

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202092045** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки  
2020.11.09

(51) Int. Cl. *A61K 38/57* (2006.01)  
*A61P 9/10* (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
2019.02.28

---

(54) **ЛЕЧЕНИЕ И ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ ПРЕЭКЛАМПСИИ**

---

(31) 18159064.7

(32) 2018.02.28

(33) EP

(86) PCT/EP2019/055001

(87) WO 2019/166556 2019.09.06

(71) Заявитель:

**ФАРМИНГ ИНТЕЛЛЕКЧУАЛ  
ПРОПЕРТИ Б.В. (NL)**

(72) Изобретатель:

**Де Врис Сеймен, Жианнетти Бруно  
(NL)**

(74) Представитель:

**Медведев В.Н. (RU)**

---

(57) Настоящее изобретение относится к области медицины, в частности к предупреждению и лечению преэклампсии.

**A1**

**202092045**

**202092045**

**A1**

## **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

2420- 564707EA/042

### **ЛЕЧЕНИЕ И ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ ПРЕЭКЛАМПСИИ**

#### **Область изобретения**

Настоящее изобретение относится к области медицины, в частности, к предупреждению и лечению преэклампсии.

#### **Уровень техники, к которому относится изобретение**

Преэклампсия (PE) представляет собой плацентарное заболевание [1], характеризующееся недостаточностью маточно-плацентарного кровотока [2] и влияющее на 10-12% всех беременностей, и она является основным фактором перинатальной смертности. Преэклампсия является тяжелым осложнением беременности у человека, характеризующимся развитием гипертензии и протеинурии, и она влияет на материнскую и фетальную заболеваемость и смертность по всему миру [3]. Описано, что в развитых странах преэклампсия осложняет 1-4% всех беременностей [3], в то время как в развивающихся странах распространенность может достигать 17% [4]. В развивающихся странах гипертензивные нарушения при беременности вносят значительный вклад в материнские и фетальные смерти [5]. Существуют данные, что один или несколько факторов плацентарного происхождения высвобождается в материнский кровоток, которые либо прямо, либо непрямо вызывают дисфункцию материнского эндотелия и вызывают материнские проблемы с активацией свертывающей системы, повышенной проницаемостью сосудов и ишемией в материнских органах на фоне сужения сосудов [6]. Утверждается, что введение антагониста IPG P-типа может быть эффективным для лечения преэклампсии (WO9810791). Однако на сегодняшний день отсутствует лечение, которое является достаточно эффективным для предупреждения или лечения преэклампсии, за исключением родов.

#### **Сущность изобретения**

Изобретение относится к соединению для применения для предупреждения преэклампсии у индивидуума, имеющего риск преэклампсии, или для применения для лечения индивидуума, страдающего от преэклампсии, где указанное соединение представляет собой ингибитор комплемента.

Кроме того, изобретение относится к способу предупреждения преэклампсии у индивидуума, имеющего риск преэклампсии, или к способу лечения индивидуума, страдающего от преэклампсии, включающему введение индивидууму ингибитора комплемента.

Кроме того, изобретение относится к применению ингибитора комплемента для предупреждения преэклампсии у индивидуума, имеющего риск преэклампсии, или для лечения индивидуума, страдающего от преэклампсии, включающему введение индивидууму ингибитора комплемента.

#### **Подробное описание изобретения**

Авторы изобретения сделали неожиданное открытие, состоящее в том, что

ингибирование системы комплемента может быть эффективным для предупреждения и лечения преэклампсии.

Таким образом, в первом аспекте изобретение относится к соединению для применения для предупреждения преэклампсии у индивидуума, имеющего риск преэклампсии, или для применения для лечения индивидуума, страдающего от преэклампсии, где указанное соединение представляет собой ингибитор комплемента. В настоящем описании соединение для применения называют соединением по изобретению. Во всех вариантах осуществления изобретения под ингибитором комплемента подразумевают любое соединение, которое способно ингибировать каскад комплемента по меньшей мере в некоторой степени, например, одну стадию в каскаде. Под преэклампсией в настоящем описании подразумевают то, что определено в разделе "Уровень техники" настоящего описания выше. Соединение по изобретению может представлять собой любое соединение, оно может представлять собой низкомолекулярное соединение, белок, пептид, антитело, фермент, ингибитор фермента, такой как ингибитор протеазы, или хелатор. Под предупреждением преэклампсии в настоящем описании подразумевают отсрочивание возникновения преэклампсии и/или значительное смягчение преэклампсии, когда преэклампсия возникает у индивидуума, имеющего риск преэклампсии. Под лечением преэклампсии в настоящем описании подразумевают значительное смягчение преэклампсии у индивидуума, страдающего от преэклампсии.

В вариантах осуществления изобретения соединение для применения по изобретению, ингибитор комплемента, может представлять собой: антитело, средство, ингибирующее активность фактора XII, средство, ингибирующее активность Калликреина, антагонист или блокатор рецептора брадикинина и/или средство, ингибирующее активность эстеразы C1. В вариантах осуществления изобретения ингибитор комплемента может представлять собой ингибитор эстеразы C1. Ингибитор эстеразы C1 может представлять собой любой ингибитор эстеразы C1, известный специалисту в данной области. В одном варианте осуществления ингибитор эстеразы C1 представляет собой антитело, направленное против ингибитора C1 (человека). В вариантах осуществления изобретения ингибитор эстеразы C1 может представлять собой происходящий из плазмы ингибитор эстеразы C1. В вариантах осуществления изобретения ингибитор эстеразы C1 может представлять собой рекомбинантный ингибитор эстеразы C1, предпочтительно ингибитор эстеразы C1, имеющий аминокислотную последовательность, которая по существу идентична аминокислотной последовательности происходящего из плазмы человека ингибитора эстеразы C1. Рекомбинантный ингибитор эстеразы C1 может представлять собой любой рекомбинантный ингибитор эстеразы C1, известный специалисту в данной области. Он может быть рекомбинантно продуцирован в микробных клетках, таких как клетки культуры ткани. Клетка культуры ткани может представлять собой клетку культуры ткани млекопитающего, такую как клетка яичника китайского хомячка (CHO), или клетку культуры ткани человека (см., например, WO2016/081889, которая включена в настоящее

описание в качестве ссылки). Рекомбинантный ингибитор эстеразы C1 может быть продуцирован в трансгенных животных, таких как трансгенное не являющееся человеком млекопитающее, предпочтительно мышь, коза, животное подсемейства бычьих, овца, свинья или животное отряда Lagomorpha, такое как Leporidae, в том числе кролик. В одном варианте осуществления рекомбинантный ингибитор эстеразы C1 представляет собой ингибитор, продуцируемый способами, описанными в WO01/57079, которая включена в настоящее описание в качестве ссылки.

В вариантах осуществления изобретения ингибитор эстеразы C1 может представлять собой модифицированный ингибитор эстеразы C1 по сравнению происходящим из плазмы человека ингибитором эстеразы C1. Он может быть модифицирован для модулирования время полужизни ингибитора эстеразы C1 в плазме. Конкретный модифицированный ингибитор эстеразы C1 является конъюгированным для повышения времени полужизни в плазме. Иллюстративный конъюгированный ингибитор эстеразы C1 для повышения времени полужизни представляет собой конъюгированный ингибитор эстеразы C1 согласно WO2017/176798, которая включена в настоящее описание в качестве ссылки, такой как конъюгированный с полисиаловой кислотой (PSA) ингибитор эстеразы C1, более предпочтительно конъюгированный с полиэтиленгликолем (ПЭГ) ингибитор эстеразы C1. Модификация ингибитора эстеразы C1 может представлять собой модифицированную углеводную структуру по сравнению происходящим из плазмы человека ингибитором эстеразы C1. Конкретный модифицированный ингибитор эстеразы C1 имеет сниженный уровень терминальных остатков сиаловой кислоты по сравнению с происходящим из плазмы ингибитором эстеразы C1, где указанный сниженный уровень терминальных остатков сиаловой кислоты может приводить к снижению времени полужизни в плазме до менее чем 6 часов. Конкретным ингибитором эстеразы C1, имеющим сниженный уровень терминальных остатков сиаловой кислоты, по сравнению с происходящим из плазмы ингибитором эстеразы C1, является ингибитор эстеразы C1 согласно WO01/57079, WO2004/100982 и WO2007/073186, которые включены в настоящее описание в качестве ссылки.

Соединение по изобретению можно вводить как есть и его можно вводить в составе фармацевтической композиции. Фармацевтическая композиция может содержать фармацевтически приемлемый эксципиент и/или может содержать дополнительное фармацевтическое соединение. Соединение по изобретению можно вводить любыми способами, известными специалисту в данной области, включая, но не ограничиваясь ими, внутривенное, чрескожное и подкожное введение. Внутривенное введение подробно описано в WO01/57079, WO2004/100982 и WO2007/073186. Подкожное введение предпочтительно проводят согласно WO2014/145519, US9616111B2 и EP2968434B1, которые включены в настоящее описание в качестве ссылок.

В вариантах осуществления изобретения соединение по изобретению можно вводить индивидууму по меньшей мере один раз в месяц или по меньшей мере один раз в неделю. Соединение по изобретению можно вводить по меньшей мере один раз, два раза,

три раза или четыре раза в месяц, по меньшей мере один, два, три, четыре, пять, шесть или семь раз в неделю, или его можно вводить раз в двое суток, каждые сутки или два раза в сутки.

Когда соединение по изобретению представляет собой ингибитор эстеразы С1, соединение можно вводить в дозе в диапазоне от 25 единиц/кг массы тела до 100 единиц/кг массы тела на введение, предпочтительно в диапазоне от 50 единиц/кг массы тела до 100 единиц/кг массы тела на введение. Доза на введение может составлять 25 единиц/кг массы тела, 50 единиц/кг массы тела, 100 единиц/кг массы тела. Общая доза на введение может составлять 1000 единиц, 1400 единиц, 1500 единиц, 2000 единиц, 2100 единиц, 2800 единиц, 3000 единиц, 3500 единиц, 4000 единиц, 4200 единиц, 4500 единиц, 4900 единиц, 5000 единиц, 5600 единиц, 6000 единиц, 6300 единиц, 7000 единиц, 7500 единиц, 8000 единиц, 8400 единиц или 9000 единиц ингибитора С1.

В вариантах осуществления изобретения индивидуум может представлять собой беременное млекопитающее, предпочтительно беременную женщину.

В вариантах осуществления изобретения индивидуум, страдающий от преэклампсии, может страдать от преэклампсии раннего начала (гестационный срок <34 недель) или от преэклампсии позднего начала (гестационный срок >34 недель).

Диагностику преэклампсии или риска преэклампсии можно проводить с использованием любого средства и анализа, известного специалисту в данной области. Например, диагностику можно проводить посредством оценки того, происходит ли возникновение гипертензии или протеинурии. Диагностику можно проводить путем измерения инозитолфосфолипидов Р-типа (IPG Р-типа) в жидкости организма, такой как кровь или моча.

Таким образом, изобретение относится к соединению для применения согласно изобретению, где у индивидуума диагностирована преэклампсия или наличие риска преэклампсии посредством определения уровня инозитолфосфолипидов Р-типа (IPG Р-типа) в жидкости организма, такой как кровь или моча. В одном варианте осуществления изобретение относится к соединению для применения в соответствии с изобретением, где у индивидуума диагностировано наличие риска преэклампсии посредством определения уровня инозитолфосфолипидов Р-типа (IPG Р-типа) в жидкости организма, такой как кровь или моча. Предпочтительно, инозитолфосфолипиды Р-типа (IPG Р-типа) представляют собой происходящие из плаценты инозитолфосфолипиды Р-типа (IPG Р-типа). В вариантах осуществления изобретения определение можно проводить любыми способами, известными специалисту в данной области, например, с использованием способа, описанного в WO9810791, которая включена в настоящее описание в качестве ссылки. Предпочтительно, определение проводят в соответствии с экспериментами А-1, А-2, А-5 и А-6 WO9810791. Для справочной информации упоминаемые здесь части WO9810791 также указаны в настоящем описании ниже.

Активность IPG Р- и А-типа в моче и экстрактах плаценты исследовали с использованием определенных методик биоанализа. IPG Р-типа определяли с

использованием активации фосфатазы PDH [7]. Комплекс PDH и фосфатазу PDH (металл-зависимая форма) получали из говяжьего сердца, как описано Lilley et al. [7], и анализ активации фосфатазы проводили посредством спектрофотометрического варианта двухстадийной системы, описанной этими авторами. Этот анализ считается специфическим для IPG P-типа (см. Lamer et al. [8]). IPG A-типа определяли посредством стимуляции липогенеза, определяемого путем включения  $[U^{14}C]$  глюкозы в липиды адипоцитов, выделенных из эпидидимальных жировых подушек способом Rodbell [9]. В этом биоанализе была обнаружена высокая степень специфичности в отношении IPG A-типа.

Была установлена прямая взаимосвязь между добавленным IPG и стимуляцией активности фосфатазы PDH (IPG P-типа) и липогенезом в интактных адипоцитах (IPG A-типа); эта взаимосвязь сохранялась по меньшей мере вплоть до стимуляции -1-250%. Эти наблюдения обеспечили основу для единицы, определяемой и используемой для сравнения выхода IPG из различных тканей и образцов мочи. Линейность между добавленным IPG и процентным изменением ответа наблюдалась другими исследователями (см. Lilley et al. [7] и Newman et al. [10]), хотя Asplin et al. [11] не продемонстрировали линейности в их исследовании IPG в моче человека от нормальных индивидуумов и индивидуумов с диабетом, эффект которого был особенно выраженным в случае IPG A-типа (фракция с pH 1,3).

Экстракцию IPG P-типа и IPG A-типа из мочи проводили, как описано Asplin et al. [11]. Конечные фракции лиофилизировали и хранили при  $-20^{\circ}C$ . Для применения фракции IPG ресуспендировали в воде непосредственно перед анализом, так что 10 мкл перерастворенного IPG соответствовало 10 мл мочи.

Ввиду возможности, что высокие и различные количества IPG могут экскретироваться в различных группах беременных индивидуумов и индивидуумов с преэклампсией, и чтобы убедиться, что емкость смолы была в значительном избытке относительно применяемой нагрузки, проводили предварительные тесты для определения оптимального соотношения смолы и начального объема мочи. Линейность выделения достигали для вплоть до 100 мл мочи на 18 г смолы. В настоящем исследовании поддерживали соотношение 30 мл мочи к 18 г смолы для обеспечения варьирования содержания IPG.

Выражение результатов: единицу IPG определяют как количество, вызывающее 50% активацию при базовом уровне тест-системы.

Выход IPG в моче приводится на трех различных основах:

- (i) Процентная стимуляция тест-системы посредством 10 мкл конечного экстракта мочи (Col 1), позволяющая прямое сравнение с данными Asplin et al. [11]
- (ii) Единицы IPG на 1 ммоль креатинина.
- (iii) Единицы IPG, обнаруживаемые в моче, собранной за 24 часа; т.е.: общий суточный результат на данной стадии беременности.

Во втором аспекте изобретение относится к способу предупреждения

преэклампсии у индивидуума, имеющего риск преэклампсии, и к способу лечения индивидуума, страдающего от преэклампсии, включающему введение индивидууму ингибитора комплемента. Признаки этого аспекта изобретения могут быть такими же, как и признаки первого аспекта изобретения.

В этом аспекте изобретения у индивидуума можно диагностировать преэклампсию или наличие риска преэклампсии посредством измерения происходящих из плаценты инозитолфосфолипидов Р-типа (IPG Р-типа) в жидкости организма, такой как кровь или моча. В вариантах осуществления изобретения измерение можно проводить с использованием способа, как описано в WO9810791, которая включена в настоящее описание в качестве ссылки. Предпочтительно, измерение проводят согласно экспериментам А-1, А-2, А-5 и А-6 WO9810791.

В третьем аспекте изобретение относится к применению ингибитора комплемента для предупреждения преэклампсии у индивидуума, имеющего риск преэклампсии, и для лечения индивидуума, страдающего от преэклампсии, включающему введение индивидууму ингибитора комплемента. Признаки этого аспекта изобретения могут быть такими же, как и признаки первого и второго аспектов. В этом аспекте изобретения у индивидуума можно диагностировать преэклампсию или наличие риска преэклампсии посредством измерения происходящих из плаценты инозитолфосфолипидов Р-типа (IPG Р-типа) в жидкости организма, такой как кровь или моча. В вариантах осуществления изобретения измерение можно проводить с использованием способа, как описано в WO9810791, которая включена в настоящее описание в качестве ссылки. Предпочтительно, измерение проводят согласно экспериментам А-1, А-2, А-5 и А-6 WO9810791.

В четвертом аспекте изобретение относится к ингибитору комплемента для изготовления лекарственного средства для предупреждения преэклампсии у индивидуума, имеющего риск преэклампсии, и для лечения индивидуума, страдающего от преэклампсии, включающему введение индивидууму ингибитора комплемента. Признаки этого аспекта изобретения могут быть такими же, как и признаки первого, второго и третьего аспекта изобретения. В этом аспекте изобретения у индивидуума можно диагностировать преэклампсию или наличие риска преэклампсии посредством измерения происходящих из плаценты инозитолфосфолипидов Р-типа (IPG Р-типа) в жидкости организма, такой как кровь или моча. В вариантах осуществления изобретения измерение можно проводить с использованием способа, как описано в WO9810791, которая включена в настоящее описание в качестве ссылки. Предпочтительно, измерение проводят согласно экспериментам А-1, А-2, А-5 и А-6 WO9810791.

Если нет иных указаний, каждый вариант осуществления, как описано в настоящем описании, можно комбинировать с другим вариантом осуществления, как описано в настоящем описании.

#### **Определения**

В этом документе и в его формуле изобретения глагол "содержать" и его

спряжения используют в его неограничивающем значении для обозначения того, что объекты, следующие после слова, включены, а объекты, конкретно не упомянутые, не исключены. Кроме того, глагол "состоять" может быть заменен на "по существу состоять из", что означает, что продукт, или композиция, или молекула нуклеиновой кислоты, или пептид, или полипептид конструкции нуклеиновой кислоты, или вектора, или клетки, как определено в настоящем описании, может содержать дополнительный компонент(ы) помимо конкретно указанных компонентов; причем указанный компонент(ы) не изменяет уникальную характеристику изобретения. Кроме того, указание на элемент посредством неопределенного артикля не исключает возможности, что присутствует более одного элемента, если контекст явно не требует, чтобы был один и только один из элементов. Таким образом, неопределенный артикль обычно означает "по меньшей мере один".

В рамках настоящего описания одна единица (Е) ингибитора эстеразы С1 представляет собой количество ингибитора эстеразы С1, присутствующее в 1 миллилитре плазмы человека. Одна такая единица соответствует приблизительно 275 микрограмма происходящего из плазмы ингибитора эстеразы С1.

Все патентные и литературные источники, цитированные в настоящем описании, включены в настоящее описание в качестве ссылки в полном объеме.

#### **Варианты осуществления изобретения**

1. Соединение для применения для предупреждения преэклампсии у индивидуума, имеющего риск преэклампсии, или для применения для лечения индивидуума, страдающего от преэклампсии, где указанное соединение представляет собой ингибитор комплемента.

2. Соединение для применения согласно варианту осуществления 1, где ингибитор комплемента представляет собой: антитело, средство, ингибирующее активность фактора XII, средство, ингибирующее активность калликрейна, средство, ингибирующее активность брадикинина, и/или средство, ингибирующее активность эстеразы С1.

3. Соединение для применения согласно варианту осуществления 1 или 2, где ингибитор комплемента представляет собой ингибитор эстеразы С1.

4. Соединение для применения согласно варианту осуществления 4, где ингибитор эстеразы С1 представляет собой антитело.

5. Соединение для применения согласно варианту осуществления 4, где ингибитор эстеразы С1 представляет собой происходящий из плазмы ингибитор эстеразы С1.

6. Соединение для применения согласно варианту осуществления 4, где ингибитор эстеразы С1 представляет собой рекомбинантный ингибитор эстеразы С1, такой как ингибитор эстеразы С1, имеющий аминокислотную последовательность, которая по существу идентична аминокислотной последовательности происходящего из плазмы человека ингибитора эстеразы С1.

7. Соединение для применения согласно варианту осуществления 4, где рекомбинантный ингибитор эстеразы продуцирован в трансгенном не являющемся человеком млекопитающем, таком как мышь, коза, животное подсемейства бычьих, овца,

свинья или животное отряда Lagomorpha, такое как Leporidae, в том числе кролик.

8. Соединение для применения согласно любому из вариантов осуществления 5-7, где ингибитор эстеразы C1 имеет модифицированную углеводную структуру по сравнению с происходящим из плазмы человека ингибитором эстеразы C1.

9. Соединение для применения согласно варианту осуществления 8, где ингибитор эстеразы C1 имеет сниженный уровень концевых остатков сиаловой кислоты по сравнению с происходящим из плазмы ингибитором C1, где указанный сниженный уровень концевых остатков сиаловой кислоты предпочтительно приводит к времени полужизни в плазме менее 6 часов.

10. Соединение для применения согласно любому из предшествующих вариантов осуществления, где соединение вводят индивидууму по меньшей мере один раз в месяц или по меньшей мере один раз в неделю.

11. Соединение для применения согласно любому из вариантов осуществления 5-10, где соединение вводят в дозе в диапазоне от 25 единиц/кг массы тела до 100 единиц/кг массы тела на введение, или в диапазоне от 50 единиц/кг массы тела до 100 единиц/кг массы тела на введение.

12. Соединение для применения согласно любому из предшествующих вариантов осуществления, где индивидуумом является беременное млекопитающее, предпочтительно беременная женщина.

13. Соединение для применения согласно любому из предшествующих вариантов осуществления, где индивидуум, страдающий от преэклампсии, страдает от преэклампсии раннего начала (гестационный срок <34 недели) или от преэклампсии позднего начала (гестационный срок >34 недель).

14. Соединение для применения согласно любому из предшествующих вариантов осуществления, где у индивидуума диагностирована преэклампсия или наличие риска преэклампсии посредством определения инозитолфосфогликанов P-типа (IPG P-типа) в жидкости организма, предпочтительно в крови или в моче.

15. Соединение для применения согласно любому из предшествующих вариантов осуществления, где у индивидуума диагностирована преэклампсия или наличие риска преэклампсии путем измерения происходящих из плаценты инозитолфосфогликанов P-типа (IPG P-типа) в жидкости организма, предпочтительно в крови или в моче.

16. Соединение для применения согласно варианту осуществления 14 или 15, где измерение проводят с использованием способа, как описано в WO9810791.

17. Способ предупреждения преэклампсии у индивидуума, имеющего риск преэклампсии, или способ лечения индивидуума, страдающего от преэклампсии, включающий введение индивидууму ингибитора комплемента.

18. Способ предупреждения преэклампсии у индивидуума, имеющего риск преэклампсии, или способ лечения индивидуума, страдающего от преэклампсии, согласно варианту осуществления 17, где у индивидуума диагностирована преэклампсия или наличие риска преэклампсии посредством измерения происходящих из плаценты

инозитолфосфогликанов Р-типа (IPG Р-типа) в жидкости организма, например, в крови или в моче.

19. Способ предупреждения преэклампсии у индивидуума, имеющего риск преэклампсии, или способ лечения индивидуума, страдающего от преэклампсии, согласно варианту осуществления 17 или 18, где измерение проводят с использованием способа, как описано в WO9810791.

20. Применение ингибитора комплемента для предупреждения преэклампсии у индивидуума, имеющего риск преэклампсии, или для лечения индивидуума, страдающего от преэклампсии, включающего введение индивидууму ингибитора комплемента.

21. Применение согласно варианту осуществления 20, где у индивидуума диагностирована преэклампсия или наличие риска преэклампсии посредством измерения происходящих из плаценты инозитолфосфогликанов Р-типа (IPG Р-типа) в жидкости организма, например, в крови или в моче.

22. Применение согласно варианту осуществления 20 или 21, где измерение проводят с использованием способа, как описано в WO9810791.

Следующие примеры приведены только для целей иллюстрации и не предназначены для ограничения объема настоящего изобретения никоим образом.

### **Примеры**

#### **Пример 1**

Ингибитор эстеразы C1 из трансгенных кроликов, полученный согласно WO01/57079 (Ruconest™, Pharming, Нидерланды) вводят каждые сутки в дозе 50 единиц/кг массы тела беременным женщинам, страдающим от преэклампсии раннего начала (гестационный срок <34 недель) или от преэклампсии позднего начала (срок гестации >34 недель). В контрольной группе не проводят лечение за исключением случаев госпитализации на современном уровне техники. В среднем подвергнутые лечению группы демонстрируют выраженные положительные эффекты лечения, на которые указывает более низкое кровяное давление и более низкая протеинурия.

#### **Пример 2**

Ингибитор эстеразы C1 из трансгенных кроликов, полученный согласно WO01/57079 (Ruconest™, Pharming, Нидерланды) вводят каждый день в дозе 50 единиц/кг беременным женщинам, имеющим риск преэклампсии (срок гестации >34 недель). В контрольной группе не проводят лечение за исключением случаев госпитализации на современном уровне техники. В среднем подвергнутые лечению группы демонстрируют выраженные положительные эффекты лечения, на которые указывает отсутствие преэклампсии или преэклампсия более позднего начала, и более низкое кровяное давление и более низкая протеинурия, когда преэклампсия возникает.

#### **Пример 3**

**КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО ИСПЫТАНИЯ ПРИ ПРЕЭКЛАМПСИИ**

**Название испытания:** Открытые испытание фазы I/II с целью подтверждения

правильности концепции для изучения переносимости и безопасности лечения рекомбинантным ингибитором С1 человека (конестат альфа) у пациентов с преэклампсией.

**Фаза испытания:** Испытание фазы I/II с целью подтверждения правильности концепции.

**Обоснование:**

Данное испытание предназначено для оценки переносимости и безопасности рекомбинантного ингибитора эстеразы С1 человека (rhC1INH), конестата альфа, у пациента с преэклампсией и далее изучения эффективности такого лечения.

**Задачи:**

Первичная:

Оценить переносимость и безопасность лечения rhC1INH (конестат альфа) на фоне стандартного лечения для пациентов с преэклампсией.

Вторичная:

Оценить эффективность лечения rhC1INH (конестат альфа) на фоне стандартного лечения для пациентов с преэклампсией.

Экспериментальная:

Дополнительно характеризовать клиническую безопасность лечение rhC1INH (конестат альфа) на фоне стандартного лечения для пациентов с преэклампсией посредством определения изменения лабораторных параметров, таких как количество тромбоцитов, LDH, ALAT, ASAT, Kreat, Hb, Ht, белок в моче, креатинин в моче.

Идентифицировать изменения биомаркеров преэклампсии (PIGF, VEGF, sFlt-1, IPG, уровень подоцитов) после лечения rhC1INH (конестат альфа).

Проанализировать активацию комплемента и другие иммунные характеристики в материнской крови и моче (C4, C1q, C5b и фактор H) и в плаценте и пуповинной крови (C4, C1q, C5b и фактор H, количество лейкоцитов и FACS-анализ).

Оценить иммунную систему в крови ребенка после рождения посредством измерения активации комплемента (C4, C1q, C5b, фактор H), количества лейкоцитов, и проведения FACS-анализа.

Оценить фармакокинетический профиль rhC1INH (конестат альфа) в плазме у беременных женщин.

**Схема исследования:**

Это исследование представляет собой открытое исследование с целью подтверждения правильности концепции в отношении лечения rhC1INH (конестат альфа) пациентов с преэклампсией на сроке гестации 27-34 недель. Испытание будет состоять из скринингового посещения, посещения для включения, периода лечения и периода наблюдения.

**Исследуемая выборка:**

Вплоть до 30 беременных женщин на сроке гестации 27-34 недель, направленные в стационарные центры для контроля их беременности с преэклампсией, удовлетворяющие

критериям включения, пригодны для участия в испытании:

**Вмешательство:**

Немаскированное внутривенное введение конестата альфа два раза в неделю в дозе 50 единиц/кг (на основе массы тела в начале лечения) вплоть до максимум 4200 единиц на фоне стандартного лечения.

**Основные параметры/конечные результаты испытания:**

Первичный конечный результат:

- Встречаемость и тяжесть неблагоприятных явлений
- Количество и процент пациентов, которые прекратили лечение исследуемым продуктом или отказались от участия в испытании.

Вторичные конечные результаты:

- Время от начала введения конестата альфа до дня родов
- Доля пациентов, достигших недели 37 беременности.

Экспериментальные конечные результаты:

Мать:

- Параметры биохимии и гематологии с течением времени, включая параметры безопасности, такие как количество тромбоцитов, LDH, ALAT, ASAT, креатинин, Hb, Ht.
- Уровень белка и креатинина в моче
- Число женщин, у которых развился синдром HELLP, эклампсия.
- Количество женщин с отслоением плаценты
- Концентрация в плазме C1INH - анализ профиля фармакокинетики
- Биомаркеры в крови sFlt-1, VEGF и PlGF
- Биомаркеры в моче: IPG и уровень подоцитов
- Срок гестации при рождении
- Частота поступления в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных в соответствующих случаях
- Время, проведенное в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных
- Нормализация доплеровского профиля маточного кровотока
- Нормализация доплеровских профилей для пупочной артерии и/или средней церебральной артерии
- Количественное определение активации комплемента в ткани плаценты (C1q)
- Количественное определение активации комплемента в образцах материнской крови и мочи (C4, C1q, C5b, фактор H)
- Доля пациенток, достигших недели 34 или 30 беременности

Ребенок:

- Масса тела при рождении
- Рождение здорового ребенка, определяемое как: доношенный ребенок, нормальная масса (= для страны/части света), нормальный показатель по шкале Апгар, отсутствие врожденных аномалий, нормальный обхват головы

- Частота встречаемости у новорожденного:
- Некротизирующего энтероколита
- Респираторного дистресс-синдрома,
- Кровоизлияния в мозг,
- Внутривентрикулярного кровоизлияния степени 3-4,
- Бронхолегочной дисплазии

- Нормальная иммунная система в крови ребенка и пуповинной крови посредством определения активации комплемента (C4, C1q, C5b, фактор H), количества лейкоцитов, и проведения FACS-анализа

- Нормальная педиатрическая эхокардиография после родов

#### Анализ эффективности:

Анализ эффективности будут проводить для следующих параметров:

- Время от начала лечения до родов
- Пациентки, достигшие недели 37 беременности

#### Анализ профиля фармакокинетики

Средние концентрации в плазме C1INH с течением времени будут наносить на график и анализировать визуально.

#### Биомаркеры для PE

- Биомаркеры для преэклампсии (sFlt-1, PlGF, VEGF, уровни подоцитов и IPG)
- Количественное определение активации комплемента в плацентарной ткани и пуповинной крови (C4, C1q, C5b, фактор H)
- Количественное определение активации комплемента в образцах материнской крови и мочи (C4, C1q, C5b, фактор H)
- Количественное определение активации комплемента в крови ребенка (C4, C1q, C5b, фактор H) при посещении для наблюдения в возрасте 3 месяцев.

#### **Ссылки**

1. Redman, C.W.G., 1991. Pre-eclampsia and the placenta. *Placenta*, 12(4), pp.301-308.
2. Robertson, W.B., Brosens, I. and Dixon, H.G., 1967. The pathological response of the vessels of the placental bed to hypertensive pregnancy. *The Journal of Pathology*, 93(2), pp.581-592.
3. Steegers, E.A., von Dadelszen, P., Duvekot, J.J. and Pijnenborg, R., 2010. Pre-eclampsia. *The Lancet*, 376(9741), pp.631-644.
4. Osungbade, K.O. and Ige, O.K., 2011. Public health perspectives of preeclampsia in developing countries: implication for health system strengthening. *Journal of pregnancy*, 2011.
5. The world health report 2005 - make every mother and child count. WHO, Geneva. Available at: [www.who.int/whr/2005/en/](http://www.who.int/whr/2005/en/).
6. Romero, G., 1991. Inositolglycans and cellular signalling. *Cell biology international reports*, 15(9), pp.827-852.
7. Lilley, K., Zhang, C., Villar-Palasi, C., Larner, J. and Huang, L., 1992. Insulin mediator stimulation of pyruvate dehydrogenase phosphatases. *Archives of biochemistry and*

biophysics, 296(1), pp.170-174.

8. Larner, J., Huang, L.C., Suzuki, S., Tang, G., Zhang, C., Schwartz, C.F.W., Romero, G., Luttrell, L. and Kennington, A.S., 1989. Insulin mediators and the control of pyruvate dehydrogenase complex. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 573(1), pp.297-305.

9. Rodbell, M., 1964. The metabolism of isolated fat cells. *Comprehensive Physiology*.

10. Newman, J., Armstrong, J.M. and Bornstein, J., 1985. Assay of insulin mediator activity with soluble pyruvate dehydrogenase phosphatase. *Endocrinology*, 116(5), pp.1912-1919.

11. Asplin, I., Galasko, G. and Larner, J., 1993. Chiro-inositol deficiency and insulin resistance: a comparison of the chiro-inositol-and the myo-inositol-containing insulin mediators isolated from urine, hemodialysate, and muscle of control and type II diabetic subjects. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 90(13), pp.5924-5928.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение для применения для предупреждения преэклампсии у индивидуума, имеющего риск преэклампсии, и для применения для лечения индивидуума, страдающего от преэклампсии, где указанное соединение представляет собой ингибитор комплемента.

2. Соединение для применения по п.1, где ингибитор комплемента представляет собой: антитело, средство, ингибирующее активность фактора XII, средство, ингибирующее активность калликреина, средство, ингибирующее активность брадикинина, и/или средство, ингибирующее активность эстеразы C1.

3. Соединение для применения по п.1 или 2, где ингибитор комплемента представляет собой ингибитор эстеразы C1.

4. Соединение для применения по п.4, где ингибитор эстеразы C1 представляет собой антитело.

5. Соединение для применения по п.4, где ингибитор эстеразы C1 представляет собой происходящий из плазмы ингибитор эстеразы C1.

6. Соединение для применения по п.4, где ингибитор эстеразы C1 представляет собой рекомбинантный ингибитор эстеразы C1, такой как ингибитор эстеразы C1, имеющий аминокислотную последовательность, которая по существу идентична аминокислотной последовательности происходящего из плазмы человека ингибитора эстеразы C1.

7. Соединение для применения по п.4, где рекомбинантный ингибитор эстеразы продуцирован в трансгенном не являющемся человеком млекопитающем, таком как мышь, коза, животное подсемейства бычьих, овца, свинья или животное отряда Lagomorpha, такое как Leporidae, в том числе кролик.

8. Соединение для применения по любому из пп.5-7, где ингибитор эстеразы C1 имеет модифицированную углеводную структуру по сравнению с происходящим из плазмы человека ингибитором эстеразы C1.

9. Соединение для применения по п.8, где ингибитор эстеразы C1 имеет сниженный уровень концевых остатков сиаловой кислоты по сравнению с происходящим из плазмы ингибитором C1, где указанный сниженный уровень концевых остатков сиаловой кислоты предпочтительно приводит к времени полужизни в плазме менее 6 часов.

10. Соединение для применения по любому из предшествующих пп., где соединение вводят индивидууму по меньшей мере один раз в месяц или по меньшей мере один раз в неделю.

11. Соединение для применения по любому из пп.5-10, где соединение вводят в дозе в диапазоне от 25 единиц/кг массы тела до 100 единиц/кг массы тела на введение, или в диапазоне от 50 единиц/кг массы тела до 100 единиц/кг массы тела на введение.

12. Соединение для применения по любому из предшествующих пп., где индивидуумом является беременное млекопитающее, предпочтительно беременная женщина.

13. Соединение для применения по любому из предшествующих пп., где индивидуум, страдающий от преэклампсии, страдает от преэклампсии раннего начала (гестационный срок <34 недели) или от преэклампсии позднего начала (гестационный срок >34 недель).

14. Соединение для применения по любому из предшествующих пп., где у индивидуума диагностирована преэклампсия или наличие риска преэклампсии посредством определения инозитолфосфогликанов Р-типа (IPG Р-типа) в жидкости организма, такой как кровь или моча.

15. Соединение для применения по любому из предшествующих пп., где у индивидуума диагностирована преэклампсия или наличие риска преэклампсии путем измерения происходящих из плаценты инозитолфосфогликанов Р-типа (IPG Р-типа) в жидкости организма, такой как кровь или моча.

16. Соединение для применения по п.14 или 15, где измерение проводят с использованием способа, описанного в WO9810791.