República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) BR 112021011727-0 A2

(22) Data do Depósito: 17/12/2019

(43) Data da Publicação Nacional: 31/08/2021

(54) Título: DOSAGEM DIRECIONADA PARA O TRATAMENTO DE DISTÚRBIOS MEDIADOS DO COMPLEMENTO

(51) Int. Cl.: C07D 401/14; C07D 403/14; C07D 471/04.

(30) Prioridade Unionista: 17/12/2018 US 62/780,573; 22/07/2019 US 62/877,193.

(71) Depositante(es): ACHILLION PHARMACEUTICALS, INC.

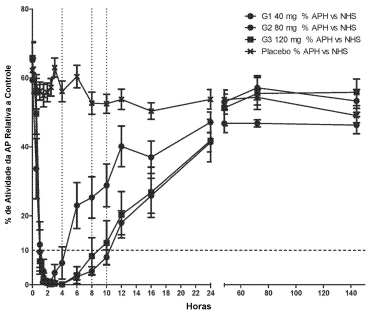
(72) Inventor(es): MINGJUN HUANG; STEVEN D. PODOS.

(86) Pedido PCT: PCT US2019066999 de 17/12/2019

(87) Publicação PCT: WO 2020/131974 de 25/06/2020

(85) Data da Fase Nacional: 16/06/2021

(57) Resumo: DOSAGEM DIRECIONADA PARA O TRATAMENTO DE DISTÚRBIOS MEDIADOS DO COMPLEMENTO. As dosagens e métodos descritos neste documento fornecem características farmacocinéticas (PK) e farmacodinâmicas (PD) desejáveis que inibem a atividade do complemento da via alternativa, por exemplo, pelo menos 85% ou mais inibição da atividade da AP in vivo em dosagens de cerca de 120 mg a 200 mg BID que fornece uma Cmínima no nível do plasma de pelo menos cerca de 65 ng/ml, que fornece inibição da AP suficiente para reduzir o risco de ruptura do complemento. Além disso, a forma de dosagem descrita neste documento fornece uma Cmáx significativamente baixa, proporcionando margem de segurança adicional e melhor flexibilidade de dosagem.



“DOSAGEM DIRECIONADA PARA O TRATAMENTO DE DISTÚRBIOS MEDIADOS DO COMPLEMENTO”

REFERÊNCIA CRUZADA A PEDIDOS RELACIONADOS

[001]Este pedido reivindica o benefício do Pedido Provisório US nº 62/780.573, depositado em 17 de dezembro de 2018, e do Pedido Provisório US nº 62/877.193, depositado em 22 de julho de 2019. Estes pedidos são incorporados por referência em suas totalidades.

CAMPO DA INVENÇÃO

[002]Esta invenção está na área de formas de dosagem vantajosas e métodos de administração de um inibidor do fator D (fD) do complemento de molécula pequena -(1R,3S,5R)-2-(2-(3-acetil-5-(2-metilpirimidin-5-il)-1H-indazol-1-il)acetil)-N-(6-bromo-3-metilpiridin-2-il)-5-metil-2-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida- que fornecem perfis farmacocinéticos e farmacodinâmicos específicos em um ser humano para o tratamento de distúrbios mediados por complemento com base em ensaios clínicos em humanos. Em um aspecto, as formas de dosagem que fornecem características farmacocinéticas e farmacodinâmicas desejáveis, incluindo $C_{mínima}$ são divulgadas.

FUNDAMENTOS

[003]Um distúrbio imunológico ocorre quando o sistema imunológico não está funcionando de maneira normal. A inflamação é uma resposta protetora que envolve células imunológicas, o sistema imunológico em geral, vasos sanguíneos e mediadores moleculares. Uma ampla variedade de distúrbios médicos é causada por respostas imunológicas ou inflamatórias prejudiciais, ou pela incapacidade de uma célula de responder a um processo imunológico ou inflamatório normal.

[004]O sistema complemento é uma parte do sistema imunológico inato que não se adapta às mudanças ao longo da vida do hospedeiro, mas é recrutado e usado pelo sistema imunológico adaptativo. Por exemplo, auxilia, ou complementa, a capacidade dos anticorpos e células fagocíticas de eliminar os

patógenos. Esta via regulatória sofisticada permite uma reação rápida a organismos patogênicos, protegendo as células hospedeiras da destruição. Mais de trinta proteínas e fragmentos de proteínas constituem o sistema complemento. Essas proteínas agem por meio de opsonização (aumentando a fagocitose de antígenos), quimiotaxia (atraindo macrófagos e neutrófilos), lise celular (rompimento de membranas de células estranhas) e aglutinação (agrupamento e ligação de patógenos).

[005]O sistema complemento tem três vias: clássica, alternativa e lectina. O Fator D do complemento desempenha um papel inicial e central na ativação da via alternativa da cascata do complemento. A ativação da via alternativa do complemento é iniciada pela hidrólise espontânea de uma ligação tioéster dentro de C3 para produzir C3(H_2O), que se associa ao Fator B para formar o complexo C3(H_2O) B. O Fator D do complemento atua clivando o Fator B dentro do complexo C3(H_2O) B para formar Ba e Bb. O fragmento Bb permanece associado a C3(H_2O) para formar a via alternativa C3 convertase C3(H_2O) Bb. Além disso, o C3b gerado por qualquer uma das convertases C3 também se associa ao Fator B para formar C3bB, que o Fator D cliva para gerar a via alternativa C3 convertase C3bBb de estágio posterior. Esta última forma da via alternativa C3 convertase pode fornecer amplificação a jusante importante dentro de todas as três vias do complemento definidas, levando em última análise ao recrutamento e montagem de fatores adicionais na via da cascata do complemento, incluindo a clivagem de C5 a C5a e C5b. C5b atua na montagem dos fatores C6, C7, C8 e C9 no complexo de ataque à membrana, que pode destruir células patogênicas por lise da célula.

[006]A disfunção ou ativação excessiva do complemento tem sido associada a certas doenças autoimunes, inflamatórias e neurodegenerativas, bem como lesão de isquemia-reperfusão e câncer. Por exemplo, a ativação da via alternativa da cascata do complemento contribui para a produção de C3a e C5a, ambas anafilatoxinas potentes, que também têm papéis em vários distúrbios

inflamatórios. Portanto, em alguns casos, é desejável diminuir a resposta da via do complemento, incluindo a via alternativa do complemento.

[007]A hemoglobinúria paroxística noturna (PNH) é um distúrbio hematológico não maligno caracterizado pela expansão de células-tronco hematopoiéticas e células sanguíneas maduras descendentes que são deficientes em algumas proteínas de superfície. Os eritrócitos da PNH não são capazes de modular sua ativação de superfície do complemento, o que leva à característica típica da PNH - a ativação crônica da anemia intravascular mediada pelo complemento. Atualmente, apenas um produto, o anticorpo monoclonal anti-C5 eculizumabe, foi aprovado nos Estados Unidos para o tratamento da PNH. No entanto, muitos dos pacientes tratados com eculizumabe permanecem anêmicos e muitos pacientes continuam a necessitar de transfusões de sangue. Além disso, o tratamento com eculizumabe requer injeções intravenosas ao longo da vida. Assim, existe uma necessidade não atendida de desenvolver novos inibidores da via do complemento.

[008]Outros distúrbios que foram associados à cascata do complemento incluem, mas não estão limitados a, síndrome hemolítico-urêmica atípica (aHUS), síndrome hemolítico-urêmica (HUS), glomerulopatia C3 (C3G) ou glomerulonefrite C3 (C3GN), aneurisma da aorta abdominal, complicações de hemodiálise, anemia hemolítica ou hemodiálise, neuromielite (NMO), miastenia gravis (MG), fígado gorduroso, esteato-hepatite não alcoólica (NASH), inflamação do fígado, cirrose, insuficiência hepática, dermatomiosite, esclerose lateral amiotrófica, degeneração macular relacionada à idade (AMD), esclerose múltipla, artrite reumatoide e citocinas ou reações inflamatórias em resposta a bioterapêuticos (por exemplo, terapia com células T CAR).

[009]O fator D é um alvo atraente para a inibição ou regulação da cascata do complemento devido ao seu papel inicial e essencial na via alternativa do complemento e seu papel potencial na amplificação do sinal dentro das vias

clássicas e do complemento da lectina. A inibição do Fator D interrompe efetivamente a via e atenua a formação do complexo de ataque à membrana.Embora tenham sido feitas tentativas iniciais para desenvolver inibidores do Fator D, atualmente não há inibidores do Fator D de moléculas pequenas clinicamente aprovados. Exemplos de compostos inibidores do Fator D são descritos nas seguintes divulgações.

[010]A publicação da patente PCT da Novartis WO2012/093101 intitulada “Indole compounds or analogues thereof useful for the treatment of age-related macular degeneration” descreve certos inibidores do fator D. Inibidores adicionais do fator D são descritos nas publicações de patentes PCT da Novartis: WO2012093101, WO2013/164802, WO2013/192345, WO2014/002051, WO2014/002052, WO2014/002053, WO2014/002054, WO2014/002057, WO2014/002058, WO2014/002059, WO2014/005150, WO2014/009833, WO2014/143638, WO2015/009616, WO2015/009977, WO2015/066241 e WO2016088082.

[011]Inibidores adicionais do fator D do complemento são descritos em pedidos de patente de propriedade de Achillion Pharmaceuticals, Inc Patentes US nºs. 9.598.446; 9.643.986; 9.663.543; 9.695.205; 9.732.103; 9.732.104; 9.758.537; 9.796.741; 9.828.396; 10.000.516; 10.005.802; 10.011.612; 10.081.645; 10.087.203; 10.092.584; 10.100.072; 10.138.225; 10.189.869; 10.106.563; 10.301.336; e 10.287.301; Publicações Internacionais nºs WO2019/028284; WO2018/160889; WO2018/160891; WO2018/160892; WO2017/035348; WO2017/035349; WO 2017/035351; WO 2017/035352; WO 2017/035353; WO 2017/035355; WO2017/035357; WO2017/035360; WO2017/035361; WO2017//035362; WO2017/035415; WO2017/035401; WO2017/035405; WO2017/035413; WO2017/035409; WO2017/035411; WO2017/035417; WO2017/035408 WO2015/130784; WO2015/130795; WO2015/130806; WO2015/130830; WO2015/130838; WO2015/130842; WO2015/130845; e

WO2015/130854; e Publicação de Patente US nºs. US. 2016-0361329; US. 2016-0362432; US. 2016-0362433; US. 2016-0362399; US. 2017-0056428; US. 2017-0057950; US. 2017-0057993; US. 2017-0189410; US. 2017-0226142; US. 2017-0260219; US. 2017-0298084; US. 2017-0298085; US. 2018-0022766; US. 2018-0022767; US. 2018-0072762; US. 2018-0030075; US. 2018-0169109; US. 2018-0177761; US. 2018-0179185; US. 2018-0179186; US. 2018-0179236; US. 2018-0186782; US. 2018-0201580; US. 2019-0031692; US. 2019-0048033; US. 2019-0144473; e US. 2019-0211033.

[012]A publicação da patente PCT da Lifesci Pharmaceuticals WO2017/098328 intitulada "Therapeutic Inhibitory Compounds" descreve vários inibidores do Fator D com variações no anel heterocíclico do núcleo central. A publicação da patente PCT WO2018/015818 também é intitulada "Therapeutic Inhibitory Compounds" e descreve os inibidores do Fator D sem um núcleo central cíclico.

[013]Biocryst Pharmaceuticals Pat. US nº 6653340 intitulado “Compounds useful in the complement, coagulation and kallikrein pathways and method for their preparation” descreve compostos de anel bicíclico fundidos que são inibidores do Fator D. O desenvolvimento do inibidor do Fator D BCX1470 foi interrompido devido à falta de especificidade e meia-vida curta do composto.

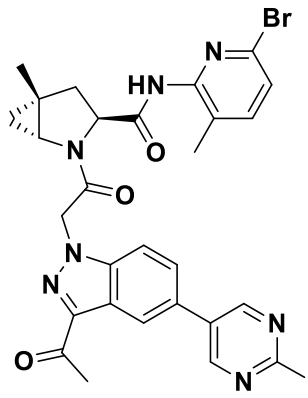
[014]A publicação da patente PCT da Alexion Pharmaceuticals WO1995/029697 intitulada “Methods and compositions for the treatment of glomerulonephritis and other inflammatory diseases” divulga anticorpos direcionados a C5 da via do complemento para o tratamento de glomerulonefrite e condições inflamatórias envolvendo ativação patológica do sistema do complemento. Os anticorpos anti-C5 da Alexion Pharmaceutical, eculizumabe (Soliris®) e ravulizumab-cwvz (Ultomiris®), são atualmente os únicos anticorpos específicos para o complemento no mercado e os únicos tratamentos aprovados para hemoglobinúria paroxística noturna (PNH).

[015]Uma dificuldade particular associada ao tratamento de distúrbios mediados pelo complemento é a duração da atividade anticomplemento durante os intervalos de dosagem e a possibilidade de desenvolvimento de hemólise de escape antes de receber o próximo curso de terapia. Por exemplo, intervalos de dosagem de eculizumabe superiores a 17 dias podem estar associados a um risco maior de hemólise de escape em pacientes com PNH. Nakayama et al., Bio. Pharm. Bull. 2018; 39(2), 285-288.

[016]Dada a grande variedade de distúrbios médicos que são causados por respostas imunológicas ou inflamatórias prejudiciais, é um objetivo da presente invenção fornecer dosagens e métodos para tratar pacientes com distúrbios mediados pelo complemento que fornecem características farmacocinéticas e farmacodinâmicas desejáveis para inibir as vias alternativas do complemento que são duráveis entre a administração de doses terapêuticas.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

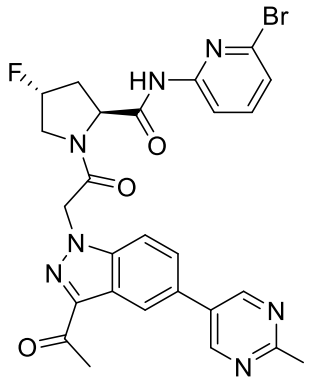
[017]Esta invenção está na área de formas de dosagem oral vantajosas e métodos de administração do inibidor do fator D (fD) do complemento de molécula pequena-(1R,3S,5R)-2-(2-(3-acetil-5-(2-metilpirimidina-5-il)-1H-indazol-1-il)acetil)-N-(6-bromo-3-metilpiridin-2-il)-5-metil-2-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida (Composto 1; ver a estrutura abaixo), que fornece uma $C_{mínima}$ farmacocinética ao longo do tempo que mantém a eficácia da droga enquanto minimiza os efeitos colaterais. A $C_{mínima}$ é definida como a concentração plasmática média no final do intervalo de dosagem ou a concentração plasmática média mínima. Um intervalo de dosagem é definido como o ponto imediatamente antes de repetir a dosagem. Por exemplo, se a dosagem for duas vezes ao dia (BID), então o intervalo de dosagem é o período de tempo entre tomar a primeira dose e tomar a segunda dose naquele dia, ou a segunda dose e a primeira dose no dia seguinte.



Composto 1

[018]Esta invenção é importante devido à criticidade e à sensibilidade da cascata do complemento, devido ao seu papel de atacar e destruir células que ela percebe como estranhas, doentes ou infectadas. Se a dose for muito alta, é possível causar efeitos colaterais indesejáveis, como inibir a capacidade de combater infecções ou causar toxicidade em órgãos. Se a dose for muito baixa, a droga não é eficaz para contrabalançar a hiperatividade ou atividade disfuncional do sistema da via alternativa do complemento.

[019]Foi surpreendentemente descoberto que o Composto 1 exibe um padrão metabólico diurno em humanos, o que significa que é metabolizado significativamente mais durante o dia do que à noite. Isso não poderia ter sido previsto antes da administração humana da droga. Por exemplo, a Tabela 6 fornece a média (ng/mL) em $C_{(0)}$ e $C_{(12)}$ em quatro doses (40, 80, 120 e 200 mg BID durante 14 dias) para cada um dos quatro regimes de dosagem, o $C_{(0)}$, que é medido pela manhã, é significativamente maior, e na verdade quase o dobro, o $C_{(12)}$, que é medido à noite. Surpreendentemente e inesperadamente, isto está em contraste com um inibidor do fator D do complemento de uma estrutura muito semelhante, Composto 2 (abaixo), (2S,4R)-1-(2-(3-acetil-5-(2-metilpirimidin-5-il)-1H-indazol-1-il)acetil)-N-(6-bromopiridin-2-il)-4-fluoropirrolidina-2-carboxamida, que não exibe um padrão metabólico diurno quando administrado a humanos.



Composto 2

[020]Foi descoberto que em uma dosagem oral do Composto 1 de cerca de 100 mg a 200 mg duas vezes ao dia, mais especificamente cerca de 120 mg a 180 mg duas vezes ao dia, e ainda mais especificamente cerca de 120 mg a 150 mg duas vezes ao dia, ou cerca de 150 mg a cerca de 200 mg duas vezes por dia, e em uma modalidade cerca de 120 mg duas vezes por dia, fornece uma concentração plasmática média mínima ideal ($C_{mínima}$) no final do intervalo de dosagem de modo que a dosagem não caia abaixo de sua eficácia EC_{90} a qualquer hora do dia. Especificamente, foi descoberto um regime de dosagem que mantém a menor das duas concentrações plasmáticas médias mínimas diurnas ($C_{mínima}$) acima da EC_{90} estabelecida. A modelagem, conforme descrito mais abaixo, estabeleceu uma EC_{90} entre 67-88 ng/mL fornecerá cerca de 90% de inibição da atividade da AP. Os dados derivados de um estudo de dosagem ascendente múltipla (MAD; descrito mais abaixo) em soros de sujeitos saudáveis em ensaios de atividade de via alternativa *ex vivo* estabelecem que cerca de 90% de inibição da atividade da AP pode ser alcançada a uma concentração plasmática média mínima ($C_{mínima}$) de cerca de 80 ng/mL (ver Tabela 6 e Tabela 7); uma inibição da atividade da AP superior a 95% pode ser alcançada em uma concentração plasmática média mínima ($C_{mínima}$) de cerca de 150 ng/mL (ver Tabela 6 e Tabela 7). Surpreendentemente, a concentração plasmática média mínima ($C_{mínima}$) de cerca de 80 ng/mL é alcançada no nível de $C_{mínima}$ mais baixo no ciclo diurno de um regime de dosagem de 120 mg BID.

[021]Portanto, como resultado de ensaios clínicos em humanos, conforme descrito em detalhes abaixo, um regime de dosagem oral foi surpreendentemente identificado que pode guiar a administração segura e eficaz a longo prazo de um inibidor do fator D do complemento (fD) Composto 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, que pode ser usado para tratar um sujeito com uma disfunção ou ativação excessiva do complemento, por exemplo, mas não limitado a, hemoglobinúria paroxística noturna (PNH), glomerulopatia C3 (C3G) como doença de depósito denso (DDD) e glomerulonefrite C3 (C3GN) e glomerulonefrite membranoproliferativa de imunocomplexos (IC-MPGN). As dosagens e métodos descritos neste documento fornecem características farmacocinéticas (PK) e farmacodinâmicas (PD) desejáveis que inibem a atividade do complemento da via alternativa, por exemplo, pelo menos 85%, pelo menos 90%, pelo menos 95% ou mais inibição da atividade da AP *in vivo* em dosagens entre 120 mg e 200 mg BID que fornecem uma concentração plasmática média mínima ($C_{mínima}$) entre cerca de 65 e 450 ng/mL, suficientemente alta para evitar o rompimento do complemento.

[022]Em algumas modalidades, é fornecida uma dosagem que fornece uma concentração plasmática média mínima ($C_{mínima}$) entre cerca de 50 e 450 ng/mL. Em algumas modalidades, é fornecida uma dosagem que fornece uma concentração plasmática média mínima ($C_{mínima}$) entre cerca de 75 e 160 ng/mL. Em algumas modalidades, é fornecida uma dosagem que fornece uma concentração plasmática média mínima ($C_{mínima}$) entre cerca de 80 e 150 ng/mL.

[023]Em algumas modalidades, é fornecida uma dosagem que fornece uma concentração plasmática média mínima ($C_{mínima}$) de pelo menos cerca de 65 ng/mL no nível de $C_{mínima}$ inferior no ciclo diurno de um regime de dosagem BID. Em algumas modalidades, é fornecida uma dosagem que fornece uma concentração plasmática média mínima ($C_{mínima}$) de pelo menos cerca de 80 ng/mL no nível de $C_{mínima}$ inferior no ciclo diurno de um regime de dosagem BID. Em algumas modalidades, é fornecida uma dosagem que fornece uma concentração

plasmática média mínima ($C_{mínima}$) de pelo menos cerca de 90 ng/mL no nível de $C_{mínima}$ inferior no ciclo diurno de um regime de dosagem BID. Em algumas modalidades, é fornecida uma dosagem que fornece uma concentração plasmática média mínima ($C_{mínima}$) de pelo menos cerca de 100 ng/mL no nível de $C_{mínima}$ inferior no ciclo diurno de um regime de dosagem BID. Em algumas modalidades, é fornecida uma dosagem que fornece uma concentração plasmática média mínima ($C_{mínima}$) de pelo menos cerca de 125 ng/mL no nível de $C_{mínima}$ inferior no ciclo diurno de um regime de dosagem BID. Em algumas modalidades, é fornecida uma dosagem que fornece uma concentração plasmática média mínima ($C_{mínima}$) de pelo menos cerca de 150 ng/mL no nível de $C_{mínima}$ inferior no ciclo diurno de um regime de dosagem BID. Em algumas modalidades, é fornecido um regime de dosagem que fornece uma concentração plasmática média mínima ($C_{mínima}$) dentre cerca de 65 ng/mL e 150 ng/mL no nível de $C_{mínima}$ inferior no ciclo diurno de um regime de dosagem BID.

[024]Além disso, quando administrado a 120 mg BID e superior (por exemplo, 200 mg BID), o Composto 1 atingiu a inibição da Via Alternativa (AP) quase completa e sustentada com um valor médio de >90% nas concentrações plasmáticas médias mínimas ($C_{mínima}$), conforme medido por Ensaios AP Hemólise e AP Wieslab a 120 mg BID e cerca de >95% a 200 mg BID (ver Tabela 7). A $C_{mínima}$ foi efetivamente alcançada com exposição relativamente baixa ao Composto 1, com uma $C_{máx}$ de menos de cerca de 1000 ng/mL observada com 120 mg BID e uma $C_{máx}$ de menos de 2.000 ng/mL associada com 200 mg BID. A capacidade de manter a inibição do AP entre as dosagens permite um regime de dosagem vantajoso que é seguro e conveniente para os pacientes, reduzindo o risco de hemólise de escape associada com $C_{mínima}$ ineficaz e toxicidade associada a $C_{máx}$ excessiva.

[025]Em um aspecto, o Composto 1 é fornecido em uma forma de dosagem oral e cronograma de administração para o tratamento de um distúrbio mediado

pelo complemento que fornece uma concentração plasmática média mínima ($C_{mínima}$) durante o tratamento entre cerca de 50 e 200 ng/ml. Em algumas modalidades, o Composto 1 é fornecido em uma forma de dosagem e cronograma de administração que fornece uma concentração plasmática média mínima ($C_{mínima}$) durante o tratamento entre cerca de 70 ng/mL e 170 ng/mL. Em algumas modalidades, o Composto 1 é fornecido em uma forma de dosagem e cronograma de administração que fornece uma concentração plasmática média mínima ($C_{mínima}$) durante o tratamento entre cerca de 75 ng/mL e 160 ng/mL. Em algumas modalidades, o $C_{mínima}$ é de pelo menos cerca de 50 ng/mL, pelo menos cerca de 60 ng/mL, pelo menos cerca de 65 ng/mL, pelo menos cerca de 70 ng/mL, pelo menos cerca de 75 ng/mL, pelo menos cerca de 80 ng/mL, pelo menos cerca de 85 ng/mL, pelo menos cerca de 90 ng/mL, pelo menos cerca de 95 ng/mL, pelo menos cerca de 100 ng/mL, pelo menos cerca de 105 ng/mL, pelo menos cerca de 110 ng/mL, pelo menos cerca de 115 ng/mL, pelo menos cerca de 120 ng/mL, pelo menos cerca de 125 ng/mL, pelo menos cerca de 130 ng/mL, pelo menos cerca de 135 ng/mL, pelo menos cerca de 140 ng/mL, pelo menos cerca de 145 ng/mL, ou pelo menos cerca de 150 ng/mL. Em uma modalidade, a $C_{mínima}$ é de pelo menos cerca de 100 ng/mL. Em algumas modalidades, a $C_{mínima}$ é inferior a cerca de 170 ng/ml, inferior a cerca de 150 ng/mL, inferior a cerca de 125 ng/mL, inferior a cerca de 115 ng/mL, inferior a cerca de 110 ng/mL, inferior a cerca de 105 ng/mL, inferior a cerca 100 ng/mL, inferior a cerca 95 ng/mL ou inferior a cerca 90 ng/mL. Verificou-se que manter uma concentração de $C_{mínima}$ de cerca de 50 ng/mL fornece 85% de inibição da AP nessa concentração, enquanto uma $C_{mínima}$ de cerca de 67-88 ng/mL fornece mais de 90% de inibição da AP. Em algumas modalidades, o Composto 1 é fornecido em uma forma de dosagem e cronograma de administração que fornece, durante o curso do tratamento, uma concentração de $C_{mínima}$ entre cerca de 50 ng/mL e cerca de 200 ng/mL e uma concentração plasmática média máxima ($C_{máx}$) isso é inferior a cerca 1000 ng/ml. Em algumas modalidades, o Composto 1

é fornecido em uma forma de dosagem e cronograma de administração que fornece, durante o curso do tratamento, uma concentração de $C_{mínima}$ dentre cerca de 70 ng/mL e cerca de 170 ng/mL e uma concentração plasmática média máxima ($C_{máx}$) isso é inferior a cerca 1000 ng/ml. Em algumas modalidades, o Composto 1 é fornecido em uma forma de dosagem e cronograma de administração que fornece, durante o curso do tratamento, uma concentração de $C_{mínima}$ de cerca de 100 ng/mL e um $C_{máx}$ que é inferior a cerca de 1000 ng/mL. Em algumas modalidades, o Composto 1 é fornecido em uma forma de dosagem e cronograma de administração que fornece, durante o curso do tratamento, uma concentração de $C_{mínima}$ inferior a cerca de 125 ng/mL e uma concentração plasmática média máxima ($C_{máx}$) isso é inferior a cerca 1000 ng/ml. Em algumas modalidades, o Composto 1 é fornecido em uma forma de dosagem e cronograma de administração que fornece, durante o curso do tratamento, uma concentração de $C_{mínima}$ de cerca de 150 ng/mL e uma concentração plasmática média máxima ($C_{máx}$) isso é inferior a cerca 1000 ng/ml. Em algumas modalidades, o Composto 1 é fornecido em uma forma de dosagem e cronograma de administração que fornece, durante o curso do tratamento, uma concentração de $C_{mínima}$ de cerca de 175 ng/mL e uma concentração plasmática média máxima ($C_{máx}$) isso é inferior a cerca 1000 ng/ml. Em uma modalidade, o Composto 1 é administrado em uma forma de dosagem de 120 mg BID. Em uma modalidade, o distúrbio mediado pelo complemento é PNH. Em uma modalidade, o distúrbio mediado pelo complemento é 3CG ou IC-MPGN.

[026]Em um aspecto, o Composto 1 é fornecido em uma forma de dosagem oral e cronograma de administração para o tratamento de um distúrbio mediado pelo complemento que fornece uma concentração plasmática média mínima ($C_{mínima}$) durante o tratamento entre cerca de 225 e 450 ng/ml. Em algumas modalidades, o Composto 1 é fornecido em uma forma de dosagem e cronograma de administração que fornece uma concentração plasmática média mínima ($C_{mínima}$)

durante o tratamento entre cerca de 240 ng/mL e 400 ng/mL. Em algumas modalidades, a $C_{mínima}$ é de pelo menos cerca de 225 ng/mL, pelo menos cerca de 250 ng/mL, pelo menos cerca de 275 ng/mL, pelo menos cerca de 300 ng/mL, pelo menos cerca de 325 ng/mL, pelo menos cerca de 350 ng/mL, pelo menos cerca de 375 ng/mL, pelo menos cerca de 400 ng/mL, pelo menos cerca de 425 ng/mL ou pelo menos cerca de 450 ng/mL. Em uma modalidade, a $C_{mínima}$ é de pelo menos cerca de 300 ng/mL. Em algumas modalidades, a $C_{mínima}$ é inferior a cerca de 450 ng/ml, inferior a cerca de 425 ng/mL, inferior a cerca de 400 ng/mL, inferior a cerca de 375 ng/mL, inferior a cerca de 350 ng/mL, inferior a cerca de 325 ng/mL, inferior a cerca de 300 ng/mL, inferior a cerca de 275 ng/mL ou inferior a cerca de 250 ng/mL. Em algumas modalidades, o Composto 1 é fornecido em uma forma de dosagem e cronograma de administração que fornece, durante o curso do tratamento, uma concentração de $C_{mínima}$ dentre cerca de 225 ng/mL e cerca de 450 ng/mL e uma concentração plasmática média máxima ($C_{máx}$) isso é inferior a cerca 2000 ng/ml. Em algumas modalidades, o Composto 1 é fornecido em uma forma de dosagem e cronograma de administração que fornece, durante o curso do tratamento, uma concentração de $C_{mínima}$ dentre cerca de 240 ng/mL e cerca de 400 ng/mL e uma concentração plasmática média máxima ($C_{máx}$) isso é inferior a cerca 2000 ng/ml. Em algumas modalidades, o Composto 1 é fornecido em uma forma de dosagem e cronograma de administração que fornece, durante o curso do tratamento, uma concentração de $C_{mínima}$ de cerca de 320 ng/mL e um $C_{máx}$ que é inferior a cerca de 2000 ng/mL. Em algumas modalidades, o Composto 1 é fornecido em uma forma de dosagem e cronograma de administração que fornece, durante o curso do tratamento, uma concentração de $C_{mínima}$ de menos de 400 ng/mL e uma concentração plasmática média máxima ($C_{máx}$) que é inferior a cerca de 2000 ng/ml. Em uma modalidade, o Composto 1 é administrado a 200 mg BID. Em uma modalidade, o distúrbio mediado pelo complemento é PNH. Em uma modalidade, o distúrbio mediado pelo complemento é 3CG ou IC-MPGN.

[027]Em um aspecto, o Composto 1 é administrado em uma dosagem particular, conforme descrito neste documento. Em algumas modalidades, o Composto 1 é administrado de modo que uma dose única forneça um perfil de sangue PK específico, conforme descrito neste documento. Em algumas modalidades, a dose administrada ao sujeito está entre cerca de 25 mg a cerca de 275 mg. Em algumas modalidades, a dosagem administrada é entre cerca de 40 mg a cerca de 160 mg. Em algumas modalidades, a dosagem administrada é de pelo menos cerca de 40 mg, pelo menos cerca de 50 mg, pelo menos cerca de 60 mg, pelo menos cerca de 75 mg, pelo menos cerca de 90 mg, pelo menos cerca de 100 mg, pelo menos cerca de 125 mg, pelo menos cerca de 150 mg, pelo menos cerca de 160 mg, pelo menos cerca de 170 mg, pelo menos cerca de 175 mg, pelo menos cerca de 180 mg, pelo menos cerca de 190 mg, pelo menos cerca de 200 mg, pelo menos cerca de 210 mg, pelo menos cerca de 220 mg, pelo menos cerca de 230 mg, pelo menos cerca de 240 mg, pelo menos cerca de 250 mg, pelo menos cerca de 260 mg ou pelo menos cerca de 275 mg. Em algumas modalidades, o Composto 1 é administrado como uma dose de 120 mg duas vezes ao dia durante o tratamento. Em algumas modalidades, o Composto 1 é administrado como uma dose de 150 mg duas vezes ao dia durante o tratamento. Em algumas modalidades, o Composto 1 é administrado como uma dose de 175 mg duas vezes ao dia durante o tratamento. Em algumas modalidades, o Composto 1 é administrado como uma dose de 200 mg duas vezes ao dia durante o tratamento. Em algumas modalidades, o Composto 1 é administrado como uma dose de 220 mg duas vezes ao dia durante o tratamento. Em algumas modalidades, o Composto 1 é administrado como uma dose de 240 mg duas vezes ao dia durante o tratamento. Em algumas modalidades, o Composto 1 é administrado como uma dose de 240 mg uma vez ao dia durante o tratamento.

[028]Consequentemente, certas modalidades fornecidas neste documento incluem, mas não estão limitadas a:

A) Forma de dosagem oral BID compreendendo uma quantidade eficaz para reduzir a atividade da via do complemento D de (1R,3S,5R)-2-(2-(3-acetil-5-(2-metilpirimidin-5-il)-1H-indazol-1-il)acetil)-N-(6-bromo-3-metilpiridin-2-il)-5-metil-2-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida (Composto 1) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, que fornece um menor nível entre dois níveis diurnos diferentes de $C_{mínima}$ no plasma humano entre cerca de 65 ng/mL e 95 ng/mL.

B) Forma de dosagem oral BID compreendendo uma quantidade eficaz para reduzir a atividade da via do complemento D de (1R,3S,5R)-2-(2-(3-acetil-5-(2-metilpirimidin-5-il)-1H-indazol-1-il)acetil)-N-(6-bromo-3-metilpiridin-2-il)-5-metil-2-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida (Composto 1) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, que fornece um menor nível entre dois níveis diurnos diferentes de $C_{mínima}$ no plasma humano de cerca de 90 ng/mL+/-10%.

C) Forma de dosagem oral compreendendo uma quantidade eficaz para reduzir a atividade da via do complemento D alternativo de (1R,3S,5R)-2-(2-(3-acetil-5-(2-metilpirimidin-5-il)-1H-indazol-1-il)acetil)-N-(6-bromo-3-metilpiridin-2-il)-5-metil-2-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida (Composto 1) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, que fornece um menor nível de $C_{mínima}$ no plasma humano entre cerca de 65 ng/mL e 95 ng/mL.

D) Forma de dosagem oral compreendendo uma quantidade eficaz para reduzir a atividade da via do complemento D de (1R,3S,5R)-2-(2-(3-acetil-5-(2-metilpirimidin-5-il)-1H-indazol-1-il)acetil)-N-(6-bromo-3-metilpiridin-2-il)-5-metil-2-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida (Composto 1) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, que fornece um menor nível de $C_{mínima}$ no plasma humano de cerca de 90 ng/mL+/-10%.

E) Forma de dosagem oral BID compreendendo uma quantidade eficaz para reduzir a atividade da via do complemento D de (1R,3S,5R)-2-(2-(3-acetil-5-(2-metilpirimidin-5-il)-1H-indazol-1-il)acetil)-N-(6-bromo-3-metilpiridin-2-il)-5-metil-

2-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida (Composto 1) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, que fornece um menor nível entre dois níveis diurnos diferentes de $C_{mínima}$ diferentes no plasma humano de pelo menos 65 ng/mL.

F) Forma de dosagem oral compreendendo uma quantidade eficaz para reduzir a atividade da via do complemento D de (1R,3S,5R)-2-(2-(3-acetil-5-(2-metilpirimidin-5-il)-1H-indazol-1-il)acetil)-N-(6-bromo-3-metilpiridin-2-il)-5-metil-2-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida (Composto 1) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, que fornece uma $C_{mínima}$ em um humano de pelo menos 65 ng/mL.

G) Forma de dosagem oral BID compreendendo uma quantidade eficaz para reduzir a atividade da via do complemento D de (1R,3S,5R)-2-(2-(3-acetil-5-(2-metilpirimidin-5-il)-1H-indazol-1-il)acetil)-N-(6-bromo-3-metilpiridin-2-il)-5-metil-2-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida (Composto 1) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, que fornece um menor nível entre dois níveis diurnos diferentes de $C_{mínima}$ no plasma humano de cerca de 100 ng/mL+/-10%.

H) Regime de dosagem oral compreendendo uma quantidade eficaz para reduzir a atividade da via do complemento D de (1R,3S,5R)-2-(2-(3-acetil-5-(2-metilpirimidin-5-il)-1H-indazol-1-il)acetil)-N-(6-bromo-3-metilpiridin-2-il)-5-metil-2-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida (Composto 1) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, que fornece uma $C_{mínima}$ no plasma humano de pelo menos 100 ng/mL+/-10%.

I) O regime de dosagem oral de qualquer um de A) a H) acima, em que a forma de dosagem compreende entre cerca de 100 mg e 200 mg.

J) A dosagem oral de I) acima, que compreende cerca de 120 mg.

K) A dosagem oral da reivindicação I) acima, que compreende cerca de 200 mg.

L) A forma de dosagem oral de qualquer um de A) a K) acima, em que o

nível de $C_{mínima}$ no plasma humano é medido em um paciente com hemoglobinúria paroxística noturna (PNH).

M) Forma de dosagem oral, de qualquer uma dentre A) a K), em que o nível de $C_{mínima}$ no plasma humano é medido em um paciente com um distúrbio selecionado entre fígado gorduroso, tal como esteato-hepatite não alcoólica (NASH), inflamação do fígado, cirrose ou insuficiência hepática.

N) Forma de dosagem oral, de qualquer um de A) a K), em que o nível de $C_{mínima}$ no plasma humano é medido em um paciente com um distúrbio selecionado entre esclerose lateral amiotrófica; artrite reumatoide, uma nefropatia associada à via alternativa do complemento (AP), um distúrbio de glomerulopatia (C3G) de componente 3, glomerulonefrite C3 (C3GN), doença de depósito denso (DDD), uma glomerulonefrite membranoproliferativa (MPGN) e glomerulonefrite membranoproliferativa imunocomplexa (IC-MPGN).

O) A forma de dosagem oral de qualquer um de A) a K) acima, em que o nível de $C_{mínima}$ no plasma humano é medido em um paciente com um distúrbio selecionado de esclerose lateral amiotrófica; artrite reumatoide, uma nefropatia associada à via alternativa do complemento (AP) e glomerulopatia.

P) Forma de dosagem oral, de qualquer um de A) a K), em que o nível de $C_{mínima}$ no plasma humano é medido em um paciente com um distúrbio selecionado entre degeneração macular relacionada à idade (AMD), degeneração retinal, doença oftálmica, atrofia geográfica, degeneração macular precoce ou neovascular relacionada à idade, doenças autoimunes do olho seco e doença do olho seco ambiental.

Q) Um método para tratar um paciente com um distúrbio relacionado ao complemento D, em que compreende a administração de uma quantidade eficaz da forma de dosagem oral de qualquer um de A) a K) acima.

R) O método de Q) acima, em que o paciente tem hemoglobinúria paroxística noturna (PNH).

S) O método de Q) acima, em que o paciente tem um distúrbio selecionado dentre fígado gorduroso, como esteato-hepatite não alcoólica (NASH), inflamação do fígado, cirrose ou insuficiência hepática.

T) O método de Q) acima, em que o paciente tem um distúrbio selecionado dentre esclerose lateral amiotrófica; artrite reumatoide, uma nefropatia associada à via alternativa do complemento (AP), um distúrbio de glomerulopatia de componente 3 (C3G), glomerulonefrite C3 (C3GN), doença de depósito denso (DDD), uma glomerulonefrite membranoproliferativa (MPGN) e glomerulonefrite membranoproliferativa imunocomplexa (IC-MPGN).

U) O método de Q) acima, em que o paciente tem um distúrbio selecionado dentre esclerose lateral amiotrófica; artrite reumatoide, uma nefropatia associada à via alternativa do complemento (AP) e glomerulopatia.

V) O método de Q) acima, em que o paciente tem um distúrbio selecionado entre degeneração macular relacionada à idade (AMD), degeneração retinal, doença oftálmica, atrofia geográfica, degeneração macular precoce ou neovascular relacionada à idade, doença do olho seco autoimune e doença do olho seco ambiental.

W) O método de qualquer um de Q) a V) acima, em que a forma de dosagem é administrada por um mês ou mais.

X) O método de qualquer um de Q) a V) acima, em que a forma de dosagem é administrada por pelo menos seis meses.

Y) A forma de dosagem oral de qualquer um de A) a K) acima, que fornece uma $C_{máx}$ inferior a cerca de 2.000 ng/mL.

Z) A forma de dosagem oral de qualquer um de A) a K) acima, que fornece uma $C_{máx}$ inferior a cerca de 1000 ng/mL.

AA) A forma de dosagem oral de qualquer um de A) a K) acima, para uso no tratamento de um paciente com um distúrbio relacionado ao complemento D.

BB) Um método para a fabricação de um medicamento para tratar um

paciente com um distúrbio relacionado ao complemento D, compreendendo a preparação de uma forma de dosagem oral de qualquer um de A) a K) acima.

CC) A forma de dosagem oral de BB) acima para uso no tratamento de qualquer um dos distúrbios listados em qualquer um de R) a V) acima.

DD) O método de CC) acima, para tratar qualquer um dos distúrbios listados em R) a V) acima.

BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

[029]A FIG. 1 é um gráfico que representa a atividade percentual da AP medida por hemólise da AP após doses únicas de 40, 80 e 120 mg de Composto 1 ou Placebo. Os grupos 1 a 3 foram administrados com o Composto 1 como uma dose única no Dia 1, Hora 0. O eixo y representa a % de inibição da atividade da AP em relação ao controle. O eixo x representa o tempo desde a primeira administração do Composto 1.

[030]A FIG. 2 é um gráfico que representa a análise PK-PD da relação entre a concentração plasmática do Composto 1 e a inibição da atividade sérica da AP avaliada pelo ensaio de hemólise da AP. O eixo y representa a inibição percentual da atividade da AP. O eixo x representa a concentração plasmática do Composto 1.

[031]A FIG. 3 é um gráfico que representa a regressão linear da porcentagem de atividade da AP entre dois desfechos.

[032]As FIG. 4A e FIG. 4B são gráficos que representam perfis médios de concentração de Composto 1 no plasma de 0 a 144 horas (Dia 7) (Escala linear [FIG. 4A] e Semi-Log [FIG. 4B]) para a dose de 40 mg de Composto I.

[033]As FIG. 5A e FIG. 5B são gráficos que representam perfis médios de concentração-tempo do Composto 1 no plasma de 0 a 144 horas (Dia 7) (Escala linear [FIG. 5A] e Semi-Log [FIG. 5B]) para a dose de Composto 1 de 80 mg.

[034]As FIG. 6A e FIG. 6B são gráficos que representam perfis médios de concentração de Composto 1 no plasma de 0 a 144 horas (Dia 7) (Escala linear

[FIG. 6A] e Semi-Log [FIG. 6B]) para a dose de 120 mg de Composto 1.

[035]As FIG. 7A e FIG. 7B são gráficos que representam perfis médios de concentração de Composto I no plasma de 0 a 24 horas (Escala Linear [FIG. 7A] e Escala Semi-Log [FIG. 7B]) para análise de proporcionalidade de dose.

[036]As FIG. 8A e FIG. 8B são gráficos que representam a atividade funcional da via alternativa média (% em relação ao controle positivo) dentro de 24 horas de dosagem (FIG. 8A) e ao longo do tempo (FIG. 8B) por grupo de tratamento randomizado avaliado pelo ensaio AP Wieslab.

[037]As FIG. 9A e FIG. 9B são gráficos que representam mudanças médias da linha de base na concentração de plasma de Bb dentro de 24 horas de dosagem (FIG. 9A) e ao longo do tempo (FIG. 9B) por grupo de tratamento randomizado.

[038]A FIG. 10 representa uma exibição gráfica de modelagem de estado estacionário que indicou que uma inibição de 90% (IC90) da atividade da AP é alcançada com uma $C_{mínima}$ de cerca de 67 ng/mL.

[039]A FIG. 11 representa uma exibição gráfica do estado estacionário projetado do Composto 1 administrado a 120 mg duas vezes ao dia.

[040]A FIG. 12 é uma exibição gráfica ajustando a inibição de dose ascendente múltipla do Composto 1 e Danicopan a um modelo sigmoidal. O eixo y é a % de inibição da via alternativa. O eixo x é a concentração plasmática da droga em ng/mL. O nível de inibição modelado de 90% para o Composto 1 é de 88 ng/mL. O nível de inibição modelado de 90% para Danicopan é 235 ng/mL.

[041]A FIG. 13 é uma exibição gráfica da redução média na hemólise da via alternativa em pacientes doseados com 40 mg, 80 mg, 120 mg ou 200 mg do Composto 1 durante 14 dias. O eixo y é a % de hemólise da AP em relação à linha de base. O eixo x é o número de dias de terapia, em que o dia 1 é o primeiro dia de administração. Os pontos de dados são coletados na hora 0 de cada dia. Dois sujeitos no estudo de 40 mg BID foram descontinuados por razões não relacionadas à segurança e um terceiro sujeito foi removido da análise devido a

uma dose esquecida no dia 7.

[042]A FIG. 14 é uma exibição gráfica da hemólise média da via alternativa do soro do Composto 1 administrada em doses únicas de 240 mg em sujeitos em jejum (n = 6), 120 mg em sujeitos alimentados (n = 6) e placebo (n = 4). A hemólise da AP do soro foi avaliada em amostras coletadas em pontos de tempo predefinidos do Dia 1 (pré-dose) ao Dia 7. O eixo x é o Tempo em horas e o eixo y é a % de atividade da AP.

[043]A FIG. 15 é uma exibição gráfica da concentração média de plasma Bb conforme determinado pelo ensaio ELISA para todos os sujeitos nas primeiras 24 horas após a administração do Composto 1 em doses únicas de 240 mg em sujeitos em jejum (n = 6), 120 mg em sujeitos alimentados (n = 6) e placebo (n = 4). As linhas de grade horizontais tracejadas representam: limite superior do normal (1,42 µg/ml); limite inferior do normal (0,48 µg/ml); e limite inferior de quantificação (LLOQ) (0,33 µg/ml). O eixo x é o tempo em horas e o eixo y é a concentração média de plasma Bb, medida em µg/mL.

[044]A FIG. 16 é uma exibição gráfica da concentração média do Composto 1 no plasma administrado a 40 mg BID (n = 8), 80 mg BID (n = 7), 120 mg BID (n = 8), 200 mg BID (n = 8), e placebo BID (n = 14). A concentração plasmática para cada coorte foi avaliada em amostras coletadas em pontos de tempo predefinidos do Dia 1 (pré-dose) ao Dia 16. O eixo x é o tempo em horas e o eixo y é a concentração plasmática média, medida em ng/mL.

[045]A FIG. 17 é uma exibição gráfica da atividade média de hemólise da via alternativa do soro do Composto 1 administrado a 40 mg BID (n = 8), 80 mg BID (n = 7), 120 mg BID (n = 8), 200 mg BID (n = 8) e placebo BID (n = 14). A atividade para cada coorte é mostrada para o curso completo de 21 dias. Amostragem intensa foi obtida no Dia 1 (0h a 12h), Dia 7 (0h a 12h) e Dia 14 (0h a 16h); todas as outras amostras de soro foram coletadas em 0 h (vales PK matinais) nos dias indicados. O eixo x é o tempo em dias e o eixo y é a % de atividade da AP.

[046]A FIG. 18 é uma exibição gráfica da atividade média de hemólise da via alternativa do soro do Composto 1 administrado a 40 mg BID (n = 8), 80 mg BID (n = 7), 120 mg BID (n = 8), 200 mg BID (n = 8) e placebo BID (n = 14). Amostragem intensa foi obtida no Dia 1 (0h a 12h). O eixo x é o tempo em horas e o eixo y é a % de atividade da AP.

[047]A FIG. 19 é uma exibição gráfica da atividade média de hemólise da via alternativa do soro do Composto 1 administrado a 40 mg BID (n = 8), 80 mg BID (n = 7), 120 mg BID (n = 8), 200 mg BID (n = 8) e placebo BID (n = 14). Amostragem intensa foi obtida no Dia 7 (0h a 12h). O eixo x é o tempo em horas e o eixo y é a % de atividade da AP.

[048]A FIG. 20 é uma exibição gráfica da atividade média de hemólise da via alternativa do soro do Composto 1 administrado a 40 mg BID (n = 8), 80 mg BID (n = 7), 120 mg BID (n = 8), 200 mg BID (n = 8) e placebo BID (n = 14). Amostragem intensa foi obtida no Dia 14 (0h a 12h). O eixo x é o tempo em horas e o eixo y é a % de atividade da AP.

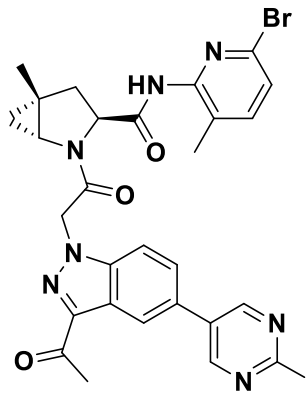
[049]A FIG. 21A é uma exibição gráfica de uma avaliação de PK-PD a partir das concentrações plasmáticas do Composto 1 e a inibição percentual da atividade da AP Wieslab em amostras de soro correspondentes. A análise de regressão não linear foi realizada usando um modelo $E_{máx}$ simples. Os valores de melhor ajuste e os intervalos de confiança de 95% estão em ng/mL. O eixo x é a concentração plasmática do Composto 1 medida em ng/mL e o eixo y é a % de inibição da atividade da AP medida como uma porcentagem.

[050]A FIG. 21B é uma exibição gráfica de uma avaliação de PK-PD a partir das concentrações plasmáticas do Composto 1 e a inibição percentual da atividade da AP Wieslab em amostras de soro correspondentes. A análise de regressão não linear foi realizada usando um modelo sigmoidal de quatro parâmetros. Os valores de melhor ajuste e os intervalos de confiança de 95% estão em ng/mL. O eixo x é a concentração plasmática do Composto 1 medida em ng/mL e o eixo y é a % de

inibição da atividade da AP medida como uma porcentagem.

DESCRIÇÃO DETALHADA

[051]A disfunção ou ativação excessiva do complemento tem sido associada a certas doenças autoimunes, inflamatórias e neurodegenerativas, bem como lesão de isquemia-reperfusão e câncer. Por exemplo, a ativação da via alternativa da cascata do complemento contribui para a produção de C3a e C5a, ambas anafilatoxinas potentes, que também têm papéis em vários distúrbios inflamatórios. Portanto, em alguns casos, é desejável diminuir a resposta da via do complemento, incluindo a via alternativa do complemento. Foi descoberto que em uma dosagem oral do Composto 1 de cerca de 100 mg a 200 mg duas vezes ao dia, mais especificamente cerca de 120 mg a 180 mg duas vezes ao dia, e ainda mais especificamente cerca de 120 mg a 150 mg duas vezes ao dia, ou cerca de 150 mg a cerca de 200 mg duas vezes por dia, e em uma modalidade de cerca de 120 mg duas vezes por dia, fornece uma concentração plasmática média mínima ideal ($C_{mínima}$) no final do intervalo de dosagem de modo que a dosagem não caia abaixo de sua eficácia de EC_{90} a qualquer hora do dia. Especificamente, foi descoberto um regime de dosagem que mantém a menor das duas concentrações plasmáticas médias mínimas diurnas ($C_{mínima}$) acima da EC_{90} estabelecida. A modelagem, conforme descrito mais abaixo, estabeleceu que uma EC_{90} entre 67-88 ng/mL fornecerá cerca de 90% de inibição da atividade da AP. A administração do Composto 1 nos perfis de dosagem descritos neste documento resulta na inibição potente da atividade da AP, mais do que 85% de inibição em uma $C_{mínima}$ de apenas 65 ng/mL a 95 ng/mL. Especificamente, a invenção inclui formas de dosagem orais, por exemplo formas de dosagem sólidas ou formas de dosagem à base de gel líquido, compreendendo o Composto 1, tendo a estrutura:



,

ou uma composição farmaceuticamente aceitável, sal, análogo isotópico ou pró-droga desta, a um sujeito, de preferência um humano, para o tratamento de um distúrbio mediado por disfunção ou ativação excessiva do complemento ("um distúrbio mediado pelo complemento") de modo que um perfil sanguíneo específico de PK e/ou PD descrito neste documento é atingido. Foi descoberto que a dosagem de Composto 1 em um sujeito humano a um nível de concentração média no plasma sanguíneo de cerca de 65 ng/mL a 95 ng/mL fornece inibição potente da AP. Os métodos de preparação do Composto 1 são descritos na Publicação PCT nº: 2017/035353, incorporada neste documento por referência.

Definições

[052]"AUC" (Quantidade x tempo/volume), tal conforme usado neste documento, significa a área sob a curva de concentração de plasma-tempo.

[053]"AUC(0-_{inf})" (Quantidade x tempo/volume), tal conforme usado neste documento, significa a área sob a curva de concentração de plasma-tempo do tempo zero ao infinito.

[054]"$AUC_{(0\text{-}24)}$" (Quantidade x tempo/volume), tal conforme usado neste documento, significa a área sob a curva de tempo de concentração de plasma de tempo zero a 24 horas após a dosagem.

[055]"AUEC", conforme usado neste documento, significa a área sob a curva de efeito farmacodinâmico (PD).

[056]"$AUEC_{0\text{-}12}$", conforme usado neste documento, significa a AUEC de 0 h. até 12 horas.

[057]"% $AUEC_{0-12}$", conforme usado neste documento, significa $AUEC_{0-12}$ como uma porcentagem de seu valor máximo.

[058]"A_{405}", tal conforme usado neste documento, significa absorvância óptica a 405 nM.

[059]"BID", conforme usado neste documento, significa "bis en die" ou duas vezes ao dia.

[060]"$C_{máx}$" (Quantidade/volume), conforme usado neste documento, significa a concentração plasmática máxima (pico) da droga.

[061]"$C_{mínima}$" (Quantidade/volume), tal conforme usado neste documento, significa a concentração plasmática média no final do intervalo de dosagem ou a concentração plasmática média mínima.

[062]"CSR", conforme usado neste documento, significa Relatório de Estudo Clínico.

[063]"$DURAÇÃO_{0-12}$", conforme usado neste documento, significa a duração do efeito farmacodinâmico (PD) de 0 h. a 12 horas.

[064]"EC_{50} (ou EC_{90})", conforme usado neste documento, significa 50% (ou 90%) de Concentração Efetiva.

[065]"Concentração plasmática média mínima", conforme usado neste documento, significa $C_{mínima}$.

[066]“$t_{máx}$” (tempo), conforme usado neste documento, significa tempo para atingir a concentração plasmática máxima (pico) após a administração da droga.

[067]"% CV", conforme usado neste documento, significa Coeficiente de Variação.

[068]"AP", conforme usado neste documento, significa via alternativa do complemento.

[069]"Bb", tal conforme usado neste documento, significa fragmento Bb do Fator de complemento B.

[070]"ELISA", tal conforme usado neste documento, significa ensaio de

imunoabsorção enzimática.

[071]"FD", conforme usado neste documento, significa Fator de Complemento D.

[072]"MAD", conforme usado neste documento, significa Dose Ascendente Múltipla.

[073]"N", conforme usado neste documento, significa o número total de pacientes.

[074]"PD", conforme usado neste documento, significa farmacodinâmica.

[075]"PK", conforme usado neste documento, significa farmacocinético.

[076]"SAD", tal conforme usado neste documento, significa dose ascendente única.

[077]"SD", conforme usado neste documento, significa desvio padrão.

[078]O termo "carreador" aplicado a composições/combinações farmacêuticas da invenção se refere a um diluente, excipiente ou veículo com o qual o Composto I é fornecido.

[079]Uma "forma de dosagem" significa uma unidade de administração de um agente ativo. Exemplos de formas de dosagem incluem comprimidos, cápsulas, suspensões, líquidos, emulsões, partículas, esferas, bucais, sublinguais, gel, mucosas e semelhantes.

[080]Um "paciente" ou "hospedeiro" ou "sujeito" é um animal humano ou não humano em necessidade de tratamento ou prevenção de qualquer um dos distúrbios conforme descrito especificamente neste documento, incluindo, mas não se limitando a, pela modulação da via do Fator D do complemento. Normalmente, o hospedeiro é um humano. Um "paciente" ou "hospedeiro" ou "sujeito" também se refere a, por exemplo, um mamífero, primata (por exemplo, humano), vacas, ovelhas, cabras, cavalos, cães, gatos, coelhos, ratos, camundongos, peixes, pássaros e semelhantes.

[081]O termo "sal farmaceuticamente aceitável", tal conforme usado neste

documento, refere-se aos sais que são, dentro do escopo do bom julgamento médico, adequados para uso em contato com sujeitos (por exemplo, sujeitos humanos) sem toxicidade indevida, irritação, resposta alérgica e semelhantes , proporcional a uma razão benefício/risco razoável e eficaz para o uso pretendido, bem como as formas zwitteriônicas, quando possível, dos compostos do assunto presentemente divulgado.

[082]Assim, o termo "sal" refere-se aos sais de adição de ácidos inorgânicos e orgânicos relativamente não tóxicos de compostos do assunto presentemente divulgado. Estes sais podem ser preparados in situ durante o isolamento e purificação finais dos compostos ou fazendo reagir separadamente o composto purificado na sua forma de base livre com um ácido orgânico ou inorgânico adequado, e isolando o sal assim formado. Os sais de adição de base farmaceuticamente aceitáveis podem ser formados com metais ou aminas, tais como hidróxidos metálicos alcalinos e alcalino-terrosos ou aminas orgânicas. Exemplos de metais usados como cátions, incluem, mas não estão limitados a sódio, potássio, magnésio, cálcio e semelhantes. Exemplos de aminas adequadas incluem, mas não estão limitados a N,N'-dibenziletilenodiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilenodiamina, N-metilglucamina e procaína.

[083]Os sais podem ser preparados a partir de sulfato de ácidos inorgânicos, pirossulfato, bissulfato, sulfito, bissulfito, nitrato, fosfato, mono-hidrogenofosfato, di-hidrogenofosfato, metafosfato, pirofosfato, cloreto, brometo, iodeto, tais como clorídrico, nítrico, fosfórico, sulfúrico, bromídrico, clorídrico, fosfórico e semelhantes. Sais representativos incluem os sais bromidrato, cloridrato, sulfato, bissulfato, nitrato, acetato, oxalato, valerato, oleato, palmitato, estearato, laurato, borato, benzoato, lactato, fosfato, tosilato, citrato, maleato, fumarato, succinato, tartarato, naftilato, mesilato, gluco-heptonato, lactobionato e laurilsulfonato, e isotionato e similares. Os sais também podem ser preparados a partir de ácidos orgânicos, tais como ácidos alifáticos mono- e dicarboxílicos, ácidos

alcanoicos substituídos por fenil, ácidos hidroxialcanoicos, ácidos alcanodioicos, ácidos aromáticos, ácidos sulfônicos alifáticos e aromáticos, etc. e semelhantes. Sais representativos incluem acetato, propionato, caprilato, isobutirato, oxalato, malonato, succinato, suberato, sebacato, fumarato, maleato, mandelato, benzoato, clorobenzoato, metilbenzoato, dinitrobenzoato, ftalato, benzenossulfonato, toluenossulfonato, fenilacetato, citrato, lactato, maleato, tartrato, metanossulfonato e semelhantes. Sais farmaceuticamente aceitáveis podem incluir cátions baseados nos metais alcalinos e alcalinos terrosos, tais como sódio, lítio, potássio, cálcio, magnésio, e similares, bem como cátions de amônio não-tóxico, amônio quaternário e amina, incluindo, mas não se limitando a, amônio, tetrametilamônio, tetrametilamônio, tetraetilamônio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, etilamina e similares. Também estão contemplados os sais de aminoácidos, tais como arginato, gluconato, galacturonato e semelhantes. Ver, por exemplo, Berge et al., J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19, que é incorporado neste documento por referência.

[084]"Composições farmacêuticas" são composições que compreendem pelo menos um agente ativo e pelo menos uma outra substância, como um carreador. "Combinações farmacêuticas" são combinações de pelo menos dois agentes ativos que podem ser combinados em uma única forma de dosagem ou fornecidos juntos em formas de dosagem separadas com instruções de que os agentes ativos devem ser usados juntos para tratar qualquer distúrbio descrito neste documento.

[085]Um "excipiente farmaceuticamente aceitável" significa um excipiente que é útil na preparação de uma composição/combinação farmacêutica que é geralmente segura, não tóxica e nem biologicamente nem de outra forma inadequada para administração a um hospedeiro, tipicamente um humano. Em algumas modalidades, é usado um excipiente que é aceitável para uso veterinário.

[086]Ao longo do relatório descritivo e reivindicações, uma dada fórmula

química ou nome deve abranger todos os ópticos e estereoisômeros, bem como misturas racêmicas onde tais isômeros e misturas existem, a menos que indicado de outra forma.

[087]Na descrição abaixo e neste documento em geral, sempre que qualquer um dos termos referentes ao Composto 1 for usado, deve ser entendido que os sais ou composições farmaceuticamente aceitáveis são considerados incluídos, a menos que indicado de outra forma ou inconsistente com o texto.

[088]Conforme contemplado neste documento e para fins dos intervalos divulgados neste documento, todas as faixas descritas neste documento incluem todo e qualquer valor numérico que ocorre dentro das faixas identificadas. Por exemplo, um intervalo de 1 a 10, ou entre 1 e 10, conforme contemplado neste documento, incluiria os valores numéricos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, bem como frações destes.

Formas de dosagem de (1R,3S,5R)-2-(2-(3-acetil-5-(2-metilpirimidin-5-il)-1H-indazol-1-il)acetil)-N-(6-bromo-3-metilpiridin-2-il)-5-metil-2-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida

[089]A invenção fornece formas de dosagem particulares que fornecem faixas de perfil sanguíneo do inibidor do fator de complemento D (fD) (1R,3S,5R)-2-(2-(3-acetil-5-(2-metilpirimidin-5-il)-1H-indazol-1-il)acetil)-N-(6-bromo-3-metilpiridin-2-il)-5-metil-2-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida (Composto 1), e métodos usando as referidas formas de dosagem para o tratamento de um sujeito com um distúrbio mediado pelo complemento.

[090]Em um aspecto, o Composto 1 é administrado a um sujeito com um distúrbio mediado pelo complemento, de modo que uma dose única do Composto 1 forneça um perfil sanguíneo de PK e/ou PD específico, conforme descrito neste documento. Em algumas modalidades, o Composto 1 é administrado de modo que uma concentração plasmática média mínima ($C_{mínima}$) de cerca de 50 ng/mL a cerca de 200 ng/mL seja mantida acima do nível $C_{mínima}$ inferior no ciclo diurno de um

regime de dosagem BID durante o tratamento. Em algumas modalidades, o Composto 1 é administrado de modo que uma concentração plasmática média mínima ($C_{mínima}$) de cerca de 75 ng/mL a cerca de 125 ng/mL seja mantida acima do nível $C_{mínima}$ inferior no ciclo diurno de um regime de dosagem BID durante o tratamento. Em algumas modalidades, a $C_{mínima}$ é de pelo menos cerca de 50 ng/mL, pelo menos cerca de 55 ng/mL, pelo menos cerca de 60 ng/mL, pelo menos cerca de 65 ng/mL, pelo menos cerca de 70 ng/mL, pelo menos cerca de 75 ng/mL, pelo menos cerca de 80 ng/mL, pelo menos cerca de 85 ng/mL, pelo menos cerca de 90 ng/mL, pelo menos cerca de 95 ng/mL, pelo menos cerca de 100 ng/mL, pelo menos cerca de 105 ng/mL, pelo menos cerca de 110 ng/mL, pelo menos cerca de 115 ng/mL, pelo menos cerca de 120 ng/mL, pelo menos cerca de 125 ng/mL, pelo menos cerca de 130 ng/mL, pelo menos cerca de 135 ng/mL, pelo menos cerca de 140 ng/mL, pelo menos cerca de 145 ng/mL, pelo menos cerca de 150 ng/mL, pelo menos cerca de 155 ng/mL, pelo menos cerca de 160 ng/mL, pelo menos cerca de 165 ng/mL, pelo menos cerca de 170 ng/mL, pelo menos cerca de 175 ng/mL, pelo menos cerca de 180 ng/mL, pelo menos cerca de 185 ng/mL, pelo menos cerca de 190 ng/mL, pelo menos cerca de 195 ng/mL, ou pelo menos cerca de 200 ng/mL. Em algumas modalidades, o Composto 1 é administrado de modo que uma concentração plasmática média mínima ($C_{mínima}$) inferior a cerca de 150 ng/mL seja mantida acima do nível $C_{mínima}$ inferior no ciclo diurno de um regime de dosagem BID durante o tratamento. Em algumas modalidades, a $C_{mínima}$ é inferior a cerca de 50 ng/mL, inferior a cerca de 55 ng/mL, inferior a cerca de 60 ng/mL, inferior a cerca de 65 ng/mL, inferior a cerca de 70 ng/mL, inferior a cerca de 75 ng/mL, inferior a cerca de 80 ng/mL, inferior a cerca de 85 ng/mL, inferior a cerca de 90 ng/mL, inferior a cerca de 95 ng/mL, inferior a cerca de 100 ng/mL, inferior a cerca de 110 ng/mL, inferior a cerca de 120 ng/mL, inferior a cerca de 130 ng/mL, inferior a cerca de 140 ng/mL, inferior a cerca de 150 ng/mL, inferior a cerca de 160 ng/mL, inferior a cerca de 175 ng/mL, inferior a cerca de 190 ng/mL, ou inferior a cerca de 200

ng/mL. Em algumas modalidades, o Composto 1 é administrado de modo que uma $C_{mínima}$ de pelo menos cerca de 125 ng/mL seja mantida acima do nível mais baixo de $C_{mínima}$ no ciclo diurno de um regime de dosagem BID durante o tratamento. Em algumas modalidades, o Composto 1 é administrado de modo que uma $C_{mínima}$ de pelo menos cerca de 100 ng/mL seja mantido acima do nível mais baixo de $C_{mínima}$ no ciclo diurno de um regime de dosagem BID durante o tratamento. Em algumas modalidades, o Composto 1 é administrado de modo que uma $C_{mínima}$ de pelo menos cerca de 85 ng/mL seja mantido acima do nível mais baixo de $C_{mínima}$ no ciclo diurno de um regime de dosagem BID durante o tratamento. Em algumas modalidades, o Composto 1 é administrado de modo que uma $C_{mínima}$ de pelo menos cerca de 67 ng/mL seja mantido acima do nível mais baixo de $C_{mínima}$ no ciclo diurno de um regime de dosagem BID durante o tratamento. Em algumas modalidades, o Composto 1 é administrado de modo que uma $C_{mínima}$ de pelo menos cerca de 50 ng/mL seja mantido acima do nível mais baixo de $C_{mínima}$ no ciclo diurno de um regime de dosagem BID durante o tratamento. Em algumas modalidades, o Composto 1 é administrado de modo que uma $C_{mínima}$ de pelo menos cerca de 50 ng/mL +/- 10% seja mantida acima do nível mais baixo de $C_{mínima}$ no ciclo diurno de um regime de dosagem BID durante o tratamento. Em algumas modalidades, o Composto 1 é administrado de modo que uma $C_{mínima}$ de pelo menos cerca de 67 ng/mL +/- 10% seja mantida acima do nível mais baixo de $C_{mínima}$ no ciclo diurno de um regime de dosagem BID durante o tratamento. Em algumas modalidades, o Composto 1 é administrado de modo que uma $C_{mínima}$ de pelo menos cerca de 85 ng/mL +/- 10% seja mantida acima do nível mais baixo de $C_{mínima}$ no ciclo diurno de um regime de dosagem BID durante o tratamento. Em algumas modalidades, o Composto 1 é administrado de modo que uma $C_{mínima}$ de pelo menos cerca de 100 ng/mL +/- 10% seja mantida acima do nível mais baixo de $C_{mínima}$ no ciclo diurno de um regime de dosagem BID durante o tratamento. Verificou-se que manter uma concentração de $C_{mínima}$ de cerca de 50 ng/mL fornece

>85% de inibição da AP e uma $C_{mínima}$ de cerca de 88 ng L fornece >90% de inibição da AP.

[091]Em um aspecto, o Composto 1 é fornecido em uma forma de dosagem, por exemplo, em uma forma de dosagem oral, como uma forma de dosagem sólida ou uma forma de dosagem à base de gel líquido, que fornece uma concentração plasmática média máxima ($C_{máx}$). Em algumas modalidades, o Composto 1 é fornecido em uma forma de dosagem que fornece uma concentração plasmática média máxima ($C_{máx}$) entre 300 ng/mL é de pelo menos cerca de 3000 ng/mL. Em algumas modalidades, a $C_{máx}$ é pelo menos cerca de 300 ng/mL, é pelo menos cerca de 325 ng/mL, é pelo menos cerca de 350 ng/mL, é pelo menos cerca de 375 ng/mL, é pelo menos cerca de 400 ng/mL, é pelo menos cerca de 425 ng/mL, é pelo menos cerca de 450 ng/mL, é pelo menos cerca de 475 ng/mL, é pelo menos cerca de 500 ng/mL, é pelo menos cerca de 525 ng/mL, é pelo menos cerca de 550 ng/mL, é pelo menos cerca de 575 ng/mL, é pelo menos cerca de 600 ng/mL, é pelo menos cerca de 625 ng/mL, é pelo menos cerca de 650 ng/mL, é pelo menos cerca de 675 ng/mL, é pelo menos cerca de 700 ng/mL, é pelo menos cerca de 725 ng / mL, é pelo menos cerca de 750 ng / mL, é pelo menos cerca de 775 ng/mL, é pelo menos cerca de 800 ng/mL, é pelo menos cerca de 825 ng/mL, é pelo menos cerca de 850 ng/mL, é pelo menos cerca de 875 ng/mL, é pelo menos cerca de 900 ng/mL, é pelo menos cerca de 925 ng/mL, é pelo menos cerca de 950 ng/mL, é pelo menos cerca de 975 ng/mL, é pelo menos cerca de 1000 ng/mL, é pelo menos cerca de 1150 ng/mL, é pelo menos cerca de 1200 ng/mL, é pelo menos cerca de 1250 ng/mL, é pelo menos cerca de 1300 ng/mL, é pelo menos cerca de 1350 ng/mL, é pelo menos cerca de 1400 ng/mL, é pelo menos cerca de 1450 ng/mL, é pelo menos cerca de 1500 ng/mL, é pelo menos cerca de 1550 ng/mL, é pelo menos cerca de 1600 ng/mL, é pelo menos cerca de 1650 ng/mL, é pelo menos cerca de 1700 ng/mL, é pelo menos cerca de 1750 ng/mL, é pelo menos cerca de 1800 ng/mL, é pelo menos cerca de 1850 ng/mL, é pelo menos cerca de 1900

ng/mL, é pelo menos cerca de 1950 ng/mL, é pelo menos cerca de 2000 ng/mL, é pelo menos cerca de 2050 ng/mL, é pelo menos cerca de 2100 ng/mL, é pelo menos cerca de 2150 ng/mL , é pelo menos cerca de 2200 ng/mL, é pelo menos cerca de 2250 ng/mL, é pelo menos cerca de 2300 ng/mL, é pelo menos cerca de 2350 ng/mL, é pelo menos cerca de 2400 ng/mL, é pelo menos cerca de 2450 ng/mL, é pelo menos cerca de 2500 ng/mL, é pelo menos cerca de 2550 ng/mL, é pelo menos cerca de 2600 ng/mL, é pelo menos cerca de 2650 ng/mL, é pelo menos cerca de 2700 ng/mL, é pelo menos cerca de 2750 ng/mL, é pelo menos cerca de 2800 ng/mL, é pelo menos cerca de 2850 ng/mL, é pelo menos cerca de 2900 ng/mL, é pelo menos cerca de 2950 ng/mL, ou é pelo menos cerca de 3000 ng/mL. Em algumas modalidades, a $C_{máx}$ é inferior a cerca de 2500 ng/mL. Em algumas modalidades, a $C_{máx}$ é inferior a cerca de 2000 ng/mL. Em algumas modalidades, a $C_{máx}$ é inferior a cerca de 1500 ng/mL. Em algumas modalidades, a $C_{máx}$ é inferior a cerca de 1000 ng/mL. Em algumas modalidades, a $C_{máx}$ é inferior a cerca de 500 ng/mL. Em algumas modalidades, a $C_{máx}$ é inferior a cerca de 2500 ng/mL +/- 10%. Em algumas modalidades, a $C_{máx}$ é inferior a cerca de 2000 ng/mL +/- 10%. Em algumas modalidades, a $C_{máx}$ é inferior a cerca de 1500 ng/mL +/- 10%. Em algumas modalidades, a $C_{máx}$ é inferior a cerca de 1000 ng/mL +/- 10%. Em algumas modalidades, a $C_{máx}$ é inferior a cerca de 500 ng/mL +/- 10%.

[092]Em um aspecto, o Composto 1 é fornecido em uma forma de dosagem, por exemplo, em uma forma de dosagem oral, como uma forma de dosagem sólida ou uma forma de dosagem à base de gel líquido, que fornece uma $AUC_{(0-24)}$ conforme descrito neste documento. Em algumas modalidades, o Composto 1 é fornecido em uma forma de dosagem que fornece uma $AUC_{(0-24)}$ de cerca de 6000 ng x h/mL a cerca de 20000 ng x h/mL. Em algumas modalidades, o Composto 1 é fornecido em uma forma de dosagem fornecendo uma $AUC_{(0-24)}$ de pelo menos cerca de 6000 ng x h/mL, é pelo menos cerca de 6500 ng x h/mL, é pelo menos cerca de 7000 ng x h/mL, é pelo menos cerca de 7500 ng x h/mL, é

pelo menos cerca de 8000 ng x h/mL, é pelo menos cerca de 8500 ng x h/mL, é pelo menos cerca de 9000 ng x h/mL, é pelo menos cerca de 9500 ng x h/mL, é pelo menos cerca de 10.000 ng x h/mL, é pelo menos cerca de 10500 ng x h/mL, é pelo menos cerca de 11000 ng x h/mL, é pelo menos cerca de 11500 ng x h/mL, é pelo menos cerca de 12000 ng x h/mL, é pelo menos cerca de 12500 ng x h/mL, é pelo menos cerca de 13000 ng x h/mL, é pelo menos cerca de 13500 ng x h/mL, é pelo menos cerca de 14000 ng x h/mL, é pelo menos cerca de 14500 ng x h/mL, é pelo menos cerca de 15000 ng x h/mL, é pelo menos cerca de 15500 ng x h/mL, é pelo menos cerca de 16000 ng x h/mL, é pelo menos cerca de 16500 ng x h/mL, é pelo menos cerca de 17000 ng x h/mL, é pelo menos cerca de 17500 ng x h/mL, é pelo menos cerca de 18000 ng x h/mL, é pelo menos cerca de 18.500 ng x h/mL, é pelo menos cerca de 19.000 ng x h/mL, é pelo menos cerca de 19500 ng x h/mL, ou é pelo menos cerca de 20000 ng x h/mL. Em algumas modalidades, a $AUC_{(0-24)}$ é de pelo menos cerca de 1450 ng x h/mL. Em algumas modalidades, a $AUC_{(0-24)}$ é inferior a cerca de 8000 ng x h/mL. Em algumas modalidades, a $AUC_{(0-24)}$ é de pelo menos cerca de 8000 ng x h/mL +/- 10%. Em algumas modalidades, a $AUC_{(0-24)}$ é inferior a cerca de 8000 ng x h/mL +/- 10%.

[093]Duas medidas adicionais de atividade farmacodinâmica foram calculadas para cada intervalo de dosagem de 12 horas amostrado: $Duração_{(0-12)}$ e $AUEC_{(0-12)}$ (Área sob a Curva de Efeito). A $duração_{(0-12)}$ representa o tempo durante um intervalo de dosagem de 12 horas durante o qual a inibição da AP foi de 90% ou superior; um valor máximo de 12 horas indica 90% ou mais de inibição continuamente ao longo do intervalo. $AUEC_{(0-12)}$ representa a magnitude integrada da inibição da AP ao longo do tempo durante o intervalo. Além disso, % $AUEC_{(0-12)}$ expressa $AUEC_{(0-12)}$ como uma porcentagem da inibição máxima da AP no intervalo (100% de inibição x 12 horas).

[094]Em um aspecto, o Composto 1 é fornecido em uma forma de dosagem, por exemplo, em uma forma de dosagem oral, como uma forma de

dosagem sólida ou cápsula cheia de líquido ou forma de dosagem baseada em gel, que fornece um tempo de duração$_{(0-12)}$ de concentração plasmática máxima conforme descrito neste documento. Em um aspecto, o Composto 1 é administrado a um sujeito com um distúrbio mediado pelo complemento, resultando em uma duração$_{(0-12)}$ média mínima entre 10 e 12 horas. Em algumas modalidades, o Composto 1 é fornecido em uma forma de dosagem que fornece uma duração$_{(0-12)}$ de pelo menos cerca de 10 horas, pelo menos cerca de 10,25 horas, pelo menos cerca de 10,5 horas, pelo menos cerca de 10,75 horas, pelo menos cerca de 11 horas, pelo menos cerca de 11,25 horas, pelo menos cerca de 11,5 horas, pelo menos cerca de 11,75 horas, pelo menos cerca de 12 horas. Em algumas modalidades, o Composto 1 é fornecido em uma forma de dosagem que fornece uma duração$_{(0-12)}$ de pelo menos cerca de 12 horas.

[095]Em um aspecto, o Composto 1 é fornecido em uma forma de dosagem, por exemplo, em uma forma de dosagem oral, como uma forma de dosagem sólida ou cápsula cheia de líquido ou forma de dosagem baseada em gel, que fornece um tempo de concentração plasmática máxima de %AUEC$_{(0-12)}$ conforme descrito neste documento. Em um aspecto, o Composto 1 é administrado a um sujeito com um distúrbio mediado pelo complemento, resultando em uma média mínima de %AUEC$_{(0-12)}$ entre 80% e 100%. Em um aspecto, o Composto 1 é administrado a um sujeito com um distúrbio mediado pelo complemento, resultando em uma média mínima de %AUEC$_{(0-12)}$ entre 90% e 100%. Em algumas modalidades, o Composto 1 é fornecido em uma forma de dosagem que fornece um %AUEC$_{(0-12)}$ de pelo menos cerca de 80%, pelo menos cerca de 85%, pelo menos cerca de 90%, pelo menos cerca de 95% ou pelo menos cerca de 100%.

[096]Em um aspecto, o Composto 1 é fornecido em uma forma de dosagem, por exemplo, em uma forma de dosagem oral, como uma forma de dosagem sólida ou cápsula cheia de líquido ou forma de dosagem baseada em gel, que fornece um tempo de concentração plasmática máxima ($t_{máx}$) conforme descrito

neste documento. Em algumas modalidades, o Composto 1 é fornecido em uma forma de dosagem que fornece um $t_{máx}$ entre cerca de 0,5 horas e 3 horas. Em algumas modalidades, o Composto 1 é fornecido em uma forma de dosagem que fornece um $t_{máx}$ de pelo menos cerca de 3 horas, pelo menos cerca de 2,75 horas, pelo menos cerca de 2,5 horas, pelo menos cerca de 2,25 horas, pelo menos cerca de 2,0 horas, pelo menos cerca de 1,75 horas, pelo menos cerca de 1,5 horas, pelo menos cerca de 1,25 horas, pelo menos cerca de 1 hora, pelo menos cerca de 0,75 horas, ou pelo menos cerca de 0,5 horas. Em algumas modalidades, o Composto 1 é fornecido em uma forma de dosagem que fornece um $t_{máx}$ de pelo menos cerca de 2 horas. Em algumas modalidades, o Composto 1 é fornecido em uma forma de dosagem que fornece um $t_{máx}$ de pelo menos cerca de 1 hora.

[097]Em algumas modalidades, o Composto 1 é administrado de modo que uma dose única forneça um perfil de sangue PK e/ou PD específico, conforme descrito neste documento. Em algumas modalidades, a dose administrada ao sujeito está entre cerca de 25 mg a cerca de 275 mg. Em algumas modalidades, a dosagem administrada é de pelo menos cerca de 25 mg, pelo menos cerca de 30 mg, pelo menos cerca de 35 mg, pelo menos cerca de 40 mg, pelo menos cerca de 45 mg, pelo menos cerca de 50 mg, pelo menos cerca de 55 mg, pelo menos cerca de 60 mg, pelo menos cerca de 65 mg, pelo menos cerca de 70 mg, pelo menos cerca de 75 mg, pelo menos cerca de 80 mg, pelo menos cerca de 85 mg, pelo menos cerca de 90 mg, pelo menos cerca de 95 mg, pelo menos cerca de 100 mg, pelo menos cerca de 110 mg, pelo menos cerca de 120 mg, pelo menos cerca de 130 mg, pelo menos cerca de 140 mg, pelo menos cerca de 150 mg, pelo menos cerca de 160 mg, pelo menos cerca de 170 mg, pelo menos cerca de 180 mg, pelo menos cerca de 190 mg, pelo menos cerca de 200 mg, pelo menos cerca de 210 mg, pelo menos cerca de 220 mg, pelo menos cerca de 230 mg, pelo menos cerca de 240 mg, pelo menos cerca de 250 mg, pelo menos cerca de 260 mg, pelo menos cerca de 270 mg, ou pelo menos cerca de 275 mg. Em algumas modalidades, o

Composto 1 é administrado em uma dose única de pelo menos cerca de 120 mg. Em algumas modalidades, o Composto 1 é administrado em uma dose única de pelo menos cerca de 240 mg. Em algumas modalidades, o Composto 1 é administrado em uma dose única de 120 mg +/- 10%. Em algumas modalidades, o Composto 1 é administrado uma vez ao dia durante o tratamento. Em algumas modalidades, o Composto 1 é administrado duas vezes ao dia durante o tratamento (BID). Em algumas modalidades, o Composto 1 é administrado pelo menos duas vezes ao dia durante o tratamento. Em algumas modalidades, o Composto 1 é administrado três ou mais vezes durante o tratamento. Em algumas modalidades, o Composto 1 é administrado em uma dose única de pelo menos cerca de 120 mg duas vezes ao dia. Em algumas modalidades, o Composto 1 é administrado em uma dose única de pelo menos cerca de 150 mg duas vezes ao dia. Em algumas modalidades, o Composto 1 é administrado em uma dose única de pelo menos cerca de 175 mg duas vezes ao dia. Em algumas modalidades, o Composto 1 é administrado em uma dose única de pelo menos cerca de 200 mg duas vezes ao dia. Em algumas modalidades, o Composto 1 é administrado em uma dose única de pelo menos cerca de 210 mg duas vezes ao dia. Em algumas modalidades, o Composto 1 é administrado em uma dose única de pelo menos cerca de 225 mg duas vezes ao dia. Em algumas modalidades, o Composto 1 é administrado em uma dose única de pelo menos cerca de 250 mg duas vezes ao dia. Em algumas modalidades, o Composto 1 é administrado duas vezes ao dia, com cada dose espaçada em aproximadamente 12 horas. Em algumas modalidades, o Composto 1 é administrado duas vezes ao dia, com cada dose espaçada cerca de 12 horas, durante 28 dias. Em algumas modalidades, o Composto 1 é administrado duas vezes ao dia por pelo menos cerca de 4 semanas, pelo menos cerca de 5 semanas, pelo menos cerca de 6 semanas ou pelo menos cerca de 12 semanas. Em algumas modalidades, o Composto 1 é administrado duas vezes ao dia por pelo menos cerca de 3 meses, pelo menos cerca de 6 meses ou pelo menos cerca de 9 meses.

Preparações Farmacêuticas

[098]O Composto 1 pode ser administrado como o produto químico puro. Alternativamente, o Composto 1 pode ser administrado como uma composição farmacêutica, que inclui uma quantidade eficaz para um hospedeiro, tipicamente um humano, em necessidade de tal tratamento com o Composto 1, conforme descrito neste documento. Consequentemente, a divulgação fornece composições puras e farmacêuticas compreendendo uma forma de dosagem do Composto 1 em uma quantidade de composto ou sal farmaceuticamente aceitável juntamente com pelo menos um carreador farmaceuticamente aceitável para atingir as faixas de perfil sanguíneo descritas neste documento. A composição farmacêutica pode conter um composto ou sal como o único agente ativo ou, em uma modalidade alternativa, o composto e pelo menos um agente ativo adicional. A composição farmacêutica também pode incluir uma razão molar do composto ativo e um agente ativo adicional.

[099]Os carreadores incluem excipientes e diluentes e devem ser de pureza suficientemente elevada e toxicidade suficientemente baixa para torná-los adequados para administração ao paciente a ser tratado. O carreador pode ser inerte ou pode possuir benefícios farmacêuticos próprios. A quantidade de carreador empregado em conjunto com o Composto 1 é suficiente para fornecer uma quantidade prática de material para administração por dose unitária do composto.

[0100]As classes de carreadores incluem, mas não estão limitadas a ligantes, agentes tamponantes, agentes corantes, diluentes, desintegrantes, emulsificantes, aromatizantes, deslizantes, lubrificantes, conservantes, estabilizadores, surfactantes, agentes de compressão e agentes umectantes. Alguns carreadores podem estar listados em mais de uma classe, por exemplo, óleo vegetal pode ser usado como um lubrificante em algumas formulações e um diluente em outras. Os carreadores farmaceuticamente aceitáveis exemplificativos

incluem açúcares, amidos, celuloses, tragacanto em pó, malte, gelatina; talco e óleos vegetais. Agentes ativos opcionais podem ser incluídos em uma composição farmacêutica, que não interfere substancialmente com a atividade do composto da presente invenção.

[0101]As composições/combinações farmacêuticas podem ser formuladas para administração oral. Estas composições podem conter qualquer quantidade de composto ativo que atinge o resultado desejado, por exemplo, entre 0,1 e 99% em peso (% em peso) do composto e geralmente pelo menos cerca de 5% em peso do composto. Algumas modalidades contêm de pelo menos cerca de 25% em peso a pelo menos cerca de 50% em peso ou de pelo menos cerca de 5% em peso a pelo menos cerca de 75% em peso do composto.

Métodos de Tratamento

[0102]Conforme contemplado neste documento, uma forma de dosagem fornecendo perfis de sangue PK e/ou PD, conforme descrito neste documento, pode ser usada para tratar um distúrbio mediado pelo complemento. Ao atingir e/ou manter certos perfis sanguíneos conforme descrito neste documento, a via alternativa do complemento pode ser inibida, fornecendo um regime de dosagem útil para tratar distúrbios que são o resultado de reações de complemento defeituosas ou hiperativas.

[0103]Em algumas modalidades, o Composto 1 é administrado de modo que uma concentração plasmática média mínima ($C_{mínima}$) de cerca de 50 ng/mL a cerca de 200 ng/mL seja mantida acima do nível $C_{mínima}$ inferior no ciclo diurno de um regime de dosagem BID durante o tratamento. Em algumas modalidades, o Composto 1 é administrado de modo que uma concentração plasmática média mínima ($C_{mínima}$) de cerca de 75 ng/mL a cerca de 125 ng/mL seja mantida acima do nível $C_{mínima}$ inferior no ciclo diurno de um regime de dosagem BID durante o tratamento. Em algumas modalidades, o Composto 1 é administrado de modo que uma $C_{mínima}$ de pelo menos cerca de 50 ng/mL seja mantido acima do nível mais

baixo de $C_{mínima}$ no ciclo diurno de um regime de dosagem BID durante o tratamento. Em algumas modalidades, o Composto 1 é administrado de modo que uma $C_{mínima}$ de pelo menos cerca de 67 ng/mL seja mantida acima do nível mais baixo de $C_{mínima}$ no ciclo diurno de um regime de dosagem BID durante o tratamento. Em algumas modalidades, o Composto 1 é administrado de modo que uma $C_{mínima}$ de cerca de 85 ng/mL seja mantida acima do nível mais baixo de $C_{mínima}$ no ciclo diurno de um regime de dosagem BID durante o tratamento. Em algumas modalidades, o Composto 1 é administrado de modo que uma $C_{mínima}$ de cerca de 100 ng/mL seja mantida acima do nível mais baixo de $C_{mínima}$ no ciclo diurno de um regime de dosagem BID durante o tratamento. Em algumas modalidades, o Composto 1 é administrado de modo que uma $C_{mínima}$ de cerca de 125 ng/mL seja mantida acima do nível mais baixo de $C_{mínima}$ no ciclo diurno de um regime de dosagem BID durante o tratamento. Em algumas modalidades, o Composto 1 é administrado de modo que uma $C_{mínima}$ de pelo menos cerca de 50 ng/mL +/- 10% seja mantida acima do nível mais baixo de $C_{mínima}$ no ciclo diurno de um regime de dosagem BID durante o tratamento. Em algumas modalidades, o Composto 1 é administrado de modo que uma $C_{mínima}$ de pelo menos cerca de 67 ng/mL +/- 10% seja mantida acima do nível mais baixo de $C_{mínima}$ no ciclo diurno de um regime de dosagem BID durante o tratamento. Em algumas modalidades, o Composto 1 é administrado de modo que uma $C_{mínima}$ de pelo menos cerca de 85 ng/mL +/- 10% seja mantida acima do nível mais baixo de $C_{mínima}$ no ciclo diurno de um regime de dosagem BID durante o tratamento. Em algumas modalidades, o Composto 1 é administrado de modo que uma $C_{mínima}$ de pelo menos cerca de 100 ng/mL +/- 10% seja mantida acima do nível mais baixo de $C_{mínima}$ no ciclo diurno de um regime de dosagem BID durante o tratamento. Em algumas modalidades, o Composto 1 é administrado de modo que uma $C_{mínima}$ de pelo menos cerca de 125 ng/mL +/- 10% seja mantida acima do nível mais baixo de $C_{mínima}$ no ciclo diurno de um regime de dosagem BID durante o tratamento. Em algumas modalidades, o Composto 1 é

administrado de modo que uma $C_{mínima}$ de 50 ng/mL +/- 10% seja mantida acima do nível mais baixo de $C_{mínima}$ no ciclo diurno de um regime de dosagem BID durante o tratamento. Em algumas modalidades, o Composto 1 é administrado de modo que uma $C_{mínima}$ de 67 ng/mL +/- 10% seja mantida acima do nível mais baixo de $C_{mínima}$ no ciclo diurno de um regime de dosagem BID durante o tratamento. Em algumas modalidades, o Composto 1 é administrado de modo que uma $C_{mínima}$ de pelo menos cerca de 85 ng/mL +/- 10% seja mantida acima do nível mais baixo de $C_{mínima}$ no ciclo diurno de um regime de dosagem BID durante o tratamento. Em algumas modalidades, o Composto 1 é administrado de modo que uma $C_{mínima}$ de pelo menos cerca de 100 ng/mL +/- 10% seja mantida acima do nível mais baixo de $C_{mínima}$ no ciclo diurno de um regime de dosagem BID durante o tratamento.

[0104]Em algumas modalidades, o Composto 1 é administrado de modo que uma $duração_{(0-12)}$ entre cerca de 10 e cerca de 12 horas seja atingida durante o tratamento. Em algumas modalidades, o Composto 1 é administrado de modo que uma $duração_{(0-12)}$ entre cerca de 11 e cerca de 12 horas seja atingida durante o tratamento. Em algumas modalidades, o Composto 1 é administrado de modo que uma $duração_{(0-12)}$ de pelo menos 10 horas seja atingida durante o tratamento. Em algumas modalidades, o Composto 1 é administrado de modo que uma $duração_{(0-12)}$ de pelo menos 11 horas seja atingida durante o tratamento. Em algumas modalidades, o Composto 1 é administrado de modo que uma $duração_{(0-12)}$ de pelo menos 12 horas seja atingida durante o tratamento.

[0105]Em algumas modalidades, o Composto 1 é administrado de modo que um $\%AEUC_{(0-12)}$ entre cerca de 80% e cerca de 100% seja alcançado durante o tratamento. Em algumas modalidades, o Composto 1 é administrado de modo que um $\%AEUC_{(0-12)}$ entre cerca de 90% e cerca de 100% seja alcançado durante o tratamento. Em algumas modalidades, o Composto 1 é administrado de modo que um $\%AEUC_{(0-12)}$ de pelo menos 80% seja alcançado durante o tratamento. Em algumas modalidades, o Composto 1 é administrado de modo que um $\%AEUC_{(0-12)}$

de pelo menos 90% seja alcançado durante o tratamento. Em algumas modalidades, o Composto 1 é administrado de modo que um $\%AEUC_{(0-12)}$ de pelo menos 100% seja alcançado durante o tratamento.

[0106]Em algumas modalidades, o Composto 1 é administrado de modo que uma $C_{máx}$ inferior a cerca de 3000 ng/mL seja atingida durante o tratamento. Em algumas modalidades, o Composto 1 é administrado de modo que uma $C_{máx}$ inferior a cerca de 2000 ng/mL seja atingida durante o tratamento. Em algumas modalidades, o Composto 1 é administrado de modo que uma $C_{máx}$ inferior a cerca de 1000 ng/mL seja atingida durante o tratamento. Em algumas modalidades, o Composto 1 é administrado de modo que uma $C_{máx}$ entre cerca de 600 ng/mL e cerca de 1700 ng/mL seja atingida durante o tratamento. Em algumas modalidades, o Composto 1 é administrado de modo que uma $C_{máx}$ inferior a 3000 ng/mL +/- 10% seja atingida durante o tratamento. Em algumas modalidades, o Composto 1 é administrado de modo que uma $C_{máx}$ de menos de 2000 ng/mL +/- 10% seja atingida durante o tratamento. Em algumas modalidades, o Composto 1 é administrado de modo que uma $C_{máx}$ inferior a 1000 ng/mL +/- 10% seja atingida durante o tratamento. Em algumas modalidades, o Composto 1 é administrado de modo que uma $C_{máx}$ de menos de 600 ng/mL +/- 10% seja atingida durante o tratamento. Em algumas modalidades, o Composto 1 é administrado de modo que uma $C_{máx}$ entre 800 ng/mL +/- 10% e 1500 ng/mL +/- 10% seja atingida durante o tratamento.

[0107]Em algumas modalidades, o Composto 1 é administrado de modo que uma $AUC_{(0-24)}$ entre cerca de 6000 ng x h/mL e 20000 ng x h/mL seja atingida durante o tratamento. Em algumas modalidades, o Composto 1 é administrado de modo que uma $AUC_{(0-24)}$ de pelo menos cerca de 6000 ng x h/mL seja atingida durante o tratamento.

[0108]Em algumas modalidades, é fornecido um método para o tratamento de um distúrbio associado a uma disfunção na cascata do complemento em um hospedeiro que inclui a administração que inclui a administração do Composto 1

para atingir um perfil sanguíneo de PK e/ou PD específico, conforme descrito neste documento. Em algumas modalidades, é fornecido um método para inibir a ativação da via alternativa do complemento em um sujeito, dado que inclui a administração do que inclui a administração do Composto 1 para atingir um perfil sanguíneo de PK e/ou PD específico, conforme descrito neste documento. Em algumas modalidades, é fornecido um método de modulação da atividade do Fator D em um sujeito que inclui a administração de um composto que inclui a administração do Composto 1 para atingir um perfil sanguíneo de PK e/ou PD específico, conforme descrito neste documento.

[0109]Em algumas modalidades, o distúrbio é hemoglobinúria paroxística noturna (PNH). Em um aspecto, o Composto 1 é administrado a um sujeito com PNH em uma quantidade suficiente em que os níveis de lactato desidrogenase (LDH), um biomarcador de hemólise intravascular, são reduzidos a partir de um nível de LDH de linha de base medido antes da administração em pelo menos cerca de 30%, em pelo menos cerca de 40%, pelo menos cerca de 50%, pelo menos cerca de 60%, pelo menos cerca de 70%, pelo menos cerca de 80% ou mais do que 80% da linha de base durante o curso do tratamento. Em um aspecto, o Composto 1 é administrado a um sujeito com PNH em uma quantidade suficiente em que os níveis de hemoglobina são aumentados a partir de um nível de linha de base medido antes da administração em pelo menos cerca de 10%, pelo menos cerca de 15%, pelo menos cerca de 20%, em pelo menos cerca de 25% ou mais do que 25% da linha de base durante o curso do tratamento.

[0110]Em algumas modalidades, o distúrbio é glomerulonefrite membranoproliferativa (MPGN). MPGN é uma doença que afeta os glomérulos, ou filtros, dos rins. Até recentemente, a glomerulonefrite membranoproliferativa (MPGN) era clinicamente classificada como MPGN idiopática primária, ou MPGN secundária quando uma etiologia subjacente era identificável. O MPGN primário foi classificado em três tipos - tipo I, tipo II e tipo III - com base principalmente na

aparência ultraestrutural e na localização dos depósitos elétron-densos. Ambos os esquemas clínico e histopatológico apresentaram problemas, no entanto, uma vez que nenhum foi baseado na patogênese da doença. Uma melhor compreensão do papel do complemento na patogênese do MPGN levou a uma reclassificação proposta em doença mediada por imunoglobulina (conduzida pela via clássica do complemento) e doença não mediada por imunoglobulina (conduzida pela via alternativa do complemento). Essa reclassificação levou a melhores algoritmos de diagnóstico clínico e ao surgimento de um novo agrupamento de doenças conhecidas como glomerulopatias C3, melhor representadas por doença de depósito denso (DDD) e glomerulonefrite C3 (C3GN).

[0111]Em algumas modalidades, o distúrbio é glomerulopatia C3. A glomerulopatia C3 é um grupo de doenças relacionadas que causam o mau funcionamento dos rins. As principais características da glomerulopatia C3 incluem altos níveis de proteínas na urina (proteinúria), sangue na urina (hematúria), quantidades reduzidas de urina, baixos níveis de proteínas no sangue e inchaço em muitas áreas do corpo. Os indivíduos afetados podem ter níveis particularmente baixos de componente do complemento 3 (ou C3) no sangue. Os problemas renais associados à glomerulopatia C3 tendem a piorar com o tempo. Cerca de metade dos indivíduos afetados desenvolve doença renal em estágio terminal (ESRD) dentro de 10 anos após o diagnóstico. ESRD é uma condição com risco de vida que impede os rins de filtrar fluidos e resíduos do corpo de forma eficaz.

[0112]Em algumas modalidades, a doença é a doença de depósito denso (DDD). Em algumas modalidades, a doença é glomerulonefrite C3 (C3GN).

[0113]Em algumas modalidades, a doença é glomerulonefrite membranoproliferativa de complexo imunológico (IC-MPGN)). IC-MPGN é uma doença renal que compartilha muitas características clínicas, patológicas, genéticas e laboratoriais com C3G. Até 40% dos pacientes com IC-MPGN não têm etiologia subjacente identificável e são considerados como tendo IC-MPGN

idiopática. Os sujeitos com IC-MPGN idiopática podem ter níveis baixos de C3 e C4 normais, semelhantes aos observados em C3G, bem como muitos dos mesmos fatores genéticos ou adquiridos que estão associados à atividade anormal da via alternativa. Aqueles sujeitos com um C3 baixo e um C4 normal provavelmente têm uma atividade excessiva significativa da via alternativa. A presença de C3Nef é identificada com tanta frequência em pacientes com MPGN tipo 1 quanto aqueles com C3GN. Mutações em genes que codificam proteínas de vias alternativas, incluindo fH e fI, são encontradas em pacientes IC-MPGN. Apesar da coloração imunopositiva por fluorescência para IgG, IgM e C1q (em uma fração dos casos) na biópsia renal, aproximadamente 46% dos casos de IC-MPGN exibem níveis reduzidos de C3 e C4 normal. Esses dados demonstram que a via alternativa é desregulada em IC-MPGN

[0114]Em algumas modalidades, o Composto 1 é administrado de modo que o nível de LDH diminua de um nível maior ou igual a 1,5x o limite superior do normal (ULN) durante o tratamento. Em algumas modalidades, o Composto 1 é administrado de modo que o nível de Hgb aumente durante o tratamento.

[0115]Distúrbios adicionais que podem ser tratados ou prevenidos pelo Composto 1 ou seu sal ou composição, conforme descrito neste documento, também incluem, mas não estão limitados a:

(i)aneurisma de aorta abdominal, complicações de hemodiálise, anemia hemolítica ou hemodiálise, neuromilite (NMO), fígado gorduroso, esteato-hepatite não alcoólica (NASH), inflamação do fígado, cirrose, insuficiência hepática, dermatomiocite, esclerose lateral amiotrófica, degeneração macular relacionada à idade (AMD), artrite reumatoide e citocinas ou reações inflamatórias em resposta a bioterapêuticos (por exemplo, terapia com células T CAR), hemoglobinúria paroxística noturna (PNH), angioedema hereditário, síndrome de vazamento capilar, síndrome hemolítico-urêmica atípica (HUSa), síndrome hemolítico-urêmica (HUS), aneurisma da aorta abdominal, complicações de hemodiálise, anemia

hemolítica ou hemodiálise;

(ii)miastenia gravis (MG), esclerose múltipla, distúrbios neurológicos, síndrome de Guillain Barre, doenças do sistema nervoso central e outras condições neurodegenerativas, glomerulonefrite (incluindo glomerulonefrite proliferativa de membrana), nefrite LES, nefrite proliferativa, fibrose hepática, regeneração de tecidos e regeneração neural, ou Síndrome de Barraquer-Simons;

(iii)efeitos inflamatórios da sepse, síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS), distúrbios de ativação inadequada ou indesejável do complemento, toxicidade induzida por interleucina-2 durante a terapia com IL-2, distúrbios inflamatórios, inflamação de doenças autoimunes, lúpus eritematoso sistêmico (SLE), doença de Crohn, artrite reumatoide, doença inflamatória do intestino, nefrite lúpica, artrite, distúrbios do complexo imunológico e doenças autoimunes, lúpus sistêmico ou lúpus eritematoso;

(iv)lesão de isquemia/reperfusão (lesão I/R), infarto do miocárdio, miocardite, condições de reperfusão pós-isquêmica, angioplastia com balão, aterosclerose, síndrome pós-bomba em circulação extracorpórea ou renal, isquemia renal, reperfusão da artéria mesentérica após reconstrução aórtica, síndrome antifosfolipídio, doença cardíaca autoimune, lesões de isquemia-reperfusão, obesidade ou diabetes;

(v)Demência de Alzheimer, acidente vascular cerebral, esquizofrenia, lesão cerebral traumática, trauma, doença de Parkinson, epilepsia, rejeição de transplante, prevenção de perda fetal, reações de biomateriais (por exemplo, em hemodiálise, implantes), rejeição de aloenxerto hiperagudo, rejeição de xenoenxerto, transplante, psoríase, queimadura, lesão térmica incluindo queimaduras ou congelamento;

(vi)asma, alergia, síndrome da dificuldade respiratória aguda (ARDS), fibrose cística, síndrome da dificuldade respiratória do adulto, dispneia, hemoptise, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), enfisema, embolias pulmonares e

infartos, pneumonia, doenças fibrogênicas de poeira, pós inertes e minerais (por exemplo, silício, pó de carvão, berílio e amianto), fibrose pulmonar, doenças de poeira orgânica, lesão química (devido a gases e produtos químicos irritantes, por exemplo, cloro, fosgênio, dióxido de enxofre, sulfeto de hidrogênio, dióxido de nitrogênio, amônia e ácido clorídrico), lesão por fumaça, lesão térmica (por exemplo, queimadura, congelamento), broncoconstrição, pneumonite por hipersensibilidade, doenças parasitárias, Síndrome de Goodpasture (nefrite antiglomerular da membrana basal), vasculite pulmonar, vasculite Pauci-imune ou inflamação associada ao complexo imunológico.

Terapia de Combinação

[0116]Em algumas modalidades, o Composto 1 pode ser fornecido em combinação ou alternância com pelo menos um agente terapêutico adicional, por exemplo, para o tratamento de um distúrbio listado neste documento. Em algumas modalidades, o Composto 1 pode ser administrado para atingir um perfil de sangue PK e/ou PD específico, conforme descrito neste documento em combinação ou alternância com pelo menos um inibidor adicional do sistema de complemento ou um segundo composto ativo com um mecanismo biológico de ação diferente, por exemplo, um inibidor de C5, um inibidor de C3, um inibidor do Fator B do complemento ou um inibidor do pan-complemento.

Inibidores de C5

[0117]Os inibidores de C5 são conhecidos na técnica. Em algumas modalidades, o inibidor de C5 é um anticorpo monoclonal direcionado a C5. Em algumas modalidades, o inibidor de C5 é eculizumabe (Soliris™ Alexion Pharmaceuticals, New Haven, CT, ver, por exemplo, Patente US nº 9.352.035). Em algumas modalidades, o inibidor de C5 é ravulizumab-cwvz (Ultomiris™ Alexion Pharmaceuticals, New Haven, CT.).

[0118]Em algumas modalidades, o inibidor de C5 pode ser, mas não está limitado a: um minicorpo humano recombinante, por exemplo Mubodina®

(anticorpo monoclonal, Adienne Pharma and Biotech, Bergamo, Itália; ver Patente US nº. 7.999.081); coversin (proteína animal pequena, Volution Immuno-pharmaceuticals, Genebra, Suíça; ver, por exemplo, Penabad et al. Lupus, 2012, 23 (12):1324-6); LFG316 (anticorpo monoclonal, Novartis, Basel, Suíça e Morphosys, Planegg, Alemanha; ver Patentes US nºs. 8.241.628 e 8.883.158); ARC-1905 (aptâmero de RNA peguilado, Ophthotech, Princeton, NJ e New York, NY; ver Keefe et al., Nature Reviews Drug Discovery, 9, 537-550); RA101348 e RA101495 (peptídeos macrocíclicos, Ra Pharmaceuticals, Cambridge, MA); SOBI002 (affibody, Swedish Orphan Biovitrum, Estocolmo, Suécia); ALN-CC5 (Si-RNA, Alnylam Pharmaceuticals, Cambridge, MA); ARC1005 (aptâmeros, Novo Nordisk, Bagsvaerd, Dinamarca); SOMAmers (aptâmeros, SomaLogic, Boulder, Co); SSL7 (toxina de proteína bacteriana, ver, por exemplo, Laursen et al. Proc. Natl. Acad. Sei. USA, 107(8):3681-6); MEDI7814 (anticorpo monoclonal, MedImmune, Gaithersburg, MD); ácido tricarboxílico de aurina; derivados de ácido tricarboxílico de aurina (Aurin Biotech, Vancouver, BC, ver US. Patent Appl. Bar. 2013/003592); RG6107 (anticorpo de reciclagem anti-C5, Roche Pharmaceuticals, Basel, Suíça); ALXN1210 e ALXN5500 (anticorpos monoclonais, Alexion Pharmaceuticals, New Haven, CT); TT30 (proteína de fusão, Alexion Pharmaceuticals, New Haven, CT); REGN3918 (anticorpo monoclonal, Regeneron, Tarrytown, NY); ABP959 (eculizumabe biossimilar, Amgen, Thousand Oaks, CA); ou combinações destes.

[0119]Em algumas modalidades, o inibidor de C5 é um minicorpo humano recombinante, por exemplo Mubodina®. Mubodina® é um anticorpo C5 totalmente humano recombinante desenvolvido pela Adienne Pharma and Biotech. Mubodina® é descrito na Patente US nº. 7.999.081.

[0120]Em algumas modalidades, o inibidor de C5 é coversina. Coversina é uma proteína recombinante derivada de uma proteína descoberta na saliva do carrapato *Ornithodoros moubata*, atualmente desenvolvida como proteína

recombinante pela Akari Therapeutics. Coversina é descrita em Penabad et al. Lupus 2012, 23(12):1324-6.

[0121]Em algumas modalidades, o inibidor de C5 é Tesidolumab/LFG316. Tesidolumab é um anticorpo monoclonal desenvolvido pela Novartis e Morphosys. O tesidolumab é descrito nas Patentes US nºs. 8.241.628 e 8.883.158.

[0122]Em algumas modalidades, o inibidor de C5 é ARC-1905. ARC-1905 é um aptâmero de RNA peguilado desenvolvido pela Ophthotech. ARC-1905 é descrito em Keefe et al. Nature Reviews Drug Discovery, 9:537-550.

[0123]Em algumas modalidades, o inibidor de C5 é RA101348. RA101348 é um peptídeo macrocíclico desenvolvido pela Ra Pharmaceuticals.

[0124]Em algumas modalidades, o inibidor de C5 é RA101495. RA101495 é um peptídeo macrocíclico desenvolvido pela Ra Pharmaceuticals.

[0125]Em algumas modalidades, o inibidor de C5 é SOBI002. SOBI002 é um affibody desenvolvido pela Swedish Orphan Biovitrum.

[0126]Em algumas modalidades, o inibidor de C5 é ARC1005. ARC1005 é um aptâmero desenvolvido pela Novo Nordisk.

[0127]Em algumas modalidades, o inibidor de C5 é SOMAmers para C5. SOMAmers são aptâmeros desenvolvidos pela SomaLogic.

[0128]Em algumas modalidades, o inibidor de C5 é SSL7. SSL7 é uma proteína toxina bacteriana descrita em Laursen et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 107(8):3681-6.

[0129]Em algumas modalidades, o inibidor de C5 é MEDI7814. MEDI7814 é um anticorpo monoclonal desenvolvido pela MedImmune.

[0130]Em algumas modalidades, o inibidor de C5 é ácido tricarboxílico de aurina. Em outra modalidade, o inibidor de C5 é um derivado de ácido tricarboxílico de aurina. Estes derivados de aurina foram desenvolvidos por Aurin Biotech e são posteriormente descritos em US. Patent Appl. Bar. nº 2013/003592).

[0131]Em algumas modalidades, o inibidor de C5 é RG6107/SKY59.

RG6107/SKY59 é um anticorpo de reciclagem anti-C5 desenvolvido pela Roche Pharmaceuticals.

[0132]Em algumas modalidades, o inibidor de C5 é ALXN1210. Em outra modalidade, o inibidor de C5 é ALXN5500. ALXN1210 e ALXN5500 são anticorpos monoclonais desenvolvidos pela Alexion Pharmaceuticals.

[0133]Em algumas modalidades, o inibidor de C5 é TT30. TT30 é uma proteína de fusão desenvolvida pela Alexion Pharmaceuticals.

[0134]Em algumas modalidades, o inibidor de C5 é ABP959. ABP959 é um anticorpo monoclonal biossimilar eculizumabe desenvolvido pela Amgen.

[0135]Em algumas modalidades, o inibidor de C5 é anti-C5 siRNA. O siRNA anti-C5 foi desenvolvido pela Alnylam Pharmaceuticals.

[0136]Em algumas modalidades, o inibidor de C5 é Erdigna®. Erdigna® é um anticorpo desenvolvido pela Adienne Pharma.

[0137]Em algumas modalidades, o inibidor de C5 é avacincaptad pegol/Zimura®. Avacincaptad pegol é um aptâmero desenvolvido pela Opthotech.

[0138]Em algumas modalidades, o inibidor de C5 é SOBI005. SOBI005 é uma proteína desenvolvida pela Swedish Orphan Biovitrum.

[0139]Em algumas modalidades, o inibidor de C5 é ISU305. ISU305 é um anticorpo monoclonal desenvolvido pela ISU ABXIS.

[0140]Em algumas modalidades, o inibidor de C5 é REGN3918. REGN3918 é um anticorpo monoclonal desenvolvido pela Regeneron.

Inibidores de C3

[0141]São fornecidos neste documento métodos para o tratamento de PNH em um sujeito, compreendendo a administração ao sujeito de uma quantidade eficaz de um inibidor de C3 em combinação ou alternação com uma quantidade eficaz de um inibidor de CFD selecionado da Fórmula I ou Fórmula II.

[0142]Os inibidores de C3 são conhecidos na técnica. Em algumas modalidades, o Composto 1 é administrado em combinação ou alternação com

compstatina e/ou um análogo de compstatina. A compstatina e os análogos da compastina são conhecidos e verificou-se que são inibidores úteis de C3, ver Patentes US nºs. 9.056.076; 8.168.584; 9.421.240; 9.291.622; 8.580.735; 9371365; 9.169.307; 8.946.145; 7.989.589; 7.888.323; 6.319.897; e Pedidos de Patente US. Pub. nºs. 2016/0060297; 2016/0015810; 2016/0215022; 2016/0215020; 2016/0194359; 2014/0371133; 2014/0323407; 2014/0050739; 2013/0324482; e 2015/0158915. Em ainda outra modalidade, o análogo de compstatina é 4 (1MeW) POT-4. 4 (1MeW) POT-4 foi desenvolvido pela Potentia. Em ainda outra modalidade, o análogo de compstatina é AMY-201. AMY-201 foi desenvolvido pela Amyndas Pharmaceuticals.

[0143]Em algumas modalidades, o Composto 1 pode ser combinado com inibidores C3 que incluem, mas não estão limitados a: H17 (anticorpo monoclonal, EluSys Therapeutics, Pine Brook, NJ); mirococept (proteína baseada em CR1); sCR1 (proteína baseada em CR1, Celldex, Hampton, NJ); TT32 (proteína baseada em CR-1, Alexion Pharmaceuticals, New Haven, CT); HC-1496 (peptídeo recombinante); CB 2782 (enzima, Catalyst Biosciences, South San Francisco, CA); APL-2 (peptídeo cíclico sintético peguilado, Apellis Pharmaceuticals, Crestwood, KY); ou combinações destes.

[0144]Em algumas modalidades, o inibidor de C3 é H17. H17 é um anticorpo monoclonal humanizado em desenvolvimento pela EluSys Therapeutics. H17 é descrito em Paixao-Cavalcante et al. J. Immunol. 2014, 192 (10): 4844-4851.

[0145]Em algumas modalidades, o inibidor de C3 é mirococept. Mirococept é uma proteína baseada em CR1 desenvolvida pela Inflazyme Pharmaceuticals.

[0146]Em algumas modalidades, o inibidor de C3 é sCR1. sCR1 é uma forma solúvel da proteína CR1 desenvolvida pela Celldex.

[0147]Em algumas modalidades, o inibidor de C3 é TT32. TT32 é uma proteína baseada em CR-1 desenvolvida pela Alexion Pharmaceuticals.

[0148]Em algumas modalidades, o inibidor de C3 é HC-1496. HC-1496 é

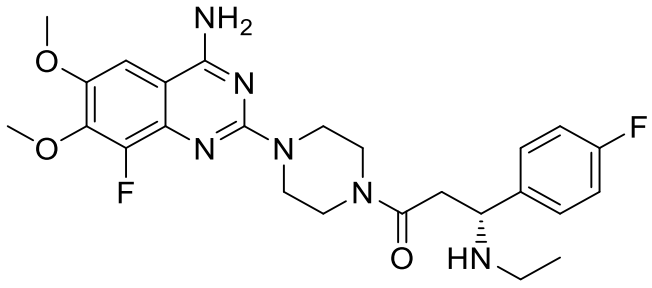
um peptídeo recombinante desenvolvido pela InCode.

[0149]Em algumas modalidades, o inibidor de C3 é CB 2782. CB 2782 é uma nova protease derivada da serina protease 1 do tipo membrana humana (MTSP-1) que foi desenvolvida pela Catalyst Biosciences.

[0150]Em algumas modalidades, o inibidor de C3 é APL-2. APL-2 é uma versão peguilada da APL-1 desenvolvida pela Apellis Pharmaceuticals.

Inibidores do fator de complemento B (CFB)

[0151]Os inibidores de CFB são conhecidos na técnica. Em algumas modalidades, o Composto 1 pode ser combinado com inibidores de CFB que incluem, mas não estão limitados a: anti-FB SiRNA (Alnylam Pharmaceuticals, Cambridge, MA); TA106 (anticorpo monoclonal, Alexion Pharmaceuticals, New Haven, CT); LNP023 (molécula pequena, Novartis, Basel, Suíça); SOMAmers (aptâmeros, SomaLogic, Boulder, CO); bikaciomab (Novelmed Therapeutics, Cleveland, OH); complin (ver, Kadam et al., J. Immunol. 2010, DOI:10.409/jimmunol.10000200); Ionis-FB-LRx (droga antisense conjugada com ligando, Ionis Pharmaceuticals, Carlsbad, CA); ou uma combinação destes. Em outra modalidade, os inibidores de CFB que podem ser combinados com o Composto 1, conforme descrito neste documento, incluem aqueles divulgados em PCT/US17/39587. Em outra modalidade, os inibidores de CFB que podem ser combinados com o Composto 1, conforme descrito neste documento, incluem aqueles divulgados em PCT/US17/014458. Em outra modalidade, os inibidores de CFB que podem ser combinados com o Composto 1, conforme descrito neste documento, incluem aqueles divulgados no Pedido de Patente US. Pub. nº 2016/0024079 (atribuído à Novartis AG). Em certas modalidades, o inibidor de CFB é



[0152]Em algumas modalidades, o inibidor de CFB é anti-FB siRNA. O anti-FB siRNA foi desenvolvido pela Alnylam Pharmaceuticals.

[0153]Em certas modalidades, o inibidor de CFB é TA106. TA106 é um anticorpo monoclonal desenvolvido pela Alexion Pharmaceuticals.

[0154]Em certas modalidades, o inibidor de CFB é LNP023. LNP023 é um inibidor de pequena molécula de CFB desenvolvido pela Novartis. LNP023 e inibidores relacionados são descritos em Maibaum et al. Nat. Chem. Biol. 2016, 12:1105-1110.

[0155]Em certas modalidades, o inibidor de CFB é complina. Complina é um inibidor de peptídeo descrito em Kadam et al. J. Immunol. 2010 184(12):7116-24.

[0156]Em algumas modalidades, o inibidor de CFB é Ionis-FB-L_{Rx}. Ionis-FB-L_{Rx} é uma droga antisense conjugado com ligante desenvolvido pela Ionis Pharmaceuticals.

Pan-inibidores dos componentes do complemento

[0157]Os pan-inibidores de componentes do complemento são conhecidos na técnica. Em algumas modalidades, o inibidor é FUT-175.

EXEMPLOS

Estudo de Dose Ascendente Simples de Fase I

[0158]Um estudo de dose única ascendente (SAD) foi o primeiro estudo em humanos do Composto 1. O objetivo principal foi demonstrar a segurança e tolerabilidade de doses orais ascendentes únicas do Composto 1, um inibidor do fator D do complemento administrado por via oral, em voluntários saudáveis. Os

objetivos secundários incluíram a avaliação do perfil farmacocinético (PK) e a relação entre as características PK do Composto 1 e farmacodinâmicas (PD), ou seja, a inibição da atividade da via alternativa (AP) do complemento (PK/PD).

[0159]Dezoito voluntários saudáveis foram dosados e avaliados em 4 grupos de dose com dez sujeitos que receberam placebo (Tabela 1). O grupo da primeira dose tinha 6 sujeitos ativos e 6 sujeitos com placebo; os grupos subsequentes tinham 6 sujeitos ativos e 2 sujeitos com placebo cada. Cada grupo foi seguido por 28 dias após a dosagem. Todos os sujeitos foram monitorados quanto à segurança durante a última visita agendada no Dia 28. Amostras de sangue e urina foram coletadas em pontos de tempo predefinidos dos Dias 1 a 4 para determinar as concentrações plasmáticas e urinárias do Composto 1 e dos Dias 1 a 7 para determinar as atividades relacionadas ao complemento. Os resultados da atividade da AP sérica medida pelo ensaio AP Wieslab, bem como Bb plasmático, nível de fator D e vários outros biomarcadores de DP foram determinados.

Tabela 1. Grupos de dose em ACH228-001 (estudo SAD)

Grupo	Dose (mg)	Regime	Ativo (N)	Placebo (N)	Em jejum vs Alimentado
1	40 mg ou PBO	Dose Única	6	6	Em jejum
2	80 mg ou PBO	Dose Única	6	2	Em jejum
3	120 mg ou PBO	Dose Única	6	2	Em jejum

PBO = placebo

Materiais e Métodos

Materiais

[0160]Hemácias de coelho (*Red Blood Cells*, RBCs), tampão veronal de gelatina sem Ca++ e Mg++ (GVB0) e 100 mM de MgCl2 - 100 mM de EGTA (MgEGTA) foram adquiridos em Complement Technology, Inc, (Tyler, TX). O tampão GVB0-MgEGTA foi preparado misturando GVB0 e MgEGTA 100 mM a uma

razão de 9:1. RBCs foram usados dentro de duas semanas após a compra; as células foram coletadas a cada dia antes do ensaio por centrifugação a 800 × g e 4 °C durante 3 min e ressuspensas em igual volume fresco frio GVB0•MgEGTA a uma densidade de 5 × 108 células/mL. As informações dos kits comerciais de ELISA usados neste estudo estão incluídas em cada ensaio específico abaixo.

Preparação, armazenamento e distribuição de soro/plasma humano

[0161]Para a preparação de soro humano, o sangue venoso foi coletado por procedimentos clínicos padrão em um Gold Top, SST vacutainer (BD Vacutainer). Após a coagulação em temperatura ambiente durante 30 minutos ou mais, o tubo foi centrifugado a ~1.300 x g a 4 °C durante 15 minutos para separar o soro do coágulo. O soro foi então aliquotado em criotubos pré-resfriados (50-200 µl/frasco) para armazenamento a -80 °C. Cada frasco foi descongelado apenas uma vez e usado para cada ensaio relacionado ao complemento, a amostra restante foi descartada sem uso posterior. Para a preparação do plasma, o sangue venoso foi coletado em um lavender Top, vacutainer K2EDTA e suavemente invertido várias vezes para permitir a mistura completa da amostra de sangue com o anticoagulante. O tubo foi colocado em um banho de gelo durante 30 minutos e depois centrifugado durante 15 minutos a ~1300 x g a 4 °C para separar o plasma das células sanguíneas. O plasma foi dividido em alíquotas em tubos de armazenamento criogênicos pré-resfriados e armazenados em um freezer a -80 °C dentro de uma hora após a coleta da amostra de sangue. Para a distribuição, os tubos contendo soro ou plasma foram enviados na presença de gelo seco sem ciclo adicional de congelamento-descongelamento.

Ensaio de hemólise da AP de soro

[0162]Os ensaios de hemólise da AP sérica *ex vivo* foram conduzidos em placas de microtitulação de 96 poços divididas em duas partes, uma para hemólise e outra para subtração da cor de fundo do soro. Resumidamente, uma suspensão de hemácias de coelho (RBCs) foi centrifugada a 800 x g a 4 °C durante 3 minutos

e o sobrenadante foi removido para se livrar dos resíduos de RBC. O sedimento de células RBC foi ressuspenso suavemente com tampão veronal de gelatina pré-resfriada (GVB0) contendo MgEGTA 10 mM até uma densidade de 5 $x10^8$ células/mL. Outros controles, incluindo tampão, lise espontânea de RBC de coelho, 100% de lise de RBC (em água) e controle de soro normal, foram configurados ao lado das amostras de teste também. O soro foi colocado em banho-maria a 37 °C até a maior parte ter descongelado e imediatamente transferida para banho de gelo. O soro a 20% foi preparado com tampão GVB0-MgEGTA e mantido em banho de gelo antes do teste. As reações foram realizadas em uma placa de 96 poços misturando 50 µl de soro a 20% com igual volume de tampão GVB0-MgEGTA e, em seguida, adicionando rapidamente 20 µl de suspensão de RBC. A placa foi agitada num agitador de placas de microtitulação durante 5 segundos e depois incubada a 37 °C durante 30 minutos. Na metade do período de incubação, a placa foi agitada por mais 5 segundos conforme descrito acima. No final da incubação, a placa foi centrifugada a 800 x g a 4 °C durante 3 minutos para sedimentar os RBCs de coelho não lisados. 80 µl de sobrenadante foram removidos cuidadosamente de todos os poços e transferidos para uma placa de microtitulação de fundo plano transparente para a medição da absorvância óptica a 405 nm (A_{405}) em um leitor de placas Molecular Devices Spectramax Plus. A hemólise da AP em cada poço foi calculada em relação à atividade das fórmulas de amostra de referência do NHS da seguinte forma:

Hemólise (%) = ((Hm - Bk) - (Sp - Bf)) / ((NH - BkNH) - (Sp - Bf)) × 100%

em que Hm =A_{405} no poço de hemólise, Bk =A_{405} no poço de fundo correspondente, Sp = média A_{405} nos poços de hemólise espontânea, Bf = média A_{405} nos poços tampão sozinho, NH = média A_{405} nos poços NHS de referência e BkNH = média A_{405} nos poços de fundo correspondentes.

Análise PK-PD

[0163]A relação PK-PD foi avaliada usando concentrações de Composto 1

de plasma com correspondência de tempo e valores de inibição da AP no soro por regressão não linear com GraphPad Prism (La Jolla, CA) usando os dois modelos a seguir:

1. O modelo $E_{máx}$ simples para determinar a concentração efetiva de 50% (EC_{50}):

$Y = E_0 + E_{máx} \times X / (EC_{50} + X)$

em que X = concentração de Composto 1 no plasma, Y = inibição percentual na amostra de soro correspondente, E_0 = 0% de inibição (atividade da AP pré-dose) e $E_{máx}$ = 100% de inibição.

2. O modelo sigmoidal de quatro parâmetros para determinar EC_{50} e a concentração efetiva de 90% (EC_{90}):

$Y = E_0 + (E_{máx} - E_0) / (1 + 10^((LogEC_{50} - X) \times HillSlope))$

em que X, Y, E_0, e E_{max} são definidos como acima (modelo $E_{máx}$) e HillSlope = o fator de inclinação ou inclinação de Hill.

Resultados Farmacodinâmicos e Farmacocinéticos

Atividade da AP medida com hemólise da AP

[0164]Para todos os sujeitos, as amostras de sangue foram coletadas em pontos de tempo definidos por protocolo específicos do Dia 1 ao 7 para determinar a atividade da AP sérica *ex vivo* usando o ensaio de hemólise da AP e o ensaio AP Wieslab.

[0165]A inibição potente da atividade da AP foi observada para todos os sujeitos aos quais foi administrada uma dose única do Composto 1 a 40, 80 ou 120 mg (FIG. 1). Especificamente, os sujeitos em todos os grupos alcançaram a inibição completa da atividade da AP após a dosagem do Composto 1. No Grupo 1, aproximadamente 90% ou mais de inibição foi mantida por pelo menos 4 horas após a dosagem, com base no ensaio de hemólise da AP. Nos Grupos 2 e 3, aproximadamente 90% ou mais de inibição foi mantida por pelo menos 8 horas após a dosagem. Em contraste, nenhuma mudança significativa na atividade da AP

foi observada em sujeitos de placebo (FIG. 1). A relação entre a concentração de Composto 1 no plasma (PK) e a atividade da AP no soro, conforme determinado pelo ensaio de hemólise para todos os sujeitos, foi analisada usando um modelo $E_{máx}$ simples (FIG. 2). Com base nesta análise, o valor EC_{50} do Composto 1 foi de 11,1 ng/mL.

[0166]Além disso, a atividade da AP em todas as amostras de soro medidas pelo ensaio de hemólise da AP descrito neste documento foram bem correlacionadas com os dados da AP Wieslab (o coeficiente de correlação, r = 0,83) para sujeitos tratados com Composto 1 e sujeitos com placebo nos Grupos 3 (FIG. 3) . A relação entre a concentração de Composto 1 no plasma e a inibição da AP sérica por ensaio de hemólise foi analisada para todos os sujeitos dosados inscritos no estudo SAD com o seguinte modelo de dose-resposta simples E_{max} : $Y=E_0+E_{máx}•X/(EC_{50}+X)$ onde E_0=atividade da AP não inibida (0% de inibição) e $E_{máx}$=atividade da AP totalmente inibida (100%). O número total da amostra foi 306. Amostras de soro foram coletadas em pontos de tempo especificados após a dosagem e foram avaliadas com ambos AP Wieslab e ensaio de hemólise da AP para determinação da atividade da AP. A atividade da AP em cada ponto de tempo foi normalizada para a atividade da AP de pré-dosagem do mesmo sujeito (100%). A relação entre os dois pontos finais foi analisada por regressão linear (Prism Software, GraphPad, La Jolla, CA).

[0167]Para os 18 sujeitos que compreendem a população de SAD PK dos Grupos 1-3, um total de 306 amostras de plasma (17 amostras de cada sujeito coletadas na pré-dose e 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 24 [Dia 2], 48 [Dia 3], 72 [Dia 4] e 144 [Dia 7] horas pós-dose) estavam disponíveis para determinação de PK no plasma.

[0168]As concentrações do Composto 1 no plasma antes da dosagem estavam abaixo do LLOQ (ou seja, <0,100 ng/mL) em todos os 18 sujeitos que compreendiam a população PK. O Composto 1 foi rapidamente absorvido após a

dosagem, com todos os 18 sujeitos tendo uma concentração de Composto 1 no plasma mensurável no primeiro ponto de tempo de amostragem pós-dose avaliado (ou seja, 0,5 horas pós-dose). Os gráficos das curvas de concentração média do Composto 1 no plasma em função do tempo por grupo de tratamento aleatório são apresentados na FIG. 4A (40 mg), FIG. 5A (80 mg), FIG. 6A (120 mg) (escala linear) e FIG. 4B (40 mg), FIG. 5B (80 mg) e FIG. 6B (120 mg) (escala semilogarítmica), respectivamente, com as estatísticas resumidas fornecidas na Tabela 2. Concentrações plasmáticas médias máximas (78,03 ± 19,65 ng/mL no grupo de 40 mg, 224,05 ± 108,27 ng/mL no grupo de 80 mg e 282,83 ± 89,15 ng/mL no grupo de 120 mg) ocorreram entre 1 e 3 horas após a dose. Com base nos perfis de concentração média, as concentrações plasmáticas do Composto 1 pareceram aumentar de uma maneira proporcional à dose após a administração de uma dose única de até 120 mg. Em todos os grupos de dose, as concentrações plasmáticas do Composto 1 foram detectadas pela última vez 72 horas após a dose.

[0169]Doses crescentes únicas do Composto 1 foram avaliadas para determinar os parâmetros de PK no plasma e na urina ao longo da faixa de dose de 40 mg a 120 mg estudada. As estatísticas resumidas para a concentração de Composto 1 no plasma e na urina em cada ponto de tempo de amostragem nominal são apresentadas por grupo de tratamento randomizado na Tabela 2.

[0170]$C_{máx}$ e AUCs do Composto 1 no plasma aumentaram proporcionalmente com o aumento da dose (ou seja, 40, 80 e 120 mg) do Composto 1 administrado. Nos grupos de dose de 40 mg e 120 mg, a variabilidade nos parâmetros de PK e AUC do Composto 1 na $C_{máx}$ plasmática foi geralmente baixa e semelhante, com CV geométrico para $C_{máx}$ de 30% (para o grupo de 40 mg) ou 31% (para o grupo de 120 mg), e CV geométrico para AUCs variando de 23% a 32%. No grupo de dose de 80 mg, houve consideravelmente mais variabilidade na $C_{máx}$ (CV geométrico de 51%) e AUCs (intervalo de CV geométrico de 50% a 53%) em comparação com os grupos de dose de 40 mg e 120 mg. A absorção rápida do

Composto 1 foi observada com valores medianos de $t_{máx}$ (1,50 horas a 2,75 horas) semelhantes ao longo do intervalo de dose de 40 mg a 120 mg estudado. Os valores médios da meia-vida de eliminação terminal ($t_{½\ termo}$) variaram de aproximadamente 9,92 horas a 13,90 horas ao longo do intervalo de dose estudado.

[0171]Todos os sujeitos incluídos na população PK (n = 18; 6 sujeitos, cada um randomizado para receber 40 mg, 80 mg e 120 mg de Composto 1) foram incluídos na análise de proporcionalidade da dose. A média geométrica dos valores de $C_{máx}$ e $AUC_{0\text{-}inf}$ do Composto 1 no plasma é apresentada na Tabela 2. Os perfis médios do Composto 1 no plasma em relação ao tempo (de 0 a 24 horas) para avaliar a proporcionalidade da dose são apresentados na FIG. 7A (escala linear) e FIG. 7B (escala semilogarítmica).

[0172]A excreção renal do Composto 1 foi baixa, com a dose média geométrica recuperada como Composto 1 inalterado variando de 0,17% a 0,26% da dose administrada. Os valores de depuração renal também foram semelhantes entre os grupos de dosagem, com valores médios geométricos variando de 0,16 L/h a 0,19 L/h.

Tabela 2.Resumo das estimativas dos parâmetros farmacocinéticos do Composto 1 no plasma e na urina

Parâmetro (unidade)	Estatística	Grupo de Tratamento Randomizado		
		40 mg ACH-5228 (Coorte 1) (N=6)	80 mg ACH-5228 (Coorte 2) (N=6)	120 mg ACH-5228 (Coorte 3) (N=6)
Plasma				
$t_{máx}$ (h)	Média (SD)	1,75 (0,69)	2,00 (0,84)	2,58 (0,49)
	Mediana (mín, máx)	1,50 (1,00, 3,00)	1,75 (1,00, 3,00)	2,75 (2,00, 3,00)
	GM (GCV%)	1,65 (38)	1,85 (45)	2,54 (20)
$_{máx}$ (ng/mL)	Média (SD)	88,63 (28,78)	253,17 (108,77)	315,83 (102,01)
	Mediana (mín, máx)	79,10 (62,00, 142,00)	247,00 (113,00, 379,00)	259,50 (240,00, 457,00)
	GM (GCV%)	85,32 (30)	231,81 (51)	303,46 (31)

Parâmetro (unidade)	Estatística	Grupo de Tratamento Randomizado		
		40 mg ACH-5228 (Coorte 1) (N=6)	80 mg ACH-5228 (Coorte 2) (N=6)	120 mg ACH-5228 (Coorte 3) (N=6)
$1/2_{term}$ o (h)	Média (SD)	13,08 (4,61)	9,92 (1,72)	13,90 (7,06)
	GM (GCV%)	12,51 (32)	9,80 (16)	12,67 (48)
UC_{0-inf} (h x ng/mL)	Média (SD)	513,93 (178,47)	1.392,81 (681,02)	1.709,13 (445,33)
	GM (GCV%)	492,26 (32)	1.259,35 (53)	1.669,74 (23)
z/F (L)	Média (SD)	1.498,03 (344,21)	991,97 (452,77)	1.461,30 (802,51)
	GM (GCV%)	1.466,83 (22)	898,59 (54)	1.313,43 (51)
L/F (L/h)	Média (SD)	84,27 (22,79)	70,25 (34,10)	73,25 (14,13)
	GM (GCV%)	81,26 (32)	63,52 (53)	71,87 (23)
Urina				
eu (mg)	Média (SD)	0,0749 (0,04)	0,3058 (0,33)	0,2913 (0,12)
	GM (GCV%)	0,0671 (52)	0,2045 (119)	0,2683 (48)
eu(%) (%)	Média (SD)	0,19 (0,11)	0,38 (0,41)	0,24 (0,10)
	GM (GCV%)	0,17 (52)	0,26 (119)	0,22 (48)
Lr (L/h)	Média (SD)	0,16 (0,05)	0,21 (0,13)	0,21 (0,11)
	GM (GCV%)	0,16 (30)	0,18 (66)	0,19 (57)

Abreviaturas: Ae_u = quantidade total de Composto I excretada na urina; $A_{eu}(\%)$ = quantidade total de Composto I excretada na urina expressa como uma porcentagem da dose; AUC_{0-12} = área sob a curva de concentração plasmática-tempo desde o momento da administração até 12 horas após a dose com uma concentração quantificável; AUC_{0-24} = área sob a curva de concentração plasmática-tempo desde o momento da administração até 24 horas após a dose com uma concentração quantificável; AUC_{0-inf} = área sob a curva de concentração plasmática-tempo extrapolada ao infinito; $AUC_{último}$ = área sob a curva de concentração plasmática-tempo desde o momento da administração até a última vez após a dose com uma concentração quantificável; CL/F = depuração oral aparente do medicamento; CL_r = depuração renal do Composto I total; $C_{máx}$ = concentração plasmática máxima; % GCV = coeficiente de variação percentual geométrico; GM = média geométrica;

h = hora; L = litro; mL = mililitro; ng = nanograma; SD = desvio padrão; $t_{½\ termo}$ = meia-vida de eliminação terminal aparente; $t_{máx}$ = tempo para atingir a concentração plasmática máxima; V_z/F = volume aparente de distribuição; λz = constante de taxa de eliminação terminal.

Atividade funcional da via alternativa por ensaio AP Wieslab

[0173]Uma exibição gráfica da atividade funcional média da AP do complemento (% em relação ao controle positivo) ao longo do Dia 7 (relatada em dias) e dentro de 24 horas de dosagem (por grupo de tratamento randomizado e em geral) pode ser encontrada na FIG. 8B e FIG. 8A, respectivamente. A inibição potente da atividade funcional da AP foi observada para todos os sujeitos aos quais foi administrada uma dose única de 40 mg, 80 mg ou 120 mg do Composto 1, conforme avaliado pelo ensaio Wieslab.

[0174]A inibição da atividade funcional da AP de >80% (ou resultados de atividade funcional da AP de ≤20% em relação ao controle positivo) foi observada para todos os sujeitos tratados com Composto 1 tão cedo quanto 0,5 horas após a dose, com todos os sujeitos alcançando a inibição da atividade funcional da AP de >90% durante 2 horas após a dose. Os nadires na atividade funcional da AP foram alcançados entre 1,5 horas (no grupo de dose de 40 mg) e 3 horas (nos grupos de dose de 80 mg e 120 mg) após a dose; para os grupos de dose de 40 mg, 80 mg e 120 mg, a atividade funcional média (± SD) da AP diminuiu para os níveis mais baixos de 1,25 (± 1,153)%, 0,13 (± 0,097)% e 0,09 (± 0,102)%, respectivamente. Para o grupo de dose de 40 mg, a inibição média de 90% ou mais foi mantida por pelo menos 6 horas após a administração. Para os grupos de doses mais altas estudados (ou seja, 120 mg e 240 mg), a inibição média de 90% ou mais foi mantida por um período de tempo mais longo (ou seja, por pelo menos 10 horas após a administração).

Concentrações plasmáticas Bb

[0175]Uma exibição gráfica das concentrações médias de Bb no plasma

ao longo do Dia 7 (relatada em dias) e dentro de 24 horas de dosagem (por grupo de tratamento randomizado e em geral) pode ser encontrada na FIG. 9B e FIG. 9A, respectivamente. Todos os grupos de dose do Composto 1 avaliados tiveram reduções significativas nas concentrações plasmáticas de Bb após a administração de dose única em relação à linha de base e o grupo tratado com placebo conforme ilustrado na FIG. 9A e FIG. 9B. Embora o número de sujeitos avaliados em grupos de doses individuais fosse relativamente pequeno (n = 6), a magnitude das mudanças observadas parecia ser dependente da dose. No início do estudo, os grupos de dose de 40 mg, 80 mg e 120 mg tinham concentrações plasmáticas de Bb dentro da faixa de referência normal para o ensaio (ou seja, 0,49 a 1,42 µg/mL); os grupos de dose de 40 mg, 80 mg e 120 mg tiveram valores basais médios (± SD) de 0,80 (± 0,195) µg/mL, 0,78 (± 0,128) µg/mL e 0,70 (± 0,095) µg/mL, respectivamente. As concentrações plasmáticas de Bb atingiram um nadir 6 horas (no grupo de dose de 40 mg) a 8 horas (nos grupos de dose de 80 mg e 120 mg) após a dosagem. Seis horas após a dosagem, a concentração plasmática média (± SD) de Bb no grupo de dose de 40 mg diminuiu para 0,51 (± 0,091) µg/mL. Oito horas após a dosagem, a concentração plasmática média de Bb diminuiu para 0,48 (± 0,056) µg/mL para o grupo de dose de 80 mg e 0,40 (± 0,029) µg/mL para o grupo de dose de 120 mg. Para os grupos de dose de 80 mg e 120 mg, as concentrações plasmáticas médias de Bb aumentaram acima do LLN para o ensaio em 10 horas pós-dosagem (para o grupo de dose de 80 mg) e 24 horas (Dia 2) (para o grupo de dose de 120 mg) pós-dosagem, respectivamente, com retorno aos valores de linha de base em 48 horas (Dia 3) após a dosagem. Nenhum sujeito apresentou anormalidades emergentes do tratamento nas concentrações plasmáticas de Bb durante o estudo.

[0176]Com base no ensaio de inibição da AP *ex vivo* , um modelo de estado estacionário foi preparado comparando a % de inibição da AP com base na concentração da droga no plasma. Uma exibição gráfica de modelagem de estado

estacionário é mostrada na FIG. 10 e Fig. 11. FIG. 10 mostra que uma inibição de 90% (IC_{90}) é alcançada com uma $C_{mínima}$ de cerca de 67 ng/mL. Portanto, o Composto 1 é projetado para atingir 85% de inibição nas concentrações mínimas direcionadas *in vivo*. FIG. 11 mostra que um estado estacionário projetado de administração de 120 mg do Composto 1 duas vezes ao dia fornece uma $C_{mínima}$ cerca de 50 ng/mL, atingindo mais de 85% de inibição da atividade da AP, enquanto a $C_{máx}$ está abaixo de cerca de 350 ng/mL. Portanto, o Composto 1 mostrou ser potente, embora ainda tenha margens de segurança melhoradas que podem permitir uma melhor flexibilidade de dosagem.

Sumário

[0177]Os ensaios funcionais da AP *ex vivo* , relatados neste documento usando o ensaio de hemólise da AP, demonstram que uma inibição completa ou quase completa da via da AP foi alcançada rapidamente após a administração do Composto I em todas as Coortes de SAD. A análise PK/PD usando o modelo $E_{máx}$ simples revelou uma relação clara de dose-resposta com EC_{50} de ~10 ng/mL. Os resultados farmacodinâmicos demonstram que o Composto 1, um inibidor de fD, atinge uma inibição potente da AP do complemento com administração de dose única variando de 40 mg a 120 mg. O ensaio Wieslab *ex vivo* que avaliou a atividade da AP no soro indicou a inibição quase completa da atividade da AP quase imediatamente após a administração de dose única do Composto 1. A inibição da atividade da AP de >80% foi observada para todos os sujeitos tratados com o Composto 1 logo 0,5 horas pós-dose, com todos os sujeitos alcançando inibição da atividade da AP de >90% em 2 horas após a dose. Os nadires na atividade da AP foram atingidos entre 1,5 horas (no grupo de dose de 40 mg) e 3 horas (nos grupos de dose de 80 mg e 120 mg) após a dose. Para os grupos de dose mais alta estudados (ou seja, 80 mg e 120 mg), a inibição média de 90% ou mais foi mantida por um longo período de tempo (pelo menos 10 horas) em comparação com o grupo de dose mais baixa de 40 mg estudado (pelo menos 6 horas) após a dosagem. A

análise quantitativa usando um modelo $E_{máx}$ com todos os dados de PK de plasma com correspondência de tempo e dados de inibição da atividade da AP no soro de todas as coortes de dose resultou em um EC_{50} de 11 ng/mL. Além disso, após a administração de dose única, houve reduções significativas na concentração plasmática de Bb, um biomarcador *in vivo* para a atividade da AP, indicando que a atividade da AP foi inibida *in vivo*. Embora o número de sujeitos avaliados em grupos de doses individuais fosse relativamente pequeno (n = 6), a magnitude das mudanças observadas parecia ser dependente da dose. As concentrações plasmáticas de Bb atingiram um nadir 6 horas (no grupo de dose de 40 mg) a 8 horas (nos grupos de dose de 80 mg e 120 mg) após a dosagem. As concentrações plasmáticas de Bb se recuperaram gradualmente do nadir, com o grupo de dose de 40 mg se recuperando mais cedo, com todos os grupos de dose se recuperando para os valores de linha de base 48 horas (Dia 3) após a dosagem. Para outros ensaios de complemento realizados avaliando a concentração de soro fD, concentração de soro C3, concentração de soro C4 e função de CP total do soro, não houve mudanças significativas ao longo do tempo após a administração de dose única de até 120 mg de Composto 1 em comparação com a linha de base e placebo.

Estudo de Dose Ascendente Múltipla (MAD) do Composto 1 com Duas Coortes de Dose Única Adicionais

[0178]Um estudo de dose ascendente múltipla (MAD) do Composto 1 com duas coortes de dose única adicionais também foi concluído. O objetivo principal era demonstrar a segurança e tolerabilidade de múltiplas doses orais crescentes do Composto 1, um inibidor do fator D do complemento administrado oralmente, em voluntários saudáveis. Os objetivos secundários incluíram a avaliação do perfil farmacocinético (PK) e a relação entre as características PK do Composto 1 e farmacodinâmicas (PD), ou seja, a inibição da atividade da via alternativa (AP) do complemento (PK/PD). No estudo MAD, a farmacocinética de dose múltipla e a

farmacodinâmica do Composto 1 foram avaliadas em quatro grupos de dose administrados com o Composto 1 (40, 80, 120 e 200 mg BID) em jejum durante 14 dias (Tabela 3). Oito sujeitos receberam droga ativa em cada grupo; oito sujeitos receberam placebo no primeiro grupo de dose (40 mg) e dois sujeitos receberam placebo em cada um dos outros três grupos de dose. Duas coortes adicionais foram administradas com o Composto 1 em doses únicas de 240 mg (sujeitos em jejum) e 120 mg (sujeitos alimentados) (Tabela 3). As duas coortes de dose única eram compostas, cada uma, por seis sujeitos que receberam a droga ativa e dois que receberam placebo. Amostras de plasma e soro para avaliação de PK e PD foram coletadas em dias selecionados antes da dosagem (em calhas locais) e nos dias 1, 7 e 14 em intervalos de 0,5 a 2 horas para uma avaliação mais detalhada.

Tabela 3. Grupos de dose no estudo MAD do Composto 1 com coortes de dose única adicionais

Grupo	Dose (mg)	Regime	Ativo (N)	Placebo (N)	Em jejum vs Alimentado
S1	240 mg ou PBO	Dose Única	6	2	Em jejum
S2	120 mg ou PBO	Dose Única	6	2	Alimentado
1	40 mg ou PBO	14 dias BID	8	8	Em jejum
2	80 mg ou PBO	14 dias BID	8	2	Em jejum
3	120 mg ou PBO	14 dias BID	8	2	Em jejum
4	200 mg ou PBO	14 dias BID	8	2	Em jejum

a - Dois sujeitos do Grupo 1 descontinuaram antes do Dia 6 por motivos não decorrentes de eventos adversos emergentes do tratamento; Os resultados de PK e PD estão disponíveis do Dia 1 ao Dia 3.

Farmacocinética de dose única do Composto 1 para 2 coortes de dose adicional

[0179]Os resultados farmacocinéticos para a dose única de 240 mg foram consistentes com os dados do estudo SAD e demonstraram um aumento proporcional à dose na exposição ($C_{máx}$, AUC) na faixa de dose única de 40 a 240

mg (Tabela 4). Comparando a dose única de 120 mg administrada com uma refeição com teor moderado de gordura com a mesma dose administrada em jejum (estudo SAD), os valores médios de $C_{máx}$ e AUC foram 2,2% e 10,8% mais baixos, respectivamente, no estado alimentado. Este resultado sugere que o Composto 1 pode ser dosado no estado alimentado ou em jejum sem diferença clinicamente significativa na exposição sistêmica.

Tabela 4. Resumo dos parâmetros farmacocinéticos do Composto 1 após administração de dose única de 240 mg (em jejum) e 120 mg (alimentado)

	ng/mL	h	ng•h/mL			h
	C_{max}	t_{max}	$AUC_{(0-12)}$	$AUC_{(0-72)}$	AUC_{0-inf}	$t_{½termo}$
240 mg de dose única (em jejum)						
Média	594,33	2,67	2766,43	3510,09	3522,69	9,33
SD	266,40	0,41	1204,44	1583,50	1598,12	1,60
%CV	45	15	44	45	45	17
N	6	6	6	6	6	6
Mín.	236,00	2,00	1611,26	1759,84	1761,31	8,01
Máx.	884,00	3,00	4491,38	5437,66	5488,42	12,41
120 mg de dose única (refeição com gordura moderada em alimentação)						
Média	309,33	2,83	1247,50	1489,39	1493,21	9,39
SD	82,59	0,98	339,97	444,31	443,21	1,54
%CV	27	35	27	30	30	16
N	6	6	6	6	6	6
Mín.	225,00	1,00	868,06	932,63	939,61	6,72
Máx.	410,00	4,00	1826,80	2173,69	2175,85	10,97

Farmacodinâmica de dose única do Composto 1 para 2 coortes de dose adicional

[0180]Os resultados farmacodinâmicos das coortes de dose única adicionais no estudo clínico MAD do Composto 1 demonstraram inibição contínua dependente da dose da atividade da AP do complemento. A atividade de hemólise da AP sérica foi avaliada em amostras coletadas em pontos de tempo predefinidos do Dia 1 (pré-dose) ao Dia 7. A inibição da AP sérica ex vivo foi mais prolongada no grupo de dose de 240 mg do que anteriormente observado no estudo SAD em doses de até 120 mg (FIG. 14). A atividade de hemólise da AP no soro mostrou supressão rápida após a administração de Composto 1 em dose única. A atividade média pré-dose (Dia 1, 0 h) entre os sujeitos ativos foi de 123,02% (240 mg) e

110,43% (120 mg). A atividade foi reduzida para 10% ou menos de 1,5 h a 16 h no grupo de 240 mg, e de 2 h a 6 h no grupo de 120 mg. A atividade foi recuperada para quase níveis pré-dose durante 48 horas. A atividade da AP em sujeitos com placebo, em contraste, variou pouco do valor pré-dose de 109,52%, com um valor mínimo entre todos os pontos de tempo de 81,46%. Todos os sujeitos na dose de 240 mg alcançaram 90% ou mais de inibição dentro de duas horas após a administração, e a inibição média persistiu em 90% ou mais por pelo menos 12 horas após a dose. Além disso, como uma indicação de inibição da AP in vivo, o Bb plasmático mostrou uma redução dependente da dose; o efeito inibitório do Composto 1 foi mais prolongado no grupo de dose de 240 mg do que em doses mais baixas, permanecendo próximo ao seu nadir por pelo menos 16 horas pós-dose (FIG. 15). Os sujeitos com placebo não mostraram alterações notáveis após a dosagem na atividade da AP ou na concentração de Bb no plasma, e os sujeitos ativos não apresentaram alterações significativas na atividade de CP no soro ou nas concentrações de fator D, C3 ou C4 no soro após a administração do Composto 1.

Farmacocinética de dose múltipla do Composto 1

[0181]As exposições médias ($C_{máx}$ e $AUC_{0\text{-}inf)}$ aumentaram de forma linear e proporcional à dose no Dia 1, após as doses iniciais nas coortes de doses múltiplas de 40, 80, 120 e 200 mg. Quando cada dose foi administrada em um regime repetido de duas vezes ao dia (BID), foram observados aumentos maiores do que a proporção da dose nas exposições em estado estacionário. A acumulação média do Dia 1 (primeira dose) aos Dias 7/14 (estado estacionário) para $C_{máx}$ e AUC aumentou de 1,7 para 4,7 à medida que a dose foi aumentada, destacando o comportamento PK não linear do Composto 1. O $t½_{termo}$ médio após a eliminação após a última dose no Dia 14 para todos os 4 grupos de dose foi na faixa de 9,0 a 11,9 horas, semelhante em magnitude à observada após a administração de uma dose única. Não houve tendência observada para esta meia-vida aumentar com o

aumento da dose.

[0182]A Figura 16 é um gráfico das concentrações médias para os quatro grupos de dose e a Tabela 5 resume os parâmetros farmacocinéticos de dose múltipla média para todos os grupos.

[0183]Houve uma tendência consistente para que as concentrações plasmáticas pré-dose no estado estacionário fossem mais altas de manhã do que à noite, com alguns vales matinais sendo cerca de duas vezes o valor dos vales noturnos. As concentrações médias de pré-dose para os grupos de 40, 80, 120 e 200 mg BID estavam nas respectivas faixas de 15,6-23,5 ng/mL, 45,9-83,7 ng/mL, 80,6-153 ng/mL e 247-392 ng/mL (Tabela 6).

Tabela 5. Resumo dos parâmetros farmacocinéticos do Composto 1 após administração de dose repetida durante 14 dias

	Dia 1			Dia 7				Dia 14			
	ng/mL	h	ng•h/mL	ng/mL	h	ng•h/mL		ng/mL	H	ng•h/mL	
	$C_{máx}$	$t_{máx}$	$AUC_{(0-12)}$	$C_{máx}$	$t_{máx}$	$AUC_{(0-12)}$	$AUC_{(0-24)}$	$C_{máx}$	$t_{máx}$	$AUC_{(0-12)}$	$AUC_{(0-24)}$
200 mg BID x 14 dias											
Média	440,38	1,63	1817,04	1866,88	2,06	9349,79	18699,59	1634,38	1,81	8241,79	16483,59
SD	177,32	0,44	584,15	886,54	0,68	6977,07	13954,13	767,27	0,59	6156,52	12313,04
%CV	40	27	32	47	33	75	75	47	33	75	75
N	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
Mín.	178,00	1,00	742,05	615,00	1,00	2829,95	5659,90	805,00	1,00	3277,30	6554,60
Máx.	685,00	2,50	2282,35	3500,00	3,00	24712,50	49425,00	3300,00	2,50	22477,50	44955,00
120 mg BID x 14 dias											
Média	352,63	2,00	1196,02	885,38	1,75	3877,10	7754,19	887,25	2,50	3994,82	7989,64
SD	110,32	0,60	398,53	217,57	0,65	1287,96	2575,91	199,78	1,49	717,89	1435,78
%CV	31	30	33	25	37	33	33	23	60	18	18

N	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
Mín.	218,00	1,50	799,90	607,00	1,00	2216,25	4432,50	653,00	1,50	3091,85	6183,70
Máx.	544,00	3,00	1888,14	1200,00	2,50	5909,25	11818,50	1120,00	6,00	4945,50	9891,00
80 mg BID x 14 dias												
Média	206,71	1,79	855,69	472,14	2,00	1993,86	3987,71	453,14	2,14	1984,13	3968,26
SD	67,15	0,70	190,98	171,00	0,58	846,36	1692,71	163,36	0,80	648,58	1297,15
%CV	32	39	22	36	29	42	42	36	37	33	33
N	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
Mín.	128,00	1,00	555,47	251,00	1,50	1020,85	2041,70	277,00	1,00	1281,98	2563,95
Máx.	333,00	2,50	1054,60	717,00	3,00	3483,15	6966,30	725,00	3,00	3040,15	6080,30
40 mg BID x 14 dias												
Média	107,03	1,56	392,35	169,40	1,80	740,71	1481,41	155,78	1,58	731,57	1463,13
SD	43,48	0,62	129,72	61,79	0,45	287,19	574,39	59,04	0,38	292,60	585,19
%CV	41	40	33	36	25	39	39	38	24	40	40
N	8	8	8	5	5	5	5	6	6	6	6
Mín.	65,40	1,00	288,75	91,00	1,50	421,68	843,35	91,50	1,00	423,60	847,20
Máx.	202,00	2,50	660,78	250,00	2,50	1025,15	2050,30	220,00	2,00	1196,23	2392,45

Tabela 6. Concentrações plasmáticas médias de pré-dose em estado estacionário (vale) (ng/mL) do Composto 1 após administração de dose repetida

	Dia 6		Dia 7		Dia 8	Dia 9	Dia 13		Dia 14			
Hpós-dose	0	12	0	12	0	0	0	12	0	12	Média (ng/mL)	Média (ng/mL)
Horas	120	132	144	156	168	192	288	300	312	324	$C_{(0)}$	$C_{(12)}$
200 mg BID x 14 dias												
Média	43	240,90	385,25	241,30	381,30	376,51	376,36	272,04	414,98	235,41	392,40	247,41

SD	0,74504,421	280,22	509,41	355,89	461,61	381,37	428,31	325,81	521,38	304,84	457,36	314,30
%CV	117	116	132	147	121	101	114	120	126	129	117	127
N	792	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
Mín.	2,90	49,00	69,40	53,30	86,40	81,10	70,50	43,90	72,00	37,90	90,33	46,03
Máx.	14900,00	903,00	1600,00	1110,00	1500,00	1240,00	1370,00	1020,00	1650,00	965,00	1475,00	999,50
120 mg BID x 14 dias												
Média	164,88	90,58	125,36	67,21	163,88	156,00	135,89	88,04	172,63	76,60	153,10	80,61
SD	104,84	52,74	86,85	36,48	63,53	51,89	77,27	41,52	64,89	38,06	69,52	41,04
%CV	64	58	69	54	39	33	57	47	38	50	45	51
N	864	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
Mín.	4,60	44,90	56,20	30,40	99,00	104,00	83,90	57,20	110,00	50,70	90,25	47,80
Máx.	376,00	198,00	318,00	149,00	270,00	256,00	320,00	187,00	314,00	168,00	309,00	175,50
80 mg BID x 14 dias												

Média	73,81	52,09	69,09	43,70	109,10	102,10	63,30	45,21	85,00	42,47	83,73	45,87
SD	25,94	22,49	32,65	22,93	62,51	73,70	38,48	23,82	46,20	25,62	42,29	21,60
%CV	35	43	47	52	57	72	61	53	54	60	51	47
N	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
Mín.	38,90	19,80	30,60	13,40	23,60	33,20	28,70	30,00	38,50	18,20	32,25	20,35
Máx.	122,00	80,80	121,00	77,40	220,00	253,00	142,00	96,70	156,00	95,90	148,75	84,80
40 mg BID x 14 dias												
Média	27,80	17,87	24,26	15,72	27,76	26,86	23,50	15,35	25,23	16,18	23,45	15,60
SD	13,37	9,64	12,57	8,04	9,76	13,89	15,14	11,46	15,83	7,32	14,24	8,65
%CV	48	54	52	51	35	52	64	75	63	45	61	55
N	5	5	5	5	5	5	6	6	6	6	6	6
Mín.	14,90	9,66	13,80	10,10	17,20	15,30	7,10	3,29	2,10	7,95	4,60	8,70
Máx.	47,70	33,10	45,40	29,60	42,80	49,40	46,50	36,60	44,70	28,20	45,55	31,88

Farmacodinâmica de dose múltipla do Composto 1

Redução média na hemólise da AP em pacientes dosados BID com Composto 1 durante 14 dias

[0184]A redução média na hemólise da via alternativa é mostrada na FIG 13. Ambos os grupos de pacientes com 120 mg e 200 mg BID tiveram redução de mais de 90% na hemólise da AP durante o estudo. Em média, esta redução foi superior a 95% (ver FIG. 13).

Atividade de hemólise da AP sérica em coortes de doses múltiplas

[0185]A atividade de hemólise da AP sérica foi avaliada em amostras coletadas de todas as coortes em pontos de tempo predefinidos do Dia 1 (pré-dose) ao Dia 21. Amostragem intensa foi obtida no Dia 1 (0h a 12h), Dia 7 (0h a 12h) e Dia 14 (0h a 16h); todas as outras amostras de soro foram coletadas em 0 h (vales PK matinais) nos dias indicados. A atividade para cada coorte é mostrada para o curso de tempo completo Dia 1-21 (FIG. 17), Dia 1 (FIG. 18), Dia 7 (FIG. 19) e Dia 14 (FIG. 20). A atividade da AP do complemento sérica medida ex vivo pelo ensaio da AP Wieslab, a atividade da via clássica do complemento total (CP) no soro, as concentrações de Bb do complemento plasmático e as concentrações de FD, C3 e C4 séricas também foram medidas em pontos de tempo predefinidos.

[0186]A atividade sérica da AP mostrou supressão rápida e dependente da dose após a administração de doses múltiplas de ACH-5228. A atividade média da AP pré-dose (Dia 1, 0 h) entre os sujeitos ativos em cada coorte variou de 69,43% (40 mg) a 73,29% (80 mg). Nos dias 7 e 14 (condições PK em estado estacionário), a atividade após a dosagem foi reduzida para valores mínimos de 4,00% (40 mg) e 0,00% (Grupos 2 a 4). Com 40 mg BID e 80 mg BID, no entanto, esta supressão da AP foi acompanhada por recuperação substancial em vales de PK (pontos de tempo 0 h e 12 h). Em 120 mg BID, em contraste, a atividade da AP média permaneceu abaixo de 10% em todos os pontos de tempo de 0 h a 10 h no Dia 7 e de 0 h a 12 h no Dia 14. A 200 mg BID, a atividade da AP média permaneceu abaixo de 10% em todos os pontos de tempo de 0 h a 12 h nos Dias 7 e 14. A atividade da AP em todas as doses foi recuperada para níveis aproximadamente pré-dose no dia 17, três dias após a última dose. A atividade da AP em sujeitos com placebo,

em contraste, variou pouco do valor pré-dose de 84,97%, com um valor mínimo entre todos os pontos de tempo de 76,84%.

Modelo Sigmoidal para Porcentagem de Inibição da Via Alternativa

[0187]A porcentagem de inibição agregada da via alternativa, medida por um ensaio de hemólise da AP ex vivo com amostras de pacientes, foi ajustada a um modelo de resposta de dose sigmoidal para determinar o IC_{90} do Composto 1. A concentração plasmática de droga IC_{90} modelado foi de 88 ng/mL para o Composto 1 (ver FIG. 12). Este é mais de 2,5 vezes mais potente do que o inibidor do fator D de primeira geração Danicopan, que atinge uma inibição de 90% a 235 ng/mL (ver FIG. 12). Além disso, mais de 95% de inibição média da via alternativa foi alcançada em um estado estacionário $C_{mínima}$ com dosagem oral BID de 120 mg.

Inibição da AP nas baixas PK (0 h e 12 h)

[0188]A Tabela 7 apresenta a inibição percentual calculada da atividade de hemólise da AP em pontos de tempo de 0 h e 12 h nos dias 7 e 14, e coletivamente para todos os pontos de tempo de 0 h e 12 h dos dias 6 a 14 (representando vales de PK em condições de equilíbrio estado PK). Com 40 mg BID e 80 mg BID, inibição parcial foi observada nos pontos de tempo 0 h e 12 h. A 120 mg BID, a inibição excedeu 90% em todos os pontos de tempo de 0 h (97,2% de inibição) e quase isso em todos os pontos de tempo de 12 h (87,8% de inibição). A 200 mg BID, a inibição excedeu 90% em todos os pontos de tempo de 0 h e 12 h (97,6% e 95,1% de inibição, respectivamente). Estes resultados estão de acordo com as descobertas derivadas do ensaio da AP Wieslab, com a inibição percentual calculada excedendo 90% em pontos de tempo de 0 h e 12 h em 120 mg BID e 200 mg BID.

Tabela 7. Inibição da Atividade de Hemólise da AP no Soro em Coortes de Dose Múltipla em 0 h e 12 horas. Pontos de tempo (Vales PK): Dia 7, Dia 14 e Dias 6 a 14

	Dia 7 [a]	Dia 14 [b]	Dias 6 a 14 [c]

	Inibição da AP às 0 horas (%)	Inibição da AP às 12 horas (%)	Inibição da AP às 0 horas (%)	Inibição da AP às 12 horas (%)	Inibição da AP às 0 horas (%)	Inibição da AP às 12 horas (%)
Coorte 1: 40 mg BID						
Média	20,0	17,5	29,2	29,0	28,7	23,3
SD	22,5	19,3	32,0	22,8	23,7	21,0
%CV	113	111	110	79	83	90
Mín.	-9,8	-15,6	-20,9	-14,7	-20,98	-15,6
Máx.	47,8	41,4	58,5	49,5	58,7	49,5
Coorte 2: 80 mg BID						
Média	60,5	61,5	79,0	52,0	74,1	56,8
SD	21,1	16,6	21,4	30,3	20,1	24,0
%CV	35	27	27	58	27	42
Mín.	19,9	35,9	46,1	4,0	19,9	4,0
Máx.	84,2	88,4	98,2	90,4	99,9	90,4
Coorte 3: 120 mg BID						
Média	91,8	86,0	99,7	89,7	97,2	87,8
SD	7,6	13,7	0,4	8,1	4,8	11,1
%CV	8	16	0	9	5	13
Mín.	80,5	63,5	98,8	75,3	80,5	63,5
Máx.	99,6	99,8	100,0	97,1	100,0	99,8
Coorte 4: 200 mg BID						
Média	95,0	97,3	98,8	92,8	97,6	95,1
SD	6,8	3,7	3,4	11,0	5,4	8,3
%CV	7	4	3	12	6	9
Mín.	83,1	89,6	90,3	69,1	78,3	69,1
Máx.	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

[a.] Inibição da AP (%) em 0 h e 12 h (vales PK de manhã e à noite) no Dia 7.

[b.] Inibição da AP (%) em 0 h e 12 h (vales PK de manhã e à noite) no Dia 14.

[c.] Inibição da AP (%) às 0 h (vales PK matinais) nos dias 6, 7, 8, 9, 13 e 14 e às 12 h (vales PK à noite) nos dias 7 e 14.

Magnitude e duração integradas da inibição da hemólise da AP em coortes de doses múltiplas

[0189]A atividade da AP no soro em sujeitos com doses múltiplas em cada ponto de tempo foi normalizada para a atividade de pré-dose (Dia 1, 0 h, definido como 100%) do mesmo sujeito. A inibição de tal atividade da AP normalizada pré-dose em cada ponto de tempo foi calculada como a redução da atividade pré-dose (ou seja, 100% - atividade normalizada pré-dose). Esses valores de inibição da AP

foram usados para calcular os dois parâmetros de PD a seguir para quantificar a magnitude integrada e a duração da inibição da AP nos Dias 7 e 14.

[0190]Primeiro, a magnitude integrada da inibição da AP de 0h a 12h foi calculada como a Área Sob a Curva de Efeito (AUEC) de 0h a 12h ($AUEC_{0-12}$). $AUEC_{0-12}$ foi calculado pelo método trapezoidal linear, no qual as áreas sob as funções lineares entre pontos de tempo adjacentes de 0h a 12h são somadas. Além disso, $\%AUEC_{0-12}$ foi calculado como $AUEC_{0-12}$ normalizado para seu valor máximo possível para o intervalo; uma% $AUEC_{0-12}$ máxima de 100% indica inibição completa (100%) continuamente de 0 h a 12 h em 40 mg BID e 80 mg BID, os valores de% $AUEC_{0-12}$ calculados abaixo de 90% refletem a recuperação substancial da atividade de hemólise da AP observada entre as doses. A 120 mg BID e 200 mg BID, os valores médios de $\%AUEC_{0-12}$ (Dias 7 e 14, análise combinada) foram 98,2% e 99,1%, respectivamente, indicando inibição quase completa da AP ao longo de todos os períodos de 12 horas (Tabela 8). Estes valores concordam com os resultados derivados do ensaio da AP Wieslab, com valores de % $AUEC_{0-12}$ (dias 7 e 14, análise combinada) de 98,6% e 99,3% a 120 mg BID e 200 mg BID, respectivamente.

Tabela 8. Magnitude Integrada de Inibição de Hemólise da AP de 0 h a 12 h ($AUEC_{0-12}$) em Coortes de Dose Múltipla: Dias 7 e 14

	$\%AUEC_{0-12}$ (%) [a]		
	Dia 7	Dia 14	Dias 7 e 14 Análise Combinada [b]
Coorte 1: 40 mg BID (n = 8_			
Média	49,9	61,4	55,6
SD	25,9	14,6	21,0
%CV	52	24	38
Mín.	1,5	43,2	1,5
Máx.	73,4	75,3	75,3
Coorte 2: 80 mg BID (n = 7)			
Média	87,4	87,7	87,6
SD	7,6	9,3	8,2
%CV	9	11	9
Mín.	74,2	75,4	74,2
Máx.	97,4	98,5	98,5
Coorte 3: 120 mg BID (n = 8)			
Média	97,5	98,8	98,2

SD	2,7	0,9	2,0
%CV	3	1	2
Mín.	92,9	97,4	92,9
Máx.	99,9	99,7	99,9
Coorte 4: 200 mg BID (n = 8)			
Média	99,5	98,8	99,1
SD	0,6	2,5	1,8
%CV	1	3	2
Mín.	98,2	92,8	92,8
Máx.	100,0	100,0	100,0

[a.] % $AUEC_{0-12}$ é definido como a área sob a curva de efeito (AUEC) ao longo de um intervalo de dosagem de 12 horas de 0 h a 12 h, expressa como a porcentagem de inibição máxima ao longo de todo o intervalo. %$AUEC_{0-12}$ foi calculado usando a inibição da atividade da AP determinada em pontos de tempo ao longo do intervalo.

[b.] A análise combinada compreende duas observações (Dias 7 e 14) × N indivíduos em cada coorte.

[0191]Em segundo lugar, a duração da inibição da AP foi calculada como o tempo decorrido entre 0 h e 12 h durante o qual a inibição da AP foi de 90% ou mais ($DURAÇÃO_{0-12}$). Os pontos de tempo inicial e final com 90% ou mais de inibição foram estimados quando necessário por interpolação linear. Um valor máximo de $DURAÇÃO_{0-12}$ de 12 h indica 90% ou mais de inibição continuamente de 0 h a 12 h. A 40 mg BID e 80 mg BID, os valores $DURAÇÃO_{0-12}$ calculados (Dias 7 e 14, análise combinada) foram de 2,3 h e 7,6 horas, respectivamente, refletindo a recuperação substancial da atividade de hemólise da AP observada entre as doses. A 120 mg BID e 200 mg BID, os valores médios de $DURAÇÃO_{0-12}$ (Dias 7 e 14, análise combinada) foram 11,3 h e 11,7 h, respectivamente, aproximando-se do valor máximo possível de 12 h (Tabela 9). Esses valores estão de acordo com os achados derivados do ensaio da AP Wieslab, com valores $DURAÇÃO_{0-12}$ (dias 7 e 14, análise combinada) de 11,6 h e 11,9 h a 120 mg BID e 200 mg BID, respectivamente.

Tabela 9. Duração da inibição da hemólise da AP de 0 h a 12 h ($DURAÇÃO_{0-12}$) em coortes de dose múltipla: Dias 7 e 14

	DURAÇÃO$_{0-12}$ (h) [a]		
	Dia 7	Dia 14	Dias 7 e 14 Análise Combinada [b]
Coorte 1: 40 mg BID			
Média	2,0	2,6	2,3
SD	1,6	1,4	1,5
%CV	82	55	65
Mín.	0,0	0,0	0,0
Máx.	3,5	4,0	4,0
Coorte 2: 80 mg BID			
Média	7,3	8,0	7,6
SD	2,1	2,8	2,4
%CV	29	35	32
Mín.	4,6	4,1	4,1
Máx.	11,0	12,0	12,0
Coorte 3: 120 mg BID			
Média	10,9	11,6	11,3
SD	1,4	0,6	1,1
%CV	13	5	10
Mín.	8,8	10,6	8,8
Máx.	12,0	12,0	12,0
Coorte 4: 200 mg BID			
Média	11,9	11,5	11,7
SD	0,2	1,1	0,8
%CV	2	10	7
Mín.	11,5	8,8	8,8
Máx.	12,0	12,0	12,0

[a.] DURAÇÃO$_{0-12}$ é definido como o tempo decorrido de 0 h a 12 h durante o qual a inibição da AP no soro foi de 90% ou mais.

[b.] A análise combinada compreende duas observações (Dias 7 e 14) × N indivíduos em cada coorte.

Relação PK-PD entre a concentração plasmática de ACH-5228 e a inibição da AP no soro em coortes de doses múltiplas

[0192]A relação PK-PD entre as concentrações de Composto 1 (PK) no plasma com correspondência de tempo e a inibição da atividade de hemólise da AP sérica (PD) foi avaliada em todos os pontos de tempo e indivíduos nas coortes de dose múltipla usando dois modelos (FIGS. 21A e 21B). Os dados foram analisados por regressão não linear usando um modelo $E_{máx}$ simples para determinar EC_{50} e, para uma estimativa mais próxima da concentração necessária para a atividade eficaz, usando um modelo sigmoidal para determinar EC_{50} e EC_{90}.

[0193]A análise com ambos os modelos demonstrou uma inibição dependente da concentração da atividade da AP após a dosagem. A análise usando o modelo $E_{máx}$ rendeu um valor de EC_{50} de 19,1 ng/mL, com um intervalo de confiança (IC) de 95% de 18,1 ng/mL a 20,1 ng/mL. A análise com o modelo sigmoidal rendeu valores de EC_{50} e EC_{90} de 24,6 ng/mL e 88,1 ng/mL, com um IC de 95% em torno do EC_{90} de 82,5 ng/mL a 94,0 ng/mL. Esses valores concordam com os achados derivados do ensaio da AP Wieslab, que produziu um valor EC_{50} de 14,3 ng/mL usando o modelo $E_{máx}$, e valores EC_{50} e EC_{90} de 19,2 ng/mL e 66,9 ng/mL, respectivamente, usando o modelo sigmoidal.

Sumário

[0194]Após a administração de uma dose única do Composto 1 no estudo SAD de Fase 1, a supressão rápida e quase completa da atividade da AP no soro foi estabelecida usando o ensaio de hemólise da AP. A atividade pré-dose média foi reduzida para 10% ou menos de 1,5 h a 16 h após a dosagem em 240 mg, sujeitos em jejum, e de 2 h a 6 h após a dosagem em 120 mg, sujeitos alimentados.

[0195]Resultados das quatro coortes de dose múltipla no estudo de Fase 1 MAD, Composto 1 demonstrou inibição rápida e dependente da dose da atividade de hemólise da AP após a administração do Composto 1. O Composto 1 a 40 mg BID (Grupo 1) e 80 mg BID (Grupo 2) atingiu inibição parcial a quase completa da AP, mas com recuperação substancial antes do final de cada período de dosagem de 12 horas. O Composto 1 a 120 mg BID (Grupo 3) e 200 mg BID (Grupo 4) atingiu a inibição da AP essencialmente completa que foi mantida durante a maior parte dos períodos de dosagem de 12 horas, com a atividade da AP mantida abaixo de 10% durante 10 a 12 horas dos 12 períodos de dosagem de horas nos dias 7 e 14 (representando condições PK em estado estacionário). Dois parâmetros de PD calculados desenvolvidos para este estudo, $DURAÇÃO_{0-12}$ e $\%AUEC_{0-12}$, descrevem ainda a inibição substancial e sustentada da AP pelo Composto 1 a 120 mg e 200 mg BID.

[0196]A relação PK-PD entre as concentrações plasmáticas do Composto 1 (PK) e a inibição da hemólise da AP sérica (PD) foi avaliada nas coortes de dose múltipla. A análise usando um modelo E_{max} simples rendeu um valor EC_{50} de 19,1 ng/mL. Uma análise posterior usando um modelo sigmoidal produziu valores de EC_{50} e EC_{90} de 24,6 ng/mL e 88,1 ng/mL, respectivamente. Resultados comparáveis foram obtidos em uma análise paralela dos resultados ex vivo da AP Wieslab, que gerou um valor de EC_{50} de 14,3 ng/mL usando o modelo $E_{máx}$, e valores de EC_{50} e EC_{90} de 19,2 ng/mL e 66,9 ng/mL, respectivamente, usando o modelo sigmoidal.

[0197]Este relatório descritivo foi descrito com referência às modalidades da invenção. No entanto, um versado na técnica aprecia que diversas modificações e mudanças podem ser feitas sem desviar do escopo da invenção como estabelecido nas reivindicações abaixo. Consequentemente, o relatório descritivo deve ser considerado em um sentido ilustrativo em vez de um sentido restritivo, e todas as tais modificações destinam-se a ser incluídas no escopo da invenção.

REIVINDICAÇÕES

1. Forma de dosagem oral para duas vezes ao dia (BID) **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende uma quantidade eficaz para reduzir a atividade da via do complemento D de (1R,3S,5R)-2-(2-(3-acetil-5- (2-metilpirimidin-5-il)-1H-indazol-1-il)acetil)-N-(6-bromo-3-metilpiridin-2-il)-5-metil-2-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida (Composto 1) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, que fornece um menor nível entre dois níveis diferentes da $C_{mínima}$ diurna no plasma humano entre cerca de 65 ng/mL e 95 ng/mL.

2. Forma de dosagem oral BID **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende uma quantidade eficaz para reduzir a atividade da via do complemento D de (1R,3S,5R)-2-(2-(3-acetil-5-(2-metilpirimidin-5-il)-1H-indazol-1-il)acetil)-N-(6-bromo-3-metilpiridin-2-il)-5-metil-2-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida (Composto 1) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, que fornece um menor nível entre dois níveis diferentes da $C_{mínima}$ diurna no plasma humano de cerca de 90 ng/mL+/-10%.

3. Forma de dosagem oral **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende uma quantidade eficaz para reduzir a atividade da via alternativa do complemento D de (1R,3S,5R)-2-(2-(3-acetil-5-(2-metilpirimidin-5-il)-1H-indazol-1-il)acetil)-N-(6-bromo-3-metilpiridin-2-il)-5-metil-2-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida (Composto 1) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, que fornece um nível de $C_{mínima}$ no plasma humano entre cerca de 65 ng/mL e 95 ng/mL.

4. Forma de dosagem oral **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende uma quantidade eficaz para reduzir a atividade da via do complemento D de (1R,3S,5R)-2-(2-(3-acetil-5-(2-metilpirimidin-5-il)-1H-indazol-1-il)acetil)-N-(6-bromo-3-metilpiridin-2-il)-5-metil-2-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida (Composto 1) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, que fornece um nível de $C_{mínima}$ no plasma humano de cerca de 90 ng/mL+/-10%.

5. Forma de dosagem oral BID **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende uma quantidade eficaz para reduzir a atividade da via do complemento D de (1R,3S,5R)-2-(2-(3-acetil-5- (2-metilpirimidin-5-il)-1H-indazol-1-il)acetil)-N-(6-bromo-3-metilpiridin-2-il)-5-metil-2-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida (Composto 1) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, que fornece um menor nível entre dois níveis diferentes da $C_{mínima}$ diurna no plasma humano de pelo menos 65 ng/mL.

6. Forma de dosagem oral **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende uma quantidade eficaz para reduzir a atividade da via do complemento D de (1R,3S,5R)-2-(2-(3-acetil-5-(2-metilpirimidin-5-il)-1H-indazol-1-il)acetil)-N-(6-bromo-3-metilpiridin-2-il)-5-metil-2-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida (Composto 1) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, que fornece uma $C_{mínima}$ no plasma humano em um humano de pelo menos 65 ng/mL.

7. Forma de dosagem oral BID **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende uma quantidade eficaz para reduzir a atividade da via do complemento D de (1R,3S,5R)-2-(2-(3-acetil-5-(2-metilpirimidin-5-il)-1H-indazol-1-il)acetil)-N-(6-bromo-3-metilpiridin-2-il)-5-metil-2-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida (Composto 1) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, que fornece um menor nível entre dois níveis diferentes da $C_{mínima}$ diurna no plasma humano de cerca de 100 ng/mL+/-10%.

8. Regime de dosagem oral **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende uma quantidade eficaz para reduzir a atividade da via do complemento D de (1R,3S,5R)-2-(2-(3-acetil-5-(2-metilpirimidin-5-il)-1H-indazol-1-il)acetil)-N-(6-bromo-3-metilpiridin-2-il)-5-metil-2-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida (Composto 1) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, que fornece uma $C_{mínima}$ no plasma humano de pelo menos 100 ng/mL+/-10%.

9. Regime de dosagem oral, de acordo com qualquer uma das reivindicações

de 1 a 8, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a forma de dosagem compreende entre cerca de 100 mg e 200 mg.

10. Dosagem oral, de acordo com a reivindicação 9, **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende cerca de 120 mg.

11. Dosagem oral, de acordo com a reivindicação 9, **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende cerca de 200 mg.

12. Forma de dosagem oral, de acordo com as reivindicações de 1 a 11, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o nível de $C_{mínima}$ no plasma humano é medido em um paciente com hemoglobinúria paroxística noturna (HPN).

13. Forma de dosagem oral, de acordo com as reivindicações de 1 a 11, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o nível de $C_{mínima}$ no plasma humano é medido em um paciente com um distúrbio selecionado entre fígado gorduroso, como esteato-hepatite não alcoólica (NASH), inflamação do fígado, cirrose ou insuficiência hepática.

14. Forma de dosagem oral, de acordo com as reivindicações de 1 a 11, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o nível de $C_{mínima}$ no plasma humano é medido em um paciente com um distúrbio selecionado entre esclerose lateral amiotrófica; artrite reumatoide, uma nefropatia associada à via alternativa (AP) do complemento, um distúrbio de glomerulopatia do componente 3 (C3G), glomerulonefrite de C3 (C3GN), doença do depósito denso (DDD), uma glomerulonefrite membranoproliferativa (MPGN) e glomerulonefrite membranoproliferativa imunocomplexa (IC-MPGN).

15. Forma de dosagem oral, de acordo com as reivindicações de 1 a 11, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o nível de $C_{mínima}$ no plasma humano é medido em um paciente com um distúrbio selecionado entre esclerose lateral amiotrófica; artrite reumatoide, uma nefropatia associada à via alternativa (AP) do complemento e glomerulopatia.

16. Forma de dosagem oral, de acordo com as reivindicações de 1 a 11,

CARACTERIZADA

□

CARACTERIZADO

CARACTERIZADO

□

CARACTERIZADO

□

CARACTERIZADO

□

□ □

□

□

CARACTERIZADO

□

CARACTERIZADO

relacionada à idade (AMD), degeneração retinal, doença oftálmica, atrofia geográfica, degeneração macular precoce ou neovascular relacionada à idade, doença do olho seco autoimune e doença do olho seco ambiental.

23. Método, de acordo com as reivindicações de 17 a 22, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a forma de dosagem é administrada por um mês ou mais.

24. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 17 a 22, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a forma de dosagem é administrada por pelo menos seis meses.

25. Forma de dosagem oral, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 11, **CARACTERIZADA** pelo fato de que fornece uma $C_{máx}$ inferior a cerca de 2.000 ng/mL.

26. Forma de dosagem oral, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 11, **CARACTERIZADA** pelo fato de que fornece uma $C_{máx}$ inferior a cerca de 1000 ng/mL.

27. Forma de dosagem oral, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 11, **CARACTERIZADA** pelo fato de que é para uso no tratamento de um paciente com um distúrbio relacionado ao complemento D.

28. Método para fabricar um medicamento para tratar um paciente com um distúrbio relacionado ao complemento D **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende preparar uma forma de dosagem oral, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 11.

29. Forma de dosagem oral, de acordo com a reivindicação 28, **CARACTERIZADA** pelo fato de que é para uso no tratamento de qualquer um dos distúrbios listados de acordo com as reivindicações de 18 a 22.

30. Método, de acordo com a reivindicação 29, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é para tratar qualquer um dos distúrbios listados de acordo com as reivindicações de 18 a 22.

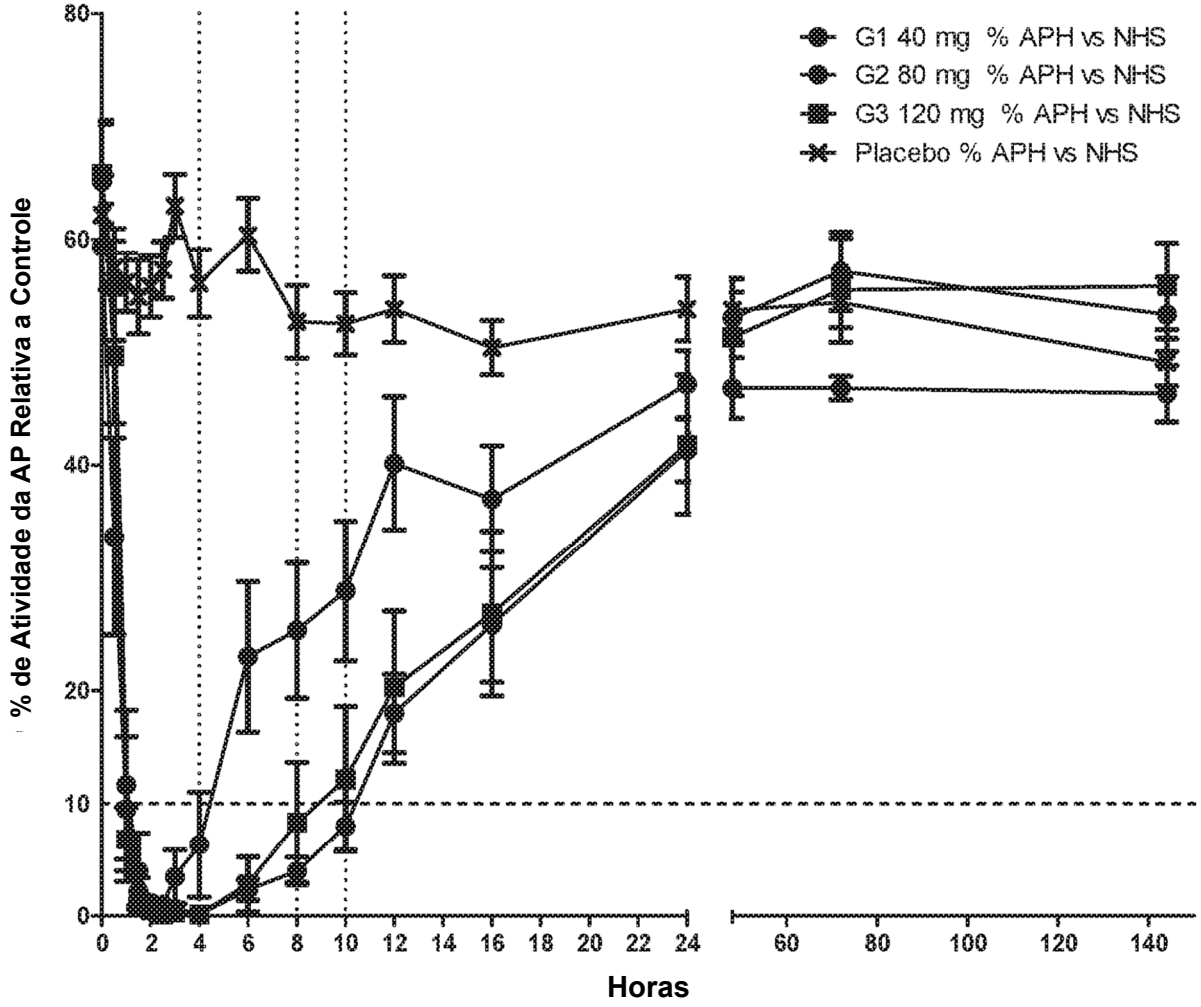
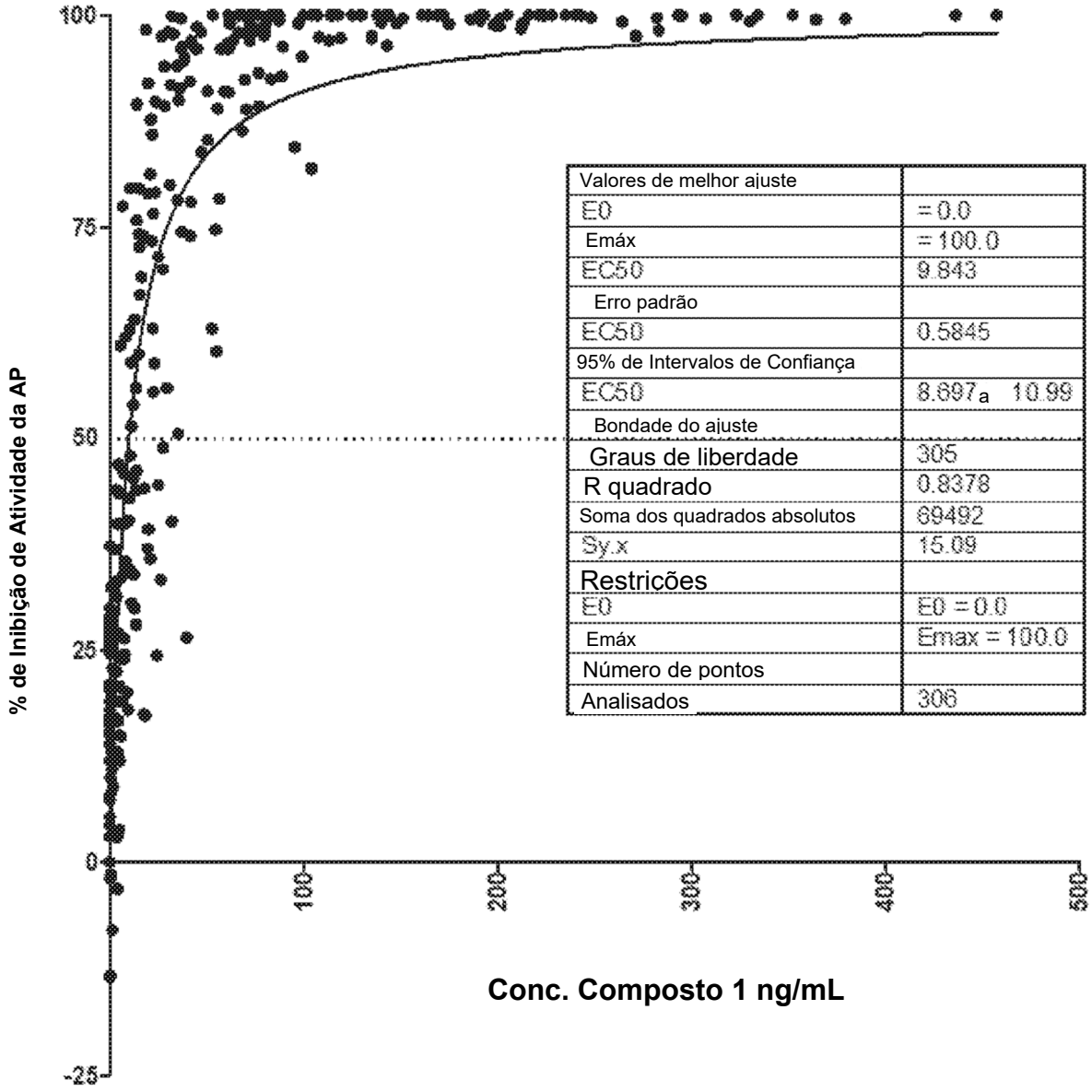

G1 40 mg % APH vs NHS
G2 80 mg % APH vs NHS
G3 120 mg % APH vs NHS
Placebo % APH vs NHS
% de Atividade da AP Relativa a Controle
Horas
0
10
20
40
60
80
0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24 60 80 100 120 140

Fig. 1



Valores de melhor ajuste	
E0	= 0.0
Emáx	= 100.0
EC50	9.843
Erro padrão	
EC50	0.5845
95% de Intervalos de Confiança	
EC50	8.697 a 10.99
Bondade do ajuste	
Graus de liberdade	305
R quadrado	0.8378
Soma dos quadrados absolutos	69492
Sy.x	15.09
Restrições	
E0	E0 = 0.0
Emáx	Emax = 100.0
Número de pontos	
Analisados	306

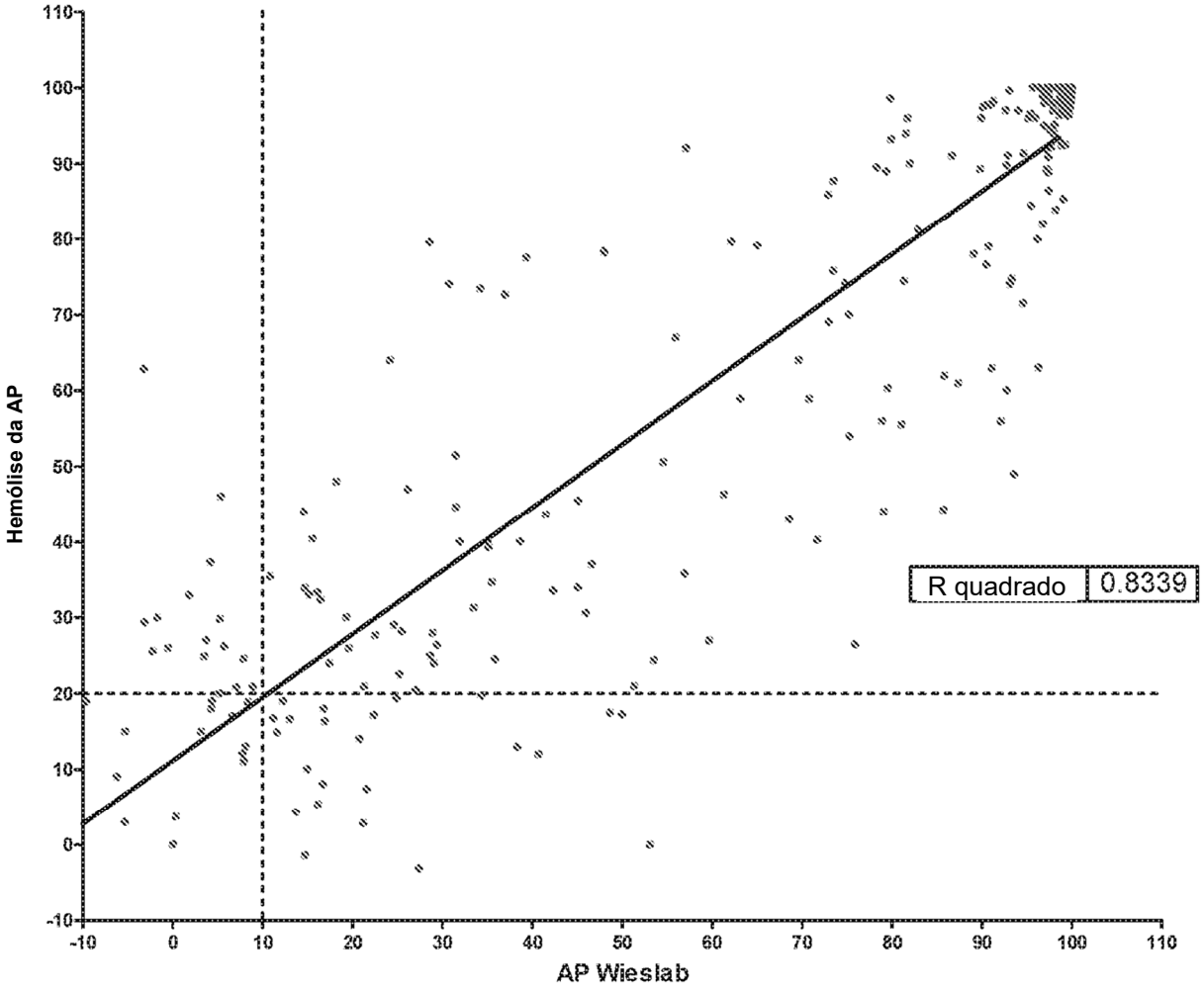

Hemólise da AP
AP Wieslab
R quadrado
0.8339
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
-10
-10
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
110

FIG. 3

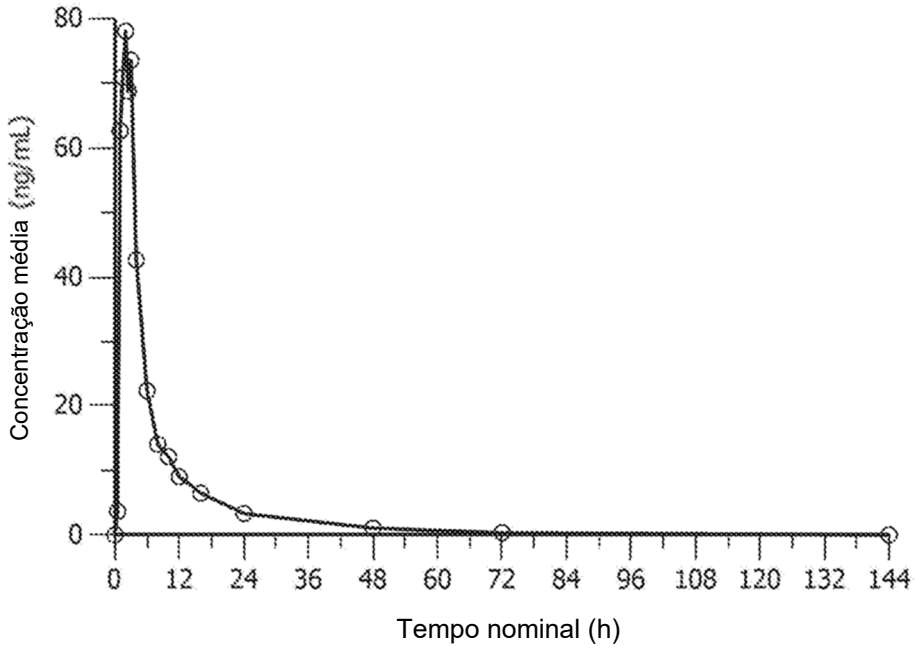

80
60
40
20
0
Concentração média (ng/mL)
0 12 24 36 48 60 72 84 96 108 120 132 144
Tempo nominal (h)

FIG. 4A

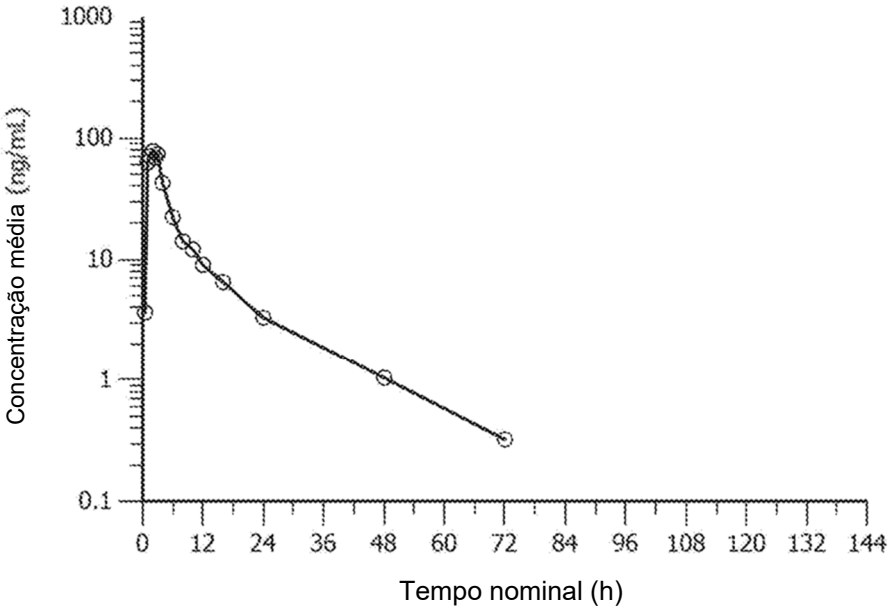

1000
100
10
1
0.1
Concentração média (ng/mL)
0 12 24 36 48 60 72 84 96 108 120 132 144
Tempo nominal (h)

FIG. 4B

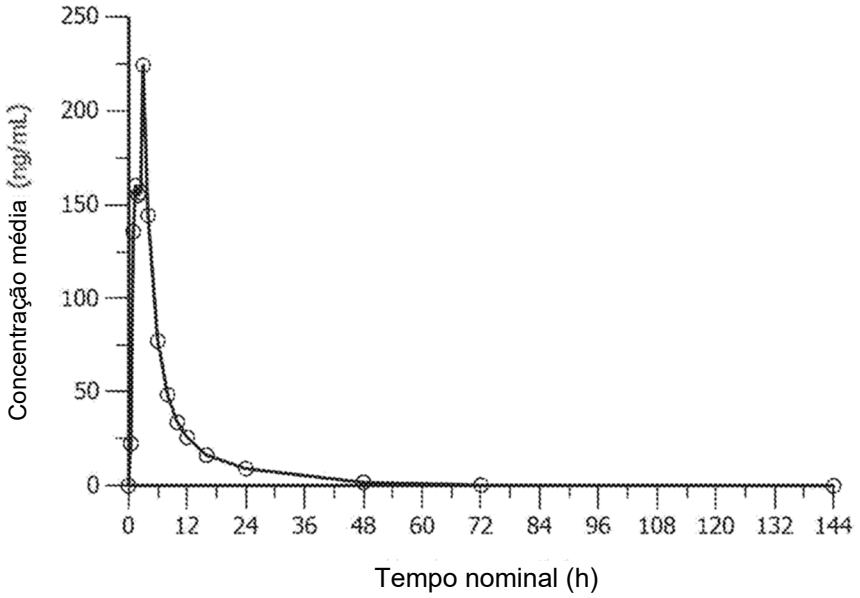

Concentração média (ng/mL)
250
200
150
100
50
0
0 12 24 36 48 60 72 84 96 108 120 132 144
Tempo nominal (h)

FIG. 5A

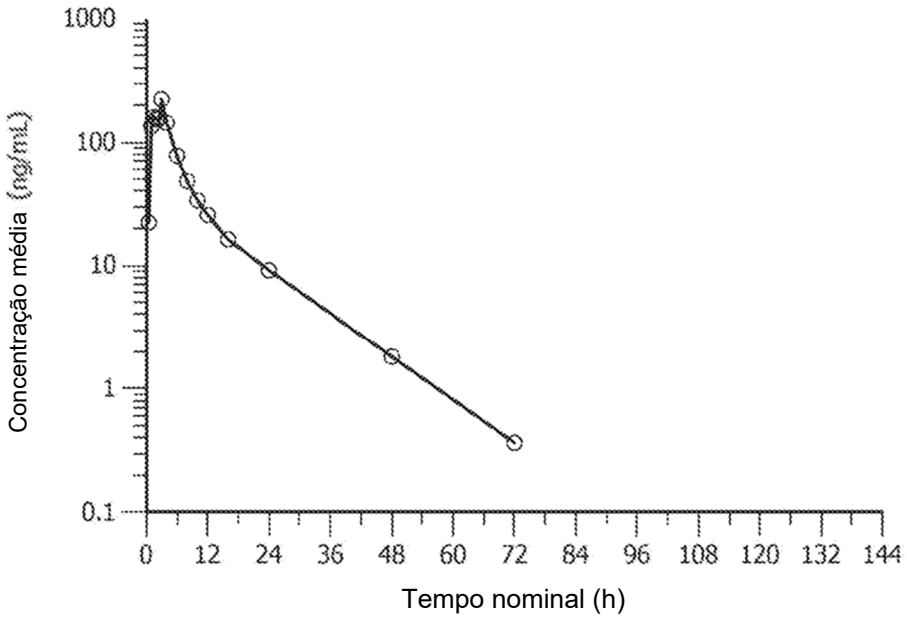

Concentração média (ng/mL)
1000
100
10
1
0.1
0 12 24 36 48 60 72 84 96 108 120 132 144
Tempo nominal (h)

FIG. 5B

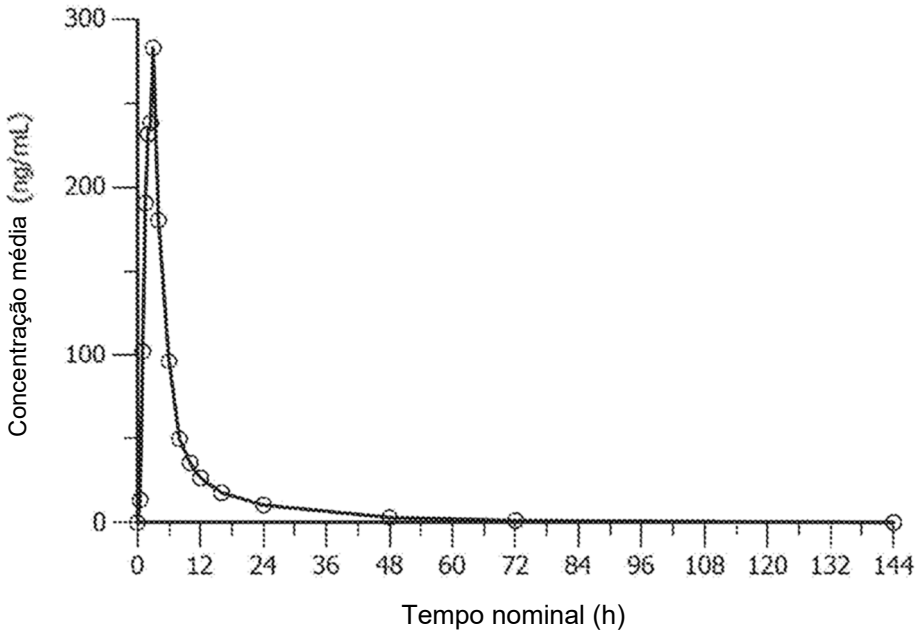

300
200
100
0
Concentração média (ng/mL)
0 12 24 36 48 60 72 84 96 108 120 132 144
Tempo nominal (h)

FIG. 6A

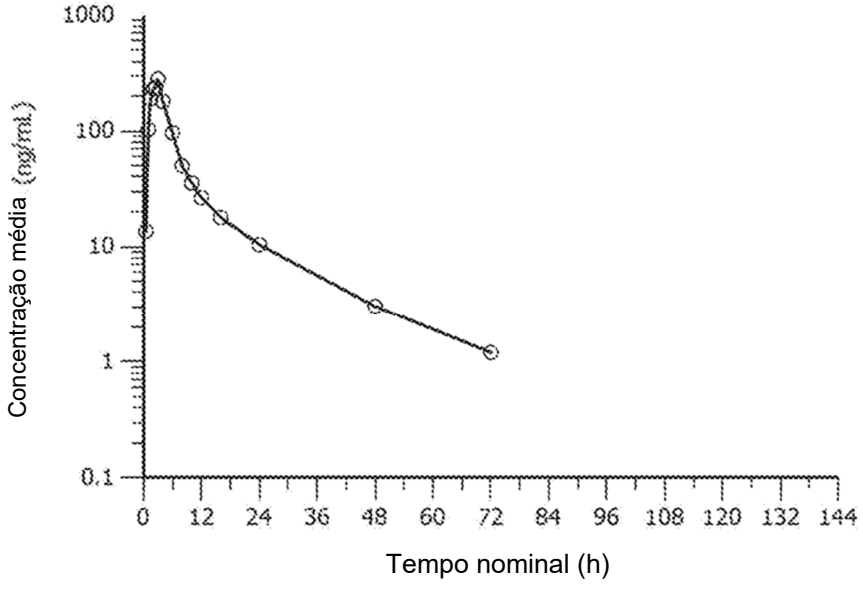

1000
100
10
1
0.1
Concentração média (ng/mL)
0 12 24 36 48 60 72 84 96 108 120 132 144
Tempo nominal (h)

FIG. 6B

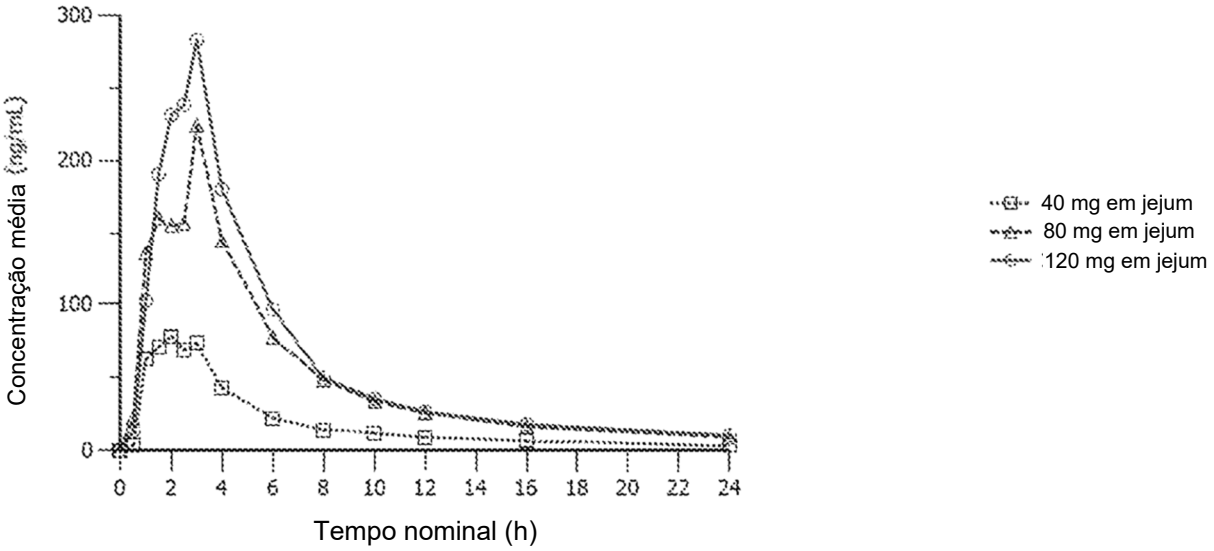

Concentração média (ng/mL)
300
200
100
0
0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24
Tempo nominal (h)
40 mg em jejum
80 mg em jejum
120 mg em jejum

FIG. 7A

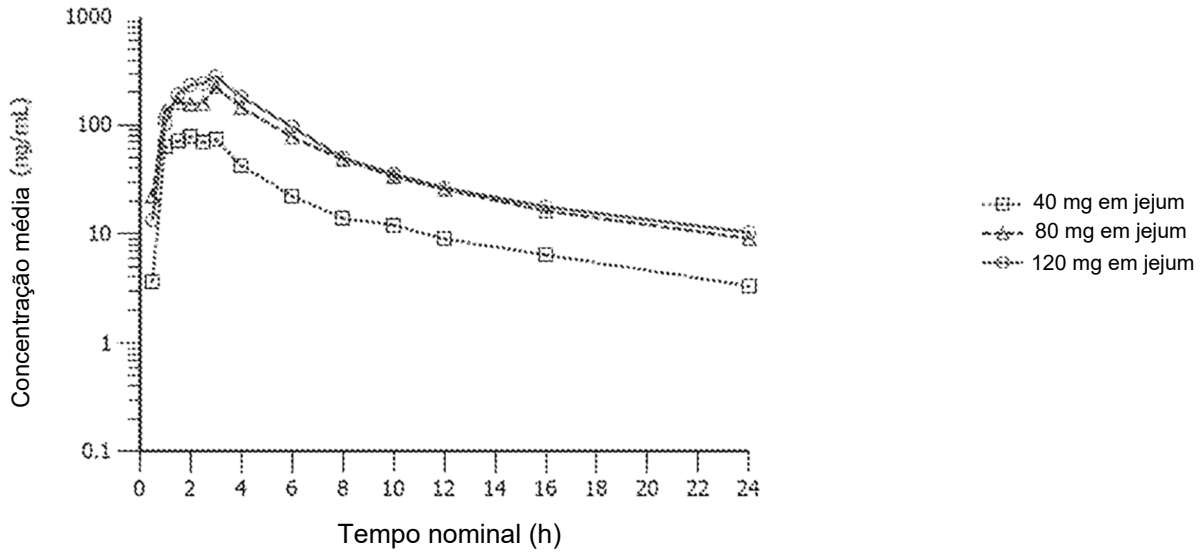

Concentração média (ng/mL)
1000
100
10
1
0.1
0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24
Tempo nominal (h)
40 mg em jejum
80 mg em jejum
120 mg em jejum

FIG. 7B

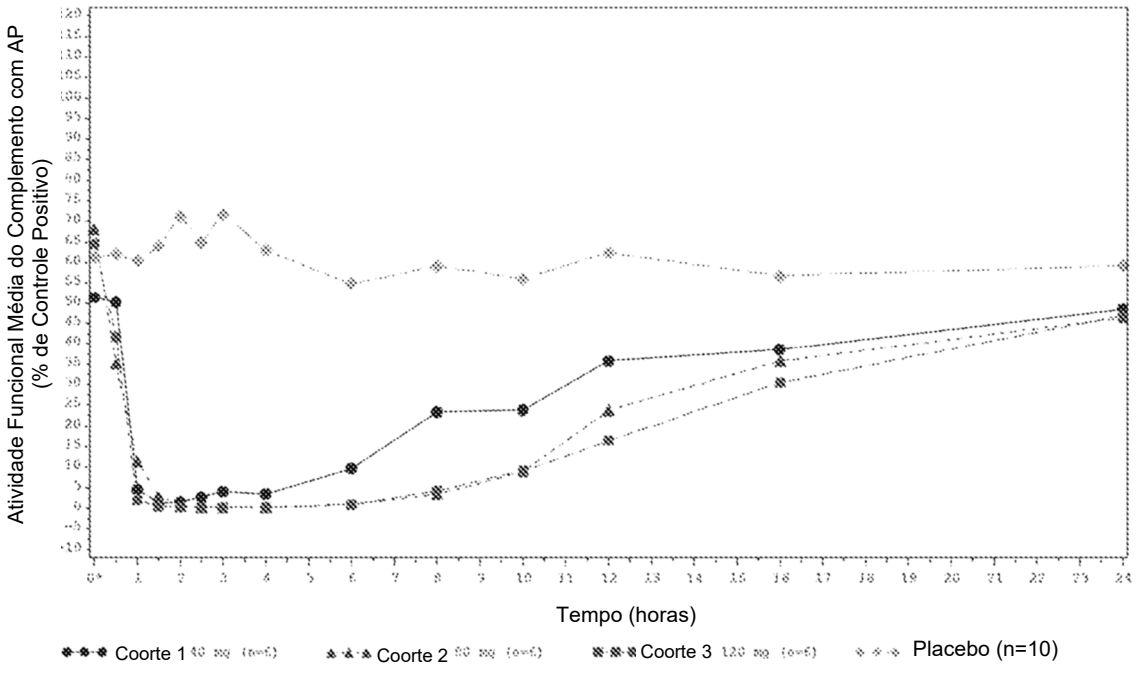

Atividade Funcional Média do Complemento com AP
(% de Controle Positivo)
Tempo (horas)
Coorte 1 40 mg (n=6)
Coorte 2 80 mg (n=6)
Coorte 3 120 mg (n=6)
Placebo (n=10)
* = Dia 1 Hora 0 = Vist. Linha de Base

FIG. 8A

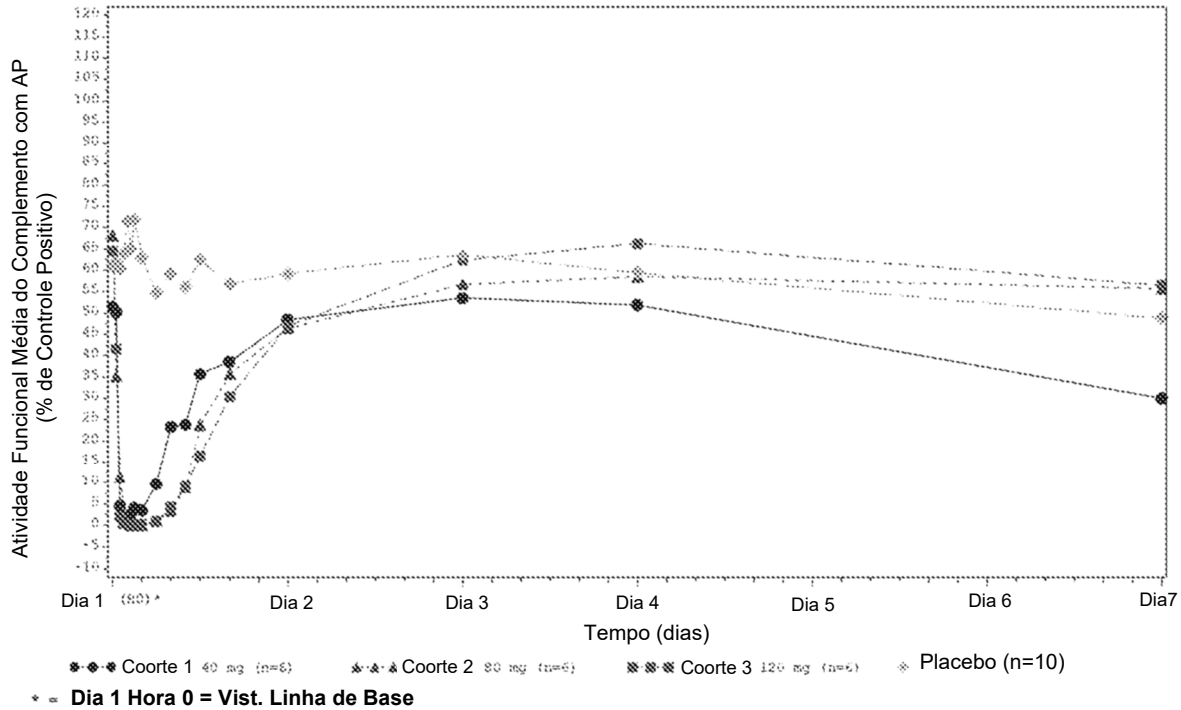
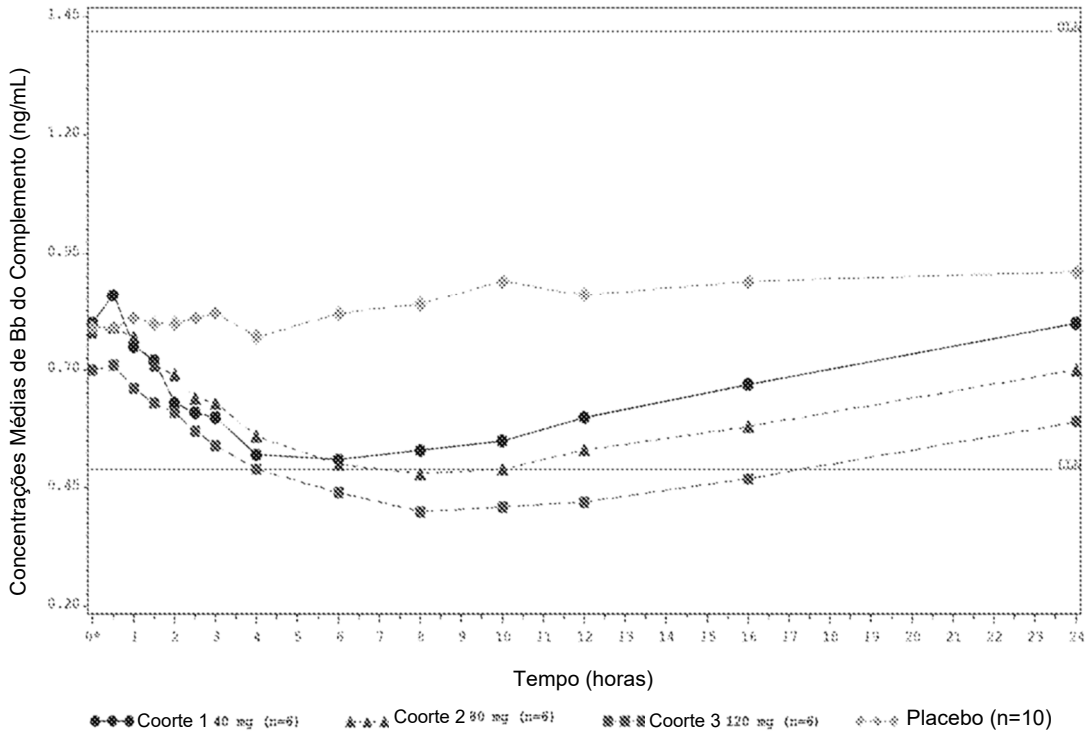

Atividade Funcional Média do Complemento com AP
(% de Controle Positivo)
Dia 1
Dia 2
Dia 3
Dia 4
Dia 5
Dia 6
Dia7
Tempo (dias)
Coorte 1 40 mg (n=6)
Coorte 2 80 mg (n=6)
Coorte 3 120 mg (n=6)
Placebo (n=10)
* = Dia 1 Hora 0 = Vist. Linha de Base

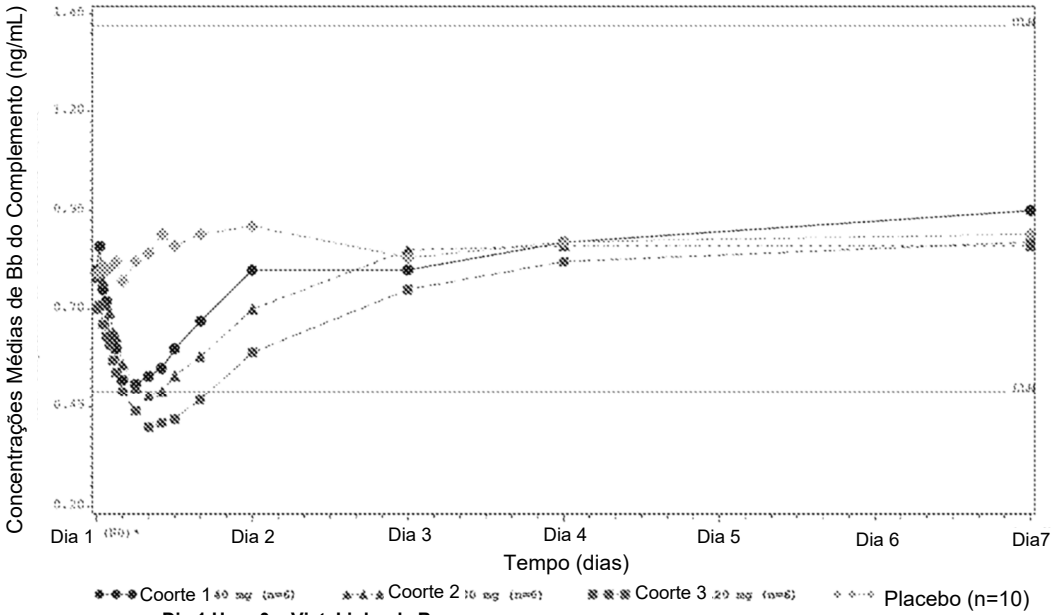
FIG. 8B



* = **Dia 1 Hora 0 = Vist. Linha de Base**

NOTA: O limite superior do (ULN) normal de 1,42 ug/mL e o limite inferior (LLN) de 0,49 ug/mL são fornecidos por Cenetron Laboratories.

FIG. 9A



* = **Dia 1 Hora 0 = Vist. Linha de Base**

NOTA: O limite superior do (ULN) normal de 1,42 ug/mL e o limite inferior (LLN) de 0,49 ug/mL são fornecidos por Cenetron Laboratories.

FIG. 9B

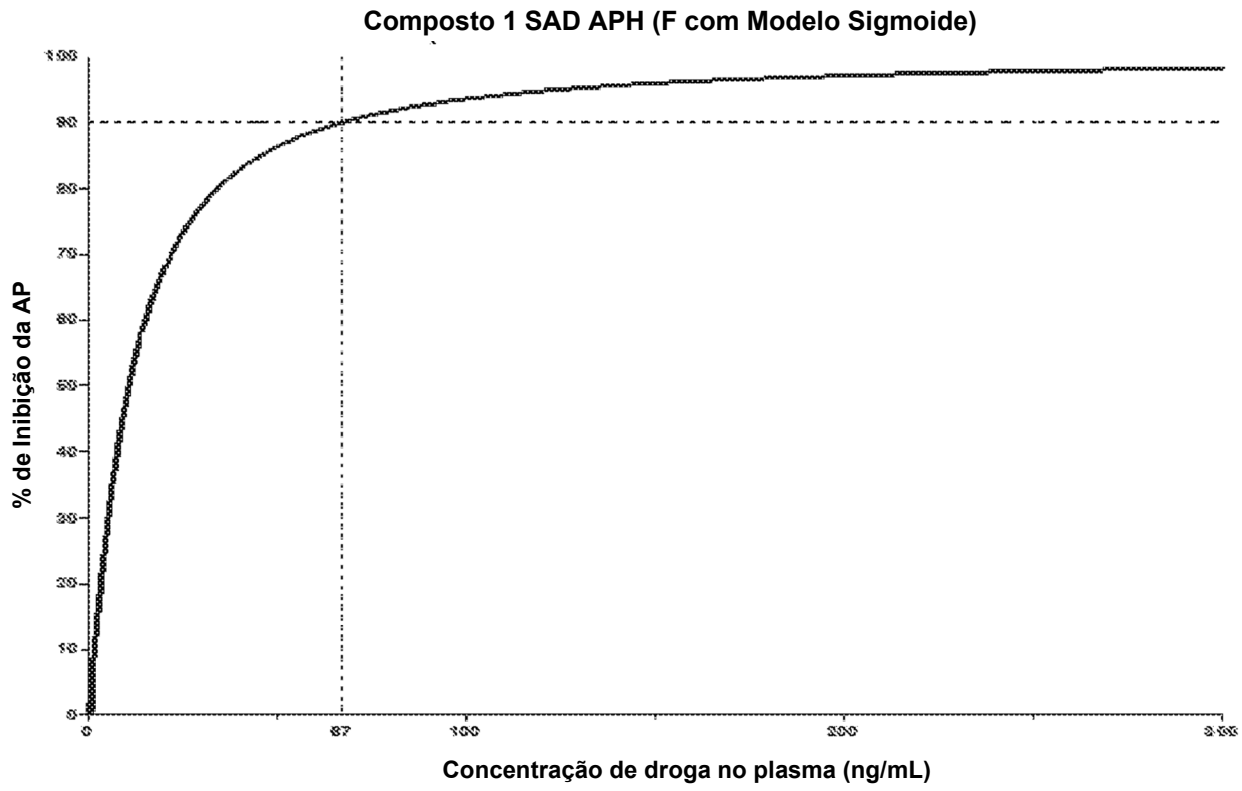

Composto 1 SAD APH (F com Modelo Sigmoide)
% de Inibição da AP
Concentração de droga no plasma (ng/mL)

FIG. 10

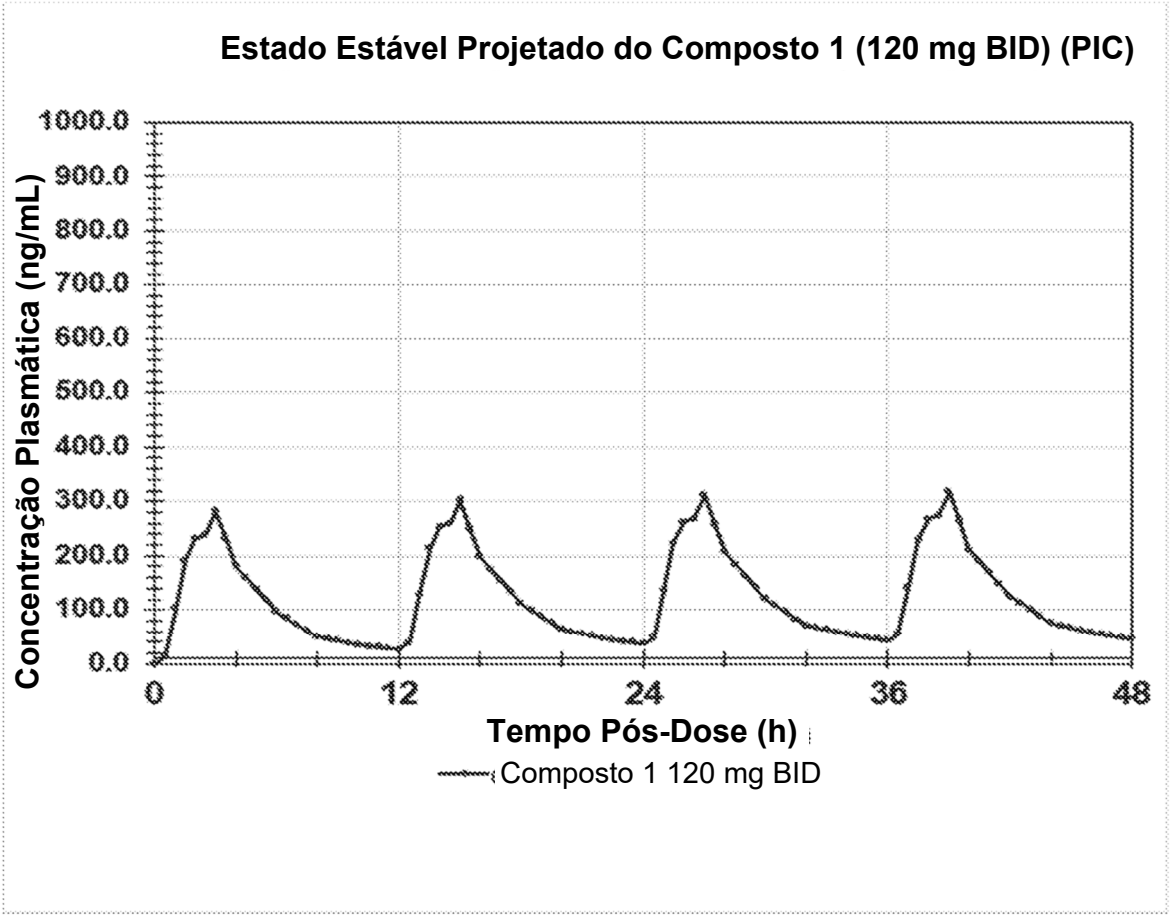

Estado Estável Projetado do Composto 1 (120 mg BID) (PIC)
Concentração Plasmática (ng/mL)
1000.0
900.0
800.0
700.0
600.0
500.0
400.0
300.0
200.0
100.0
0.0
0
12
24
36
48
Tempo Pós-Dose (h)
Composto 1 120 mg BID

FIG. 11

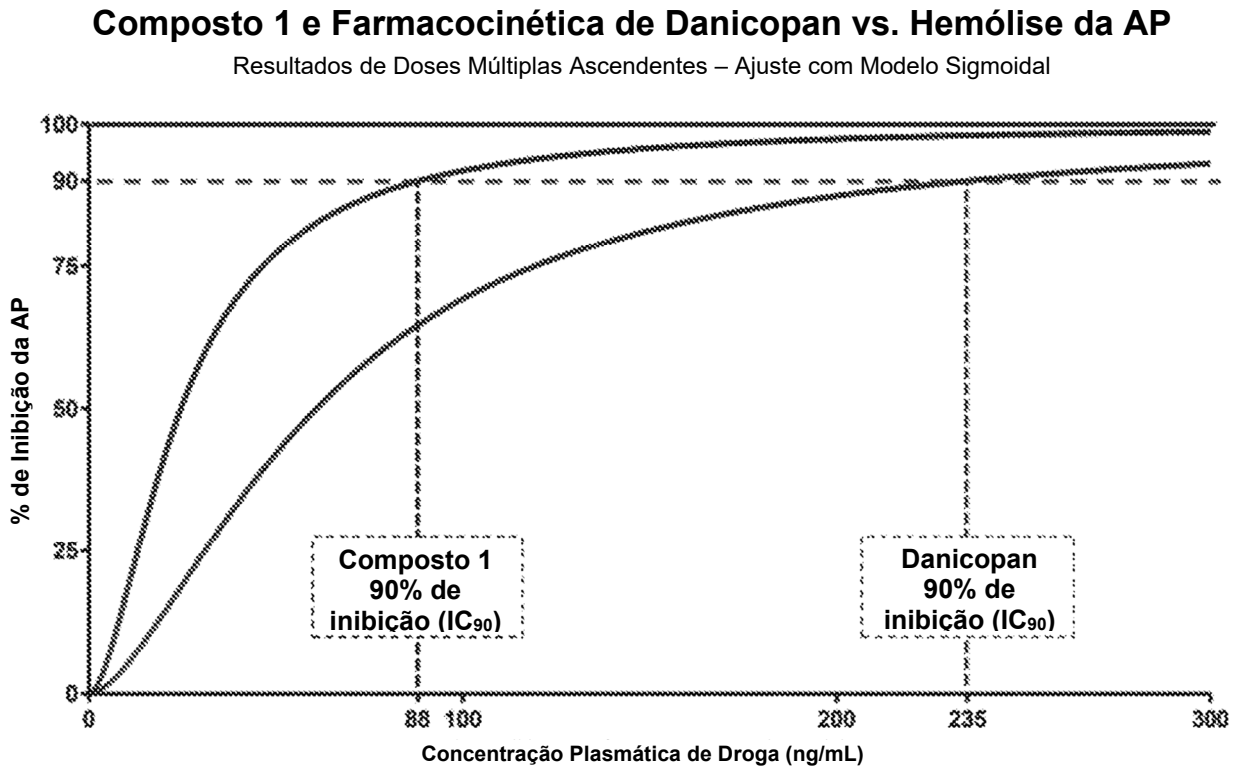

Composto 1 e Farmacocinética de Danicopan vs. Hemólise da AP
Resultados de Doses Múltiplas Ascendentes – Ajuste com Modelo Sigmoidal
% de Inibição da AP
100
90
75
50
25
0
Composto 1
90% de
inibição (IC90)
Danicopan
90% de
inibição (IC90)
0
88
100
200
235
300
Concentração Plasmática de Droga (ng/mL)

FIG. 12

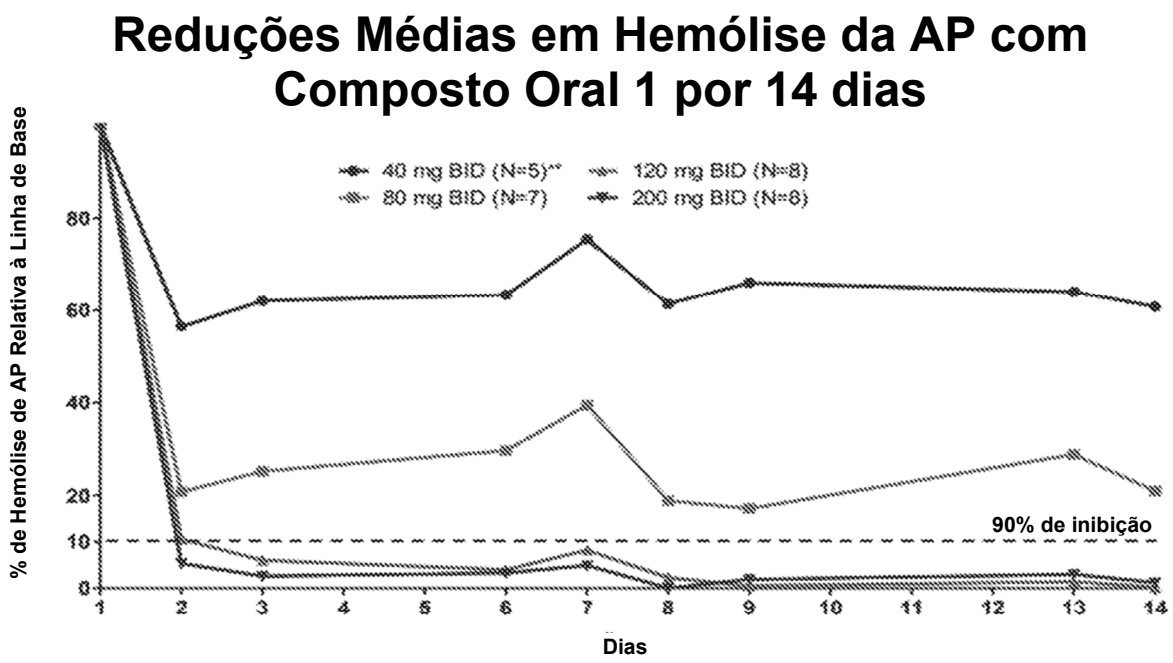

Reduções Médias em Hemólise da AP com Composto Oral 1 por 14 dias
40 mg BID (N=5)**
120 mg BID (N=8)
80 mg BID (N=7)
200 mg BID (N=8)
% de Hemólise de AP Relativa à Linha de Base
90% de inibição
Dias

FIG. 13

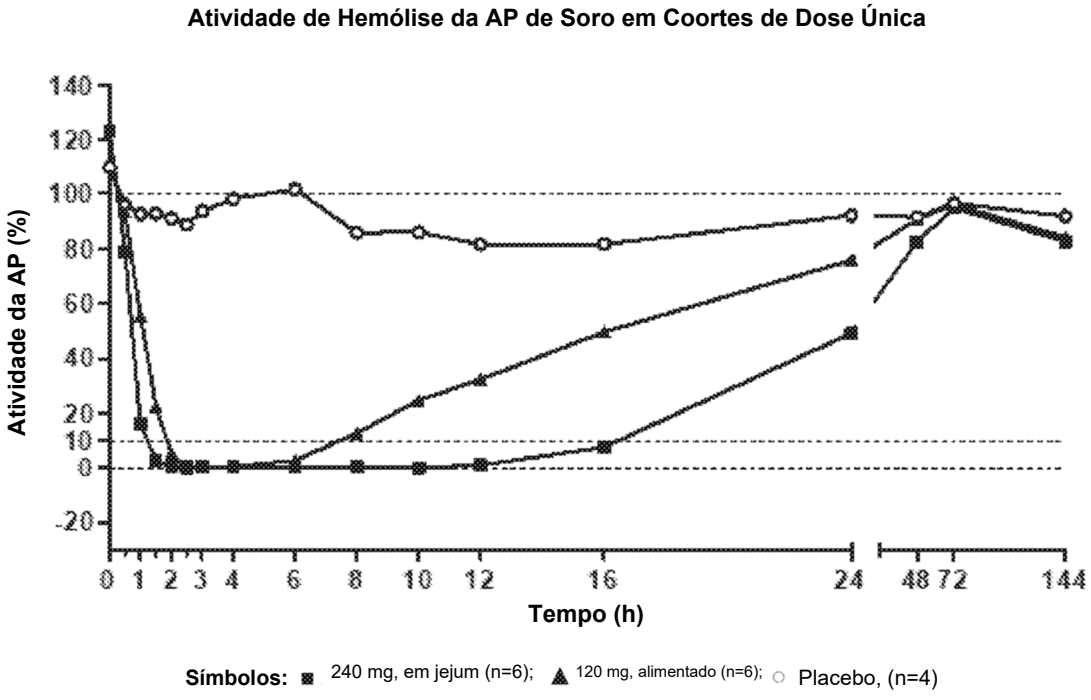

Atividade de Hemólise da AP de Soro em Coortes de Dose Única
Atividade da AP (%)
Tempo (h)
Símbolos: 240 mg, em jejum (n=6); 120 mg, alimentado (n=6); Placebo, (n=4)

FIG. 14

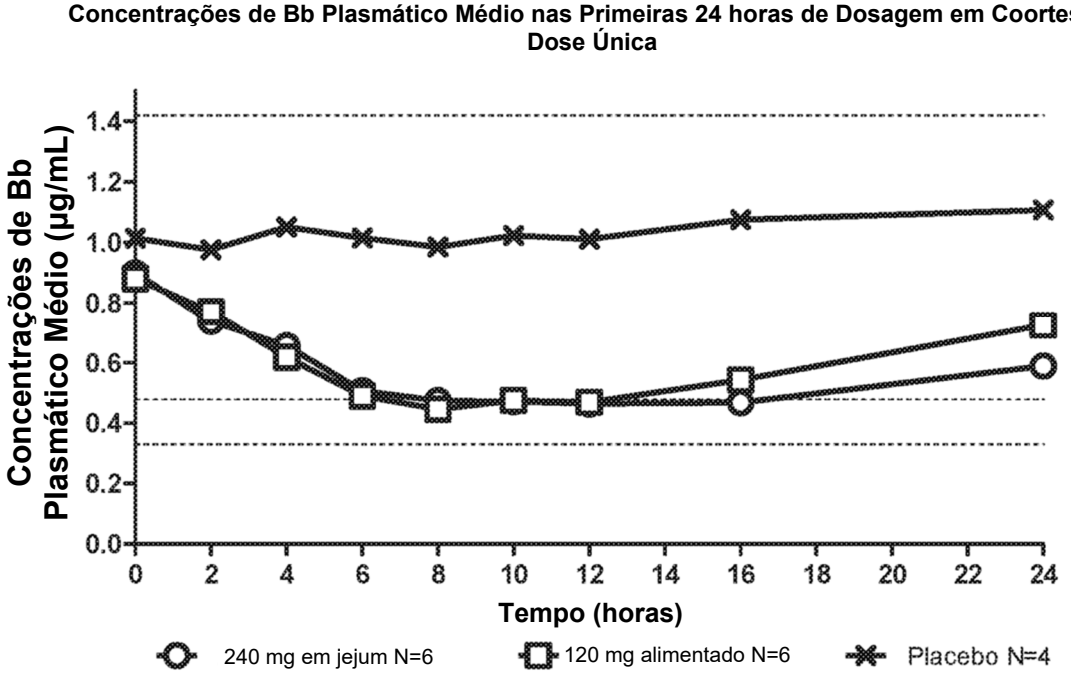

Concentrações de Bb Plasmático Médio nas Primeiras 24 horas de Dosagem em Coortes de Dose Única
Concentrações de Bb Plasmático Médio (µg/mL)
1.4
1.2
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
0
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20
22
24
Tempo (horas)
240 mg em jejum N=6
120 mg alimentado N=6
Placebo N=4

FIG. 15

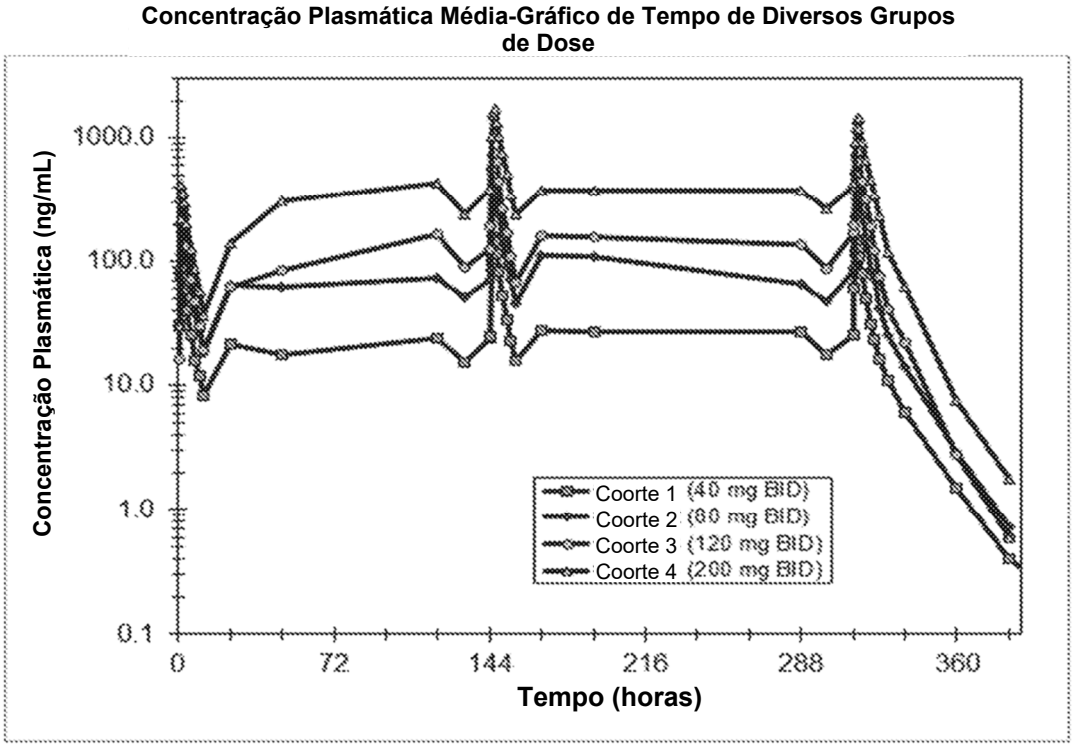
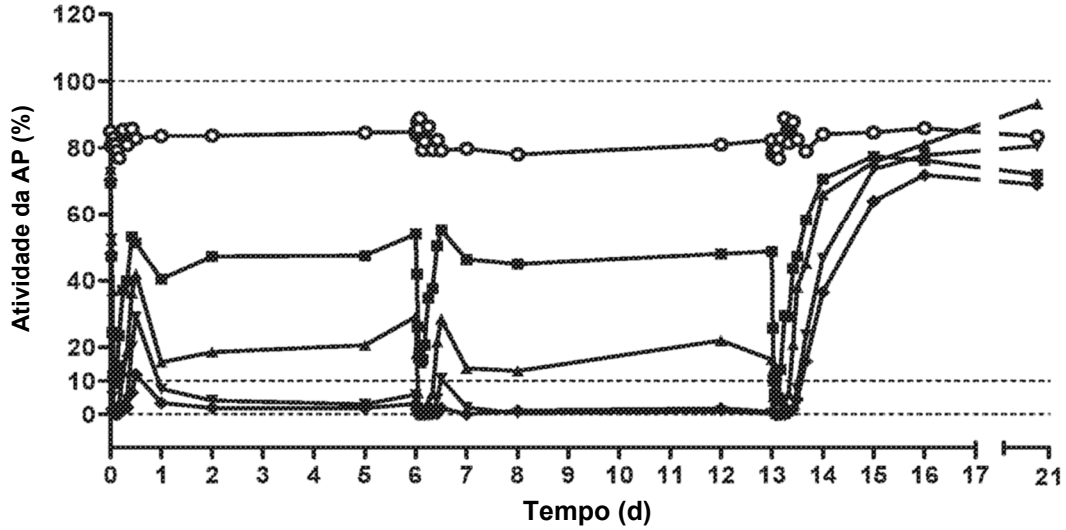

Concentração Plasmática Média-Gráfico de Tempo de Diversos Grupos de Dose
Concentração Plasmática (ng/mL)
1000.0
100.0
10.0
1.0
0.1
0
72
144
216
288
360
Tempo (horas)
Coorte 1 (40 mg BID)
Coorte 2 (80 mg BID)
Coorte 3 (120 mg BID)
Coorte 4 (200 mg BID)

FIG. 16

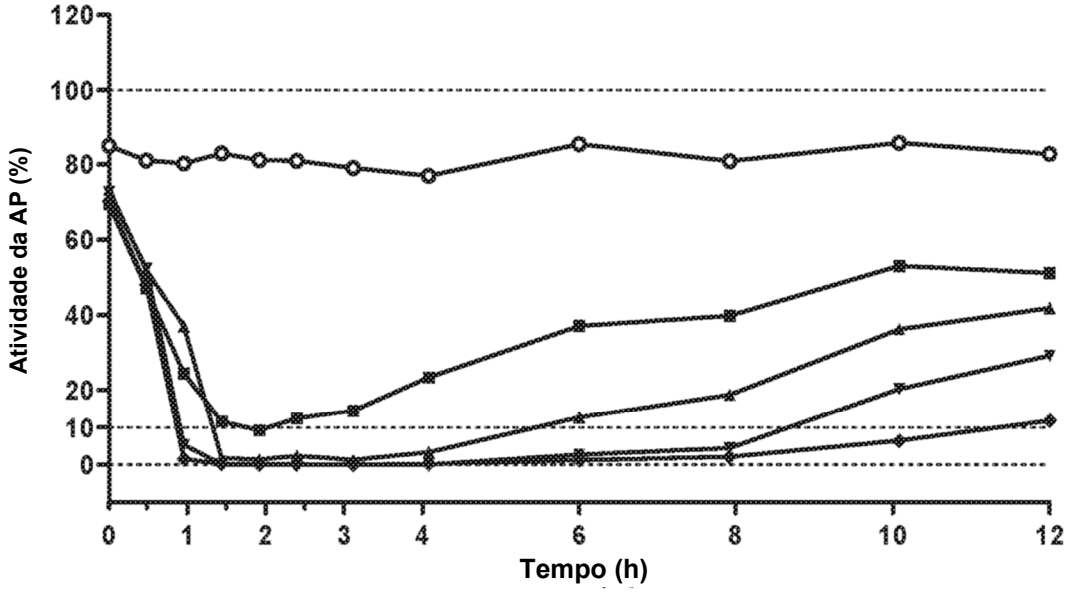
Atividade de Hemólise da AP de Soro em Coortes de Múltiplas Doses, Dias 1 até 21



Símbolos: ■40 mg BID (n= 8); ▲80 mg BID (n=7); ▼120 mg BID (n= 8); ♦ 200 mg BID (n=8); ○ placebo (n=14)

FIG. 17

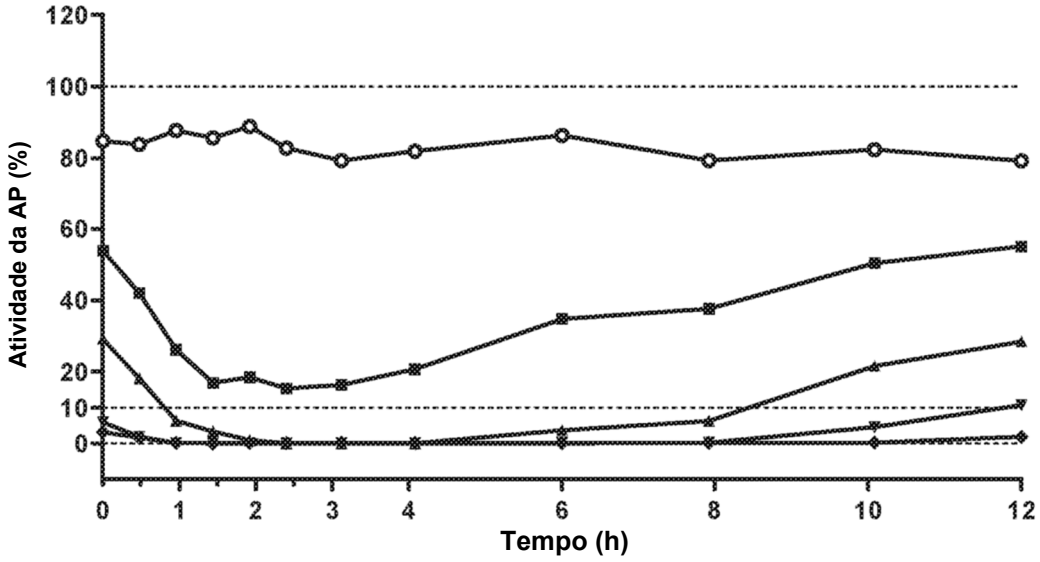
Atividade de Hemólise da AP de Soro em Coortes de Múltiplas Doses, Dia 1



Símbolos: ■40 mg BID (n= 8); ▲80 mg BID (n=7); ▼120 mg BID (n= 8); ♦ 200 mg BID (n=8); ○ placebo (n=14)

FIG. 18

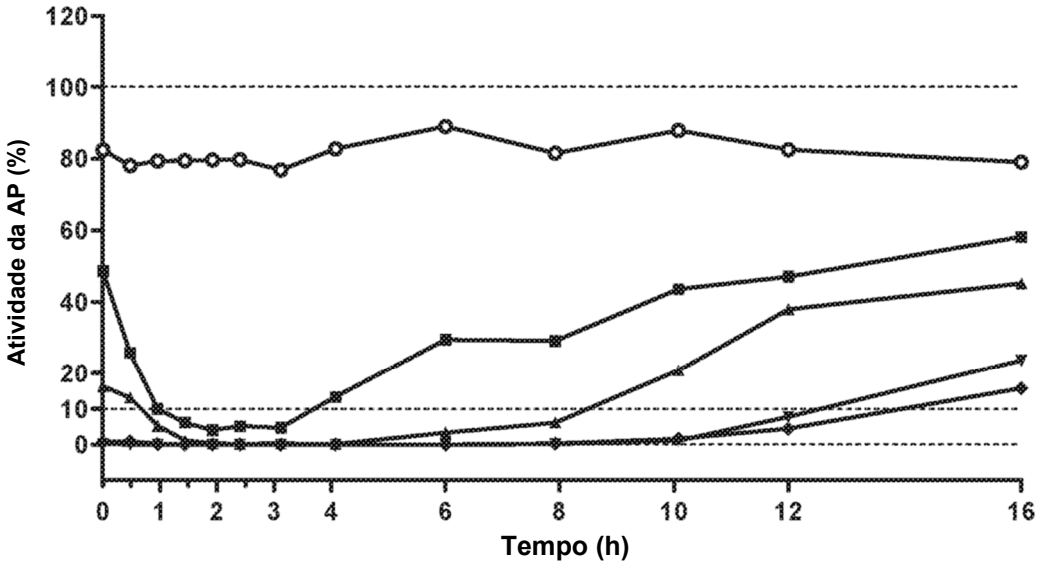
Atividade de Hemólise AP de Soro em Coortes de Múltiplas Doses, Dia 7



Símbolos: ■40 mg BID (n= 8); ▲80 mg BID (n=7); ▼120 mg BID (n= 8); ♦ 200 mg BID (n=8); ○ placebo (n=14)

FIG. 19

Atividade de Hemólise da AP de Soro em Coortes de Múltiplas Doses, Dia 14



Símbolos: ■40 mg BID (n= 8); ▲80 mg BID (n=7); ▼120 mg BID (n= 8); ♦ 200 mg BID (n=8); ○ placebo (n=14)

FIG. 20

Relação de PK-PD Entre as Concentrações Plasmáticas de Composto 1 (PK) e Inibição de Hemólise da AP Ex vivo (PD) Entre Sujeitos de Múltiplas Doses (modelo $E_{máx}$)

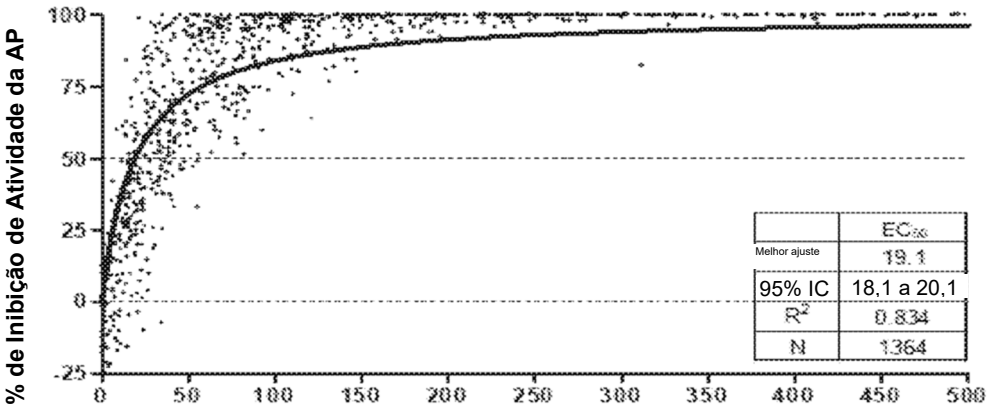


FIG. 21A

Relação de PK-PD Entre as Concentrações Plasmáticas de Composto 1 (PK) e Inibição de Hemólise da AP Ex vivo (PD) Entre Sujeitos de Múltiplas Doses (modelo Sigmoide)

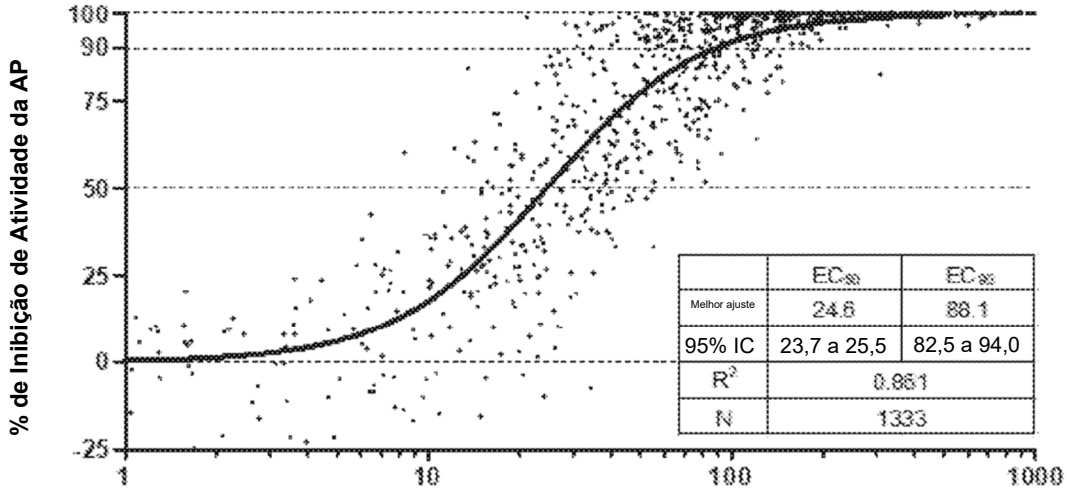


FIG. 21B

RESUMO

"DOSAGEM DIRECIONADA PARA O TRATAMENTO DE DISTÚRBIOS MEDIADOS DO COMPLEMENTO"

As dosagens e métodos descritos neste documento fornecem características farmacocinéticas (PK) e farmacodinâmicas (PD) desejáveis que inibem a atividade do complemento da via alternativa, por exemplo, pelo menos 85% ou mais inibição da atividade da AP in vivo em dosagens de cerca de 120 mg a 200 mg BID que fornece uma $C_{mínima}$ no nível do plasma de pelo menos cerca de 65 ng/ml, que fornece inibição da AP suficiente para reduzir o risco de ruptura do complemento. Além disso, a forma de dosagem descrita neste documento fornece uma $C_{máx}$ significativamente baixa, proporcionando margem de segurança adicional e melhor flexibilidade de dosagem.