет все из следующих характеристик до начала периода лечения:

возраст от 18 лет до 80 лет;

отсутствие доступных и одобренных вариантов терапии;

количество тромбоцитов, составляющее менее 30000/мкл;

продолжительность ИТР, составляющая по меньшей мере один месяц;

прием в анамнезе по меньшей мере одного предшествующего терапевтического средства против ИТР и

спленэктомия.

В некоторых вариантах осуществления возраст пациента-человека составляет от 21 до 74 лет до начала периода лечения.

В некоторых вариантах осуществления у пациента-человека 2 показателя количества тромбоцитов составляют менее 30000/мкл до начала периода лечения. В некоторых вариантах осуществления у пациента-человека 2 показателя количества тромбоцитов составляют менее 30000/мкл до начала периода лечения, где эти 2 показателя количества измерены с интервалом в не менее чем 7 дней. В некоторых вариантах осуществления у пациента-человека 2 показателя количества тромбоцитов составляют менее 30000/мкл до начала периода лечения, где эти 2 показателя количества измерены с интервалом в не менее чем 7 дней в течение 15 дней до начала периода лечения.

В некоторых вариантах осуществления у пациента-человека количество тромбоцитов составляет менее 30000/мкл для по меньшей мере 2 последовательных показателей количества тромбоцитов до начала периода лечения. В некоторых вариантах осуществления у пациента-человека количество тромбоцитов составляет менее 30000/мкл для по меньшей мере 2 последовательных показателей количества тромбоцитов до начала периода лечения, где эти 2 показателя количества измерены с интервалом в не менее чем 7 дней. В некоторых вариантах осуществления у пациента-человека количество тромбоцитов составляет менее 30000/мкл для по меньшей мере 2 последовательных показателей количества тромбоцитов до начала периода лечения, где эти 2 показателя

против ИТР до начала периода лечения. В некоторых вариантах осуществления у пациента-человека имеется в анамнезе прием по меньшей мере 20 предшествующих терапевтических средств против ИТР до начала периода лечения. В некоторых вариантах осуществления у пациента-человека имеется в анамнезе прием по меньшей мере 25 предшествующих терапевтических средств против ИТР до начала периода лечения. В некоторых вариантах осуществления у пациента-человека имеется в анамнезе прием по меньшей мере 30 предшествующих терапевтических средств против ИТР до начала периода лечения. В некоторых вариантах осуществления у пациента-человека имеется в анамнезе прием по меньшей мере 35 предшествующих терапевтических средств против ИТР до начала периода лечения. В некоторых вариантах осуществления у пациента-человека имеется в анамнезе прием по меньшей мере 40 предшествующих терапевтических средств против ИТР до начала периода лечения. В некоторых вариантах осуществления у пациента-человека имеется в анамнезе прием по меньшей мере 45 предшествующих терапевтических средств против ИТР до начала периода лечения. В некоторых вариантах осуществления у пациента-человека имеется в анамнезе прием по меньшей мере 50 предшествующих терапевтических средств против ИТР до начала периода лечения.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно предшествующее терапевтическое средство против ИТР выбрано из кортикостероидов, агонистов рецепторов тромбозина, иммуноглобулина для внутривенного введения, иммуноглобулина анти-D и ритуксимаба.

В некоторых вариантах осуществления у пациента-человека была спленэктомия до начала периода лечения.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение, выбранное из PRN1008 и его фармацевтически приемлемых солей, вводят в качестве монотерапии.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение, выбранное из PRN1008 и его фармацевтически приемлемых солей, вводят в комбинации с по меньшей мере одним сопутствующим терапевтическим средством против ИТР.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно сопутствующее терапевтическое средство против ИТР выбрано из кортикостероидов и агонистов рецепторов тромбозина. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно сопутствующее терапевтическое средство против ИТР выбрано из кортикостероидов, элтромбопага и ромиплостима.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение, выбранное из PRN1008 и его фармацевтически приемлемых солей, включает в себя по меньшей мере одно соединение, выбранное из (E)-изомера (R)-2-[3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила и его фармацевтически приемлемых солей.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение, выбранное из PRN1008 и его фармацевтически приемлемых солей, включает в себя по меньшей мере одно соединение, выбранное из (Z)-изомера (R)-2-[3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила и его фармацевтически приемлемых солей.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение, выбранное из PRN1008 и его фармацевтически приемлемых солей, включает в себя смесь (E)- и (Z)-изомеров (R)-2-[3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила или фармацевтически приемлемой соли вышеупомянутого.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение, выбранное из PRN1008 и его фармацевтически приемлемых солей, состоит из по меньшей мере одного соединения, выбранного из (E)-изомера (R)-2-[3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила и его фармацевтически приемлемых солей.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение, выбранное из PRN1008 и его фармацевтически приемлемых солей, состоит из по меньшей мере одного соединения, выбранного из (Z)-изомера (R)-2-[3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила и его фармацевтически приемлемых солей.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение, выбранное из PRN1008 и его фармацевтически приемлемых солей, состоит из смеси (E)- и (Z)-изомеров (R)-2-[3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила или фармацевтически приемлемой соли вышеупомянутого.

Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения относятся к способам повышения количества тромбоцитов у пациента-человека с иммунной тромбоцитопенией (ИТР), включающим введение пациенту-человеку терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения, выбранного из (R)-2-[3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила (PRN1008) и его фармацевтически приемлемых солей, один раз в день или два раза в день на протяжении периода лечения.

В некоторых вариантах осуществления способы включают повышение по меньшей мере 2 последовательных показателей количества тромбоцитов по сравнению с исходным количеством тромбоцитов до введения. В некоторых вариантах осуществления способы включают повышение по меньшей мере 2 последовательных показателей количества тромбоцитов по сравнению с исходным количеством тромбоцитов до введения без

количеством тромбоцитов до введения. В некоторых вариантах осуществления способы включают повышение по меньшей мере 6 из 8 конечных показателей количества тромбоцитов, измеряемых на протяжении периода лечения, на по меньшей мере 20000/мкл по сравнению с исходным количеством тромбоцитов до введения. В некоторых вариантах осуществления способы включают повышение по меньшей мере 7 из 8 конечных показателей количества тромбоцитов, измеряемых на протяжении периода лечения, на по меньшей мере 20000/мкл по сравнению с исходным количеством тромбоцитов до введения.

В некоторых вариантах осуществления способы включают повышение по меньшей мере 2 из 6 конечных показателей количества тромбоцитов, измеряемых на протяжении периода лечения, на по меньшей мере 20000/мкл по сравнению с исходным количеством тромбоцитов до введения. В некоторых вариантах осуществления способы включают повышение по меньшей мере 3 из 6 конечных показателей количества тромбоцитов, измеряемых на протяжении периода лечения, на по меньшей мере 20000/мкл по сравнению с исходным количеством тромбоцитов до введения. В некоторых вариантах осуществления способы включают повышение по меньшей мере 4 из 6 конечных показателей количества тромбоцитов, измеряемых на протяжении периода лечения, на по меньшей мере 20000/мкл по сравнению с исходным количеством тромбоцитов до введения. В некоторых вариантах осуществления способы включают повышение по меньшей мере 5 из 6 конечных показателей количества тромбоцитов, измеряемых на протяжении периода лечения, на по меньшей мере 20000/мкл по сравнению с исходным количеством тромбоцитов до введения.

В некоторых вариантах осуществления исходное количество тромбоцитов до введения представляет собой среднее значение для двух наиболее поздних показателей количества тромбоцитов у пациента-человека до начала периода лечения и показателя количества тромбоцитов у пациента-человека в первый день периода лечения. В некоторых вариантах осуществления исходное количество тромбоцитов до введения представляет собой среднее значение для двух наиболее поздних показателей количества тромбоцитов у пациента-человека до начала периода лечения, где эти два показателя количества измерены с интервалом в не менее чем 7 дней, и показателя количества тромбоцитов у пациента-человека в первый день периода лечения. В некоторых вариантах осуществления исходное количество тромбоцитов до введения представляет собой среднее значение для двух наиболее поздних показателей количества тромбоцитов у пациента-человека до начала периода лечения, где эти два показателя количества измерены с интервалом в не менее чем 7 дней в течение 15 дней до начала периода лечения, и показателя количества тромбоцитов у пациента-человека в первый день периода лечения.

В некоторых вариантах осуществления последовательные показатели количества тромбоцитов измеряют с интервалом в по меньшей мере 5 дней.

В некоторых вариантах осуществления период лечения составляет 8 дней. В

некоторых вариантах осуществления период лечения составляет 28 дней. В некоторых вариантах осуществления период лечения составляет 84 дня. В некоторых вариантах осуществления период лечения составляет 168 дней.

В некоторых вариантах осуществления период лечения составляет по меньшей мере 8 дней. В некоторых вариантах осуществления период лечения составляет по меньшей мере 28 дней. В некоторых вариантах осуществления период лечения составляет по меньшей мере 84 дня. В некоторых вариантах осуществления период лечения составляет по меньшей мере 168 дней.

В некоторых вариантах осуществления период лечения составляет от 8 дней до 28 дней. В некоторых вариантах осуществления период лечения составляет от 8 дней до 84 дней. В некоторых вариантах осуществления период лечения составляет от 8 дней до 168 дней. В некоторых вариантах осуществления период лечения составляет от 28 дней до 84 дней. В некоторых вариантах осуществления период лечения составляет от 28 дней до 168 дней. В некоторых вариантах осуществления период лечения составляет от 84 дней до 168 дней.

В некоторых вариантах осуществления способы включают введение пациенту-человеку 400 мг по меньшей мере одного соединения, выбранного из PRN1008 и его фармацевтически приемлемых солей, один раз в день или два раза в день. В некоторых вариантах осуществления способы включают введение пациенту-человеку 400 мг по меньшей мере одного соединения, выбранного из PRN1008 и его фармацевтически приемлемых солей, один раз в день. В некоторых вариантах осуществления способы включают введение пациенту-человеку 400 мг по меньшей мере одного соединения, выбранного из PRN1008 и его фармацевтически приемлемых солей, два раза в день.

В некоторых вариантах осуществления способы включают введение пациенту-человеку 300 мг по меньшей мере одного соединения, выбранного из PRN1008 и его фармацевтически приемлемых солей, два раза в день.

В некоторых вариантах осуществления у пациента-человека имеется первичная ИТР. В некоторых вариантах осуществления у пациента-человека имеется вторичная ИТР. В некоторых вариантах осуществления у пациента-человека имеется хроническая ИТР. В некоторых вариантах осуществления у пациента-человека имеется рецидивирующая ИТР. В некоторых вариантах осуществления у пациента-человека имеется рефрактерная ИТР.

В некоторых вариантах осуществления пациент-человек имеет по меньшей мере одну характеристику до начала периода лечения, выбранную из:

возраста от 18 лет до 80 лет;

отсутствия доступных и одобренных вариантов терапии;

количества тромбоцитов, составляющего менее 30000/мкл;

продолжительности ИТР, составляющей по меньшей мере один месяц;

приема в анамнезе по меньшей мере одного предшествующего терапевтического средства против ИТР и

спленэктомии.

В некоторых вариантах осуществления пациент-человек имеет по меньшей мере 2 характеристики до начала периода лечения, выбранные из:

- возраста от 18 лет до 80 лет;
- отсутствия доступных и одобренных вариантов терапии;
- количества тромбоцитов, составляющего менее 30000/мкл;
- продолжительности ИТР, составляющей по меньшей мере один месяц;
- приема в анамнезе по меньшей мере одного предшествующего терапевтического средства против ИТР и спленэктомии.

В некоторых вариантах осуществления пациент-человек имеет по меньшей мере 3 характеристики до начала периода лечения, выбранные из:

- возраста от 18 лет до 80 лет;
- отсутствия доступных и одобренных вариантов терапии;
- количества тромбоцитов, составляющего менее 30000/мкл;
- продолжительности ИТР, составляющей по меньшей мере один месяц;
- приема в анамнезе по меньшей мере одного предшествующего терапевтического средства против ИТР и спленэктомии.

В некоторых вариантах осуществления пациент-человек имеет по меньшей мере 4 характеристики до начала периода лечения, выбранные из:

- возраста от 18 лет до 80 лет;
- отсутствия доступных и одобренных вариантов терапии;
- количества тромбоцитов, составляющего менее 30000/мкл;
- продолжительности ИТР, составляющей по меньшей мере один месяц;
- приема в анамнезе по меньшей мере одного предшествующего терапевтического средства против ИТР и спленэктомии.

В некоторых вариантах осуществления пациент-человек имеет по меньшей мере 5 характеристик до начала периода лечения, выбранных из:

- возраста от 18 лет до 80 лет;
- отсутствия доступных и одобренных вариантов терапии;
- количества тромбоцитов, составляющего менее 30000/мкл;
- продолжительности ИТР, составляющей по меньшей мере один месяц;
- приема в анамнезе по меньшей мере одного предшествующего терапевтического средства против ИТР и спленэктомии.

В некоторых вариантах осуществления пациент-человек имеет все из следующих характеристик до начала периода лечения:

- возраст от 18 лет до 80 лет;
- отсутствие доступных и одобренных вариантов терапии;

количество тромбоцитов, составляющее менее 30000/мкл;
продолжительность ИТР, составляющая по меньшей мере один месяц;
прием в анамнезе по меньшей мере одного предшествующего терапевтического средства против ИТР и
спленэктомия.

В некоторых вариантах осуществления возраст пациента-человека составляет от 21 до 74 лет до начала периода лечения.

В некоторых вариантах осуществления у пациента-человека 2 показателя количества тромбоцитов составляют менее 30000/мкл до начала периода лечения. В некоторых вариантах осуществления у пациента-человека 2 показателя количества тромбоцитов составляют менее 30000/мкл до начала периода лечения, где эти 2 показателя количества измерены с интервалом в не менее чем 7 дней. В некоторых вариантах осуществления у пациента-человека 2 показателя количества тромбоцитов составляют менее 30000/мкл до начала периода лечения, где эти 2 показателя количества измерены с интервалом в не менее чем 7 дней в течение 15 дней до начала периода лечения.

В некоторых вариантах осуществления у пациента-человека количество тромбоцитов составляет менее 30000/мкл для по меньшей мере 2 последовательных показателей количества тромбоцитов до начала периода лечения. В некоторых вариантах осуществления у пациента-человека количество тромбоцитов составляет менее 30000/мкл для по меньшей мере 2 последовательных показателей количества тромбоцитов до начала периода лечения, где эти 2 показателя количества измерены с интервалом в не менее чем 7 дней. В некоторых вариантах осуществления у пациента-человека количество тромбоцитов составляет менее 30000/мкл для по меньшей мере 2 последовательных показателей количества тромбоцитов до начала периода лечения, где эти 2 показателя количества измерены с интервалом в не менее чем 7 дней в течение 15 дней до начала периода лечения.

В некоторых вариантах осуществления среднее значение для двух наиболее поздних показателей количества тромбоцитов у пациента-человека до начала периода лечения составляет от 3000/мкл до 28000/мкл. В некоторых вариантах осуществления среднее значение для двух наиболее поздних показателей количества тромбоцитов у пациента-человека до начала периода лечения составляет от 3000/мкл до 28000/мкл, где эти два показателя количества измерены с интервалом в не менее чем 7 дней. В некоторых вариантах осуществления среднее значение для двух наиболее поздних показателей количества тромбоцитов у пациента-человека до начала периода лечения составляет от 3000/мкл до 28000/мкл, где эти два показателя количества измерены с интервалом в не менее чем 7 дней в течение 15 дней до начала периода лечения.

В некоторых вариантах осуществления среднее значение для двух наиболее поздних показателей количества тромбоцитов у пациента-человека до начала периода лечения составляет от 3000/мкл до 33000/мкл. В некоторых вариантах осуществления

меньшей мере 50 предшествующих терапевтических средств против ИТР до начала периода лечения.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно предшествующее терапевтическое средство против ИТР выбрано из кортикостероидов, агонистов рецепторов тромбозина, иммуноглобулина для внутривенного введения, иммуноглобулина анти-D и ритуксимаба.

В некоторых вариантах осуществления у пациента-человека была спленэктомия до начала периода лечения.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение, выбранное из PRN1008 и его фармацевтически приемлемых солей, вводят в качестве монотерапии.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение, выбранное из PRN1008 и его фармацевтически приемлемых солей, вводят в комбинации с по меньшей мере одним сопутствующим терапевтическим средством против ИТР.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно сопутствующее терапевтическое средство против ИТР выбрано из кортикостероидов и агонистов рецепторов тромбозина. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно сопутствующее терапевтическое средство против ИТР выбрано из кортикостероидов, элтромбопага и ромиплостима.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение, выбранное из PRN1008 и его фармацевтически приемлемых солей, включает в себя по меньшей мере одно соединение, выбранное из (E)-изомера (R)-2-[3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила и его фармацевтически приемлемых солей.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение, выбранное из PRN1008 и его фармацевтически приемлемых солей, включает в себя по меньшей мере одно соединение, выбранное из (Z)-изомера (R)-2-[3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила и его фармацевтически приемлемых солей.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение, выбранное из PRN1008 и его фармацевтически приемлемых солей, включает в себя смесь (E)- и (Z)-изомеров (R)-2-[3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила или фармацевтически приемлемой соли вышеупомянутого.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение, выбранное из PRN1008 и его фармацевтически приемлемых солей, состоит из по меньшей мере одного соединения, выбранного из (E)-изомера (R)-2-[3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-

(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила и его фармацевтически приемлемых солей.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение, выбранное из PRN1008 и его фармацевтически приемлемых солей, состоит из по меньшей мере одного соединения, выбранного из (Z)-изомера (R)-2-[3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила и его фармацевтически приемлемых солей.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение, выбранное из PRN1008 и его фармацевтически приемлемых солей, состоит из смеси (E)- и (Z)-изомеров (R)-2-[3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила или фармацевтически приемлемой соли вышеупомянутого.

Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения относятся к способам достижения количества тромбоцитов, составляющего по меньшей мере 50000/мкл, у пациента-человека с иммунной тромбоцитопенией (ИТП), включающим введение пациенту-человеку терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения, выбранного из (R)-2-[3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила (PRN1008) и его фармацевтически приемлемых солей, один раз в день или два раза в день на протяжении периода лечения.

В некоторых вариантах осуществления способы включают достижение по меньшей мере 2 показателей количества тромбоцитов, составляющих по меньшей мере 50000/мкл. В некоторых вариантах осуществления способы включают достижение по меньшей мере 2 показателей количества тромбоцитов, составляющих по меньшей мере 50000/мкл, без необходимости в лекарственном препарате неотложной терапии.

В некоторых вариантах осуществления способы включают достижение по меньшей мере 2 последовательных показателей количества тромбоцитов, составляющих по меньшей мере 50000/мкл. В некоторых вариантах осуществления способы включают достижение по меньшей мере 2 последовательных показателей количества тромбоцитов, составляющих по меньшей мере 50000/мкл, без необходимости в лекарственном препарате неотложной терапии.

В некоторых вариантах осуществления способы включают достижение количества тромбоцитов, составляющего по меньшей мере 50000/мкл, для по меньшей мере 30% показателей количества тромбоцитов, измеряемых на протяжении периода лечения. В некоторых вариантах осуществления способы включают достижение количества тромбоцитов, составляющего по меньшей мере 50000/мкл, для по меньшей мере 35% показателей количества тромбоцитов, измеряемых на протяжении периода лечения. В некоторых вариантах осуществления способы включают достижение количества тромбоцитов, составляющего по меньшей мере 50000/мкл, для по меньшей мере 40%

протяжении периода лечения, на по меньшей мере 20000/мкл по сравнению с исходным количеством тромбоцитов до введения. В некоторых вариантах осуществления способы включают повышение по меньшей мере 6 из 8 конечных показателей количества тромбоцитов, измеряемых на протяжении периода лечения, на по меньшей мере 20000/мкл по сравнению с исходным количеством тромбоцитов до введения. В некоторых вариантах осуществления способы включают повышение по меньшей мере 7 из 8 конечных показателей количества тромбоцитов, измеряемых на протяжении периода лечения, на по меньшей мере 20000/мкл по сравнению с исходным количеством тромбоцитов до введения.

В некоторых вариантах осуществления способы включают повышение по меньшей мере 2 из 6 конечных показателей количества тромбоцитов, измеряемых на протяжении периода лечения, на по меньшей мере 20000/мкл по сравнению с исходным количеством тромбоцитов до введения. В некоторых вариантах осуществления способы включают повышение по меньшей мере 3 из 6 конечных показателей количества тромбоцитов, измеряемых на протяжении периода лечения, на по меньшей мере 20000/мкл по сравнению с исходным количеством тромбоцитов до введения. В некоторых вариантах осуществления способы включают повышение по меньшей мере 4 из 6 конечных показателей количества тромбоцитов, измеряемых на протяжении периода лечения, на по меньшей мере 20000/мкл по сравнению с исходным количеством тромбоцитов до введения. В некоторых вариантах осуществления способы включают повышение по меньшей мере 5 из 6 конечных показателей количества тромбоцитов, измеряемых на протяжении периода лечения, на по меньшей мере 20000/мкл по сравнению с исходным количеством тромбоцитов до введения.

В некоторых вариантах осуществления исходное количество тромбоцитов до введения представляет собой среднее значение для двух наиболее поздних показателей количества тромбоцитов у пациента-человека до начала периода лечения и показателя количества тромбоцитов у пациента-человека в первый день периода лечения. В некоторых вариантах осуществления исходное количество тромбоцитов до введения представляет собой среднее значение для двух наиболее поздних показателей количества тромбоцитов у пациента-человека до начала периода лечения, где эти два показателя количества измерены с интервалом в не менее чем 7 дней, и показателя количества тромбоцитов у пациента-человека в первый день периода лечения. В некоторых вариантах осуществления исходное количество тромбоцитов до введения представляет собой среднее значение для двух наиболее поздних показателей количества тромбоцитов у пациента-человека до начала периода лечения, где эти два показателя количества измерены с интервалом в не менее чем 7 дней в течение 15 дней до начала периода лечения, и показателя количества тромбоцитов у пациента-человека в первый день периода лечения.

В некоторых вариантах осуществления последовательные показатели количества тромбоцитов измеряют с интервалом в по меньшей мере 5 дней.

В некоторых вариантах осуществления период лечения составляет 8 дней. В некоторых вариантах осуществления период лечения составляет 28 дней. В некоторых вариантах осуществления период лечения составляет 84 дня. В некоторых вариантах осуществления период лечения составляет 168 дней.

В некоторых вариантах осуществления период лечения составляет по меньшей мере 8 дней. В некоторых вариантах осуществления период лечения составляет по меньшей мере 28 дней. В некоторых вариантах осуществления период лечения составляет по меньшей мере 84 дня. В некоторых вариантах осуществления период лечения составляет по меньшей мере 168 дней.

В некоторых вариантах осуществления период лечения составляет от 8 дней до 28 дней. В некоторых вариантах осуществления период лечения составляет от 8 дней до 84 дней. В некоторых вариантах осуществления период лечения составляет от 8 дней до 168 дней. В некоторых вариантах осуществления период лечения составляет от 28 дней до 84 дней. В некоторых вариантах осуществления период лечения составляет от 28 дней до 168 дней. В некоторых вариантах осуществления период лечения составляет от 84 дней до 168 дней.

В некоторых вариантах осуществления способы включают введение пациенту-человеку 400 мг по меньшей мере одного соединения, выбранного из PRN1008 и его фармацевтически приемлемых солей, один раз в день или два раза в день. В некоторых вариантах осуществления способы включают введение пациенту-человеку 400 мг по меньшей мере одного соединения, выбранного из PRN1008 и его фармацевтически приемлемых солей, один раз в день. В некоторых вариантах осуществления способы включают введение пациенту-человеку 400 мг по меньшей мере одного соединения, выбранного из PRN1008 и его фармацевтически приемлемых солей, два раза в день.

В некоторых вариантах осуществления способы включают введение пациенту-человеку 300 мг по меньшей мере одного соединения, выбранного из PRN1008 и его фармацевтически приемлемых солей, два раза в день.

В некоторых вариантах осуществления у пациента-человека имеется первичная ИТР. В некоторых вариантах осуществления у пациента-человека имеется вторичная ИТР. В некоторых вариантах осуществления у пациента-человека имеется хроническая ИТР. В некоторых вариантах осуществления у пациента-человека имеется рецидивирующая ИТР. В некоторых вариантах осуществления у пациента-человека имеется рефрактерная ИТР.

В некоторых вариантах осуществления пациент-человек имеет по меньшей мере одну характеристику до начала периода лечения, выбранную из:

возраста от 18 лет до 80 лет;

отсутствия доступных и одобренных вариантов терапии;

количества тромбоцитов, составляющего менее 30000/мкл;

продолжительности ИТР, составляющей по меньшей мере один месяц;

приема в анамнезе по меньшей мере одного предшествующего терапевтического средства против ИТР и

спленэктомии.

В некоторых вариантах осуществления пациент-человек имеет по меньшей мере 2 характеристики до начала периода лечения, выбранные из:

возраста от 18 лет до 80 лет;

отсутствия доступных и одобренных вариантов терапии;

количества тромбоцитов, составляющего менее 30000/мкл;

продолжительности ИТР, составляющей по меньшей мере один месяц;

приема в анамнезе по меньшей мере одного предшествующего терапевтического средства против ИТР и

спленэктомии.

В некоторых вариантах осуществления пациент-человек имеет по меньшей мере 3 характеристики до начала периода лечения, выбранные из:

возраста от 18 лет до 80 лет;

отсутствия доступных и одобренных вариантов терапии;

количества тромбоцитов, составляющего менее 30000/мкл;

продолжительности ИТР, составляющей по меньшей мере один месяц;

приема в анамнезе по меньшей мере одного предшествующего терапевтического средства против ИТР и

спленэктомии.

В некоторых вариантах осуществления пациент-человек имеет по меньшей мере 4 характеристики до начала периода лечения, выбранные из:

возраста от 18 лет до 80 лет;

отсутствия доступных и одобренных вариантов терапии;

количества тромбоцитов, составляющего менее 30000/мкл;

продолжительности ИТР, составляющей по меньшей мере один месяц;

приема в анамнезе по меньшей мере одного предшествующего терапевтического средства против ИТР и

спленэктомии.

В некоторых вариантах осуществления пациент-человек имеет по меньшей мере 5 характеристик до начала периода лечения, выбранных из:

возраста от 18 лет до 80 лет;

отсутствия доступных и одобренных вариантов терапии;

количества тромбоцитов, составляющего менее 30000/мкл;

продолжительности ИТР, составляющей по меньшей мере один месяц;

приема в анамнезе по меньшей мере одного предшествующего терапевтического средства против ИТР и

спленэктомии.

В некоторых вариантах осуществления пациент-человек имеет все из следующих характеристик до начала периода лечения:

возраст от 18 лет до 80 лет;

отсутствие доступных и одобренных вариантов терапии;
количество тромбоцитов, составляющее менее 30000/мкл;
продолжительность ИТР, составляющая по меньшей мере один месяц;
прием в анамнезе по меньшей мере одного предшествующего терапевтического средства против ИТР и
спленэктомия.

В некоторых вариантах осуществления возраст пациента-человека составляет от 21 до 74 лет до начала периода лечения.

В некоторых вариантах осуществления у пациента-человека 2 показателя количества тромбоцитов составляют менее 30000/мкл до начала периода лечения. В некоторых вариантах осуществления у пациента-человека 2 показателя количества тромбоцитов составляют менее 30000/мкл до начала периода лечения, где эти 2 показателя количества измерены с интервалом в не менее чем 7 дней. В некоторых вариантах осуществления у пациента-человека 2 показателя количества тромбоцитов составляют менее 30000/мкл до начала периода лечения, где эти 2 показателя количества измерены с интервалом в не менее чем 7 дней в течение 15 дней до начала периода лечения.

В некоторых вариантах осуществления у пациента-человека количество тромбоцитов составляет менее 30000/мкл для по меньшей мере 2 последовательных показателей количества тромбоцитов до начала периода лечения. В некоторых вариантах осуществления у пациента-человека количество тромбоцитов составляет менее 30000/мкл для по меньшей мере 2 последовательных показателей количества тромбоцитов до начала периода лечения, где эти 2 показателя количества измерены с интервалом в не менее чем 7 дней. В некоторых вариантах осуществления у пациента-человека количество тромбоцитов составляет менее 30000/мкл для по меньшей мере 2 последовательных показателей количества тромбоцитов до начала периода лечения, где эти 2 показателя количества измерены с интервалом в не менее чем 7 дней в течение 15 дней до начала периода лечения.

В некоторых вариантах осуществления среднее значение для двух наиболее поздних показателей количества тромбоцитов у пациента-человека до начала периода лечения составляет от 3000/мкл до 28000/мкл. В некоторых вариантах осуществления среднее значение для двух наиболее поздних показателей количества тромбоцитов у пациента-человека до начала периода лечения составляет от 3000/мкл до 28000/мкл, где эти два показателя количества измерены с интервалом в не менее чем 7 дней. В некоторых вариантах осуществления среднее значение для двух наиболее поздних показателей количества тромбоцитов у пациента-человека до начала периода лечения составляет от 3000/мкл до 28000/мкл, где эти два показателя количества измерены с интервалом в не менее чем 7 дней в течение 15 дней до начала периода лечения.

В некоторых вариантах осуществления среднее значение для двух наиболее поздних показателей количества тромбоцитов у пациента-человека до начала периода

некоторых вариантах осуществления у пациента-человека имеется в анамнезе прием по меньшей мере 50 предшествующих терапевтических средств против ИТР до начала периода лечения.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно предшествующее терапевтическое средство против ИТР выбрано из кортикостероидов, агонистов рецепторов тромбозина, иммуноглобулина для внутривенного введения, иммуноглобулина анти-D и ритуксимаба.

В некоторых вариантах осуществления у пациента-человека была спленэктомия до начала периода лечения.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение, выбранное из PRN1008 и его фармацевтически приемлемых солей, вводят в качестве монотерапии.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение, выбранное из PRN1008 и его фармацевтически приемлемых солей, вводят в комбинации с по меньшей мере одним сопутствующим терапевтическим средством против ИТР.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно сопутствующее терапевтическое средство против ИТР выбрано из кортикостероидов и агонистов рецепторов тромбозина. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно сопутствующее терапевтическое средство против ИТР выбрано из кортикостероидов, элтромбопага и ромиплостима.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение, выбранное из PRN1008 и его фармацевтически приемлемых солей, включает в себя по меньшей мере одно соединение, выбранное из (E)-изомера (R)-2-[3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила и его фармацевтически приемлемых солей.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение, выбранное из PRN1008 и его фармацевтически приемлемых солей, включает в себя по меньшей мере одно соединение, выбранное из (Z)-изомера (R)-2-[3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила и его фармацевтически приемлемых солей.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение, выбранное из PRN1008 и его фармацевтически приемлемых солей, включает в себя смесь (E)- и (Z)-изомеров (R)-2-[3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила или фармацевтически приемлемой соли вышеупомянутого.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение, выбранное из PRN1008 и его фармацевтически приемлемых солей, состоит из по меньшей мере одного соединения, выбранного из (E)-изомера (R)-2-[3-[4-амино-3-(2-фтор-4-

феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила и его фармацевтически приемлемых солей.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение, выбранное из PRN1008 и его фармацевтически приемлемых солей, состоит из по меньшей мере одного соединения, выбранного из (Z)-изомера (R)-2-[3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила и его фармацевтически приемлемых солей.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение, выбранное из PRN1008 и его фармацевтически приемлемых солей, состоит из смеси (E)- и (Z)-изомеров (R)-2-[3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила или фармацевтически приемлемой соли вышеупомянутого.

Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения относятся к способам достижения по меньшей мере одного показателя количества тромбоцитов, составляющего по меньшей мере 50000/мкл, и повышения по меньшей мере одного показателя количества тромбоцитов на по меньшей мере 20000/мкл у пациента-человека с иммунной тромбоцитопенией (ИТР), включающим введение пациенту-человеку терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения, выбранного из (R)-2-[3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила (PRN1008) и его фармацевтически приемлемых солей, один раз в день или два раза в день на протяжении периода лечения.

В некоторых вариантах осуществления способы включают достижение по меньшей мере 2 показателей количества тромбоцитов, составляющих по меньшей мере 50000/мкл. В некоторых вариантах осуществления способы включают достижение по меньшей мере 2 показателей количества тромбоцитов, составляющих по меньшей мере 50000/мкл, без необходимости в лекарственном препарате неотложной терапии.

В некоторых вариантах осуществления способы включают достижение по меньшей мере 2 последовательных показателей количества тромбоцитов, составляющих по меньшей мере 50000/мкл. В некоторых вариантах осуществления способы включают достижение по меньшей мере 2 последовательных показателей количества тромбоцитов, составляющих по меньшей мере 50000/мкл, без необходимости в лекарственном препарате неотложной терапии.

В некоторых вариантах осуществления способы включают достижение количества тромбоцитов, составляющего по меньшей мере 50000/мкл, для по меньшей мере 30% показателей количества тромбоцитов, измеряемых на протяжении периода лечения. В некоторых вариантах осуществления способы включают достижение количества тромбоцитов, составляющего по меньшей мере 50000/мкл, для по меньшей мере 35%

периода лечения.

В некоторых вариантах осуществления способы включают достижение количества тромбоцитов, составляющего по меньшей мере 50000/мкл, для по меньшей мере 2 из 6 конечных показателей количества тромбоцитов, измеряемых на протяжении периода лечения. В некоторых вариантах осуществления способы включают достижение количества тромбоцитов, составляющего по меньшей мере 50000/мкл, для по меньшей мере 3 из 6 конечных показателей количества тромбоцитов, измеряемых на протяжении периода лечения. В некоторых вариантах осуществления способы включают достижение количества тромбоцитов, составляющего по меньшей мере 50000/мкл, для по меньшей мере 4 из 6 конечных показателей количества тромбоцитов, измеряемых на протяжении периода лечения. В некоторых вариантах осуществления способы включают достижение количества тромбоцитов, составляющего по меньшей мере 50000/мкл, для по меньшей мере 5 из 6 конечных показателей количества тромбоцитов, измеряемых на протяжении периода лечения.

В некоторых вариантах осуществления последовательные показатели количества тромбоцитов измеряют с интервалом в по меньшей мере 5 дней.

В некоторых вариантах осуществления период лечения составляет 8 дней. В некоторых вариантах осуществления период лечения составляет 28 дней. В некоторых вариантах осуществления период лечения составляет 84 дня. В некоторых вариантах осуществления период лечения составляет 168 дней.

В некоторых вариантах осуществления период лечения составляет по меньшей мере 8 дней. В некоторых вариантах осуществления период лечения составляет по меньшей мере 28 дней. В некоторых вариантах осуществления период лечения составляет по меньшей мере 84 дня. В некоторых вариантах осуществления период лечения составляет по меньшей мере 168 дней.

В некоторых вариантах осуществления период лечения составляет от 8 дней до 28 дней. В некоторых вариантах осуществления период лечения составляет от 8 дней до 84 дней. В некоторых вариантах осуществления период лечения составляет от 8 дней до 168 дней. В некоторых вариантах осуществления период лечения составляет от 28 дней до 84 дней. В некоторых вариантах осуществления период лечения составляет от 28 дней до 168 дней. В некоторых вариантах осуществления период лечения составляет от 84 дней до 168 дней.

В некоторых вариантах осуществления способы включают введение пациенту-человеку 400 мг по меньшей мере одного соединения, выбранного из PRN1008 и его фармацевтически приемлемых солей, один раз в день или два раза в день. В некоторых вариантах осуществления способы включают введение пациенту-человеку 400 мг по меньшей мере одного соединения, выбранного из PRN1008 и его фармацевтически приемлемых солей, один раз в день. В некоторых вариантах осуществления способы включают введение пациенту-человеку 400 мг по меньшей мере одного соединения, выбранного из PRN1008 и его фармацевтически приемлемых солей, два раза в день.

В некоторых вариантах осуществления способы включают введение пациенту-человеку 300 мг по меньшей мере одного соединения, выбранного из PRN1008 и его фармацевтически приемлемых солей, два раза в день.

В некоторых вариантах осуществления у пациента-человека имеется первичная ИТР. В некоторых вариантах осуществления у пациента-человека имеется вторичная ИТР. В некоторых вариантах осуществления у пациента-человека имеется хроническая ИТР. В некоторых вариантах осуществления у пациента-человека имеется рецидивирующая ИТР. В некоторых вариантах осуществления у пациента-человека имеется рефрактерная ИТР.

В некоторых вариантах осуществления пациент-человек имеет по меньшей мере одну характеристику до начала периода лечения, выбранную из:

- возраста от 18 лет до 80 лет;
- отсутствия доступных и одобренных вариантов терапии;
- количества тромбоцитов, составляющего менее 30000/мкл;
- продолжительности ИТР, составляющей по меньшей мере один месяц;
- приема в анамнезе по меньшей мере одного предшествующего терапевтического средства против ИТР и спленэктомии.

В некоторых вариантах осуществления пациент-человек имеет по меньшей мере 2 характеристики до начала периода лечения, выбранные из:

- возраста от 18 лет до 80 лет;
- отсутствия доступных и одобренных вариантов терапии;
- количества тромбоцитов, составляющего менее 30000/мкл;
- продолжительности ИТР, составляющей по меньшей мере один месяц;
- приема в анамнезе по меньшей мере одного предшествующего терапевтического средства против ИТР и спленэктомии.

В некоторых вариантах осуществления пациент-человек имеет по меньшей мере 3 характеристики до начала периода лечения, выбранные из:

- возраста от 18 лет до 80 лет;
- отсутствия доступных и одобренных вариантов терапии;
- количества тромбоцитов, составляющего менее 30000/мкл;
- продолжительности ИТР, составляющей по меньшей мере один месяц;
- приема в анамнезе по меньшей мере одного предшествующего терапевтического средства против ИТР и спленэктомии.

В некоторых вариантах осуществления пациент-человек имеет по меньшей мере 4 характеристики до начала периода лечения, выбранные из:

- возраста от 18 лет до 80 лет;
- отсутствия доступных и одобренных вариантов терапии;
- количества тромбоцитов, составляющего менее 30000/мкл;

продолжительности ИТР, составляющей по меньшей мере один месяц;
приема в анамнезе по меньшей мере одного предшествующего терапевтического средства против ИТР и
спленэктомии.

В некоторых вариантах осуществления пациент-человек имеет по меньшей мере 5 характеристик до начала периода лечения, выбранных из:

возраста от 18 лет до 80 лет;
отсутствия доступных и одобренных вариантов терапии;
количества тромбоцитов, составляющего менее 30000/мкл;
продолжительности ИТР, составляющей по меньшей мере один месяц;
приема в анамнезе по меньшей мере одного предшествующего терапевтического средства против ИТР и
спленэктомии.

В некоторых вариантах осуществления пациент-человек имеет все из следующих характеристик до начала периода лечения:

возраст от 18 лет до 80 лет;
отсутствие доступных и одобренных вариантов терапии;
количество тромбоцитов, составляющее менее 30000/мкл;
продолжительность ИТР, составляющая по меньшей мере один месяц;
прием в анамнезе по меньшей мере одного предшествующего терапевтического средства против ИТР и
спленэктомия.

В некоторых вариантах осуществления возраст пациента-человека составляет от 21 до 74 лет до начала периода лечения.

В некоторых вариантах осуществления у пациента-человека 2 показателя количества тромбоцитов составляют менее 30000/мкл до начала периода лечения. В некоторых вариантах осуществления у пациента-человека 2 показателя количества тромбоцитов составляют менее 30000/мкл до начала периода лечения, где эти 2 показателя количества измерены с интервалом в не менее чем 7 дней. В некоторых вариантах осуществления у пациента-человека 2 показателя количества тромбоцитов составляют менее 30000/мкл до начала периода лечения, где эти 2 показателя количества измерены с интервалом в не менее чем 7 дней в течение 15 дней до начала периода лечения.

В некоторых вариантах осуществления у пациента-человека количество тромбоцитов составляет менее 30000/мкл для по меньшей мере 2 последовательных показателей количества тромбоцитов до начала периода лечения. В некоторых вариантах осуществления у пациента-человека количество тромбоцитов составляет менее 30000/мкл для по меньшей мере 2 последовательных показателей количества тромбоцитов до начала периода лечения, где эти 2 показателя количества измерены с интервалом в не менее чем 7 дней. В некоторых вариантах осуществления у пациента-человека количество

начала периода лечения. В некоторых вариантах осуществления у пациента-человека имеется в анамнезе прием по меньшей мере 15 предшествующих терапевтических средств против ИТР до начала периода лечения. В некоторых вариантах осуществления у пациента-человека имеется в анамнезе прием по меньшей мере 20 предшествующих терапевтических средств против ИТР до начала периода лечения. В некоторых вариантах осуществления у пациента-человека имеется в анамнезе прием по меньшей мере 25 предшествующих терапевтических средств против ИТР до начала периода лечения. В некоторых вариантах осуществления у пациента-человека имеется в анамнезе прием по меньшей мере 30 предшествующих терапевтических средств против ИТР до начала периода лечения. В некоторых вариантах осуществления у пациента-человека имеется в анамнезе прием по меньшей мере 35 предшествующих терапевтических средств против ИТР до начала периода лечения. В некоторых вариантах осуществления у пациента-человека имеется в анамнезе прием по меньшей мере 40 предшествующих терапевтических средств против ИТР до начала периода лечения. В некоторых вариантах осуществления у пациента-человека имеется в анамнезе прием по меньшей мере 45 предшествующих терапевтических средств против ИТР до начала периода лечения. В некоторых вариантах осуществления у пациента-человека имеется в анамнезе прием по меньшей мере 50 предшествующих терапевтических средств против ИТР до начала периода лечения.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно предшествующее терапевтическое средство против ИТР выбрано из кортикостероидов, агонистов рецепторов тромбозина, иммуноглобулина для внутривенного введения, иммуноглобулина анти-D и ритуксимаба.

В некоторых вариантах осуществления у пациента-человека была спленэктомия до начала периода лечения.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение, выбранное из PRN1008 и его фармацевтически приемлемых солей, вводят в качестве монотерапии.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение, выбранное из PRN1008 и его фармацевтически приемлемых солей, вводят в комбинации с по меньшей мере одним сопутствующим терапевтическим средством против ИТР.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно сопутствующее терапевтическое средство против ИТР выбрано из кортикостероидов и агонистов рецепторов тромбозина. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно сопутствующее терапевтическое средство против ИТР выбрано из кортикостероидов, элтромбопага и ромиплостима.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение, выбранное из PRN1008 и его фармацевтически приемлемых солей, включает в себя по меньшей мере одно соединение, выбранное из (E)-изомера (R)-2-[3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-

(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила и его фармацевтически приемлемых солей.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение, выбранное из PRN1008 и его фармацевтически приемлемых солей, включает в себя по меньшей мере одно соединение, выбранное из (Z)-изомера (R)-2-[3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила и его фармацевтически приемлемых солей.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение, выбранное из PRN1008 и его фармацевтически приемлемых солей, включает в себя смесь (E)- и (Z)-изомеров (R)-2-[3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила или фармацевтически приемлемой соли вышеупомянутого.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение, выбранное из PRN1008 и его фармацевтически приемлемых солей, состоит из по меньшей мере одного соединения, выбранного из (E)-изомера (R)-2-[3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила и его фармацевтически приемлемых солей.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение, выбранное из PRN1008 и его фармацевтически приемлемых солей, состоит из по меньшей мере одного соединения, выбранного из (Z)-изомера (R)-2-[3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила и его фармацевтически приемлемых солей.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение, выбранное из PRN1008 и его фармацевтически приемлемых солей, состоит из смеси (E)- и (Z)-изомеров (R)-2-[3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила или фармацевтически приемлемой соли вышеупомянутого.

Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения относятся к способам достижения количества тромбоцитов, составляющего по меньшей мере 30000/мкл, у пациента-человека с иммунной тромбоцитопенией (ИТП), включающим введение пациенту-человеку терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения, выбранного из (R)-2-[3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила (PRN1008) и его фармацевтически приемлемых солей, один раз в день или два раза в день на протяжении периода лечения.

В некоторых вариантах осуществления способы включают достижение количества тромбоцитов, составляющего по меньшей мере 30000/мкл, для по меньшей мере 30%

периода лечения. В некоторых вариантах осуществления способы включают достижение количества тромбоцитов, составляющего по меньшей мере 30000/мкл, для по меньшей мере 7 из 8 конечных показателей количества тромбоцитов, измеряемых на протяжении периода лечения.

В некоторых вариантах осуществления способы включают достижение количества тромбоцитов, составляющего по меньшей мере 30000/мкл, для по меньшей мере 2 из 6 конечных показателей количества тромбоцитов, измеряемых на протяжении периода лечения. В некоторых вариантах осуществления способы включают достижение количества тромбоцитов, составляющего по меньшей мере 30000/мкл, для по меньшей мере 3 из 6 конечных показателей количества тромбоцитов, измеряемых на протяжении периода лечения. В некоторых вариантах осуществления способы включают достижение количества тромбоцитов, составляющего по меньшей мере 30000/мкл, для по меньшей мере 4 из 6 конечных показателей количества тромбоцитов, измеряемых на протяжении периода лечения. В некоторых вариантах осуществления способы включают достижение количества тромбоцитов, составляющего по меньшей мере 30000/мкл, для по меньшей мере 5 из 6 конечных показателей количества тромбоцитов, измеряемых на протяжении периода лечения.

В некоторых вариантах осуществления период лечения составляет 8 дней. В некоторых вариантах осуществления период лечения составляет 28 дней. В некоторых вариантах осуществления период лечения составляет 84 дня. В некоторых вариантах осуществления период лечения составляет 168 дней.

В некоторых вариантах осуществления период лечения составляет по меньшей мере 8 дней. В некоторых вариантах осуществления период лечения составляет по меньшей мере 28 дней. В некоторых вариантах осуществления период лечения составляет по меньшей мере 84 дня. В некоторых вариантах осуществления период лечения составляет по меньшей мере 168 дней.

В некоторых вариантах осуществления период лечения составляет от 8 дней до 28 дней. В некоторых вариантах осуществления период лечения составляет от 8 дней до 84 дней. В некоторых вариантах осуществления период лечения составляет от 8 дней до 168 дней. В некоторых вариантах осуществления период лечения составляет от 28 дней до 84 дней. В некоторых вариантах осуществления период лечения составляет от 28 дней до 168 дней. В некоторых вариантах осуществления период лечения составляет от 84 дней до 168 дней.

В некоторых вариантах осуществления способы включают введение пациенту-человеку 400 мг по меньшей мере одного соединения, выбранного из PRN1008 и его фармацевтически приемлемых солей, один раз в день или два раза в день. В некоторых вариантах осуществления способы включают введение пациенту-человеку 400 мг по меньшей мере одного соединения, выбранного из PRN1008 и его фармацевтически приемлемых солей, один раз в день. В некоторых вариантах осуществления способы включают введение пациенту-человеку 400 мг по меньшей мере одного соединения,

выбранного из PRN1008 и его фармацевтически приемлемых солей, два раза в день.

В некоторых вариантах осуществления способы включают введение пациенту-человеку 300 мг по меньшей мере одного соединения, выбранного из PRN1008 и его фармацевтически приемлемых солей, два раза в день.

В некоторых вариантах осуществления у пациента-человека имеется первичная ИТР. В некоторых вариантах осуществления у пациента-человека имеется вторичная ИТР. В некоторых вариантах осуществления у пациента-человека имеется хроническая ИТР. В некоторых вариантах осуществления у пациента-человека имеется рецидивирующая ИТР. В некоторых вариантах осуществления у пациента-человека имеется рефрактерная ИТР.

В некоторых вариантах осуществления пациент-человек имеет по меньшей мере одну характеристику до начала периода лечения, выбранную из:

возраста от 18 лет до 80 лет;

отсутствия доступных и одобренных вариантов терапии;

количества тромбоцитов, составляющего менее 30000/мкл;

продолжительности ИТР, составляющей по меньшей мере один месяц;

приема в анамнезе по меньшей мере одного предшествующего терапевтического средства против ИТР и

спленэктомии.

В некоторых вариантах осуществления пациент-человек имеет по меньшей мере 2 характеристики до начала периода лечения, выбранные из:

возраста от 18 лет до 80 лет;

отсутствия доступных и одобренных вариантов терапии;

количества тромбоцитов, составляющего менее 30000/мкл;

продолжительности ИТР, составляющей по меньшей мере один месяц;

приема в анамнезе по меньшей мере одного предшествующего терапевтического средства против ИТР и

спленэктомии.

В некоторых вариантах осуществления пациент-человек имеет по меньшей мере 3 характеристики до начала периода лечения, выбранные из:

возраста от 18 лет до 80 лет;

отсутствия доступных и одобренных вариантов терапии;

количества тромбоцитов, составляющего менее 30000/мкл;

продолжительности ИТР, составляющей по меньшей мере один месяц;

приема в анамнезе по меньшей мере одного предшествующего терапевтического средства против ИТР и

спленэктомии.

В некоторых вариантах осуществления пациент-человек имеет по меньшей мере 4 характеристики до начала периода лечения, выбранные из:

возраста от 18 лет до 80 лет;

отсутствия доступных и одобренных вариантов терапии;

количества тромбоцитов, составляющего менее 30000/мкл;
продолжительности ИТР, составляющей по меньшей мере один месяц;
приема в анамнезе по меньшей мере одного предшествующего терапевтического средства против ИТР и
спленэктомии.

В некоторых вариантах осуществления пациент-человек имеет по меньшей мере 5 характеристик до начала периода лечения, выбранных из:

возраста от 18 лет до 80 лет;
отсутствия доступных и одобренных вариантов терапии;
количества тромбоцитов, составляющего менее 30000/мкл;
продолжительности ИТР, составляющей по меньшей мере один месяц;
приема в анамнезе по меньшей мере одного предшествующего терапевтического средства против ИТР и
спленэктомии.

В некоторых вариантах осуществления пациент-человек имеет все из следующих характеристик до начала периода лечения:

возраст от 18 лет до 80 лет;
отсутствие доступных и одобренных вариантов терапии;
количество тромбоцитов, составляющее менее 30000/мкл;
продолжительность ИТР, составляющая по меньшей мере один месяц;
прием в анамнезе по меньшей мере одного предшествующего терапевтического средства против ИТР и
спленэктомия.

В некоторых вариантах осуществления возраст пациента-человека составляет от 21 до 74 лет до начала периода лечения.

В некоторых вариантах осуществления у пациента-человека 2 показателя количества тромбоцитов составляют менее 30000/мкл до начала периода лечения. В некоторых вариантах осуществления у пациента-человека 2 показателя количества тромбоцитов составляют менее 30000/мкл до начала периода лечения, где эти 2 показателя количества измерены с интервалом в не менее чем 7 дней. В некоторых вариантах осуществления у пациента-человека 2 показателя количества тромбоцитов составляют менее 30000/мкл до начала периода лечения, где эти 2 показателя количества измерены с интервалом в не менее чем 7 дней в течение 15 дней до начала периода лечения.

В некоторых вариантах осуществления у пациента-человека количество тромбоцитов составляет менее 30000/мкл для по меньшей мере 2 последовательных показателей количества тромбоцитов до начала периода лечения. В некоторых вариантах осуществления у пациента-человека количество тромбоцитов составляет менее 30000/мкл для по меньшей мере 2 последовательных показателей количества тромбоцитов до начала периода лечения, где эти 2 показателя количества измерены с интервалом в не менее чем 7

прием по меньшей мере 10 предшествующих терапевтических средств против ИТР до начала периода лечения. В некоторых вариантах осуществления у пациента-человека имеется в анамнезе прием по меньшей мере 15 предшествующих терапевтических средств против ИТР до начала периода лечения. В некоторых вариантах осуществления у пациента-человека имеется в анамнезе прием по меньшей мере 20 предшествующих терапевтических средств против ИТР до начала периода лечения. В некоторых вариантах осуществления у пациента-человека имеется в анамнезе прием по меньшей мере 25 предшествующих терапевтических средств против ИТР до начала периода лечения. В некоторых вариантах осуществления у пациента-человека имеется в анамнезе прием по меньшей мере 30 предшествующих терапевтических средств против ИТР до начала периода лечения. В некоторых вариантах осуществления у пациента-человека имеется в анамнезе прием по меньшей мере 35 предшествующих терапевтических средств против ИТР до начала периода лечения. В некоторых вариантах осуществления у пациента-человека имеется в анамнезе прием по меньшей мере 40 предшествующих терапевтических средств против ИТР до начала периода лечения. В некоторых вариантах осуществления у пациента-человека имеется в анамнезе прием по меньшей мере 45 предшествующих терапевтических средств против ИТР до начала периода лечения. В некоторых вариантах осуществления у пациента-человека имеется в анамнезе прием по меньшей мере 50 предшествующих терапевтических средств против ИТР до начала периода лечения.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно предшествующее терапевтическое средство против ИТР выбрано из кортикостероидов, агонистов рецепторов тромбозина, иммуноглобулина для внутривенного введения, иммуноглобулина анти-D и ритуксимаба.

В некоторых вариантах осуществления у пациента-человека была спленэктомия до начала периода лечения.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение, выбранное из PRN1008 и его фармацевтически приемлемых солей, вводят в качестве монотерапии.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение, выбранное из PRN1008 и его фармацевтически приемлемых солей, вводят в комбинации с по меньшей мере одним сопутствующим терапевтическим средством против ИТР.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно сопутствующее терапевтическое средство против ИТР выбрано из кортикостероидов и агонистов рецепторов тромбозина. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно сопутствующее терапевтическое средство против ИТР выбрано из кортикостероидов, элтромбопага и ромиплостима.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение, выбранное из PRN1008 и его фармацевтически приемлемых солей, включает в себя по меньшей мере одно соединение, выбранное из (E)-изомера (R)-2-[3-[4-амино-3-(2-фтор-4-

феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила и его фармацевтически приемлемых солей.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение, выбранное из PRN1008 и его фармацевтически приемлемых солей, включает в себя по меньшей мере одно соединение, выбранное из (Z)-изомера (R)-2-[3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила и его фармацевтически приемлемых солей.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение, выбранное из PRN1008 и его фармацевтически приемлемых солей, включает в себя смесь (E)- и (Z)-изомеров (R)-2-[3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила или фармацевтически приемлемой соли вышеупомянутого.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение, выбранное из PRN1008 и его фармацевтически приемлемых солей, состоит из по меньшей мере одного соединения, выбранного из (E)-изомера (R)-2-[3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила и его фармацевтически приемлемых солей.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение, выбранное из PRN1008 и его фармацевтически приемлемых солей, состоит из по меньшей мере одного соединения, выбранного из (Z)-изомера (R)-2-[3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила и его фармацевтически приемлемых солей.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение, выбранное из PRN1008 и его фармацевтически приемлемых солей, состоит из смеси (E)- и (Z)-изомеров (R)-2-[3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила или фармацевтически приемлемой соли вышеупомянутого.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения иммунной тромбоцитопении у пациента-человека, включающему введение пациенту дозы, выбранной из 400 мг один раз в день (QD), 300 мг два раза в день (BID) и 400 мг BID 2-[(3R)-3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила (PRN1008).

В некоторых вариантах осуществления PRN1008 включает в себя смесь (E)- и (Z)-изомеров 2-[(3R)-3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила.

Кроме того, в некоторых вариантах осуществления PRN1008 составлен в виде фармацевтической композиции, и фармацевтическая композиция содержит один или несколько фармацевтически приемлемых носителей или наполнителей. Например, в некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит микрокристаллическую целлюлозу, кросповидон и стеарилфумарат натрия вместе с пленочным покрытием.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения способ дополнительно включает повторение введения PRN1008 пациенту в течение периода лечения. Кроме того, в некоторых вариантах осуществления период лечения находится в диапазоне от 28 дней до 168 дней, составляет минимум 8 дней или от 8 дней до 28 дней.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусматривается, что до введения количество тромбоцитов у пациента составляет менее 30000/мкл для двух или более последовательных показателей количества тромбоцитов. Кроме того, в некоторых вариантах осуществления после введения в течение периода лечения у пациента получают два или более последовательных показателя количества тромбоцитов ≥ 50000 /мкл, разделенных по меньшей мере 5 днями; при этом период лечения находится в диапазоне от 28 дней до 168 дней. Кроме того, в некоторых вариантах осуществления после введения в течение периода лечения у пациента наблюдается стабильный ответ в виде количества тромбоцитов, превышающего или равного 50000/мкл на протяжении периода лечения, и повышения количества тромбоцитов на ≥ 20000 /мкл относительно исходного уровня.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусматривается, что до введения у пациента имеется рецидивирующая или рефрактерная идиопатическая тромбоцитопения, которая является первичной или вторичной по отношению к другим заболеваниям, поражающим пациента. Например, в некоторых вариантах осуществления у пациента имеется вторичная ИТР. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят дозу 400 мг QD.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к случаю, когда пациент также принимает один или несколько сопутствующих лекарственных препаратов. Например, в некоторых вариантах осуществления один или несколько сопутствующих лекарственных препаратов выбраны из кортикостероидов, элтромбопага и ромиплостима.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения иммунной тромбоцитопении у пациента-человека, включающему введение пациенту дозы, выбранной из 400 мг один раз в день (QD), 300 мг два раза в день (BID) и 400 мг BID (R)-2-[3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила (PRN1008), где до введения количество тромбоцитов у пациента составляет менее 30000/мкл для двух или более последовательных показателей количества тромбоцитов, и где после введения у пациента наблюдается стабильный ответ в виде

количества тромбоцитов, превышающего или равного 50000/мкл на протяжении периода лечения.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения иммунной тромбоцитопении у пациента-человека, включающему введение пациенту дозы, выбранной из 400 мг один раз в день (QD), 300 мг два раза в день (BID) и 400 мг BID (R)-2-[3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила (PRN1008), где до введения количество тромбоцитов у пациента составляет менее 30000/мкл для двух или более последовательных показателей количества тромбоцитов, и после введения в течение периода лечения у пациента получают два или более последовательных показателя количества тромбоцитов ≥ 50000 /мкл, разделенных по меньшей мере 5 днями, и повышение количества тромбоцитов составляет ≥ 20000 /мкл относительно исходного уровня.

Фармацевтические композиции

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения PRN1008 вводят в качестве части фармацевтической композиции, содержащей по меньшей мере одно соединение, выбранное из PRN1008 и его фармацевтически приемлемых солей; и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция представлена в форме по меньшей мере одной таблетки.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения PRN1008 вводят перорально в качестве части фармацевтической композиции, содержащей по меньшей мере одно соединение, выбранное из PRN1008 и его фармацевтически приемлемых солей; и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция представлена в форме по меньшей мере одной таблетки. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция представлена в форме по меньшей мере одной таблетки, содержащей 100 мг или 300 мг PRN1008. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция представлена в форме по меньшей мере одной таблетки, содержащей 100 мг PRN1008. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция представлена в форме по меньшей мере одной таблетки, содержащей 300 мг PRN1008.

В некоторых вариантах осуществления PRN1008 вводят в форме таблетки с пленочным покрытием.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения PRN1008 вводят в форме по меньшей мере одной таблетки, содержащей по меньшей мере одно соединение, выбранное из PRN1008 и его фармацевтически приемлемых солей; и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. В некоторых вариантах осуществления PRN1008 вводят в форме по меньшей мере одной таблетки, содержащей по меньшей мере одно соединение, выбранное из PRN1008 и его фармацевтически

приемлемых солей; по меньшей мере один наполнитель; по меньшей мере один разрыхлитель; по меньшей мере одно смазывающее вещество и по меньшей мере одно пленочное покрытие. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один наполнитель представляет собой микрокристаллическую целлюлозу. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один разрыхлитель представляет собой кросповидон. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно смазывающее вещество представляет собой стеарилфумарат натрия.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения PRN1008 вводят в форме по меньшей мере одной таблетки, содержащей 100 мг по меньшей мере одного соединения, выбранного из PRN1008 и его фармацевтически приемлемых солей; и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. В некоторых вариантах осуществления PRN1008 вводят в форме по меньшей мере одной таблетки, содержащей 100 мг по меньшей мере одного соединения, выбранного из PRN1008 и его фармацевтически приемлемых солей; по меньшей мере один наполнитель; по меньшей мере один разрыхлитель; по меньшей мере одно смазывающее вещество и по меньшей мере одно пленочное покрытие. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один наполнитель представляет собой микрокристаллическую целлюлозу. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один разрыхлитель представляет собой кросповидон. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно смазывающее вещество представляет собой стеарилфумарат натрия.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения PRN1008 вводят в форме по меньшей мере одной таблетки, содержащей 300 мг по меньшей мере одного соединения, выбранного из PRN1008 и его фармацевтически приемлемых солей; и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. В некоторых вариантах осуществления PRN1008 вводят в форме по меньшей мере одной таблетки, содержащей 300 мг по меньшей мере одного соединения, выбранного из PRN1008 и его фармацевтически приемлемых солей; по меньшей мере один наполнитель; по меньшей мере один разрыхлитель; по меньшей мере одно смазывающее вещество и по меньшей мере одно пленочное покрытие. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один наполнитель представляет собой микрокристаллическую целлюлозу. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один разрыхлитель представляет собой кросповидон. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно смазывающее вещество представляет собой стеарилфумарат натрия.

В некоторых вариантах осуществления PRN1008 вводят со стаканом воды.

В некоторых вариантах осуществления PRN1008 вводят с пищей.

В некоторых вариантах осуществления PRN1008 вводят без пищи.

Доля и природа любого фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества могут быть определены выбранным путем введения и стандартной фармацевтической практикой. За исключением случаев, когда какое-либо традиционное фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество несовместимо с PRN1008, как, например,

вызывает какой-либо нежелательный биологический эффект или иным образом взаимодействует с любым(любыми) другим(другими) компонентом(компонентами) фармацевтической композиции пагубным образом, предполагается, что его применение входит в объем настоящего изобретения.

Некоторые неограничивающие примеры материалов, которые могут служить в качестве фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, включают (1) сахара, такие как, например, лактоза, глюкоза и сахароза; (2) крахмалы, такие как, например, кукурузный крахмал и картофельный крахмал; (3) целлюлозу и ее производные, такие как, например, натрий-карбоксиметилцеллюлоза, этилцеллюлоза и ацетилцеллюлоза; (4) порошкообразный трагакант; (5) солод; (6) желатин; (7) тальк; (8) наполнители, такие как, например, масло какао и суппозиторные воски; (9) масла, такие как, например, арахисовое масло, хлопковое масло, сафлоровое масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло; (10) гликоли, такие как, например, пропиленгликоль; (11) многоатомные спирты, такие как, например, глицерин, сорбит, маннит и полиэтиленгликоль; (12) сложные эфиры, такие как, например, этилолеат и этиллаурат; (13) агар; (14) буферные средства, такие как, например, гидроксид магния и гидроксид алюминия; (15) альгиновую кислоту; (16) апирогенную воду; (17) изотонический солевой раствор; (18) раствор Рингера; (19) этиловый спирт; (20) фосфатные буферные растворы и (21) другие нетоксичные совместимые вещества, используемые в фармацевтических составах.

В Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st edition, 2005, ed. D.B. Troy, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia и Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, eds. J. Swarbrick and J. C. Boylan, 1988-1999, Marcel Dekker, New York, также раскрыты дополнительные неограничивающие примеры фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, а также известных методик для их получения и применения.

Специалист в данной области может без труда выбрать надлежащую форму и путь введения в зависимости от нарушения или состояния, подлежащего лечению, стадии нарушения или состояния и других соответствующих обстоятельств.

ПРИМЕРЫ

Следующий пример предназначен для иллюстрации и никоим образом не предполагает ограничение объема настоящего изобретения.

Сокращения

AE	Нежелательное явление
ALP	Щелочная фосфатаза
ALT	Аланинаминотрансфераза
ANC	Абсолютное количество нейтрофилов
aPTT	Активированное частичное тромбопластиновое время
AST	Аспартатаминотрансфераза

AUC	Площадь под кривой зависимости концентрации в плазме крови от времени
bid/BID	Два раза в день (утром и вечером)
BP	Кровяное давление
BTK	Тирозинкиназа Брутона
CA	Уполномоченный орган
CBC	Развернутый анализ крови
CI	Доверительный интервал
CL/F	Кажущийся общий клиренс лекарственного средства из плазмы крови после перорального введения
CLL	Хронический лимфоцитарный лейкоз
C _{max}	Максимальная наблюдаемая концентрация в плазме крови
CPK	Креатинфосфокиназа
CRF	Индивидуальная регистрационная карта
CRO	Контрактная исследовательская организация
CTCAE	Общие терминологические критерии для АЕ
CYP	Цитохром P450
D	День
DLT	Ограничивающая дозу токсичность
EC	Комитет по этике
ECG	Электрокардиограмма
EDC	Электронная регистрация данных
EQ-5D VAS	5-мерная визуальная аналоговая шкала Euro-QoL
FSH	Фолликулостимулирующий гормон
GCP	Надлежащая клиническая практика
GFR	Скорость клубочковой фильтрации
H ₂	Гистаминовый (рецептор) второго типа
HCV	Вирус гепатита С
HDPE	Полиэтилен высокой плотности
HIV	Вирус иммунодефицита человека
HR	Частота сердечных сокращений
IB	Брошюра исследователя

ICH	Международная конференция по гармонизации
IDSM	Независимый наблюдатель данных о безопасности
IR	Немедленное высвобождение
IRB	Институциональный наблюдательный совет (Комитет по этике исследований с участием человека)
ITP	Иммунная тромбоцитопеническая пурпура
ITP-BAT	Инструмент оценки кровотечений при идиопатической тромбоцитопенической пурпуре
IVIG	Иммуноглобулин для внутривенного введения
LPLV	Последний визит последнего участника
LTE	Долгосрочное дополнительное исследование
MAD	(Испытание) с многократными возрастающими дозами
MedDRA	Медицинский словарь для регуляторной деятельности
NK	Естественный киллер (клетка)
NSAID	Нестероидное противовоспалительное лекарственное средство
OTC	Отпускаемый без рецепта
PK	Фармакокинетический параметр
PT/INR	Протромбиновое время/международное нормализованное отношение
PV	Вульгарная пузырчатка
PVG	Фармакологический надзор
qd/QD	Один раз в день
QoL	Качество жизни
QTcF	Интервал QT, скорректированный по частоте сердечных сокращений (коррекция по формуле Фридеричиа)
RR	Частота сердечных сокращений в состоянии покоя
SAE	Серьезное нежелательное явление
SAP	План статистического анализа
SI	Système international d'unités (Международная система единиц)
SMC	Комитет по мониторингу безопасности
SUSAR	Подозреваемая непредвиденная серьезная нежелательная реакция

TEAE	Нежелательное явление, возникшее после начала лечения
T _{max}	Время достижения наблюдаемой максимальной концентрации в плазме крови
TPO	Тромбопоэтин
t _{1/2}	Период полувыведения
ULN	Верхний предел нормы
USUBJID	Уникальный идентификатор субъекта
VAS	Визуальная аналоговая шкала
WBC	Лейкоцит
WHODD	Словарь лекарственных средств Всемирной организации здравоохранения

Пример 1. Адаптивное открытое исследование с подбором дозы фазы 1/2 по изучению безопасности, фармакокинетических параметров и клинической активности PRN1008, перорально принимаемого ингибитора ВТК, у пациентов с рецидивирующей/рефрактерной иммунной тромбоцитопенией

Для продолжающегося клинического испытания фазы 1/2 (NCT03395210) по изучению безопасности, фармакокинетических параметров и клинической активности PRN1008, перорально принимаемого ингибитора ВТК, у пациентов с рецидивирующей/рефрактерной иммунной тромбоцитопенией (ИТР) включение пациентов в исследование начинали 22 марта 2018 года. По состоянию на 6 октября 2020 года предполагаемой основной датой завершения исследования является сентябрь 2022 года, а предполагаемой датой завершения исследования является сентябрь 2023 года. На сегодняшний день PRN1008 хорошо переносится пациентами с ИТР, при этом не сообщалось о связанных с лечением явлениях кровотечения или тромботических явлениях. Более того, наблюдались положительные предварительные результаты в популяции пациентов с высокой резистентностью и рефрактерностью к лечению.

Основными критериями включения в исследование фазы 1/2 являются следующие: взрослые в возрасте 18-80 лет с рецидивирующей/рефрактерной ИТР; ИТР, первичная или вторичная по отношению к другим заболеваниям (например, системной красной волчанке, хроническому лимфоцитарному лейкозу); отсутствие других доступных/одобренных вариантов лечения; ≥ 2 показателя количества тромбоцитов < 30000 /мкл на момент вхождения в исследование и надлежащая гематологическая, печеночная и почечная функция. Основные критерии исключения включают следующие: беременные или кормящие женщины; текущее злоупотребление наркотиками или алкоголем; трансплантация солидных органов в анамнезе и положительный результат скрининга на HIV, гепатит В или гепатит С. У пациентов, включенных в исследование, были низкие показатели количества тромбоцитов, наблюдались рецидив после приема

предшествующих терапевтических средств или рефрактерность к ним при отсутствии доступных и одобренных вариантов терапии, и они могли продолжать прием кортикостероидов и/или миметиков тромбопоэтина во время исследования. Например, во время исследования допускается стабильное сопутствующее лечение с помощью кортикостероидов (CS) или агонистов рецепторов тромбопоэтина (ТРО-РА).

Размер выборки, используемой в исследовании, основан на клинических соображениях с целью получения достаточно высокого уровня достоверности результатов исследования с использованием способов нормальной аппроксимации.

В завершенной части исследования PRN1008 у одного и того же пациента, предусматривающей повышение дозы, использовали план 3+3. В частности, если ответ наблюдался у 1 из 3 пациентов, то на данном уровне дозы добавляли еще 3 пациентов. Однако если в течение 28 дней у 3 пациентов не наблюдался ответ, то дозу исключали, а пациенты переходили на более высокие дозы, и все пациенты, впоследствии включенные в исследование, начинали лечение с более высокой дозы. В ходе части, предусматривающей повышение дозы, пациентам перорально вводили дозы PRN1008 в течение 24 недель активного периода лечения при дозах 200 и 400 мг qd, а также 300 и 400 мг bid. Если у пациентов проявлялся ответ при начальной дозе, то пациент продолжал лечение при этой дозе (**фиг. 2**). Если пациент не отвечал на начальную дозу, то дозу повышали до более высокой дозы. На протяжении всего активного периода лечения за пациентами часто проводили наблюдение с еженедельным определением показателей количества тромбоцитов и проведением развернутых анализов крови (CBC). Для оценивания ответа на дозу проводили интенсивный сбор образцов для РК-анализа в первый день на каждом новом, более высоком, уровне дозы и в произвольные моменты времени после введения дозы при каждом визите последующего наблюдения в ходе лечения. В исследовании с повышением дозы также использовали другие стандартные клинические и лабораторные оценки пациентов с ИТР, в том числе оценку кровотечения (ИТР-ВАТ; Rodeghiero 2013), которую использовали в предыдущих испытаниях при ИТР.

Целью исследования фазы 1/2, связанной с безопасностью, является определение характеристик безопасности и переносимости PRN1008 на уровнях дозы в количестве до четырех у пациентов с ИТР. В данном исследовании безопасность оценивали по частоте встречаемости, тяжести и взаимосвязи ТЕАЕ, в том числе клинически значимых изменений при физикальном обследовании, в лабораторных тестах и в показателях жизненно важных функций. Нежелательные явления классифицировали как возникшие после начала лечения после получения первой дозы PRN1008. ТЕАЕ в период последующего наблюдения после лечения также оценивали и изучали в отношении возможной взаимосвязи с предшествующим лечением с помощью PRN1008. ТЕАЕ включают все АЕ, которые начали проявляться во время или после приема первой дозы исследуемого лекарственного препарата, или АЕ, которые присутствуют до приема первой дозы исследуемого лекарственного препарата, но тяжесть или взаимосвязь которых усиливается после приема первой дозы исследуемого лекарственного препарата

до конечной даты введения доз исследуемого лекарственного препарата включительно. В рамках каждого предпочтительного термина пациентов учитывают только один раз, если в течение периода введения доз у них сообщалось о более чем одном явлении.

Целью исследования, связанной с фармакокинетическим анализом, является определение характеристик фармакокинетических параметров PRN1008 у пациентов с ИТР. PK-параметры PRN1008 (C_{\max} , T_{\max} , AUC, $t_{1/2}$, V/F, CL/F) в плазме крови у пациентов с ИТР оценивали у каждого пациента на основании частого отбора образцов в день 1 на новом, более высоком, уровне введения доз, и их сообщали по дозам и, если уместно, в целом. Для выведения PK-параметров для каждого индивидуума использовали некомпартментный анализ. Результаты сообщали с помощью показателей описательной статистики, а в поисковых анализах эти данные могли быть объединены с данными из других исследований PRN1008.

Цели исследования, связанные с эффективностью, включают: (1) изучение клинической активности PRN1008 на уровнях дозы в количестве до четырех у пациентов с рецидивирующей/рефрактерной ИТР (200 и 400 мг qd; 300 и 400 мг bid) и (2) определение потенциального режима введения доз для применения в будущих исследованиях PRN1008 у пациентов с ИТР. Часть исследования, предусматривающая подбор дозы/повышение дозы, была завершена, и в настоящее время все пациенты, включенные в исследование, получают лечение при дозе 400 мг bid.

В части А исследования первичный показатель исхода в отношении эффективности представляет собой последовательное повышение показателей количества тромбоцитов, т. е. наличие двух или более последовательных показателей количества тромбоцитов ≥ 50000 /мкл без необходимости в лекарственном препарате неотложной терапии. В частности, в части А изучали долю пациентов, способных достичь двух или более последовательных показателей количества тромбоцитов ≥ 50000 /мкл, разделенных по меньшей мере 5 днями, и повышения количества тромбоцитов на ≥ 20000 /мкл относительно исходного уровня без применения лекарственного препарата неотложной терапии в течение 4 недель до наиболее позднего повышенного показателя количества тромбоцитов. Анализ первичной конечной точки эффективности представляет собой взвешенную логистическую регрессию с бинарным индикатором ответа в виде количества тромбоцитов в качестве зависимой переменной и уровнем дозы в виде общего количества мг в день в качестве ковариаты, взвешенными по количеству дней, в течение которых пациент принимал дозу.

Дополнительные конечные точки эффективности включают любые 2 показателя количества тромбоцитов ≥ 50000 /мкл; ответы в виде изменения количества тромбоцитов с течением времени, в зависимости от продолжительности лечения, а также клиническую пользу (≥ 30000 /мкл); стабильный ответ (показатели количества тромбоцитов ≥ 50000 /мкл в 50% визитов в течение 4 из последних 8 недель активного лечения). Например, вторичные конечные точки эффективности в исследовании включают: (1) долю пациентов, способных достичь двух или более показателей количества тромбоцитов \geq

50000/мкл и повышения количества тромбоцитов на ≥ 20000 /мкл относительно исходного уровня в любое время (в ходе лечения или в ходе последующего наблюдения) без применения лекарственного препарата неотложной терапии в течение 4 недель до наиболее позднего повышенного показателя количества тромбоцитов; (2) долю пациентов, способных достичь двух или более разделенных по меньшей мере 5 днями показателей количества тромбоцитов, представляющих повышение количества тромбоцитов на ≥ 20000 /мкл относительно исходного уровня, в зависимости от уровня дозы без применения лекарственного препарата неотложной терапии в течение 4 недель до наиболее позднего повышенного показателя количества тромбоцитов; (3) долю пациентов, способных достичь двух или более разделенных по меньшей мере 5 днями показателей количества тромбоцитов ≥ 100000 /мкл, в зависимости от уровня дозы без применения лекарственного препарата неотложной терапии в течение 4 недель до наиболее позднего повышенного показателя количества тромбоцитов; (4) изменение от исходного уровня до среднего значения для двух последних показателей количества тромбоцитов на каждом уровне введения дозы; (5) время до первого ответа в виде количества тромбоцитов (определенного в первичной конечной точке); (6) долю пациентов, получающих лекарственный препарат неотложной терапии, на каждом уровне введения дозы и в целом; (7) долю пациентов с явлением кровотечения 2 или более высокой степени на каждом уровне введения дозы и в целом; (8) оценку кровотечения (по шкале ИТР-ВАТ) в конце периода лечения для каждого уровня введения дозы и (9) долю пациентов, которые завершили 24-недельное лечение и продемонстрировали ответ в виде количества тромбоцитов, определенный как показатели количества тромбоцитов ≥ 50000 /мкл в $\geq 50\%$ визитов в течение последних 8 недель активного периода лечения.

Поисковые цели исследования включают эффект PRN1008 в отношении уровней аутоантител к тромбоцитам; эффект PRN1008 в отношении маркеров гемолиза; эффект PRN1008 в отношении уровней тромбopoэтина (ТРО); эффект PRN1008 в отношении качества жизни (QoL) с использованием 5-мерной визуальной аналоговой шкалы Euro-QoL (EQ-5D VAS) и анализ/идентификацию метаболитов PRN1008 в плазме крови.

Обоснование используемых доз и продолжительности исследования

Адаптивное открытое исследование с подбором дозы с использованием повышения дозы у одного и того же пациента на основе правил является подходящим планом исследования фазы 1/2 для оценки безопасности и эффекта PRN1008 у пациентов с ИТР - относительно редким аутоиммунным заболеванием. План исследования аналогичен используемому для изучения начальной эффективности и безопасности перорально доступного ингибитора тирозинкиназы фостаматиниба при ИТР (Podolanczuk et al., 2009).

Доза и воздействие, изучаемые в данном исследовании, ранее хорошо переносились в исследованиях с участием людей, а их взаимосвязь хорошо изучена. Тромбоциты экспрессируют ВТК на высоких уровнях; однако существуют альтернативные сигнальные пути, которые позволяют избежать передачи сигнала от ВТК с сохранением нормальных функций тромбоцитов. PRN1008 не оказывал эффекта в

отношении агрегации тромбоцитов в крови здоровых добровольцев или пациентов с ИТР, тестируемых *ex vivo* (≤ 1 мкМ) с использованием стандартной панели агонистов тромбоцитов (фиг. 3А, 3В). Например, обработка *ex vivo* с помощью PRN1008 в клинически значимых концентрациях не влияла на коллаген-индуцированную агрегацию тромбоцитов в образцах тромбоцитов нормальных людей или пациентов с ИТР, а также не препятствовала ответам на все другие тестируемые агонисты тромбоцитов. В отличие от этого, ингибитор ВТК ибрутиниб оказывает значительные эффекты на агрегацию тромбоцитов у здоровых добровольцев (фиг. 4).

На основании данных о занятости ВТК в мышинной модели иммунной тромбоцитопении, обусловленной антителами к тромбоцитам, предполагали, что стартовая доза для человека 200 мг qd приведет к минимальному улучшению показателей количества тромбоцитов. В этой модели было установлено, что доза в 10 мг/кг/день ассоциирована со средней занятостью ВТК, составляющей 51% через 1 ч. после введения дозы, а также с небольшим повышением количества тромбоцитов по сравнению с контролем в виде среды-носителя (среднее снижение количества тромбоцитов на 83,1% относительно исходного уровня для среды-носителя со стимуляцией антителами к тромбоцитам по сравнению со снижением количества тромбоцитов на 71,9% для 10 мг/кг/день PRN1008). Наивысшая доза 40 мг/кг/день в этой модели приводила к максимальной занятости ВТК, составляющей 91%, что соответствует ожидаемым пиковым показателям занятости при максимальных дозах 400 мг QD и 400 мг BID. Ожидается, что доза 400 мг BID приведет к более высоким значениям остаточной занятости ВТК или занятости ВТК до введения дозы, составляющим примерно 70% по сравнению с 50% для введения дозы QD при наличии сходных пиковых значений. Считается, что введение дозы выше 400 мг BID с малой вероятностью приведет к большему ингибированию мишени.

В предыдущих исследованиях при многократном введении доз PRN1008 один раз в день не наблюдалось накопления воздействия, а при введении дозы два раза в день наблюдалась небольшая величина накопления.

Пузырчатое заболевание пузырчатка представляет собой заболевание, обусловленное аутоантителами, подобно ИТР. В исследовании PRN1008-005 у большинства пациентов с пузырчаткой наблюдалось быстрое начало проявления клинического эффекта в течение 4 недель с продолжающимся улучшением до очень низких уровней воспаления кожи к концу 12 недель терапии. Поэтому 28-дневные циклы для оценки начального ответа в виде количества тромбоцитов и инициирования повышения дозы у одного и того же пациента признавали подходящими для изучения ИТР. Кроме того, для исследования с подбором дозы предпочтительным был 24-недельный общий период лечения, чтобы все пациенты могли потенциально перейти на более высокие дозы и пройти полную оценку при этих дозах.

План исследования с повышением дозы

Пациентов в части исследования, предусматривающей повышение дозы,

распределяли на 4 когорты, как показано в таблице 1. Стартовые уровни дозы составляли 200 мг QD; 400 мг QD; 600 мг в день (300 мг BID); 800 мг в день (400 мг BID). Ввиду этого плана исследования не все пациенты обязательно получали дозы на всех уровнях дозы, показанных в таблице 1. "Сигнальные когорты" на каждом уровне дозы состояли из первых 3 пациентов или 6, если 3 дополнительных пациента были добавлены в случае явления ограничивающей дозу токсичности (DLT) или ответа в виде количества тромбоцитов (определенного в первичной конечной точке и сохраняющегося для по меньшей мере 3 из 4 последовательных показателей количества тромбоцитов на любом уровне дозы). Для возможности оценки в сигнальной когорте пациенты должны были характеризоваться $\geq 75\%$ приверженностью лечению в течение 28-дневного периода введения доз.

В исследовании применяли следующие правила повышения дозы. Отдельным пациентам повышали дозу до последующих уровней дозы, если они не выбывали из исследования, у них не наблюдался ответ в виде количества тромбоцитов на текущем уровне дозы или следующий уровень дозы не был определен как неприемлемый для дальнейшего включения в исследование ввиду проблем безопасности. Пациентам, у которых проявлялся ответ в виде количества тромбоцитов (определенный для первичной конечной точки), не повышали дозу в следующем цикле. Если у них не проявлялся ответ в виде количества тромбоцитов в ходе второго цикла на том же уровне дозы, то доза для них могла быть повышена в следующем цикле. Если впоследствии им требовался лекарственный препарат неотложной терапии, поскольку ответ в виде количества тромбоцитов был лишь временным, эти пациенты прекращали участие в исследовании. Пациенты, у которых проявлялась DLT, прекращали участие в исследовании. Кроме того, беременные пациентки и пациенты с аномалиями функциональных проб печени, позволяющими предположить наличие DILI, определяемыми согласно CTCAE как повышение уровня ALT и/или AST ≥ 3 степени (т. е. ALT или AST $> 5 \times \text{ULN}$) или ALT или AST $> 3 \times \text{ULN}$ при уровне общего билирубина $> 2 \times \text{ULN}$ без ALP $> 2 \times \text{ULN}$ при отсутствии другой причины, прекращали участие в исследовании.

Период оценки DLT для любого пациента определяли как продолжительность введения доз PRN1008. Ограничивающую дозу токсичность в исследовании фазы 1/2, в том числе в завершеном исследовании с повышением дозы, устанавливали следующим образом. Гематологическую DLT определяли на основании: ANC $< 500/\text{мкл}$ в течение ≥ 5 дней; снижения уровня гемоглобина 3 или более высокой степени при отсутствии уже существующего снижения уровня гемоглобина 2 степени; фебрильной нейтропении, при которой абсолютное количество нейтрофилов (ANC) $< 1000/\text{мм}^3$, и однократно измеренной температуры $> 38,3^\circ\text{C}$ (101°F) или устойчивой температуры $\geq 38^\circ\text{C}$ ($100,4^\circ\text{F}$) в течение более одного часа (CTCAE, версия 4.0); а также явления кровотечения ≥ 3 или более высокой степени, требующего переливания тромбоцитов. Негематологической DLT считается любая негематологическая токсичность > 3 степени согласно Общим терминологическим критериям нежелательных явлений NCI (CTCAE) версии 4.0 со

следующими исключениями: лабораторно подтвержденные ТЕАЕ, которые являются бессимптомными и возвращаются к исходному уровню или 1 степени в течение 7 дней; усталость; тошнота, рвота или диарея, которые возвращаются к исходному уровню или 1 степени в течение 7 дней; и системные реакции (такие как, например, лихорадка, головная боль), которые возвращаются к исходному уровню или 1 степени в течение 7 дней. Любую токсичность, которая по усмотрению исследователя считалась основанием для приостановки приема исследуемого лекарственного средства более чем на 7 дней, также считали DLT.

В таблице 1 n означает ожидаемое включение в исследование в каждую когорту, если не наблюдались устойчивый ответ в виде количества тромбоцитов или DLT, в каком случае в эту группу добавляли 3 дополнительных пациентов. Стартовый уровень дозы мог быть исключен по причине нецелесообразности после оценки 3 или 6 пациентов или сохранен, если наблюдалась эффективность. Примечательно, что отдельным пациентам в каждой когорте не повышали дозу, если наблюдались ответ в виде количества тромбоцитов при более низком уровне дозы или токсичность. Если несколько уровней дозы являются терапевтическими, некоторые или все пациенты могли не достичь более высоких уровней дозы.

Таблица 1. Введение адаптивных доз по когортам

Когорта	Стартовый уровень дозы (n) 4 недели	Следующий уровень дозы 4 недели	Следующий уровень дозы** 4 недели	Следующий уровень дозы**	Следующий уровень дозы**	Следующий уровень дозы**
1	200 мг QD (3-6)	400 мг QD	300 мг BID	400 мг BID	400 мг BID	400 мг BID
2	400 мг QD (≤ 6)	300 мг BID	400 мг BID	400 мг BID	400 мг BID	400 мг BID
3	300 мг BID (≤ 6)	400 мг BID	400 мг BID	400 мг BID	400 мг BID	400 мг BID
4	400 мг BID (≤ 6)	400 мг BID	400 мг BID	400 мг BID	400 мг BID	400 мг BID

Каждому пациенту, включенному в часть исследования, предусматривающую повышение дозы, было позволено повысить его дозу после 28 дней терапии с помощью PRN1008 на каждом уровне дозы, если у него не проявлялись ответ в виде количества тромбоцитов (определенный в первичной конечной точке) или DLT на последнем уровне дозы. Если у пациентов проявлялся ответ в виде количества тромбоцитов в первом цикле на любом из уровней дозы, но не наблюдался ответ в виде количества тромбоцитов во

втором цикле при этой дозе, им можно было повысить дозу по окончании второго цикла. Пациентам, у которых проявлялся ответ в виде количества тромбоцитов (определенный для первичной конечной точки), не повышали дозу в следующем цикле.

Пациенты могли получать лечение с помощью PRN1008 в течение до 24 недель, начиная с дня 1 и заканчивая днем 169 исследования, после чего в течение 4 недель проводили последующее наблюдение для оценки безопасности после лечения. Однако пациенты, доза которых была повышена до 400 мг BID, могли продолжать активный период лечения до завершения 24 недель лечения при дозе 400 мг BID.

На протяжении всего исследования с повышением дозы за пациентами проводили наблюдение с еженедельным определением показателей количества тромбоцитов и проведением СВС. Кроме того, проводили интенсивный сбор образцов для РК-анализа в первый день на каждом новом, более высоком, уровне дозы и в произвольные моменты времени после введения дозы при каждом визите последующего наблюдения в ходе лечения.

Долгосрочное дополнительное исследование (LTE)

После завершения активного периода лечения в рамках исследования фазы 1/2 (такого как, например, исследование с повышением дозы) пациентам, продемонстрировавшим ответ в виде количества тромбоцитов, определяемый как показатели количества тромбоцитов $\geq 50000/\text{мкл}$ в $\geq 50\%$ визитов на протяжении последних 8 недель активного периода лечения, было позволено войти в долгосрочное дополнительное исследование (LTE) для получения исследуемого лекарственного средства при дозе 400 мг BID. Пациенты могли продолжать участие в LTE до тех пор, пока пациент не переставал отвечать в соответствии с определенным в LTE ответом в виде количества тромбоцитов и/или у него не проявлялась ограничивающая дозу токсичность; спонсор не прекращал разработку лекарственного средства; программа не останавливалась по причинам безопасности или лекарственное средство не становилось коммерчески доступным в стране пациента.

За пациентами, которые продолжали участие в LTE, проводили наблюдение с определением показателей количества тромбоцитов и проведением СВС еженедельно в течение первых 6 месяцев, а затем ежемесячно в течение еще 6 месяцев, а затем один раз в 3 месяца.

Пациенты, которые ранее завершили исследование, отвечали на лечение согласно требованиям LTE, у них не проявлялась DLT, и они соответствовали критериям включения в LTE.

Сопутствующие лекарственные препараты

Все пациенты могли получать, но не обязательно должны были принимать, сопутствующие кортикостероиды. Доза должна была быть фиксированной ($\pm 10\%$) в течение по меньшей мере 2 недель до дня 1 и оставаться неизменной на протяжении всего исследования, если не срабатывали критерии неотложной терапии. Если пациенту требовалось неотложное лечение или повышение дозы сопутствующего лекарственного

средства против ИТР более чем на 10% от суточной дозы в день 1, пациент прекращал участие в исследовании и получал неотложное лечение в соответствии со стандартом лечения. Доза этих лекарственных средств не могла быть повышена в качестве части лечения с помощью лекарственного препарата "неотложной терапии".

Все пациенты могли получать, но не обязательно должны были принимать, элтромбопаг или ромиплостим. Доза должна быть фиксированной в течение по меньшей мере 2 недель до дня 1 и оставаться постоянной (допускается 10% отклонение от суточной дозы в день 1) на протяжении всего исследования, если не возникают проблемы безопасности, связанные с этими лекарственными средствами. Доза этих лекарственных средств не могла быть повышена в качестве части лечения с помощью лекарственного препарата "неотложной терапии".

In vitro PRN1008 является субстратом для P-gp и CYP3A, а также ингибитором CYP3A. При совместном введении с мидазоламом у здоровых добровольцев было показано, что PRN1008 действует как умеренный ингибитор CYP3A, увеличивая воздействие мидазолама в примерно 3 раза. Во время исследования следовало избегать применения индукторов и ингибиторов цитохрома P450 3A (CYP3A) от умеренных до сильных, поскольку они могли уменьшать или увеличивать воздействие PRN1008 при сопутствующем введении. Кроме того, не допускалось применение клинически значимых лекарственных средств, являющихся субстратами CYP3A, с узким терапевтическим окном, поскольку PRN1008 является ингибитором CYP3A от слабого до умеренного. Другие "чувствительные субстраты", если они необходимы пациенту по медицинским показаниям, должны находиться под наблюдением, поскольку одновременное применение с PRN1008 приводит к повышению уровней лекарственных средств, являющихся чувствительными субстратами, в крови.

Во время исследования фазы 1/2 не допускалось применение ингибиторов протонного насоса, поскольку они могут снижать биодоступность таблеток PRN1008. Совместное введение эзомепразола приводило к уменьшению воздействия таблетированного состава PRN1008 на 48% в предыдущем исследовании, что демонстрирует влияние pH желудка на всасывание. В качестве замены пациенты могли переходить на лекарственные средства, блокирующие H₂-рецепторы. PRN1008 следовало вводить за 2 часа или более до приема разрешенных лекарственных средств, снижающих кислотность.

Критерии включения

При сообщении о включении пациентов в исследование фазы 1/2, в том числе, например, в исследование с повышением дозы, использовали следующие критерии включения.

1. Пациенты мужского и женского пола в возрасте от 18 до 80 лет (только в Чешской Республике и Норвегии: в возрасте от 18 до 65 лет).
2. Иммуноопосредованная ИТР (как первичная, так и вторичная).
3. Пациенты с рефрактерностью или рецидивом, для которых отсутствуют

доступные и одобренные варианты терапии, с количеством тромбоцитов $< 30000/\text{мкл}$ в двух случаях с интервалом в не менее чем 7 дней в течение 15 дней до начала лечения в рамках исследования.

4. Ответ в анамнезе (два или более показателя количества тромбоцитов $\geq 50000/\text{мкл}$ с повышением на $\geq 20000/\text{мкл}$) по меньшей мере на одну предшествующую линию терапии (при этом спленэктомия считается линией терапии).

5. Надлежащая гематологическая, печеночная и почечная функция (абсолютное количество нейтрофилов $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$, Hgb > 9 г/дл, AST/ALT $\leq 1,5 \times \text{ULN}$, альбумин ≥ 3 г/дл, общий билирубин $\leq 1,5 \times \text{ULN}$, расчетная GFR > 60 (способ Кокрофта-Голта) (показатель до введения дозы в C1D1 можно проверять до дня -3 до C1D1 включительно).

6. Пациенты женского пола с репродуктивным потенциалом должны согласиться на период активного лечения в рамках исследования применять высокоэффективные средства контрацепции (гормональные способы контрацепции, подавляющие овуляцию, внутриматочную спираль, внутриматочную систему, высвобождающую гормоны, двустороннюю перевязку маточных труб, вазэктомию у партнера, половое воздержание). При отсутствии хирургической стерильности у женщин в постменопаузе менопауза должна быть подтверждена тестом на FSH.

7. Способность предоставить письменное информированное согласие и согласие с графиком проведения оценок.

Кроме того, участники не могут приступить к процедурам включения в исследования до тех пор, пока не будут удовлетворены все критерии вхождения. Если клиническая значимость аномального результата скринингового теста (лабораторных или любых других тестов) неясна, то тест может быть повторен.

Критерии исключения

При сообщении о включении пациентов в исследование фазы 1/2, в том числе, например, в исследование с повышением дозы, использовали следующие критерии исключения.

1. Беременные или кормящие женщины.

2. Результаты ECG: QTcF > 450 мс (мужчины) или > 470 мс (женщины), плохо контролируемая фибрилляция предсердий (т. е. симптоматические пациенты или частота желудочковых сокращений на ECG выше 100 ударов/минута) или другие клинически значимые аномалии.

3. Активное злокачественное новообразование в анамнезе или на данный момент, при котором требуется или с достаточной вероятностью будет требоваться химиотерапевтическое или хирургическое лечение во время испытания, за исключением немеланомного рака кожи.

4. Переливание крови или препаратов крови или плазмаферез в течение 2 недель до дня 1.

5. Изменение дозы кортикостероидов и/или агонистов ТРО в течение 2 недель до дня 1 (отклонение более чем на 10% от суточных доз в день 1).

6. Применение лекарственных препаратов неотложной терапии, отличных от кортикостероидов или ГРО из критерия исключения № 5, в течение двух недель до дня 1.

7. Иммуносупрессивные лекарственные средства, отличные от кортикостероидов - прием этих лекарственных средств должен быть прекращен за по меньшей мере 14 дней до дня 1.

8. Лечение с помощью ритуксимаба или спленэктомия в течение 3 месяцев до дня 1.

9. Постоянная необходимость применения лекарственных средств, являющихся ингибиторами протонного насоса, таких как омепразол и эзомепразол (допустимым является перевод пациента на лекарственные средства, блокирующие H₂-рецепторы, до дня 1).

10. Сопутствующее применение известных индукторов или ингибиторов СYP3A от сильных до умеренных в течение 3 дней или 5 периодов полужизни (в зависимости от того, что дольше) до дня 1.

11. Применение лекарственных средств, являющихся чувствительными субстратами СYP3A, с узким терапевтическим индексом в течение 3 дней или 5 периодов полужизни (в зависимости от того, что дольше) до введения дозы исследуемого лекарственного средства, в том числе без ограничения альфентанила, астемизола, цизаприда, циклоспорина, дигидроэрготамина, эрготамина, фентанила, пимозиды, хинидина, сиролимуса, такролимуса или терфенадина.

12. Планируемое или сопутствующее применение любых антикоагулянтов и лекарственных средств, ингибирующих агрегацию тромбоцитов, таких как аспирин, NSAID, тиенопиридины (в течение 14 дней до планируемого введения дозы и до конца последующего наблюдения).

13. Получение какое-либо исследуемого лекарственного средства в течение 30 дней до получения первой дозы исследуемого лекарственного препарата или по меньшей мере 5-кратного периода полувыведения (в зависимости от того, что дольше); пациент не должен использовать исследуемое устройство на момент введения дозы.

14. Текущее злоупотребление наркотиками или алкоголем.

15. Рефрактерная тошнота и рвота, мальабсорбция, наружный билиарный шунт или значительная резекция кишечника, которые препятствуют надлежащему всасыванию исследуемого лекарственного средства.

16. Трансплантация солидных органов в анамнезе.

17. Положительный результат скрининга на HIV, гепатит В (антитела к поверхностному и сердцевинному антигенам, не связанные с вакцинацией) или гепатит С (антитела к HCV, подтвержденные по наличию РНК вируса гепатита С).

18. Серьезные инфекции в анамнезе, требующие внутривенной терапии, в течение последних 3 месяцев до дня 1.

19. Клинически значимая когнитивная дисфункция (≥ 1 степени) или анамнез, позволяющий предположить повышенный риск развития когнитивной дисфункции во

время исследования.

20. Получение живой вакцины в течение 28 дней до дня 1 или запланированное получение вакцины во время исследования.

21. Плановая хирургическая операция во временном интервале в период введения доз.

22. Любые другие клинически значимые заболевание, состояние или анамнез, которые по мнению исследователя могут препятствовать безопасности пациента, проведению оценок в рамках исследования и/или процедур в рамках исследования.

Кроме того, для включения в исследование участники должны удовлетворять всем критериям вхождения. Участники, которые не соответствуют критериям вхождения, могут быть повторно подвергнуты однократному скринингу один раз по усмотрению исследователя после информирования медицинского наблюдателя исследования.

Оценки

После предоставления информированного письменного согласия субъекты обычно проходят следующие клинические оценки: физикальный осмотр; оценки истории болезни; сопутствующих лекарственных препаратов; массы тела; роста; показателей жизненно важных функций; оценку кровотечения по шкале ИТР-ВАТ; оценку QOL по EQ-5D VAS; когнитивное тестирование в режиме онлайн и оценки безопасности.

Субъекты обычно проходят следующие лабораторные оценки и оценки ECG в качестве части исследования.

1. Анализ мочи: pH, удельный вес, содержание белка, глюкозы, кетонов, билирубина, крови, нитритов, уробилиногена и лейкоцитов, измеряемые с помощью тест-полоски или согласно местным требованиям.

2. Тест на гепатит В и С, HIV

3. Тест на беременность - только для женщин с детородным потенциалом. Тест сыворотки крови на беременность при скрининге, тест мочи на беременность в другие визиты.

4. FSH: для подтверждения статуса постменопаузы у женщин, которые не являются хирургически стерильными и обладают репродуктивным потенциалом.

5. Тест на группу крови по системам ABO и Rh.

6. Определение фракции незрелых тромбоцитов и среднего объема тромбоцитов (там, где это доступно в местной лаборатории).

7. Биохимический анализ сыворотки крови. Уровни аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), уровни общего, прямого и непрямого билирубина, уровни щелочной фосфатазы (ALP), альбумина, креатинина, мочевины, общего белка, натрия, хлорида, кальция, фосфата, калия, глюкозы (случайный тест) и креатинфосфокиназы (СРК).

8. Общий анализ крови (СВС), в том числе определение лейкоцитарной формулы и подсчет количества ретикулоцитов.

9. Подсчет количества Т-клеток/В-клеток/NK/моноцитов с помощью проточной

цитометрии

10. PT/INR, PTT.

11. Уровни ТРО.

12. Гемолитическая панель, состоящая из теста Кумбса, определения уровней гаптоглобина.

13. Панель аутоантител к тромбоцитам (**только в Австралии**: тест исключен).

14. Отбор образцов для РК-анализа в различные моменты времени.

15. ECG в 12 отведениях (однократная и в трех повторностях).

Лабораторные оценки могут при необходимости проводиться как в центральной, так и в местных лабораториях.

Оценки безопасности включают следующее: частоту, тяжесть и взаимосвязь АЕ; изменения показателей клинико-лабораторных тестов; физикальное обследование, ECG, оценки показателей жизненно важных функций и когнитивной функции.

В исследовании с повышением дозы пациенты остаются под наблюдением в клинике в течение 6 часов после введения первой дозы в начале каждого нового, более высокого, уровня введения дозы, при этом проводится интенсивный отбор образцов для РК-анализа.

Лекарственные формы

В данном исследовании PRN1008 вводят в форме таблетки с пленочным покрытием. Таблетки PRN1008 упакованы в белые бутылки из полиэтилена высокой плотности (HDPE) с индукционно запаянными крышками с защитой от детей; эти бутылки предназначены для хранения при 2-8°C и могут транспортироваться без льда при комнатной температуре. Кроме того, бутылки могут храниться в условиях комнатной температуры в течение до 2 недель.

Каждая таблетка PRN1008 с пленочным покрытием содержит 100 мг либо 300 мг лекарственного вещества PRN1008. Кроме того, таблетка содержит микрокристаллическую целлюлозу (заполнитель), кросповидон (разрыхлитель), стеарилфумарат натрия (смазывающее вещество) и нефункциональное пленочное покрытие. Таблетки на 100 мг имеют круглую форму и оранжевый цвет. Таблетки на 300 мг имеют овальную форму и белый цвет.

Согласно предыдущим исследованиям пища, по-видимому, не влияет на степень всасывания PRN1008, но снижает его скорость (более длительное среднее T_{max} ~2,5 часа). Соответственно, таблетки PRN1008 следует принимать со стаканом (~ 8 унций) воды, но их можно принимать с пищей или без нее, т. е. период голодания не требуется.

Анализируемые популяции

Скрининговая популяция в данном исследовании включает всех участников, предоставивших информированное согласие и прошедших скрининговые оценки, проводимые для участия в исследовании, которые включены в скрининговую популяцию.

Популяция для оценки безопасности включает всех участников, получивших по меньшей мере одну дозу PRN1008, которые будут включены в анализ безопасности.

Популяция для оценки безопасности будет использоваться для всех анализов безопасности. Для проводимого IDSM оценивания безопасности в отношении исключения уровня дозы по причине нецелесообразности необходимо наличие 3 поддающихся оценке пациентов, что определяется как $\geq 75\%$ приверженность лечению при дозах на данном уровне дозы. Во время исследования при необходимости пациенты будут заменены для удовлетворения этому требованию.

Популяция подвергшихся воздействию препарата пациентов в соответствии с назначенным лечением (ИТТ-Е) включает всех участников, получивших по меньшей мере одну дозу PRN1008.

Популяция для фармакокинетического анализа включает всех участников, получивших по меньшей мере одну дозу PRN1008 и для которых имеется по меньшей мере одно значение концентрации в плазме крови, которое будет включено в РК-анализ. Популяция для фармакокинетического анализа будет использоваться для всех РК-анализов.

Участники, досрочно прекратившие участие в исследовании по причинам, отличным от ТЕАЕ, могут быть заменены по усмотрению спонсора, чтобы обеспечить достаточное количество поддающихся оценке участников.

Пациент, выбывший из исследования до запланированного визита окончания исследования, считается досрочно выбывшим из исследования. Участники этого исследования имеют право выбывать в любое время по любой причине. Кроме того, исследователи могут вывести участников из исследования в случае сопутствующего заболевания, АЕ, неэффективности лечения после назначенной процедуры, отсутствия приверженности условиям исследования и/или процедурам исследования или по любым другим причинам, если они считают, что в наилучших интересах участника находится прекращение его участия в исследовании.

Контроль безопасности и токсичности

Независимый наблюдатель данных о безопасности (IDSM), выбранный из числа экспертов-клиницистов в области ИТТ, обеспечивает независимый мониторинг исследования фазы 1/2. Комитет по мониторингу безопасности (SMC), состоящий из IDSM в качестве председателя, ведущего исследователя, медицинского наблюдателя исследования и медицинского наблюдателя от спонсора, также тщательно контролирует проведение исследования, собираясь примерно раз в квартал и рекомендуя спонсору модификацию или прекращение исследования на основании рассмотрения информации о безопасности и эффективности. Выводы SMC, влияющие на безопасность пациентов в данном исследовании, сообщаются местному уполномоченному органу (CA) и IRB/EC.

IDSM выполнял оценки безопасности в "сигнальной когорте". IDSM рассматривал данные о пациентах из "сигнальной когорты" для каждого уровня дозы, чтобы выбрать стартовую дозу для дополнительных, новых пациентов. После рассмотрения IDSM мог определять, что стартовая доза для новых пациентов должна быть исключена по причине нецелесообразности (отсутствие ответа в виде количества тромбоцитов), повышена до

следующего запланированного уровня введения дозы, оставлена прежней или снижена. Новые пациенты, входящие в исследование, начинали с уровня дозы, определенного IDSM на основании следующего: (1) если $\geq 2/3$ или $\geq 2/6$ из этих пациентов в сигнальной когорте имеют DLT на любом уровне дозы, то этот уровень должен быть определен как "максимальная вводимая доза", а стартовые дозы (новые пациенты) и продолжающиеся дозы (пациенты, уже участвующие в исследовании) должны быть установлены на более низких уровнях введения дозы (или исследование должно быть приостановлено, если текущая доза для сигнальной когорты составляла 200 мг QD); (2) если у пациентов в сигнальной когорте на текущем уровне стартовой дозы наблюдалось два или более устойчивых ответа в виде количества тромбоцитов (3 из 4 показателей количества), то стартовую дозу не следовало повышать.

Клинические нежелательные явления

Период сбора данных об АЕ начинается в момент первой скрининговой оценки/оценки соответствия критериям и заканчивается в конце исследования для каждого пациента. АЕ представляет собой любое неблагоприятное медицинское проявление у участника или участника клинического исследования, которому вводят фармацевтический препарат, и которое не обязательно должно иметь причинно-следственную взаимосвязь с вмешательством. Таким образом, АЕ может представлять собой любой неблагоприятный и непреднамеренный признак (в том числе, например, аномальные результаты лабораторных тестов), симптом или заболевание, ассоциированные во времени с применением исследуемого препарата, независимо от того, считаются они связанными с данным препаратом или нет. Исследователей инструктировали подробно регистрировать все АЕ, с которыми они сталкиваются во время клинического исследования, начиная с даты предоставления участником согласия и в течение всего периода последующего наблюдения в рамках исследования. Об уже существующих состояниях, которые усугублялись во время исследования, сообщалось как об АЕ.

Взаимосвязь нежелательных явлений с исследуемым лекарственным средством

Исследователей инструктировали использовать свои знания об участнике исследования, обстоятельства, сопутствующие явлению, и оценку любых возможных альтернативных причин, чтобы определить, может ли АЕ считаться связанным с исследуемым лекарственным средством, с указанием соответственно "да" или "нет". Исследователей просили учитывать следующую информацию при оценке связанности: (1) временную взаимосвязь начала явления с началом приема исследуемого лекарственного средства; (2) ход явления, особенно с учетом эффектов снижения дозы, прекращения приема исследуемого лекарственного средства или повторного введения исследуемого лекарственного средства (если применимо); (3) известную ассоциацию явления с исследуемым лекарственным средством или с аналогичными средствами лечения; (4) известную ассоциацию явления с исследуемым заболеванием; (5) наличие факторов риска у участника исследования или применение сопутствующих лекарственных препаратов,

которые, как известно, повышают частоту возникновения явлений; и (б) наличие факторов, не связанных с лечением, которые, как известно, ассоциированы с возникновением явления.

Исследователей инструктировали отслеживать АЕ, особенно те, которые характеризуются тяжестью 3 или более высокой степени, до стабилизации или до истечения 4 недель после последней дозы (что считалось последним отслеживанием) на основании РК-профиля лекарственного средства.

Лабораторные аномалии и аномалии ECG

Исследователей инструктировали регистрировать любые возникшие после начала лечения аномальные результаты лабораторных тестов или ECG, которые являются клинически значимыми, т. е. соответствуют одному или нескольким из следующих условий в качестве одного диагноза на странице АЕ в CRF. В качестве неограничивающих примеров, лабораторные аномалии и аномалии ECG, сопровождающиеся клиническими симптомами, приводящими к изменению в отношении исследуемого лекарственного средства (например, к модификации, прерыванию приема или окончательному прекращению приема дозы) или требующими изменения сопутствующей терапии (например, добавления, прерывания приема, прекращения приема или любого другого изменения в отношении сопутствующего лекарственного препарата, терапии или лечения), должны регистрироваться как АЕ, при этом о любой аномалии в результатах лабораторных тестов или ECG, удовлетворяющей критериям серьезного нежелательного явления (SAE), следует сообщать в таковом качестве в дополнение к регистрации в качестве АЕ.

Классификация интенсивности нежелательных явлений

Исследователей инструктировали сообщать обо всех клинических АЕ, с которыми они сталкиваются во время исследования. Интенсивность АЕ классифицировали на основании СТСАЕ NCI версии 4.0 или выше. Для любых АЕ, не входящих в СТСАЕ, описание классификации интенсивности можно найти ниже.

1 степень: легкая; отсутствие симптомов или легкие симптомы; только клинические или диагностические наблюдения; вмешательство не показано.

2 степень: умеренная; показано минимальное, местное или неинвазивное вмешательство; ограничена соответствующая возрасту инструментальная деятельность в повседневной жизни.

3 степень: тяжелая или значимая с медицинской точки зрения, но непосредственно не угрожающая жизни; показана госпитализация или продление госпитализации; инвалидизация; ограничена деятельность по самообслуживанию в повседневной жизни.

Серьезное нежелательное явление (SAE) представляет собой любое проявление (клиническое АЕ или аномальный результат лабораторного теста), которое позволяет предположить значительную опасность, противопоказание, побочный эффект или предостережение. SAE должно удовлетворять по меньшей мере одному из следующих критериев на любом уровне дозы: является смертельным (приводит к смертельному

исходу); является угрожающим жизни; требует госпитализации в стационар или продления текущей госпитализации; приводит к стойкой или значительной инвалидности/недееспособности; является врожденной аномалией/дефектом рождения или является значимым с медицинской точки зрения или требует вмешательства для предупреждения одного или другого из перечисленных выше исходов. Исследователей инструктировали сообщать о событиях, угрожающих жизни, или любом событии со смертельным исходом, о котором следует сообщать как о SAE.

Беременность

Любая женщина-участница клинического испытания, забеременевшая во время исследования, должна быть проинструктирована о прекращении приема исследуемого лекарственного средства и немедленном сообщении об этом исследователю. О беременности, наступившей в течение до 90 дней после завершения приема лекарственного средства, также необходимо сообщить исследователю.

Этические соображения

Задача исследователей заключалась в обеспечении проведения исследования в полном соответствии с принципами "Хельсинкской декларации" или с законами и правилами страны, в которой проводится исследование, в зависимости от того, что обеспечивает большую защиту индивидуума. Кроме того, исследование придерживается принципов, изложенных в действующем трехстороннем руководстве ICH "Руководство по надлежащей клинической практике" или соответствующих местному законодательству, если оно обеспечивает большую защиту участника.

Подписанное и датированное информированное согласие получают от каждого участника до участия в исследовании после надлежащего объяснения целей, способов, задач и потенциальных опасностей исследования. Исследователь или уполномоченное лицо должны объяснить, что участники имеют полное право отказаться от вхождения в исследование или выбывать из него в любое время и по любой причине.

Процедуры физикального осмотра

Во время скрининговых визитов и визитов последующего наблюдения в рамках исследования полный физикальный осмотр заключается в проверке нормы или аномалии следующих систем организма: общий вид, кожа, глаза, уши, нос, горло, сердце, грудная клетка/молочная железа, живот, нервная система, лимфатические узлы, позвоночник и конечности (система скелета), а также проводится в режиме онлайн когнитивное тестирование обучения и памяти. Сокращенный физикальный осмотр заключается в проверке нормы или аномалии следующих систем организма: общий вид, кожа, живот, а также проводится кардиореспираторное обследование. Рост регистрировали только при скрининге. Кровяное давление (BP), частоту пульса, температуру тела и частоту дыхательных движений регистрировали в определенные моменты времени.

В определенные моменты времени также проводили однократные оценки ECG в 12 отведениях для подтверждения соответствия критериям и обеспечения оценки безопасности участников исследования в режиме реального времени. Для оценок ECG

участники должны были находиться в положении покоя в течение по меньшей мере 10 минут перед любым измерением. Положение тела также должно было поддерживаться неизменным при каждой оценке ECG. В частности, следовало избегать изменений частоты сердечных сокращений. В состоянии покоя перед ECG и во время регистрации ECG не должно было быть отвлекающих факторов окружающей среды (телевизор, радио, разговор).

Регистрировали частоту сердечных сокращений (HR), длительность QRS и частоту дыхательных движений (RR), а также интервалы QT. Документировали изменения морфологии T-зубца и U-зубца и общую интерпретацию ECG. Все записи ECG проводили с помощью стандартного высококачественного цифрового электрокардиографа высокой точности, оснащенного компьютерной системой измерения интервалов. Для оценок ECG в трех повторностях собирали по меньшей мере три интерпретируемых записи ECG (без артефактов) в каждый момент времени в течение периода ± 10 минут для каждого момента времени.

Процедуры лабораторных тестов

Лабораторные оценки проводили в центральной лаборатории, при необходимости предусматривалась возможность периодического проведения тестирования в местной лаборатории. Данные лабораторных тестов на безопасность собирали в определенные моменты времени. Дополнительные образцы крови или мочи могли быть отобраны по усмотрению исследователя, если результаты какого-либо теста выходили за пределы эталонных диапазонов или клинические симптомы требовали дополнительного тестирования для контроля безопасности участников. Если клиническая значимость аномальных результатов лабораторных тестов считалась неясной, скрининговые лабораторные тесты могли быть повторены до дня 1 для подтверждения соответствия критериям. В случае необъяснимых аномальных клинически значимых значений в лабораторных тестах следовало немедленно повторить тесты и следить за этими значениями до тех пор, пока они не возвращались в нормальный диапазон, не считались клинически стабильными и/или не было найдено надлежащее объяснение аномалии.

Предварительные результаты

В продолжающемся испытании фазы 1/2 PRN1008 для лечения ИТР наблюдались положительные предварительные данные. В качестве иллюстрации, на фиг. 5 показан ответ в виде количества тромбоцитов у включенного в исследование пациента со вторичной ИТР, демонстрирующего восприимчивость к лечению при дозе 400 мг qd. Во время завершеного исследования с повышением дозы PRN1008 хорошо переносился во всех дозах (200 и 400 мг qd, 300 и 400 мг bid) в популяции пациентов с иммунной тромбоцитопенией (ИТР) с высокой резистентностью и рефрактерностью к лечению. Все ТЕАЕ были от легких до умеренных без тромботических явлений.

О ранних данных исследования было сообщено в октябре 2019 года. На момент сообщения в испытание фазы 1/2 PRN1008 было включено 26 взрослых пациентов, у которых в течение 15 дней до начала лечения было два показателя количества

тромбоцитов < 30000/мкл. Стартовые дозы перорально вводимого PRN1008 составляли 200 мг qd, 400 мг qd, 300 мг qd и 400 мг qd, и у одного и того же пациента позволялось повышать дозу каждые четыре недели, при этом медианная продолжительность лечения в рамках испытания составляла 12,7 недели (диапазон: от 0,14 до 39,71) на момент сообщения. В ранних данных исследования, о которых сообщалось в октябре 2019 года, у 39 процентов (80% доверительный интервал (CI) 27,3, 51,0) из 26 пациентов, которые были включены в исследование до этого момента, была достигнута первичная конечная точка испытания, представляющая собой ≥ 2 последовательных показателя количества тромбоцитов ≥ 50000 /мкл, разделенных по меньшей мере пятью днями, и повышение на ≥ 20000 /мкл относительно исходного уровня без необходимости в лекарственном препарате неотложной терапии (таблицы 2 и 3). Кроме того, у 46 процентов (80% CI 34,2, 58,5) пациентов, включенных в исследование, были достигнуты любые 2 показателя количества тромбоцитов ≥ 50000 /мкл (таблица 3). Эти результаты наблюдались, несмотря на ограниченную продолжительность терапии и у пациентов на нескольких повышающихся уровнях дозы. В предварительных данных о 15 пациентах, которые завершили по меньшей мере 12 недель терапии, для всех доз частота ответа превышала 50 процентов для обеих конечных точек. PRN1008 хорошо переносился при всех исследуемых дозах, независимо от того, применялся ли он в качестве монотерапии или вместе с разрешенным сопутствующим терапевтическим средством против ИТР, при этом не сообщалось о связанных с лечением явлениях кровотечения или тромботических явлениях на момент раннего сообщения.

В таблице 2 процентные значения приведены, исходя из количества пациентов в каждой дозовой группе и в целом. Пациентов распределяли по различным уровням дозы в зависимости от дозы, которую они получали до начала ответа в виде количества тромбоцитов. 95% доверительный интервал определен на основании способа суммарной оценки Уилсона.

Таблица 2. Предварительные данные об эффективности (популяция ИТТ-Е, сообщение за октябрь 2019 года)

	200 мг QD (N=9)	400 мг QD (N=8)	300 мг BID (N=12)	400 мг BID (N=19)	В целом (N=26)
Отвечающие на лечение	1 (11,1)	2 (25,0)	4 (33,3)	6 (31,6)	10 (38,5)
95% CI	1,99, 43,5	7,15, 59,1	13,8, 60,9	15,4, 54,0	22,4, 54,5
Не отвечающие на лечение	8 (88,9)	6 (75,0)	8 (66,7)	13 (68,4)	16 (61,5)

Таблица 3. Предварительные данные об эффективности (популяция ИТТ-Е, сообщение за октябрь 2019 года)

Продолжительность лечения и доза	Показатели количества тромбоцитов $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$ 80% (CI)				
	Первичная конечная точка: 2 последовательных	Любые 2	50% из всех	4 из 8 конечных	4 из 6 конечных
Все пациенты, включенные в исследование (N=26)	38,5 (27,3-51)	46,2 (34,2- 58,5)	26,9 (17,4- 39,2)	19,2 (11,3- 30,8)	19,2 (11,3- 30,8)
≥ 4 недели, все дозы (N=20)	45 (31,7-59,1)	55 (40,9- 68,3)	25 (14,8- 39)	25 (14,8- 39)	25 (14,8- 39)
≥ 12 недель, все дозы (N=15)	53,3 (37,3- 68,7)	66,7 (50,1- 79,9)	26,7 (14,9- 43,1)	33,3 (20,1- 49,9)	33,3 (20,1- 49,9)
≥ 12 недель, 300 мг BID и 400 мг BID (N=11)	63,6 (44,4- 79,3)	72,7 (53,5- 86,1)	27,3 (13,9- 46,5)	36,4 (20,7- 55,6)	36,4 (20,7- 55,6)

По состоянию на 13 ноября 2019 года 31 пациент, включенный в исследование фазы 1/2, характеризовался демографической информацией, представленной в таблицах 4 и 5. Медианный возраст пациентов, включенных в исследование, составлял 50 лет, при этом у 29 из 31 пациентов ИТР была классифицирована как первичная (94%), и у 2 из 31 пациента ИТР была классифицирована как вторичная (6%). На момент включения в исследование пациенты, у которых имелась ИТР с медианной продолжительностью 7,8 года, получали интенсивное предварительное лечение (медианное количество 6 предшествующих терапевтических средств), а 26% пациентов ранее перенесли спленэктомию. Во время исследования 10 пациентов (32%) получали PRN1008 в качестве монотерапии, а 21 пациент (68%) принимал ≥ 1 сопутствующий лекарственный препарат против ИТР.

По состоянию на 13 ноября 2019 года данные исследования подтвердили, что оптимальная с точки зрения безопасности и эффективности доза PRN1008 при лечении ИТР составляет 400 мг bid.

Первичная конечная точка, определяемая как 2 последовательных показателя количества тромбоцитов $\geq 50000/\text{мкл}$ без необходимости в лекарственном препарате неотложной терапии, была достигнута у 39% всех пациентов независимо от дозы или

времени лечения. Данная популяция пациентов характеризовалась высокой резистентностью и рефрактерностью к лечению, при этом пациенты характеризовались медианным количеством 6 предшествующих терапевтических средств, в том числе 55% ранее получали ТРО-РА. После начала лечения с помощью PRN1008 наблюдалось быстрое начало проявления (количество тромбоцитов > 30 тысяч к первой неделе лечения), и у большинства пациентов ответы были устойчивыми. Ответ в виде количества тромбоцитов дополнительно улучшался при более длительном лечении и при более высоких дозах PRN1008.

Таблица 4. Демографические данные пациентов (дата прекращения сбора данных: 13 ноября 2019 года)

Демографические данные	N=31
Медианный возраст, годы (диапазон)	50 (21-74)
Женщины, n (%)	18 (58)
Классификация ИТР, n (%)	
Первичная ИТР	29 (94)
Вторичная ИТР	2 (6)
Медианная продолжительность ИТР, годы (диапазон)	7,8 (0,5-42,4)
Медианное исходное количество тромбоцитов, $\times 10^9/\text{л}$ (диапазон)	13 (3-28)

Таблица 5. Предшествующая терапия ИТР (дата прекращения сбора данных: 13 ноября 2019 года)

Предшествующая терапия ИТР	N=31
Медианное количество предшествующих терапевтических средств против ИТР (диапазон)	6 (1-41)
Спленэктомия, n (%)	8 (26)
Предшествующие терапевтические средства против ИТР, n (%)	
Кортикостероиды	26 (84)
ТРО-РА	17 (55)
IVIIG/анти-D	11 (35)
Ритуксимаб	10 (32)

В таблице 6 представлена сводная информация об ответе в виде количества тромбоцитов в зависимости от продолжительности лечения и дозы (дата прекращения сбора данных: 13 ноября 2019 года). Индивидуальные показатели количества тромбоцитов в зависимости от уровней дозы с течением времени для низкой стартовой дозы (введение дозы qd, n=10) и высокой стартовой дозы (введение дозы bid) (n=21) изображены на фиг. 6 и 7 соответственно (дата прекращения сбора данных: 13 ноября 2019 года). На фиг. 6 и 7 пациентами, отвечающими на лечение, являются люди, у которых достигался по меньшей мере один показатель количества тромбоцитов $\geq 50000/\text{мкл}$.

Анализы первичных ответов в виде количества тромбоцитов в подгруппах изображены на фиг. 8 (дата прекращения сбора данных: 13 ноября 2019 года). По состоянию на 13 ноября 2019 года 10 из 25 (40%) пациентов, получавших интенсивное предварительное лечение (≥ 4 предшествующих терапевтических средства), отвечали на лечение с помощью PRN1008. Аналогичные ответы были достигнуты у пациентов, получавших PRN1008 в качестве монотерапии (4 из 10 пациентов) и с сопутствующей терапией (8 из 21 пациента).

Таблица 6. Сводная информация об ответе в виде количества тромбоцитов в зависимости от продолжительности лечения и дозы (дата прекращения сбора данных: 13 ноября 2019 года)

Продолжительность лечения и доза	Пациенты, у которых достигаются показатели количества тромбоцитов $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$ (80% CI)		
	Первичная конечная точка 2 последовательных	Любые 2	4 из 8 конечных
Все пациенты, включенные в исследование (N=31)	39% (28-50%)	45% (34-57%)	29% (20-40%)
≥ 4 недели, все дозы (n=26)	46% (34-59%)	54% (41-66%)	35% (24-47%)
≥ 12 недель, все дозы (n=17)	47% (33-62%)	59% (43-73%)	35% (22-51%)
≥ 12 недель при 300 и 400 мг bid (n=13)	54% (37-70%)	62% (44-77%)	39% (23-56%)

PRN1008 хорошо переносился пациентами с ИТР во всех дозах по состоянию на 13 ноября 2019 года (таблица 7). Медианная продолжительность лечения по состоянию на дату прекращения сбора данных 13 ноября 2019 года составляла 12,0 недели (диапазон: 0,1-41,9). О ТЕАЕ, связанных с лечением, сообщалось у 11 пациентов (35%), при этом все ТЕАЕ, о которых сообщалось, были 1 или 2 степени (от легких до умеренных). Не сообщалось ни о связанных с лечением явлениях кровотечения или тромботических явлениях, ни о значимых изменениях оценки кровотечения по шкале ИТР-ВАТ от исходного уровня до последнего визита. По состоянию на дату прекращения сбора данных не наблюдались формы ограничивающей дозу токсичности. Наблюдаемый профиль безопасности соответствовал безопасности, наблюдаемой в исследованиях пузырьчатки (Murrell D. et al., AAD 2018).

Таблица 7. Сводная информация о ТЕАЕ, связанных с лечением (дата прекращения сбора данных: 13 ноября 2019 года)

ТЕАЕ, связанные с лечением (≥ 2 пациента), n (%)	1/2 степень
Все ТЕАЕ	11 (35)
Тошнота	8 (26)
Диарея	7 (23)
Вздутие живота	3 (10)
Усталость	3 (10)

По состоянию на 22 апреля 2020 года в исследование были включены 47 пациентов, при этом 32 пациента начали с дозы 400 мг bid. Демографическая информация о пациентах, включенных в исследование по состоянию на 22 апреля 2020 года, включена в таблицу 8. Характеристики пациентов с ИТР были сходными во всех группах лечения в трудноизлечимой популяции. Аналогично случаю с датой прекращения сбора данных 13 ноября 2019 года у пациентов имелась ИТР с медианной продолжительностью 7+ лет на момент включения в исследование, они получали интенсивное предварительное лечение (медианное количество 6 предшествующих лекарственных препаратов), а 28% пациентов ранее перенесли спленэктомию. Кроме того, 31 пациент (66%) принимал ≥ 1 сопутствующий лекарственный препарат против ИТР (CS и/или ТРО) и считался имеющим неудовлетворительный ответ на лечение.

Таблица 8. Демографические данные пациентов и предшествующая терапия ИТР (дата прекращения сбора данных: 22 апреля 2020 года)

	Все пациенты (N=47)	400 мг bid (n=32)
Медианный возраст, годы (диапазон)	50 (21-74)	50 (21-74)
Женщины, n (%)	27 (57)	20 (63)
Классификация ИТР, n (%)		
Первичная ИТР	44 (94)	31 (97)
Вторичная ИТР	3 (6)	1 (3)
Медианная продолжительность ИТР, годы (диапазон)	7,8 (0,4-52,5)	7,3 (0,4-52,5)
Медианное исходное количество тромбоцитов, × 10 ⁹ /л (диапазон)	14 (3-33)	13 (4-33)
Медианное количество предшествующих терапевтических средств против ИТР (диапазон)	6 (1-54)	6 (1-54)
Спленэктомия, n (%)	13 (28)	9 (28)
По меньшей мере одно предшествующее терапевтическое средство против ИТР	100%	100%

По состоянию на 22 апреля 2020 года ответы в виде количества тромбоцитов характеризовались быстрым началом и поддерживались у большинства пациентов, начавших принимать PRN1008 в дозе 400 мг bid (фиг. 9). Ко дню 8 количество тромбоцитов (первый показатель количества тромбоцитов, определенный после начала лечения) $\geq 30 \times 10^9/\text{л}$ (клинически значимое количество тромбоцитов) наблюдалось у 53% пациентов, начавших с дозы 400 мг bid, и у 79% пациентов, отвечающих на лечение согласно критериям первичной конечной точки, где первичную конечную точку определяли как 2 последовательных показателя количества тромбоцитов $\geq 50000/\text{мкл}$ без необходимости в лекарственном препарате неотложной терапии. К неделе 4 у 57% пациентов, отвечающих на лечение, достигалась первичная конечная точка. Кроме того, у 50% пациентов достигался ответ на лечение согласно критериям первичной конечной точки, если они начинали принимать PRN1008 в дозе 400 мг bid и получали лечение в течение 12 недель или больше. Более того, ответ был устойчивым, при этом у пациентов, отвечающих на лечение, поддерживалось количество тромбоцитов: 71% времени (в неделях) на уровне $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$ и 88% времени (в неделях) на уровне $\geq 20 \times 10^9/\text{л}$ выше исходного уровня.

Анализ ответов в виде количества тромбоцитов в подгруппах изображены на фиг. 10 (дата прекращения сбора данных: 22 апреля 2020 года). В целом у 43% пациентов была достигнута первичная конечная точка, и это количество увеличивалось при приеме PRN1008 в течение ≥ 12 недель. По состоянию на 22 апреля 2020 года 15 из 38 (40%) пациентов, получавших интенсивное предварительное лечение (≥ 4 предшествующих терапевтических средства), отвечали на лечение с помощью PRN1008. Аналогичные ответы были достигнуты у пациентов, получавших PRN1008 в качестве монотерапии (7 из 16 пациентов), и у пациентов с неудовлетворительным ответом на лечение, получавших сопутствующую терапию (13 из 31 пациента).

PRN1008 хорошо переносился пациентами с ИТР во всех дозах по состоянию на 22 апреля 2020 года (таблица 9). Медианная продолжительность лечения по состоянию на дату прекращения сбора данных 22 апреля 2020 года составляла 17,7 недели для всех пациентов (диапазон: 0,6-41,9) и 18 недель для пациентов, начавших с дозы 400 мг bid (диапазон: 1,4-24,6). О ТЕАЕ, связанных с лечением, сообщалось у 21 пациента (45%), при этом все ТЕАЕ, о которых сообщалось, были временными и 1 или 2 степени (от легких до умеренных). О серьезных нежелательных явлениях, связанных с лечением, не сообщалось. Кроме того, не сообщалось ни о связанных с лечением явлениях кровотечения или тромботических явлениях, ни о значимых изменениях оценки кровотечения по шкале ИТР-ВАТ от исходного уровня до последнего визита. Наблюдаемый профиль безопасности соответствовал безопасности, наблюдаемой в исследованиях пузырчатки (Murrell D. et al., AAD 2018).

Таблица 9. Сводная информация о ТЕАЕ, связанных с лечением (дата прекращения сбора данных: 22 апреля 2020 года)

ТЕАЕ, связанные с лечением (≥ 10%), n (%)	Все пациенты (N=47)		400 мг bid (n=32)	
	1 степень	2 степень	1 степень	2 степень
Все ТЕАЕ, связанные с лечением	10 (21)	11 (23)	15 (47)	11 (34)
Диарея	14 (30)	2 (4)	11 (34)	2 (6)
Тошнота	12 (26)	1 (2)	8 (25)	1 (3)
Усталость	5 (11)	1 (2)	3 (9)	1 (3)

По состоянию на 5 мая 2020 года при пероральном введении PRN1008 первичная конечная точка достигалась у 50% пациентов, получавших лечение в течение ≥ 12 недель (n=26), и для него демонстрировались устойчивые ответы с быстрым началом. Лечение с помощью PRN1008 в течение ≥ 12 недель дополнительно улучшало ответы в виде количества тромбоцитов. Аналогично случаю с датой прекращения сбора данных 13 ноября 2019 года первичную конечную точку определяли как 2 последовательных показателя количества тромбоцитов ≥ 50000/мкл без необходимости в лекарственном препарате неотложной терапии. В таблице 10 представлена сводная информация об ответе в виде количества тромбоцитов в зависимости от продолжительности лечения и дозы (дата прекращения сбора данных: 5 мая 2020 года).

Таблица 10. Сводная информация об ответе в виде количества тромбоцитов в зависимости от продолжительности лечения и дозы (дата прекращения сбора данных: 5 мая 2020 года)

Продолжительность лечения и доза	Пациенты, у которых достигаются показатели количества тромбоцитов ≥ 50 × 10 ⁹ /л (80% CI)		
	Первичная конечная точка 2 последовательных	50% показателей количества	4 из 6 конечных
Все пациенты, включенные в исследование (N=47)	43% (34, 52)	34% (26, 43)	28% (20, 37)
≥ 12 недель лечения, все дозы (n=36), включая пациентов, которым была повышена доза до 400 мг bid	50% (40, 60)	39% (29, 50)	33% (24, 44)
Начавшие с дозы 400 мг bid (n=32)	44% (33, 55)	38% (27, 49)	31% (22, 42)
≥ 12 недель лечения (начальная	50% (38, 62)	42% (31, 55)	35% (24, 47)

доза 400 мг bid) (n=26)			
-------------------------	--	--	--

Литературные источники

Определенные документы упоминаются в настоящей заявке в формате краткого цитирования. Более подробные ссылки на некоторые из упомянутых документов приведены ниже.

Bussel JB, Cheng G, Saleh MN, Psaila B, Kovaleva L, et al. Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med*, 357:2237-47, 2007.

Cataland SR, Scully MA, Paskavitz J, Maruff P, Witkoff L, Jin M, Wu, HM. Evidence of persistent neurologic injury following thrombotic thrombocytopenic purpura. *American Journal of Hematology*. 2011; 86(1): 87-89.

Drug Development and Drug Interactions: Table of Substrates, Inhibitors and Inducers. U.S. Food and Drug Administration. <https://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/DrugInteractionsLabeling/ucm093664.htm>

Montillo M, O'Brien SO, Tedeschi A, Byrd JC, Dearden C, et al. Ibrutinib in previously treated chronic lymphocytic leukemia patients with autoimmune cytopenias in the RESONATE study. *Blood Cancer Journal* 7, e524 (письмо редактору), 2017.

Murrell DF, Stavropoulos P., Patsatsi A et al. Final results of the Believe-PV proof of concept study of PRN1008 in pemphigus. The 77th Annual Meeting of the American Academy of Dermatology; 2019 Mar 1-5; Washington, DC: AAD; 2019. Session S034: Late-breaking research-clinical trials.

Podolanczuk A, Lazarus AH, Crow AR, Grossbard E, Bussel JB. Of mice and men: an open-label pilot study for treatment of immune thrombocytopenic purpura by an inhibitor of Syk. *Blood* 2009;113:3154-3160.

PRN1008: брошюра исследователя, Principia Biopharma.

Rodeghiero F, Michel M, Gernsheimer T, Ruggeri M, Blanchette V, et. al. Standardization of bleeding assessment in immune thrombocytopenia: report from the International Working Group. *Blood* 2013 121: 2596-2606.

Rogers KA, Ruppert AS, Bingman A, Andritsos LA, Awan FT, Blum KA, Flynn JM, Jaglowski S. Incidence and description of autoimmune cytopenias during treatment with ibrutinib for chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 2016; 30:346-350.

Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, Flinn IW, Burger JA, Blum KA, Grant B, Sharman JP, Coleman M, Wierda WG, Jones JA, Zhao W, Heerema NA, Johnson AJ, Sukbuntherng J, Chang BY, Clow F, Hedrick E, Buggy JJ, James DF, O'Brien S. Targeting BTK with Ibrutinib in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med.*, 369(1):32-42, 2013.

Evans EK, Tester R, Aslanian S, Karp R, Sheets M, Labenski MT, Witowski SR, Lounsbury H, Chaturvedi P, Mazdiasni H, Zhu Z, Nacht M, Freed MI, Petter RC, Dubrovskiy A, Singh J, Westlin WF. Inhibition of Btk with CC-292 Provides Early Pharmacodynamic Assessment of Activity in Mice and Humans. *J Pharmacol Exp Ther*, 346(2):219-28, 2013.

Imbruvica [вкладыш в упаковку]. Pharmacyclics, Inc., Sunnyvale, CA; 2015.

Mohamed AJ, Yu L, Backesjo CM, Vargas L, Faryal R, et al. Bruton's tyrosine kinase (Btk): function, regulation, and transformation with special emphasis on the PH domain. *Immunol Rev* 228, 58-73, 2009.

Sideras P and Smith CI. Molecular and cellular aspects of X-linked agammaglobulinemia. *Adv Immunol*, 59: 135-223, 1995.

Tsukada, S., Saffran, D. C., Rawlings, D. J., Parolini, O., Allen, R. C., Klisak, I., Sparkes, R. S., Kubagawa, H., Mohandas, T., Quan, S., and et al. Deficient expression of a B cell cytoplasmic tyrosine kinase in human X-linked agammaglobulinemia. *Cell*, 72: 279-290, 1993.

Vetrie, D., Vorechovsky, I., Sideras, P., Holland, J., Davies, A., Flinter, F., Hammarstrom, L., Kinnon, C., Levinsky, R., Bobrow, M., and et al. The gene involved in X-linked agammaglobulinaemia is a member of the src family of protein-tyrosine kinases. *Nature*, 361: 226-233, 1993.

Wang ML, Rule S, Martin P, Goy A, Auer R, Kahl BS, Jurczak W, Advani RH, Romaguera JE, Williams ME, Barrientos JC, Chmielowska E, Radford J, Stilgenbauer S, Dreyling M, Jedrzejczak WW, Johnson P, Spurgeon SE, Li L, Zhang L, Newberry K, Ou Z, Cheng N, Fang B, McGreivy J, Clow F, Buggy JJ, Chang BY, Beaupre DM, Kunkel LA, Blum KA. Targeting BTK with Ibrutinib in Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2013 Jun 19. [опубликовано в электронном виде до выхода в печать].

RITUXAN (rituximab) Highlights of Prescribing Information. 2018, на https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/103705s5450lbl.pdf.

Crofford LJ, Nyhoff LE, Sheehan JH, Kendall PL. The role of Bruton's tyrosine kinase in autoimmunity and implications for therapy. *Expert Rev Clin Immunol* 2016;12:763-73.

Pal Singh S, Dammeijer F, Hendriks RW. Role of Bruton's tyrosine kinase in B cells and malignancies. *Mol Cancer* 2018;17:57.

Volmering S, Block H, Boras M, Lowell CA, Zarbock A. The Neutrophil Btk Signalosome Regulates Integrin Activation during Sterile Inflammation. *Immunity* 2016;44:73-87.

Montalban X, Arnold DL, Weber MS, et al. Placebo-Controlled Trial of an Oral BTK Inhibitor in Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2019;380:2406-17.

Norman P. Investigational Bruton's tyrosine kinase inhibitors for the treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Opin Investig Drugs* 2016;25:891-9.

Tam CS, LeBlond V, Novotny W, et al. A head-to-head Phase III study comparing zanubrutinib versus ibrutinib in patients with Waldenstrom macroglobulinemia. *Future Oncol* 2018;14:2229-37.

Crawford JJ, Johnson AR, Misner DL, et al. Discovery of GDC-0853: A Potent, Selective, and Noncovalent Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor in Early Clinical Development. *J Med Chem* 2018;61:2227-45.

Min TK, Saini SS. Emerging Therapies in Chronic Spontaneous Urticaria. *Allergy Asthma Immunol Res* 2019;11:470-81.

Gillooly KM, Pulicichio C, Pattoli MA, et al. Bruton's tyrosine kinase inhibitor BMS-

986142 in experimental models of rheumatoid arthritis enhances efficacy of agents representing clinical standard-of-care. *PLoS One* 2017;12:e0181782.

Nadeem A, Ahmad SF, Al-Harbi NO, et al. Inhibition of Bruton's tyrosine kinase and IL-2 inducible T-cell kinase suppresses both neutrophilic and eosinophilic airway inflammation in a cockroach allergen extract-induced mixed granulocytic mouse model of asthma using preventative and therapeutic strategy. *Pharmacol Res* 2019;148:104441

Drug Record Kinase Inhibitors. B: Services NIOHUSDoHH, ed.2019.

Khan Y, O'Brien S. Acalabrutinib and its use in treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Future Oncol* 2019;15:579-89.

Paydas S. Management of adverse effects/toxicity of ibrutinib. *Crit Rev Oncol Hematol* 2019;136:56-63.

IMBRUVICA (ibrutinib) Highlights of Prescribing Information. US Food and Drug Administration, 2013, на https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/205552s002lbl.pdf.

Rigg RA, Aslan JE, Healy LD, et al. Oral administration of Bruton's tyrosine kinase inhibitors impairs GPVI-mediated platelet function. *Am J Physiol Cell Physiol* 2016;310:C373-80.

Tang CPS, McMullen J, Tam C. Cardiac side effects of bruton tyrosine kinase (BTK) inhibitors. *Leuk Lymphoma* 2018;59:1554-64.

Smith PF, Krishnarajah J, Nunn PA, et al. A phase I trial of PRN1008, a novel reversible covalent inhibitor of Bruton's tyrosine kinase, in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 2017;83:2367-76.

Hill R BJ, Bisconte A, Tam D, Owens T, Brameld K, et al. Preclinical Characterization of PRN1008, a Novel Reversible Covalent Inhibitor of BTK that Shows Efficacy in a Rat Model of Collagen-Induced Arthritis. *EULAR*. Rome 2015.

Serafimova IM, Pufall MA, Krishnan S, et al. Reversible targeting of noncatalytic cysteines with chemically tuned electrophiles. *Nat Chem Biol* 2012;8:471-6.

Пункты формулы изобретения или описание, включающие "или" или "и/или" между по меньшей мере одним из членов группы, считаются выполненными, если один, более чем один или все члены группы присутствуют в данном продукте или процессе, используются в нем или иным образом имеют к нему отношение, если не указано обратное или иное не очевидно из контекста. Настоящее изобретение включает варианты осуществления, в которых ровно один член группы присутствует в данном продукте или процессе, используется в нем или иным образом имеет к нему отношение. Настоящее изобретение включает варианты осуществления, в которых более чем один или все члены группы присутствуют в данном продукте или процессе, используются в нем или иным образом имеют к нему отношение.

В тех случаях, когда указаны диапазоны, конечные точки включены в них. Кроме того, если не указано иное или иное не очевидно из контекста и понимания рядового специалиста в данной области, значения, выраженные как диапазоны, могут предполагать

любое конкретное значение или поддиапазон в пределах указанных диапазонов в различных вариантах осуществления настоящего изобретения до десятых долей единицы нижнего предела диапазона, если в контексте явно не указано иное.

Вышеизложенное изобретение было описано более подробно посредством иллюстрации и примера для целей ясности и понимания. Следовательно, следует понимать, что вышеприведенное описание предполагается как иллюстративное, а не ограничивающее. Следовательно, объем настоящего изобретения следует определять не со ссылкой на вышеприведенное описание, а вместо этого следует определять со ссылкой на нижеследующую прилагаемую формулу изобретения вместе с полным объемом эквивалентов, которым предоставляется правовая охрана в рамках такой формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения иммунной тромбоцитопении (ИТР) у нуждающегося в этом пациента-человека, включающий введение пациенту-человеку терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения, выбранного из (R)-2-[3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила (PRN1008) и его фармацевтически приемлемых солей, один раз в день или два раза в день на протяжении периода лечения, где пациент-человек имеет по меньшей мере одну характеристику, выбранную из:

среднего количества в плазме крови, составляющего от 3000/мкл до 33000/мкл, для наиболее позднего показателя количества тромбоцитов до начала периода лечения, второго наиболее позднего показателя количества тромбоцитов до начала периода лечения и показателя количества тромбоцитов в первый день периода лечения;

приема в анамнезе по меньшей мере 4 предшествующих терапевтических средств против ИТР до начала периода лечения и

спленэктомии до начала периода лечения.

2. Способ повышения количества тромбоцитов у пациента-человека с иммунной тромбоцитопенией (ИТР), включающий введение пациенту-человеку терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения, выбранного из (R)-2-[3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила (PRN1008) и его фармацевтически приемлемых солей, один раз в день или два раза в день на протяжении периода лечения, где пациент-человек имеет по меньшей мере одну характеристику, выбранную из:

среднего количества в плазме крови, составляющего от 3000/мкл до 33000/мкл, для наиболее позднего показателя количества тромбоцитов до начала периода лечения, второго наиболее позднего показателя количества тромбоцитов до начала периода лечения и показателя количества тромбоцитов в первый день периода лечения;

приема в анамнезе по меньшей мере 4 предшествующих терапевтических средств против ИТР до начала периода лечения и

спленэктомии до начала периода лечения.

3. Способ по п. 2, где повышение количества тромбоцитов включает повышение количества тромбоцитов на по меньшей мере 20000/мкл по сравнению с исходным количеством тромбоцитов до введения.

4. Способ по п. 2 или п. 3, где повышение количества тромбоцитов включает повышение по меньшей мере 50% показателей количества тромбоцитов, измеряемых на протяжении периода лечения, на по меньшей мере 20000/мкл по сравнению с исходным количеством тромбоцитов до введения.

5. Способ по любому из пп. 2-4, где повышение количества тромбоцитов включает повышение по меньшей мере 2 последовательных показателей количества тромбоцитов по

сравнению с исходным количеством тромбоцитов до введения.

6. Способ по любому из пп. 3-5, где исходное количество тромбоцитов до введения представляет собой среднее значение для двух наиболее поздних показателей количества тромбоцитов у пациента-человека до начала периода лечения и показателя количества тромбоцитов у пациента-человека в первый день периода лечения.

7. Способ достижения количества тромбоцитов, составляющего по меньшей мере 50000/мкл, у пациента-человека с иммунной тромбоцитопенией (ИТР), включающий введение пациенту-человеку терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения, выбранного из (R)-2-[3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила (PRN1008) и его фармацевтически приемлемых солей, один раз в день или два раза в день на протяжении периода лечения, где пациент-человек имеет по меньшей мере одну характеристику, выбранную из:

среднего количества в плазме крови, составляющего от 3000/мкл до 33000/мкл, для наиболее позднего показателя количества тромбоцитов до начала периода лечения, второго наиболее позднего показателя количества тромбоцитов до начала периода лечения и показателя количества тромбоцитов в первый день периода лечения;

приема в анамнезе по меньшей мере 4 предшествующих терапевтических средств против ИТР до начала периода лечения и

спленэктомии до начала периода лечения.

8. Способ по п. 7, где достижение количества тромбоцитов включает достижение по меньшей мере 2 показателей количества тромбоцитов, составляющих по меньшей мере 50000/мкл.

9. Способ по п. 7 или п. 8, где достижение количества тромбоцитов включает достижение по меньшей мере 2 последовательных показателей количества тромбоцитов, составляющих по меньшей мере 50000/мкл.

10. Способ по любому из пп. 7-9, где достижение количества тромбоцитов включает достижение количества тромбоцитов, составляющего по меньшей мере 50000/мкл, для по меньшей мере 50% показателей количества тромбоцитов, измеряемых на протяжении периода лечения.

11. Способ по любому из пп. 7-10, где достижение количества тромбоцитов включает достижение количества тромбоцитов, составляющего по меньшей мере 50000/мкл, для по меньшей мере 4 из 8 конечных показателей количества тромбоцитов, измеряемых на протяжении периода лечения.

12. Способ по любому из пп. 7-11, где достижение количества тромбоцитов включает достижение количества тромбоцитов, составляющего по меньшей мере 50000/мкл, для по меньшей мере 4 из 6 конечных показателей количества тромбоцитов, измеряемых на протяжении периода лечения.

13. Способ достижения по меньшей мере одного показателя количества тромбоцитов, составляющего по меньшей мере 50000/мкл, и повышения по меньшей мере

одного показателя количества тромбоцитов на по меньшей мере 20000/мкл у пациента-человека с иммунной тромбоцитопенией (ИТР), включающий введение пациенту-человеку терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения, выбранного из (R)-2-[3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила (PRN1008) и его фармацевтически приемлемых солей, один раз в день или два раза в день на протяжении периода лечения, где пациент-человек имеет по меньшей мере одну характеристику, выбранную из:

среднего количества в плазме крови, составляющего от 3000/мкл до 33000/мкл, для наиболее позднего показателя количества тромбоцитов до начала периода лечения, второго наиболее позднего показателя количества тромбоцитов до начала периода лечения и показателя количества тромбоцитов в первый день периода лечения;

приема в анамнезе по меньшей мере 4 предшествующих терапевтических средств против ИТР до начала периода лечения и

спленэктомии до начала периода лечения.

14. Способ по п. 13, где достижение количества тромбоцитов включает достижение по меньшей мере 2 показателей количества тромбоцитов, составляющих по меньшей мере 50000/мкл.

15. Способ по п. 13 или п. 14, где достижение количества тромбоцитов включает достижение по меньшей мере 2 последовательных показателей количества тромбоцитов, составляющих по меньшей мере 50000/мкл.

16. Способ по любому из пп. 13-15, где достижение количества тромбоцитов включает достижение количества тромбоцитов, составляющего по меньшей мере 50000/мкл, для по меньшей мере 50% показателей количества тромбоцитов, измеряемых на протяжении периода лечения.

17. Способ по любому из пп. 13-16, где достижение количества тромбоцитов включает достижение количества тромбоцитов, составляющего по меньшей мере 50000/мкл, для по меньшей мере 4 из 8 конечных показателей количества тромбоцитов, измеряемых на протяжении периода лечения.

18. Способ по любому из пп. 13-17, где достижение количества тромбоцитов включает достижение количества тромбоцитов, составляющего по меньшей мере 50000/мкл, для по меньшей мере 4 из 6 конечных показателей количества тромбоцитов, измеряемых на протяжении периода лечения.

19. Способ по любому из пп. 13-18, где достижение количества тромбоцитов включает повышение по меньшей мере 50% показателей количества тромбоцитов, измеряемых на протяжении периода лечения, на по меньшей мере 20000/мкл по сравнению с исходным количеством тромбоцитов до введения.

20. Способ по п. 19, где исходное количество тромбоцитов до введения представляет собой среднее значение для двух наиболее поздних показателей количества тромбоцитов у пациента-человека до начала периода лечения и показателя количества

тромбоцитов у пациента-человека в первый день периода лечения.

21. Способ достижения количества тромбоцитов, составляющего по меньшей мере 30000/мкл, у пациента-человека с иммунной тромбоцитопенией (ИТР), включающий введение пациенту-человеку терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения, выбранного из (R)-2-[3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила (PRN1008) и его фармацевтически приемлемых солей, один раз в день или два раза в день на протяжении периода лечения, где пациент-человек имеет по меньшей мере одну характеристику, выбранную из:

среднего количества в плазме крови, составляющего от 3000/мкл до 33000/мкл, для наиболее позднего показателя количества тромбоцитов до начала периода лечения, второго наиболее позднего показателя количества тромбоцитов до начала периода лечения и показателя количества тромбоцитов в первый день периода лечения;

приема в анамнезе по меньшей мере 4 предшествующих терапевтических средств против ИТР до начала периода лечения и

спленэктомии до начала периода лечения.

22. Способ по п. 21, где достижение количества тромбоцитов включает достижение количества тромбоцитов, составляющего по меньшей мере 30000/мкл, для по меньшей мере 50% показателей количества тромбоцитов, измеряемых на протяжении периода лечения.

23. Способ по п. 21 или п. 22, где достижение количества тромбоцитов включает достижение количества тромбоцитов, составляющего по меньшей мере 30000/мкл, для по меньшей мере 75% показателей количества тромбоцитов, измеряемых на протяжении периода лечения.

24. Способ по любому из пп. 1-23, где последовательные показатели количества тромбоцитов измеряют с интервалом в по меньшей мере 5 дней.

25. Способ по любому из пп. 1-24, где у пациента-человека имеется среднее количество в плазме крови, составляющее от 3000/мкл до 33000/мкл, для наиболее позднего показателя количества тромбоцитов до начала периода лечения, второго наиболее позднего показателя количества тромбоцитов до начала периода лечения и показателя количества тромбоцитов в первый день периода лечения.

26. Способ по любому из пп. 1-24, где у пациента-человека имеется среднее количество в плазме крови, составляющее от 3000/мкл до 15000/мкл, для наиболее позднего показателя количества тромбоцитов до начала периода лечения, второго наиболее позднего показателя количества тромбоцитов до начала периода лечения и показателя количества тромбоцитов в первый день периода лечения.

27. Способ по любому из пп. 1-26, где у пациента-человека имеется в анамнезе прием по меньшей мере 4 предшествующих терапевтических средств против ИТР до начала периода лечения.

28. Способ по любому из пп. 1-27, где у пациента-человека была спленэктомия до

начала периода лечения.

29. Способ по любому из пп. 1-28, где у пациента-человека имеется первичная ИТР.

30. Способ по любому из пп. 1-28, где у пациента-человека имеется вторичная ИТР.

31. Способ по любому из пп. 1-28, где у пациента-человека имеется хроническая ИТР.

32. Способ по любому из пп. 1-28, где у пациента-человека имеется рецидивирующая ИТР.

33. Способ по любому из пп. 1-32, где у пациента-человека имеется рефрактерная ИТР.

34. Способ по любому из пп. 1-33, где для пациента-человека отсутствуют доступные и одобренные варианты терапии.

35. Способ по любому из пп. 1-34, где у пациента-человека количество тромбоцитов составляет менее 30000/мкл до начала периода лечения.

36. Способ по любому из пп. 1-35, где у пациента-человека 2 показателя количества тромбоцитов составляют менее 30000/мкл до начала периода лечения.

37. Способ по любому из пп. 1-36, где у пациента-человека 2 показателя количества тромбоцитов составляют менее 30000/мкл до начала периода лечения, где эти 2 показателя количества измерены с интервалом в не менее чем 7 дней в течение 15 дней до начала периода лечения.

38. Способ по любому из пп. 1-37, где по меньшей мере 4 предшествующих терапевтических средства против ИТР выбраны из кортикостероидов, агонистов рецепторов тромбопоэтина, иммуноглобулина для внутривенного введения, иммуноглобулина анти-D и ритуксимаба.

39. Способ по любому из пп. 1-38, где период лечения составляет по меньшей мере 8 дней.

40. Способ по любому из пп. 1-38, где период лечения составляет по меньшей мере 28 дней.

41. Способ по любому из пп. 1-38, где период лечения составляет по меньшей мере 84 дня.

42. Способ по любому из пп. 1-38, где период лечения составляет по меньшей мере 168 дней.

43. Способ по любому из пп. 1-42, включающий введение пациенту-человеку 400 мг по меньшей мере одного соединения, выбранного из PRN1008 и его фармацевтически приемлемых солей, один раз в день или два раза в день.

44. Способ по любому из пп. 1-43, включающий введение пациенту-человеку 400 мг по меньшей мере одного соединения, выбранного из PRN1008 и его фармацевтически приемлемых солей, один раз в день.

45. Способ по любому из пп. 1-43, включающий введение пациенту-человеку 400 мг по меньшей мере одного соединения, выбранного из PRN1008 и его фармацевтически приемлемых солей, два раза в день.

46. Способ по любому из пп. 1-42, включающий введение пациенту-человеку 300 мг по меньшей мере одного соединения, выбранного из PRN1008 и его фармацевтически приемлемых солей, два раза в день.

47. Способ по любому из пп. 1-46, где по меньшей мере одно соединение вводят в качестве монотерапии.

48. Способ по любому из пп. 1-46, где по меньшей мере одно соединение вводят в комбинации с по меньшей мере одним сопутствующим терапевтическим средством против ИТР.

49. Способ по п. 48, где по меньшей мере одно сопутствующее терапевтическое средство против ИТР выбрано из кортикостероидов и агонистов рецепторов тромбопоэтина.

50. Способ по п. 48 или п. 49, где по меньшей мере одно сопутствующее терапевтическое средство против ИТР выбрано из кортикостероидов, элтромбопага и ромиплостима.

51. Способ по любому из пп. 1-50, где по меньшей мере одно соединение включает в себя по меньшей мере одно соединение, выбранное из (E)-изомера (R)-2-[3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила и его фармацевтически приемлемых солей.

52. Способ по любому из пп. 1-50, где по меньшей мере одно соединение включает в себя по меньшей мере одно соединение, выбранное из (Z)-изомера (R)-2-[3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила и его фармацевтически приемлемых солей.

53. Способ по любому из пп. 1-50, где по меньшей мере одно соединение включает в себя смесь (E)- и (Z)-изомеров (R)-2-[3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила или фармацевтически приемлемой соли вышеупомянутого.

54. Способ по любому из пп. 1-53, где по меньшей мере одно соединение вводят пациенту-человеку перорально.

55. Способ по любому из пп. 1-54, где по меньшей мере одно соединение вводят пациенту-человеку в форме по меньшей мере одной таблетки.

56. Способ по любому из пп. 1-55, где по меньшей мере одно соединение вводят со стаканом воды.

57. Способ по любому из пп. 1-56, где по меньшей мере одно соединение вводят с пищей.

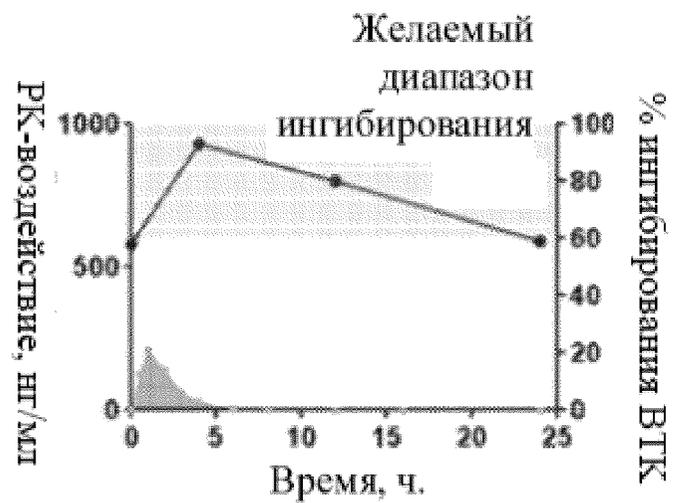
58. Способ по любому из пп. 1-56, где по меньшей мере одно соединение вводят без пищи.

По доверенности

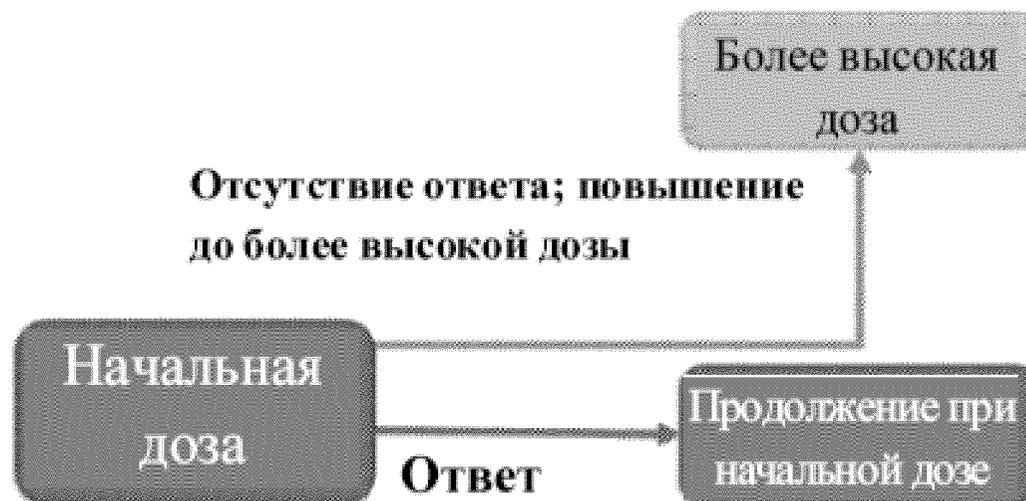
ФИГ. 1А



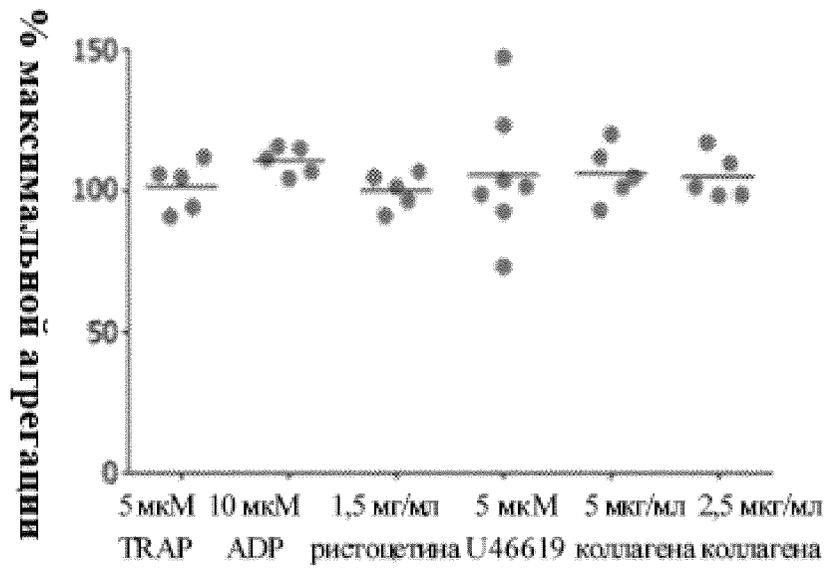
ФИГ. 1В



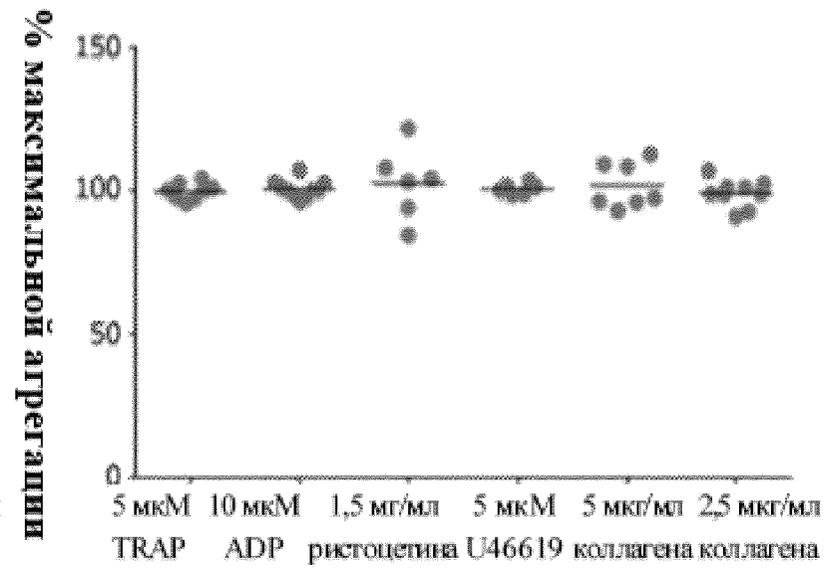
ФИГ. 2



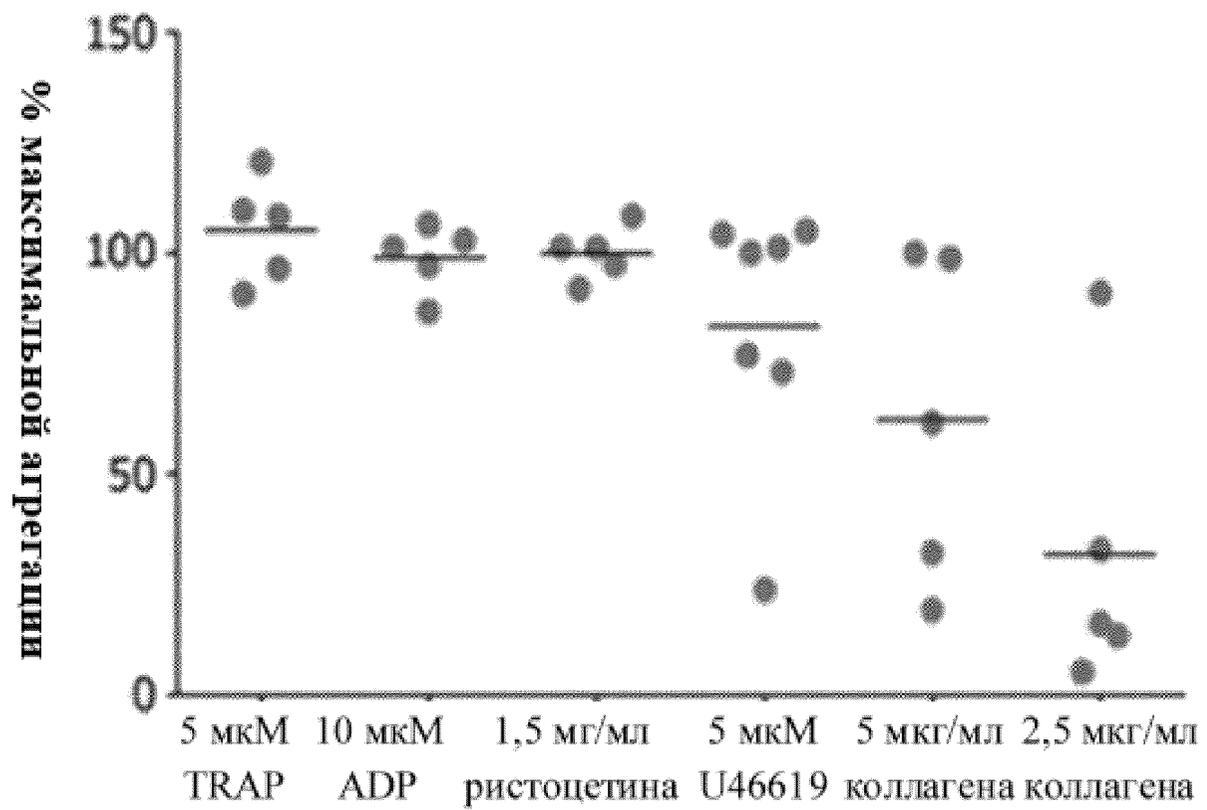
ФИГ. 3А



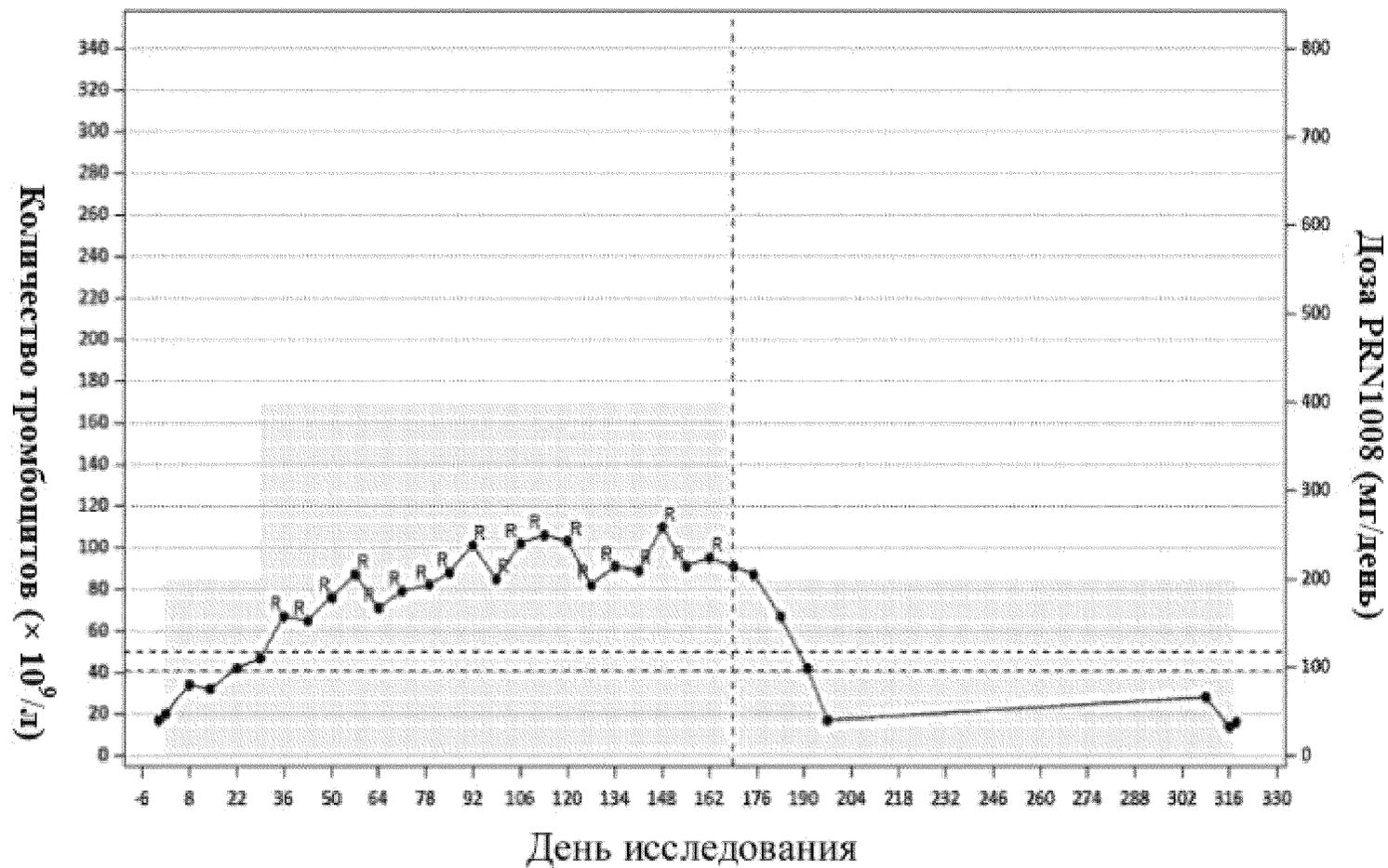
ФИГ. 3В



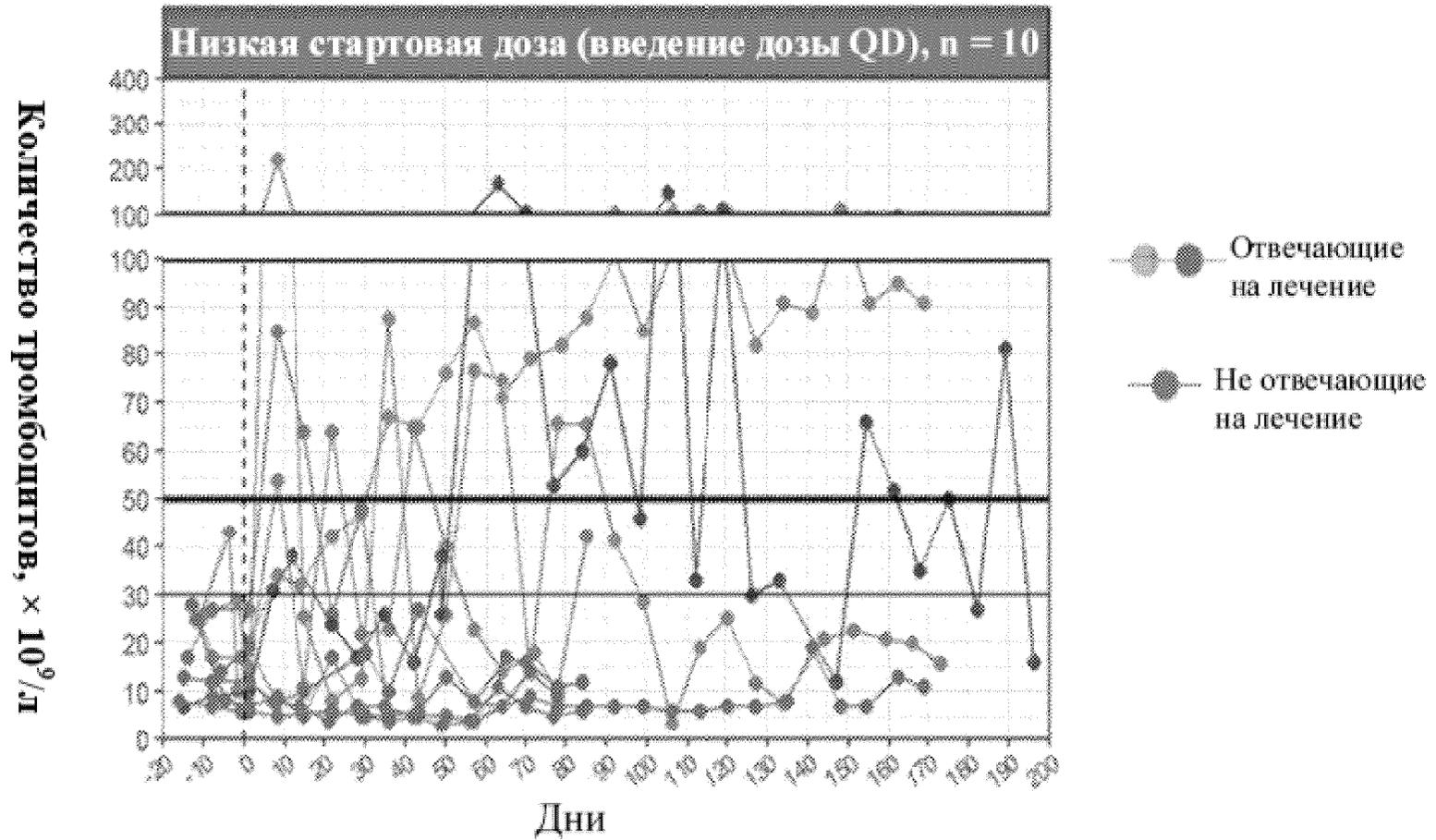
ФИГ. 4



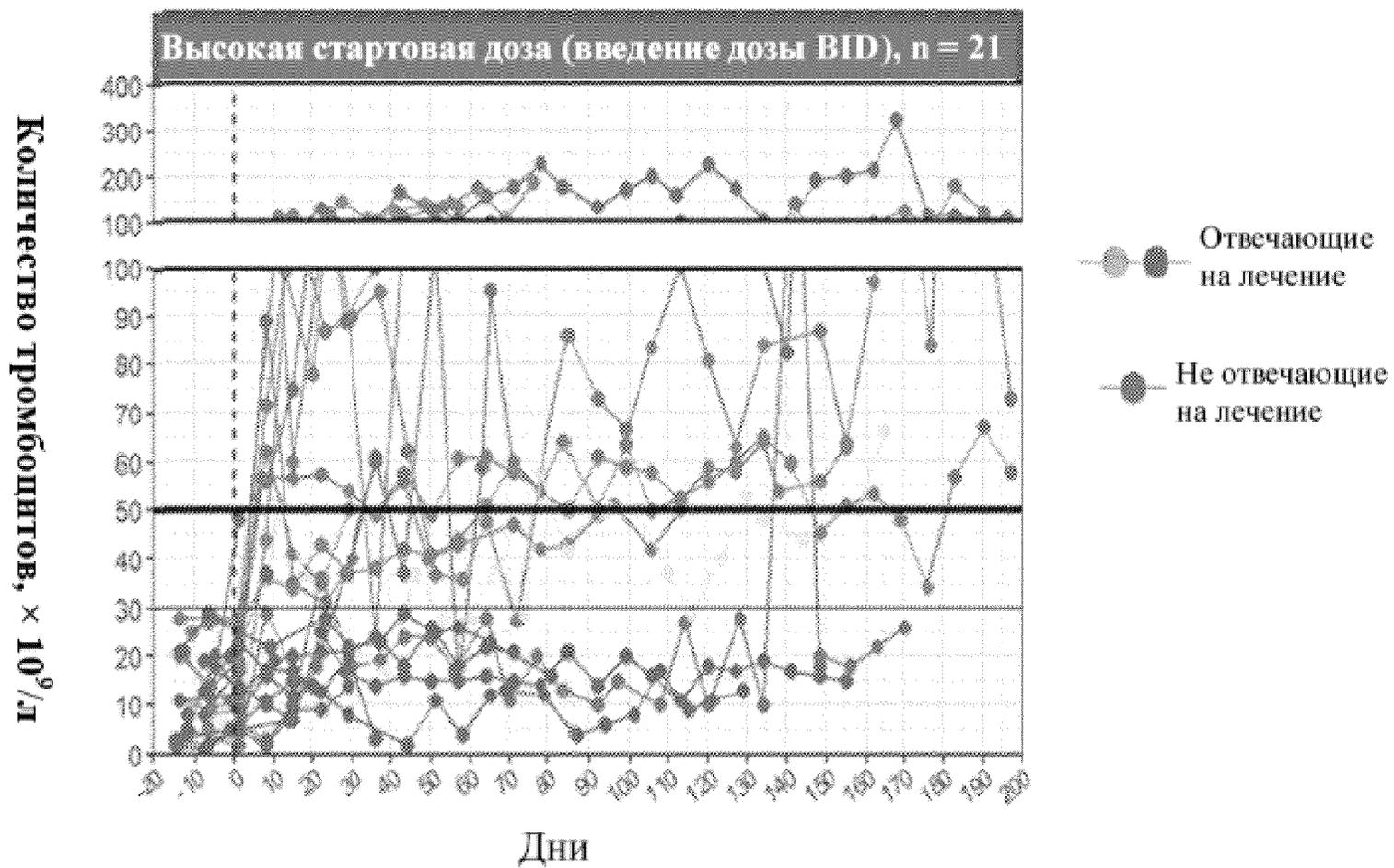
ФИГ. 5



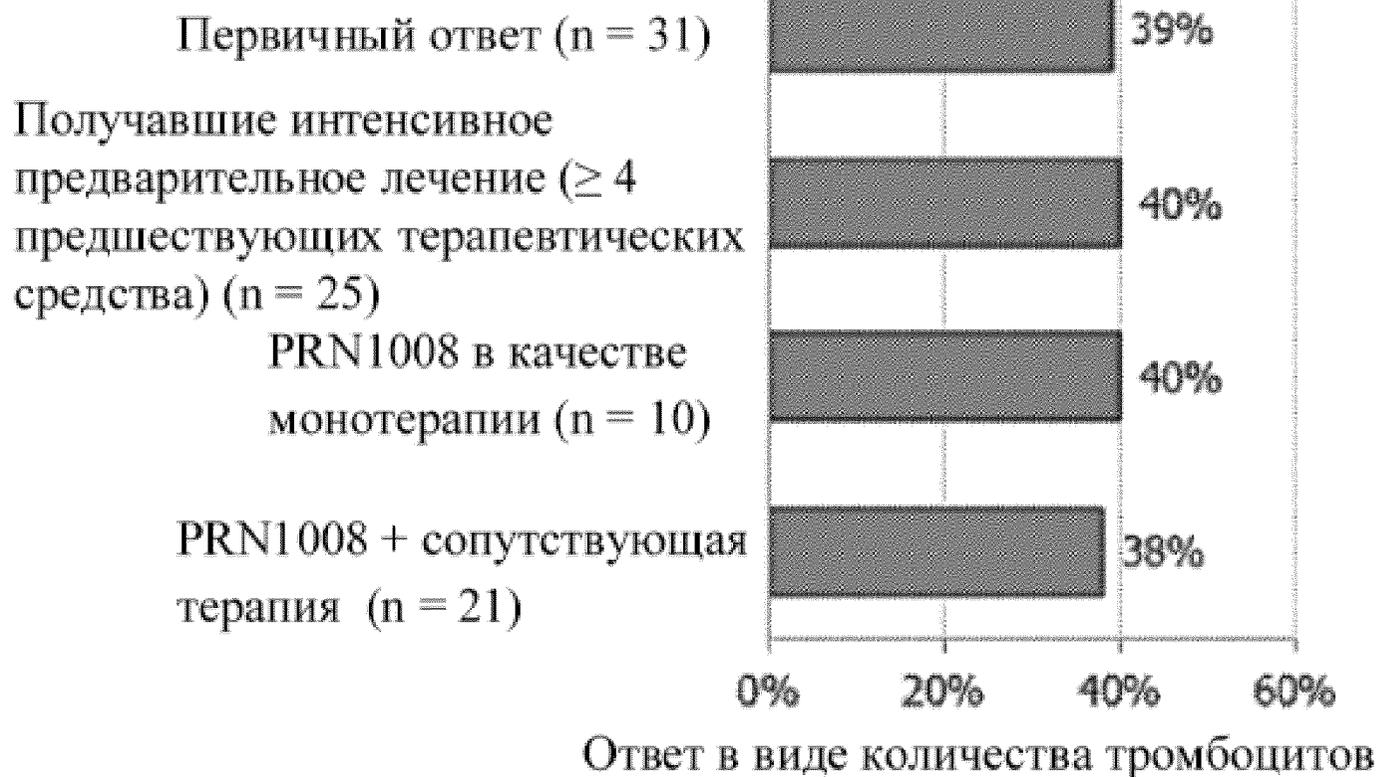
ФИГ. 6



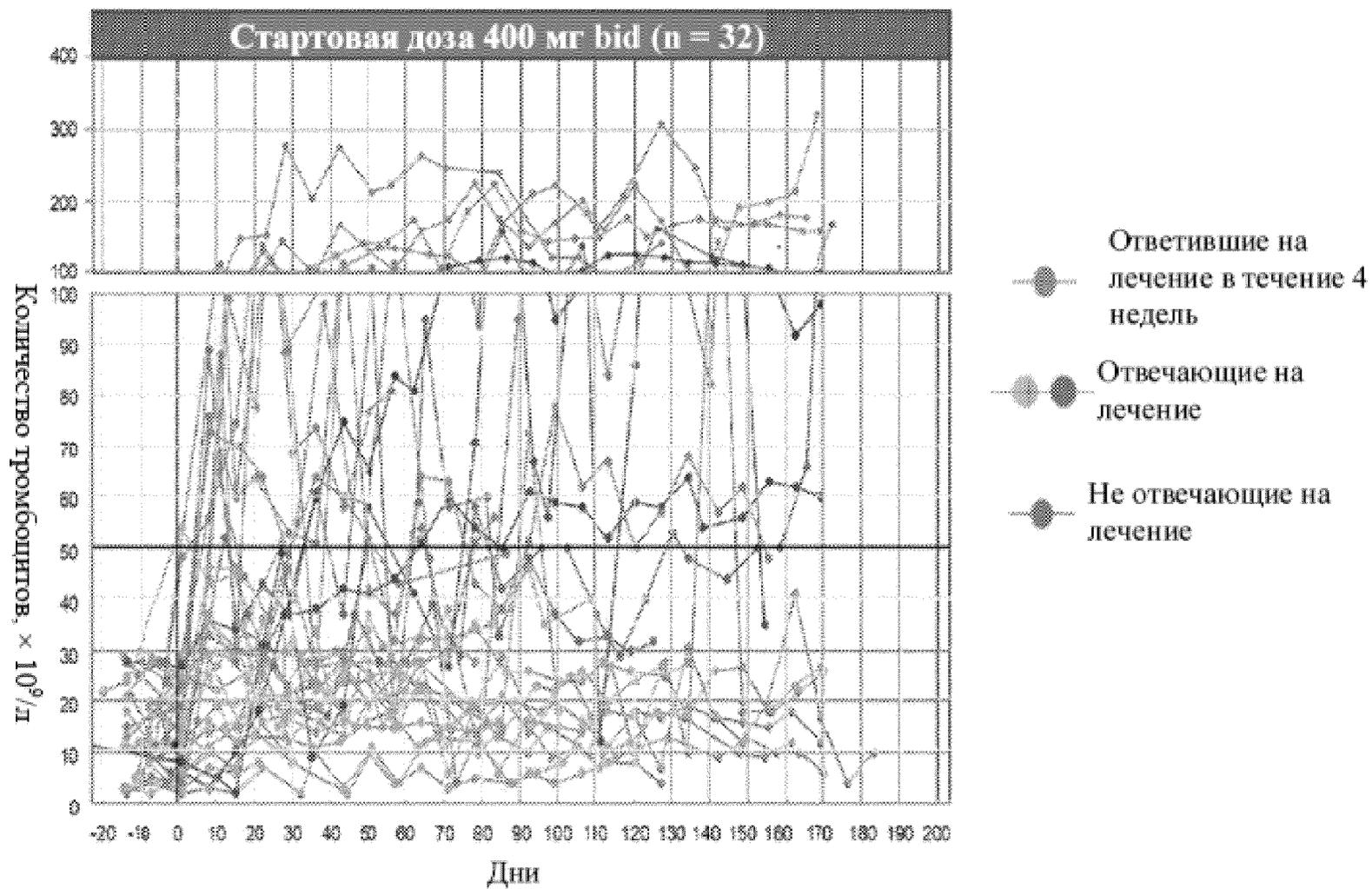
ФИГ. 7



ФИГ. 8



ФИГ. 9



ФИГ. 10

