

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2016126423, 15.01.2015

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
24.01.2014 US 61/931,071

(43) Дата публикации заявки: 01.03.2018 Бюл. № 07

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на  
национальной фазе: 24.08.2016(86) Заявка РСТ:  
IV 2015/050313 (15.01.2015)(87) Публикация заявки РСТ:  
WO 2015/110939 (30.07.2015)Адрес для переписки:  
191036, Санкт-Петербург, а/я 24, "НЕВИНПАТ"

(71) Заявитель(и):

Пфайзер Инк. (US)

(72) Автор(ы):

АРКИН Стивен (US),  
ФРУБИС Хоаким (US),  
КАРР Маркус И. (US),  
ХЕТТ Санита (US),  
ДЖАСУДЖА Реема (US),  
ПИТТМАН Дебра Д. (US)(54) **КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ ВНУТРИМОЗГОВОГО КРОВОИЗЛИЯНИЯ**

## (57) Формула изобретения

1. Способ лечения внутримозгового кровоизлияния (ICH) у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в лечении ICH, терапевтически эффективного количества варианта фактора Ха (FXa), содержащего по меньшей мере одну мутацию по типу замены, выбранную из группы, состоящей из:

а) аминокислоты в положении, соответствующем 235 в SEQ ID NO: 1, замененной на Thr, Leu, Phe, Asp или Gly; и

б) аминокислоты в положении, соответствующем 236 в SEQ ID NO: 1, замененной на Leu, Ala или Gly.

2. Способ по п. 1, где аминокислота в положении, соответствующем 235 в SEQ ID NO: 1, заменена на Leu.

3. Способ уменьшения вероятности смерти субъекта с ICH, включающий введение субъекту с опасностью умереть в результате ICH терапевтически эффективного количества варианта FXa, содержащего по меньшей мере одну мутацию по типу замены, выбранную из группы, состоящей из:

а) аминокислоты в положении, соответствующем 235 в SEQ ID NO: 1, замененной на Thr, Leu, Phe, Asp или Gly; и

б) аминокислоты в положении, соответствующем 236 в SEQ ID NO: 1, замененной на Leu, Ala или Gly.

4. Способ по п. 3, где аминокислота в положении, соответствующем 235 в SEQ ID NO: 1, заменена на Leu.

5. Способ улучшения функции мозга у субъекта с ИЧН, включающий введение субъекту, нуждающемуся в улучшении функции мозга после перенесенного ИЧН, терапевтически эффективного количества варианта FХa, содержащего по меньшей мере одну мутацию по типу замены, выбранную из группы, состоящей из:

а) аминокислоты в положении, соответствующем 235 в SEQ ID NO: 1, замененной на Thr, Leu, Phe, Asp или Gly; и

б) аминокислоты в положении, соответствующем 236 в SEQ ID NO: 1, замененной на Leu, Ala или Gly.

6. Способ по п. 5, где аминокислота в положении, соответствующем 235 в SEQ ID NO: 1, заменена на Leu.

7. Способ по п. 5, где улучшенная функция мозга связана со снижением повышенного внутричерепного давления (ICP), вызванного ИЧН, до величины, равной или ниже величины давления, выбранной из группы, состоящей из 80 мм рт.ст., 70 мм рт.ст., 60 мм рт.ст., 50 мм рт.ст., 40 мм рт.ст., 30 мм рт.ст., 20 мм рт.ст. и 10 мм рт.ст.

8. Способ по п. 5, где улучшенная функция мозга связана с поддержанием церебрального перфузионного давления (СРР) с величиной давления, равной или выше выбранной из группы, состоящей из 40 мм рт.ст., 50 мм рт.ст., 60 мм рт.ст., 70 мм рт.ст., 80 мм рт.ст., 90 мм рт.ст., 100 мм рт.ст., 110, мм рт.ст. и 120 мм рт.ст.

9. Способ по п. 5, где улучшенная функция мозга связана с поддержанием напряжения кислорода в ткани мозга (PbtO<sub>2</sub>) с величиной давления, равной или выше выбранной из группы, состоящей из 6 мм рт.ст., 8 мм рт.ст., 10 мм рт.ст., 12 мм рт.ст., 14 мм рт.ст., 16 мм рт.ст., 18 мм рт.ст., 20, мм рт.ст., 22 мм рт.ст. и 24 мм рт.ст.

10. Способ по п. 5, где улучшенная функция мозга связана со снижением соотношения концентраций лактата к пирувату (LAR) до значения равного или ниже значения, выбранного из группы, состоящей из 60, 50, 40, 30 и 20.

11. Способ по п. 5, где улучшенная функция мозга связана со снижением отношения индекса реактивности цереброваскулярного давления (PRx) до значения, равного или ниже значения, выбранного из группы, состоящей из 0,5, 0,4, 0,3, 0,2, 0,1, 0,0, -0,1, -0,2 и -0,3.

12. Способ уменьшения неврологического повреждения у субъекта с ИЧН, включающий введение субъекту, нуждающемуся в уменьшении неврологического повреждения, вызванного ИЧН, терапевтически эффективного количества варианта FХa, содержащего по меньшей мере одну мутацию по типу замены, выбранную из группы, состоящей из:

а) аминокислоты в положении, соответствующем 235 в SEQ ID NO: 1, замененной на Thr, Leu, Phe, Asp или Gly; и

б) аминокислоты в положении, соответствующем 236 в SEQ ID NO: 1, замененной на Leu, Ala или Gly.

13. Способ по п. 12, где аминокислота в положении, соответствующем 235 в SEQ ID NO: 1, заменена на Leu.

14. Способ по п. 12, где неврологическое нарушение оценивают, используя шкалу комы Глазго, и где в результате лечения балл субъекта улучшается от 3 до 4 или выше, от 4 до 5 или выше, от 5 до 6 или выше, от 6 до 7 или выше, от 7 до 8 или выше, от 8 до 9 или выше, от 9 до 10 или выше, от 10 до 11 или выше, от 11 до 12 или выше, от 12 до 13 или выше, от 13 до 14 или выше или от 14 до 15.

15. Способ по п. 12, где неврологическое нарушение оценивают, используя расширенную шкалу исходов Глазго, и где в результате лечения средний балл субъектов, подвергнутых лечению, улучшается до 1 или лучше, 2 или лучше, 3 или лучше, 4 или лучше, 5 или лучше, 6 или лучше, 7 или лучше, или 8.

16. Способ по п. 12, где неврологическое нарушение оценивают, используя индекса

Бартеля, и где в результате лечения средний балл субъектов, подвергнутых лечению, улучшается до 10 или лучше, 20 или лучше, 30 или лучше, 40 или лучше, 50 или лучше, 60 или лучше, 70 или лучше, до 80 или лучше, или до 90 или лучше.

17. Способ по п. 12, где неврологическое нарушение оценивают, используя шкалу тяжести инсульта NIH (Национального института здравоохранения США) и где в результате лечения средний балл субъектов, подвергнутых лечению, уменьшается от 42 до 41 или меньше, от 41 до 40 или менее, от 40 до 39 или менее, от 39 до 38 или менее, от 38 до 37 или менее, от 37 до 36 или менее, от 36 до 35 или менее, от 35 до 34 или менее, от 34 до 33 или менее, от 33 до 32 или менее, от 32 до 31 или менее, от 31 до 30 или менее, от 30 до 29 или менее, от 29 до 28 или менее, от 28 до 27 или менее, от 27 до 26 или менее, от 26 до 25 или менее, от 25 до 24 или менее, от 24 до 23 или менее, от 23 до 22 или менее, от 22 до 21 или менее, от 21 до 20 или менее, от 20 до 19 или менее, от 19 до 18 или менее, от 18 до 17 или менее, от 17 до 16 или менее, от 16 до 15 или менее, от 15 до 14 или менее, от 14 до 13 или менее, от 13 до 12 или менее, от 12 до 11 или менее, от 11 до 10 или менее, от 10 до 9 или менее, от 9 до 8 или менее, от 8 до 7 или менее, от 7 до 6 или менее, от 6 до 5 или менее, от 5 до 4 или менее, от 4 до 3 или менее, от 3 до 2 или менее, от 2 до 1 или менее или от 1 до 0.

18. Способ по п. 12, где неврологическое нарушение оценивают, используя модифицированную шкалу Рэнкина, и где в результате лечения средний балл субъектов, подвергнутых лечению, уменьшается от примерно 5-6 до примерно 4-5, от примерно 4-5 до примерно 3-4, от примерно 3-4 до примерно 2-3, от примерно 2-3 до примерно 1-2 или от примерно 1-2 до примерно 0-1.

19. Способ по п. 12, где неврологическое нарушение оценивают, используя модифицированную шкалу Рэнкина, и где в результате лечения доля субъектов, повергнутых лечению, с баллом по модифицированной шкале Рэнкина, равным 5 или 6, уменьшалась по сравнению с субъектами, имеющими балл 0, 1, 2, 3 или 4.

20. Способ по п. 12, где неврологическое нарушение оценивают, используя модифицированную шкалу Рэнкина, и где в результате лечения доля субъектов, повергнутых лечению, с баллом по модифицированной шкале Рэнкина, равным 4, 5 или 6, уменьшалась по сравнению с субъектами, имеющими балл 0, 1, 2 или 3.

21. Способ уменьшения перигеморрагического отека (РНЕ) у субъекта с ИСН, включающий введение субъекту, нуждающемуся в уменьшении РНЕ, вызванного ИСН, терапевтически эффективного количества варианта FXa, содержащего по меньшей мере одну мутацию по типу замены, выбранную из группы, состоящей из:

а) аминокислоты в положении, соответствующем 235 в SEQ ID NO: 1, замененной на Thr, Leu, Phe, Asp или Gly; и

б) аминокислоты в положении, соответствующем 236 в SEQ ID NO: 1, замененной на Leu, Ala или Gly.

22. Способ по п. 21, где аминокислота в положении, соответствующем 235 в SEQ ID NO: 1, заменена на Leu.

23. Способ по п. 21, где в результате лечения средний объем РНЕ у субъектов с ИСН уменьшался по меньшей мере примерно на 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% по сравнению с контролями, не получавшими лечения.

24. Способ по п. 21, где в результате лечения среднее увеличение внутричерепного давления, вызванное РНЕ у субъектов с ИСН, уменьшалось по меньшей мере примерно на 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% по сравнению с контролями, не получавшими лечения.

25. Способ уменьшения или предупреждения увеличения объема гематомы у субъекта с ИСН, включающий введение субъекту, нуждающемуся в уменьшении или

предупреждении увеличения объема гематомы, терапевтически эффективного количества варианта FХa, содержащего по меньшей мере одну мутацию по типу замены, выбранную из группы, состоящей из:

а) аминокислоты в положении, соответствующем 235 в SEQ ID NO: 1, замененной на Thr, Leu, Phe, Asp или Gly; и

б) аминокислоты в положении, соответствующем 236 в SEQ ID NO: 1, замененной на Leu, Ala или Gly.

26. Способ по п. 25, где аминокислота в положении, соответствующем 235 в SEQ ID NO: 1, заменена на Leu.

27. Способ по п. 25, где в результате лечения увеличение среднего объема гематомы у субъектов с ИСН уменьшается по меньшей мере на примерно 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% по сравнению с контролями, не получавшими лечения.

28. Способ по п. 25, где в результате лечения увеличение среднего объема гематомы у субъектов с ИСН уменьшается по меньшей мере примерно на 1 мл, 1,5 мл, 2 мл, 2,5 мл, 3 мл, 3,5 мл, 4 мл, 4,5 мл, 5 мл, 5,5 мл, 6 мл, 6,5 мл, 7 мл, 7,5 мл, 8 мл, 8,5 мл, 9 мл, 9,5 мл, 10 мл, 10,5 мл, 11 мл, 11,5 мл, 12 мл, 12,5 мл, 13 мл, 13,5 мл, 14 мл, 14,5 мл, 15 мл, 16 мл, 17 мл, 18 мл, 19 мл, 20 мл, 22 мл, 24 мл, 26 мл, 28 мл, 30 мл, 35 мл, 40 мл, 45 мл или 50 мл, по сравнению с контролями, не получавшими лечения.

29. Способ по п. 25, где доля субъектов с ИСН, у которых объем гематомы увеличился на 3 мл или более, на 6 мл или более, или на 12,5 мл или более, уменьшается по меньшей мере на примерно 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% по сравнению с контролями, не получавшими лечения.

30. Способ по п. 25, где доля субъектов с ИСН, у которых объем гематомы увеличился на 15% или более, на 20% или более, на 25% или более, на 30% или более, на 33% или более, уменьшается по меньшей мере на примерно 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% по сравнению с контролями, не получавшими лечения.

31. Способ по п. 25, где доля субъектов с ИСН, имеющих балл "сигнала в виде пятна" (spot sign), равный 4 после лечения, уменьшается по меньшей мере на примерно 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% по сравнению с контролями, не получавшими лечения.

32. Способ по п. 25, где доля субъектов с ИСН, имеющих балл "сигнала в виде пятна", равный 3 после лечения, уменьшается по меньшей мере на примерно 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95%, по сравнению с контролями, не получавшими лечения.

33. Способ по п. 25, где доля субъектов с ИСН, имеющих балл "сигнала в виде пятна", равный 2 после лечения, уменьшается по меньшей мере на примерно 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, или 95% по сравнению с контролями, не получавшими лечения.

34. Способ по п. 25, где доля субъектов с ИСН, имеющих балл "сигнала в виде пятна", равный 1 после лечения, уменьшается по меньшей мере на примерно 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% по сравнению с контролями, не получавшими лечения.

35. Способ по любому из пп. 31-34, где балл "сигнала в виде пятна" определяют через период времени после первого введения варианта FХa, выбранный из группы, состоящей из 30 мин, 45 мин, 60 мин, 75 мин, 90 мин, 2 часов, 2,5 часов, 3 часов, 3,5 часов, 4 часов, 5 часов, 6 часов, 7 часов, 8 часов, 9 часов, 10 часов, 11 часов, 12 часов, 18 часов, 24 часов, 30 часов, 48 часов, 3 суток, 4 суток, 5 суток, 6 суток, 7 суток, 8 суток, 9 суток, 10 суток, 11 суток, 12 суток, 13 суток, 14 суток, 15 суток, 18 суток, 3 недель и 4 недель.

36. Способ по любому из пп. 1, 3, 5, 12, 21 или 25, где внутримозговое кровоизлияние происходит в область мозга, выбранную из группы, состоящей из головного мозга, лобной доли, теменной доли, затылочной доли, височной доли, мозжечка, ствола головного мозга, среднего мозга, варолиева моста, спинного мозга, гипофиза, гипоталамуса, таламуса, гиппокампа, мозжечковой миндалины, ограды мозга и базальных ганглиев.

RU 2016126423 A

RU 2016126423 A