



(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации
и выдачи патента: **2014.01.30**

(51) Int. Cl. **A61K 39/35** (2006.01)
A61K 39/36 (2006.01)

(21) Номер заявки: **201071182**

(22) Дата подачи: **2009.04.08**

(54) СПОСОБ ПРОВЕДЕНИЯ АЛЛЕРГЕН-СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИММУНОТЕРАПИИ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ИЛИ ЛЕЧЕНИЯ АЛЛЕРГИИ

(31) **РА 2008 00533; 61/044,401**

(32) **2008.04.11**

(33) **DK; US**

(43) **2011.06.30**

(86) **PCT/EP2009/054186**

(87) **WO 2009/124954 2009.10.15**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
АЛБК-АБЕЛЛО А/С (DK)

(72) Изобретатель:
**Вюстенберг Айке Гунтер, Пухерт Экхард-
Карл Альбрехт (DE)**

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

(56) DAHL RONALD ET AL.: "Sublingual grass allergen tablet immunotherapy provides sustained clinical benefit with progressive immunologic changes over 2 years" JOURNAL OF ALLERGY AND CLINICAL IMMUNOLOGY, vol. 121, no. 2, February 2008 (2008-02), pages 512-518, XP002505159 ISSN: 0091-6749 the whole document

KOPP M.V. ET AL.: "Administration schedules of specific immunotherapy" ALLERGO JOURNAL 200712 DE, vol. 16, no. 8, December 2007 (2007-12), pages 570-575, XP009108997 ISSN: 0941-8849 page 574, left-hand column - page 575; table 2

WO-A-2005083385

NOVEMBRE E. ET AL.: "Coseasonal sublingual immunotherapy reduces the development of asthma in children with allergic rhinoconjunctivitis" JOURNAL OF ALLERGY AND CLINICAL IMMUNOLOGY, MOSBY - YEARLY BOOK, INC, US, vol. 114, no. 4, 1 October 2004 (2004-10-01), pages 851-857, XP004631432 ISSN: 0091-6749 the whole document

SEIDENBERG J. ET AL.: "EVALUATION OF THE SAFETY OF A SEASONAL ULTRA RUSH HIGH-DOSE SUBLINGUAL IMMUNOTHERAPY IN CHILDREN WITH ALLERGIC RHINITIS TO TREE POLLEN AND GRASS POLLEN" CLINICAL AND EXPERIMENTAL ALLERGY, BLACKWELL SCIENTIFIC

PUBLICATIONS, LONDON, GB, vol. 36, no. 9, 1 September 2006 (2006-09-01), pages 1205-1206, XP009085031 ISSN: 0954-7894 cited in the application abstract

OTT H. ET AL.: "ECRIT-study: efficacy and safety of coseasonal SLIT in patients with grass pollen allergy over a 3 years period" ALLERGY (OXFORD), vol. 62, no. Suppl. 83, June 2007 (2007-06), page 72, XP002505158 & 26TH CONGRESS OF THE EUROPEAN-ACADEMY-OF-ALLERGOLOGY-AND-CLINIC AL-IMM UNOLOGY; GOTEBOG, SWEDEN; JUNE 09-13, 2007 ISSN: 0105-4538 abstract

DE-U1-202007004567

KLEINE-TEBBE J. ET AL.: "Safety of a SQ-standardised grass allergen tablet for sublingual immunotherapy: a randomized, placebo-controlled trial" ALLERGY, MUNKSGAARD, COPENHAGEN, vol. 61, no. 2, 1 February 2006 (2006-02-01), pages 181-184, XP002392406 ISSN: 0105-4538

NIGGEMANN B. ET AL.: "Five-year follow-up on the PAT study: specific Immunotherapy and long-term prevention of asthma in children" ALLERGY, MUNKSGAARD, COPENHAGEN, vol. 61, no. 7, 1 July 2006 (2006-07-01), pages 855-859, XP002437350 ISSN: 0105-4538

ON BEHALF OF THE UK IMMUNOTHERAPY STUDY GROUP FREW ET AL.: "Efficacy and safety of specific Immunotherapy with SQ allergen extract in treatment-resistant seasonal allergic rhinoconjunctivitis" JOURNAL OF ALLERGY AND CLINICAL IMMUNOLOGY, MOSBY - YEARLY BOOK, INC, US, vol. 117, no. 2, 1 February 2006 (2006-02-01), pages 319-325, XP005275416 ISSN: 0091-6749

WO-A-2007051476

FRATI FRANCO ET AL.: "Mucosal immunization application to allergic disease: sublingual immunotherapy." ALLERGY AND ASTHMA PROCEEDINGS : THE OFFICIAL JOURNAL OF REGIONAL AND STATE ALLERGY SOCIETIES 2007 JAN-FEB, vol. 28, no. 1, January 2007 (2007-01), pages 35-39, XP009109006 ISSN: 1088-5412

(57) Изобретение относится к аллерген-специфической иммуноотерапии при введении через слизистые оболочки с использованием сезонного аллергена. В частности, изобретение относится к способу проведения аллерген-специфической иммуноотерапии для профилактики или лечения аллергии на сезонную аллергенную композицию, включающему подязычное введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества твердой лекарственной формы, содержащей сезонный аллерген, где твердую лекарственную форму вводят по монодозовой схеме введения, в которой первоначальное введение аллергенной композиции указанному субъекту проводят в период аллергенного сезона. Способ согласно изобретению неожиданно показал высокую эффективность и переносимость.

Область техники, к которой относится изобретение

Изобретение относится к аллерген-специфической иммунотерапии с введением аллергена через слизистые оболочки для профилактики или лечения аллергии, вызванной сезонными аллергенами.

Уровень техники

В настоящее время лечение аллергического заболевания основано на предотвращении контакта с аллергеном, фармакотерапии в целях облечения симптомов и аллерген-специфической иммунотерапии (SIT). SIT представляет собой единственную возможность лечения, способную изменить естественное течение заболевания посредством повышения иммунологической толерантности, с обеспечением тем самым снижения развития симптомов аллергии.

Подкожное инъекционное введение аллергенов было основным подходом для проведения SIT, которое включает еженедельные или ежемесячные подкожные инъекции пациентам, страдающим аллергией, выбранного аллергена в течение продолжительного периода времени (SCIT иммунотерапия).

Однако недавно было показано, что имеется другой эффективный путь введения аллергена, а именно сублингвальный, который имеет несколько преимуществ по сравнению с подкожным путем введения, включая повышенное удобство, согласие пациентов и безопасность. Например, риск развития тяжелых системных аллергических реакций после сублингвальной аллерген-специфической иммунотерапии считается низким, поскольку введение аллергенов через слизистые оболочки ротовой полости не приводит к его всасыванию в сосудистую систему в значительной степени. Однако у некоторых пациентов по-прежнему наблюдают слабые или умеренные побочные реакции, например, в виде местных аллергических реакций, зуда в ротовой полости и сублингвального отека. В настоящее время сублингвальную аллерген-специфическую иммунотерапию (SLIT) проводят введением аллергена в жидкой лекарственной форме (в виде капель или спрея) или в твердой лекарственной форме (в виде таблеток).

По соображениям безопасности специфическую-аллерген-специфическую иммунотерапию обычно проводят по схеме введения, которая подразделяется на две последовательные фазы лечения, а именно фазы наращивания, во время которой вводят возрастающие дозы до достижения эффективной и безопасной дозы, где данную дозу используют в поддерживающей фазе. Как правило, фаза наращивания дозы при SCIT включает еженедельные инъекции в течение 4 месяцев, и поддерживающая фаза включает ежемесячные инъекции. При SCIT фазу наращивания дозы можно проводить в течение более короткого периода времени и дозы вводят чаще.

На основании имеющихся в настоящее время сведений можно предположить, что эффективность аллерген-специфической иммунотерапии зависит от суммарной дозы вводимого аллергена (Korpp and Heinzmann, Applikationsformen der spezifischen Immuntherapie, Allergo J. 16, 570-5, 2007). Следовательно, в некоторых случаях можно провести более короткие фазы наращивания дозы, например продолжительностью более 5 суток (быстрая фаза наращивания) или даже короче (ультра-быстрая фаза наращивания), с более высокими дозами аллергена. Наращивание дозы также применяют с сублингвальным введением аллергена в жидкой лекарственной форме (табл. 2 в статье Korpp and Heinzmann, 2007).

В отношении аллерген-специфической иммунотерапии с сезонными аллергенами, такими как аллергены, полученные из пыльцы растений, имеется дополнительное предостережение для проведения SIT. В настоящее время для предупреждения большой нагрузки аллергеном требуется начинать аллерген-специфическую иммунотерапию по меньшей мере за 2-4 месяца до начала сезона поллинииции. Данное требование в отношении начала иммунотерапии перед сезоном поллинииции основано на том факте, что во время сезона выброса растениями пыльцы иммунная система у субъекта с аллергией уже "примирована" пылью, находящейся в воздухе, и это может привести к развитию тяжелых побочных эффектов на лечение, когда терапию начинают во время данного периода. Например, в SIT, разрешенной в настоящее время для применения, сублингвальное введение аллергена в виде таблетки не включает фазу наращивания дозы, но иммунотерапию начинают за 4 месяца до сезона распространения пыльцы (таблица 2 в статье Korpp and Heinzmann, 2007).

Однако многие пациенты впервые посещают врача по поводу жалоб на аллергические реакции, когда у них уже развились симптомы, т.е. во время сезона поллинииции, и тогда пациентам можно предложить только симптоматическое лечение. Как правило, субъектам предлагается вернуться после сезона поллинииции для начала иммунотерапии, однако это происходит довольно редко, поскольку они забывают об аллергии, т.к. более не испытывают ее симптомов. В таком случае данным субъектам можно предложить только симптоматическое лечение, основанное на рекомендациях, приведенных выше.

Следовательно, по-прежнему существует потребность в усовершенствованной аллерген-специфической иммунотерапии, при которой большее количество пациентов получит пользу от безопасного и эффективного лечения.

Seidenberg et al. (Clinical and Experimental Allergy, 36, 1201-1212, British Society for Allergy and Clinical Immunology, Annual Conference - July 2006, Abstract S17) описывают лечение иммунотерапией детей с использованием жидкой вакцины против аллергии, содержащей сезонные аллергены, которую вводят сублингвально, где иммунотерапия включает фазу наращивания дозы, которую начинают незадолго до начала сезона или во время сезона поллинииции.

В полезной модели согласно DE 20 2007 004567.0 раскрывается аллерген-специфическая иммуно-

терапия с использованием сезонного аллергена при его парентеральном введении, при которой схема введения включает фазу наращивания дозы, которую начинают после начала сезона пыления растений.

В международной заявке WO 2007/051476 раскрывается применение аллергена для производства жидкой вакцинной композиции для профилактики или лечения аллергии у субъекта ее введением через слизистые оболочки ротовой полости в схеме введения без фазы наращивания дозы.

Ronald Dahl et al. (В "Sublingual grass allergen-specific immunotherapy provides sustained clinical benefit with progressive immunologic changes over 2 years", J. Allergy Clin. Immunol., vol. 121, № 2, p. 512-518, 2007) раскрывают аллерген-специфическую иммунотерапию с использованием твердой лекарственной формы, содержащей сезонный аллерген, которую вводят сублингвально по ежедневной схеме введения, где иммунотерапию начинают за 4-8 месяцев до предполагаемого начала сезона поллинииции луговых растений, и лечение продолжают после окончания сезона поллинииции луговых растений.

Сущность изобретения

Заявители настоящего изобретения доказали, что в противоположность ожидаемому более высокому риску проявления побочных эффектов аллерген-специфическая иммунотерапия, включающая введение сезонного аллергена через слизистые оболочки, для лечения аллергии на сезонные аллергены, в равной степени хорошо переносится и также является эффективной, когда ее начинают во время сезона или начинают перед сезоном.

Данный установленный факт является удивительным в том смысле, что до настоящего времени рекомендовали и фактически этого требует практика, что для сезонных аллергенов необходимо начинать аллерген-специфическую иммунотерапию при введении аллергена через слизистые оболочки до начала сезона в целях снижения побочных реакций и, в частности, предупреждения риска развития тяжелых побочных реакций, таких как анафилактический шок. Преимущественно начало иммунотерапии во время сезона можно проводить без использования фазы наращивания дозы и по-прежнему тяжелые побочные реакции не наблюдаются. Таким образом, схема введения не включает отдельные фазы наращивания дозы и поддерживающую фазу, а предусматривается одна и та же лечебная доза (монодоза), которую вводят в течение всей терапии.

Следовательно, первый аспект изобретения относится к способу проведения аллерген-специфической иммунотерапии для профилактики или лечения аллергии на сезонную аллергенную композицию, включающему подязычное введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества твердой лекарственной формы, содержащей сезонный аллерген, где твердую лекарственную форму вводят по монодозовой схеме введения, в которой первоначальное введение аллергенной композиции указанному субъекту проводят в период аллергенного сезона.

Предпочтительно первоначальное введение проводят более чем через 1 неделю, конкретнее более чем через 2 недели, конкретнее более чем через 3 недели, конкретнее более чем через 4 недели, конкретнее более чем через 5 недель, конкретнее более чем через 6 недель, конкретнее более чем через 10 недель после начала аллергенного сезона.

Также, лекарственную форму можно вводить ежедневно, один или два раза в день.

Продолжительность схемы введения составляет от 12 месяцев до 48 месяцев, предпочтительно от 24 месяцев до 42 месяцев, более предпочтительно, от 30 месяцев до 40 месяцев и наиболее предпочтительно от 34 месяцев до 38 месяцев.

Предпочтительно аллерген сезонной аллергенной композиции получен из пыльцы.

В конкретных вариантах осуществления изобретения аллерген сезонной аллергенной композиции выбран из группы, состоящей из аллергена пыльцы деревьев, аллергена пыльцы луговых растений, аллергена пыльцы сорняков, аллергена пыльцы трав, сезонного аллергена плесени и сезонного аллергена грибов.

Далее, твердая лекарственная форма по изобретению выбрана из прессованных таблеток, непрессованных таблеток, покрытых оболочкой таблеток, не покрытых оболочкой таблеток, порошков, суппозитория и капсул.

В соответствии с вышеприведенным способом концентрация главного аллергена в одной дозе, предназначенной для ежедневного введения, составляет от 0,05 до 50 мкг, более предпочтительно от 0,05 мкг до 30 мкг, более предпочтительно от 0,06 мкг до 25 мкг, более предпочтительно от 0,07 мкг до 20 мкг, более предпочтительно от 0,08 мкг до 15 мкг, более предпочтительно от 0,09 мкг до 10 мкг и наиболее предпочтительно от 0,1 мкг до 7 мкг.

Аллергенная композиция, используемая в способе по изобретению, может быть выбрана из группы, состоящей из экстракта аллергена, очищенной фракции экстракта аллергена, модифицированного аллергена, рекомбинантного аллергена и мутанта рекомбинантного аллергена.

Подробное описание изобретения

При описании настоящего изобретения используются следующие определения.

Термин "слизистая оболочка" относится к любой иммунокомпетентной слизистой оболочке организма.

Термин "слизистые оболочки в ротовой полости" относится к слизистой буккальной полости, сублингвальной слизистой и/или слизистой оболочки глотки.

Термин "твердая лекарственная форма" означает любую твердую лекарственную форму, подходящую для введения через слизистые оболочки, в частности для введения через слизистые оболочки ротовой полости, конкретнее для введения через слизистые оболочки ротовой полости или для сублингвального введения.

Термин "жидкая лекарственная форма" означает любую жидкую лекарственную форму, подходящую для введения через слизистые оболочки, в частности для введения через слизистые оболочки ротовой полости, конкретнее для введения через слизистые оболочки ротовой полости или сублингвального введения.

Термин "первоначальное введение" в контексте настоящего изобретения означает самое первое введение через слизистые оболочки, такое как сублингвальное или буккальное введение, дозы аллергенной композиции индивидууму, сенсibilизированному к указанному аллергену, или первое такое введение аллергенной композиции для иммунотерапии аллергии индивидууму, сенсibilизированному к указанному аллергену по меньшей мере через 6 месяцев, например по меньшей мере 6, 9 месяцев после предшествующего аллергенного сезона указанного аллергена.

Термин "сезонный аллерген" означает воздушный аллерген окружающей среды, происходящий из биологического источника аллергенов, который по меньшей мере один период в каждом году имеет содержание в окружающей среде, достаточное для того, чтобы вызвать симптомы аллергии, по меньшей мере, у некоторых пациентов, и который по меньшей мере один период в каждом году имеет содержание в окружающей среде, не достаточное для того, чтобы вызвать симптомы аллергии по меньшей мере у некоторых пациентов.

Термин "аллергенная композиция" означает любую композицию, содержащую один или более аллергенов, включающую биологические и полученные биологическим путем композиции, и композиции, содержащие синтетические аллергены.

Термин "фаза наращивания дозы" означает стадию лечения, во время которой вводимые дозы композиции аллергена постепенно повышают для достижения полной дозы, которую используют в последующей поддерживающей фазе, и фаза наращивания заканчивается, когда достигнута указанная полная доза, т.е. сразу же после введения первой полной дозы.

Термин "поддерживающая фаза" означает стадию лечения после окончания фазы наращивания дозы, и во время которой вводят полную дозу аллергенной композиции, поддерживающая фаза начинается сразу же после введения первой полной дозы.

Термин "аллергенный сезон" означает период времени, начало которого приходится на первый из трех последовательных дней, когда содержание переносимых воздухом аллерген-содержащих частиц выше порогового уровня, составляющего 5% от среднего максимального значения за прошедшие 10 лет, в одном или более районах в регионе или стране, и окончание которого приходится на последний из трех последовательных дней, когда содержание переносимых с воздухом аллерген-содержащих частиц ниже порогового уровня, составляющего 5% от среднего максимального значения за прошедшие 10 лет, в одном или более районах в регионе или стране.

Термин "переносимые воздухом аллергенсодержащие частицы" означает любую переносимую воздухом аллерген-содержащую частицу, происходящую из биологического источника аллергенов, включая пыльцу, например, луговых трав, сорняков, растений и деревьев, споры грибов и любые другие биологические остатки из биологического источника аллергенов, который используются компетентными органами при определении содержания аллергена в окружающей среде. Выражение "регион или страна" означает регион или страну, которое используется компетентными органами при мониторинге содержания аллергена в окружающей среде. Термин "максимальное значение" означает среднее значение по трем дням с наиболее высокими значениями для сезона.

Термин "SQ-единица" означает единицу стандартизированного качества: SQ-единица определяют согласно ALK-Abello A/S "SQ biopotency"-метод стандартизации, в котором 100000 единиц SQ равны стандартной подкожной поддерживающей дозе. Как правило, 1 мг экстракта содержит от 100000 до 1000000 SQ-и в зависимости от источника аллергена, из которого они происходят и используемого способа получения. Точное количество аллергена можно определить с использованием иммуноанализа, т.е. общее содержание главного аллергена и общую активность аллергена.

Термин "лечение" означает одно из следующего: полное излечение, ослабление симптомов или подавление причин развития симптомов.

Термин "профилактика" означает любой тип профилактического лечения.

Термин "аллергия" означает любой тип реакции гиперчувствительности на аллерген окружающей среды, опосредованной иммунологическими механизмами, включая реакции гиперчувствительности типа I-IV, в том числе аллергический ринит, астму и атопический дерматит.

Термин "аллерген" означает любое соединение, способное вызывать аллергию.

Сезонная аллергенная композиция

Обычно сезонный аллерген включает любой воздушный аллерген, происходящий из биологического источника аллергенов, который по меньшей мере один период в каждом году имеет содержание в окружающей среде, достаточное для того, чтобы вызвать симптомы аллергии, по меньшей мере, у некото-

рых пациентов, и который по меньшей мере один период в каждом году имеет содержание в окружающей среде, не достаточное для того, чтобы вызвать симптомы аллергии, по меньшей мере, у некоторых пациентов.

Таким образом, сезонный аллерген включает любой сезонный, переносимый воздухом аллерген окружающей среды, происходящий из биологического источника аллергенов. Как правило, сезонный аллерген является аллергеном пыльцы, например аллергеном пыльцы деревьев, травы, сорняков и/или луговых растений. Кроме того, некоторые аллергены грибов и плесеней появляются сезонно в течение года, например *Alternaria* и *Cladosporium*.

Важными аллергенами пыльцы деревьев, луговых растений и травы являются аллергены, происходящие из таксономических отрядов *Fagales*, *Oleales*, *Pinales* и *Platanaceae*, включая березу (*Betula*), ольху (*Alnus*), орешник (*Corylus*), граб (*Carpinus*) и оливковое дерево (*Olea*), японский кедр (*Cryptomeria* и *Juniperus*), платан (*Platanus*), отряд *Poales*, в том числе луговые растения родов *Lolium*, *Phleum*, *Poa*, *Cynodon*, *Dactylis*, *Holcus*, *Phalaris*, *Secale* и *Sorghum*, отряды *Asterales* и *Urticales*, в том числе травянистые растения родов *Ambrosia*, *Artemisia* и *Parietaria*.

Важными воздушными аллергенами грибов и плесеней, которые появляются сезонно, являются происходящие из родов *Alternaria* и *Cladosporium*.

В конкретном варианте осуществления изобретения аллергеном являются *Bet v 1*, *Aln g 1*, *Cor a 1* и *Cor b 2*, *Que a 1*, *Cry j 1*, *Cry j 2*, *Cup a 1*, *Cup s 1*, *Jun a 1*, *Jun a 2*, *Jun a 3*, *Ole e 1*, *Lig v 1*, *Pla I 1*, *Pla a 2*, *Amb a 1*, *Amb a 2*, *Amb t 5*, *Art v 2*, *Par j 1*, *par j2*, *Par j 3*, *Sal k 1*, *Ave e 1*, *Cyn d 1*, *Cyn d 7*, *Dac g 1*, *Fes p 1*, *Hol l 1*, *Lol p 1* и 5, *Pha a 1*, *Pas n 1*, *Phl p 1*, *Phl p 5*, *Phl p 6*, *Poa p 1*, *Poa p 5*, *Sec c 1*, *Sec c 5*, *Sor h 1*, *Alt a 1*, *Cla h 1*, *Asp f 1*, *Mai d 1*, *Gly m 1*, *Gly m 2*, *Gly m 3*, *Ara h 1*, *Ara h 2*, *Ara h 3*, *Ara h 4*, *Ara h 5* или гибриды в результате молекулярного получения любого из них.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения аллерген выбран из группы, состоящей из аллергена пыльцы деревьев, аллергена пыльцы луговых растений, аллергена пыльцы сорняков, аллергена пыльцы трав, сезонного аллергена плесени и сезонного аллергена грибов.

В еще одном варианте осуществления изобретения композиция содержит по меньшей мере два различных типа аллергенов, происходящих из одних и тех же источников аллергенов или происходящих из различных источников аллергенов, такие как аллергены луговых растений группы 1 и луговых растений группы 5 из различных видов луговых растений, аллергены сорняков низкорослых и гигантских амброзий, аллергены грибов родов *Alternaria* и *Cladosporium* и аллергены деревьев березы, орешника, граба, дуба и ольхи.

Аллергенная композиция может представлять собой экстракт аллергена, очищенную фракцию экстракта аллергена, модифицированный аллерген, рекомбинантный аллерген и мутант рекомбинантного аллергена. Экстракт аллергена может естественно содержать одну или более изоформ одного и того же аллергена, в то время как рекомбинантный аллерген, как правило, содержит только одну изоформу аллергена. Мутантный аллерген может представлять собой мутант с низким связыванием с IgE, например, аллерген с низким связыванием с IgE согласно международным заявкам WO 99/47680, WO 02/40676 или WO 03/096869 A2. Модифицированным аллергеном может быть любое производное аллергена, модифицированное, например, химической, физической или ферментативной обработкой, включая, например, аллергоиды. В предпочтительном варианте осуществления аллергенная композиция находится в виде экстракта. В другом предпочтительном варианте осуществления аллергенная композиция представляет рекомбинантный аллерген. В еще одном предпочтительном варианте осуществления аллергенная композиция представляет аллергоид. В еще одном предпочтительном варианте осуществления аллергенная композиция представляет рекомбинантный мутант с низким связыванием с IgE. Кроме того, аллергенная композиция может представлять собой смесь нескольких аллергенов, например от 2 до 10 аллергенов, в частности от 3 до 9 аллергенов, конкретнее от 4 до 8 и наиболее конкретно от 5 до 7 аллергенов.

В том случае, когда аллергенная композиция содержит более чем один аллерген, то аллергены могут находиться в эквимоллярных количествах, или соотношение аллергенов может предпочтительно доходить до 1:20.

Предпочтительная активность монодозовой композиции составляет от 100 до 1000000 SQ-единиц, более предпочтительно от 500 до 500000 SQ-единиц, более предпочтительно от 1000 до 300000 SQ-единиц, более предпочтительно от 10000 до 200000 SQ-единиц, более предпочтительно от 25000 до 1500000 SQ-единиц и наиболее предпочтительно от 50000 до 100000 SQ-единиц.

Количество аллергена, которое соответствует данному уровню активности, в значительной степени зависит от вида аллергена. В дополнительном варианте осуществления изобретения концентрация главного аллергена в одной дозе составляет от 0,05 до 50 мкг, более предпочтительно от 0,05 до 30 мкг, более предпочтительно от 0,06 до 25 мкг, более предпочтительно от 0,07 до 20 мкг, более предпочтительно от 0,08 до 15 мкг, более предпочтительно от 0,09 до 10 мкг и наиболее предпочтительно от 0,1 до 7 мкг.

В области приготовления экстрактов аллергенов отсутствует общепринятый международный способ стандартизации. Существуют различные единицы выражения активности экстракта, т.е. биологической активности. Обычно с помощью используемых методов и применяемых единиц определяют содержание аллергена и биологическую активность. Их примерами являются SQ-единицы (единицы стандар-

тизованного качества), BAU (биологические аллергенные единицы), BU (биологические единицы), UM (массовые единицы), IU (международные единицы) и IR (индекс реактивности). Следовательно, если используют экстракты из источников, которые являются иными, чем раскрытые в данном документе, то необходимо их стандартизовать для определения активности в SQ-единицах или в любых других единицах, приведенных выше. Суть вопроса описана в "Allergic extracts", H. Ipsen et al., chapter 20 in Allergy, principle and practice (Ed. S. Manning), 1993, Mosby-Year Book, St. Louis and Lowenstein H. (1980) *Arb Paul Enrich Inst* 75:122.

Биологическая активность, т.е. аллергенная активность данного экстракта в условиях *in vivo* зависит от ряда факторов, среди которых наиболее важными является содержание главных аллергенов в экстракте, которое варьирует в зависимости от источника биологического материала.

Количество экстракта аллергена в граммах, использованное для получения желаемой биологической активности, варьирует в зависимости от типа данного экстракта, и для данного типа экстракта количество экстракта аллергена различается от одной партии к другой по фактической биологической активности экстракта.

Для данной партии экстракта количество экстракта аллергена в граммах, использованное для получения желаемой биологической активности, можно определить с использованием следующих методов:

а) биологическую активность различных количеств референс-экстракта определяют с использованием одного или более иммунологических тестов в условиях *in vivo* в целях установления связи между биологической активностью и количеством референс-экстракта. Примерами указанных иммунологических тестов в условиях *in vivo* являются кожный тест (проба уколом) (SPT), конъюнктивальная провокационная проба (CPT), стимуляция бронхов аллергеном (BCA) и различные клинические тесты, в которых наблюдают за одним или более симптомами аллергии, см., например, Naugaard et al., *J. Allergy Clin. Immunol.*, Vol. 91, № 3, pp. 709-722, March 1993;

б) на основе установленной связи между биологической активностью и референс-экстрактом выбирают биологическую активность одной или более релевантных доз для применения в лекарственных формах по изобретению с учетом баланса следующих факторов: i) эффекта лечения или ослабления симптомов аллергии; ii) побочных эффектов, наблюдаемых в тестах *in vivo* и iii) вариабельности факторов i) и ii) среди индивидуумов. Проводят балансирование для получения максимального адекватного терапевтического эффекта без проявления нежелательного уровня побочных эффектов. Способы балансирования факторов хорошо известны специалистам в данной области.

Установленную биологическую активность одной или более релевантных доз можно выразить в любых доступных единицах биологической активности, таких как единицы SQ, BAU, IR, IU, см. выше;

с) готовят стандартные референс-экстракты с одной или более биологическими активностями из референс-экстракта и, если используют, то рассчитывают значения единиц биологической активности стандартных референс-экстрактов на основе значения единиц биологической активности, распределенных в одной или более релевантных доз, например, стандарт для BAU можно получить из FDA, как показано ниже;

д) для стандартных референс-экстрактов каждого типа экстрактов выбирают ряд параметров для оценки биологической активности экстрактов. Примерами таких оцениваемых параметров являются общая аллергенная активность, количество определенных главных аллергенов и общий молекулярный состав экстракта. Общую аллергенную активность можно определить с использованием конкурентного иммуноанализа в условиях *in vitro*, такого как ELISA, и люминесцентного иммуноанализа (LIA) Magi-cLite® с использованием стандартизованной смеси антител к экстракту, полученному с использованием стандартных методов, например, антител мыши или кролика, или пула сывороток крови от пациентов, страдающих аллергией. Содержание главных аллергенов можно количественно определить с использованием ракетного иммуноэлектрофореза (RIE) и сравнить с референс-стандартами. Общий молекулярный состав можно определить с использованием, например, перекрестного иммуноэлектрофореза (CIE) и электрофореза в додецилполиакриламидном геле (SDS-PAGE);

е) для данной партии экстракта с неизвестной биологической активностью (испытываемый экстракт) количество экстракта, использованное для получения желаемой биологической активности (эффективной дозы для применения в твердой лекарственной форме по настоящему изобретению), можно определить следующим образом: испытываемый экстракт сравнивают по каждому тестируемому параметру со стандартными референс-экстрактами с использованием соответствующих методов анализа, описанных выше, и на основе результатов анализа рассчитывают количество экстракта с желаемой биологической активностью.

SQ-единица: SQ-единица определяется согласно ALK-Abello A/S "SQ biopotency"-методу стандартизации, где 100000 единиц SQ равны стандартной подкожной поддерживающей дозе. Как правило, 1 мг экстракта содержит от 100000 до 1000000 SQ-единиц в зависимости от источника аллергена, из которого он происходит и используемого способа получения. Точное количество аллергена можно определить с использованием иммуноанализа, т.е. общее содержание главного аллергена и общую активность аллергена.

BAU (биологические аллергенные единицы) представляют единицы биологической активности, ко-

которые определяются для аллергенного продукта согласно требованиям FDA, описанным в "Quantitative determination of relative potency of allergenic extracts" ("Methods of allergen products testing Laboratory" ELISA competition assay". Page 15, #49N-0012, FDA, October, 1993). Доза 100000 SQ-единиц, содержащая экстракт луговых растений, равна 2600-4700 BAU по методу, приведенному выше. Аналогично можно оценить другие экстракты по методу, приведенному выше.

Способ введения

Как уже отмечалось выше, по настоящему изобретению аллергенную композицию формулируют соответствующим образом для введения через слизистые оболочки и вводят пациенту введением через слизистые оболочки, поскольку известно, что данный путь введения является более безопасным и удобным по сравнению с подкожной иммунотерапией.

Введение через слизистые оболочки можно проводить через иммунокомпетентные слизистые оболочки организма. Введение через слизистые оболочки включает пероральное, назальное, вагинальное, сублингвальное, глазное, ректальное введение, введение в органы мочевой системы, интрацестернальное, пульмонарное, внутриушное (т.е. через ухо) или буккальное введение, предпочтительным является буккальное или сублингвальное введение.

В конкретном варианте осуществления изобретения введение через слизистые оболочки представляет собой введение через слизистые оболочки ротовой полости, т.е. введение через буккальные, сублингвальные слизистые оболочки и/или слизистые оболочки глотки. Введение через слизистые оболочки ротовой полости включает любой способ введения, в котором композиция частично или полностью контактирует со слизистой оболочки ротовой полости и/или глотки пациента. Методы введения через слизистые оболочки ротовой полости включают сублингвальный путь введения и буккальный путь введения. Таким образом, в конкретном варианте осуществления введение через слизистые оболочки является сублингвальным введением.

Сублингвальное введение аллергенов является известным путем введения. Введение можно проводить помещением вакцинной композиции под язык и ее нахождением там в течение короткого периода времени, например, от 30 до 300 с, предпочтительно от 45 до 240 с, более предпочтительно от 60 до 180 с, более предпочтительно от 90 до 150 с и наиболее предпочтительно от 90 до 120 с.

Схема введения

Схема введения, используемая в настоящем изобретении, может представлять собой любую обычную схему введения, применяемую для аллерген-специфической иммунотерапии при введении аллергена через слизистые оболочки, в отношении выбора дозировок, числа дозировок в сутки, продолжительности лечения и кратности введения.

Однако согласно аллерген-специфической иммунотерапии при введении через слизистые оболочки по настоящему изобретению первоначальное введение аллергенной композиции проводят в сезон распространения аллергенной композиции. В этой связи выражение "первоначальное введение" означает самое первое введение дозы вакцины против аллергии, подходящей для введения через слизистые оболочки, например, сублингвального или буккального введения, содержащей аллергенную композицию, или первое такое введение по меньшей мере через девять месяцев, например шесть или три месяца, после предыдущего аллергенного сезона.

Первоначальное введение можно проводить в начале аллергенного сезона или после начала сезона. В частности, первоначальное введение проводят более чем через 1 неделю, конкретнее более чем через 2 недели, конкретнее более чем через 3 недели, конкретнее более чем через 4 недели, конкретнее более чем через 5 недель, конкретнее более чем через 6 недель, конкретнее более чем через 10 недель после начала сезона воздействия аллергена.

Схема введения может представлять монодозовую схему, в которой используют только одну дозу аллергенной композиции в течение всего периода лечения. Альтернативно схема введения может включать фазу наращивания дозы с последующей поддерживающей фазой. Однако в преимущественном варианте осуществления данного изобретения схема введения не включает фазу наращивания дозы, т.е. первоначальное введение проводят без фазы наращивания.

В одном варианте осуществления субъекту применяют схему введения, включающую одно или два (дважды) введения лекарственной формы в сутки. В другом варианте осуществления изобретения схема введения включает введение вакцины каждые двое суток, каждые трое суток или каждые четверо суток. Например, схема введения включает введение вакцины в течение периода времени более 4 недель, предпочтительно более 8 недель, более предпочтительно более 12 недель, более предпочтительно более 16 недель, более предпочтительно более 20 недель, более предпочтительно более 24 недель, более предпочтительно более 30 недель и наиболее предпочтительно более 36 недель. В конкретном варианте осуществления схема введения включает введение вакцины, по меньшей мере, в течение сезона воздействия аллергена. В конкретном варианте осуществления изобретения продолжительность схемы введения составляет от 12 месяцев до 48 месяцев, предпочтительно от 24 месяцев до 42 месяцев, более предпочтительно от 30 месяцев до 40 месяцев и наиболее предпочтительно от 34 месяцев до 38 месяцев.

Период введения вакцины по схеме может быть непрерывным. Альтернативно период введения может прерываться одним или более периодами отмены введения. Предпочтительно (общий) период

отмены введения является более коротким по сравнению с (общим) периодом введения. В предпочтительном варианте осуществления изобретения схема введения включает введение в период аллергенного сезона по меньшей мере в течение трех последовательных лет.

Лекарственная форма

Как уже указывалось выше, лекарственная форма для применения в настоящем изобретении предпочтительно представляет собой твердую лекарственную форму, такую как любая твердая лекарственная форма, подходящая для введения через слизистые оболочки, например, буккального или сублингвального введения, включающая прессованные таблетки, непрессованные таблетки, покрытые оболочкой таблетки, не покрытые оболочкой таблетки, порошки, гели, суппозитории, капсулы и пасты.

Примером непрессованной твердой лекарственной формы являются лиофилизированные, быстро растворимые твердые лекарственные формы, такие лекарственные формы с торговым названием Zydis® и лекарственные формы, описанные в международной заявке WO 04/047794. Такие лекарственные формы можно получить приготовлением раствора матрикс-образующих веществ и активного соединения, наполнением раствора в углубления многослойной ламинированной блистерной пластинки и проведением замораживания или сушки замораживанием заполненной пластинки. Непрессованные, быстро растворимые лекарственные формы являются особенно подходящими для введения через слизистые оболочки ротовой полости.

Альтернативно введение через слизистые оболочки можно провести с использованием жидкой лекарственной формы, такой как капли или спрей. В частности, жидкая лекарственная форма представляет композицию, подходящую для введения через слизистую оболочку ротовой полости и глотки, конкретно для слизистой оболочки ротовой полости, например, для сублингвального введения.

Лекарственная форма по изобретению может дополнительно содержать любой адъювант и другие наполнители, подходящие для твердой или жидкой лекарственной формы. Такие наполнители являются хорошо известными для специалистов в данной области и включают, например, смачивающие вещества, пластификаторы, красители, наполнители, консерванты, вещества для доведения вязкости, буферы, вещества для доведения pH, вещества для доведения изотоничности, адгезивные для слизистой вещества и тому подобное. Примеры стратегий формуляции хорошо известны специалистам в данной области.

Адъювант может представлять собой любой адъювант, подходящий для твердой лекарственной формы, предназначенный для введения через слизистые оболочки, включая кислородсодержащие соли металлов, например гидроксид алюминия, лабильный к нагреванию энтеротоксин (LT), холерный токсин (CT), В-субъединица холерного токсина (CTB), полимеризованные липосомы, мутантные токсины, например, LTK63 и LTR72, микрокапсулы, интерлейкины (например, IL-1 β , IL-2, IL-7, IL-12, INF γ), GM-CS, производные MDF, CpG-олигонуклеотиды, LPS, MPL, фосфофазены, Adju-Phos®, глюкан, антигенную композицию, липосомы, DDE, DHEA, DMPC, DMPG, комплекс DOC/Alum, неполный адъювант Фрейнда, ISCOM®, адъювант для перорального введения LT, мурамиловый дипептид, монофосфориловый липид А, мурамиловый трипептид и фосфатидилэтаноламин.

Водные растворы кислородсодержащих солей металлов, как правило, имеют форму гелей. Можно перевести водный раствор кислородсодержащей соли металла в твердую форму, например, лиофилизацией, которую вновь увлажняют и вновь солибилизируют перед введением субъекту. В том случае, когда кислородсодержащие соли металлов подвергают лиофилизации, то обычной практикой является использованием протектора, такого как сахарид, сахар-спирт и/или аминокислота, например, описанные в международной заявке WO 2007/038926.

В конкретном варианте осуществления изобретения лекарственная форма по изобретению содержит адъювант кислородсодержащую соль металла. Предпочтительно катион металла в кислородсодержащей соли металла выбран из группы, состоящей из Al, K, Ca, Mg, Zn, Ba, Na, Li, B, Be, Fe, Si, Co, Cu, Ni, Ag, Au и Cr.

Анион кислородсодержащего соединения может представлять собой любой кислородсодержащий анион, включая органический или неорганический анион, или комбинацию органического или неорганического аниона. Примерами подходящих кислородсодержащих солей металлов являются соли, в которых анион выбран из группы, состоящей из сульфатов, гидроксидов, фосфатов, нитратов, иодатов, броматов, карбонатов, гидратов, ацетатов, цитратов, оксалатов и тартратов, а также их смешанных форм. Кислородсодержащие соли металлов дополнительно включают координационные комплексные соединения. Определение координационных комплексных соединений приводится, например, в The Handbook of Chemistry and Physics 56 Ed., Section B, Chapter 7 (197576).

В данном контексте выражение "смешанные формы" включает комбинации различных анионов, а также комбинации, например, хлоридов и сульфатов.

Примерами кислородсодержащих солей металлов по изобретению являются гидроксид алюминия, фосфат алюминия, сульфат алюминия, ацетат алюминия, алюмосиликат калия, фосфат кальция, тартрат кальция, маалокс (смесь гидроксида алюминия и гидроксида магния), гидроксид бериллия, гидроксид цинка, карбонат цинка, сульфат цинка и сульфат бария.

Наиболее предпочтительными являются гидроксид алюминия, фосфат алюминия, ацетат алюминия,

фосфат кальция, тарtrat кальция и сульфат цинка.

Значение рI кислородсодержащей соли металла, как правило, находится в пределах 2-11. Значение рI белков-аллергенов обычно находится в пределах 4-9. Предпочтительно аллерген и кислородсодержащую соль металла выбирают таким образом, чтобы рI аллергена было ниже, чем рI кислородсодержащей соли металла.

В том случае, когда в качестве кислородсодержащей соли металла используют гидроксид алюминия, то концентрация гидроксида алюминия в растворе, используемом для лиофилизации, предпочтительно составляет 0,035-1000 мг/мл, более предпочтительно 0,10-100 мг/мл, более предпочтительно 0,25-10 мг/мл и наиболее предпочтительно 0,5-5 мг/мл. Для других кислородсодержащих солей металлов концентрация соли металла находится в пределах 0,035-1000 мг/мл, более предпочтительно 0,35-100 мг/мл, более предпочтительно 0,7-50 мг/мл и наиболее предпочтительно 1,0-20 мг/мл. Концентрация аллергена в растворе предпочтительно составляет 0,01-100 мг/мл, более предпочтительно 0,1-10 мг/мл. Соотношение кислородсодержащей соли металла к аллергену предпочтительно составляет от 0,1 до 100, более предпочтительно от 1 до 20. Степень адсорбции аллергена к кислородсодержащей соли металла, как правило, находится в пределах 5-99%, более предпочтительно 10-99% от добавленного количества. Адсорбция аллергена к кислородсодержащей соли металла зависит от буферной системы и условий реакции, включающих температуру и время реакции, при каких адсорбция имеет место.

Кислородсодержащие соли металлов можно охарактеризовать различными физико-химическими показателями, такими как адсорбция, растворимость и способность к растворению, ионный заряд, определенный по изоэлектрической точке рI (рН, при котором общий заряд соединения равен нулю для диссоциируемого соединения), константы диссоциации, комплексная координация, электронные конфигурации, валентность, связывающие орбитали или антисвязывающие орбитали, способность к депонированию, адгезивные свойства, поверхностные характеристики, характеристики частиц и адьювантность.

Полагают, что биологически активное соединение адсорбируется (или связывается) с кислородсодержащей солью металла, и данная адсорбция вносит свой вклад в обеспечение эффективности вакцины. Несколько факторов могут иметь значение или оказывать влияние на адсорбцию между активным соединением и кислородсодержащей солью металла (см., например, P.M. Callahan et al., *Pharmaceutical Research*, vol. 8, N 7, 7851-7858 (1991) и *Vaccine Design. The Subunit and Adjuvant Approach*). Данные факторы включают рН, продолжительность проведения реакции адсорбции, условия перемешивания, концентрации различных компонентов в вакцинах, контейнеры, температура, хранение, буфер и наполнители. Также было установлено, что на адсорбцию активного соединения может оказывать влияние общий/суммарный заряд соли металла и заряд активного соединения, которые оба зависят от рН. Еще одной характеристикой, которая, как полагают, имеет значение, является растворимость кислородсодержащих солей металлов.

Еще одним свойством кислородсодержащих солей является защита активного соединения посредством достижения идеального значения рН для активного соединения в окружающей среде, что предупреждает разрушение под действием кислоты или защищает активное соединение от ферментативной деградации с последующей доставкой соединения.

Кроме того, некоторые кислородсодержащие соли металлов обладают буферными свойствами. Это может привести к обеспечению окружающей среды в условиях *in vivo* внутри вакцинной композиции, которая будет защищать активное соединение от агрессивной среды.

Еще одним свойством кислородсодержащей соли(ей) металла является способность адгезировать к слизистой оболочке. Полагается, что это приводит к повышению всасывания аллергена через слизистую оболочку.

Для некоторых кислородсодержащих солей металлов (например, $Al(OH)_3$, $AlPO_4$, Ca_3PO_4) размер частиц находится в пределах от 0,5 до 15 мкм.

Примеры

Пример 1. Оценка безопасности внутрисезонного начала аллерген-специфической иммунотерапии с использованием сублингвальной вакцины против аллергии.

Дизайн исследования

Данное исследование основано на данных, относящихся к внутрисезонному началу лечения у пациентов с аллергией на пыльцу. Такие данные включают сведения о пациентах, историю болезни пациентов в отношении аллергии, клинические результаты терапии с использованием вакцины для лечения аллергии на пыльцу луговых растений, протоколы введения и зарегистрированные аллергические реакции во время периода введения. Получены данные по 141 пациенту, которым первоначально вводили ИСПЫТУЕМЫЙ ПРОДУКТ® во время сезона воздействия пыльцы луговых растений. Для 126 пациентов зарегистрирован конечный контрольный визит.

Начало сезона поллинииции определяли по данным, касающимся распространения пыльцы, из Stiftung Deutscher Polleninformationsdienst, определяющим начало сезона в виде первого из трех последовательных дней с содержанием пыльцы $\geq 6/м^3$. Пациенты были допущены в исследование на момент проведения первоначального введения ИСПЫТУЕМОГО ПРОДУКТА® в период между 10/04/2007 и

31/08/2007 и лечение начинали сразу же после данного опытного введения. Граксаз® вводили пациентам один раз в сутки.

Испытуемый продукт

В качестве испытуемого продукта использовали быстро растворяющиеся лиофилизированные таблетки для перорального, сублингвального введения, содержащие экстракт аллергенов пыльцы луговых растений (*Phleum pratense*). Доза составляла 75000 SQ-T. Испытуемый продукт получали от ALK-Abello A/S, и он известен под торговым названием граксаз®.

Статистические методы

Проводили описательный статистический анализ. При оценке по принципу сопряженных пар использовали результаты исследования с началом лечения ИСПЫТУЕМЫМ ПРОДУКТОМ® до сезона в качестве стандарта. Сопряженные пары подбирали по трем критериям:

- возраст (годы) ≤ 17 , 18-50, > 50 ;
- клиника (ринит или риноконъюнктивит (без жалоб на бронхи)), бронхиальная астма (с или без ринита или риноконъюнктивита);
- продолжительность лечения (только первый прием препарата, по меньшей мере один последующий визит).

Пациенты

Лечение ИСПЫТУЕМЫМ ПРОДУКТОМ® начинали в аллергенный сезон для N=141 зарегистрированных больных. Для каждого из данных пациентов произвольно подбирали партнера с аналогичными характеристиками в опытной группе с началом лечения ИСПЫТУЕМЫМ ПРОДУКТОМ® перед аллергенным сезоном. Для пациентов в группе с началом лечения перед сезоном продолжительность лечения до наступления сезона поллинозиса составляла, по меньшей мере, 10 суток.

Возраст больных колебался от 9 до 68 лет (средний возраст: 32 года). Средняя продолжительность заболевания составляла 6 лет с момента первого появления симптомов аллергии. Диагноз аллергии на пыльцу луговых растений ставили по меньшей мере в течение 2 лет. Имелся примерно одинаковый баланс по полу. У большинства пациентов жалобы заключались в проявлении ринита (97,2%) и конъюнктивита (72,3%). Бронхиальную астму регистрировали у 31,2% пациентов. Одна или более сопутствующих аллергий типа I имели место у 48,2%, в основном это были аллергии на пыльцу других растений (39,7%), аллергии на эпителий животных (16,3%) и аллергии на клещи домашней пыли (15,6%). Синдром аллергии в ротовой полости отмечали для 9 пациентов (6,5%).

Статус иммунотерапии классифицировали следующим образом:

- иммунотерапия аллергии на пыльцу луговых растений проводится впервые: 78,0%;
- новая иммунотерапия после предшествующей полной иммунотерапии: 13,5%;
- переход на ИСПЫТУЕМЫЙ ПРОДУКТ® от неполной иммунотерапии: 8,5%.

5 пациентам лечение проводили ранее по поводу:

- аллергии на пылевые клещи (3 пациента);
- смесь аллергенов деревьев (2 пациента);

иммунотерапия по поводу сопутствующей аллергии, которая была зарегистрирована для 24 пациентов.

В данном примере термины "перед сезоном" и "во время сезона" означают соответственно до и во время сезона распространения специфического аллергена, на который у пациентов имеется аллергия, и по поводу которой проводили лечение пациентам.

Результаты по регистрации побочных реакций на препарат (ADR)

Начало лечения во время аллергенного сезона

В целом побочные реакции на препарат (ADR) имели место у 46 пациентов после начала его введения. У 45 пациентов ADR были толерантными, и 1 пациент не смог перенести ADR, которому затем ИСПЫТУЕМЫЙ ПРОДУКТ® не назначали. Симптоматические лекарственные препараты назначали 17 пациентам (12,1%) перед началом введения ИСПЫТУЕМОГО ПРОДУКТА® (премедикация). Частота развития ADR для пациентов, не получавших премедикацию, составляла 32/89 (36,0%). Частота развития ADR у пациентов, получавших премедикацию, равнялась 5/17 (29,4%). Статистически достоверное различие отсутствовало между двумя группами (χ^2 тест: $p=0,6040$).

ИСПЫТУЕМЫЙ ПРОДУКТ® назначали в 136 случаях (96,5%). 10 пациентов не пришли на последующий визит, который был зарегистрирован для 126 пациентов. Среди 5 пациентов, которые прервали лечение после первоначального опытного введения, только один пациент прервал лечение в результате тяжелых побочных реакций. Среди пациентов, получавших ИСПЫТУЕМЫЙ ПРОДУКТ®, симптоматическая терапия была рекомендована 21 пациенту, но информация по рекомендации проведения симптоматической терапии имела не для всех пациентов. Среднее число внутрисезонных дней лечения равнялось 87,5. ADR наблюдали у 9 пациентов во время аллергенного сезона. ADR оценивали следующим образом (15 событий по системно-органным классам (SOC)):

- желудочно-кишечные расстройства, включая симптомы в ротовой полости и горле: N = 9 (7,1%);
- общие расстройства и реакции в месте введения: N = 1 (0,8%);

реакции со стороны органов дыхательной системы, грудной полости и средостения: N = 4 (3,2%);
реакции на коже и в подкожной клетчатке: N = 1 (0,8%).

Начало лечения до аллергенного сезона

Для всех пациентов в группе с внутрисезонным началом введения можно было идентифицировать партнера в группе с началом лечения до сезона (референс-исследование). После начала введения в целом у 53 пациентов отмечали толерантные (52) или нетолерантные (1) побочные реакции на препарат в референс-исследовании. В референс-исследовании ИСПЫТУЕМЫЙ ПРОДУКТ® назначали всем пациентам, но согласно третьему критерию сопряженных пар, 126 точно пришли на последующий визит. В группе пациентов референс-исследования ADR наблюдали в 26 случаях. Данные реакции классифицировали следующим образом (40 событий по уровню SOC):

глазные нарушения: N = 3 (2,4%);

желудочно-кишечные расстройства, включая симптомы в ротовой полости и гортани: N = 18 (14,3%);

общие расстройства и реакции в месте введения: N = 3 (2,4%);

нарушения со стороны иммунной системы: N = 1 (0,8%)

повреждение, отравление и процедурные осложнения: N = 1 (0,8%);

исследования: N = 1 (0,8%);

реакции со стороны нервной системы: N = 2 (1,6%);

реакции со стороны органов дыхательной системы, грудной полости и средостения: N = 7 (5,6%);

реакции на коже и в подкожной клетчатке: N = 4 (3,2%).

Сопряженные пары для анализа первоначального введения ИСПЫТУЕМОГО ПРОДУКТА®

Результаты внутривидового сравнения в группе с началом введения во время сезона и референс-группе после первоначального введения приведены в табл. 1.

Таблица 1. Анализ по принципу сопряженных пар в группе с внутрисезонным лечением и в референс-группе после начала введения ИСПЫТУЕМОГО ПРОДУКТА® (тест Баукера: $p=0,8352$)

Внутрисезонное исследование	Исследование перед сезоном		
	Без проявления ADR	Толерантные ADR	Нетолерантные ADR
Без проявления ADR	62	32	1
Толерантные ADR	25	20	–
Нетолерантные ADR	1	–	–

Как следует из данных табл. 1, для 62 пар пациентов у обоих партнеров отсутствовали ADR и у 20 пар пациентов у обоих партнеров имели место толерантные ADR. У 25 пациентов, принимавших участие во внутрисезонном исследовании, отмечали толерантные ADR, в то время как у их партнеров из группы с введением препарата до сезона ADR не наблюдали, и у 32 пациентов из группы с внутрисезонным введением ADR отсутствовали, в то время как их партнеры из группы с лечением до сезона испытывали проявление толерантных ADR. Наконец, у 1 пациента из внутрисезонного исследования наблюдали нетолерантные ADR, в то время как у его партнера из группы с лечением до начала сезона ADR они отсутствовали, и у 1 пациента из группы с началом лечения во время сезона отсутствовали ADR, в то время как у его партнера из группы с введением, предшествующим сезону, имели место нетолерантные ADR.

Результаты теста Баукера свидетельствуют о том, что значимые различия между двумя группами лечения отсутствовали. В целом 59 пар давали несогласующиеся результаты, соотношение 26:33 в пользу внутрисезонного начала терапии ИСПЫТУЕМЫМ ПРОДУКТОМ® не носило значимого характера.

Заключение

Лечение ИСПЫТУЕМЫМ ПРОДУКТОМ® по схеме лечения, включающей ее начало во время сезона, хорошо переносилось, поскольку у 45 из 141 пациента отмечали толерантные ADR после начала введения, в то время, как только у 1 пациента имели место тяжелые ADR. Кроме того, у 9 из 126 пациентов отмечали проявление толерантных ADR в аллергенный сезон после непрерывного лечения, и отсутствовали пациенты с тяжелыми ADR во время сезона. Для сравнения при начале лечения до сезона у 52 из 141 пациента отмечали толерантные ADR после начала введения препарата.

Также отсутствовали данные о том, что ИСПЫТУЕМЫЙ ПРОДУКТ® переносился хуже, когда лечение начинали во время сезона по сравнению с тем, когда лечение начинали до сезона.

Пример 2. Фармакодинамический эффект и переносимость лечения, начатого в сезон поллинииции луговых растений у субъектов с сезонным риноконъюнктивитом, вызванным пылью луговых растений.

Цель исследования

Целью исследования была оценка переносимости, а также оценка фармакодинамического эффекта ИСПЫТУЕМОГО ПРОДУКТА® (экстракта природного аллергена пыльцы луговых растений) в сравнении с плацебо, когда лечение пациентов, страдающих аллергией на пыльцу луговых растений, начинали

во время сезона распространения пыльцы луговых растений.

Испытуемый продукт

В качестве испытуемого продукта использовали быстро растворяющиеся лиофилизированные таблетки для перорального сублингвального введения, содержащие экстракт аллергенов пыльцы луговых растений (*Phleum pratense*). Доза составляла 75000 SQ-T. Испытуемый продукт получали от ALK-Abello A/S, и он известен под торговым названием граксаз®.

Дизайн исследования

Настоящее испытание представляло собой рандомизированное с параллельными группами, слепое, плацебо-контролируемое мультицентровое исследование, в котором субъекты получали ИСПЫТУЕМЫЙ ПРОДУКТ® или плацебо один раз в сутки, начиная во время сезона поллинии луговых растений. Субъекты получали лечение во время всего сезона распространения пыльцы луговых растений по меньшей мере в течение 8 недель (+1-2 недели).

Субъекты

Субъекты в испытании представляли взрослых людей с риноконъюнктивитом, вызванным пыльцой луговых растений, с или без контролируемой или частично контролируемой астмой с клинически релевантными симптомами, положительным кожной реакцией (проба уколом)(SPT) на *Phleum pratense* и диагностированные тестом на специфические IgE на пыльцу луговых растений. Субъекты не подвергались иммунотерапии аллергенами пыльцы луговых растений в течение последних 5 лет. В целом в исследование было включено 276 субъектов.

Воздействие аллергена

Данные по содержанию пыльцы луговых растений собирали региональные агентства и, следовательно, они отражали уровень пыльцы луговых растений в области центра. Полагали, что большинство субъектов в испытании проживает и/или работает в тесной географической близости с исследовательским офисом и, следовательно, они подвергались воздействию определенных и зарегистрированных сезонных количеств пыльцы луговых растений. Начало сезона поллинии луговых растений определяли как первый из трех последовательных дней с содержанием пыльцы луговых растений ≥ 10 зерен/м³ (соответствует, по меньшей мере, среднему прогнозу для пыльцы Deutscher Wetterdienst).

Фармакодинамические/иммунологические исследования

Первоначально, эффективность оценивали по определению различий в титре IgE-блокирующих антител примерно через 8 недель после начала лечения у субъектов, получавших ИСПЫТУЕМЫЙ ПРОДУКТ®, по сравнению с субъектами, которым вводили плацебо. Второе, эффективность оценивали по определению титра IgE и IgG4 примерно через 8 недель после начала лечения у субъектов, получавших ИСПЫТУЕМЫЙ ПРОДУКТ®, по сравнению с субъектами, которым вводили плацебо. Конечную точку основного фармакодинамического эффекта выбирали для демонстрации того, что имела место инициация иммуномодуляторного действия ИСПЫТУЕМОГО ПРОДУКТА® при начале лечения во время сезона распространения поллинии луговых растений.

Оценка переносимости

Переносимость оценивали по общему количеству побочных эффектов (АЕ), их типу и тяжести проявления во время испытуемого периода, по общему количеству прерываний лечения, симптомам риноконъюнктивита, по необходимости применения препаратов против аллергии и/или астмы, FEV1, витальным показателям и данным осмотра физического состояния примерно через 8 недель после начала лечения. Переносимость является главным аспектом инициации аллерген-специфической иммунотерапии во время сезона, и мониторинг за ней проводили эксперты и сами субъекты в течение периода лечения при испытании.

Максимальную выраженность АЕ оценивал эксперт по следующим показателям:

слабые: кратковременные симптомы, без отрицательного влияния на качество и активность повседневной жизни субъекта;

средние: выраженные симптомы, умеренное отрицательное влияние на качество и активность повседневной жизни субъекта;

тяжелые: значительное отрицательное влияние на качество и активность повседневной жизни субъекта.

Результаты

Фармакодинамический эффект

Титр IgE-блокирующего фактора повышался в обеих опытных группах во время лечения с достоверно более значимым повышением в группе с введением ИСПЫТУЕМОГО ПРОДУКТА®.

В отношении вторичных фармакодинамических конечных точек титр IgE был существенно выше во время лечения в группе с ИСПЫТУЕМЫМ ПРОДУКТОМ® по сравнению с плацебо. Непараметрический анализ изменений по сравнению с исходным уровнем для IgE показал, что данное различие было достоверно выше для субъектов, получавших ИСПЫТУЕМЫЙ ПРОДУКТ®. Уровень IgG4 значительно возрастал во время лечения в группе пациентов, которым вводили ИСПЫТУЕМЫЙ ПРОДУКТ®, по сравнению с плацебо. Непараметрический анализ изменений по сравнению с исходным уровнем для

IgG4 показал, что данное различие было достоверно выше для субъектов, получавших ИСПЫТУЕМЫЙ ПРОДУКТ®.

Переносимость

В целом у 39% субъектов имел место по меньшей мере 1 АЕ, связанный с лечением: 44% в группе с ИСПЫТУЕМЫМ ПРОДУКТОМ® и 18% в группе с плацебо. Большая часть ассоциированных с лечением АЕ по выраженности была слабой (72%) или средней (28%). Ни один АЕ не был оценен, как тяжелый. Наиболее частыми АЕ, связанными с лечением ИСПЫТУЕМЫМ ПРОДУКТОМ®, в основном представляли собой местные реакции в области уха, рта и горла (зуд в ротовой полости у 18% субъектов), раздражение горла (7%), зуд в области уха (4%) и кашель (4%).

Результаты по оценке переносимости можно суммировать следующим образом:

лечение гразаксом с началом во время аллергенного сезона в целом переносилось хорошо;

большая часть АЕ (включая АЕ, связанные с гразаксом) по выраженности были слабые или средние;

наиболее частыми АЕ, связанными с лечением ИСПЫТУЕМЫМ ПРОДУКТОМ®, в основном представляли местные реакции в области уха, рта и горла, среди которых зуд в ротовой полости был чаще всего;

у 24 субъектов имел место по меньшей мере 1 из 3 заранее предполагаемых SMQ (анафилактическая реакция, ангиодема и астма/бронхоспазм). Большая часть данных субъектов находилась в группе, получавшей гразакс. У 4 субъектов АЕ были классифицированы по SMQ как анафилактическая реакция, все входили в группу с введением гразакса. Все данные реакции по выраженности были слабыми или умеренными, все субъекты оставались в исследовании, и состояние субъектов восстановилось до нормы;

не отмечали значимого различия между группой с гразаксом и плацебо в отношении балльной оценки симптомов риноконъюнктивита, хотя баллы были несколько ниже в группе с гразаксом во время всего периода лечения и во время GPS;

не отмечали значимого различия между группой с гразаксом и плацебо в отношении необходимости применения препаратов против аллергии/астмы, хотя, количество субъектов с использованием препаратов и среднее количество дней с таким лечением было несколько ниже в группе с гразаксом по сравнению с плацебо;

не наблюдали проблем с переносимостью по FEV1, витальным показателям и результатам осмотра физического состояния пациентов.

Заключение

Результаты настоящего испытания показали, что начало лечения ИСПЫТУЕМЫМ ПРОДУКТОМ® во время аллергенного сезона индуцирует иммуномодуляторные ответные реакции примерно через 9 недель после лечения. Кроме того, переносимость лечения ИСПЫТУЕМЫМ ПРОДУКТОМ®, начатого во время сезона поллинииции луговых растений, в целом была сравнима с ранее наблюдаемой в других исследованиях ИСПЫТУЕМОГО ПРОДУКТА®, в которых лечение начинали до сезона.

При анализе показателей фармакодинамического эффекта IgE-блокирующего фактора, IgE и IgG4 выявили достоверный иммунологический ответ у субъектов, получавших ИСПЫТУЕМЫЙ ПРОДУКТ®, с достоверно более высокой индукцией IgE-блокирующего фактора, IgE и IgG4, наблюдаемой в группе с ИСПЫТУЕМЫМ ПРОДУКТОМ® по сравнению с плацебо примерно через 9 недель лечения. Данные результаты согласуются с результатами иммунологических исследований, полученных в других клинических испытаниях ИСПЫТУЕМОГО ПРОДУКТА®.

Лечение ИСПЫТУЕМЫМ ПРОДУКТОМ® с началом во время сезона хорошо переносилось пациентами, и его переносимость была сравнимой с наблюдаемой ранее в других клинических испытаниях, проведенных с ИСПЫТУЕМЫМ ПРОДУКТОМ®, в которых лечение начинали до сезона воздействия пылицы луговых растений.

Наиболее частыми побочными реакциями, связанными с IMP, были местные реакции слабой или средней выраженности в ротовой полости, горле или ухе - в основном зуд в ротовой полости. Тяжелые побочные реакции, ассоциированные с ИСПЫТУЕМЫМ ПРОДУКТОМ®, во время испытаний отсутствовали. Не наблюдали значимых различий между ИСПЫТУЕМЫМ ПРОДУКТОМ® и плацебо в отношении симптомов риноконъюнктивита или в применении препаратов против риноконъюнктивита и/или астмы, что дополнительно подтверждает приемлемую переносимость лечения ИСПЫТУЕМЫМ ПРОДУКТОМ®, начатого во время сезона, наконец, не наблюдали проблем с переносимостью по FEV1, витальным показателям или результатам осмотра физического состояния пациентов.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ проведения аллерген-специфической иммунотерапии для профилактики или лечения аллергии на сезонную аллергенную композицию, включающий подъязычное введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества твердой лекарственной формы, содержащей сезонный аллерген, где твердую лекарственную форму вводят по монодозовой схеме введения, в которой первоначально-

ное введение аллергенной композиции указанному субъекту проводят в период аллергенного сезона.

2. Способ по п.1, где первоначальное введение проводят более чем через 1 неделю, конкретнее более чем через 2 недели, конкретнее более чем через 3 недели, конкретнее более чем через 4 недели, конкретнее более чем через 5 недель, конкретнее более чем через 6 недель, конкретнее более чем через 10 недель после начала аллергенного сезона.

3. Способ по любому из предшествующих пунктов, где лекарственную форму вводят ежедневно.

4. Способ по любому из предшествующих пунктов, где лекарственную форму вводят один или два раза в день.

5. Способ по любому из предшествующих пунктов, где продолжительность схемы введения составляет от 12 до 48 месяцев, предпочтительно от 24 до 42 месяцев, более предпочтительно от 30 до 40 месяцев и наиболее предпочтительно от 34 до 38 месяцев.

6. Способ по любому из предшествующих пунктов, где аллерген сезонной аллергенной композиции получен из пыльцы.

7. Способ по любому из пп.1-5, где аллерген сезонной аллергенной композиции выбран из группы, состоящей из аллергена пыльцы деревьев, аллергена пыльцы луговых растений, аллергена пыльцы сорняков, аллергена пыльцы трав, сезонного аллергена плесени и сезонного аллергена грибов.

8. Способ по любому из предшествующих пунктов, где твердая лекарственная форма выбрана из прессованных таблеток, непрессованных таблеток, покрытых оболочкой таблеток, не покрытых оболочкой таблеток, порошков, суппозиторий и капсул.

9. Способ по любому из предшествующих пунктов, где концентрация главного аллергена в одной дозе, предназначенной для ежедневного введения, составляет от 0,05 до 50 мкг, более предпочтительно от 0,05 до 30 мкг, более предпочтительно от 0,06 до 25 мкг, более предпочтительно от 0,07 до 20 мкг, более предпочтительно от 0,08 до 15 мкг, более предпочтительно от 0,09 до 10 мкг и наиболее предпочтительно от 0,1 до 7 мкг.

10. Способ по любому из предшествующих пунктов, где аллергенная композиция выбрана из группы, состоящей из экстракта аллергена, очищенной фракции экстракта аллергена, модифицированного аллергена, рекомбинантного аллергена и мутанта рекомбинантного аллергена.

