



(51) МПК  
*A61K 38/10* (2006.01)  
*A61K 47/02* (2006.01)  
*A61P 7/00* (2006.01)  
*A61M 5/00* (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК  
*A61K 38/10* (2020.05); *A61K 47/02* (2020.05); *A61M 5/00* (2020.05); *A61K 2121/00* (2020.05); *A61K 2123/00* (2020.05)

(21)(22) Заявка: 2018121615, 07.12.2016

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
07.12.2016

Дата регистрации:  
06.10.2020

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
 16.12.2015 US 62/268,360;  
 03.05.2016 US 62/331,320;  
 08.06.2016 US 62/347,486

(43) Дата публикации заявки: 20.01.2020 Бюл. № 2

(45) Опубликовано: 06.10.2020 Бюл. № 28

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на  
национальной фазе: 16.07.2018

(86) Заявка РСТ:  
US 2016/065228 (07.12.2016)

(87) Публикация заявки РСТ:  
WO 2017/105939 (22.06.2017)

Адрес для переписки:  
 129090, Москва, ул. Б.Спасская, 25, строение 3,  
 ООО "Юридическая фирма Городисский и  
 Партнеры"

(72) Автор(ы):

ДЕМАРКО, Стивен Джеймс (US),  
 ХОРТИ, Мишель Дениз (US),  
 ПАРКЕР, Грэйс Виктория (US),  
 РИКАРДО, Алонсо (US),  
 ТОУБ, Сильвия (US),  
 ТРЕКО, Дуглас А. (US)

(73) Патентообладатель(и):

РА ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ИНК. (US)

(56) Список документов, цитированных в отчете  
о поиске: RICARDO A. et al. 939 Preclinical  
evaluation of RA101495, a potent cyclic peptide  
inhibitor of C5 for the treatment of paroxysmal  
nocturnal hemoglobinuria // 57th Annual Meeting  
and Exposition, 2015. RU 2505311 C2, 27.01.2014.  
 RU 2406507 C2, 10.12.2010. WO 2013172954 A1,  
 21.11.2013. JOSEPHSON K. et al. mRNA display:  
from basic principles to (см. прод.)

2 7 3 3 7 2 0 C 2

R U 2 7 3 3 7 2 0 C 2

(54) МОДУЛЯТОРЫ АКТИВНОСТИ КОМПЛЕМЕНТА

(57) Реферат:

Группа изобретений относится к соединениям, которые могут быть использованы как модуляторы активности комплемента. Раскрыта фармацевтическая композиция для ингибиования активации компонента комплемента C5, включающая полипептид-ингибитор C5, имеющий основную последовательность аминокислот SEQ ID NO: 1, и фармацевтически приемлемый эксципиент, причем фармацевтически приемлемый

экспицент включает хлорид натрия в концентрации от 25 до 100 мМ и фосфат натрия в концентрации от 10 до 100 мМ. Также раскрыты способы ингибиования гемолиза у пациента и лечения пароксизмальной ночной гемоглобинурии с использованием указанной композиции, а также набор и автотинкторное устройство для ингибиования гемолиза, включающие указанную композицию. Группа

R U 2 7 3 3 7 2 0 C 2

R U 2 7 3 3 7 2 0 C 2

изобретений позволяет селективно блокировать опосредуемое комплементом разрушение клеток.

5 н. и 36 з.п. ф-лы, 13 ил., 18 табл., 15 пр.

(56) (продолжение):

macrocyclic drug discovery // Drug Discovery Today, 2014, V.19, pp.388-399.

R U 2 7 3 3 7 2 0 C 2

RUSSIAN FEDERATION



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(52) CPC

*A61K 38/10 (2020.05); A61K 47/02 (2020.05); A61M 5/00 (2020.05); A61K 2121/00 (2020.05); A61K 2123/00 (2020.05)*

(21)(22) Application: 2018121615, 07.12.2016

(24) Effective date for property rights:  
07.12.2016

Registration date:  
06.10.2020

Priority:

(30) Convention priority:  
16.12.2015 US 62/268,360;  
03.05.2016 US 62/331,320;  
08.06.2016 US 62/347,486

(43) Application published: 20.01.2020 Bull. № 2

(45) Date of publication: 06.10.2020 Bull. № 28

(85) Commencement of national phase: 16.07.2018

(86) PCT application:  
US 2016/065228 (07.12.2016)

(87) PCT publication:  
WO 2017/105939 (22.06.2017)

Mail address:  
129090, Moskva, ul. B.Spasskaya, 25, stroenie 3,  
OOO "Yuridicheskaya firma Gorodisskij i  
Partnery"

(19) RU (11) 2 733 720<sup>(13)</sup> C2

(51) Int. Cl.  
*A61K 38/10 (2006.01)  
A61K 47/02 (2006.01)  
A61P 7/00 (2006.01)  
A61M 5/00 (2006.01)*

(72) Inventor(s):

DEMARCO, Steven James (US),  
HOARTY, Michelle Denise (US),  
PARKER, Grace Victoria (US),  
RICARDO, Alonso (US),  
TOBE, Sylvia (US),  
TRECO, Douglas A. (US)

(73) Proprietor(s):

RA PHARMACEUTICALS, INC. (US)

R U 2 7 3 3 7 2 0 C 2

(54) COMPLEMENT ACTIVITY MODULATORS

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: group of inventions refers to compounds which can be used as complementarity activity modulators. Disclosed is a pharmaceutical composition for inhibiting activation of a complement component C5, comprising a C5 inhibitor polypeptide, having basic amino acid sequence SEQ ID NO: 1, and a pharmaceutically acceptable excipient, wherein the pharmaceutically acceptable excipient includes sodium chloride in concentration of 25 to 100 mM and sodium

phosphate in concentration of 10 to 100 mM. Also disclosed are methods of inhibiting haemolysis in a patient and treating paroxysmal nocturnal hemoglobinuria using said composition, as well as a kit and an autoinjector device for inhibiting haemolysis, comprising said composition.

EFFECT: group of inventions enables selective blocking of complement-mediated cell destruction.

41 cl, 13 dwg, 18 tbl, 15 ex

## ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] По этой заявке испрашивается приоритет предварительной заявки на патент США 62/268,360, озаглавленной «Модуляторы активности комплемента», поданной 16 декабря 2015; предварительной заявки на патент США 62/331,320, озаглавленной 5 «Модуляторы активности комплемента», поданной 3 мая 2016; и предварительной заявки на патент США 62/347,486, озаглавленной «Модуляторы активности комплемента», поданной 8 июня 2016, содержание каждой из которых полностью включено в настоящее описание посредством ссылок.

## СПИСОК ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

10 [0002] Настоящая заявка содержит Список последовательностей, который был подан в электронном виде в формате ASCII и полностью включен в настоящее описание посредством ссылок. Указанная копия ASCII, созданная 7 декабря 2016, названа 2011\_1009PCT\_SL.txt и составляет в размере 1099 байтов.

## ОБЛАСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

15 [0003] Настоящее изобретение относится к соединениям, включая полипептиды, которые могут быть использованы как модуляторы активности комплемента. Также изобретение относится к способам применения этих модуляторов в качестве терапевтических средств.

## ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

20 [0004] Иммунный ответ у позвоночных состоит из адаптивных и врожденных иммунных компонентов. В то время как адаптивный иммунный ответ селективен в отношении определенных патогенов и является медленным, компоненты врожденного иммунного ответа распознают широкий диапазон патогенов и быстро отвечают на инфекцию. Одним таким компонентом врожденного иммунного ответа является система 25 комплемента.

[0005] Система комплемента включает приблизительно 20 циркулирующих белков, составляющих комплемент, синтезируемых прежде всего печенью. Компоненты этого особого иммунного ответа сначала были названы «комплементом» вследствие наблюдения, что они дополняли гуморальный иммунный ответ в разрушении бактерий. 30 Эти белки остаются в неактивной форме до активации в ответ на инфекцию. Активация происходит посредством пути протеолитического расщепления, инициируемого распознаванием патогенов и приводящего к деструкции патогенов. Три таких пути известны в системе комплемента и упоминаются как классический путь, лектиновый путь и альтернативный путь. Классический путь активируется, когда молекула IgG или 35 IgM связывается с поверхностью патогена. Лектиновый путь инициируется маннан-связывающим белком лектина, распознающим сахаридные остатки бактериальной клеточной оболочки. Альтернативный путь остается активным на низких уровнях в отсутствие каких-либо специфических стимулов. Хотя все три пути отличаются на уровне инициирующих событий, все три пути сводятся к расщеплению компонента 40 комплемента C3. C3 расщепляется на два продукта, названных C3a и C3b. Из них C3b становится ковалентно связанным с поверхностью патогена, в то время как C3a действует как диффузный сигнал, промотирующий воспаление и рекрутирующий циркулирующие иммунные клетки. Связанный с поверхностью C3b формирует комплекс с другими компонентами для инициации каскада реакций среди более поздних 45 компонентов системы комплемента. В силу необходимости присоединения к поверхности, активность комплемента остается локализованной и минимизирует деструкцию клеток, не являющихся мишениями.

[0006] Связанный с патогеном C3b облегчает деструкцию патогена двумя путями. В

одном пути С3b распознается непосредственно фагоцитарными клетками и приводит к поглощению патогена. Во втором пути связанный с патогеном С3b инициирует формирование мембраноатакующего комплекса (MAC). На первой стадии С3b комплексуется с другими компонентами комплемента с формированием комплекса С5-конвертазы. В зависимости от начального пути активации комплемента, компоненты этого комплекса могут различаться. С5-конвертаза, сформированная как результат классического пути комплемента, включает С4b и С2a в дополнение к С3b. Когда комплекс формируется альтернативным путем, С5-конвертаза включает две субъединицы С3b, а также один компонент Вb.

- [0007] Компонент комплемента С5 расщепляется любым комплексом С5-конвертазы на С5a и С5b. С5a, во многом как С3a, диффундирует в кровоток и вызывает воспаление, действуя как хемоаттрактант для воспалительных клеток. С5b остается присоединенным к поверхности клеток, где вызывает формирование MAC через взаимодействия с С6, С7, С8 и С9. MAC является гидрофильной порой, пронизывающей мембрану и 15 промотирующей свободное течение жидкости в клетку и из клетки, таким образом разрушая ее.

[0008] Важным компонентом всей иммунной активности является способностью иммунной системы различать свои и чужие клетки. Патология возникает, когда иммунная система неспособна осуществить это различие. В случае системы комплемента 20 клетки позвоночных экспрессируют белки, защищающие их от эффектов каскада комплемента. Это гарантирует, что мишени системы комплемента ограничены патогенными клетками. Многие связанные с комплементом нарушения и заболевания связаны с патологической деструкцией аутоантигенных клеток каскадом комплемента. В одном примере пациенты, страдающие пароксизмальнойочной гемоглобинурией 25 (PNH), неспособны синтезировать функциональные версии регуляторных белков комплемента CD55 и CD59 на гематопоэтических стволовых клетках. Это приводит к комплементзависимому гемолизу и множеству осложнений вследствие этого. Другие связанные с комплементом нарушения и заболевания включают, но не ограничены ими, аутоиммунные заболевания и нарушения; неврологические заболевания и 30 нарушения; заболевания и нарушения крови; и инфекционные заболевания и нарушения. Экспериментальные данные свидетельствуют, что многие связанные с комплементом нарушения облегчаются посредством ингибирования активности комплемента. Поэтому существует потребность в композициях и способах для того, чтобы селективно блокировать опосредуемое комплементом разрушение клеток для лечения связанных 35 показаний. Настоящее изобретение удовлетворяет эти потребности путем предоставления связанных композиций и способов.

## **СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

[0009] В некоторых вариантах осуществления настоящего раскрытие относится к фармацевтической композиции, включающей R5000 и фармацевтически приемлемый 40 эксципиент, причем фармацевтически приемлемый эксципиент включает хлорид натрия в концентрации от приблизительно 25 mM до приблизительно 100 mM и фосфат натрия в концентрации от приблизительно 10 mM до приблизительно 100 mM. R5000 может присутствовать в концентрации от приблизительно 1 мг/мл до приблизительно 400 мг/мл. Фармацевтическая композиция может иметь pH от приблизительно 6,5 до 45 приблизительно 7,5. R5000 может связываться с С5 с равновесной константой диссоциации (KD) от приблизительно 0,1 нМ до приблизительно 1 нМ. R5000 может блокировать продукцию С5a после активации альтернативного пути активации комплемента. R5000 может блокировать формирование мембраноатакующего комплекса

(MAC) после активации классического пути, альтернативного пути или лектинового пути активации комплемента.

[0010] В некоторых вариантах осуществления настоящее раскрытие относится к способу ингибиования гемолиза у пациента, включающему введение фармацевтической композиции, включающей R5000 и фармацевтически приемлемый эксцизиент, причем фармацевтически приемлемый эксцизиент включает хлорид натрия в концентрации от приблизительно 25 mM до приблизительно 100 mM и фосфат натрия в концентрации от приблизительно 10 mM до приблизительно 100 mM. Фармацевтическая композиция может быть введена в дозе, достаточной для достижения плазменных уровней R5000 от приблизительно 0,1 мкг/мл до приблизительно 20 мкг/мл. Гемолиз может ингибиоваться от приблизительно 25% до 100% после введения. Фармацевтическая композиция может вводиться ежедневно в течение по меньшей мере двух дней. Фармацевтическая композиция может вводиться ежедневно в течение 7 дней. Фармацевтическая композиция может вводиться ежедневно в течение по меньшей мере 100 дней. Согласно некоторым способам, никакие неблагоприятные сердечно-сосудистые, респираторные эффекты и/или эффекты на уровне центральной нервной системы (ЦНС) не наблюдаются в течение по меньшей мере 1 месяца, следующего за введением. Согласно некоторым способам, никакие изменения в частоте сердечных сокращений и/или артериальном кровяном давлении не наблюдаются в течение по меньшей мере 1 месяца, следующего за введением. Согласно некоторым способам, никакие изменения частоты дыхания, дыхательного объема и/или минутного объема не наблюдаются в течение по меньшей мере 1 месяца, следующего за введением.

[0011] В некоторых вариантах осуществления настоящее раскрытие относится к способу ингибиования гемолиза у пациента, включающему введение фармацевтической композиции, включающей R5000 и фармацевтически приемлемый эксцизиент, причем фармацевтически приемлемый эксцизиент включает хлорид натрия в концентрации от приблизительно 25 mM до приблизительно 100 mM и фосфат натрия в концентрации от приблизительно 10 mM до приблизительно 100 mM, причем фармацевтическая композиция может быть введена подкожно (SC) или внутривенно (IV). Период полужизни ( $t_{1/2}$ ) уровней R5000 в плазме пациента может составлять по меньшей мере 4 часа.  $t_{1/2}$  уровней R5000 в плазме пациента может составлять от приблизительно 1 дня до приблизительно 10 дней. Объем распределения в равновесном состоянии R5000 в плазме пациента может составлять от приблизительно 10 мл/кг до приблизительно 200 мл/кг. Объем распределения в равновесном состоянии R5000 в плазме пациента может быть равен по меньшей мере 50% общего объема крови. Скорость общего клиренса R5000 в плазме пациента может составлять от приблизительно 0,04 мл/ч/кг до приблизительно 4 мл/ч/кг.  $T_{max}$  R5000 в плазме пациента может составлять от приблизительно 1 часа до приблизительно 48 часов. Присутствие измеримых количеств R5000 может быть по существу ограничено плазменным компартментом.

Фармацевтическая композиция может быть введена в дозе, достаточной для доставки от приблизительно 0,01 мг до приблизительно 2 мг R5000 на кг массы тела пациента. От приблизительно 50% до приблизительно 99% активации C5 у пациента может ингибиоваться. Фармацевтическая композиция может быть введена в дозе, достаточной для доставки от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 0,4 мг R5000 на кг массы тела пациента. Фармацевтическая композиция может быть введена подкожно или внутривенно. Фармацевтическая композиция может быть введена один или несколько раз в день. Фармацевтическая композиция может вводиться в течение 7 дней. Процент

ингибиования гемолиза может составлять по меньшей мере от 90% до приблизительно 95% или больше через 3 часа после первого введения. Процент ингибиования гемолиза может составлять по меньшей мере от 90% до приблизительно 95%, или больше, при измерении через по меньшей мере 7 дней после введения. Процент ингибиирования

5 гемолиза может составлять по меньшей мере от 90% до приблизительно 95% или больше в течение по меньшей мере 4 дней после введения. Максимальное ингибиование гемолиза и/или максимальное ингибиование активности комплемента могут быть достигнуты от приблизительно 2 часов после введения до приблизительно 4 часов после введения.

10 [0012] В некоторых вариантах осуществления настоящее раскрытие относится к способу ингибиования гемолиза у пациента, включающему введение фармацевтической композиции, включающей R5000 и фармацевтически приемлемый эксцизион, причем фармацевтически приемлемый эксцизион включает хлорид натрия в концентрации от приблизительно 25 mM до приблизительно 100 mM и фосфат натрия в концентрации

15 от приблизительно 10 mM до приблизительно 100 mM, причем R5000 вводят в дозе 0,2 mg/kg. Гемолиз может составлять ≤ 3% через 24 часа после последнего введения. Активность комплемента может быть снижена до от приблизительно 1 процента до приблизительно 10 процентов во время периода 7 дней. Активность комплемента может составлять ≤ 5% через 24 часа после последнего введения. Фармацевтическая композиция

20 может вводиться ежедневно подкожной или внутривенной инъекцией в дозе, достаточной для доставки от приблизительно 0,1 mg/день до приблизительно 60 mg/день R5000 на кг массы тела пациента. Максимальная концентрация, достигнутая в сыворотке (Cmax), может составлять от приблизительно 0,1 мкг/ml до приблизительно 1000 мкг/ml. Область под кривой (AUC) может составлять от приблизительно 200 мкг\*ч/ml до приблизительно

25 10 000 мкг\*ч/ml.

[0013] В некоторых вариантах осуществления настоящее раскрытие относится к способу лечения пароксизмальной ночной гемоглобинурии (PNH) у пациента, включающему подкожное или внутривенное введение фармацевтической композиции, включающей R5000 и фармацевтически приемлемый эксцизион, причем

30 фармацевтически приемлемый эксцизион включает хлорид натрия в концентрации от приблизительно 25 mM до приблизительно 100 mM и фосфат натрия в концентрации от приблизительно 10 mM до приблизительно 100 mM. Пациент может ранее подвергаться терапии на основе антител. PNH у пациента может быть резистентным или устойчивым к лечению терапевтическим средством на основе антител.

35 Терапевтическим средством на основе антител может быть экулизумаб.

[0014] В некоторых вариантах осуществления настоящее раскрытие относится к набору, включающему фармацевтическую композицию, включающую R5000 и фармацевтически приемлемый эксцизион, причем фармацевтически приемлемый эксцизион включает хлорид натрия в концентрации от приблизительно 25 mM до

40 приблизительно 100 mM и фосфат натрия в концентрации от приблизительно 10 mM до приблизительно 100 mM.

[0015] В некоторых вариантах осуществления настоящее раскрытие относится к автоинжекторному устройству, включающему фармацевтически приемлемый эксцизион, причем фармацевтически приемлемый эксцизион включает хлорид натрия в

45 концентрации от приблизительно 25 mM до приблизительно 100 mM и фосфат натрия в концентрации от приблизительно 10 mM до приблизительно 100 mM.

## **КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ФИГУР**

[0016] Вышеописанные и другие объекты, признаки и преимущества будут очевидны

из следующего описания частных вариантов осуществления изобретения, а также сопровождающих фигур, иллюстрирующих принципы различных вариантов осуществления изобретения.

[0017] Фиг. 1 является диаграммой рассеяния, показывающей ингибицию R5000

5 продукции C5a.

[0018] Фиг. 2 является диаграммой рассеяния, показывающей ингибицию R5000 формирования мембраноатакующего комплекса.

[0019] Фиг. 3 является диаграммой рассеяния, показывающей активность ингибитора R5000 на модели обезьяны *Cupomolgus*.

10 [0020] Фиг. 4А является диаграммой рассеяния, показывающей фармакокинетическую и фармакодинамическую корреляцию R5000 у самцов обезьян *Cupomolgus* после многократных подкожных введений в количестве 0,21 мг/кг.

[0021] Фиг. 4В является диаграммой рассеяния, показывающей фармакокинетическую и фармакодинамическую корреляцию R5000 у самцов обезьян *Cupomolgus* после

15 многократных подкожных введений в количестве 4,2 мг/кг.

[0022] Фиг. 5А является графиком, показывающим уровни R5000 в течение времени после подкожного введения у крысы и обезьяны.

20 [0023] Фиг. 5В является графиком, показывающим плазменные концентрации в течение времени после подкожных многократных введений в количестве 0,21 и 4,2 мг/кг у обезьян.

[0024] Фиг. 6 является графиком, показывающим предсказанные плазменные концентрации R5000 у человека при ежедневном введении R5000.

[0025] Фиг. 7 является линейным графиком, показывающим концентрации R5000 у обезьяны *Cupomolgus* после первой дозы в исследовании токсикологии повторной дозы.

25 [0026] Фиг. 8 является линейным графиком, показывающим концентрации R5000 у обезьяны *Cupomolgus* после последней дозы в исследовании токсикологии повторной дозы.

[0027] Фиг. 9А является графиком, показывающим процент изменения гемолиза относительно концентрации R5000 в мультидозовом исследовании на человеке.

30 [0028] Фиг. 9В является графиком, показывающим плазменные концентрации R5000 в течение времени в мультидозовом исследовании на человеке.

[0029] Фиг. 10А является графиком, показывающим изменения в активности комплемента в течение времени с лечением R5000 в мультидозовом исследовании на человеке.

35 [0030] Фиг. 10В является графиком, показывающим изменения в активности комплемента за длительный период с лечением R5000 в мультидозовом исследовании на человеке.

[0031] Фиг. 11А является графиком, показывающим дозозависимые максимальные плазменные уровни концентрации R5000 в клиническом исследовании с единственной 40 возрастающей дозой на человеке. Фиг. 11В является графиком, показывающим плазменные концентрации в течение времени после единственного введения дозы R5000.

[0032] Фиг. 12А является графиком, показывающим процент гемолиза в течение времени после введения единственной дозы R5000 продолжительностью 4 дня у человека.

45 [0033] Фиг. 12В является графиком, показывающим процент CH50 в течение времени после введения единственной дозы R5000 у человека.

[0034] Фиг. 12С является графиком, показывающим процент гемолиза с различными дозами в течение 28 дней у человека.

[0035] Фиг. 13 является графиком, показывающим процент активности комплемента

в течение времени после введения единственной дозы R5000 у человека.

## **ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ**

### **I. Соединения и композиции**

[0036] Настоящее изобретение относится к соединениям и композициям, которые

- 5 модулируют активность комплемента. Такие соединения и композиции по изобретению могут включать ингибиторы, которые блокируют активацию комплемента. В рамках изобретения, "активность комплемента" включает активацию каскада комплемента, формирование продуктов расщепления компонента комплемента, такого как С3 или С5, сборку даунстрим-комплексов после события расщепления, или любой процесс или
- 10 событие, сопровождающее, или являющееся его следствием, расщепление компонента комплемента, например, С3 или С5. Ингибиторы комплемента могут включать ингибиторы С5, блокирующие активацию комплемента на уровне компонента комплемента С5. Ингибиторы С5 могут связываться с С5 и предотвращать его расщепление конвертазой С5 до продуктов расщепления С5a и С5b. В рамках
- 15 изобретения, "компонент комплемента С5" или «С5» определяются как комплекс, расщепляемый конвертазой С5 на по меньшей мере продукты расщепления С5a и С5b. "Ингибиторы С5", согласно изобретению, включают любое соединение или композицию, ингибирующую процессинг или расщепление предварительно расщепленного комплекса компонента комплемента С5 или продуктов расщепления компонента комплемента
- 20 С5.

[0037] Понято, что ингибирование расщепления С5 предотвращает сборку и активность цитолитического мембраноатакующего комплекса (MAC) на гликозилфосфатидилинозитол (GPI)-присоединенных малобелковых эритроцитах. Также в некоторых случаях ингибиторы С5 по изобретению могут также связываться

- 25 с С5b, предотвращая связывание с С6 и последующую сборку С5b-9 MAC.

#### *Соединения на основе пептидов*

[0038] В некоторых вариантах осуществления ингибиторы С5 по изобретению являются полипептидами. Согласно настоящему изобретению, любую молекулу на основе аминокислоты (природную или неприродную) можно назвать «полипептидом»,

- 30 и этот термин охватывает «пептиды», «пептидомиметики» и «белки». «Пептиды», как традиционно считается, имеют в размере от приблизительно 4 до приблизительно 50 аминокислот. Полипептиды, имеющие больше, чем приблизительно 50 аминокислот, обычно называют «белками».

[0039] Полипептиды-ингибиторы С5 могут быть линейными или циклическими.

- 35 Циклические полипептиды включают любые полипептиды, имеющие как часть структуры один или более циклических признаков, таких как петля и/или внутренняя связь. В некоторых вариантах осуществления циклические полипептиды формируются, когда молекула действует как соединяющая группа для соединения двух или более областей полипептида. В рамках изобретения, термин "соединяющая группа" относится
- 40 к одному или более компонентам мостика, сформированного между двумя смежными или несмежными аминокислотами, неприродными аминокислотами или не-аминокислотами в полипептиде. Соединяющая группа может иметь любой размер или состав. В некоторых вариантах осуществления, соединяющая группа может включать одну или более химических связей между двумя смежными или несмежными
- 45 аминокислотами, неприродными аминокислотами, неаминокислотными остатками или их комбинациями. В некоторых вариантах осуществления такие химические связи могут быть между одной или более функциональными группами на смежных или несмежных аминокислотах, неприродных аминокислотах, неаминокислотных остатках или их

комбинациях. Соединяющая группа может включать одно или более из числа амидной связи (лактам), дисульфидной связи, тиоэфирной связи, ароматического кольца, триазольного кольца и углеводородной цепи. В некоторых вариантах осуществления соединяющие группы включают амидную связь между функциональной аминогруппой

5 и функциональной карбоксилатной группой, каждая из которых присутствует в аминокислоте, неприродной аминокислоте или неаминокислотном остатке боковой цепи. В некоторых вариантах осуществления функциональные группы амина или карбоксилата являются частью неаминокислотного остатка или остатка неприродной аминокислоты.

10 [0040] Полипептиды-ингибиторы С5 могут быть циклизованы через карбокси-конец, амино-конец или через любую другую удобную точку присоединения, такую как, например, сера цистеина (например, посредством формирования дисульфидных связей между двумя остатками цистеина в последовательности) или любая боковая цепь остатка аминокислоты. Другие связи, формирующие циклические петли, могут включать, но 15 не ограничены ими, малеимидные связи, амидные связи, сложноэфирные связи, простые эфирные связи, простые тиоэфирные связи, гидразиновые связи или ацетамидные связи.

15 [0041] В некоторых вариантах осуществления циклические полипептиды-ингибиторы С5 по изобретению формируют с использованием группы лактама. Такие циклические полипептиды могут быть сформированы, например, синтезом на твердой подложке из 20 смолы Ванга с использованием стандартной химии Fmoc. В некоторых случаях Fmoc-ASP(allyl)-OH и Fmoc-LYS(allo)-OH включают в полипептиды в качестве мономеров-предшественников для формирования лактамного мостика.

20 [0042] Полипептиды-ингибиторы С5 по изобретению могут быть пептидомиметиками. «Пептидомиметик» или "миметик полипептида" является полипептидом, в котором 25 молекула содержит структурные элементы, не встречающиеся в природных полипептидах (т.е., полипептидах, состоящих только из 20 протеиногенных аминокислот). В некоторых вариантах осуществления пептидомиметики способны повторять или имитировать биологическое действие натурального пептида. Пептидомиметик может отличаться во многих отношениях от природных полипептидов, 30 например, через изменения в структуре основной цепи или посредством наличия не встречающихся в природе аминокислот. В некоторых случаях пептидомиметики могут включать аминокислоты с боковыми цепями, не числящимися среди известных 20 протеиногенных аминокислот; соединяющие группы на неполипептидной основе, используемые для циклизации между концами или внутренними частями молекулы; 35 замещения водорода на амидной связи метильными группами (N-метилирование) или другими алкильными группами; замена пептидной связи радикалом или соединением, резистентным к химическим или ферментативным обработкам; модификации N- и C- конца; и/или конъюгацию с непептидным продолжением молекулы (таким как полиэтиленгликоль, липиды, углеводы, нуклеозиды, нуклеотиды, нуклеозидные 40 основания, различные малые молекулы или фосфатные или сульфатные группы).

45 [0043] В рамках изобретения, термин «аминокислота» включает остатки природных аминокислот, а также неприродных аминокислот. 20 природных протеиногенных аминокислот идентифицированы и обозначены здесь либо однобуквенными, либо трехбуквенными обозначениями следующим образом: аспарагиновая кислота (Asp:D), изолейцин (Ile:I), треонин (Thr:T), лейцин (Leu:L), серин (Ser:S), тирозин (Tyr:Y), глутаминовая кислота (Glu:E), фенилаланин (Phe:F), пролин (Pro:P), гистидин (His:H), глицин (Gly:G), лизин (Lys:K), аланин (Ala:A), аргинин (Arg:R), цистеин (Cys:C), триптофан (Trp:W), валин (Val:V), глутамин (Gln:Q) метионин (Met:M), аспарагин (Asn:N).

Природные аминокислоты существуют в их левовращающих (L) стереоизомерных формах. Аминокислотами, упомянутыми здесь, являются L-стереоизомеры, если не указано иное. Термин «аминокислота» также включает аминокислоты, имеющие стандартную защитную группу аминогруппы (например, ацетил или

- 5 бензилоксикарбонил), а также природные и неприродные аминокислоты, защищенные на карбокси-конце (например, как (C1-C6)алкиловый, фениловый или сложный бензиловый эфир или амид; или как альфа-метилбензил амид). Другие подходящие защитные группы для амино- и карбокси-групп известны специалисту в данной области техники (См., например, Greene, T. W.; Wutz, P. G. M., Protecting Groups In Organic Synthesis;
- 10 second edition, 1991, New York, John Wiley & sons, Inc., и документы, цитируемые там, содержание каждого из которых полностью включено в настоящее описание посредством ссылок). Полипептиды и/или композиции полипептидов согласно настоящему изобретению могут также включать модифицированные аминокислоты.

[0044] «Неприродные» аминокислоты имеют боковые цепи или другие признаки, не присутствующие в 20 упомянутых выше природных аминокислотах, и включают, но не ограничены ими: N-метильные аминокислоты, N-алкильные аминокислоты, альфа, альфа замещенные аминокислоты, бета-аминокислоты, альфа-гидроксиаминокислоты, D-аминокислоты и другие неприродные аминокислоты, известные в данной области техники (См., например, Josephson et al., (2005) J. Am. Chem. Soc. 127: 11727-11735; Forster, A.C. et al. (2003) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 100: 6353-6357; Subtelny et al., (2008) J. Am. Chem. Soc. 130: 6131-6136; Hartman, M.C.T. et al. (2007) PLoS ONE 2:e972; and Hartman et al., (2006) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 103:4356-4361). Другие неприродные аминокислоты, пригодные для оптимизации полипептидов и/или композиций полипептидов согласно настоящему изобретению, включают, но не ограничены ими, 1,2,3,4-

- 25 тетрагидроизохинолин-1-карбоновую кислоту, 1-амино-2,3-гидро-1Н-инден-1-карбоновую кислоту, гомолизин, гомоаргинин, гомосерин, 2-аминоадипиновую кислоту, 3-аминоадипиновую кислоту, бета-аланин, аминопропионовую кислоту, 2-аминомасляную кислоту, 4-аминомасляную кислоту, 5-аминопентановую кислоту, 5-аминогексановую кислоту, 6-аминокапроновую кислоту, 2-аминогептановую кислоту,
- 30 2-аминоизомасляную кислоту, 3-аминоизомасляную кислоту, 2-аминопимелиновую кислоту, десмозин, 2,3-диаминопропионовую кислоту, N-этилглицин, N-этиласпарагин, гомопролин, гидроксилизин, алло-гидроксилизин, 3-гидроксипролин, 4-гидроксипролин, изодесмозин, алло-изолейцин, N-метилпентилглицин, нафтилаланин, орнитин, пентилглицин, тиопролин, норвалин, трет-бутилглицин, фенилглицин, азатриптофан,
- 35 5-азатриптофан, 7-азатриптофан, 4-фторфенилаланин, пеницилламин, сарказин, гомоцистеин, 1-аминоциклогексанкарбоновую кислоту, 1-аминоциклогексанкарбоновую кислоту, 1-аминоциклогексанкарбоновую кислоту, 1-аминоциклогексанкарбоновую кислоту, 4-аминотетрагидро-2Н-пиран-4-карбоновую кислоту, (S)-2-амино-3-(1Н-тетразол-5-ил)пропановую кислоту, циклопентилглицин, циклогексилглицин,
- 40 циклопропилглицин,  $\eta$ - $\omega$ -метил-аргинин, 4-хлорфенилаланин, 3-хлортирозин, 3-фтортирозин, 5-фтортриптофан, 5-хлортриптофан, цитруллин, 4-хлор-гомофенилаланин, гомофенилаланин, 4-аминометил-фенилаланин, 3-аминометил-фенилаланин, октилглицин, норлейцин, транексамовую кислоту, 2-амино-валериановую кислоту, 2-амино-капроновую кислоту, 2-амино-энантовую кислоту, 2-амино-октановую кислоту,
- 45 2-амино-нонановую кислоту, 2-амино-декановую кислоту, 2-амино-ундекановую кислоту, 2-амино-лауриновую кислоту, аминовалериановую кислоту, и 2-(2-аминоэтокси)уксусную кислоту, пипеколиновую кислоту, 2-карбоксиазетидин, гексафторлейцин, 3-Фторвалин, 2-амино-4,4-дифтор-3-метилбутановую кислоту, 3-фтор-изолейцин, 4-

фторизолейцин, 5-фторизолейцин, 4-метил-фенилглицин, 4-этил-фенилглицин, 4-изопропил-фенилглицин, (S)-2-амино-5-азидопентановую кислоту (также упомянутую здесь как «X02»), (S)-2-аминогепт-6-еновую кислоту (также упомянутую здесь как «X30»), (S)-2-аминопент-4-иновую кислоту (также упомянутую здесь как «X31»), (S)-2-аминопент-4-еновую кислоту (также упомянутую здесь как «X12»), (S)-2-амино-5-(3-метилгуанидино)валериановую кислоту, (S)-2-амино-3-(4-(аминометил)фенил)пропановую кислоту, (S)-2-амино-3-(3-(аминометил)фенил)пропановую кислоту, (S)-2-амино-4-(2-аминобензо[d]оксазол-5-ил)бутеновую кислоту, (S)-лейцинол, (S)-валинол, (S)-трет-лейцинол, (R)-3-метилбутан-2-амин, (S)-2-метил-1-фенилпропан-1-амин и (S)-N,2-диметил-1-(пиридин-2-ил)пропан-1-амин, (S)-2-амино-3-(оксазол-2-ил)пропановую кислоту, (S)-2-амино-3-(оксазол-5-ил)пропановую кислоту, (S)-2-амино-3-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)пропановую кислоту, (S)-2-амино-3-(1,2,4-оксадиазол-3-ил)пропановую кислоту, (S)-2-амино-3-(5-фтор-1Н-индазол-3-ил)пропановую кислоту и (S)-2-амино-3-(1Н-индазол-3-ил)пропановую кислоту, (S)-2-амино-3-(оксазол-2-ил)бутеновую кислоту, (S)-2-амино-3-(оксазол-5-ил)бутеновую кислоту, (S)-2-амино-3-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)бутеновую кислоту, (S)-2-амино-3-(1,2,4-оксадиазол-3-ил)бутеновую кислоту, (S)-2-амино-3-(5-фтор-1Н-индазол-3-ил)бутеновую кислоту и (S)-2-амино-3-(1Н-индазол-3-ил)бутеновую кислоту, 2-(2'МеОфенил)-2-аминоуксусную кислоту, тетрагидро-3-изохинолинкарбоновую кислоту и их стереоизомеры (включая, но не ограничиваясь ими, D и L изомеры).

[0045] Дополнительные неприродные аминокислоты, которые могут быть использованы в оптимизации полипептидов или композиций полипептидов по изобретению, включают, но не ограничены ими, фторированные аминокислоты, в которых один или более связанных с углеродом атомов водорода заменены фтором.

25 Число включенных атомов фтора может составлять от 1 до, и включительно, всех атомов водорода. Примеры таких аминокислот включают, но не ограничены ими, 3-фторпролин, 3,3-дифторпролин, 4-фторпролин, 4,4-дифторпролин, 3,4-дифторпролин, 3,3,4,4-тетрафторпролин, 4-фортриптофан, 5-фортриптофан, 6-фортриптофан, 7-фортриптофан и их стереоизомеры.

30 [0046] Другие неприродные аминокислоты, которые могут быть использованы в оптимизации полипептидов по изобретению, включают, но не ограничены ими, такие, которые двузамещены по α-углероду. Они включают аминокислоты, в которых эти два заместителя на α-углероде являются одинаковыми, например, α-аминоизомасляную кислоту и 2-амино-2-этилбутеновую кислоту, а также те, где заместители отличаются, 35 например, α-метилфенилглицин и α-метилпролин. Далее заместители на α-углероде могут вместе образовывать кольцо, например, 1-аминоцикlopентанкарбоновую кислоту, 1-аминоцикlobutanкарбоновую кислоту, 1-аминоциклогексанкарбоновую кислоту, 3-аминотетрагидрофуран-3-карбоновую кислоту, 3-аминотетрагидропиран-3-карбоновую кислоту, 4-аминотетрагидропиран-4-карбоновую кислоту, 3-аминопирролидин-3-карбоновую кислоту, 3-аминопиперидин-3-карбоновую кислоту, 4-аминопиперидин-4-карбоновую кислоту и их стереоизомеры.

40 [0047] Дополнительные неприродные аминокислоты, которые могут быть использованы в оптимизации полипептидов или композиций полипептидов по изобретению, включают, но не ограничены ими, аналоги триптофана, в которых 45 кольцевая индольная система заменена другой 9- или 10-членной бициклической кольцевой системой, включающей 0, 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранные из N, O или S. Каждая кольцевая система может быть насыщенной, частично ненасыщенной или полностью ненасыщенной. Кольцевая система может быть замещена

0, 1, 2, 3 или 4 заместителями на любом пригодном для замещения атоме. Каждый заместитель может быть независимо выбран из H, F, Cl, Br, CN, COOR, CONRR', оксо, OR, NRR'. Каждый R и R' может быть независимо выбран из H, C1-C20 алкила или C1-C20 алкил-O-C1-20 алкила.

- <sup>5</sup> [0048] В некоторых вариантах осуществления аналоги триптофана (также упомянутые здесь как "триптофановые аналоги") могут быть использованы в оптимизации полипептидов или композиций полипептидов по изобретению. Аналоги триптофана могут включать, но не ограничены ими, 5-фтортриптофан [(5-F)W], 5-метил-O-триптофан [(5-MeO)W], 1-метилтриптофан [(1-Me)W] или (1-Me)W], D-триптофан (D-Trp),  
<sup>10</sup> азатриптофан (включая, но не ограничиваясь ими, 4-азатриптофан, 7-азатриптофан и 5-азатриптофан), 5-хлортриптофан, 4-фтортриптофан, 6-фтортриптофан, 7-фтортриптофан и их стереоизомеры. Если не указано иное, термин «азатриптофан» и его сокращение, «azaTrp», в рамках изобретения, относятся к 7-азатриптофанду.

- [0049] Модифицированные остатки аминокислоты, пригодные для оптимизации полипептидов и/или композиций полипептидов согласно настоящему изобретению, включают, но не ограничены ими, такие, которые химически блокированы (обратимо или необратимо); химически модифицированы по их N-концевой аминогруппе или их группам боковой цепи; химически модифицированы по амидному каркасу, например, N-метилированы, D (неприродные аминокислоты) и L (природные аминокислоты)  
<sup>15</sup> стереоизомеры; или остатки, в которых функциональные группы боковой цепи химически модифицированы в другую функциональную группу. В некоторых вариантах осуществления модифицированные аминокислоты включают, без ограничения, метионин сульфоксид; метионин сульфон; аспарагиновой кислоты-(бета-сложный метиловый эфир), модифицированную аминокислоту аспарагиновой кислоты; N-этилглицин,  
<sup>20</sup> модифицированную аминокислоту глицина; аланин карбоксамид; и/или модифицированную аминокислоту аланина. Неприродные аминокислоты могут быть куплены у Sigma-Aldrich (Сент-Луис, Миссури), Bachem (Торранс, Калифорния) или других поставщиков. Неприродные аминокислоты могут дополнительно включать любую из перечисленных в Таблице 2 публикации патента США US 2011/0172126,  
<sup>25</sup> содержание которого полностью включено в настоящее описание путем ссылки.

- [0050] В настоящем изобретении рассматриваются варианты и производные полипептидов, представленных здесь. Они включают полученные заменой, вставкой, делецией и ковалентные варианты и производные. В рамках изобретения, термин «производное» используется синонимично с термином «вариант» и относится к молекуле, модифицированной или измененной любым путем относительно референсной молекулы или стартовой молекулы.  
<sup>30</sup>

- [0051] Полипептиды по изобретению могут включать любой из следующих компонентов, признаков или групп, для которых сокращения, используемые здесь, включают: «Ac» и «NH<sub>2</sub>» указывают ацетильный и амидированный конец,  
<sup>35</sup> соответственно; «NvI» обозначает норвалин; «Phg» обозначает фенилглицин; «Tbg» обозначает трет-бутилглицин; «Chg» обозначает циклогексилглицин; "(N-Me)X" обозначает N-метилированную форму аминокислоты, обозначенной буквой или трехбуквенными кодами аминокислоты вместо переменной «X», как N-метил-X [например, (N-Me)D или (N-Me)Asp обозначают N-метилированную форму аспарагиновой кислоты, или N-метил-аспарагиновую кислоту]; «azaTrp» обозначает азатриптофан; "(4-F)Phe" обозначает 4-фторфенилаланин; "Tyr(OMe)" обозначает O-метил тирозин, «Aib» обозначает аминоизомасляную кислоту; "(homo)F" или "(homo)Phe" обозначает гомофенилаланин; "(2-OMe)Phg" относится к 2-O-метилфенилглицину;

"(5-F)W" относится к 5-фтортриптофану; «D-X» относится к D-стереоизомеру данной аминокислоты «X» [например, (D-Chg) обозначает D-циклогексилглицин]; "(5-MeO)W" относится к 5-метил-O-триптофану; «homoC» относится к гомоцистеину; "(1-Me-W)" или "(1-Me)W" относится к 1-метилтриптофану; «Nle» относится к альфа-аминокапроновой кислоте; «Tiq» относится к остатку тетрагидроизохинолина; "Asp(T)" относится к (S)-2-амино-3-(1Н-тетразол-5-ил)пропановой кислоте; "(3-Cl-Phe)" относится к 3-хлорфенилаланину; "[N-Me-4-F]Phe" или "(N-Me-4-F)Phe" относится к N-метил-4-фторфенилаланину; "(m-Cl-homo)Phe" относится к метахлоргомофенилаланину; "(des-амино)C" относится к 3-тиопропионовой кислоте; "(альфа-метил)D" относится к альфа-метил L-аспарагиновой кислоте; «2Nal» относится к 2-нафтилаланину; "(3-аминометил)Phe" относится к 3-аминометил-L-фенилаланину; «Cle» относится к циклолейцину; «Ac-Пиран» относится к 4-амино-тетрагидро-пиран-4-карбоновой кислоте; «(Lys-C16)» относится к N-ε-пальмитоиллизину; «(Lys-C12)» относится к N-ε-лауриллизину; «(Lys-C10)» относится к N-ε-каприллизину; «(Lys-C8)» относится к N-ε-каприллизину;

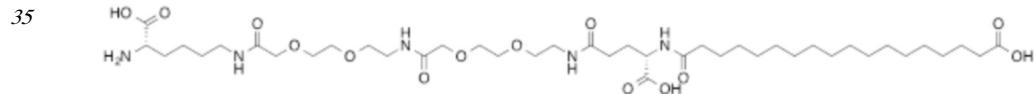
15 "[xXylyl(y,z)]" относится к ксилильной соединяющей группе между двумя тиолсодержащими аминокислотами, где x может быть м, п или о для указания использования мета-, пара- или орто-дибромксилолов (соответственно) для генерации соединяющих мостиковых групп, и числовые идентификаторы, у и z, обозначают положение аминокислоты в полипептиде из аминокислот, участвующих в циклизации;

20 "[цикло(y,z)]" относится к формированию связи между двумя аминокислотными остатками, где числовые идентификаторы, у и z, обозначают положение остатков, участвующих в образовании связи; "[цикло-олефинил(y,z)]" относится к формированию связи между двумя остатками аминокислоты перестановкой олефина, где числовые идентификаторы, у и z, обозначают положение остатков, участвующих в образовании

25 связи; "[цикло-тиоалкил(y,z)]" относится к формированию тиоэфирной связи между двумя аминокислотными остатками, где числовые идентификаторы, у и z, обозначают положение остатков, участвующих в образовании связи; "[цикло-триазолил(y,z)]" относится к формированию триазольного кольца между двумя аминокислотными остатками, где числовые идентификаторы, у и z, обозначают положение остатков,

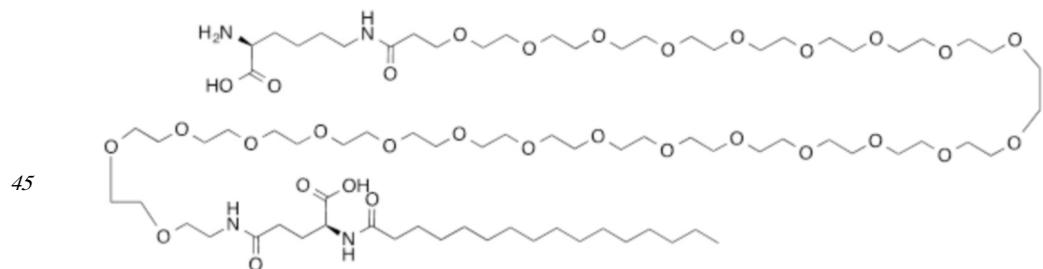
30 участвующих в образовании связи. «B20» относится к N-ε-(PEG2-γ-глутаминовая кислота-N-α-октандекановая дикислота)лизину, [также известному как (1S,28S)-1-амино-7,16,25,30-тетраоксо-9,12,18,21-тетраокса-6,15,24,29-тетраазагексатетраконтан-1,28,46-трикарбоновая кислота].

## B20



[0052] «B28» относится к N-ε-(PEG24-γ-глутаминовая кислота-N-α-гексадеканоил)лизину.

## B28



[0053] «К14» относится к N-ε-1-(4,4-диметил-2,6-диоксоциклогекс-1-илиден)-3-

метилбутил-L-лизину. Все другие символы относятся к стандартному однобуквенному коду аминокислоты.

[0054] Некоторые полипептиды-ингибиторы С5 включают от приблизительно 5 аминокислот до приблизительно 10 аминокислот, от приблизительно 6 аминокислот до приблизительно 12 аминокислот, от приблизительно 7 аминокислот до приблизительно 14 аминокислот, от приблизительно 8 аминокислот до приблизительно 16 аминокислот, от приблизительно 10 аминокислот до приблизительно 18 аминокислот, от приблизительно 12 аминокислот до приблизительно 24 аминокислот или от приблизительно 15 аминокислот до приблизительно 30 аминокислот. В некоторых случаях полипептиды-ингибиторы С5 включают по меньшей мере 30 аминокислот.

[0055] Некоторые ингибиторы С5 по изобретению включают С-концевую липидную группу. Такие липидные группы могут включать жирные ацильные группы (например, насыщенные или ненасыщенные жирные ацильные группы). В некоторых случаях жирная ацильная группа может быть пальмитоильной группой.

[0056] Ингибиторы С5, имеющие жирные ацильные группы, могут включать один или более молекулярных линкеров, соединяющих жирные кислоты с пептидом. Такие молекулярные линкеры могут включать аминокислотные остатки. В некоторых случаях, L- $\gamma$  глутаминовые остатки может использоваться в качестве молекулярных линкеров. В некоторых случаях молекулярные линкеры могут включать один или несколько полиэтиленгликоловых (ПЭГ) линкеров. Линкеры ПЭГ по изобретению могут включать от приблизительно 1 до приблизительно 5, от приблизительно 2 до приблизительно 10, от приблизительно 4 до приблизительно 20, от приблизительно 6 до приблизительно 24, от приблизительно 8 до приблизительно 32 или по меньшей мере 32 единиц ПЭГ.

[0057] Ингибиторы С5 по изобретению могут иметь молекулярные массы от приблизительно 200 г/моль до приблизительно 600 г/моль, от приблизительно 500 г/моль до приблизительно 2000 г/моль, от приблизительно 1000 г/моль до приблизительно 5000 г/моль, от приблизительно 3000 г/моль до приблизительно 4000 г/моль, от приблизительно 2500 г/моль до приблизительно 7500 г/моль, от приблизительно 5000 г/моль до приблизительно 10000 г/моль или по меньшей мере 10000 г/моль.

[0058] В некоторых вариантах осуществления полипептиды-ингибиторы С5 по изобретению включают R5000. Основная последовательность аминокислот R5000 (номер ID SEQ: 1) включает 15 аминокислот (все L-аминокислоты), включая 4 неприродные аминокислоты (N-метил-аспарagine кислоту, трет-бутилглицин, 7-азатриптан и циклогексилглицин); лактамовый мостим между K1 и D6 полипептидной последовательности; и С-концевой остаток лизина модифицированной боковой цепью, формирующий остаток N- $\epsilon$ -(PEG24- $\gamma$ -глутаминовая кислота-N- $\alpha$ -гексадеканоил)лизина (также упомянутый здесь как «B28»). Модификация боковой цепи С-концевого лизина включает полиэтиленгликоловый (ПЭГ) спейсер (PEG24), причем PEG24 присоединен к L- $\gamma$  глутаминовому остатку, дериватизированному пальмитоильной группой.

[0059] В некоторых вариантах осуществления настояще изобретение включает варианты R5000. В некоторых вариантах R5000 группа боковой цепи С-концевого лизина может быть изменена. В некоторых случаях спейсер PEG24 (имеющий 24 субъединицы ПЭГ) группы боковой цепи С-концевого лизина может включать меньше субъединиц ПЭГ или дополнительные субъединицы ПЭГ. В других случаях пальмитоильная группа боковой цепи С-концевого лизина может быть замещена другой насыщенной жирной кислотой или ненасыщенной жирной кислотой. В других случаях линкер L- $\gamma$  глутаминовой кислоты группы боковой цепи С-концевого лизина (между ПЭГ и ацильными группами) может быть замещен альтернативным аминокислотным

или неаминокислотным линкером.

[0060] В некоторых вариантах осуществления варианты R5000 могут включать модификации центральной полипептидной последовательности в R5000, которые могут использоваться в комбинации с одной или более циклических или групп боковой цепи 5 С-концевого лизина R5000. Такие варианты могут иметь по меньшей мере 50%, по меньшей мере 55%, по меньшей мере 65%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% идентичности последовательности центральной полипептидной последовательности SEQ ID NO: 1. В некоторых случаях варианты R5000 могут быть циклизованы путем формирования 10 лактамовых мостиков между аминокислотами, отличными от используемых в R5000.

[0061] Ингибиторы C5 по изобретению могут быть разработаны или изменены для достижения определенных связывающих характеристик. Связывание ингибитора может быть оценено путем определения скоростей ассоциации и/или диссоциации с определенной мишенью. В некоторых случаях соединения демонстрируют сильную и 15 быструю ассоциацию с мишенью в комбинации с медленной скоростью диссоциации. В некоторых вариантах осуществления ингибиторы C5 по изобретению демонстрируют сильную и быструю ассоциацию с C5. Такие ингибиторы могут также демонстрировать медленные скорости диссоциации с C5.

[0062] Ингибиторы C5 по изобретению, связывающиеся с белком комплемента C5, 20 могут связываться с белком комплемента C5 с равновесной константой диссоциации (KD) от приблизительно 0,001 нМ до приблизительно 0,01 нМ, от приблизительно 0,005 нМ до приблизительно 0,05 нМ, от приблизительно 0,01 нМ до приблизительно 0,1 нМ, от приблизительно 0,05 нМ до приблизительно 0,5 нМ, от приблизительно 0,1 нМ до приблизительно 1,0 нМ, от приблизительно 0,5 нМ до приблизительно 5,0 нМ, от 25 приблизительно 2 нМ до приблизительно 10 нМ, от приблизительно 8 нМ до приблизительно 20 нМ, от приблизительно 15 нМ до приблизительно 45 нМ, от приблизительно 30 нМ до приблизительно 60 нМ, от приблизительно 40 нМ до приблизительно 80 нМ, от приблизительно 50 нМ до приблизительно 100 нМ, от приблизительно 75 нМ до приблизительно 150 нМ, от приблизительно 100 нМ до 30 приблизительно 500 нМ, от приблизительно 200 нМ до приблизительно 800 нМ, от приблизительно 400 нМ до приблизительно 1000 нМ или по меньшей мере 1000 нМ.

[0063] В некоторых вариантах осуществления ингибиторы C5 по изобретению блокируют формирование или генерацию C5a из C5. В некоторых случаях, формирование или генерация C5a блокируется после активации альтернативного пути активации 35 комплемента. В некоторых случаях ингибиторы C5 по изобретению блокируют формирование мембраноатакующего комплекса (MAC). Такое ингибирование формирования MAC может быть следствием связывания ингибитора C5 с субъединицами C5b. Ингибитор C5, связывающийся с субъединицами C5b, может предотвратить связывание C6, что приводит к блокировке формирования MAC. В некоторых вариантах 40 осуществления это ингибирование формирования MAC происходит после активации классического, альтернативного или лектинового пути.

[0064] Ингибиторы C5 по изобретению могут быть синтезированы с помощью химических способов. В некоторых случаях такой синтез устраниет риски, связанные с получением биологических продуктов на линиях клеток млекопитающих. В некоторых 45 случаях химический синтез может быть более простым и более экономически эффективным, чем биологические способы получения.

#### *Изотопные вариации*

[0065] Полипептиды согласно настоящему изобретению могут включать один или

несколько атомов, которые являются изотопами. В рамках изобретения, термин «изотоп» относится к химическому элементу, имеющему один или несколько дополнительных нейтронов. В одном варианте осуществления полипептиды согласно настоящему изобретению могут быть дейтеризованы. В рамках изобретения, термин

- 5 «дейтеризованный» относится к веществу, имеющему один или более атомов водорода, замененных изотопами дейтерия. Изотопы дейтерия являются изотопами водорода. Ядро водорода содержит один протон, в то время как ядра дейтерия содержат и протон, и нейtron. Соединения и фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению могут быть дейтеризованы для изменения физического свойства, такого  
10 как стабильность, или для того, чтобы обеспечить их использование в диагностических и экспериментальных применениях.

[0066]

## II. Способы применения

- 15 [0067] Изобретение относится к способам модуляции активности комплемента с использованием соединений и/или композиций по изобретению.

### *Терапевтические показания*

- [0068] Важным компонентом всей иммунной активности (врожденной и адаптивной) является способность иммунной системы различать собственные и чужеродные клетки. Патология возникает, когда иммунная система неспособна сделать это различие. В 20 случае системы комплемента клетки позвоночных экспрессируют ингибирующие белки, защищающие их от эффектов каскада комплемента, и это гарантирует, что система комплемента направлена против микробных патогенов. Многие связанные с комплементом нарушения и заболевания связаны с патологической деструкцией собственных клеток каскадом комплемента.

- 25 [0069] Способы по изобретению включают способы лечения связанных с комплементом нарушений соединениями и композициями по изобретению. "Связанное с комплементом нарушение", в рамках изобретения, может включать любое состояние, связанное с дисфункцией системы комплемента, например, расщеплением или процессингом компонента комплемента, такого как C5.

- 30 [0070] В некоторых вариантах осуществления способы по изобретению включают способы ингибирования активности комплемента у пациента. В некоторых случаях процент активности комплемента, ингибируемой у пациента, может составлять по меньшей мере 10%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или по меньшей мере 99,9%. В некоторых случаях этот уровень ингибирования и/или максимального ингибирования активности комплемента может быть достигнут от приблизительно 1 часа после введения до приблизительно 3 часов 35 после введения, от приблизительно 2 часов после введения до приблизительно 4 часов после введения, от приблизительно 3 часов после введения до приблизительно 10 часов после введения, от приблизительно 5 часов после введения до приблизительно 20 часов после введения, или от приблизительно 12 часов после введения до приблизительно 24 часов после введения. Ингибирование активности комплемента может продолжаться 40 после введения, от приблизительно 2 часов после введения до приблизительно 4 часов после введения, от приблизительно 3 часов после введения до приблизительно 10 часов после введения, от приблизительно 5 часов после введения до приблизительно 20 часов после введения, или от приблизительно 12 часов после введения до приблизительно 24 часов после введения. Ингибирование активности комплемента может продолжаться 45 в течение периода по меньшей мере 1 дня, по меньшей мере 2 дней, по меньшей мере 3 дней, по меньшей мере 4 дней, по меньшей мере 5 дней, по меньшей мере 6 дней, по меньшей мере 7 дней, по меньшей мере 2 недель, по меньшей мере 3 недель или по меньшей мере 4 недель. В некоторых случаях этот уровень ингибирования может быть

достигнут ежедневным введением. Такое ежедневное введение может включать введение в течение по меньшей мере 2 дней, в течение по меньшей мере 3 дней, в течение по меньшей мере 4 дней, в течение по меньшей мере 5 дней, в течение по меньшей мере 6 дней, в течение по меньшей мере 7 дней, в течение по меньшей мере 2 недель, в течение по меньшей мере 3 недель, в течение по меньшей мере 4 недель, в течение по меньшей мере 2 месяцев, в течение по меньшей мере 4 месяцев, в течение по меньшей мере 6 месяцев, в течение по меньшей мере 1 года или в течение по меньшей мере 5 лет. В некоторых случаях соединения или композиции согласно настоящему раскрытию могут вводиться пациентам в течение всей жизни таких пациентов.

[0071] В некоторых вариантах осуществления способы по изобретению включают способы ингибиования активности С5 у пациента. "С5-зависимая активность комплемента" или "активность С5" в рамках изобретения относятся к активации каскада комплемента через расщепление С5, сборку даунстрим-продуктов расщепления С5 или любой другой процесс или событие, сопровождающее расщепление С5 или следующее за расщеплением С5. В некоторых случаях процент активности С5, ингибируемой у пациента, может составлять по меньшей мере 10%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или по меньшей мере 99,9%.

[0072] В некоторых вариантах осуществления способы по изобретению могут включать способы ингибиования гемолиза путем введения одного или более соединений или композиций по изобретению лицу или пациенту. Согласно некоторым таким способам, гемолиз может быть уменьшен на от приблизительно 25% до приблизительно 99%. В других вариантах осуществления гемолиз уменьшают на от приблизительно 10% до приблизительно 40%, от приблизительно 25% до приблизительно 75%, от приблизительно 30% до приблизительно 60%, от приблизительно 50% до приблизительно 90%, от приблизительно 75% до приблизительно 95%, от приблизительно 90% до приблизительно 99% или от приблизительно 97% до приблизительно 99,5%. В некоторых случаях гемолиз уменьшают по меньшей мере на 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или 95%.

[0073] Согласно некоторым способам, процент ингибиования гемолиза составляет от приблизительно  $\geq 90\%$  до приблизительно  $\geq 99\%$  (например,  $\geq 91\%$ ,  $\geq 92\%$ ,  $\geq 93\%$ ,  $\geq 94\%$ ,  $\geq 95\%$ ,  $\geq 96\%$ ,  $\geq 97\%$ ,  $\geq 98\%$ ). В некоторых случаях этот уровень ингибиования и/или максимального ингибиования гемолиза может быть достигнут от приблизительно 1 часа после введения до приблизительно 3 часов после введения, от приблизительно 2 часов после введения до приблизительно 4 часов после введения, от приблизительно 3 часов после введения до приблизительно 10 часов после введения, от приблизительно 5 часов после введения до приблизительно 20 часов после введения или от приблизительно 12 часов после введения до приблизительно 24 часов после введения. Ингибиование уровней активности гемолиза может продолжаться в течение периода по меньшей мере 1 дня, по меньшей мере 2 дней, по меньшей мере 3 дней, по меньшей мере 4 дней, по меньшей мере 5 дней, по меньшей мере 6 дней, по меньшей мере 7 дней, по меньшей мере 2 недель, по меньшей мере 3 недель или по меньшей мере 4 недель. В некоторых случаях этот уровень ингибиования может быть достигнут ежедневным введением. Такое ежедневное введение может включать введение в течение по меньшей мере 2 дней, в течение по меньшей мере 3 дней, в течение по меньшей мере 4 дней, в течение по меньшей мере 5 дней, в течение по меньшей мере 6 дней, в течение по меньшей мере 7 дней, в течение по меньшей мере 2 недель, в течение по меньшей мере 3 недель,

в течение по меньшей мере 4 недель, в течение по меньшей мере 2 месяцев, в течение по меньшей мере 4 месяцев, в течение по меньшей мере 6 месяцев, в течение по меньшей мере 1 года или в течение по меньшей мере 5 лет. В некоторых случаях соединения или композиции согласно настоящему раскрытию могут вводиться пациентам в течение

5 всей жизни таких пациентов.

[0074] Ингибиторы C5 по изобретению могут использоваться для лечения одного или более показаний, причем в результате лечения ингибитором C5 происходит немного или не наблюдается никаких неблагоприятных эффектов. В некоторых случаях не наблюдаются неблагоприятные сердечно-сосудистые, респираторные эффекты, и/или

10 эффекты на уровне центральной нервной системы (ЦНС). В некоторых случаях не происходят никакие изменения в частоте сердечных сокращений и/или артериальном кровяном давлении. В некоторых случаях не происходят никакие изменения частоты дыхания, дыхательного объема и/или минутного объема.

[0075] «Понижение» или «уменьшение» в контексте маркера заболевания или симптома

15 означает значительное уменьшение на таком уровне, часто статистически значимое. Уменьшение может составлять, например, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40% или больше, и предпочтительно до уровня, принятого как находящийся в диапазоне нормальных значений для человека без такого

нарушения.

20 [0076] «Увеличение» или «повышение» в контексте маркера заболевания или симптома означает значительное повышение такого уровня, часто статистически значимое. Увеличение может составлять, например, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40% или больше, и предпочтительно до уровня, принятого как находящийся в диапазоне нормальных значений для человека без такого

25 нарушения.

[0077] Лечебный или профилактический эффект очевидны, когда существует существенное улучшение, часто статистически значимое, в одном или более параметрах болезненного статуса, или при отсутствии ухудшения или появления симптомов, которые в ином случае были бы ожидаемы. Например, благоприятное изменение по меньшей

30 мере на 10% в измеримом параметре заболевания, и предпочтительно по меньшей мере на 20%, 30%, 40%, 50% или более могут быть показательными в отношении эффективного лечения. Эффективность для данного соединения или композиции может также быть оценена с помощью экспериментальной животной модели для данного заболевания, известной в данной области техники. При использовании

35 экспериментальной животной модели эффективность лечения считается показанной, когда наблюдается статистически значимая модуляция в отношении маркера или симптома.

#### *Пароксизмальная ночная гемоглобинурия*

[0078] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к способам

40 лечения пароксизмальной ночной гемоглобинурии (PNH) соединениями или композициями, например, фармацевтическими композициями, по изобретению. PNH является редким связанным с комплементом нарушением, вызванным приобретенной мутацией в биосинтезе гена якоря фосфатидилинозитол гликана, класс A (PIG-A),

45 происходящего из плюрипотентной гематопоэтической стволовой клетки (Pu, J.J. et al., Clin Transl Sci. 2011 Jun;4(3):219-24). PNH характеризуется нарушением костного мозга, гемолитической анемией и тромбозом. Продукт гена PIG-A необходим для продукции гликолипидного якоря, гликозилфосфатидилинозитола (GPI), используемого для зажоревания белков в плазматической мембране. Два комплемент-регулирующих

белка, ответственные за защиту клеток от литической активности терминального каскада комплемента, CD55 (фактор ускорения расщепления) и CD59 (мембранный ингибитор реактивного лизиса), становятся нефункциональными в отсутствие GPI. Это приводит к активации C5 и аккумуляции специфических белков комплемента на 5 поверхности эритроцитов (RBCs), приводящим к опосредуемой комплементом этих клеток.

[0079] Пациент с PNH первоначально демонстрирует гемоглобинурию, боль в животе, гладкомышечные дистонии и усталость, например, PNH-связанные симптомы или 10 нарушения. PNH также характеризуется внутрисосудистым гемолизом (основное клиническое проявление заболевания) и венозным тромбозом. Венозный тромбоз может проявиться в необычных местах, включая, но не ограничиваясь ими, печеночные, брыжеечные, мозговые и кожные вены (Parker, C. et al., 2005. Blood. 106: 3699-709 and Parker, C.J., 2007. Exp Hematol. 35: 523-33). В настоящее время экулизумаб (SOLIRIS®, 15 Alexion Pharmaceuticals, Чешир, Коннектикут), моноклональное антитело-ингибитор C5, представляет собой единственное апробированное средство для лечения PNH.

[0080] Лечение экулизумабом приводит к адекватному контролю внутрисосудистого гемолиза у большинства пациентов с PNH (Schrezenmeier, H. et al., 2014. Haematologica. 99: 922-9). Однако Nishimura и коллеги описали 11 пациентов в Японии (3,2% пациентов с PNH), у которых имелись мутации в гене C5, предотвращающие связывание 20 экулизумаба с C5 и не поддающиеся лечению антителом (Nishimura, J-I. et al., 2014. N Engl J Med. 370: 632-9). Далее, экулизумаб вводят каждые 2 недели в форме IV инфузии под наблюдением медицинского работника, что неудобно и затруднительно для пациентов.

[0081] Долгосрочное IV введение может приводить к серьезным осложнениям, таким 25 как инфекции, местный тромбоз, гематомы и прогрессивно уменьшающийся венозный доступ. Кроме того, экулизумаб является большим белком и связан с риском иммуногенности и аллергии. Наконец, хотя экулизумаб связывается C5 и предотвращает генерацию C5b, любой C5b, сгенерированный в результате неполного ингибиования, может инициировать формирование MAC и вызывать гемолиз.

[0082] Периферическая кровь пациентов с PNH может варьировать в отношении 30 пропорций нормальных и патологических клеток. Заболевание субклассифицировано согласно International PNH Interest Group на основе клинических симптомов, характеристик костного мозга и процента GPI-AP-дефицитных полиморфно-ядерных лейкоцитов (PMNs). Поскольку GPI-AP-дефицитные эритроциты более чувствительны к деструкции 35 у пациентов с PNH, анализ с помощью поточной цитометрии PMNs считается более информативным (Parker, C.J., 2012. Curr Opin Hematol. 19: 141-8). Анализ с помощью поточной цитометрии в классическом PNH показывает 50% GPI-AP-дефицитных PMNs.

[0083] Гемолитическая анемия PNH является независимой от аутоантител (Кумбс-негативной) и является следствием неконтролируемой активации Альтернативного 40 пути (AP) комплемента.

[0084] В некоторых вариантах осуществления, соединения и композиции, например, фармацевтические композиции, согласно настоящему изобретению особенно полезны в лечении PNH. Такие соединения и композиции могут включать ингибиторы C5 (например, R5000). Ингибиторы C5 по изобретению, пригодные для лечения PNH, могут, 45 в некоторых случаях, блокировать расщепление C5 в C5a и C5b. В некоторых случаях ингибиторы C5 по изобретению могут использоваться в качестве альтернативы терапии PNH с использованием экулизумаба. В отличие от экулизумаба, ингибиторы C5 по изобретению могут связываться с C5b, предотвращая связывание с C6 и последующую

сборку C5b-9 МАС.

[0085] В некоторых случаях R5000 и его композиции могут использоваться для лечения PNH у пациентов. Такие пациенты могут включать пациентов, которые имели неблагоприятные эффекты, не отвечали на лечение, демонстрировали уменьшенную 5 реактивность или демонстрировали резистентность к другим лечению (например, экулизумабу). В некоторых вариантах осуществления лечение соединениями и композициями согласно настоящему раскрытию может ингибировать гемолиз эритроцитов PNH дозозависимым образом.

[0086] В некоторых вариантах осуществления R5000 вводят в комбинации с 10 экулизумабом в режиме, который может включать параллельное или последовательное лечение.

[0087] На основе последовательности и структурных данных, R5000 может быть особенно полезен для лечения PNH у ограниченного числа пациентов с мутациями в 15 гене C5, предотвращающими связывание экулизумаба с C5. Примером таких пациентов являются пациенты с единственной гетерозиготной миссенс-мутацией C5, c.2654G->A, 20 которая предсказывает полиморфизм p. Arg885His (в отношении описания этого полиморфизма, см. Nishimura, J. et al., N Engl J Med. 2014. 370(7):632-9, содержание которого полностью включено в настоящее описание посредством ссылок). Как экулизумаб, R5000 блокирует протеолитическое расщепление C5 на C5a и C5b. В отличие от экулизумаба, R5000 может также связываться с C5b и блокировать связывание с C6, предотвращая последующую сборку МАС. Поэтому предпочтительно создается помеха любому C5b, являющемуся результатом неполного ингибирования R5000, связываться с C6 и осуществлять сборку МАС.

[0088] В некоторых случаях R5000 используется в качестве терапевтической 25 альтернативы экулизумабу для пациентов с PNH, который может предложить добавленную эффективность без неудобства и необходимости IV введения и известных рисков иммуногенности и аллергии, связанной с моноклональными антителами. Далее, серьезные осложнения, связанные с долгосрочным IV введением, такие как инфекции, снижение венозного доступа, местный тромбоз и гематомы, могут быть преодолены 30 при введении R5000 подкожной инъекцией (SC).

#### *Воспалительные показания*

[0089] В некоторых вариантах осуществления, соединения и композиции, например, фармацевтические композиции, по изобретению могут использоваться для лечения 35 пациентов с заболеваниями, нарушениями и/или состояниями, связанными с воспалением. Воспаление может регулироваться положительно во время протеолитического каскада системы комплемента. Несмотря на то, что воспаление может иметь благоприятные эффекты, избыточное воспаление может привести ко множеству патологий (Markiewski et al. 2007. Am J Pathol. 17: 715-27). Соответственно, соединения и композиции согласно настоящему изобретению могут использоваться для уменьшения или устранения 40 воспаления, связанного с активацией комплемента.

#### *Стерильное воспаление*

[0090] В некоторых вариантах осуществления, соединения и композиции, например, фармацевтические композиции, согласно настоящему изобретению могут использоваться для лечения, профилактики или задержки развития стерильного воспаления. Стерильное 45 воспаление является воспалением, появляющимся в ответ на стимулы, отличные от инфекции. Стерильное воспаление может быть распространенным ответом на стресс, такой как геномный стресс, гипоксический стресс, нутриентный стресс или стресс эндоплазматического ретикулума, вызванного физическими, химическими или

метаболическими вредными стимулами. Стерильное воспаление может способствовать патогенезу многих заболеваний, таких как, но не ограничиваясь ими, вызванные ишемией повреждения, ревматоидный артрит, острые повреждения легких, лекарственные повреждения печени, воспалительные заболевания кишечника и/или другие заболевания,

5 нарушения или состояния. Механизм стерильного воспаления и способов и композиций для лечения, профилактики и/или задержки симптомов стерильного воспаления может включать любой из описанных Rubartelli et al. in *Frontiers in Immunology*, 2013, 4:398-99, Rock et al. в *Annu Rev Immunol.* 2010, 28:321-342 или в патенте США № 8,101,586, содержание каждого из которых полностью включено в настоящее описание

10 посредством ссылок.

#### *Системный воспалительный ответ (SIRS) и сепсис*

[0091] В некоторых вариантах осуществления, соединения и композиции, например, фармацевтические композиции, по изобретению могут использоваться для лечения и/ или профилактики синдрома системного воспалительного ответа (SIRS). SIRS является

15 воспалением, поражающим тело целиком. Если SIRS вызывается инфекцией, он упоминается как сепсис. SIRS может также быть вызван неинфекционными событиями, такими как травма, рана, ожоги, ишемия, кровотечение и/или другие состояния. Среди отрицательных результатов, связанных с SIRS и/или сепсисом, можно назвать полиорганная недостаточность (МОФ). Дополнительное ингибирование на уровне C3 20 при грамотрицательном сепсисе в значительной степени защищает органы от *E. coli*-индуцированной прогрессивной МОФ, но также и препятствует бактериальному клиренсу. Соединения и композиции, описанные здесь, включают ингибиторы компонента комплемента C5, которые могут быть введены пациентам с сепсисом для предоставления преимуществ защиты органа без ущерба для бактериального клиренса.

25 [0092] В некоторых вариантах осуществления настоящее раскрытие относится к способам лечения сепсиса. Сепсис может быть вызван микробной инфекцией. Микробная инфекция может включать по меньшей мере один грамотрицательный возбудитель инфекции. В рамках изобретения, термин «возбудитель инфекции» относится к любому объекту, вторгающемуся или иначе инфицирующему клетку, ткань, орган, компартмент 30 или жидкость образца или пациента. В некоторых случаях возбудители инфекции могут быть бактериями, вирусами или другими патогенами. Грамнегативными возбудителями инфекции являются грамотрицательные бактерии. Грамотрицательные возбудители инфекции могут включать, но не ограничены ими, *E. coli*.

[0093] Способы лечения сепсиса могут включать введение пациенту одного или более 35 ингибиторов C5. Ингибитором C5 может быть R5000. Согласно некоторым способам, активация комплемента может быть уменьшена или предотвращена. Уменьшение или предотвращение активности комплемента могут быть определены путем детекции одного или более продуктов активности комплемента в образце пациента. Такие продукты могут включать продукты расщепления C5 (например, C5a и C5b) или 40 даунстрим-комплексы, сформированные в результате расщепления C5 (например, C5b-9). В некоторых вариантах осуществления настоящее раскрытие относится к способам лечения сепсиса с R5000, в которых уровни C5a и/или C5b-9 уменьшаются или устраняются у пациента и/или по меньшей мере в одном образце, полученном от пациента. Например, уровни C5a и/или C5b-9 могут быть уменьшены у пациентов, 45 которым вводили R5000 (или в образцах, полученных от таких пациентов), на от приблизительно 0% до приблизительно 0,05%, от приблизительно 0,01% до приблизительно 1%, от приблизительно 0,05% до приблизительно 2%, от приблизительно 0,1% до приблизительно 5%, от приблизительно 0,5% до приблизительно 10%, от

приблизительно 1% до приблизительно 15%, от приблизительно 5% до приблизительно 25%, от приблизительно 10% до приблизительно 50%, от приблизительно 20% до приблизительно 60%, от приблизительно 25% до приблизительно 75%, от приблизительно 50% до приблизительно 100%, по сравнению с пациентами (или образцами пациентов),

5 не получавшими R5000 (включая пациентов, которых лечили другими ингибиторами комплемента), или по сравнению с тем же пациентом (или образцами пациента) во время периода, предшествующего лечению, или более раннего периода лечения.

[0094] В некоторых вариантах осуществления уровня C5b-9, уменьшенные лечением с использованием R5000, являются уровнями C5b-9, связанными с один или более из 10 классического пути активации комплемента, альтернативного пути активации комплемента и лектинового пути активации комплемента.

[0095] В некоторых вариантах осуществления наличие, отсутствие и/или уровни одного или более факторов, связанных с сепсисом, могут быть смодулированы путем введения R5000 пациенту с сепсисом. Наличие или отсутствие таких факторов могут 15 быть определены с помощью тестов для их детекции. Изменения в уровнях фактора могут быть определены путем определения уровня таких факторов у пациента с сепсисом после лечения R5000 и сравнения тех уровней с более ранними уровнями у того же пациента (или перед лечением R5000 или во время одного или более раних периодов лечения) или с уровнями у пациентов, не получавших R5000 (включая пациентов с 20 сепсисом, не проходящих лечение, или пациентов, получающих некоторую другую форму лечения). Сравнения могут быть представлены процентными разницами в уровнях фактора между пациентами, получавшими R5000, и пациентами, не получавшими R5000.

[0096] Продукт расщепления C5 может включать любые белки или комплексы, которые могут следовать из расщепления C5. В некоторых случаях продукты 25 расщепления C5 могут включать, но не ограничены ими, C5a и C5b. Продукт расщепления C5b может продолжить формировать комплекс с белками комплемента C6, C7, C8 и C9 (упомянутый здесь как «C5b-9»). Соответственно, продукты расщепления C5, включающие C5b-9, могут быть обнаружены и/или количественно определены для определения, была ли активность комплемента уменьшена или предотвращена. Детекция 30 депонирования C5b-9 может быть осуществлена, например, с помощью набора WIESLAB® ELISA (Евро Diagnostica, Мальме, Швеция). Количественная оценка продуктов расщепления может быть измерена в "дополнительных произвольных единицах измерения" (CAU), как описано другими (например, см. Bergseth G *et al.*, 2013. Mol Immunol. 56:232-9, содержание которого также полностью включено в настоящее 35 описание посредством ссылок).

[0097] В некоторых вариантах осуществления, лечение сепсиса ингибитором C5 (например, R5000) может уменьшить или предотвратить продукцию C5b-9.

[0098] Согласно настоящему изобретению, введение R5000 пациенту может приводить к модуляции бактериального клиренса у пациента и/или по меньшей мере в одном 40 образце, полученном от пациента. Бактериальный клиренс, как упомянуто здесь, является частичным или полным удалением/сокращением бактерий из организма пациента или образца. Клиренс может происходить посредством уничтожения или иным образом лишения бактерий способности к росту и/или воспроизведению. В некоторых случаях бактериальный клиренс может происходить через лизис и/или иммунное 45 повреждение бактерий (например, через фагоцитоз, лизис бактериальных клеток, опсонизацию и т.д.). Согласно некоторым способам, бактериальный клиренс у пациентов, обработанных ингибиторами C5 (например, R5000) не может иметь никакого эффекта или благоприятного воздействия на бактериальный клиренс. Это может быть

следствием отсутствия или сниженного эффекта на уровне C3b с ингибирированием C5. В некоторых вариантах осуществления способы лечения сепсиса с R5000 могут избегать интерференции с C3b-зависимой опсонизацией или усиливать C3b- зависимую опсонизацию.

- 5 [0099] В некоторых случаях бактериальный клиренс при лечении R5000 может быть улучшен по сравнению с бактериальным клиренсом у пациента без лечения или у пациента, получающего другую форму ингибитора комплемента, например, ингибитора C3. В некоторых вариантах осуществления пациенты с сепсисом, получающие R5000, могут демонстрировать от 0% до по меньшей мере на 100% улучшенный бактериальный
- 10 клиренс по сравнению с бактериальным клиренсом у пациентов, не получающих R5000 (включая пациентов, получающих другие ингибиторы комплемента), или по сравнению с более ранними бактериальными уровнями клиренса у того же пациента перед лечением R5000 или во время более раннего периода лечения R5000. Например, бактериальный клиренс у пациентов, получающих R5000, и/или по меньшей мере в одном образце,
- 15 полученном от таких пациентов, может быть улучшен от приблизительно 0% до приблизительно 0,05%, от приблизительно 0,01% до приблизительно 1%, от приблизительно 0,05% до приблизительно 2%, от приблизительно 0,1% до приблизительно 5%, от приблизительно 0,5% до приблизительно 10%, от приблизительно 1% до приблизительно 15%, от приблизительно 5% до приблизительно 25%, от
- 20 приблизительно 10% до приблизительно 50%, от приблизительно 20% до приблизительно 60%, от приблизительно 25% до приблизительно 75%, от приблизительно 50% до приблизительно 100% по сравнению с пациентами, не получающими R5000 (включая пациентов, получающих другие ингибиторы комплемента), и/или по сравнению с образцами, полученными из таких пациентов, или по сравнению с тем же пациентом
- 25 во время периода, предшествующего лечению или более раннего периода лечения и/или по сравнению с образцами, полученными от того же пациента во время периода, предшествующего лечению, или более раннего периода лечения.

- [00100] Бактериальный клиренс может быть измерен у пациента путем прямого измерения бактериальных уровней у пациента и/или в образце пациента или путем измерения одного или более индикаторов бактериального клиренса (например, уровней бактериальных компонентов, высвободившихся после бактериального лизиса). Уровни бактериального клиренса могут затем быть определены для сравнения с предыдущим измерением бактериальных уровней/уровней индикатора или с бактериальными уровнями/уровнями индикатора у пациента, не проходящего лечение или проходящего другое лечение. В некоторых случаях колониеобразующие единицы (КОЕ) от собранной крови (например, для генерации КОЕ/мл крови) исследуют для определения бактериальных уровней.

- [00101] В некоторых вариантах осуществления лечение сепсиса с R5000 может быть осуществлено без влияния на фагоцитоз или без существенного ухудшения фагоцитоза.
- 40 Это может включать нейтрофилзависимый и/или моноцитзависимый фагоцитоз. Неослабленный или не ослабленный существенно лечением R5000 фагоцитоз может быть следствием ограниченных или отсутствующих изменений уровней C3b при лечении R5000.

- [00102] Окислительный взрыв является C5a- зависимым процессом, характеризующимся продукцией пероксида определенными клетками, особенно макрофагами и нейтрофилами, послеprovokации патогеном (см. Mollnes T. E. et al., 2002. Blood 100, 1869-1877, содержание которого полностью включено в настоящее описание посредством ссылок).

[00103] В некоторых вариантах осуществления окислительный взрыв может быть уменьшен или предотвращен у пациентов с сепсисом после лечения R5000. Это может быть следствием уменьшения уровней C5a R5000-зависимым ингибирированием C5.

Окислительный взрыв может быть уменьшен у пациентов, которым вводили R5000, на 5 от приблизительно 0% до приблизительно 0,05%, от приблизительно 0,01% до приблизительно 1%, от приблизительно 0,05% до приблизительно 2%, от приблизительно 0,1% до приблизительно 5%, от приблизительно 0,5% до приблизительно 10%, от приблизительно 1% до приблизительно 15%, от приблизительно 5% до приблизительно 25%, от приблизительно 10% до приблизительно 50%, от приблизительно 20% до 10 приблизительно 60%, от приблизительно 25% до приблизительно 75%, от приблизительно 50% до приблизительно 100%, по сравнению с пациентами, не получавшими R5000 (включая пациентов, получавших другие ингибиторы комплемента), или по сравнению с тем же пациентом во время периода, предшествующего лечению, или более раннего периода лечения.

15 [00104] Липополисахарид (LPS) является компонентом оболочек бактериальных клеток, который является известным иммунным стимулятором. Комплемент-зависимый бактериолиз может привести к высвобождению LPS, способствуя воспалительным реакциям, таким как характерные для сепсиса. В некоторых вариантах осуществления лечения сепсиса с R5000 может уменьшить уровни LPS. Это может быть следствием 20 уменьшения опосредуемого комплементом бактериолиза с ингибирированием C5-зависимой активности комплемента. В некоторых вариантах осуществления уровня LPS могут быть уменьшены или устраниены у пациентов, которым вводили R5000 (или в образцах, полученных от таких пациентов), на от приблизительно 0% до приблизительно 0,05%, от приблизительно 0,01% до приблизительно 1%, от 25 приблизительно 0,05% до приблизительно 2%, от приблизительно 0,1% до приблизительно 5%, от приблизительно 0,5% до приблизительно 10%, от приблизительно 1% до приблизительно 15%, от приблизительно 5% до приблизительно 25%, от приблизительно 10% до приблизительно 50%, от приблизительно 20% до приблизительно 60%, от приблизительно 25% до приблизительно 75%, от приблизительно 50% до 30 приблизительно 100%, по сравнению с пациентами (или образцами пациентов), не получавшими R5000 (включая пациентов, получавших другие ингибиторы комплемента), или по сравнению с тем же пациентом (или образцами пациента) во время периода, предшествующего лечению, или более раннего периода лечения.

[00105] В некоторых вариантах осуществления уровня LPS могут быть уменьшены

35 на 100% у пациентов (или в образцах пациентов) с сепсисом, получавших R5000, по сравнению с пациентами (или образцами пациентов) с сепсисом, не получавшими R5000 (включая пациентов, получавших одну или более других форм лечения), или по сравнению с тем же пациентом (или образцом пациента) во время периода, предшествующего лечению, или более раннего периода лечения.

40 [00106] В некоторых вариантах осуществления настоящего раскрытия индуцированные сепсисом уровни одного или более цитокинов могут быть уменьшены лечением R5000. Цитокины включают множество молекул сигнальной системы клеток, стимулирующих иммунные ответы на инфекцию. "Цитокиновая буря" является драматической повышающей регуляцией по меньшей мере четырех цитокинов, интерлейкина (IL)-6, IL-8, белка хемоаттрактанта моноцита-1 (MCP-1) и фактора некроза опухоли альфа (TNFa), которая может быть следствием бактериальной инфекции и способствовать сепсису. Известно, что C5a индуцирует синтез и активность этих цитокинов. Ингибиторы C5 могут поэтому уменьшать уровни цитокина путем ослабления уровней C5a. Уровни

цитокина могут быть оценены у пациентов или в образцах пациентов для оценки способности ингибиторов C5 уменьшать уровни одного или более воспалительных цитокинов, регулируемых положительно во время сепсиса. Уровни IL-6, IL-8, MCP-1 и/или TNF $\alpha$  могут быть уменьшены у пациентов, которым вводили R5000, на от

- 5 приблизительно 0% до приблизительно 0,05%, от приблизительно 0,01% до приблизительно 1%, от приблизительно 0,05% до приблизительно 2%, от приблизительно 0,1% до приблизительно 5%, от приблизительно 0,5% до приблизительно 10%, от приблизительно 1% до приблизительно 15%, от приблизительно 5% до приблизительно 25%, от приблизительно 10% до приблизительно 50%, от приблизительно 20% до
- 10 приблизительно 60%, от приблизительно 25% до приблизительно 75%, от приблизительно 50% до приблизительно 100% по сравнению с пациентами, не получавшими R5000 (включая пациентов, получавших другие ингибиторы комплемента), или по сравнению с тем же пациентом во время периода, предшествующего лечению, или более раннего периода лечения. В некоторых вариантах осуществления уровня IL-6, IL-8, MCP-1 и/или TNF $\alpha$  могут быть уменьшены на 100% у пациентов с сепсисом, получавших R5000, по сравнению с пациентами с сепсисом, не получавшими R5000 (включая пациентов, получавших одну или более других форм лечения), или по сравнению с тем же пациентом во время периода, предшествующего лечению, или более раннего периода лечения.

[00107] Одним осложнением, связанным с сепсисом, является дисрегуляция коагуляции и/или путей фибринолиза (Levi M., et al., 2013. Seminars in thrombosis and hemostasis 39, 559-66; Rittirsch D., et al., 2008. Nature Reviews Immunology 8, 776-87; and Dempfle C., 2004. A Thromb Haemost. 91(2):213-24, содержание каждого из которых полностью включено в настоящее описание посредством ссылок). В то время как контролируемая местная активация этих проводящих путей важна для защиты от патогенов, системная неконтролируемая активация может быть вредной. Активность комплемента, связанная с бактериальной инфекцией, может промотировать коагуляцию и/или дисрегуляцию фибринолиза вследствие увеличенного повреждения клетки-хозяина и ткани, связанного с формированием MAC. В некоторых вариантах осуществления лечение сепсиса с R5000 может нормализовать коагуляцию и/или пути фибринолиза.

[00108] Дисрегуляция коагуляции и/или фибринолиза, связанная с сепсисом, может включать диссеминированное внутрисосудистое свертывание (DIC). DIC является состоянием, приводящим к повреждению ткани и органа вследствие активации коагуляции и формирования тромба в маленьких кровеносных сосудах. Эта активность уменьшает ток крови к тканям и органам и потребляет факторы крови, необходимые для коагуляции в остальной части тела. Отсутствие этих факторов крови в кровотоке может привести к неконтролируемому кровотечению в других частях тела. В некоторых вариантах осуществления лечение сепсиса с R5000 может уменьшить или устраниить DIC.

[00109] Дисфункция коагуляции, связанная с сепсисом, может быть обнаружена путем измерения активированного частичного тромбопластинового времени (APTT) и/или протромбинового времени (PT). Это тесты, выполняемые на образцах плазмы для того, чтобы определить, являются ли уровни фактора коагуляции низкими. У пациентов с DIC APTT и/или PT пролонгированы вследствие сниженных уровней факторов свертывания крови. В некоторых вариантах осуществления лечение сепсиса с R5000 у пациента может понизить и/или нормализовать APTT и/или PT в образцах, полученных от получающих лечение пациентов.

[00110] Дисфункция коагуляции, связанная с сепсисом, может далее быть оценена посредством анализа уровней комплекса тромбин-антитромбин (ТАТ) и/или экспрессии

лейкоцитом мРНК Тканевого фактора (TF). Увеличенные уровни комплекса ТАТ и экспрессия лейкоцитом мРНК TF связаны с дисфункцией коагуляции и согласуются с DIC. В некоторых вариантах осуществления лечение сепсиса с R5000 может приводить к сокращению уровней ТАТ и/или уровней мРНК TF в лейкоцитах на от приблизительно 5, 0,005% до приблизительно 0,05%, от приблизительно 0,01% до приблизительно 1%, от приблизительно 0,05% до приблизительно 2%, от приблизительно 0,1% до приблизительно 5%, от приблизительно 0,5% до приблизительно 10%, от приблизительно 1% до приблизительно 15%, от приблизительно 5% до приблизительно 25%, от приблизительно 10% до приблизительно 50%, от приблизительно 20% до приблизительно 10%, от приблизительно 25% до приблизительно 75%, от приблизительно 50% до приблизительно 100% по сравнению с пациентами, не получавшими R5000 (включая пациентов, получавших другие ингибиторы комплемента), или по сравнению с тем же пациентом во время периода, предшествующего лечению, или более раннего периода лечения. В некоторых вариантах осуществления уровня ТАТ и/или уровня мРНК TF в лейкоцитах могут быть уменьшены на 100% у пациентов с сепсисом, получавших R5000, по сравнению с пациентами с сепсисом, не получавшими R5000 (включая пациентов, получавших одну или более других форм лечения), или по сравнению с тем же пациентом во время периода, предшествующего лечению, или более раннего периода лечения.

[00111] Фактор XII является фактором, важным для нормальной коагуляции в плазме. Уровни Фактора XII могут быть уменьшены в образцах плазмы, взятых от пациентов с дисфункцией коагуляции (например, DIC), вследствие потребления Фактора XII, связанного с коагуляцией в маленьких кровеносных сосудах. В некоторых вариантах осуществления лечение сепсиса с R5000 может уменьшить потребление Фактора XII. Соответственно, уровни Фактора XII могут быть увеличены в образцах плазмы, взятых от пациентов с сепсисом после лечения R5000. Уровни Фактора XII могут быть увеличены в образцах плазмы на от приблизительно 0,005% до приблизительно 0,05%, от приблизительно 0,01% до приблизительно 1%, от приблизительно 0,05% до приблизительно 2%, от приблизительно 0,1% до приблизительно 5%, от приблизительно 0,5% до приблизительно 10%, от приблизительно 1% до приблизительно 15%, от приблизительно 5% до приблизительно 25%, от приблизительно 10% до приблизительно 50%, от приблизительно 20% до приблизительно 60%, от приблизительно 25% до приблизительно 75%, от приблизительно 50% до приблизительно 100% по сравнению с пациентами, не получавшими R5000 (включая пациентов, получавших другие ингибиторы комплемента), или по сравнению с образцами плазмы, взятыми от того же пациента во время периода, предшествующего лечению, или более раннего периода лечения. В некоторых вариантах осуществления уровня Фактора XII могут быть увеличены на 100% в образцах плазмы от пациентов с сепсисом, получавших R5000, по сравнению с образцами плазмы от пациентов с сепсисом, не получавших R5000 (включая пациентов, получавших одну или более других форм лечения), или по сравнению с образцами плазмы, взятыми от того же пациента во время периода, предшествующего лечению, или более раннего периода лечения.

[00112] Фибринолиз является расщеплением фибрина вследствие ферментативной активности, процессу, критически важному для формирования сгустка. Дисрегуляция фибринолиза может произойти при тяжелом сепсисе и, как сообщалось, оказывает влияние на нормальное свертывание у бабуинов после провокации с *E. coli* (P. de Boer J.P., et al., 1993. Circulatory shock. 39, 59-67, содержание которого полностью включено в настоящее описание посредством ссылок). Плазменные индикаторы сепсис-зависимой дисфункции фибринолиза (включая, но не ограничиваясь ей, дисфункцию фибринолиза,

связанную с DIC), могут включать, но не ограничены ими, сниженные уровни фибриногена (показывающие сниженную способность формировать сгустки фибрин), увеличенные уровни тканевого активатора плазминогена (tPA), увеличенные уровни ингибитора активатора плазминогена типа 1 (PAI-1), увеличенные уровни плазмина-антиплазмина (PAP), увеличенные продукты расщепления фибриногена/фибрин и увеличенные уровни D-димеров. В некоторых вариантах осуществления лечение сепсиса с R5000 может приводить к уменьшению плазменных уровней фибриногена и/или к увеличению плазменных уровней tPA, PAI-1, PAP, продукта расщепления фибриногена/фибрин и/или D-димеров на от приблизительно 0,005% до приблизительно 0,05%, от приблизительно 0,01% до приблизительно 1%, от приблизительно 0,05% до приблизительно 2%, от приблизительно 0,1% до приблизительно 5%, от приблизительно 0,5% до приблизительно 10%, от приблизительно 1% до приблизительно 15%, от приблизительно 5% до приблизительно 25%, от приблизительно 10% до приблизительно 50%, от приблизительно 20% до приблизительно 60%, от приблизительно 25% до приблизительно 75%, от приблизительно 50% до приблизительно 100% по сравнению с уровнями в образцах плазмы от пациентов, не получавших R5000 (включая пациентов, получавших другие ингибиторы комплемента), или по сравнению с уровнями в образцах плазмы, взятых от того же пациента во время периода, предшествующего лечению, или более раннего периода лечения. В некоторых вариантах осуществления связанное с сепсисом уменьшение плазменных уровней фибриногена и/или связанное с сепсисом увеличение плазменных уровней tPA, PAI-1, PAP, продукта расщепления фибриногена/фибрин и/или D-димеров могут отличаться по меньшей мере на 10000% по сравнению с уровнями в образцах плазмы от пациентов с сепсисом, получавших R5000.

[00113] Другим последствием сверхактивной активности комплемента, связанной с

сепсисом, является сокращение эритроцитов вследствие комплемент-зависимого гемолиза и/или C3b-зависимой опсонизации. Способы лечения сепсиса с R5000 согласно настоящему раскрытию могут включать уменьшение комплемент-зависимого гемолиза. Один способ оценки комплемент-зависимого гемолиза, связанного с сепсисом, включает общий анализ крови. Общий анализ крови может быть осуществлен посредством автоматизированных процессов, считающих типы клеток в образцах крови. Результаты общего анализа крови, как правило, включают уровни гематокрита, количества эритроцитов (RBC), количества лейкоцитов (WBC) и тромбоцитов. Уровни гематокрита используются для определения процента крови (объема), который состоит из эритроцитов. Уровни гематокрита, уровни тромбоцита, уровни RBC и уровни WBC могут быть уменьшены вследствие сепсиса до гемолиза. В некоторых вариантах осуществления лечения сепсиса с R5000 увеличивает уровни гематокрита, уровни тромбоцитов, уровни RBC и/или уровни WBC. Увеличения могут быть немедленными или могут происходить в течение долгого времени в процессе лечения (например, лечения единственной дозой или многократными дозами).

[00114] В некоторых вариантах осуществления лечение пациента с использованием R5000 может уменьшить активацию лейкоцитов (например, нейтрофилов и макрофагов), связанную с сепсисом. «Активация» в рамках изобретения в контексте лейкоцитов относится к мобилизации и/или созреванию этих клеток для осуществления связанных иммунных функций. Сниженная лечением R5000 активация лейкоцитов может быть определена путем оценки получающего лечение пациента или образца, полученного от получающего лечение пациента.

[00115] В некоторых вариантах осуществления лечение сепсиса с R5000 может улучшать один или более основных показателей жизнедеятельности у получающего

лечение пациента. Такие основные показатели жизнедеятельности могут включать, но не ограничены ими, частоту сердечных сокращений, среднее системное артериальное давление (MSAP), частоту дыхания, насыщенность кислородом и температуру тела.

[00116] В некоторых вариантах осуществления лечение сепсиса с R5000 может

- 5 стабилизировать или уменьшить капиллярную инфильтрацию и/или дисфункцию эндотелиального барьера, связанную с сепсисом (т.е. поддержать или облегчить капиллярную инфильтрацию и/или дисфункцию эндотелиального барьера). Стабилизация или сокращение капиллярной утечки и/или дисфункции эндотелиального барьера может быть определена путем измерения общих уровней белка плазмы крови и/или плазменных
- 10 уровней белка. Увеличение любого уровня по сравнению с плазменными уровнями, связанными с сепсисом, может указывать на уменьшенную капиллярную инфильтрацию. Соответственно, лечение сепсиса с R5000 может увеличить уровни всего белка плазмы крови и/или плазменного белка.

[00117] Способы согласно настоящему раскрытию могут включать способы лечения

- 15 сепсиса с R5000, в которых уровни одного или более белков острой фазы уменьшаются. Белки острой фазы являются белками, продуцируемыми печенью при воспалительном заболевании. Лечение R5000 может уменьшить воспаление, связанное с сепсисом, и привести к сниженной продукции белков острой фазы печенью.

[00118] Согласно некоторым способам по изобретению, вызванное сепсисом

- 20 повреждение органа и/или дисфункция органа могут быть уменьшены, обращены или предотвращены лечением с R5000. Индикаторы, которые могут быть уменьшены с улучшением функции органа, могут включать, но не ограничены ими, плазменный лактат (демонстрирующий улучшенную сосудистую перфузию и клиренс), креатинин, азот мочевины крови (оба указывают на улучшенную почечную функцию) и
- 25 трансаминазы печени (указание на улучшенную функцию печени). В некоторых вариантах осуществления, фебрильная реакция, риск вторичной инфекции и/или риск повторного развития сепсиса уменьшаются у пациентов, которых лечат от сепсиса с использованием R5000.

[00119] Способы согласно настоящему раскрытию могут включать предотвращение

- 30 связанной с сепсисом смерти и/или улучшение времени выживания пациентов, пораженных сепсисом, путем лечения с R5000. Улучшенное время выживания может быть определено через сравнение времени выживания у получающих лечение R5000 пациентов с временем выживания у не получающих лечение пациентов (включая пациентов, которых лечат одной или более другими формами лечения). В некоторых
- 35 вариантах осуществления времена выживания увеличиваются на по меньшей мере 1 день, по меньшей мере 2 дня, по меньшей мере 3 дня, по меньшей мере 4 дня, по меньшей мере 5 дней, по меньшей мере 6 дней, по меньшей мере 7 дней, по меньшей мере 2 недели, по меньшей мере 1 месяц, по меньшей мере 2 месяца, по меньшей мере 4 месяца, по меньшей мере 6 месяцев, по меньшей мере 1 год, по меньшей мере 2 года, по меньшей
- 40 мере 5 лет или по меньшей мере 10 лет.

[00120] В некоторых вариантах осуществления введение R5000 осуществляют в

единственной дозе. В некоторых вариантах осуществления введение R5000 осуществляют в многократных дозах. Например, введение R5000 может включать введение начальной дозы, сопровожданое одной или более повторными дозами. Повторные дозы могут

- 45 быть введены через от приблизительно 1 часа до приблизительно 24 часов, от приблизительно 2 часов до приблизительно 48 часов, от приблизительно 4 часов до приблизительно 72 часов, от приблизительно 8 часов до приблизительно 96 часов, от приблизительно 12 часов до приблизительно 36 часов или от приблизительно 18 часов

до приблизительно 60 часов после предыдущей дозы. В некоторых случаях повторные дозы могут быть введены через 1 день, 2 дня, 3 дня, 4 дня, 5 дней, 6 дней, 7 дней, 2 недели, 4 недели, 2 месяца, 4 месяца, 6 месяцев или спустя больше чем 6 месяцев после предыдущей дозы. В некоторых случаях повторные дозы могут быть введены по мере

5 необходимости, чтобы стабилизировать или уменьшить сепсис или стабилизировать или уменьшить один или несколько эффектов, связанных с сепсисом, у пациента.

Повторные дозы могут включать то же количество R5000 или могут включать другое количество.

[00121] Соединения и композиции по изобретению могут использоваться для контроля

10 и/или баланса активации комплемента для профилактики и лечения SIRS, сепсиса и/или MOF. Способы применения дополнительных ингибиторов для лечения SIRS и сепсиса могут включать описанные в публикации US2013/0053302 или в патенте США 8,329,169, содержание каждого из которого полностью включено в настоящее описание посредством ссылок.

15 *Острый респираторный дистресс-синдром (ARDS)*

[00122] В некоторых вариантах осуществления, соединения и композиции, например, фармацевтические композиции, по изобретению могут использоваться для лечения и/ или предотвращения развитие острого респираторного дистресс-синдрома (ARDS).

ARDS является широко распространенным воспалением легких и может быть вызван

20 травмой, инфекцией (например, сепсисом), тяжелой пневмонией и/или ингаляцией вредоносных веществ. ARDS, как правило, является тяжелым, опасным для жизни осложнением. Исследования предполагают, что нейтрофилы могут способствовать развитию ARDS путем воздействия на аккумуляцию полиморфонуклеарных клеток в травмированных легочных альвеолах и внутритканевой ткани легких. Соответственно,

25 соединения и композиции по изобретению могут быть введены, чтобы уменьшить и/ или предотвратить продукцию тканевого фактора в альвеолярных нейтрофилах.

Соединения и композиции по изобретению могут далее использоваться для лечения, профилактики и/или задержки ARDS, в некоторых случаях, согласно любому из способов, описанных в Международной публикации WO2009/014633, содержание

30 которой полностью включено в настоящее описание посредством ссылок.

*Периодонтит*

[00123] В некоторых вариантах осуществления, соединения и композиции, например, фармацевтические композиции, по изобретению могут использоваться для лечения или предотвращения развития периодонтита и/или связанных состояний. Периодонтит

35 является широко распространенным хроническим воспалением, приводящим к деструкции периодонтальной ткани, которая является тканью, окружающей и поддерживающей зубы. Состояние также включает потерю альвеолярной костной массы (кость, держащая зубы). Периодонтит может быть вызван недостатком гигиены полости рта, приводящей к накоплению бактерий на линии десны, также известному

40 как зубной налет. Некоторые санитарные условия, такие как диабет или недоедание и/ или привычки, такие как курение, могут увеличить риск периодонтита. Периодонтит может увеличить риск инсульта, инфаркта миокарда, атеросклероза, диабета, остеопороза, преждевременных родов, а также других проблем со здоровьем.

Исследования демонстрируют корреляцию между периодонтитом и местной

45 активностью комплемента. Периодонтальные бактерии могут либо ингибировать, либо активировать некоторые компоненты каскада комплемента. Соответственно, соединения и композиции по изобретению могут использоваться для профилактики и/или лечения периодонтита и связанных заболеваний и состояний. Ингибиторы активации

комплемента и способы лечения могут включать любой из описанных Hajishengallis в Biochem Pharmacol. 2010, 15; 80(12): 1 и Lambris или в публикации US2013/0344082, содержание каждого из которых полностью включено в настоящее описание посредством ссылок.

*5 Дерматомиозит*

[00124] В некоторых вариантах осуществления соединения, композиции, например, фармацевтические композиции, и/или способы по изобретению могут использоваться для лечения дерматомиозита. Дерматомиозит является воспалительной миопатией, характеризующейся мышечной слабостью и хроническим воспалением мышц.

*10* Дерматомиозит часто начинается с кожной сыпи, которая конкурентно ассоциирована или предшествует мышечной слабости. Соединения, композиции и/или способы по изобретению могут использоваться для уменьшения или профилактики дерматомиозита.

*Раны и повреждения*

[00125] Соединения и композиции, например, фармацевтические композиции, по изобретению могут использоваться для лечения и/или промотирования заживления различных типов ран и/или повреждений. В рамках изобретения, термин «повреждение», как правило, относится к физической травме, но может включать локализованную инфекцию или болезненные процессы. Повреждения могут быть охарактеризованы вредом, повреждением или деструкцией, вызванными внешними событиями, затрагивающими части тела и/или органы. Раны связаны с сокращениями, ударами, ожогами и/или другим влиянием на кожу, оставляя кожу разрушенной или поврежденной. Раны и повреждения являются часто острыми, но если их не излечить должным образом, они могут приводить к хроническим осложнениям и/или воспалению.

*Раны и ожоговые раны*

[00126] В некоторых вариантах осуществления, соединения и композиции, например, фармацевтические композиции, по изобретению могут использоваться для лечения и/или промотирования заживления ран. Здоровая кожа обеспечивает водонепроницаемый защитный барьер против патогенов и других эффекторов окружающей среды. Кожа также регулирует температуру тела и испарение жидкости. Когда кожа повреждена, эти функции нарушаются, приводя к необходимости лечения кожи. Поражение вызывает ряд физиологических процессов, связанных с иммунной системой, которые восстанавливают и регенерируют ткань. Активация комплемента является одним из этих процессов. Исследования активации комплемента идентифицировали несколько компонентов комплемента, связанных с заживлением ран, как описано van de Goot et al. in J Burn Care Res 2009, 30:274-280 и Cazander et al. Clin Dev Immunol, 2012, 2012:534291, содержание каждого из которых полностью включено в настоящее описание посредством ссылок. В некоторых случаях активация комплемента может быть чрезмерной, вызывая некроз клеток и усиление воспаления (приводящее к сниженному заживлению раны и хроническим ранам). В некоторых случаях соединения и композиции согласно настоящему изобретению могут использоваться для того, чтобы уменьшить или устраниć такую активацию комплемента для промотирования заживления раны. Лечение соединениями и композициями по изобретению может быть осуществлено согласно любому из способов лечения ран, раскрытых в Международной публикации WO2012/174055, содержание которой полностью включено в настоящее описание посредством ссылок.

*Травма головы*

[00127] В некоторых вариантах осуществления, соединения и композиции, например, фармацевтические композиции, по изобретению могут использоваться для лечения и/

или промотирования заживления травмы головы. Травмы головы включают повреждения скальпа, черепа или мозга. Примеры травмы головы включают, но не ограничены ими, сотрясения, ушибы, перелом черепа, травматические повреждения головного мозга и/или другие повреждения. Травмы головы могут быть

- 5 незначительными или тяжелыми. В некоторых случаях травма головы может привести к долгосрочным физическим и/или умственным осложнениям или смерти. Исследования показывают, что травмы головы могут вызывать неподходящую внутричерепную активацию каскада комплемента, которая может привести к местным воспалительным ответам, способствующим вторичному повреждению головного мозга за счет развития
- 10 отека мозга и/или гибели нейронов (Stahel et al. в Brain Research Reviews, 1998, 27: 243-56, содержание которого полностью включено в настоящее описание посредством ссылок). Соединения и композиции по изобретению могут использоваться для лечения травмы головы и/или уменьшения или предотвращения связанных вторичные осложнений. Способы применения соединений и композиций по изобретению для
- 15 борьбы с активацией каскада комплемента при травме головы могут включать любой из описанных Holers et al. в патенте США № 8,911,733, содержание которого полностью включено в настоящее описание посредством ссылок.

#### *Повреждение с размозжением тканей*

- [00128] В некоторых вариантах осуществления, соединения и композиции, например,
- 20 фармацевтические композиции, по изобретению могут использоваться для лечения и/ или промотирования заживления повреждений с размозжением тканей. Повреждения с размозжением тканей являются повреждениями, нанесенными силой или давление, приложенными к телу, вызывающими кровотечение, кровоизлияние, переломы, повреждения нервов, раны и/или другие повреждения тела. Соединения и композиции
- 25 по изобретению могут использоваться для ослабления активации комплемента после повреждений с размозжением тканей, таким образом промотируя заживление после повреждений с размозжением тканей (например, путем промотирования регенерации нерва, промотирования заживления перелома, предотвращения или лечения воспаления и/или других связанных осложнений). Соединения и композиции по изобретению могут
- 30 использоваться для промотирования заживления согласно любому из способов, описанных в патенте США 8,703,136; Международной Публикации WO2012/162215; WO2012/174055; или публикации США US2006/0270590, содержание каждого из которых полностью включено в настоящее описание посредством ссылок.

#### *Повреждение при ишемии/реперфузии*

- [00129] В некоторых вариантах осуществления соединения, композиции, например, фармацевтические композиции, и/или способы согласно настоящему раскрытию могут использоваться для лечения повреждений, связанных с ишемией и/или реперфузией. Такие повреждения могут быть связаны с хирургическим вмешательством (например, трансплантацией). Соответственно, соединения, композиции и/или способы согласно
- 40 настоящему раскрытию могут использоваться для уменьшения или предотвращения повреждений, вызванных ишемией и/или реперфузией.

#### *Автоиммунное заболевание*

- [00130] Соединения и композиции, например, фармацевтические композиции, по изобретению могут использоваться для лечения пациентов с аутоиммунными
- 45 заболеваниями и/или нарушениями. Иммунная система может быть подразделена на врожденную и адаптивную системы, которые относятся к неспецифическим непосредственным защитным механизмам и более специфическим для сложного антигена системам, соответственно. Система комплемента является частью врожденной иммунной

системы, распознавая и устранивая патогены. Кроме того, белки комплемента могут модулировать приобретенный иммунитет, сочетая врожденные и адаптивные реакции. Аутоиммунные заболевания и нарушения являются иммунными патологиями, заставляющими систему нацеливаться на собственные ткани и вещества. Аутоиммунное

5 заболевание может затрагивать определенные ткани или органы в организме.

Соединения и композиции по изобретению могут использоваться для модуляции комплемента в лечении и/или профилактике аутоиммунных заболеваний. В некоторых случаях такие соединения и композиции могут использоваться согласно методикам, представленным в Ballanti et al. Immunol Res (2013) 56:477-491, содержание которого

10 полностью включено в настоящее описание посредством ссылок.

#### *Антифосфолипидный синдром (APS) и катастрофический антифосфолипидный синдром (CAPS)*

[00131] В некоторых вариантах осуществления, соединения и композиции, например, фармацевтические композиции, по изобретению могут использоваться для профилактики

15 и/или лечения антифосфолипидного синдрома (APS) за счет контроля активации

комплемента. APS является аутоиммунным состоянием, вызванным антителами к фосфолипиду, заставляющим кровь сгущаться. APS может привести к рецидивному венозному или артериальному тромбозу в органах и осложнениям в плацентарном

20 кровообращении, вызывающим связанные с беременностью осложнения, такие как

выкидыши, мертворождение, преэклампсия, преждевременные роды и/или другие

осложнения. Катастрофический антифосфолипидный синдром (CAPS) является

чрезвычайной и острой версией подобного состояния, приводящей к окклюзии вен в

нескольких органах одновременно. Исследования позволяют предположить, что

25 активация комплемента может способствовать APS-связанным осложнениям, включая

связанные с беременностью осложнения, тромботические (свертывание) осложнения

и сосудистые осложнения. Соединение и композиции по изобретению могут

использоваться для лечения APS-связанных состояний путем ослабления или устранения

активации комплемента. В некоторых случаях соединения и композиции по изобретению

20 могут использоваться для лечения APS и/или APS-связанных осложнений согласно

способам, описанным Salmon et al. Ann Rheum Dis 2002;61(Suppl II):ii46-ii50 и Mackworth-

Young in Clin Exp Immunol 2004, 136:393-401, содержание которых полностью включено

в настоящее описание посредством ссылок.

#### *Болезнь холодовых агглютининов*

[00132] В некоторых вариантах осуществления, соединения и композиции, например,

35 фармацевтические композиции, по изобретению могут использоваться для лечения

болезни холодовых агглютининов (CAD), также называемой опосредуемым холодовыми

агглютининами гемолизом. CAD является аутоиммунным заболеванием, развивающимся

вследствие высокой концентрации антител IgM, взаимодействующих с эритроцитами

при низких диапазонах температуры тела [Engelhardt et al. Blood, 2002, 100(5):1922-23].

40 CAD может приводить к таким состояниям, как анемия, усталость, одышка,

гемоглобинурия и/или акроцианоз. CAD связан с сильной активацией комплемента, и

исследования показали, что CAD может быть вылечен с использованием терапии

ингибиторами комплемента. Соответственно, настоящее изобретение относится к

45 способам лечения CAD с помощью соединений и композиций по изобретению. В

некоторых случаях соединения и композиции по изобретению могут использоваться

для лечения CAD согласно способам, описанным Roth et al in Blood, 2009, 113:3885-86

или в Международной публикации WO2012/139081, содержание каждой из которых

полностью включено в настоящее описание посредством ссылок.

*Миастения gravis*

[00133] В некоторых вариантах осуществления соединения, композиции, например, фармацевтические композиции, и/или способы по изобретению могут использоваться для лечения миастении gravis. Миастения gravis является нервно-мышечным

- 5 заболеванием, вызванным аутоиммунитетом. Соединения, композиции и/или способы по изобретению могут использоваться для уменьшения или предотвращения нервно-мышечных проблем, связанных с Миастенией gravis.

*Синдром Гийена-Барре*

[00134] В некоторых вариантах осуществления соединения, композиции, например,

- 10 фармацевтические композиции, и способы по изобретению могут использоваться для лечения синдрома Гийена-Барре (GBS). GBS является аутоиммунным заболеванием, включающим аутоиммунную атаку периферической нервной системы. Соединения, композиции и/или способы по изобретению могут использоваться для уменьшения или предотвращения проблем периферической нервной системы, связанных с GBS.

15 *Сосудистые показания*

[00135] В некоторых вариантах осуществления, соединения и композиции, например, фармацевтические композиции, по изобретению могут использоваться для лечения сосудистых показаний, затрагивающих кровеносные сосуды (например, артерии, вены и капилляры). Такие показания могут затрагивать кровообращение, кровяное давление,

- 20 ток крови, функцию органа и/или другие физические функции.

*Тромботическая микроangiопатия (TMA)*

[00136] В некоторых вариантах осуществления, соединения и композиции, например, фармацевтические композиции, по изобретению могут использоваться для лечения и/или профилактики тромботической микроangiопатии (TMA) и связанных заболеваний.

- 25 Микроangiопатии затрагивают маленькие кровеносные сосуды (капилляры) тела, приводя к утолщению и ослаблению капиллярных стенок и делая их подверженными кровотечениям и замедляя кровообращение. TMAs имеют тенденцию приводить к развитию сосудистых тромбов, повреждений эндотелиальных клеток, тромбоцитопении и гемолизу. Органы, такие как мозг, почка, мышцы, желудочно-кишечная система, 30 кожа и легкие, могут быть затронуты этим заболеванием. TMAs может являться результатом медицинских операций и/или состояний, включающих, но не ограниченных ими, гематopoэтическую трансплантацию стволовых клеток (HSCT), почечные нарушения, диабет и/или другие состояния. TMAs могут быть вызваны лежащими в основе дисфункциями системы комплемента, как описано Meri et al. в European Journal 35 of Internal Medicine, 2013, 24: 496-502, содержание которого полностью включено в настоящее описание посредством ссылок. Обычно TMAs могут возникать вследствие увеличенных уровней некоторых компонентов комплемента, приводящих к тромбозу. В некоторых случаях они могут быть вызваны мутациями в белках комплемента или связанных ферментах. Возникающая в результате дисфункция комплемента может 40 привести к нацеливанию комплемента на эндотелиальные клетки и тромбоциты, приводящему к увеличенному тромбозу. В некоторых вариантах осуществления TMAs могут быть предотвращены и/или вылечены соединениями и композициями по изобретению. В некоторых случаях способы лечения TMAs соединениями и композициями по изобретению могут быть осуществлены согласно описанным в 45 публикации US2012/0225056 или US2013/0246083, содержание каждой из которых полностью включено в настоящее описание посредством ссылок.

*Диссеминированное внутрисосудистое свертывание (DIC)*

[00137] В некоторых вариантах осуществления, соединения и композиции, например,

фармацевтические композиции, по изобретению могут использоваться для профилактики и/или лечения диссеминированного внутрисосудистого свертывания (DIC) путем контроля активации комплемента. DIC является патологическим состоянием, где каскад свертывания в крови широко активируется и приводит к формированию тромбов, особенно в капиллярах. DIC может привести к затрудненному току крови в тканях и может в конечном счете повредить органы. Кроме того, DIC оказывает влияние на нормальный процесс свертывания крови, что может привести к тяжелому кровотечению. Соединения и композиции по изобретению могут использоваться для лечения, профилактики или уменьшения серьезности DIC путем модуляции активности комплемента. В некоторых случаях соединения и композиции по изобретению могут использоваться согласно любому из способов лечения DIC, описанному в Патенте США 8,652,477, содержание которого полностью включено в настоящее описание посредством ссылок.

#### *Васкулит*

[00138] В некоторых вариантах осуществления, соединения и композиции, например, фармацевтические композиции, по изобретению могут использоваться для профилактики и/или лечения васкулита. Обычно васкулит является нарушением, связанным с воспалением кровеносных сосудов, включая вены и артерии, характеризующимся атакой лейкоцитами тканей и вызывающим набухание кровеносных сосудов. Васкулит может быть связан с инфекцией, такой как при пятнистой лихорадке Скалистых Гор, или аутоиммунитетом. Примером связанного с аутоиммунитетом васкулита является васкулит цитоплазматических аутоантител к нейтрофилам (ANCA). Васкулит ANCA вызывается патологическими антителами, нападающими на собственные клетки и ткани организма. ANCAs атакуют цитоплазму некоторых лейкоцитов и нейтрофилов, заставляя их атаковать стенки сосудов в некоторых органах и тканях организма. Васкулит ANCA может поражать кожу, легкие, глаза и/или почку. Исследования позволяют предположить, что заболевание ANCA активирует альтернативный путь комплемента и генерирует некоторые компоненты комплемента, создающие петлю усиления воспаления, приводя к повреждению сосудов (Jennette et al. 2013, Semin Nephrol. 33 (6): 557-64, содержание которого полностью включено в настоящее описание посредством ссылок). В некоторых случаях соединения и композиции по изобретению могут использоваться для профилактики и/или лечения васкулита ANCA путем ингибирования активации комплемента.

#### *Атипичный гемолитико-уремический синдром*

[00139] В некоторых вариантах осуществления соединения, композиции, например, фармацевтические композиции, и/или способы согласно настоящему раскрытию могут быть использованы для лечения атипичного гемолитико-уремического синдрома (aHUS). aHUS является редким заболеванием, вызываемым неконтролируемой активацией комплемента, характеризующимся формированием тромбов в маленьких кровеносных сосудах. Композиции и способы по изобретению могут быть использованы для ослабления или предотвращения активации комплемента, связанной с aHUS.

#### *Неврологические показания*

[00140] Соединения и композиции, например, фармацевтические композиции, по изобретению могут использоваться для профилактики, лечения и/или облегчения симптомов неврологических показаний, включая, но не ограничиваясь ими, нейродегенеративные заболевания и связанные нарушения. Нейродегенерация обычно касается потери структуры или функции нейронов, включая гибель нейронов. Эти нарушения могут быть подвергнуты лечению путем ингибирования влияния

комплемента на нейронные клетки с помощью соединений и композиций по изобретению. Нейродегенеративные связанные нарушения включают, но не ограничены ими, боковой амиотрофический склероз (ALS), рассеянный склероз (MS), болезнь Паркинсона и болезнь Альцгеймера.

*5      Боковой амиотрофический склероз (ALS)*

[00141] В некоторых вариантах осуществления, соединения и композиции, например, фармацевтические композиции, по изобретению могут использоваться для профилактики, лечения и/или облегчения симптомов ALS. ALS является фатальным заболеванием мотонейронов, характеризующимся дегенерацией нейронов спинного мозга, ствола

*10     мозга и двигательной области коры головного мозга. ALS вызывает потерю мышечной силы, приводящую в конечном счете к нарушению дыхания. Дисфункция комплемента может способствовать ALS, и поэтому ALS может быть предотвращен, вылечен и/или симптомы могут быть уменьшены терапией соединениями и композициями по изобретению, нацеленными на активность комплемента. В некоторых случаях*

*15     соединения и композиции по изобретению могут использоваться для промотирования регенерации нервов. В некоторых случаях соединения и композиции по изобретению могут использоваться в качестве ингибиторов комплемента согласно любому из способов, описанных в публикации US2014/0234275 или US2010/0143344, содержание каждой из которых полностью включено в настоящее описание посредством ссылок.*

*20      Болезнь Альцгеймера*

[00142] В некоторых вариантах осуществления, соединения и композиции, например, фармацевтические композиции, по изобретению могут использоваться для профилактики и/или лечения болезни Альцгеймера путем контроля активности комплемента. Болезнь Альцгеймера является хроническим нейродегенеративным заболеванием с симптомами,

*25     которые могут включать дезориентацию, потерю памяти, колебание настроения, проблемы поведения и в конечном счете потерю физических функций. Болезнь Альцгеймера, как считается, вызывается внеклеточными мозговыми отложениями амилоида, ассоциированными со связанными с воспалением белками, такими как белки комплемента (Sjoberg et al. 2009. Trends in Immunology. 30(2): 83-90, содержание которого*

*30     полностью включено в настоящее описание посредством ссылок). В некоторых случаях соединения и композиции по изобретению могут использоваться в качестве ингибиторов комплемента согласно любому из способов лечения болезни Альцгеймера, описанных в публикации US2014/0234275, содержание которой полностью включено в настоящее описание посредством ссылок.*

*35      Связанные с почками показания*

[00143] Соединения и композиции, например, фармацевтические композиции, по изобретению могут использоваться для лечения некоторых заболеваний, нарушений и/или состояний, связанных с почками, в некоторых случаях путем ингибирования активности комплемента. Почки являются органами, ответственными за конечных

*40     продуктов метаболизма из кровотока. Почки регулируют кровяное давление, мочевую систему и гомеостатические функции и поэтому важны для множества физических функций. Почки могут быть более серьезно затронуты воспалением (по сравнению с другими органами) вследствие уникальных структурных особенностей и экспозиции к крови. Почки также производят свои собственные белки комплемента, которые могут*

*45     быть активированы при инфекции, болезни почек и пересадке почки. В некоторых случаях соединения и композиции по изобретению могут использоваться в качестве ингибиторов комплемента в лечении некоторых заболеваний, состояний и/или нарушений почек согласно способам, описанным Quigg, J Immunol 2003; 171:3319-24, содержание*

которого полностью включено в настоящее описание посредством ссылок.

*Волчаночный нефрит*

- [00144] В некоторых вариантах осуществления, соединения и композиции, например, фармацевтические композиции, по изобретению могут использоваться для профилактики и/или лечения волчаночного нефрита путем ингибиравания активности комплемента. Волчаночный нефрит является воспалением почек, вызванным аутоиммунным заболеванием, называемым системной красной волчанкой (SLE). Симптомы волчаночного нефрита включают высокое кровяное давление; пенистую мочу; отек ног, стоп, рук или лица; боль в суставах; боль в мышцах; лихорадку; и высыпание.
- 10 Волчаночный нефрит может быть подвергнут лечению ингибиторами, контролирующими активность комплемента, включая соединения и композиции согласно настоящему изобретению. Способы и композиции для профилактики и/или лечения волчаночного нефрита ингибированием комплемента могут включать любой/ любую из описанных в публикации US2013/0345257 или патенте США 8,377,437,
- 15 содержание каждого из которых полностью включено в настоящее описание посредством ссылок.

*Мембранный гломерулонефрит (MGN)*

- [00145] В некоторых вариантах осуществления, соединения и композиции, например, фармацевтические композиции, по изобретению могут использоваться для профилактики и/или лечения мембранных гломерулонефрита (MGN) путем ингибиравания активации некоторых компонентов комплемента. MGN является нарушением почек, которое может привести к воспалению и структурным изменениям. MGN вызывается антителами, связывающимися с растворимым антигеном в почечных капиллярах (клубочек). MGN может оказывать влияние на почечные функции, такие как фильтрация жидкости, и может привести к почечной недостаточности. Соединения и композиции по изобретению могут использоваться согласно способам профилактики и/или лечения MGN ингибированием комплемента, описанным в публикации US2010/0015139 или в Международной публикации WO2000/021559, содержание каждой из которых полностью включено в настоящее описание посредством ссылок.

30 *Осложнения гемодиализа*

- [00146] В некоторых вариантах осуществления, соединения и композиции, например, фармацевтические композиции, по изобретению могут использоваться для профилактики и/или лечения осложнений, связанных с гемодиализом, путем ингибиравания активации комплемента. Гемодиализ является медицинской процедурой, используемой для поддержания почечной функции у пациентов с почечной недостаточностью. При гемодиализе удаление продуктов метаболизма, таких как креатинин, моча и свободная вода, из крови осуществляют экстракорпорально. Обычным осложнением гемодиализа является хроническое воспаление, вызванное контактом между кровью и диализной мембраной. Другим обычным осложнением является тромбоз, относящийся к формированию тромбов, затрудняющему кровообращение. Исследования позволяют предположить, что эти осложнения связаны с активацией комплемента. Гемодиализ может быть скомбинирован с терапией ингибиторами комплемента для обеспечения средств контроля воспалительных ответов и патологий и/или профилактики или лечения тромбоза у пациентов, проходящих гемодиализ вследствие почечной недостаточности.
- 40 Способы применения соединений и композиций по изобретению для лечения осложнений гемодиализа могут быть осуществлены согласно любому из способов, описанных DeAngelis et al. в Immunobiology, 2012, 217(11): 1097-1105 или Kourtzelis et al. Blood, 2010, 116(4):631-639, содержание каждого из которых полностью включено в настоящее

описание посредством ссылок.

#### *Глазные заболевания*

[00147] В некоторых вариантах осуществления, соединения и композиции, например, фармацевтические композиции, по изобретению могут использоваться для профилактики и/или лечения некоторых связанных с глазами заболеваний, нарушений и/или состояний. В здоровом глазу система комплемента активируется на низком уровне и постоянно регулируется мембранными и растворимыми внутриглазными белками, защищающими от патогенов. Поэтому активация комплемента играет важную роль при нескольких осложнениях, связанных с глазами, и контроль активации комплемента может использоваться для лечения таких заболеваний. Соединения и композиции по изобретению могут использоваться в качестве ингибиторов комплемента в лечении глазного заболевания согласно любому из способов, описанных Jha et al. в Mol Immunol. 2007; 44(16): 3901-3908 или в Патенте США 8,753,625, содержание каждого из которых полностью включено в настоящее описание посредством ссылок.

#### *Возрастная макулярная дегенерация (AMD)*

[00148] В некоторых вариантах осуществления, соединения и композиции, например, фармацевтические композиции, по изобретению могут использоваться для профилактики и/или лечения возрастной макулярной дегенерации (AMD) путем ингибирования активации комплемента в глазу. AMD является хроническим глазным заболеванием, вызывающим размытое центральное зрение, мертвые пространства в центральном зрении и/или возможную потерю центрального зрения. Центральное зрение оказывает влияние на способность читать, водить транспортные средства и/или распознавать лица. AMD обычно делится на два типа, неэксудативная (сухая) и эксудативная (влажная). Сухая AMD относится к повреждению желтого пятна, которое является тканью в центре сетчатки. Влажная AMD относится к недостаточности кровеносных сосудов под сетчаткой, приводящей к утечке крови и жидкости. Несколько исследований на человеке и животных позволили идентифицировать белки комплемента, связанные с AMD, и новые терапевтические стратегии включают контроль путей активации комплемента, как обсуждается Jha et al. в Mol Immunol. 2007; 44(16): 3901-8. Способы по изобретению, включающие использование соединений и композиций по изобретению для профилактики и/или лечения AMD, могут включать любой из описанных в публикации US2011/0269807 или US2008/0269318, содержание каждой из которых полностью включено в настоящее описание посредством ссылок.

#### *Роговичное заболевание*

[00149] В некоторых вариантах осуществления, соединения и композиции, например, фармацевтические композиции, по изобретению могут использоваться для профилактики и/или лечения роговичных заболеваний путем ингибирования активации комплемента в глазах. Система комплемента играет важную роль в защите роговицы от патогенных частиц и/или воспалительных антигенов. Роговица является наиболее удаленной передней частью глазного покрытия и защиты радужной оболочки, зрачка и передней камеры глаза и поэтому подвергается воздействию внешних факторов. Роговичные заболевания включают, но не ограничены ими, кератоконус, кератит, глазной герпес и/или другие заболевания. Роговичные осложнения могут причинять боль, размытое зрение, слезоотделение, красноту, светочувствительность и/или рубцевание роговицы. Система комплемента критически важна для защиты роговицы, но активация комплемента может нанести вред роговичной ткани после клиренса инфекции, поскольку некоторые соединения комплемента экспрессируются в большой степени. Способы коррекции активности комплемента в лечении роговичного заболевания согласно настоящему

изобретению могут включать любой из описанных Jha et al. в Mol Immunol. 2007; 44 (16): 3901-8, содержание которого полностью включено в настоящее описание посредством ссылок.

#### *Аутоиммунныйuveит*

- 5 [00150] В некоторых вариантах осуществления, соединения и композиции, например, фармацевтические композиции, по изобретению могут использоваться для профилактики и/или леченияuveита, который является воспалениемuveального слоя глаза. Сосудистая оболочка глаза является пигментированной областью глаза, включающейсосудистые оболочки, радужную оболочку и ресничное тело глаза. Uveит вызывает красноту, 10 размытое зрение, боль, синехию и может в конечном счете вызывать слепоту. Исследования показали, что продукты активации комплемента присутствуют в глазах пациентов с аутоиммуннымuveитом, и комплемент играет важную роль в развитии заболевания. В некоторых случаях соединения и композиции по изобретению могут использоваться для лечения и/или профилактикиuveита согласно любому из способов, 15 идентифицированных в Jha et al. в Mol Immunol. 2007. 44 (16): 3901-8, содержание которого полностью включено в настоящее описание посредством ссылок.

#### *Диабетическая ретинопатия*

- 20 [00151] В некоторых вариантах осуществления, соединения и композиции, например, фармацевтические композиции, по изобретению могут использоваться для профилактики и/или лечениядиабетическойретинопатии, которая является заболеванием, вызываемым изменениями в кровеносных сосудах сетчатки у страдающихдиабетом пациентов. Ретинопатия может вызывать набухание кровеносных сосудов и инфильтрацию жидкости и/или рост патологических кровеносных сосудов. Диабетическаяретинопатия оказывает влияние на зрение и может в конечном счете привести к слепоте. Исследования 25 позволяют предположить, что активация комплемента играет важную роль в развитии диабетическойретинопатии. В некоторых случаях соединения и композиции по изобретению могут использоваться согласно способам лечениядиабетическойретинопатии, описанным Jha et al. в Mol Immunol. 2007; 44 (16): 3901-8, содержание которого полностью включено в настоящее описание посредством ссылок.

30 *Нейромиелит зрительного нерва (NMO)*

- [00152] В некоторых вариантах осуществления соединения, композиции, например, фармацевтические композиции, и/или способы по изобретению могут использоваться для лечениянейромиелита зрительного нерва (NMO). NMO является аутоиммунным заболеванием, приводящим к деструкции зрительного нерва. Соединения и/или способы 35 по изобретению могут использоваться для предотвращения деструкции нерва у пациентов с NMO.

#### *Синдром Съегрена*

- 40 [00153] В некоторых вариантах осуществления соединения, композиции, например, фармацевтические композиции, и/или способы по изобретению могут использоваться для лечениясиндрома Съегрена. Синдром Съегрена является глазным заболеванием, характеризующимся сухостьюглаз, в которых могут наблюдатьсяжжение и/или зуд. Он представляет собой аутоиммунное нарушение, в котором иммунная система нацеливается на железы в глазах и во рту, ответственные за увлажнение этих областей. Соединения, композиции и/или способы согласно настоящему раскрытию могут 45 использоваться для лечения и/или уменьшения симптомовсиндрома Съегрена.

#### *Преэклампсия и HELLP-синдром*

- [00154] В некоторых вариантах осуществления, соединения и композиции, например, фармацевтические композиции, по изобретению могут использоваться для профилактики

и/или лечения преэклампсии и/или синдрома HELLP (сокращение, означающее признаки синдрома: 1) гемолиз, 2) увеличенные ферменты печени и 3) низкое количество тромбоцитов) с использованием терапии ингибиторами комплемента. Преэклампсия является нарушением беременности с симптомами, включающими повышенное кровяное давление, отечность, одышку, почечную дисфункцию, ухудшенную функцию печени и/или низкое количество тромбоцитов. Преэклампсия, как правило, диагностируется высоким содержанием белка в моче и высоким кровяным давлением. Синдром HELLP является комбинацией гемолиза, увеличенных ферментов печени и низких уровней тромбоцитов. Гемолиз является заболеванием, включающим разрыв эритроцитов, приводящий к высвобождению гемоглобина из эритроцитов. Повышенные ферменты печени могут показывать вызванное беременностью состояние печени. Низкие уровни тромбоцитов приводят к уменьшенной способности к свертыванию, вызывая опасность чрезмерного кровотечения. HELLP связан с нарушением печени и преэклампсией. Синдром HELLP, как правило, развивается во время более поздних стадий беременности или после рождения. Он, как правило, диагностируется анализами крови, показывающими наличие трех состояний, которые он включает. Как правило, HELLP лечат путем стимуляции родов.

[00155] Исследования позволяют предположить, что активация комплемента происходит во время синдрома HELLP и преэклампсии и что некоторые компоненты комплемента присутствуют с увеличенными уровнями во время HELLP и преэклампсии. Ингибиторы комплемента могут использоваться в качестве терапевтических агентов для профилактики и/или лечения этих состояний. Соединения и композиции по изобретению могут использоваться согласно способам профилактики и/или лечения HELLP и преэклампсии, описанных Heager et al. в *Obstetrics & Gynecology*, 1992, 79(1): 19-26 или в Международной публикации WO201/078622, содержание каждого из которых полностью включено в настоящее описание посредством ссылок.

#### *Составы*

[00156] В некоторых вариантах осуществления, соединения или композиции, например, фармацевтические композиции, по изобретению составляют в водных растворах. В некоторых случаях водные растворы дополнительно включают одну или более солей и/или один или более буферных агентов. Соли могут включать хлорид натрия, который может быть включен в концентрации от приблизительно 0,05 mM до приблизительно 50 mM, от приблизительно 1 mM до приблизительно 100 mM, от приблизительно 20 mM до приблизительно 200 mM или от приблизительно 50 mM до приблизительно 500 mM. Другие растворы могут включать по меньшей мере 500 mM хлорида натрия. В некоторых случаях водные растворы включают фосфат натрия. Фосфат натрия может быть включен в водные растворы в концентрации от приблизительно 0,005 mM до приблизительно 5 mM, от приблизительно 0,01 mM до приблизительно 10 mM, от приблизительно 0,1 mM до приблизительно 50 mM, от приблизительно 1 mM до приблизительно 100 mM, от приблизительно 5 mM до приблизительно 150 mM или от приблизительно 10 mM до приблизительно 250 mM. В некоторых случаях используются концентрации по меньшей мере 250 mM фосфата натрия.

[00157] Композиции по изобретению могут включать ингибиторы C5 в концентрации от приблизительно 0,001 mg/ml до приблизительно 0,2 mg/ml, от приблизительно 0,01 mg/ml до приблизительно 2 mg/ml, от приблизительно 0,1 mg/ml до приблизительно 10 mg/ml, от приблизительно 0,5 mg/ml до приблизительно 5 mg/ml, от приблизительно 1 mg/ml до приблизительно 20 mg/ml, от приблизительно 15 mg/ml до приблизительно 40 mg/ml, от приблизительно 25 mg/ml до приблизительно 75 mg/ml, от приблизительно 50

мг/мл до приблизительно 200 мг/мл, или от приблизительно 100 мг/мл до приблизительно 400 мг/мл. В некоторых случаях композиции по изобретению включают ингибиторы С5 в концентрации по меньшей мере 400 мг/мл.

[00158] Композиции по изобретению могут включать ингибиторы С5 в концентрации

5 приблизительно, около или точно составляющие любое из следующих значений: 0,001 мг/мл, 0,2 мг/мл, 0,01 мг/мл, 2 мг/мл, 0,1 мг/мл, 10 мг/мл, 0,5 мг/мл, 5 мг/мл, 1 мг/мл, 20 мг/мл, 15 мг/мл, 40 мг/мл, 25 мг/мл, 75 мг/мл, 50 мг/мл, 200 мг/мл, 100 мг/мл или 400 мг/мл. В некоторых случаях композиции по изобретению включают ингибиторы С5 в концентрации по меньшей мере 40 мг/мл.

10 [00159] В некоторых вариантах осуществления композиции по изобретению включают водные композиции содержащие по меньшей мере воду и ингибитор С5 (например, циклический полипептид-ингибитор С5). Водные композиции ингибитора С5 по изобретению могут дополнительно включать одну или более солей и/или один или более буферных агентов. В некоторых случаях водные композиции по изобретению 15 включают воду, циклический полипептид-ингибитор С5, соль и буферный агент.

[00160] Водные составы ингибитора С5 по изобретению могут иметь уровни pH от приблизительно 2,0 до приблизительно 3,0, от приблизительно 2,5 до приблизительно 3,5, от приблизительно 3,0 до приблизительно 4,0, от приблизительно 3,5 до приблизительно 4,5, от приблизительно 4,0 до приблизительно 5,0, от приблизительно 20 4,5 до приблизительно 5,5, от приблизительно 5,0 до приблизительно 6,0, от приблизительно 5,5 до приблизительно 6,5, от приблизительно 6,0 до приблизительно 7,0, от приблизительно 6,5 до приблизительно 7,5, от приблизительно 7,0 до приблизительно 8,0, от приблизительно 7,5 до приблизительно 8,5, от приблизительно 8,0 до приблизительно 9,0, от приблизительно 8,5 до приблизительно 9,5 или от 25 приблизительно 9,0 до приблизительно 10,0.

В некоторых случаях соединения и композиции по изобретению подготовлены согласно надлежащей производственной практике (GMP) и/или текущей GMP (cGMP). Рекомендации, используемые для осуществления GMP и/или cGMP, могут быть получены от одного или более из US Food and Drug Administration (FDA), World Health Organization 30 (WHO) и International Conference on Harmonization (ICH).

#### *Дозировка и введение*

[00161] Для лечения человека ингибиторы С5 могут быть составлены в форме фармацевтических композиций. В зависимости от пациента, получающего лечение, способа введения и типа желаемого лечения (например, предупреждение, профилактика 35 или терапия), ингибиторы С5 могут быть составлены способами, соответствующими этим параметрам. Краткое описание таких способов может быть найдено в Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition, Lippincott Williams & Wilkins, (2005); и Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, eds. J. Swarbrick and J. C. Boylan, 1988-1999, Marcel Dekker, Нью-Йорк, каждый из которых включен в настоящее описание ссылкой.

40 [00162] Ингибиторы С5 согласно настоящему изобретению могут использоваться в терапевтически эффективном количестве. В некоторых случаях терапевтически эффективное количество ингибитора С5 по изобретению может быть достигнуто введением дозы от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 1 мг, от приблизительно 0,5 мг до приблизительно 5 мг, от приблизительно 1 мг до приблизительно 20 мг, от 45 приблизительно 5 мг до приблизительно 50 мг, от приблизительно 10 мг до приблизительно 100 мг, от приблизительно 20 мг до приблизительно 200 мг или по меньшей мере 200 мг одного или более ингибиторов С5.

[00163] В некоторых вариантах осуществления пациентам могут быть введено

терапевтическое количество ингибитора С5 в пересчете на массу тела таких пациентов. В некоторых случаях ингибиторы С5 вводят в дозе от приблизительно 0,001 мг/кг до приблизительно 1,0 мг/кг, от приблизительно 0,01 мг/кг до приблизительно 2,0 мг/кг, от приблизительно 0,05 мг/кг до приблизительно 5,0 мг/кг, от приблизительно 0,03 мг/кг до приблизительно 3,0 мг/кг, от приблизительно 0,01 мг/кг до приблизительно 10 мг/кг, от приблизительно 0,1 мг/кг до приблизительно 2,0 мг/кг, от приблизительно 0,2 мг/кг до приблизительно 3,0 мг/кг, от приблизительно 0,4 мг/кг до приблизительно 4,0 мг/кг, от приблизительно 1,0 мг/кг до приблизительно 5,0 мг/кг, от приблизительно 2,0 мг/кг до приблизительно 4,0 мг/кг, от приблизительно 1,5 мг/кг до приблизительно 7,5 мг/кг, от приблизительно 5,0 мг/кг до приблизительно 15 мг/кг, от приблизительно 7,5 мг/кг до приблизительно 12,5 мг/кг, от приблизительно 10 мг/кг до приблизительно 20 мг/кг, от приблизительно 15 мг/кг до приблизительно 30 мг/кг, от приблизительно 20 мг/кг до приблизительно 40 мг/кг, от приблизительно 30 мг/кг до приблизительно 60 мг/кг, от приблизительно 40 мг/кг до приблизительно 80 мг/кг, от приблизительно 50 мг/кг до приблизительно 100 мг/кг или по меньшей мере 100 мг/кг. Такие диапазоны могут включать диапазоны, подходящие для введения человеку. Уровни дозировки могут сильно зависеть от природы состояния; эффективности лекарственного средства; состояния пациента; суждения практика; и частоты и способа введения.

[00164] В некоторых случаях ингибиторы С5 по изобретению используют в

концентрациях, адаптированных для достижения желаемого уровня ингибитора С5 в образце, биологической системе или организме пациента (например, плазменного уровня у пациента). В некоторых случаях желаемые концентрации ингибиторов С5 в образце, биологической системе или организме пациента могут включать концентрации от приблизительно 0,001 мкМ до приблизительно 0,01 мкМ, от приблизительно 0,005 мкМ до приблизительно 0,05 мкМ, от приблизительно 0,02 мкМ до приблизительно 0,2 мкМ, от приблизительно 0,03 мкМ до приблизительно 0,3 мкМ, от приблизительно 0,05 мкМ до приблизительно 0,5 мкМ, от приблизительно 0,01 мкМ до приблизительно 2,0 мкМ, от приблизительно 0,1 мкМ до приблизительно 50 мкМ, от приблизительно 0,1 мкМ до приблизительно 10 мкМ, от приблизительно 0,1 мкМ до приблизительно 5 мкМ, или от приблизительно 0,2 мкМ до приблизительно 20 мкМ. В некоторых случаях желаемые концентрации ингибиторов С5 в плазме пациента могут составлять от приблизительно 0,1 мкг/мл до приблизительно 1 000 мкг/мл. В других случаях желаемые концентрации ингибиторов С5 в плазме пациента могут составлять от приблизительно 0,01 мкг/мл до приблизительно 2 мкг/мл, от приблизительно 0,02 мкг/мл до приблизительно 4 мкг/мл, от приблизительно 0,05 мкг/мл до приблизительно 5 мкг/мл, от приблизительно 0,1 мкг/мл до приблизительно 1,0 мкг/мл, от приблизительно 0,2 мкг/мл до приблизительно 2,0 мкг/мл, от приблизительно 0,5 мкг/мл до приблизительно 5 мкг/мл, от приблизительно 1 мкг/мл до приблизительно 5 мкг/мл, от приблизительно 2 мкг/мл до приблизительно 10 мкг/мл, от приблизительно 3 мкг/мл до приблизительно 9 мкг/мл, от приблизительно 5 мкг/мл до приблизительно 20 мкг/мл, от приблизительно 10 мкг/мл до приблизительно 40 мкг/мл, от приблизительно 30 мкг/мл до приблизительно 60 мкг/мл, от приблизительно 40 мкг/мл до приблизительно 80 мкг/мл, от приблизительно 50 мкг/мл до приблизительно 100 мкг/мл, от приблизительно 75 мкг/мл до приблизительно 150 мкг/мл или по меньшей мере 150 мкг/мл. В других вариантах осуществляния ингибиторы С5 вводят в дозе, достаточной для достижения максимальной концентрации в сыворотке (C<sub>max</sub>) по меньшей мере 0,1 мкг/мл, по меньшей мере 0,5 мкг/мл, по меньшей мере 1 мкг/мл, по меньшей мере 5 мкг/мл, по меньшей мере 10 мкг/мл, по меньшей мере 50 мкг/мл, по меньшей мере 100 мкг/мл или по меньшей мере 1000

мкг/мл.

[00165] В некоторых вариантах осуществления дозы, достаточные для поддержания уровней ингибитора С5 от приблизительно 0,1 мкг/мл до приблизительно 20 мкг/мл обеспечиваются для ослабления гемолиза у пациента на от приблизительно 25% до 5 приблизительно 99%.

[00166] В некоторых вариантах осуществления ингибиторы С5 ежедневно вводят в дозе, достаточной для доставки от приблизительно 0,1 мг/день до приблизительно 60 мг/день на кг массы тела пациента. В некоторых случаях Сmax, достигаемая с каждой дозой, составляет от приблизительно 0,1 мкг/мл до приблизительно 1000 мкг/мл. В 10 таких случаях область под кривой (AUC) между дозами может составлять от приблизительно 200 мкг\*ч/мл до приблизительно 10000 мкг\*ч/мл.

[00167] Согласно некоторым способам по изобретению, ингибиторы С5 по изобретению используют на концентрациях, необходимых для достижения желаемого эффекта. В некоторых случаях соединения и композиции по изобретению используют 15 в количестве, необходимом для ослабления данной реакции или процесса наполовину. Концентрация, требуемая для достижения такого сокращения, упомянута здесь как половина максимальной ингибирующей концентрации или «IC<sub>50</sub>». Также соединения и композиции по изобретению могут использоваться в количестве, необходимом для 20 увеличения данной реакции, активности или процесса наполовину. Концентрация, необходимая для такого увеличения, упомянута здесь как половина максимальной эффективной концентрации или «EC<sub>50</sub>».

[00168] Ингибиторы С5 по изобретению могут присутствовать в количествах, составляющих 0,1-95 вес.% от общей массы композиции. В некоторых случаях 25 ингибиторы С5 вводят внутривенным (IV) введением. В некоторых случаях ингибиторы С5 вводят подкожным (SC) введением.

[00169] Введение SC ингибиторов С5 по изобретению может, в некоторых случаях, обеспечить преимущества перед введением IV. Введение SC может позволить пациентам 30 обеспечивать самолечение. Такое лечение может быть выгодным в том, что пациенты могут самостоятельно проходить лечение на дому без необходимости в посещении специалиста или медицинского учреждения. Далее, лечение SC может позволить пациентам избегать долгосрочных осложнений, связанных с введением IV, таких как инфекции, потеря венозного доступа, местный тромбоз и гематомы. В некоторых 35 вариантах осуществления лечение SC может увеличить комплаентность пациента, удовлетворение пациента, качество жизни, уменьшить затраты на лечение и/или снизить требования к хранению и использованию лекарственного средства.

[00170] В некоторых случаях ежедневное введение SC обеспечивает стационарные концентрации ингибитора С5, достигаемые в 1-3 дозах, 2-3 дозах, 3-5 дозах или 5-10 дозах. В некоторых случаях ежедневные дозы SC 0,1 мг/кг могут позволить достичнуть 40 постоянных уровней ингибитора С5 более чем или равных 2,5 мкг/мл и/или ингибирование активности комплемента более чем на 90%.

[00171] Ингибиторы С5 по изобретению могут демонстрировать медленную кинетику поглощения (время до максимальной наблюдаемой концентрации более 4-8 часов) и высокую биодоступность (от приблизительно 75% до приблизительно 100%) после 45 введения SC.

[00172] В некоторых вариантах осуществления дозировка и/или введение могут быть изменены для коррекции периода полужизни ( $t_{1/2}$ ) уровней ингибитора С5 у пациента или в жидкостях пациента (например, плазме). В некоторых случаях  $t_{1/2}$  составляет по

меньшей мере 1 час, по меньшей мере 2 часа, по меньшей мере 4 часа, по меньшей мере 6 часов, по меньшей мере 8 часов, по меньшей мере 10 часов, по меньшей мере 12 часов, по меньшей мере 16 часов, по меньшей мере 20 часов, по меньшей мере 24 часа, по 5 меньшей мере 36 часов, по меньшей мере 48 часов, по меньшей мере 60 часов, по меньшей мере 72 часа, по меньшей мере 96 часов, по меньшей мере 5 дней, по меньшей мере 6 дней, по меньшей мере 7 дней, по меньшей мере 8 дней, по меньшей мере 9 дней, по меньшей мере 10 дней, по меньшей мере 11 дней, по меньшей мере 12 дней, по меньшей мере 2 недели, по меньшей мере 3 недели, по меньшей мере 4 недели, по меньшей мере 5 недель, по меньшей мере 6 недель, по меньшей мере 7 недель, по меньшей мере 8 10 недель, по меньшей мере 9 недель, по меньшей мере 10 недель, по меньшей мере 11 недель, по меньшей мере 12 недель или по меньшей мере 16 недель.

[00173] В некоторых вариантах осуществления ингибиторы С5 по изобретению могут демонстрировать длинный терминальный  $t_{1/2}$ . Увеличенный терминальный  $t_{1/2}$  может быть следствием обширного связывания с мишенью и/или дополнительного связывания 15 с белками плазмы крови. В некоторых случаях ингибиторы С5 по изобретению показывают значения  $t_{1/2}$ , больше, чем 24 часа как в плазме, так и в цельной крови. В некоторых случаях ингибиторы С5 не теряют функциональную активность после инкубации в человеческой цельной крови при 37°C в течение 16 часов.

[00174] В некоторых вариантах осуществления дозировка и/или введение могут быть 20 изменены для коррекции объема динамического равновесия распределения ингибиторов С5. В некоторых случаях объем распределения в равновесном состоянии ингибиторов С5 составляет от приблизительно 0,1 мл/кг до приблизительно 1 мл/кг, от приблизительно 0,5 мл/кг до приблизительно 5 мл/кг, от приблизительно 1 мл/кг до приблизительно 10 мл/кг, от приблизительно 5 мл/кг до приблизительно 20 мл/кг, от 25 приблизительно 15 мл/кг до приблизительно 30 мл/кг, от приблизительно 10 мл/кг до приблизительно 200 мл/кг, от приблизительно 20 мл/кг до приблизительно 60 мл/кг, от приблизительно 30 мл/кг до приблизительно 70 мл/кг, от приблизительно 50 мл/кг до приблизительно 200 мл/кг, от приблизительно 100 мл/кг до приблизительно 500 мл/кг 30 или по меньшей мере 500 мл/кг. В некоторых случаях дозировка и/или введение ингибиторов С5 могут быть изменены так, чтобы обеспечить объем распределения в равновесном состоянии по меньшей мере 50% общего объема крови. В некоторых вариантах осуществления распределение ингибитора С5 может быть ограничено плазменным компартментом.

[00175] В некоторых вариантах осуществления ингибиторы С5 по изобретению 35 показывают скорость общего клиренса от приблизительно 0,001 мл/ч/кг до приблизительно 0,01 мл/ч/кг, от приблизительно 0,005 мл/ч/кг до приблизительно 0,05 мл/ч/кг, от приблизительно 0,01 мл/ч/кг до приблизительно 0,1 мл/ч/кг, от приблизительно 0,05 мл/ч/кг до приблизительно 0,5 мл/ч/кг, от приблизительно 0,1 мл/ч/кг до приблизительно 1 мл/ч/кг, от приблизительно 0,5 мл/ч/кг до приблизительно 5 40 мл/ч/кг, от приблизительно 0,04 мл/ч/кг до приблизительно 4 мл/ч/кг, от приблизительно 1 мл/ч/кг до приблизительно 10 мл/ч/кг, от приблизительно 5 мл/ч/кг до приблизительно 20 мл/ч/кг, от приблизительно 15 мл/ч/кг до приблизительно 30 мл/ч/кг или по меньшей мере 30 мл/ч/кг.

[00176] Интервалы времени, в течение которого максимальная концентрация 45 ингибиторов С5 у пациентов (например, в сыворотке пациента) сохраняется (значения Tmax) могут быть изменены путем изменения дозировки и/или введения (например, подкожного введения). В некоторых случаях ингибиторы С5 имеют значения Tmax от приблизительно 1 минуты до приблизительно 10 минут, от приблизительно 5 минут до

приблизительно 20 минут, от приблизительно 15 минут до приблизительно 45 минут, от приблизительно 30 минут до приблизительно 60 минут, от приблизительно 45 минут до приблизительно 90 минут, от приблизительно 1 часа до приблизительно 48 часов, от приблизительно 2 часов до приблизительно 10 часов, от приблизительно 5 часов до 5 приблизительно 20 часов, от приблизительно 10 часов до приблизительно 60 часов, от приблизительно 1 дня до приблизительно 4 дней, от приблизительно 2 дней до приблизительно 10 дней или по меньшей мере 10 дней.

[00177] В некоторых вариантах осуществления ингибиторы С5 по изобретению могут быть введены без побочных эффектов. В некоторых случаях ингибиторы С5 по изобретению не ингибируют hERG (human ether-a-go-go related gene (ген альфа-субъединицы калиевого канала человека)) даже при концентрациях меньше или равных 300 мкМ. Инъекция SC ингибиторов С5 по изобретению с дозой вплоть до 10 мг/кг может хорошо переноситься и не приводит к каким-либо неблагоприятным эффектам сердечно-сосудистой системы (например, повышенный риск длительной желудочковой 10 реполяризации) и/или системы органов дыхания.

[00178] Дозы ингибитора С5 могут быть определены с помощью определения уровня отсутствия наблюданного неблагоприятного эффекта (NOAEL), наблюданного у других видов. Такие виды могут включать, но не ограничены ими, обезьянам, крыс, кроликов и мышей. В некоторых случаях человеческие эквивалентные дозы (HEDs) могут быть 20 определены аллометрическим вычислением от NOAELs, наблюдавшихся у других видов. В некоторых случаях HEDs дают терапевтические диапазоны от приблизительно 2 кратных до приблизительно 5 кратных, от приблизительно 4 кратных до приблизительно 12 кратных, от приблизительно 5 кратных до приблизительно 15 кратных, от приблизительно 10 кратных до приблизительно 30 кратных или по меньшей мере 30 25 кратные. В некоторых случаях терапевтические диапазоны определяют при помощи определения у приматов и оценки человеческих уровней Сmax для людей.

[00179] В некоторых вариантах осуществления ингибиторы С5 по изобретению допускают быстрый период вымывания в случаях инфекции, где длительное ингибирование системы комплемента оказывается вредным.

[00180] Введение ингибитора С5 согласно изобретению может быть изменено для снижения потенциального клинического риска для пациентов. Инфекция *Neisseria meningitidis* является известным риском ингибиторов С5, включая экулизумаб. В некоторых случаях риск инфекции *Neisseria meningitidis* минимизируют путем организации одной или более профилактических стадий. Такие стадии могут включать 30 исключение пациентов, которые могут быть уже колонизированы этими бактериями. В некоторых случаях профилактические стадии могут включать совместное введение с одним или более антибиотиками. В некоторых случаях ципрофлоксацин можно вводить совместно с соединениями по изобретению. В некоторых случаях ципрофлоксацин 35 можно вводить совместно с соединениями по изобретению перорально в дозе от приблизительно 100 мг до приблизительно 1000 мг (например, 500 мг).

[00181] В некоторых вариантах осуществления введение ингибитора С5 может быть осуществлено с помощью автоинжекторного устройства. Такие устройства могут допускать самовведение (например, ежедневное введение).

#### *Частота введения*

[00182] В некоторых вариантах осуществления ингибиторы С5 по изобретению вводят каждый часа, каждые 2 часа, каждые 4 часа, каждые 6 часа, каждые 12 часов, каждые 18 часов, каждые 24 часа, каждые 36 часов, каждые 72 часа, каждые 84 часа, каждые 96 часов, каждые 5 дней, каждые 7 дней, каждые 10 дней, каждые 14 дней, каждую 45

неделю, каждые две недели, каждые 3 недели, каждые 4 недели, каждый месяц, каждые 2 месяца, каждые 3 месяца, каждые 4 месяца, каждые 5 месяцев, каждые 6 месяцев, каждый год или по меньшей мере каждый год. В некоторых случаях ингибиторы С5 вводят один раз в сутки или вводят в виде двух, трех или более подоз с подходящими

5 интервалами в течение дня.

[00183] В некоторых вариантах осуществления ингибиторы С5 вводят несколько раз в сутки. В некоторых случаях ингибиторы С5 вводят ежедневно в течение 7 дней. В некоторых случаях ингибиторы С5 вводят ежедневно в течение от 7 до 100 дней. В некоторых случаях ингибиторы С5 вводят ежедневно в течение по меньшей мере 100

10 дней. В некоторых случаях ингибиторы С5 ежедневно вводят в течение неопределенного срока.

[00184] Ингибиторы С5, доставляемые внутривенно, могут быть доставлены инфузией в течение такого времени как период 5 минут, 10 минут, 15 минут, 20 минут или 25

15 минут. Введение может быть повторено, например, регулярно, например, каждый час, ежедневно, еженедельно, каждые две недели (т.е. раз в две недели), в течение одного

месяца, двух месяцев, трех месяцев, четырех месяцев или более чем четырех месяцев. После начального режима лечения лечение может быть назначено на менее частой основе. Например, после введения каждые две недели в течение трех месяцев, введение

может быть повторено один раз в месяц в течение шести месяцев или года или дольше.

20 Введение ингибитора С5 может уменьшить, понизить, увеличить или изменить связывание или любой физиологически вредный процесс (например, в клетке, ткани, крови, моче или другом компартменте пациента) на по меньшей мере 10%, по меньшей мере 15%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по

меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%,

25 по меньшей мере 80% или по меньшей мере 90% или больше.

[00185] Перед введением полной дозы ингибитора С5 и/или композиции ингибитора С5, пациентам может быть введена меньшая доза, такая как 5% полной дозы, и они

могут быть проверены на неблагоприятные эффекты, такие как аллергическая реакция или инфузационная реакция, или на повышенные уровни холестерина или кровяного

30 давления. В другом примере пациент может быть проверен на нежелательные иммуностимулирующие эффекты, такие как увеличенные уровни цитокина (например, TNF альфа, II-1, II-6 или II-10).

[00186] Генетическая предрасположенность играет роль в развитии некоторых заболеваний или нарушений. Поэтому пациент, нуждающийся в ингибиторе С5, может

35 быть идентифицирован путем изучения семейного анамнеза или, например, скрининга на один или более генетических маркеров или вариантов. Медицинский работник, такой как врач, медсестра, или член семьи может проанализировать семейный анамнез перед тем, как предписать или вводить терапевтическую композицию согласно настоящему изобретению.

### 40 III. Наборы

[00187] Любой из ингибиторов С5, описанных здесь, может быть представлен как часть набора. В неограничивающем примере ингибиторы С5 могут быть включены в набор для лечения заболевания. Набор может включать ампулу со стерильным сухим порошком ингибитора С5, стерильный раствор для растворения сухого порошка и

45 шприц для введения путем инфузии ингибитора С5.

[00188] Когда ингибиторы С5 представлены в форме высущенного порошка, в наборах по изобретению содержится от 10 микрограмм до 1000 миллиграмм ингибитора С5 или по меньшей мере или самое большее эти количества.

[00189] Типичные наборы могут включать по меньшей мере один пузырек, пробирку, колбу, бутылку, шприц и/или другой контейнер или устройство, в которое помещены, предпочтительно, соответствующим образом распределены составы ингибитора С5. Наборы могут также включать один или несколько вторичных контейнеров со

5 стерильным фармацевтически приемлемым буфером и/или другим разбавителем.

[00190] В некоторых вариантах осуществления соединения или композиции по изобретению представлены в боросиликатных ампулах. Такие ампулы могут включать пробку (например, резиновую пробку). В некоторых случаях пробки включают резиновые пробки с покрытием FLUROTEC®. Пробки могут быть закреплены на месте

10 дополнительным колпачком, включая, но не ограничиваясь ей, отламываемую алюминиевую крышку.

[00191] Наборы могут дополнительно включать инструкции по применению компонентов набора, а также по использованию любого другого реагента, не включенного в набор. Инструкции могут включать изменения, которые могут быть

15 осуществлены.

#### *IV. Определения*

[00192] *Биодоступность:* В рамках изобретения, термин «биодоступность» относится к системной доступности данного количества соединения (например, ингибитора С5), введенного пациенту. Биодоступность может быть оценена путем измерения области

20 под кривой (AUC) или максимальной сывороточной или плазменной концентрацией (Cmax) неизменной формы соединения после введения соединения пациенту. AUC является определением области под кривой при построении сывороточной или плазменной концентрации соединения вдоль ординаты (Ось Y) против времени вдоль абсциссы (Ось X). Обычно AUC для определенного соединения может быть вычислен

25 с помощью способов, известных специалисту, и/или как описано в G. S. Banker, Modern Pharmaceutics, Drugs and the Pharmaceutical Sciences, v. 72, Marcel Dekker, New York, Inc., 1996, содержание которого полностью включено в настоящее описание посредством ссылок.

[00193] *Биологическая система:* В рамках изобретения, термин "биологическая

30 система" относится к клетке, группе клеток, ткани, органу, группе органов, органелле, биологической жидкости, биологическому сигнальному пути (например, активируемый рецептором сигнальный путь, активируемый зарядом сигнальный путь, метаболический путь, клеточный сигнальный путь и т.д.), группе белков, группе нукleinовых кислот или группе молекул (включая, но не ограничиваясь ими, биомолекулы), которые

35 выполняют по меньшей мере одну биологическую функцию или биологическую задачу в клеточных мембранах, клеточных компартментах, клетках, клеточных культурах, тканях, органах, органных системах, организмах, многоклеточных организмах, биологических жидкостях или любых биологических объектах. В некоторых вариантах осуществления биологические системы являются клеточными сигнальными путями,

40 включающими внутриклеточные и/или внеклеточные сигнальные биомолекулы. В некоторых вариантах осуществления биологические системы включают протеолитические каскады (например, каскад комплемента).

[00194] *Буферный агент:* В рамках изобретения, термин «буферный агент» относится к соединению, используемому в растворе в целях противостояния изменениям pH. Такие

45 соединения могут включать, но не ограничены ими, уксусную кислоту, адипиновую кислоту, ацетат натрия, бензойную кислоту, лимонную кислоту, бензоат натрия, малеиновую кислоту, фосфат натрия, винную кислоту, молочную кислоту, метафосфат калия, глицин, бикарбонат натрия, фосфат калия, цитрат натрия и тартрат натрия.

[00195] *Скорость клиренса:* В рамках изобретения, термин «скорость клиренса» относится к скорости, с которой определенное соединение выводится из биологической системы или жидкости.

[00196] *Соединение:* В рамках изобретения, термин «соединение» относится к различным химическим объектам. В некоторых вариантах осуществления определенное соединение может существовать в одной или более изомерных или изотопных формах (включая, но не ограничиваясь ими, стереоизомеры, геометрические изомеры и изотопы). В некоторых вариантах осуществления соединение получают или используют только в одной такой форме. В некоторых вариантах осуществления соединение получают или используют как смесь двух или более таких форм (включая, но не ограничиваясь ей, рацемическую смесь стереоизомеров). Специалисту понятно, что некоторые соединения существуют в различных формах, показывающих разные свойства и/или активности (включая, но не ограничиваясь ими, биологические активности). В таких случаях специалист может выбрать или отказаться от определенных форм соединения для использования в соответствии с настоящим изобретением. Например, соединения, содержащие асимметрически замещенные атомы углерода, могут быть выделены в оптически активных или рацемических формах.

[00197] *Циклический или циклизованный:* В рамках изобретения термин «циклический» относится к присутствию непрерывного цикла. Циклические молекулы не должны быть кольцевыми, только соединенными для формирования неразрывной цепочки субъединиц. Циклические полипептиды могут включать "циклическую петлю", сформированную, когда две аминокислоты связаны мостиковой группой. Циклическая петля включает аминокислоты вдоль полипептида, присущего между соединенными мостиковой связью аминокислотами. Циклические петли могут включать 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более аминокислот.

[00198] *Даунстрим-событие:* В рамках изобретения, термин «даунстрим» или "даунстрим-событие", относится к любому событию, происходящему после и/или в результате другого события. В некоторых случаях даунстрим-событиями являются события, происходящие после и в результате расщепления С5 и/или активации комплемента. Такие события могут включать, но не ограничены ими, генерацию продуктов расщепления С5, активацию МАС, гемолиз и связанное с гемолизом заболевание (например, PNH).

[00199] *Равновесная константа диссоциации:* В рамках изобретения, термин "равновесная константа диссоциации" или  $K_D$  относится к значению, представляющему тенденцию двух или более агентов (например, двух белков) к обратимому разделению. В некоторых случаях  $K_D$  указывает концентрацию первичного агента, в котором половина общих уровней вторичного агента связана с первичным агентом.

[00200] *Период полужизни:* В рамках изобретения, термин «период полужизни» или  $t_{1/2}$  относится ко времени, которое требуется данному процессу или концентрации соединения для достижения половины окончательного значения. "Терминалный период полужизни" или «терминальный  $t_{1/2}$ » относится ко времени, необходимому для уменьшения плазменной концентрации фактора наполовину после того, как концентрация фактора достигла псевдоравновесия.

[00201] *Гемолиз:* В рамках изобретения, термин «гемолиз» относится к деструкции эритроцитов.

[00202] *Идентичность:* В рамках изобретения, термин «идентичность», в отношении полипептидов или нуклеиновых кислот, относится к сравнительному отношению между

последовательностями. Этот термин используется для описания степени связанности последовательности между полимерными последовательностями и может включать процент соответствия мономерных компонентов выравниваниям промежутка (если таковые имеются), высчитываемый особой математической моделью или компьютерной программой (т.е., «алгоритмами»). Идентичность связанных полипептидов может быть легко вычислена известными способами. Такие способы включают, но не ограничены ими, описанные ранее другими (Lesk, A. M., ed., Computational Molecular Biology, Oxford University Press, New York, 1988; Smith, D. W., ed., Biocomputing: Informatics and Genome Projects, Academic Press, New York, 1993; Griffin, A. M. et al., ed., Computer Analysis of Sequence Data, Part 1, Humana Press, New Jersey, 1994; von Heinje, G., Sequence Analysis in Molecular Biology, Academic Press, 1987; Gribskov, M. et al., ed., Sequence Analysis Primer, M. Stockton Press, New York, 1991; и Carillo et al., Applied Math, SIAM J, 1988, 48, 1073).

**[00203] Ингибитор:** В рамках изобретения, термин «ингибитор» относится к любому агенту, блокирующему или вызывающему уменьшение возникновения определенного события; клеточного сигнала; химического пути; ферментативной реакции; клеточного процесса; взаимодействия между двумя или более молекулами; биологического события; заболевания; нарушения; или состояния.

**[00204] Внутривенный:** В рамках изобретения, термин «внутривенный» относится к области в кровеносном сосуде. Внутривенное введение, как правило, относится к доставке соединения в кровь через инъекцию в кровеносный сосуд (например, вену).

**[00205] In vitro:** В рамках изобретения, термин «*in vitro*» относится к событиям, происходящим в искусственной среде (например, в пробирке или сосуде с реагентом, в клеточной культуре, в чашке Петри и т.д.), а не в организме (например, животном, растении или микроорганизме).

**[00206] In vivo:** В рамках изобретения, термин «*in vivo*» относится к событиям, происходящим в организме (например, животном, растении или микроорганизме, или в их клетке или ткани).

**[00207] Лактамовый мостик:** В рамках изобретения, термин "лактамовый мостик" относится к амидной связи, образующей мостик между радикалами в молекуле. В некоторых случаях лактамовые мостики образуются между аминокислотами в полипептиде.

**[00208] Линкер:** термин «линкер» в рамках изобретения относится к группе атомов (например, 10-1000 атомов), молекуле(ам) или другим соединениям, используемым для соединения двух или более молекул. Линкеры могут присоединяться к таким молекулам через ковалентные или нековалентные (например, ионные или гидрофобные) взаимодействия. Линкеры могут включать цепочки из двух или более звеньев полиэтиленгликоля (ПЭГ). В некоторых случаях линкеры могут быть расщепляемыми.

**[00209] Минутный объем:** В рамках изобретения термин "минутный объем" относится к объему воздуха, вдыхаемого или выдыхаемого в/из легких пациента в минуту.

**[00210] Непротеиногенный:** В рамках изобретения термин «непротеиногенный» относится к любым неприродным белкам, таким как белки с неприродными компонентами, такими как неприродные аминокислоты.

**[00211] Пациент:** В рамках изобретения «пациент» относится к лицу, который может искать или нуждаться в лечении, требует лечения, проходит лечение, пройдет лечение, или к лицу, находящемуся на попечении профессионала на предмет определенного заболевания или состояния.

**[00212] Фармацевтическая композиция:** В рамках изобретения термин "фармацевтическая композиция" относится к композиции, включающей по меньшей

мере один активный ингредиент (например, ингибитор С5) в форме и количестве, позволяющих активному ингредиенту быть терапевтически эффективным.

**[00213] Фармацевтически приемлемый:** фраза "фармацевтически приемлемая" используется здесь для обозначения соединений, материалов, композиций и/или лекарственных форм, которые являются, в рамках здравого медицинского суждения, подходящими для использования в контакте с тканями человека и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или другой проблемы или осложнения, соразмерными с обоснованным отношением преимущества/риска.

**[00214] Фармацевтически приемлемые эксципиенты:** фраза "фармацевтически

- 10 приемлемый эксципиент", в рамках изобретения, относится к любому ингредиенту кроме активных веществ (например, R5000 или его вариантов), присутствующему в фармацевтической композиции и имеющему свойства, делающие его по существу нетоксичным и не приводящим к воспалению в организме пациента. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемый эксципиент является носителем, способным к суспензированию или растворению активного вещества. Эксципиенты могут включать, например: антиадгезивы, антиоксиданты, связующие, покрытия, компрессионные добавки, разрыхлители, красители (цветовые компоненты), смягчающие средства, эмульгаторы, наполнители (разбавители), пленкообразователи или агенты покрытия, вкусовые агенты, ароматизаторы, глиданты (усилители текучести),
- 20 лубриканты, консерванты, типографские краски, сорбенты, суспенсирующие или диспергирующие вещества, подсластители и кристаллизационные воды. Примеры эксципиентов включают, но не ограничены ими: бутилированный гидрокситолуол (ВНТ), карбонат кальция, фосфат кальция (двуосновный), стеарат кальция, кроскармеллозу, поперечно-сшитый поливинилпирролидон, лимонную кислоту,
- 25 кросповидон, цистеин, этилцеллюзу, желатин, гидроксипропилцеллюзу, гидроксипропилметилцеллюзу, лактозу, стеарат магния, мальтит, маннит, метионин, метилцеллюзу, метилпарабен, микрокристаллическую целлюзу, полиэтиленгликоль, поливинилпирролидон, повидон, прежелатинированный крахмал, пропил парабен, ретинилпальмитат, шеллак, диоксид кремния, карбоксиметилцеллюзу натрия, цитрат
- 30 натрия, гликолят крахмала натрия, сорбит, крахмал (кукурузный), стеариновую кислоту, сахарозу, тальк, диоксид титана, витамин А, витамин Е, витамин С и ксилит.

**[00215] Плазменный компартмент:** В рамках изобретения, термин "плазменный компартмент" относится к внутрисосудистому месту, занятому плазмой крови.

**[00216] Соль:** В рамках изобретения термин «соль» относится к соединению,

- 35 состоящему из катиона со связанным анионом. Такие соединения могут включать хлорид натрия (NaCl) или другие классы солей, включая, но не ограничиваясь ими, ацетаты, хлориды, карбонаты, цианиды, нитриты, нитраты, сульфаты и фосфаты.

**[00217] Образец:** В рамках изобретения, термин «образец» относится к аликовоте или части, взятой из источника и/или представленной на анализ или обработку. В некоторых

- 40 вариантах осуществления образец из биологического источника, такого как ткань, клетка или компонент (например, жидкость организма, включая, но не ограничиваясь ими, кровь, слизь, лимфатическая жидкость, синовиальная жидкость, цереброспинальная жидкость, слону, амиотическую жидкость, амиотическую пуповинную кровь, мочу, влагалищную жидкость и сперму). В некоторых вариантах осуществления образец
- 45 может быть или включать гомогенат, лизат или экстракт, полученный из целого организма или субпопуляции его тканей, клеток или компонентов, или его фракцию или часть, включая, но не ограничиваясь ими, например, плазму, сыворотку, спинномозговую жидкость, лимфу, внешние секции кожи, респираторного,

интестинального и мочеполового тракта, слезы, слону, молоко, клетки крови, опухолей или органов. В некоторых вариантах осуществления образец представляет собой или включает среду, такую как питательный бульон или гель, который может содержать клеточные компоненты, такие как белки. В некоторых вариантах осуществления

- 5 «первичный» образец является аликвотой источника. В некоторых вариантах осуществления первичный образец подвергают одной или более стадиям обработки (например, разделению, очистке и т.д.) для получения образца для анализа или другого использования.

[00218] *Подкожный*: В рамках изобретения термин «подкожный» относится к пространству под кожей. Подкожное введение является доставкой соединения в уровень ниже кожи.

[00219] *Пациент*: В рамках изобретения термин «пациент» относится к любому организму, которому соединение в соответствии с изобретением может быть введено, например, в экспериментальных, диагностических, профилактических и/или 15 терапевтических целях. Типичные пациенты включают животных (например, млекопитающих, таких как мыши, крысы, кролики, свиньи, приматы и человек).

[00220] *По существу*: В рамках изобретения термин «по существу» относится к качественному состоянию, представляющему в полной или почти полной мере или степени желаемую характеристику или свойство. Специалисту в области биологии 20 понятно, что биологические и химические явления редко приходят, если вообще приходят, к завершению и/или достигают или, наоборот, не достигают абсолютного результата. Термин «по существу» поэтому используется здесь для захвата потенциального отсутствия полноты, присущего многим биологическим и химическим явлениям.

[00221] *Терапевтически эффективное количество*: В рамках изобретения, термин "терапевтически эффективное количество" означает количество агента (например, ингибитор C5), которое является достаточным, при введении пациенту, страдающему или склонному к заболеванию, нарушению и/или состоянию, для лечения, облегчения симптомов, диагностики, предотвращения и/или задержки начала заболевания, 25 нарушения и/или состояния.

[00222] *Дыхательный объем*: В рамках изобретения, термин «дыхательный объем» относится к нормальному объему воздуха в легких, перемещаемому между вдохом и выдохом (в отсутствие любого дополнительного усилия).

[00223]  $T_{max}$ : В рамках изобретения, термин « $T_{max}$ » относится к интервалу времени, 35 в течение которого сохраняется максимальная концентрация соединения у пациента или в жидкости.

[00224] *Лечение*: В рамках изобретения, термин «лечение» относится к частичному или полному облегчению, улучшению, освобождению, задержке начала, ингибированию 40 прогрессии, ослаблению серьезности и/или ослаблению уровня одного или более симптомов или признаков определенного заболевания, нарушения и/или состояния. Лечение может быть назначено пациенту, который не демонстрирует признаки заболевания, нарушения и/или состояния, и/или пациенту, который демонстрирует только ранние признаки заболевания, нарушения и/или состояния, в целях уменьшения риска развития патологии, связанной с заболеванием, нарушением и/или состоянием.

[00225] *Объем распределения*: В рамках изобретения, термин "объем распределения" или « $V_{dist}$ » относится к объему жидкости, требующемуся для вмещения общего количества соединения в теле в той же концентрации, как в крови или плазме. Объем распределения может отражать степень, в которой соединение присутствует во 45

внесосудистой ткани. Большой объем распределения отражает тенденцию соединения связываться с компонентами ткани по сравнению с компонентами белка плазмы крови. В клинических условиях  $V_{dist}$  может использоваться для определения нагрузочной дозы соединения для достижения концентрации динамического равновесия этого соединения.

<sup>5</sup> *V. Эквиваленты и объем*

[00226] Хотя различные варианты осуществления изобретения были показаны и описаны особо, специалисту будет понято, что различные изменения в форме и деталях могут быть внесены без отступления от сущности и объема изобретения, как оно определено в приложенной формуле изобретения.

<sup>10</sup> [00227] Специалисту в данной области техники понятны, или они будут в состоянии установить, используя не более, чем обычное экспериментирование, множество эквивалентов частных вариантов осуществлениям в соответствии с изобретением, описанным здесь. Объем согласно настоящему изобретению не может быть ограничен приведенным выше описанием, а соответствует определенному в приложенной формуле изобретения.

<sup>15</sup> [00228] В формуле изобретения формы единственного числа означают один или более чем один, если иное не указано или иначе не следует с очевидностью из контекста. В формуле изобретения или описании включение союза «или» между одним или более членами группы считается удовлетворенным, если один, более чем один или все члены <sup>20</sup> группы присутствуют, используются в или иначе относятся к данному продукту или процессу, если иное не указано или иначе не следует с очевидностью из контекста. Изобретение включает варианты осуществления, в которых ровно один член группы присутствует в, используется в или иначе относится к данному продукту или процессу. Изобретение включает варианты осуществления, в которых более чем один или все <sup>25</sup> члены группы присутствуют в, используются в или иначе относятся к данному продукту или процессу.

[00229] Также следует отметить, что термин «включающий» является открытым и разрешает, но не требует, включение дополнительных элементов или стадий. Когда термин «включающий» используется в рамках изобретения, термины "состоящий из" <sup>30</sup> и/или «содержащий» таким образом также охвачены и раскрыты.

[00230] Если даны диапазоны, в них включены конечные значения. Кроме того, следует понимать, что, если иное не указано или иначе не следует с очевидностью из контекста и понимания специалистом в данной области техники, значения, выраженные как диапазоны, могут принимать любое конкретное значение или поддиапазон в <sup>35</sup> установленных диапазонах в различных вариантах осуществления изобретения до одной десятой от единицы нижнего предела диапазона, если из контекста ясно не следует иное.

[00231] Кроме того, следует понимать, что любой частный вариант осуществления согласно настоящему изобретению, попадающий под предшествующий уровень техники, <sup>40</sup> может быть явным образом исключен из одного или более пунктов формулы изобретения. Так как такие варианты осуществления, как считается, известны специалисту, они могут быть исключены, даже если исключение не сформулировано здесь явно. Любой частный вариант осуществления композиций по изобретению (например, любая нукleinовая кислота или белок, кодируемый ей; любой способ <sup>45</sup> получения; любой способ применения; и т.д.) может быть исключен из одного или более пунктов формулы изобретения, по любой причине, вне зависимости от того, действительно ли он относится к предшествующему уровню техники.

[00232] Все процитированные источники, например, ссылки, публикации, базы данных,

записи базы данных, и уровень техники, процитированный здесь, включены в эту заявку ссылкой, даже если это явно не указано в цитате. В случае противоречия утверждений в процитированном источнике и настоящей заявке, утверждение в настоящей заявке будет превалировать.

- 5 [00233] Заголовки разделов и таблиц не являются ограничивающими.

## ПРИМЕРЫ

### Пример 1. Получение водного раствора R5000

[00234] Полипептиды синтезировали с помощью стандартных твердофазных способов Fmoc/tBu. Синтез осуществляли на автоматизированном микроволновом синтезаторе 10 пептидов Liberty (CEM, Matthews NC) с использованием стандартных протоколов с амидной смолой Rink, хотя другие автоматизированные синтезаторы без микроволновых свойств могут также использоваться. Все аминокислоты были получены из коммерческих источников. Используемым реагентом сочетания был 2-(6-хлор-1-Н-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3,-тетраметиламиний гексафторфосфат (HCTU), и основанием был 15 дизопропилэтиламин (DIEA). Полипептиды отщепляли от смолы с помощью 95% TFA, 2,5% TIS и 2,5% воды в течение 3 часов и выделяли осаждением простым эфиrom. Сырые полипептиды очищали препаративной ВЭЖХ с обратной фазой с использованием колонки C18 с градиентом ацетонитрил/вода 0,1% TFA от 20% до 50% за 30 минут. Фракции, содержащие чистые полипептиды, собирали и лиофилизовали, и все 20 полипептиды анализировали LCMS.

[00235] R5000 (SEQ ID NO: 1) получали как циклический пептид, содержащий 15 аминокислот (4 из которых являются неприродными аминокислотами), ацетилированный N-конец и карбоновую кислоту на C-конце. С-концевой лизин стержневого пептида имеет модифицированную боковую цепь, образуя остаток N-ε-(PEG24-γ-глутаминовая 25 кислота-N-α-гексадеканоил)лизина. Эта модифицированная боковая цепь включает полиэтиленгликоловый спейсер (PEG24), присоединенный к остатку L-γ глутаминовой кислоты, дериватизированному группой пальмитоила. Циклизация R5000 происходит через лактамовый мостик между боковыми цепями L-Lys1 и L-Asp6. Все аминокислоты в R5000 являются L-аминокислотами. R5000 имеет молекулярную массу 3562,23 г/моль 30 и химическую формулу C<sub>172</sub>H<sub>278</sub>N<sub>24</sub>O<sub>55</sub>.

[00236] Как экулизумаб, R5000 блокирует протеолитическое расщепление C5 на C5a и C5b. В отличие от экулизумаба, R5000 может также связываться с C5b и блокировать связывание C6, предотвращая последующую сборку MAC.

[00237] R5000 получали как водный раствор для инъекций, содержащей 40 мг/мл 35 R5000 в составе 50 мМ фосфата натрия и 75,7 мМ хлорида натрия при pH 7,0+0,3.

### Пример 2. Введение и хранение R5000

[00238] R5000 вводят подкожной (SC) или внутривенной (IV) инъекцией, и введенную дозу (объем дозы) рассчитывают в зависимости от массы тела пациента на основании 40 мг/кг. Это достигается с помощью ряда фиксированных доз, выровненных к ряду весовых групп. В целом, введение человеку включает широкий диапазон массы тела от 43 до 109 кг. Пациенты, имеющие более высокую массу тела (> 109 кг), получают уточненную дозу в зависимости от конкретного случая после консультаций с медицинским наблюдателем.

[00239] R5000 сохраняют при температуре от 2°C до 8°C [от 36° до 46°F]. После 45 раздачи пациентам, R5000 сохраняют при контролируемой комнатной температуре (от 20°C до 25°C [от 68°F до 77°F]) в течение максимум 30 дней и защищают от источников чрезмерных температурных колебаний, таких как высокая температура или прямой свет. Хранения R5000 за пределами комнатных температур предпочтительно избегать.

R5000 может храниться в течение максимум 30 дней в этих условиях.

### **Пример 3. Тестирование стабильности**

[00240] Тестирование стабильности осуществляли согласно Международной конференции по вопросам гармонизации (ICH) Q1A "Стабильность новых лекарственных субстанций и продуктов". Образцы водного раствора из Примера 1 выдерживали при 5 3 температурах: -20°C, 5°C и 25°C. Интервалы проверки составляли 1, 2 и 3 месяца, и после этого каждые 3 месяца до 24 месяцев. Образцы проверяли на внешний вид (например, прозрачность, цвет, наличие осадка), pH, осмолярность, концентрацию, чистоту, целевую активность (например, в teste лизиса RBC), уровни запыленности, 10 уровни эндотоксинов и стерильность. Образцы считали стабильными, если в каждом из проверенных температурных условий образцы имеют прозрачный, бесцветный вид без видимых частиц; pH 7+03; осмолярность от 260 до 340 миллиосмоль/кг; чистоту ≥ 95% (и отсутствие содержание единственной примеси > 3%); целевую активность, которая сопоставима со справочным стандартом; уровни запыленности ≤6000 макрочастиц на 15 ампулу для частицы ≥ 10 мкМ и уровни ≤600 макрочастиц на ампулу для частицы ≥ 25 мкМ; уровни эндотоксинов ≤100 ЕС/мл; и отсутствие роста микроорганизмов.

### **Пример 4. Стабильность при многократном замораживании**

[00241] Исследование проводили для тестирования стабильности водного раствора Примера 1, подвергнутого многократным циклам замораживания и оттаивания. R5000 20 не показал ухудшения или других изменений после 5 циклов замораживания и оттаивания.

### **Пример 5. Основанная на поверхностном плазмонном резонансе (SPR) оценка связывания**

[00242] Связывающее взаимодействие между R5000 и C5 измеряли с помощью 25 поверхностного плазмонного резонанса. R5000 связывался с C5 с равновесной константой диссоциации (KD) 0,42 нМ при 25°C (n=3) и KD 0,78 нМ при 37°C (n=3). Полные данные о поверхностном плазмонном резонансе в комбинации с анализом структуры сокристалла с высокой разрешающей способностью показывают, что R5000 демонстрирует специфическое, сильное и быстрое связывание с C5, а также медленную скорость диссоциации.

### **Пример 6. Оценка ингибиования расщепления C5**

[00243] R5000 оценивали в отношении ингибиования расщепления C5 на C5a и C5b. Ингибирующая активность R5000 в отношении C5 хозяина является важным фактором в выборе адекватных моделей животных для безопасности лекарственного средства. Ингибиование расщепления C5 является основанием для клинической эффективности 35 для экулизумаба, в настоящее время единственного апробированного терапевтического средства для лечения PNH. R5000 продемонстрировал дозозависимое ингибиование формирования C5a после активации классического пути ( $IC_{50}=4,8$  нМ; Фиг. 1) и дозозависимое ингибиование C5b (при измерении по формированию C5b-9 или MAC) 40 после активации классического и альтернативного путей комплемента ( $IC_{50}=5,1$  нМ; Фиг. 2).

### **Пример 7. Ингибиование ингибируемого комплементом гемолиза эритроцитов (RBC)**

[00244] Тест лизиса RBC является надежным способом скрининга ингибиторов 45 комплемента в сыворотке/плазме от различных видов и сравнения относительных активностей тестируемых артикулов. *In vitro* функциональный тест использовался для оценки ингибирующей активности пептидов, включая R5000, против функции комплемента у нескольких видов. Этот тест проверяет функциональную способность компонентов классического пути комплемента в отношении лизиса RBC овец, предварительно покрытых антителом к RBC овцы. Когда покрытые антителом

RBC инкубируют с тестируемой сывороткой, классический путь комплемента активируется, и результаты гемолиза могут быть проверены по высвобождению гемоглобина. Сенсибилизированные антителом эритроциты овец использовали в качестве носителя для лизиса в этом тесте, и сыворотку и/или плазму от различных видов использовали при их предопределенной 50%-й гемолитической активности комплемента ( $\text{CH}_{50}$ ).

[00245] R5000 продемонстрировал мощное ингибирование индуцируемого комплементом гемолиза RBC в сыворотке и/или плазме человека, приматов и свиней (см. следующую Таблицу).

**Таблица 1. Ингибирование гемолиза эритроцитов R5000 у множества видов**

Виды	$\text{IC}_{50}$ (нМ)
Человек	6,6
Приматы (4 вида) различной разновидности	3,5-17,6
Собака	> 4700
Кролик	> 67000
Свиньи (2 вида)	51,9-118,6
Грызуны (3 вида)	от 591 до > 100000

[00246] Слабая активность наблюдалась в плазме крысы (> 100 раз ниже, чем у обезьян *Cupomolgus*), и активность от низкой до отсутствующей была отмечена у других грызунов, собаки или кролика. Структурные данные, полученные из сокристаллизации человеческого C5 с молекулой, близко родственно R5000, обеспечили объяснение этой видовой селективности посредством тщательного анализа основной последовательности аминокислот на связывающем лекарственное средство сайте белка-мишени. Хотя последовательности примата являются на 100% консервативными по остаткам, ответственным за взаимодействия с R5000, наблюдались существенные различия в этих остатках у грызунов и особенно у собаки, где идентичные части белка не существуют. Эти различия в аминокислотах были достаточны для объяснения профилей активности R5000 у различных видов.

[00247] Была также проверена способность R5000 ингибировать опосредуемый комплементом лизис эритроцитов через классический и альтернативный пути активации комплемента. Классический путь оценивали с помощью двух различных тестов с использованием сенсибилизированных антителом эритроцитов овец. В одном способе гемолиз оценивали с помощью 1%-й нормальной человеческой сыворотки, в то время как во втором teste использовали 1,5% C5-истощенную сыворотку человека, содержащую 0,5 нМ человеческого C5. Ингибирование альтернативного пути активации комплемента оценивали с помощью эритроцитов кролика в 6%-й нормальной человеческой сыворотке в отсутствие кальция (см. следующую Таблицу).

**Таблица 2. Ингибирование гемолиза R5000 в путях активации комплемента**

Путь	$\text{IC}_{50}$ (нМ)
Классический путь	4,9
C5-истощенная сыворотка-классический путь	2,4
Альтернативный путь	59,2

[00248] R5000 продемонстрировал опосредуемый комплементом лизис как в teste классического пути, так и в teste альтернативного пути.

#### Пример 8. Фармакодинамика у обезьян *Cupomolgus*

[00249] R5000 является мощным ингибитором комплемента у приматов, таким образом, обезьяны *Cupomolgus* были выбраны для исследований мультидозы для оценки

ингибирующей активности R5000 на модели животных. Плазменные концентрации лекарственного средства определяли с помощью LCMS, и активность комплемента тестировали с использованием теста лизиса RBC, описанного в предыдущем Примере. Полные результаты этих исследований показали, что плазменные уровни лекарственного средства у обезьян должны составлять 2,5 мкг/мл или больше для достижения > 90%-го ингибиования активности комплемента (см. Фиг. 3).

[00250] R5000 вводили обезьянам *Cupomolgus* в многократных суточных дозах подкожными инъекциями (SC) в 7-дневном исследовании. Образцы крови анализировали в отношении гемолиза как индикатора активности комплемента в обозначенные 5 моменты времени (в дни 1, 4 и 7, данные представлены в дни после первой дозы, но до введения в соответствующий день), с использованием *ex vivo* теста лизиса RBC овец с 10 1%-й плазмой в teste. Уровни лекарственного средства определяли в том же образце с помощью способа LCMS, определенного для R5000. Как показано в следующей Таблице и в Фиг. 4А и 4В, когда R5000 вводили ежедневно в течение 7 дней в дозе 0,21 15 или 4,2 мг/кг, минимальная (<3% от уровня до введения) активность комплемента была отмечена в течение периода введения.

**Таблица 3. Средние фармакодинамические значения**

# животных	Суточная доза (мг/кг)	Путь	Последняя точка сбора (дни)	% гемолиза						
				Day 1	День 4	День 7	День 8	День 12	День 14	День 18
2	0,21	SC	18	2,9	1,9	2,4	5,4	75,4	> 95	> 95
2	4,2	SC	18	< 1	< 1	< 1	1,1	8,7	45,7	87,3

[00251] Гемолиз в *ex vivo* teste сохранялся ниже 90% от базового после первой дозы в группе, получавшей 0,21 мг/кг, в течение периода введения и спустя 24 часа после последней дозы. Увеличивающиеся уровни гемолиза были замечены после прерывания 25 лечения. К дню 4 (264 часа на Фиг. 4А) после того, как последняя доза была введена, гемолиз составлял > 75% от базового. Это хорошо коррелирует с измеренными плазменными уровнями соединения в течение и после введения (пунктир на Фиг. 4А). Второй группе животных в исследовании мультидозы вводили ежедневные дозы 4,2 30 мг/кг R5000. В этой группе гемолиз по существу полностью ингибиравался (<1%) в течение введения и оставался ниже 3% через 48 часов после последней дозы (День 9; 216 часов на Фиг. 4В). Спустя четыре дня после заключительной дозы (264 часа на Фиг. 4В), гемолиз достиг приблизительно 10% от базового. Этот результат снова продемонстрировал супрессию активности комплемента в течение периода введения 35 (по сравнению с результатами перед введением), коррелирующую с плазменными концентрациями лекарственного средства, и продемонстрировал превосходную корреляцию между фармакокинетическими и фармакодинамическими значениями.

[00252] Ингибирующая активность R5000 в отношении комплемента была оценена в 28-дневных исследованиях повторной дозы у обезьяны *Cupomolgus* с помощью *ex vivo* теста гемолиза RBC. R5000 ежедневно вводили подкожной инъекцией в течение 28 40 дней в количестве 0, 1, 2 или 4 мг/кг/день (День 1: Фиг. 7 и День 28: Фиг. 8). Результаты продемонстрировали полное ингибиование гемолиза с 2 часов после введения первой дозы в течение 28 дней введения, с процентами гемолиза <5% в группах 1, 2 и 4 мг/кг/день, по сравнению с > 90% в контрольной группе. После 28-дневного периода восстановления наблюдали значения, возвращенные к почти начальным уровням гемолиза, и от низкого до отсутствующего ингибиования системы комплемента. Отсутствие ингибиования активности комплемента в конце периода восстановления указывает на клиренс лекарственного средства из организма животных.

[00253] Ингибиование комплемента было также проверено как часть 13-недельного

- исследования повторной дозы у обезьян *Cupomolgus*. Образцы обезьян анализировали с помощью *ex vivo* теста гемолиза RBC. R5000 ежедневно вводили подкожной инъекцией в течение 13 недель в дозе 0, 0,25, 1, 2 или 10 мг/кг/день. Подобно 28-дневному исследованию, результаты 13-недельного исследования продемонстрировали полное ингибирование гемолиза *ex vivo* с 2 часов после введения первой дозы в течение 13 недель дозирования с процентами гемолиза <5% в группах, получавших 0,25, 1, 2 и 10 мг/кг/день, по сравнению с > 90% в контрольной группе. После 28-дневного периода восстановления наблюдали значения, возвращенные к почти начальным уровням гемолиза, и от низкого до отсутствующего ингибирования системы комплемента.
- 10 Отсутствие ингибирования активности комплемента в конце периода восстановления указывает на клиренс лекарственного средства из организма животных.

#### Пример 9. Фармакологическая безопасность

- [00254] Никакие неблагоприятные эффекты на сердечно-сосудистые, респираторные параметры или параметры центральной нервной системы не наблюдались, когда R5000 вводили обезьянам *Cupomolgus*. Параметры фармакологической безопасности оценивали *in vitro* с помощью теста гена альфа-субъединицы калиевого канала человека (hERG) и *in vivo* с использованием обезьян для определения сердечно-сосудистых, респираторных параметров и параметров ЦНС. Оценку фармакологической безопасности ЦНС проводили как часть 28-дневного исследования токсикологии на приматах. Резюме исследований фармакологической безопасности с R5000 представлено в следующей таблице.

**Таблица 4. Результаты исследований фармакологической безопасности**

Тип исследования	Параметр безопасности	Модель	Самая высокая протестированная концентрация
Фармакологическая безопасность	Тест на сердечно-сосудистом hERG	Клетки HEK293	300 мкМ (1,07 мг/мл)
	Сердечно-сосудистый	Обезьяна	79,1 мкг/мл
	Респираторный		
	ЦНС	Обезьяна	64,2 мкг/мл

[00255] *In vitro* эффект R5000 на ток в клонированном hERG калиевом канале (суррогат для I<sub>Kr</sub>, быстро активирующий калиевый ток замедленного выпрямления в сердце), экспрессируемом в человеческих эмбриональных почечных клетках 293, оценивали с помощью параллельной системы фиксации потенциала. Самая высокая протестированная концентрация (300 мкМ) не приводила к ингибированию hERG больше, чем на 50%, и IC<sub>50</sub> для R5000, как поэтому было оценено, составляла больше, чем 300 мкМ (1,07 мг/мл).

[00256] *In vivo* сердечно-сосудистое и респираторное исследование фармакологической безопасности проводили на находящихся в сознании самцах обезьян *Cupomolgus*. Не было отмечено смертельных случаев и значительных клинических событий после введения R5000. Никакие R5000-связанные эффекты на морфологию и полные интервалы сердечного сокращения не были замечены ни в одной из доз R5000 (2 или 10 мг/кг в день 1 и день 8). Только нормальные циркадные изменения наблюдались в электрокардиограммах и температурах тела (сопоставимые с обработанными носителем животными). Кроме того, не было никаких изменений в частоте сердечных сокращений и артериальном кровяном давлении, которое могло быть связано с R5000 в дозах до 10 мг/кг и в плазменных уровнях лекарственного средства до 79,1 мкг/мл.

[00257] Не было никаких изменений ни в одном из респираторных параметров (частота дыхания, дыхательный объем и минутный объем) после лечения с R5000 в 2 или 10 мг/

кг по сравнению со значениями до введения или со значениями, полученными после введения носителя.

[00258] R5000 вводили ежедневной подкожной инъекцией обезьянам *Cynomolgus* в дозе 1, 2 или 4 мг/кг/день, и его эффекты на центральную нервную систему (ЦНС) были изучены. Параметры для оценки включали общее состояние, поведение, двигательные функции, черепно-мозговые нервы, кинестезию, постуральные реакции и спинальные нервы. Не было никаких неврологических альтераций, наблюдавшихся после лечения с R5000.

[00259] В заключение подкожная инъекция (SC) R5000 в дозе до 10 мг/кг приводит к

$C_{max}$  79,1 мкг/мл, хорошо переносится и не приводит ни к каким неблагоприятным эффектам на сердечно-сосудистую (без повышенного риска продления QT, меры задержанной желудочковой реполяризации), респираторную или центральную нервную системы находящихся в сознании обезьян *Cynomolgus*.

#### Пример 10. Фармакокинетика и метаболизм лекарственного средства у животных

[00260] Исследования, в которых оценивали абсорбцию, распределение, метаболизм и экскрецию R5000 *in vitro* и *in vivo*, перечислены в следующей таблице. В следующей таблице CYP относится к цитохрому P450, и UGT относится к ферменту UDP-глюкуронозилтрансферазе.

Таблица 5. R5000 неклинический метаболизм лекарственного средства и фармакокинетический (ДМРК) исследования

Тип исследования	Тестируемая система	Субстрат/Способ введения
Абсорбция	Крыса Sprague-Dawley	SC; 1 и 10 мг/кг
	Обезьяна <i>Cynomolgus</i>	IV, SC; 0,5 мг/кг
Распределение	Связывание белка крысы, обезьяны и человека; разделение человеческой крови и плазмы разделению	In vitro, плазма; in vitro, цельная кровь
Метаболизм	Метаболическая стабильность цельная кровь/плазма; Метаболические профили: плазма	Крыса, обезьяна, человек обезьяна <i>Cynomolgus</i>
Экскреция	Канюлированная желчным протоком обезьяна <i>Cynomolgus</i>	Обезьяна <i>Cynomolgus</i>
Фармакокинетика лекарственных взаимодействий	Ингибиование CYP и UGT	Человеческие микросомы печени (CYP) и рекомбинантный человеческий фермент (UGT)

[00261] Несмотря на то, что R5000 очень стабилен *in vitro* в плазме крысы, обезьяны и человека, фармакокинетический профиль после внутривенного (IV) и SC введения отличались у обезьяны по сравнению с крысой (Фиг. 5А). К медленной кинетике выведения, отмеченной у обезьяны, в основном приводило взаимодействие с высокой аффинностью с белком-мишенью C5 и другими белками плазмы крови (например, альбумином). Низкое специфическое связывание с мишенью у крысы привело к более быстрому выведению R5000, отраженному в терминальном  $t_{1/2}$  4-5 часов по сравнению с > 3 днями у обезьяны.

[00262] В целом, преклинические данные продемонстрировали высокую биодоступность (> 75%) R5000 после подкожного введения. У обезьян максимальные концентрации в крови ( $T_{max}$ ) достигаются между 8 и 16 часами после введения SC, указывая относительно медленную абсорбцию из подкожного пространства.

Совокупные данные, включая объем распределения, высокую степень связывания белка плазмы крови и разделение в компартмент плазмы в цельной крови указывают, что R5000 преобладающее ограничиваются плазменным пространством с небольшим распределением в ткани.

*Абсорбция*

[00263] Фармакокинетические (PK) исследования проводили на крысах (единственная доза) и обезьянах *Cupomolgus* (единственная и многократная доза), используя R5000 в фосфатных буферных солевых составах (рН 7,0).

[00264] Для исследований на крысах единственную дозу R5000 вводили подкожно самцам крыс Sprague Dawley (n=3) в количестве 1 мг/кг или 10 мг/кг. Измеряли фармакокинетические параметры (PK), включал  $C_{max}$  (максимальная плазменная концентрация лекарственного средства),  $T_{max}$  (время, потраченное для достижения максимальной плазменной концентрации после введения лекарственного средства),  $t_{1/2}$  (период полужизни),  $AUC_{0\text{-последний}}$  (область под кривой зависимости «концентрация-время» между первой и последней дозой) и  $AUC_{0\text{-}\infty}$  (область под кривой зависимости «концентрация-время» от ноля до бесконечности). Результаты приведены в следующей таблице.

Таблица 6. Фармакокинетические параметры

(Средние) параметры PK	Доза	
	1 мг/кг	10 мг/кг
$C_{max}$ (нг/мл)	5,303	45,567
$T_{max}$ (час)	4,67	5,33
$t_{1/2}$ (час)	9,54	9,27
$AUC_{0\text{-последний}}$ (нг*ч/мл)	98,949	987,288
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (нг*ч/мл)	99,217	988,530

[00265] Среднее значение  $AUC_{0\text{-последнее}}$  при 1 мг/кг и при 10 мг/кг предполагает

пропорциональную дозе экспозицию.

[00266] Для исследований на приматах фармакокинетический анализ проводили на обезьянах *Cupomolgus* после единственной внутривенной или после подкожной дозы 0,4 или 0,5 мг/кг. Измеряли фармакокинетические параметры (PK), включая клиренс (CL),  $V_z$  (объем распределения),  $V_{ss}$  (кажущийся объем распределения в динамическом равновесии),  $C_{max}$  (максимальная плазменная концентрация лекарственного средства),  $T_{max}$  (время, потраченное для достижения максимальной плазменной концентрации после введения лекарственного средства),  $t_{1/2}$  (период полужизни),  $AUC_{0\text{-последний}}$  (область под кривой зависимости «концентрация-время» между первой и последней дозой),  $AUC_{0\text{-}\infty}$  (область под кривой зависимости «концентрация-время» от ноля до бесконечности) и %F (фракции). Результаты представлены в следующей таблице; NA означает «не применимо».

Таблица 7. Фармакокинетические параметры у обезьяны *Cupomolgus*

Параметр PK (средний)	Доза (0,4 мг/кг)	
	IV	SC
CL (мл/мин/кг)	0,011	NA
$V_z$ (л/кг)	175,5	NA
$V_{ss}$ (мл/кг)	163,5	NA
$C_{max}$ (нг/мл)	4745,5	2490
$T_{max}$ (час)	0,25	8,0
$t_{1/2}$ (час)	182,5	177,5
$AUC_{0\text{-последний}}$ (нг*ч/мл)	429638	325317,5
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (нг*ч/мл)	601392,5	439187

%F	NA	75,7
----	----	------

[00267] Единственные дозы SC 0,4 мг/кг приводили к плазменной экспозиции ( $AUC_{last}$ ) R5000 после iv и sc введения 429638 и 325317 нг\*ч/мл, соответственно. Максимальная плазменная концентрация ( $C_{max}$ ) R5000 после IV и SC введения составляла 4745,5 и 2490 нг/мл, соответственно, и  $T_{max}$  после введения SC составляло 8 часов. Под кожная биодоступность в количестве 0,4 мг/кг была определена как составляющая 75,7%. Средний  $t_{1/2}$  составлял 182,5 и 177,5 часов для IV и SC введения, соответственно. Средний объем распределения, связанного с терминальной фазой ( $Vz$ ) и клиренсом (CL) для введения IV, был определен как составляющий 175,5 мл/кг и 0,011 мл/мин/кг, соответственно. Этот профиль контрастирует с крысой, у которой никакого значительного связывания не ожидается на основе *in vitro* исследования активности, и поэтому  $t_{1/2}$  R5000 составляет 4-5 часов (см. Фиг. 5А).

[00268] Фармакокинетические исследования повторной дозы у обезьян включали две под кожных дозы 0,21 и 4,2 мг/кг, вводимых каждый день в течение 7 дней, в которых РК оценивали в каждый день и в течение 14 дней после последней дозы. В исследованиях многократной дозы, проводимых у обезьян,  $C_{max}$  увеличивалась с последующими дозами до достижения стационарного пика и плато уровня лекарственного средства (после 2-3 доз; см. Фиг. 4А, 4В и 5В). Плазменные концентрации в группах дозы 0,2 и 4 мг/кг достигли средней  $C_{max}$  после первой дозы 2615 и 51700 нг/мл, соответственно.  $C_{max}$  увеличивалась в обеих группах с каждой последовательной дозой вследствие длинного периода полужизни молекулы. После четвертой дозы средняя  $C_{max}$  для групп дозы 0,21 и 4,2 мг/кг составляла 5305 и 68750 нг/мл, или 2,0 и 1,3-кратную первую дозу, соответственно

[00269] В целом, абсорбция могла быть охарактеризована как медленная из SC пространства с высокой биодоступностью дозы SC.

#### Распределение

[00270] *In vitro* связывание белка плазмы крови составило > 99,9% в плазме у человека, крысы и обезьяны, как определено равновесным диализом при концентрации лекарственного средства 10 и 100 мкМ. Высокое связывание белка и ограниченный объем распределения указывают, что R5000 может быть прежде всего ограничен плазменным компартментом и не легко распределяется в периваскулярном пространстве.

#### Разделение в крови

[00271] Вычисляли отношение лекарственного средства, разделенного между плазмой и эритроцитами, так как оно является критическим параметром, требуемым для оценки фармакокинетических свойств лекарственного средства (см. следующую Таблицу). В следующей Таблице RBC обозначает эритроциты, P обозначает плазму, и WB обозначает цельную кровь.

Таблица 8. Разделение в крови R5000

Виды	Введенная концентрация тестируемого соединения (мкМ)	Отношение RBC к плазме (KRBC/P)	Отношение цельной крови к плазме (KWB/P)
Человек	2	0,25	0,72
Человек	20	0,20	0,70
Человек	200	0,37	0,76

[00272] В тестах по распределению в цельной крови было обнаружено, что R5000 преобладающее присутствовал в плазменной фракции и не показывал значительное распределение во фракцию эритроцитов.

**Фармакокинетика лекарственного взаимодействия**

[00273] Обычно вводимым пациентам с пароксизмальной ночной гемоглобинурией (PNH) лекарственным средством является циклоспорин (CsA). Потенциал для лекарственного взаимодействия лекарственного средства между R5000 и CsA был оценен у обезьян *Cupotolagus*, так как вероятно, что R5000 будут вводить совместно с CsA пациентам PNH, зарегистрированным в запланированных клинических испытаниях.

[00274] R5000 (2 мг/кг, sc, единственная доза) и циклоспорин (CsA) (15 мг/кг, sc, единственная доза) вводили независимо или вместе двум обезьянам мужского пола, и плазменные уровни оценивали с использованием способов LC-MS/MS. Никаких существенных изменений в плазменной концентрации лекарственных средств не наблюдались, что указывает на низкий потенциал для лекарственного взаимодействия лекарственных средств (см. следующую Таблицу). В следующей таблице  $C_{max}$  обозначает максимальную плазменную концентрацию лекарственного средства, и AUC обозначает область под кривой зависимости «концентрация-время», «*a*» при разнице в концентрации обозначает отношение концентраций для R5000+циклоспорин/R5000. «*b*» при разнице в концентрации относится к отношению концентраций для циклоспорин+R5000/циклоспорин.

**Таблица 9. Эффекты совместного введения**

Параметр	Только R5000	R5000 + Циклоспорин	Только циклоспорин	R5000 + Циклоспорин
AUC (нг*ч/мл)				
Средний	654317	773030	6317	8469
Различие в концентрации <sup>a</sup> (%)	-	118	-	134
$C_{max}$ (нг*ч/мл)				
Средний	15150	12550	248	306
Различие в концентрации <sup>b</sup> (%)	-	83	-	124

[00275] Никакие изменения не наблюдались в серологических параметрах, включая билирубин (эндогенный субстрат ОАТР1 и ОАТР1В3), что указывает на отсутствие дополнительного эффекта CsA и R5000 на эти транспортеры. Суммируя вышеуказанное, совместное введение CsA с R5000 имело низкий потенциал для лекарственного взаимодействия лекарственных средств и хорошо переносилось без эффекта на серологические параметры на плазменных уровнях на уровне или выше ожидаемого в клиническом использовании.

**Пример 11. Фармакокинетическое/фармакодинамическое моделирование и симуляция фармакокинетики у человека**

[00276] Модель PK/PD была построена *in silico* с использованием данных *in vivo*, полученных на обезьянах *Cupotolagus*. Адаптацию и точность модели оценивали путем сравнения смоделированных результатов с недавно полученными экспериментальными данными. После подтверждения на обезьянах, конечную модель использовали для предсказания человеческой фармакокинетики путем применения аллометрического вычисления к его параметрам. Полученные смоделированные данные подтверждают спроектированный интервал введения у человека один раз в сутки или менее часто с суточными дозами 0,1 мг/кг, поддерживающими почти 90%-е ингибирование мишени в динамическом равновесии (см. Фиг. 6). Из-за длинного периода полужизни R5000 несколько доз необходимы для достижения конечного пика и плато уровня лекарственного средства. Ожидается, что плазменная  $C_{max}$  будет приблизительно в 3 раза выше после одной недели ежедневного введения, чем первая доза, поскольку

уровни лекарственного средства достигнут динамического равновесия.

**Пример 12. Эффекты у человека: схема клинического испытания фазы I.**

[00277] Рандомизированное, плацебо-контролируемое, двойное слепое, с однократными нарастающими дозами и многократными дозами исследование проводили для оценки безопасности и фармакокинетики R5000 на здоровых волонтерах в возрасте 18-65 (исключая лиц детского и пожилого возраста). В первой части исследования единственную нарастающую дозу (SAD) R5000 или плацебо вводили для разделения контингентов пациентов. Во второй части исследования контингенту многократной дозы (MD) вводили 0,2 мг/кг R5000 (n=4) или плацебо (n=2) каждый день в течение 7 дней. Все дозы R5000 вводили подкожной инъекцией с объемом дозы, определяемым требованиями дозы для контингента и массой тела пациента. Были исключены пациенты, которые были беременными или кормящими, а также любые пациенты с системной инфекцией или колонизацией *Neisseria meningitidis*. Кроме того, все пациенты получали профилактику цiproфлоксацином, и пациенты в контингенте с самой высокой единственной дозой (т.е. 0,4 мг/кг), а также пациенты в контингенте многократной дозы были привиты против *Neisseria meningitidis* по меньшей мере за 14 дней до исследования.

[00278] В общей осложнения 22 пациента были зарегистрированы в группе исследовании единственной дозы (n=14), из которых 2 получали R5000 в дозе 0,05 мг/кг, 4, каждый, - в дозе 0,10, 0,20 и 0,40 мг/кг. Эти дозы были выбраны с помощью оценки коэффициентов безопасности у человека (см. предыдущий Пример и следующую Таблицу). В следующей таблице  $C_{max}$  указывает максимальную плазменную концентрацию лекарственного средства и  $AUC_{0-\text{последний}}$  указывает область под кривой зависимости «концентрация-время» между первой и последней дозой.

**Таблица 10. Сравнения плазменного уровня после многократных доз в NOAEL у животных и самой высокой предложенной единственной клинической дозы 0,8 мг/кг**

Параметр, от 28-дневного исследования	Среднее в последний день (День 28) у животных в NOAEL (4 мг/кг)	Предсказанный уровень на человека в 0,8 мг/кг	Приблизительный допуск
Обезьяна $C_{max}$ (мкг/мл)	64,2	8	8
$AUC_{0-\text{последний}}$ (мкг·ч/мл)	2140	413	5

[00279] Начальная доза 0,05 мг/кг значительно ниже 1/10 из оценки эквивалентной дозы у человека (HED). Эту дозу считают адекватной, потому что значительное ингибирование комплемента не ожидается в этой дозе. Системные уровни, предсказанные для самой высокой предложенной единственной дозы SC в испытании, 0,8 мг/кг, превышены конечными (День 28) уровнями в NOAEL у обезьян.

[00280] В контингенте многократной дозы были зарегистрированы 6 пациентов, из которых 4 получали R5000 (0,2 мг/кг) и 2 принимали плацебо.

**Пример 13. Лечение пациентов с PNH**

[00281] Пациентов, страдающих PNH, лечили R5000 в эффективной дозе от 0,1 мг/кг/день до 40 мг/кг/день. У этих пациентов наблюдали ингибирование комплемента, большее или равное 90%, и была достигнута  $C_{max}$  3,1 мкг/мл.

**Пример 14. Клиническое исследование многократной дозы R5000**

[00282] Клиническое исследование фармакологии многократной дозы фазы 1 на здоровых волонтерах, спроектированные для оценки безопасности, толерантности, фармакокинетики и фармакокинетики и фармакодинамики R5000 после однократных ежедневных подкожных инъекций (SC), проводили в течение 7 дней. Исследование было одноцентровым, рандомизированным, двойным слепым и плацебо (PBO)-контролируемым. Пациенты получали ежедневно дозы SC R5000 0,2 мг/кг или

соответствующие дозы РВО в течение 7 дней, находясь в отделении клинической фармакологии. Безопасность оценивали интенсивным клиническим контролем, и ежедневные образцы крови получали непосредственно перед введением, а также спустя 3 часа и спустя 6 часов после введения в каждый день для определения концентраций R5000 жидкостной хроматографией/масс-спектроскопией с высоким разрешением и способности ингибировать опосредуемый комплементом лизис RBC в тесте *ex vivo* гемолиза сенсибилизованных антителом эритроцитов овец.

[00283] В общей осложнения 6 пациентов были зарегистрированы в исследовании (4 получали R5000 и 2 получали РВО). Демография пациентов представлена в следующей Таблице.

**Таблица 11. Демография пациентов**

	Обработанные плацебо, n=2	Обработанные R5000, n=4
Отношение Мужчины:Женщины	0:2	1:3
Средний возраст, годы (мин., макс.)	27 (25, 29)	24 (22, 26)
Средний индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	21	23
Белые:азиаты	2:0	3:1

[00284] Как можно заметить в следующей Таблице и на связанной Фиг. 9А (демонстрирующей процент гемолиза и плазменную концентрацию в течение 7 дней), плазменные концентрации показали постоянно увеличивающиеся уровни за 7 дней дозирования. От этих данных период полужизни R5000 был определен как составляющий 7 дней. Плазменные уровни возвращались к приблизительно 2000 нг/мл ко дню 15 и приблизительно 1000 нг/мл ко дню 21 (Фиг. 9В).

**Таблица 12. Плазменные концентрации R5000**

Момент времени (часы)	Концентрация R5000 (нг/мл)			
	Пациент 1	Пациент 2	Пациент 3	Пациент 4
0	0	0	0	0
3	2510	2410	2560	2520
6	2300	2390	2410	2650
24	1890	1750	1810	2220
27	3870	4050	4280	4110
30	3650	3730	4310	4000
48	2910	2650	3370	3330
51	5200	4910	5330	5500
54	4820	4220	5100	4900
72	3680	3340	3780	4460
75	6310	5240	5280	6110
78	5720	5570	5880	6140
96	4650	3790	4840	4540
99	6660	5320	6860	6770
102	7000	5440	6550	6820
120	4840	4430	5200	5280
123	7210	6410	7210	7700
126	7290	5850	6880	7020
144	5170	4210	4920	5430
147	7430	6320	7490	7780
150	6920	6130	7630	7110
168	5750	4940	5730	5670

[00285] Параметры PK R5000 после введения SC многократной дозы (0,2 мг/кг/день) в течение 7 дней представлены в следующей таблице. Фармакокинетические измеренные

параметры (PK) включают клиренс (CL),  $C_{max}$  (максимальная плазменная концентрация лекарственного средства),  $T_{max}$  (время, потраченное для достижения максимальной плазменной концентрации после введения лекарственного средства),  $t_{1/2}$  (период полужизни),  $AUC_{tau}$  (область под кривой зависимости «концентрация-время» от ноля времени до 24 часов),  $AUC_{0-inf}$  (область под кривой зависимости «концентрация-время» от ноля времени до бесконечности),  $V_z/F$  (кажущийся объем распределения),  $K_{el}$  (скорость элиминации) и F (фракции).

Таблица 13. Параметры PK

Параметр PK	Статистика	R5000 (0,20 мг/кг) (N=4)	
		День 1	День 7
$C_{max}$ (нг/мл)	Среднее (SD)	2533 (100,1)	7290 (662,4)
$T_{max}$ (ч)	Медиана (мин., макс.)	3 (3, 6)	3 (3, 6)
$AUC_{tau}$ (нг*ч/мл)	Среднее (SD)	50010 (3334,0)	151300 (12042)
$AUC_{0-inf}$ (нг*ч/мл)	Среднее (SD)	NC	1101000 (108220)
$t_{1/2}$ (ч)	Среднее (SD)	NC	161,9 (14,8)
$K_{el}$ (1/ч)	Среднее (SD)	NC	0,004309 (0,00041325)
$CL/F$ (мл/ч/кг)	Среднее (SD)	NC	1.330 (0,114)
$V_z/F$ (мл/кг)	Среднее (SD)	NC	311,6 (51,4)

[00286] В День 1 средний  $C_{max}$  и  $AUC_{tau}$  составляли 2533 нг/мл и 50010 нг\*ч/мл, соответственно, что согласуется с результатами контингента единственной дозы 0,2 мг/кг за тот же период после введения. После ежедневного введения SC в течение 7 дней,  $C_{max}$  и  $AUC_{tau}$  увеличивались приблизительно в 2,9 раз (среднее в день 7  $C_{max}=7290$  нг/мл) и в 3,0 раза (среднее в день 7  $AUC_{tau}=151300$  нг\*ч/мл), соответственно. Медианное время до максимальной плазменной концентрации ( $T_{max}$ ) в день 7 составляло 3,0 часа, что согласовывалось с  $T_{max}$  после введения SC единственной дозы (медианное в день 1  $T_{max}=3,0-4,6$  часа). Это указывает последовательную скорость абсорбции R5000 при повторном введении. Среднее в день 7 кажущегося общего клиренса R5000 (день 7  $CL/F=1,3$  мл/ч/кг) было немного увеличено относительно общего клиренса после единственной дозы SC в 0,2 мг/кг [единственная нарастающая доза (SAD)  $CL/F$  0,2 мг/кг=0,29 мл/ч/кг]. Однако константа скорости элиминации ( $K_{el}$ ) для R5000 была постоянной после единственного и повторного введения (0,2 мг/кг SAD средняя  $K_{el}=0,0041\text{ч}^{-1}$ ; 0,2 мг/кг MD средняя в день 7  $K_{el}=0,0043\text{ч}^{-1}$ ), указывая, что клиренс R5000 не изменяется значительно при повторном введении. Кажущийся объем распределения R5000 ( $V_z/F$ ) показал некоторое увеличение с введением многократных доз R5000 (0,2 мг/кг SAD средний  $V_z/F=71,4$  мл/кг; 0,2 мг/кг MD средний в день 7  $V_z/F=311,6$  мл/кг). Однако в день 7  $V_z/F$  для R5000 был еще меньше, чем общая жидкость организма, что позволяет предположить, что R5000 не распределяется во внесосудистом пространстве после повторного введения SC.

Таблица 14. Анализ гемолиза

Момент времени (часы)	% Гемолиза (лечение)				% Гемолиза (плацебо)	
	Пациент 1	Пациент 2	Пациент 3	Пациент 4	Пациент 5	Пациент 6
0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

5	3	5,8	1,9	5,0	2,9	99,4	102,7
	6	6,0	1,6	5,2	2,3	90,8	99,4
	24	9,3	2,4	8,9	2,9	105,8	100,7
	27	4,9	1,2	4,0	1,0	112,3	96,1
	30	4,6	1,5	4,6	2,2	110,5	100,6
	48	6,6	2,0	6,9	2,1	120,6	107,2
	51	4,0	1,4	3,6	1,9	118,4	97,3
	54	3,7	1,4	3,6	1,8	133,5	98,0
	72	5,0	1,6	3,8	1,7	114,4	97,9
	75	2,9	0,8	2,7	1,3	121,4	98,2
10	78	3,0	0,9	4,7	1,5	119,4	94,6
	96	3,9	1,1	4,0	6,5	111,5	95,2
	99	2,9	0,9	2,7	1,0	122,0	101,1
	102	3,6	1,4	3,8	1,7	135,1	101,4
	120	4,0	2,1	3,8	2,3	115,4	95,7
	123	2,7	1,3	2,7	1,6	114,1	92,2
15	126	3,3	1,3	3,2	1,3	113,5	96,9
	144	3,4	1,2	3,8	1,4	108,8	95,7
	147	2,5	1,2	2,6	1,2	121,7	103,7
	150	3,4	1,3	3,0	1,4	121,3	98,3
	168	3,4	1,5	3,1	1,8	119,1	102,0

[00287] Средний процент ингибиования гемолиза по сравнению с базовым достиг <sup>20</sup>  $\geq 95\%$ , начиная с первого момента времени после введения, спустя 3 часа после введения в День 1, и продолжаясь в течение 7 дней введения (см. следующую Таблицу). Все отдельные пациенты показали  $\geq 90\%-е$  сокращение гемолиза во все моменты времени. Гемолиз в день 8 (спустя 24 часа после получения последней дозы), по наблюдениям, составлял  $\leq 3\%$  у всех пациентов. Гемолиз возвращался к уровням перед введением в течение двух недель после последней дозы.

[00288] Это исследование позволяет предположить, что низкие суточные дозы достигают стационарных уровней, подходящих для полного и длительного ингибиования комплемента и супрессии гемолиза. Исследование также позволяет предположить, что еженедельное введение может быть достаточным, чтобы <sup>30</sup> ингибировать активность комплемента и уменьшить гемолиз у человека.

[00289] Активность комплемента в образцах плазмы пациентов определяли с помощью анализа WIESLAB® ELISA (Euro Diagnostica, Мальме, Швеция). Этот тест измеряет альтернативный путь активации комплемента. Как было измерено с помощью этого теста, супрессия активности комплемента была быстрой, полной и постоянной в течение <sup>35</sup> периода введения у всех пациентов (см. Фиг. 10А и следующую Таблицу). В следующей Таблице SEM указывает стандартное отклонение от среднего.

**Таблица 15. % активности комплемента в исследовании многократной дозы**

		часы после первичного лечения		
		3	48	96
40	Минимальная активность комплемента % (SEM)	1,8 (0,8)	6,9 (0,3)	2,1 (0,1)
	Средняя активность комплемента % (SEM)	3,1 (0,6)	8,2 (1,1)	3,1 (0,8)

[00290] Активность комплемента в день 8 (спустя 24 часа после последней дозы), по наблюдениям, составляла  $\leq 5\%$  у всех пациентов. Активность комплемента возвращалась <sup>45</sup> к уровням перед введением в течение двух недель после последней дозы (Фиг. 10В).

[00291] R5000 был безопасен и хорошо переносился в случае здоровых волонтеров, за исключением некоторой эритемы в месте инъекции (ISE) у 3 из 6 пациентов, но без боли, индурации, болезненности или набухания. Все случаи проходили спонтанно.

Никаких клинически существенных изменений не наблюдалось в основных показателях жизнедеятельности, клинических лабораторных параметрах (гематология, химия крови, коагуляция и анализ мочи), физических осмотрах и ECGs.

[00292] R5000 был измерен в группе дозы 0,20 мг/кг в группе исследования мультидозы

(см. следующую Таблицу). В следующей Таблице  $C_{max}$  относится к максимальной плазменной концентрации лекарственного средства, и  $AUC_{0-24}$  относится к области под кривой зависимости «концентрация-время» от ноля времени до 24 часов.

**Таблица 16. Средний уровень R5000**

Соединение	$C_{max}$ (нг/мл)	$AUC_{0-24}$ (нг·ч/мл)
R5000	7255	151815

**Пример 15. Клиническое исследование единственной нарастающей дозы R5000 фазы**

1

[00293] Проводили клиническое исследование фармакологии единственной нарастающей дозы Фазы 1 на здоровых волонтерах, спроектированное для оценки безопасности, толерантности, фармакокинетики и фармакодинамики R5000 после подкожной инъекции (SC). Исследование было рандомизированным, двойным слепым и плацебо (PBO)-контролируемым с 4 группами единственной нарастающей дозы SC, размещёнными в отделении клинической фармакологии в течение 3 дней. Все пациенты получали 1 дозу R5000 в День 1. Четырем пациентам (2 получали R5000, и 2 получали PBO) вводили самый низкий уровень дозы (0,05 мг/кг), и 6 пациентам на группу (4 получали R5000, и 2 получали PBO) последовательно вводили 3 более высоких уровня дозы (0,1, 0,2 и 0,4 мг/кг). Демографическая информация о пациентах представлена в следующей Таблице.

**Таблица 17. Демография пациентов**

	Плацебо, n=8	R5000, 0,05 мг/кг, n=2	R5000, 0,1 мг/кг, n=4	R5000, 0,2 мг/кг, n=4	R5000, 0,4 мг/кг, n=4	Все, n=22
Отношение муж.: жен.	2: 6	0: 2	0: 4	0: 4	1: 3	3: 19
Средний возраст, годы (мин., макс.)	39 (20, 59)	23 (22, 23)	27 (20, 37)	34 (22, 65)	32 (21, 58)	33 (20, 65)
Средний индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	24	20	21	26	27	24
Белые:Черные:Ази- аты	7: 1: 0	2: 0: 0	2: 1: 1	3: 0: 1	4: 0: 0	18: 2: 2

[00294] Безопасность оценивали интенсивным клиническим мониторингом, и частые образцы крови получали для определения концентраций R5000 жидкостной хроматографией/масс-спектроскопией с высоким разрешением и способности ингибировать опосредуемый комплементом лизис RBC в тесте *ex vivo* гемолиза сенсибилизованных антителом эритроцитов овец.

[00295] Фармакокинетические параметры (PK), измеренные в этом исследовании, включают клиренс (CL),  $C_{max}$  (максимальная плазменная концентрация лекарственного средства, Фиг. 11A),  $T_{max}$  (время, потраченное для достижения максимальной плазменной концентрации после введения лекарственного средства),  $t_{1/2}$  (период полужизни),  $AUC_{0-24}$  (область под кривой зависимости «концентрация-время» от ноля времени до 24 часов;

см. Фиг. 11B для плазменной концентрации в течение времени),  $AUC_{0-inf}$  (область под кривой зависимости «концентрация-время» от ноля времени до бесконечности; см. Фиг. 11B для плазменной концентрации в течение времени),  $V_z$  (кажущийся объем

распределения во время терминальной фазы), K (скорость элиминации) и F (фракции). Результаты для каждого параметра представлены в следующей Таблице.

**Таблица 18. Фармакокинетические параметры**

Параметр PK	Статистическая величина	R5000 (0,05 мг/кг) N=2	R5000 (0,10 мг/кг) N=4	R5000 (0,20 мг/кг) N=4	R5000 (0,40 мг/кг) N=4
C <sub>max</sub> (нг/мл)	Среднее (SD)	1010 (14,142)	1550 (197,82)	2970 (317,80)	5873 (440,71)
T <sub>max</sub> (ч)	Медиана (мин., макс.)	4,5 (3, 6)	3,0 (3, 24)	4,5 (3, 48)	4,6 (3, 6)
AUC <sub>0-24</sub> (нг*ч/мл)	Среднее (SD)	21440 (1020,9)	33230 (4605,6)	60350 (4624,8)	112300 (8623,2)
AUC <sub>0-last</sub> (нг*ч/мл)	Среднее (SD)	179800 (3214,7)	375400 (47513)	655100 (113710)	822600 (120760)
AUC <sub>0-inf</sub> (нг*ч/мл)	Среднее (SD)	190700 (3081,0)	408600 (52716)	702900 (143630)	863200 (134870)
t <sub>1/2</sub> (ч)	Среднее (SD)	163,5 (10,9)	185,4 (6,4)	172,0 (24,8)	155,6 (14,3)
K <sub>el</sub> (л/ч)	Среднее (SD)	0,004248 (0,000283)	0,003743 (0,000128)	0,004092 (0,00058001)	0,004482 (0,00041984)
CL/F (мл/ч/кг)	Среднее (SD)	0,2622 (0,0042)	0,2481 (0,0353)	0,2933 (0,0574)	0,4711 (0,0660)
V <sub>Z</sub> /F (мл/кг)	Среднее (SD)	61,89 (5,13)	66,41 (10,20)	71,43 (7,52)	105,10 (11,68)

[00296] Все группы достигли уровней C<sub>max</sub>, соответствующих ожидаемым значениям, полученным в модели PK *in silico*, сгенерированным с помощью данных от исследований на приматах (NHP). Плазменные концентрации единственной инъекции SC показали, что линейное соотношение между C<sub>max</sub> и уровнем дозы (Фиг. 11А) и дозозависимой площадью под кривой на всех уровнях дозы было подтверждено (Фиг. 11В). Средняя максимальная плазменная концентрация (C<sub>max</sub>) варьировалась от 1010 до 5873 нг/мл в зависимости от дозы. Средняя область под кривой концентрация-время со времени от 0 до 24 часов после введения (AUC<sub>0-24</sub>) варьирует от 21440 до 112300 нг\*ч/мл в

25 зависимости от дозы. Эти результаты показывают, что с увеличением дозы R5000, существует приблизительно пропорциональное увеличение плазменной концентрации (C<sub>max</sub>) и площади под кривой (AUC<sub>0-24</sub>). Среднее время для достижения максимальной наблюдаемой плазменной концентрации (T<sub>max</sub>) варьировало от 3,0 до 4,6 часов в

30 зависимости от дозы, демонстрируя, что R5000 показывает промежуточную скорость абсорбции от пространства SC до центрального (кровь) компартмента. Средний кажущийся общий клиренс (CL/F) после введения R5000 был низким и варьировал от 0,2481 до 0,4711 мл/ч/кг. Средний период полужизни (t<sub>1/2</sub>) был постоянным для всех

35 уровней дозы и варьировал от 155,6 до 185,4 часов. Средний кажущийся суммарный объем распределения (Vz/F) в терминальной фазе после внесосудистого введения варьировал от 61,89 до 105,1 мл/кг, что показывает, что R5000 локализуется прежде всего в компартменте циркулирующей крови с минимальным внесосудистым распределением. Приблизительный t<sub>1/2</sub> во всех группах был определен как составляющий 7 дней.

40 [00297] R5000 также демонстрирует быстрое дозозависимое ингибиование гемолиза [прямой гемолиз (Фиг. 12А) и %CH<sub>50</sub> (Фиг. 12В) и лизис эритроцитов в 1%-й плазме в течение времени (Фиг. 12С)] и супрессию активности комплемента (как определено WIESLAB® ELISA у всех пациентов после единственной дозы, см. Фиг. 13).

45 Максимальный эффект фармакодинамики наблюдался спустя приблизительно 3 часа после введения. Результаты продемонстрировали, что в максимальной плазменной концентрации, максимальный процент ингибиования гемолиза по сравнению с базовым достигал > 90% в группах дозы 0,1, 0,2 и 0,4 мг/кг и 60% для группы самой низкой дозы (0,05 мг/кг). Дозозависимое ингибиование гемолиза до 4 дней наблюдалось для групп

дозы 0,1, 0,2 и 0,4 мг/кг. В частности, средний гемолиз оставался выше нормы в течение максимум 2 дней в группе 0,05 мг/кг, до 4 дней в группе 0,1 мг/кг и в течение максимум 7 дней в группах 0,2 и 0,4 мг/кг.

[00298] Точно так же анализ активности комплемента продемонстрировал, что

5 ингибирование активности комплемента оставалось сильным в течение 4 дней после инъекции 0,4 мг/кг (см. Фиг. 13). Образцы человеческой плазмы, взятые от пациентов, получающих инъекцию 0,4 мг/кг, были подвергнуты анализу WIESLAB® ELISA (Euro Diagnostica, Мальме, Швеция). Этот тест измеряет альтернативный путь активности комплемента. Как показали измерения с помощью этого теста, активность комплемента  
10 была подавлена до 3% к 3 часам после введения и оставалась ниже 13% спустя 96 часов после получения R5000.

[00299] Единственные дозы SC R5000 были безопасны и хорошо переносились в случае здоровых волонтеров. ISE наблюдался у 3 пациентов в самой высокой дозе и был умеренным (степень 1) без боли, индурации, болезненности или набухания и  
15 проходил спонтанно через 2-5 часов после инъекции. Никакие клинически существенные изменения не наблюдались в основных показателях жизнедеятельности, клинических лабораторных параметрах, физических осмотрах и ECGs.

[00300] Это исследование позволяет предположить, что низкие суточные дозы могут достигать стационарных уровней, подходящих для > 80%-й супрессии гемолиза, и что  
20 еженедельное введение может быть достаточным. В частности, 0,2 мг/кг могут приводить к полной супрессии активности комплемента и полному ингибированию гемолиза.

#### СПИСОК ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

<110> RA PHARMACEUTICALS, INC.

<120> МОДУЛЯТОРЫ АКТИВНОСТИ КОМПЛЕМЕНТА

25 <130> 2011.1009PCT

<140> PCT/USxx/xxxxx

<141> 2016-12-07

<150> 62/347, 486

<151> 2016-06-08

30 <150> 62/331, 320

<151> 2016-05-03

<150> 62/268, 360

<151> 2015-12-16

<160> 1

35 <170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 15

<212> белок

<213> Искусственная последовательность

40 <220>

<223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
пептид

<220>

<223> N-term Ac

45 <220>

<221> РАЗНЫЕ\_ПРИЗНАКИ

<222> (1)..(6)

<223> Лактамовый мостик между остатками

<220>  
 <221> МОД\_ОСТ  
 <222> (7)..(7)  
 <223> (N-Me) Asp  
 5 <220>  
 <221> МОД\_ОСТ  
 <222> (8)..(8)  
 <223> Трет-бутил-Gly  
 <220>  
 10 <221> МОД\_ОСТ  
 <222> (10)..(10)  
 <223> 7-аза-Trp  
 <220>  
 <221> МОД\_ОСТ  
 15 <222> (14)..(14)  
 <223> Циклогексил-Gly  
 <220>  
 <221> МОД\_ОСТ  
 <222> (15)..(15)  
 20 <223> N-эпсилон-(PEG24-гамма-глутаминовая кислота-N-альфа-  
     тексадеканоил)Lys  
 <400> 1  
 Lys Val Glu Arg Phe Asp Asp Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Lys  
 1                 5                 10                 15

25 (57) Формула изобретения

1. Фармацевтическая композиция для ингибиования активации компонента комплемента С5, включающая полипептид-ингибитор С5, имеющий основную последовательность аминокислот SEQ ID NO: 1, и фармацевтически приемлемый 30 эксципиент, причем фармацевтически приемлемый эксципиент включает хлорид натрия в концентрации от 25 до 100 мМ и фосфат натрия в концентрации от 10 до 100 мМ.
2. Фармацевтическая композиция по п.1, в которой полипептид-ингибитор С5 присутствует в концентрации от 1 до 400 мг/мл.
3. Фармацевтическая композиция по п.1, включающая pH от 6,5 до 7,5.
- 35 4. Фармацевтическая композиция по п.1, в которой полипептид-ингибитор С5 связывается с С5 с равновесной константой диссоциации ( $K_D$ ) от 0,1 до 1 нм.
5. Фармацевтическая композиция по п.1, в которой полипептид-ингибитор С5 блокирует продукцию С5а после активации альтернативного пути активации комплемента.
- 40 6. Фармацевтическая композиция по п.1, в которой полипептид-ингибитор С5 блокирует формирование мембраноатакующего комплекса (MAC) после активации классического пути, альтернативного пути или лектинового пути активации комплемента.
7. Способ ингибиования гемолиза у пациента, включающий подкожное введение 45 фармацевтической композиции по п. 1 в суточной дозе от 0,05 до 0,4 мг/кг.
8. Способ по п.7, в котором указанную фармацевтическую композицию вводят в дозе, достаточной для достижения плазменных уровней полипептида-ингибитора С5 от 0,1 до 20 мкг/мл.

9. Способ по п.8, в котором после введения гемолиз ингибируется на от 25 до 100%.

10. Способ по п.9, в котором фармацевтическую композицию вводят ежедневно в течение по меньшей мере двух дней.

5 11. Способ по п.9, в котором фармацевтическую композицию вводят ежедневно в течение 7 дней.

12. Способ по п.9, в котором фармацевтическую композицию вводят ежедневно в течение по меньшей мере 100 дней.

10 13. Способ по любому из пп. 9-12, в котором неблагоприятные сердечно-сосудистые, респираторные эффекты и/или эффекты центральной нервной системы (ЦНС) не наблюдаются в течение по меньшей мере 1 месяца, последующего за введением.

14. Способ по п.13, в котором никаких изменений в частоте сердечных сокращений и/или артериальном кровяном давлении не наблюдается в течение по меньшей мере 1 месяца, последующего за введением.

15 15. Способ по п.13, в котором никаких изменений частоты дыхания, дыхательного объема и/или минутного объема не наблюдается в течение по меньшей мере 1 месяца, последующего за введением.

16. Способ по любому из пп.7-15, в котором период полужизни ( $t_{1/2}$ ) уровней полипептида-ингибитора С5 в плазме пациента составляет по меньшей мере 4 часа.

20 17. Способ по любому из пп.7-15, в котором  $t_{1/2}$  уровней полипептида-ингибитора С5 в плазме пациента составляет от 1 до 10 дней.

18. Способ по любому из пп.7-15, в котором объем распределения в равновесном состоянии полипептида-ингибитора С5 в плазме пациента составляет от 10 до 200 мл/кг.

25 19. Способ по любому из пп.7-15, в котором объем распределения в равновесном состоянии полипептида-ингибитора С5 в плазме пациента равен по меньшей мере 50% общего объема крови.

20 20. Способ по любому из пп.7-15, в котором скорость общего клиренса полипептида-ингибитора С5 в плазме пациента составляет от 0,04 до 4 мл/ч/кг.

30 21. Способ по любому из пп.7-15, в котором  $T_{max}$  полипептида-ингибитора С5 в плазме пациента составляет от 1 до 48 часов.

22. Способ по любому из пп.7-15, в котором присутствие измеримых количеств полипептида-ингибитора С5 по существу ограничено плазменным компартментом.

23. Способ по п.7, в котором от 50 до 99% активации С5 у пациента ингибируется.

35 24. Способ по п.7, в котором фармацевтическую композицию вводят один или несколько раз ежедневно.

25 25. Способ по п.24, в котором фармацевтическую композицию вводят в течение периода 7 дней.

40 26. Способ по п.7, в котором процент ингибирования гемолиза составляет от по меньшей мере 90 до 95% или больше к 3 часам после первого введения.

27. Способ по п.7, в котором процент ингибирования гемолиза составляет от по меньшей мере 90 до 95% или больше при измерении через по меньшей мере 7 дней после введения.

45 28. Способ по п.7, в котором процент ингибирования гемолиза составляет от по меньшей мере 90 до 95% или больше в течение по меньшей мере 4 дней после введения.

29. Способ по п.7, в котором максимальное ингибирование гемолиза и/или максимальное ингибирование активности комплемента достигается от 2 часов после введения до 4 часов после введения.

30. Способ по п.29, в котором полипептид-ингибитор С5 вводят в дозе 0,2 мг/кг.

31. Способ по п.24, в котором гемолиз составляет ≤ 3% в 24 часа после последнего введения.

32. Способ по п.25, в котором активность комплемента уменьшена до от 1 до 10%

<sup>5</sup> в течение указанного периода 7 дней.

33. Способ по п.24, в котором активность комплемента составляет ≤ 5% через 24 часа после последнего введения.

34. Способ по п.7, в котором максимальная достигнутая концентрация в сыворотке ( $C_{max}$ ) составляет от 0,1 до 1000 мкг/мл.

<sup>10</sup> 35. Способ по п.7, в котором область под кривой (AUC) составляет от 200 до 10000 мкг\*ч/мл.

36. Способ лечения пароксизмальной ночной гемоглобинурии (PNH) у пациента, включающий подкожное введение фармацевтической композиции по п.1 в суточной дозе от 0,05 до 0,4 мг/кг.

<sup>15</sup> 37. Способ по п.36, в котором пациент ранее получал лечение основанным на антителе терапевтическим средством.

38. Способ по п.37, в котором PNH у пациента была резистентна или устойчива к лечению указанным основанным на антителе терапевтическим средством.

<sup>20</sup> 39. Способ по п.37 или 38, в котором указанным основанным на антителе терапевтическим средством является экулизумаб.

40. Набор для ингибирования гемолиза, включающий фармацевтическую композицию по п.1 и инструкции по ее использованию.

41. Автоинжекторное устройство для ингибирования гемолиза, включающее фармацевтическую композицию по п.1.

<sup>25</sup>

30

35

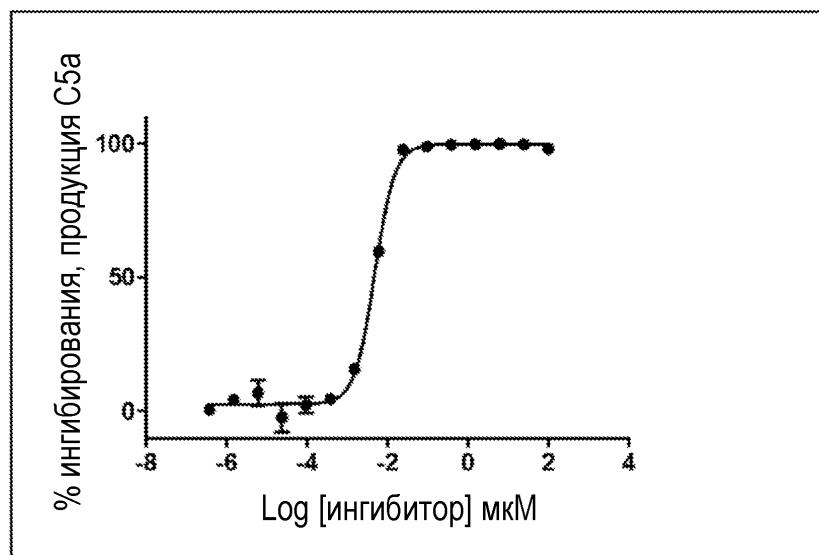
40

45

1

1/18

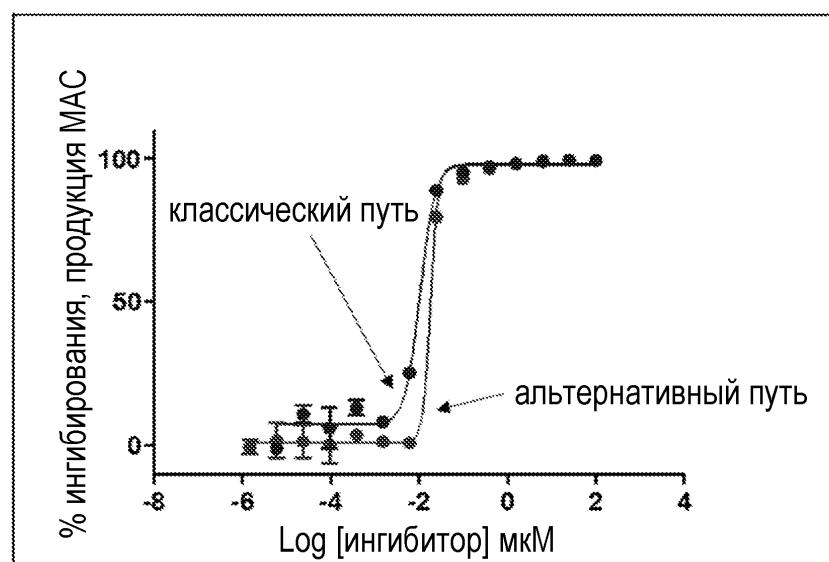
ФИГ. 1



2

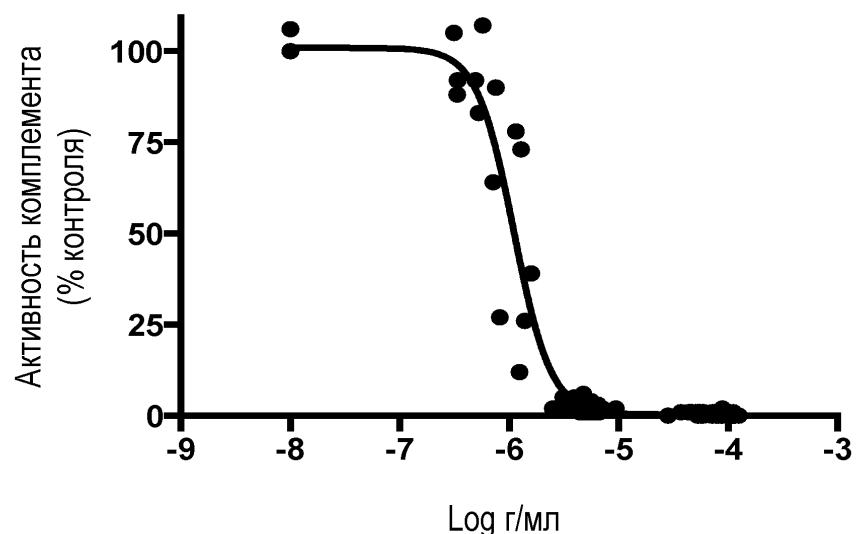
2/18

ФИГ. 2

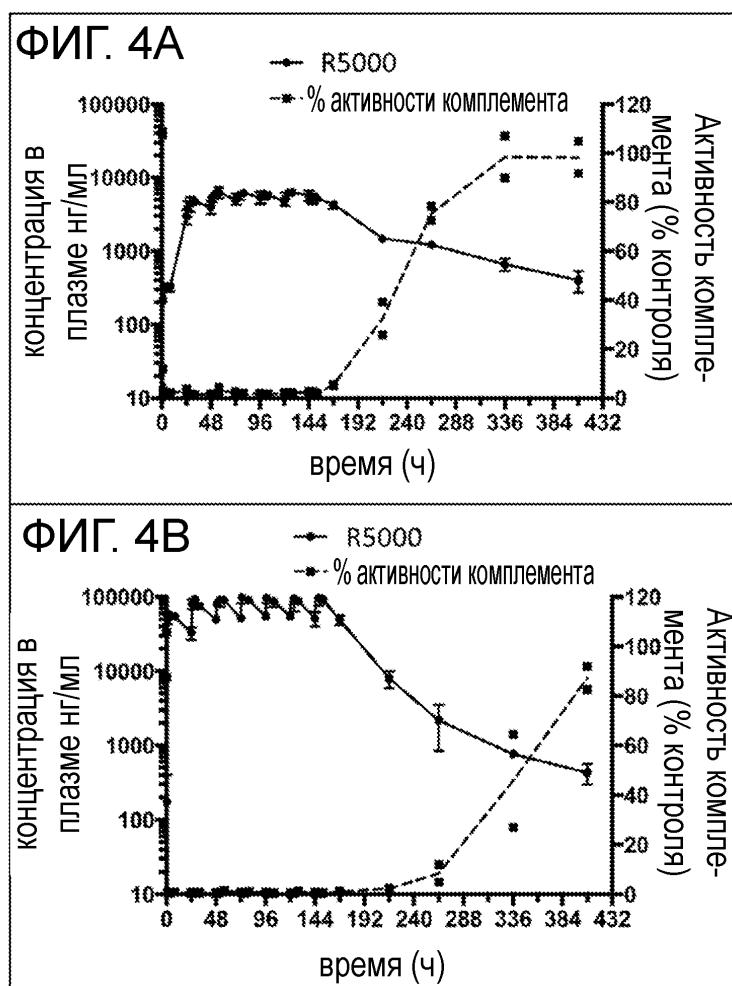


3/18

ФИГ. 3

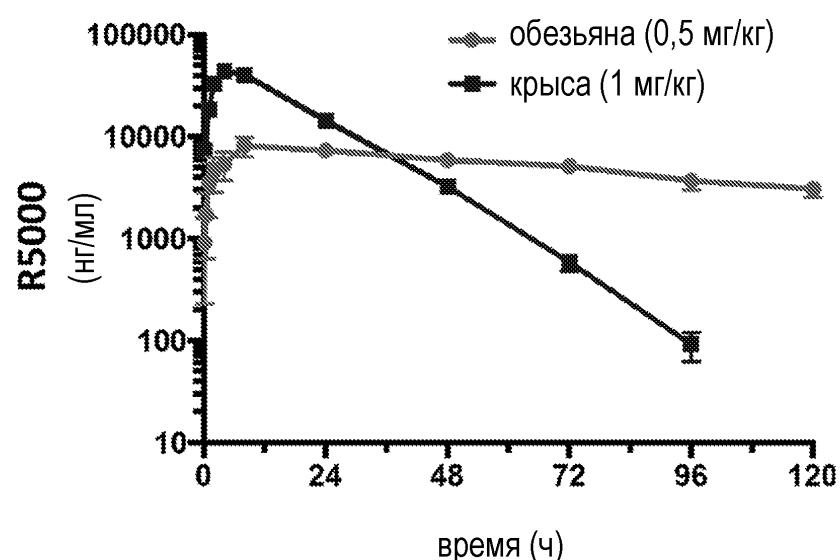


4/18



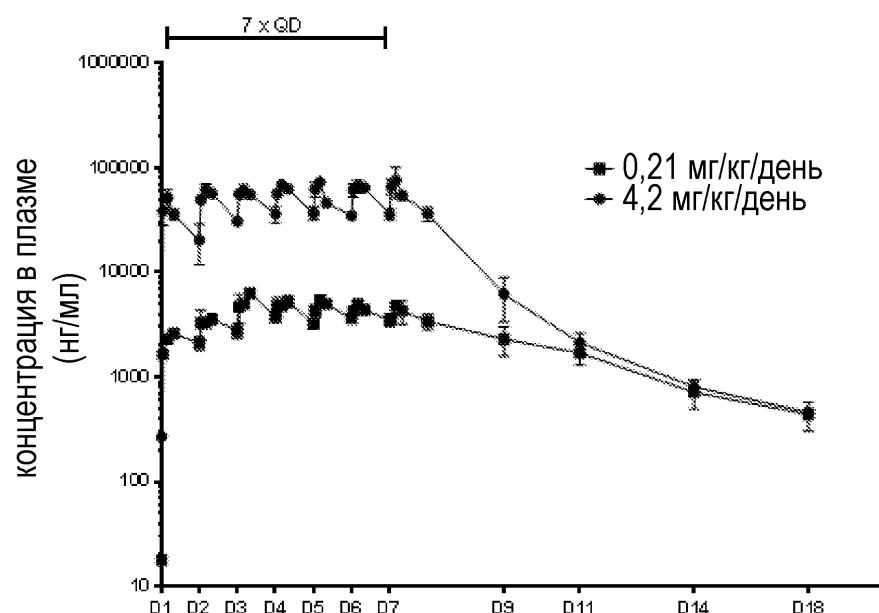
5/18

ФИГ. 5А



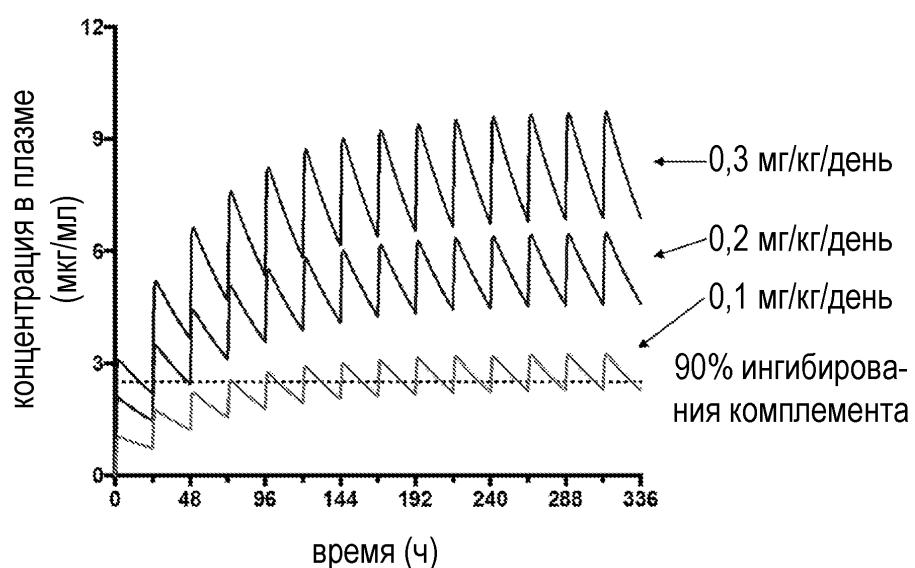
6/18

ФИГ. 5В



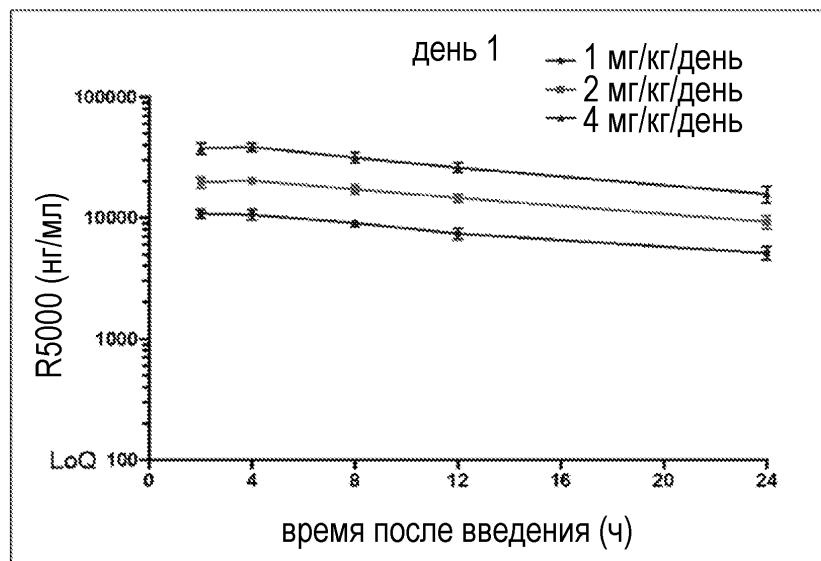
7/18

ФИГ. 6



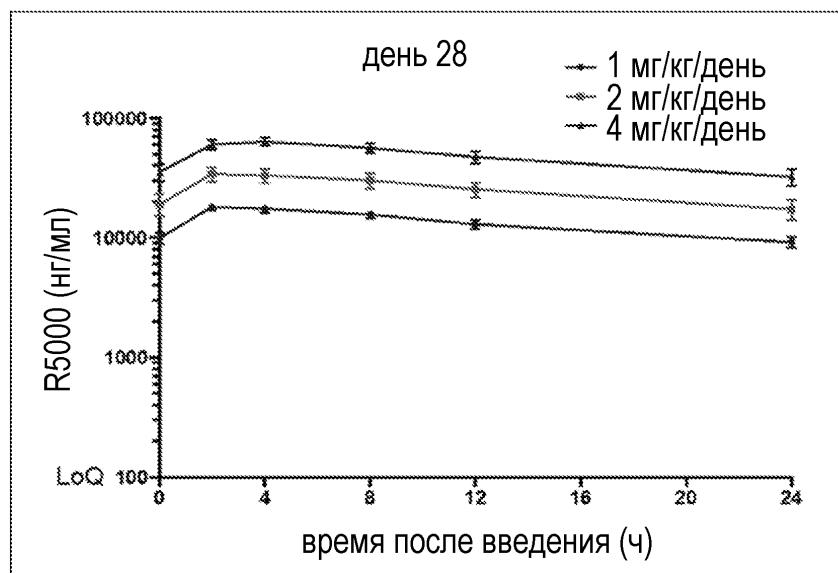
8/18

ФИГ. 7



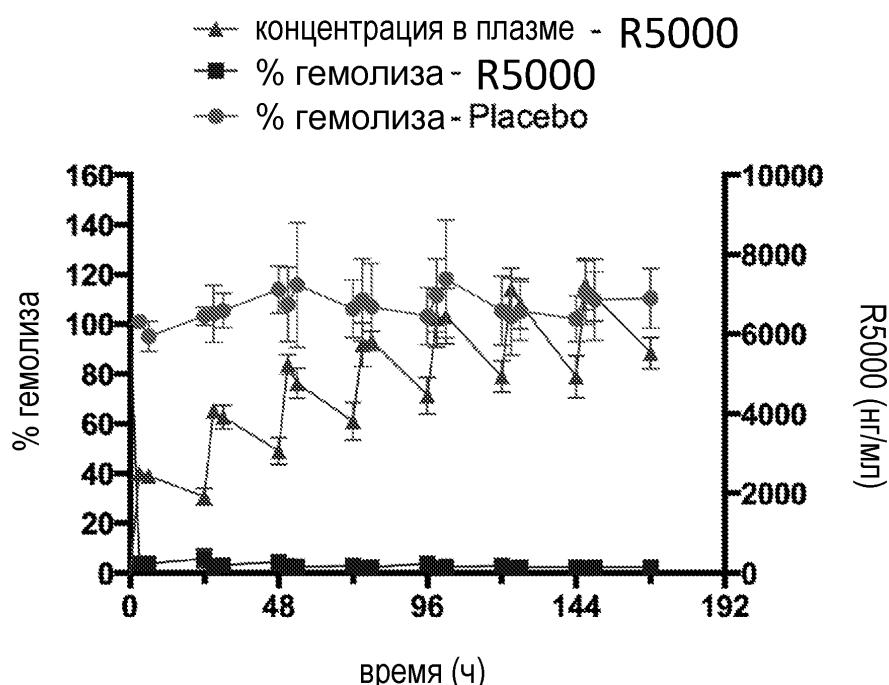
9/18

ФИГ. 8



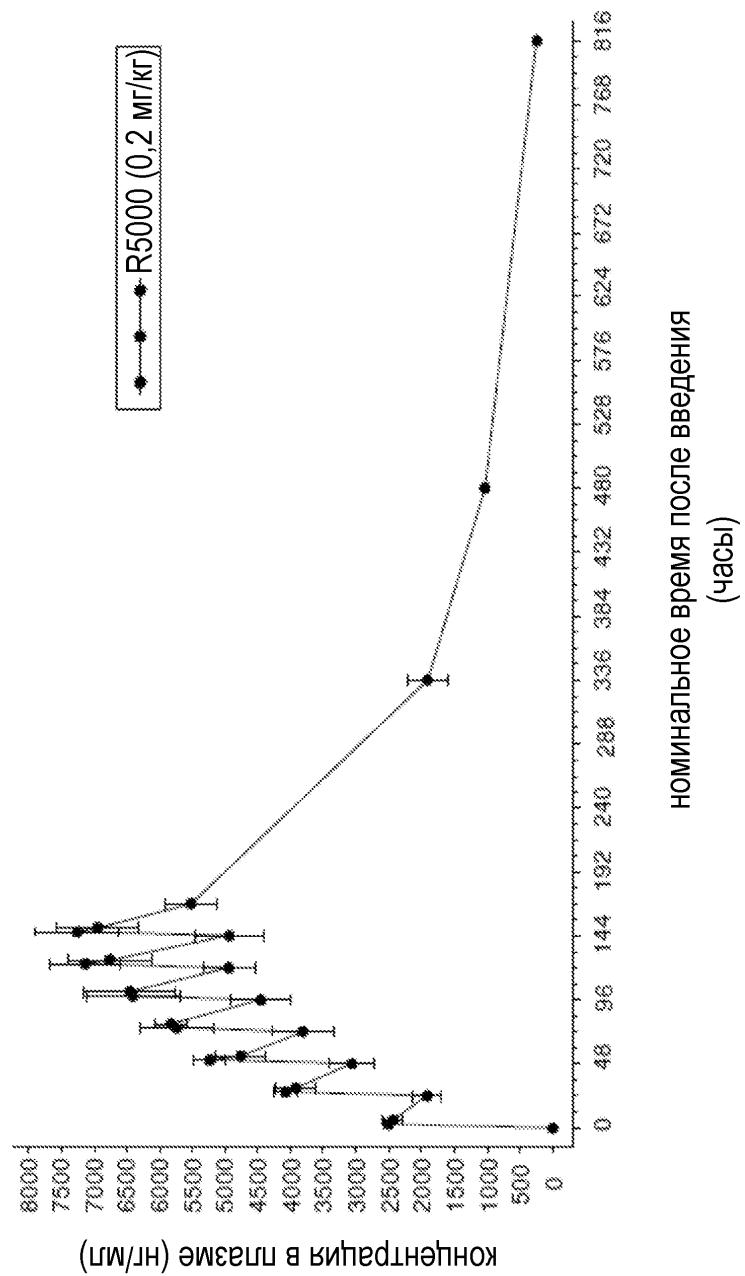
10/18

## ФИГ. 9А



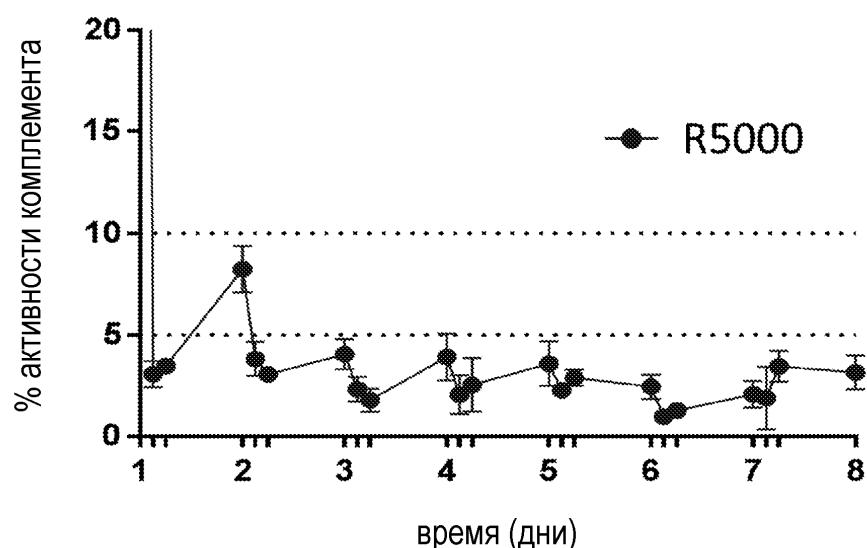
11/18

ФИГ. 9В



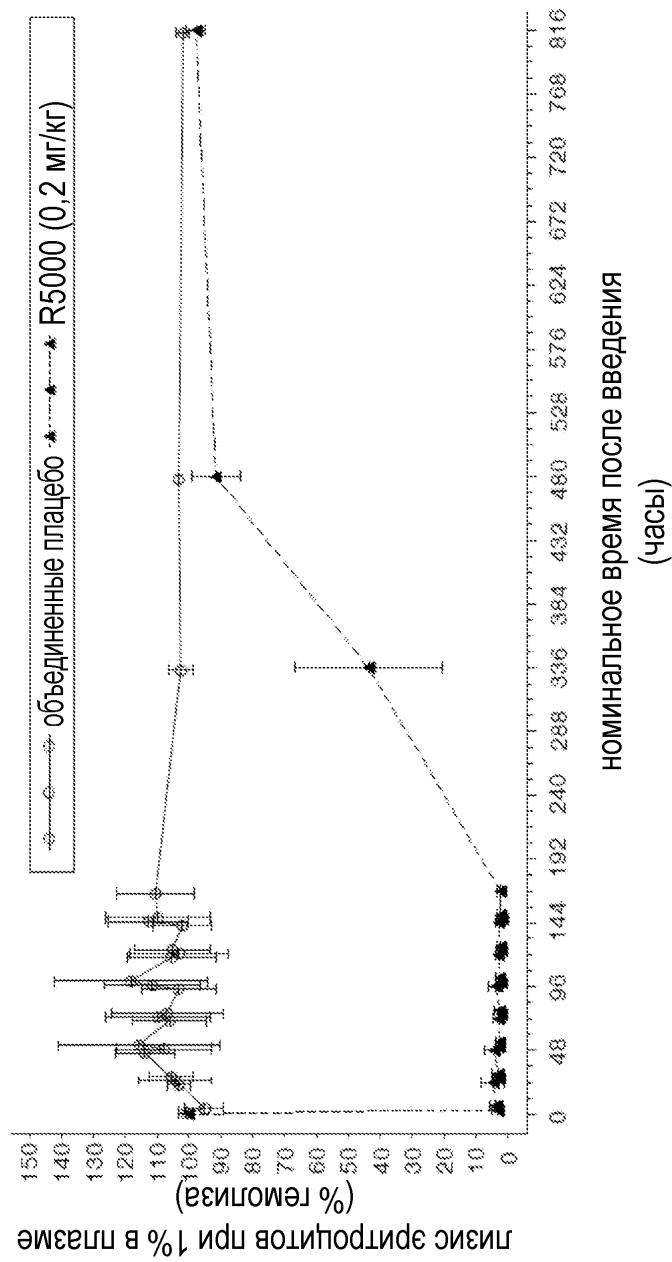
12/18

ФИГ. 10А



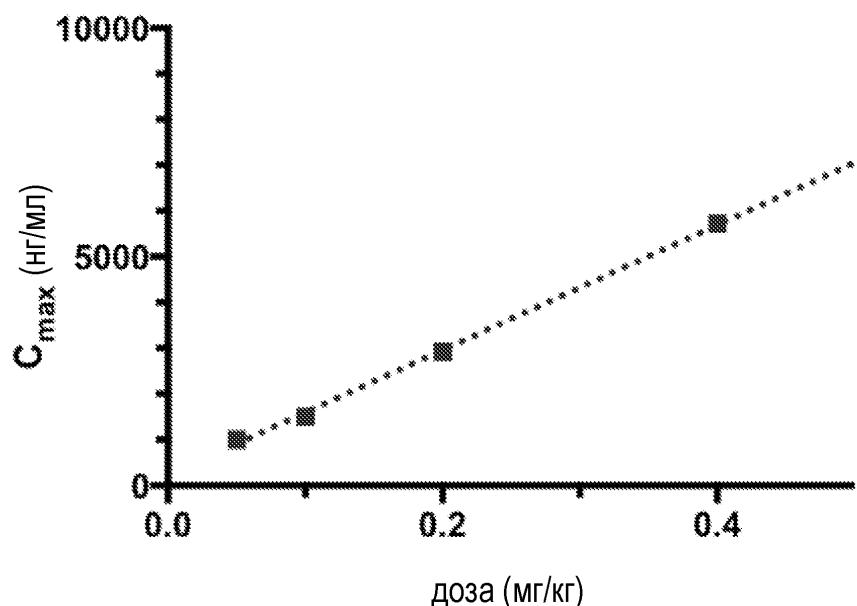
13/18

ФИГ. 10В



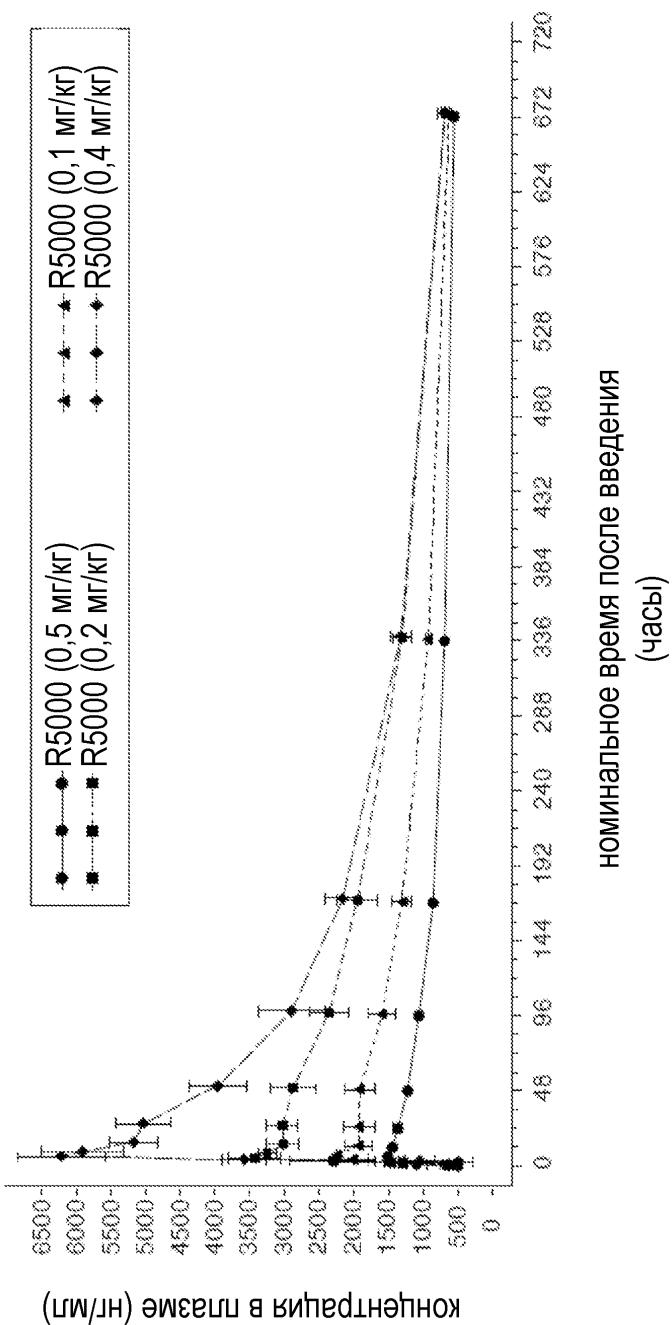
14/18

ФИГ. 11А

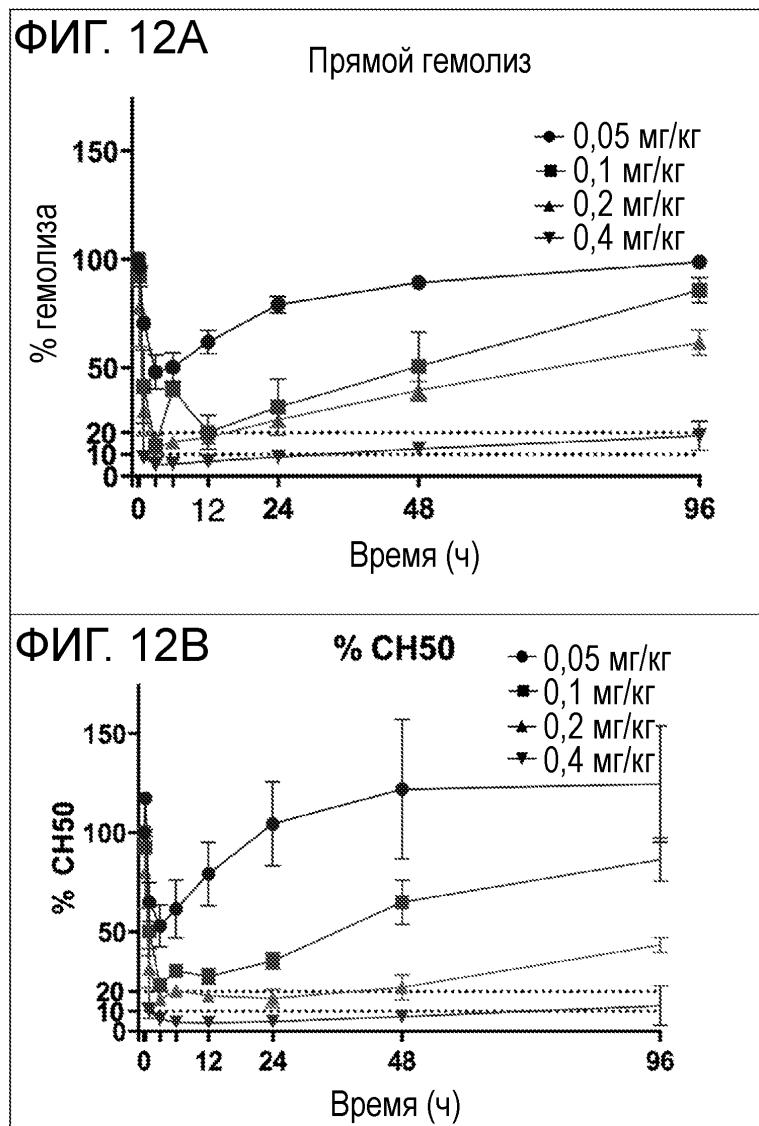


15/18

ФИГ. 11В

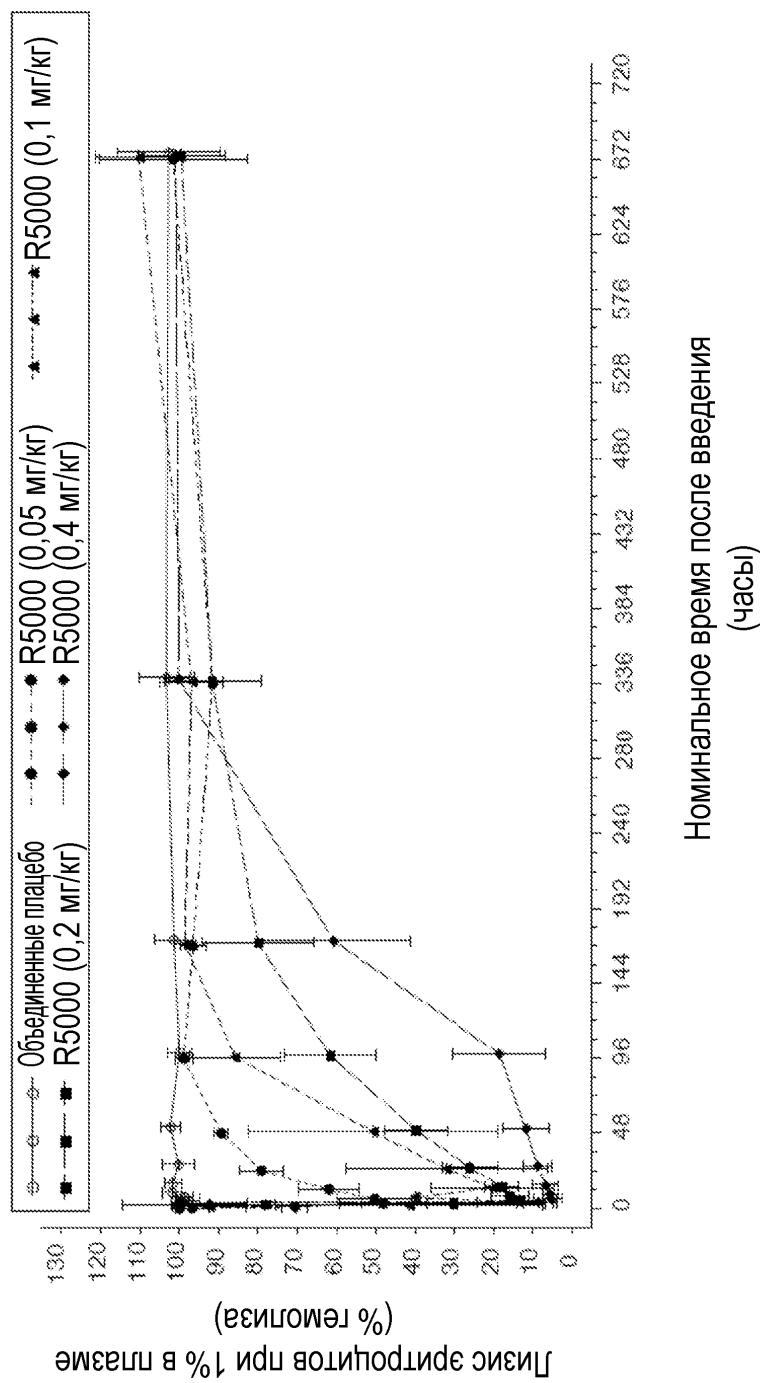


16/18



17/18

ФИГ. 12С



18/18

ФИГ. 13

