

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202290024** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки
2022.03.14

(51) Int. Cl. *A61K 31/445* (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2020.06.11

(54) **СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ ФАБРИ У ПАЦИЕНТОВ С ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ**

(31) 62/859,904

(72) Изобретатель:

(32) 2019.06.11

Джонсон Франклин (US)

(33) US

(74) Представитель:

(86) PCT/US2020/037174

Рыбина Н.А. (RU)

(87) WO 2020/252129 2020.12.17

(71) Заявитель:

АМИКУС ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК.
(US)

(57) Представлены способы лечения болезни Фабри у пациента с почечной недостаточностью. Некоторые способы предусматривают введение пациенту от приблизительно 100 мг до приблизительно 300 мг эквивалента свободного основания мигаластата или его соли с частотой не чаще одного раза в два дня, например один раз в четыре или семь дней. Некоторые способы предусматривают измерение уровней лизо-Gb3 и/или мигаластата в одном или нескольких образцах плазмы крови пациента.

202290024

A1

A1

202290024

СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ ФАБРИ У ПАЦИЕНТОВ С ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[0001] Идеи и варианты осуществления настоящего изобретения в целом относятся к применению фармакологических шаперонов для лечения болезни Фабри, особенно у пациентов с различной степенью почечной недостаточности.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0002] Многие заболевания человека являются следствием мутаций, которые вызывают изменения в аминокислотной последовательности белка, снижающие его стабильность и препятствующие его правильному фолдингу. Фолдинг белков обычно происходит в конкретной области клетки, известной под названием эндоплазматический ретикулум или ER. Клетка обладает механизмами контроля, которые обеспечивают фолдинг белков в их правильную трехмерную форму прежде чем они могут быть перемещены из ER в соответствующий пункт назначения в клетке, – процесс, обычно называемый транспортом белка. Белки с неправильным фолдингом часто удаляются посредством механизмов контроля после исходной задержки в ER. В некоторых случаях белки с неправильным фолдингом могут накапливаться в ER перед их удалением. Задержка белков с неправильным фолдингом в ER нарушает их надлежащий транспорт, и, как результат, сниженная биологическая активность может привести к нарушению клеточной функции, а в конечном итоге к развитию заболевания. Кроме того, накопление белков с неправильным фолдингом в ER может привести к различным типам стресса, воздействующего на клетки, что также может способствовать нарушению клеточных функций и возникновению заболевания.

[0003] Такие мутации могут приводить к развитию лизосомальных нарушений накопления (LSD), которые характеризуются недостаточностью

лизосомальных ферментов из-за мутаций в генах, кодирующих лизосомальные ферменты. Возникшее в результате заболевание является причиной патологического накопления субстратов этих ферментов, к которым относятся липиды, углеводы и полисахариды. Хотя существует множество разных мутантных генотипов, связанных с каждой из LSD, многие из мутаций являются миссенс-мутациями, которые могут привести к синтезу менее стабильного фермента. Такие менее стабильные ферменты иногда преждевременно разрушаются за ER-связанного пути разрушения. В результате это приводит к дефициту фермента в лизосоме и патологическому накоплению субстрата. Такие мутантные ферменты иногда называют в соответствующей области техники "мутантами с нарушенным фолдингом" или "конформационными мутантами".

[0004] Болезнь Фабри представляет собой LSD, вызванную мутацией гена GLA, который кодирует фермент α -галактозидазу А (α -Gal A). α -Gal A необходим для метаболизма гликофинголипидов. Мутация приводит к накоплению субстрата, представляющего собой глоботриаозилцерамид (Gb3, GL-3, церамид-тригексозид), в различных тканях и органах. Мужчины с болезнью Фабри являются гемизиготами, поскольку гены данного заболевания кодируются на X-хромосоме. По предварительным оценкам болезнь Фабри поражает 1 из 40000 и 60000 мужчин и встречается реже у женщин.

[0005] К настоящему моменту существует несколько подходов к лечению болезни Фабри. Один одобренный вариант терапии, предназначенный для лечения болезни Фабри, представляет собой ферментозаместительную терапию (ERT), которая обычно предусматривает внутривенную инфузию очищенной формы соответствующего белка дикого типа (Fabrazyme®, Genzyme Corp.). Однако у ERT существует ряд недостатков. Одним из основных недостатков ферментозаместительной терапии является быстрое разрушение белка, введенного посредством инфузии, что приводит к необходимости осуществления многочисленных дорогостоящих инфузий высоких доз. У ERT имеется несколько дополнительных ограничений в применимости, таких как трудности с крупномасштабным получением, очистка и хранение белка с

правильным фолдингом; получение гликозилированного нативного белка; выработка иммунного ответа на белок и неспособность белка преодолевать гематоэнцефалический барьер для уменьшения тяжести патологий центральной нервной системы (т. е. низкая биодоступность). Кроме того, замещающий фермент не может проникать в сердце или почку в достаточных количествах для уменьшения накопления субстрата в подоцитах почки или кардиомиоцитах, которые играют важную роль в патологии Фабри.

[0006] Другой подход к лечению некоторых дефицитов ферментов предусматривает применение низкомолекулярных ингибиторов для уменьшения синтеза природного субстрата дефицитных ферментных белков, смягчая тем самым тяжесть патологии. Такой подход на основе «уменьшения содержания субстрата» был описан, в частности, для класса из приблизительно 40 связанных с ферментами нарушений, называемых лизосомными нарушениями накопления, к которому относятся нарушения, развивающиеся в результате накопления гликофинголипидов. Низкомолекулярные ингибиторы, предлагаемые для применения в качестве терапии, специфично ингибируют ферменты, участвующие в синтезе гликолипидов, снижая количество клеточного гликолипида, который необходимо расщеплять дефицитным ферментом.

[0007] Третий подход к лечению болезни Фабри заключается в лечении так называемыми фармакологическими шаперонами (PC). К таким PC относятся низкомолекулярные ингибиторы α -Gal A, которые могут связываться с α -Gal A, увеличивая стабильность как мутантного фермента, так и соответствующего фермента дикого типа.

[0008] Одной из проблем современных методов лечения является сложность лечения пациентов, у которых наблюдается почечная недостаточность, которая очень часто встречается у пациентов с болезнью Фабри и прогрессирует с данным заболеванием. В среднем требуется 10-20 лет, чтобы нормальная функция почек у пациентов снизилась до тяжелой почечной недостаточности, а в некоторых странах отмечается еще более быстрое

снижение. По некоторым оценкам приблизительно 10% пациентов с болезнью Фабри, получающих ERT, могут иметь почечную недостаточность умеренной степени тяжести. У других 25% мужчин и 5% женщин, получающих ERT, расчетная скорость клубочковой фильтрации (eGFR) составляет менее 30, что соответствует тяжелой почечной недостаточности или даже отказу почек. Из них приблизительно половина имеет тяжелую почечную недостаточность, и приблизительно половина находится на диализе.

[0009] К сожалению, почечная недостаточность будет прогрессировать несмотря на лечение с помощью ERT. Состояние пациента с eGFR, равной 30, в течение двух – пяти лет может ухудшиться до момента, когда ему потребуется диализ. Приблизительно 30% пациентов, получающих ERT, в конечном итоге столкнутся с необходимостью диализа или необходимостью пересадки почки в зависимости от времени начала ERT. Чем раньше начинают ERT, тем дольше можно сохранить функцию почек, но начало ERT может быть запоздалым, потому что болезнь Фабри является редкой и часто неправильно диагностируется.

[0010] Кроме того, как рассмотрено выше, активное вещество, применяемое при ERT, часто не проникает в достаточном количестве в почки, чтобы снизить накопление субстрата, в результате чего происходит дальнейшее повреждение в ходе прогрессирования заболевания. При лечении с помощью РС часто именно почки определяют, как лекарственное средство выводится из организма, и почечная недостаточность может влиять на фармакокинетику лекарственного средства и/или фармакодинамику лекарственного средства. Таким образом, по-прежнему существует потребность в лечении болезни Фабри у пациентов с почечной недостаточностью.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0011] Один аспект настоящего изобретения относится к способу лечения болезни Фабри у пациента с почечной недостаточностью, предусматривающему введение пациенту от приблизительно 100 мг до приблизительно 300 мг

эквивалента свободного основания (FBE) мигаластата или его соли с частотой менее одного раза в два дня. В одном или нескольких вариантах осуществления у пациента имеется почечная недостаточность умеренной степени тяжести. В одном или нескольких вариантах осуществления у пациента имеется тяжелая почечная недостаточность. В некоторых вариантах осуществления мигаластат находится в твердой лекарственной форме. В одном или нескольких вариантах осуществления пациенту вводят приблизительно 123 мг FBE. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят приблизительно 150 мг мигаластата-НСI. В одном или нескольких вариантах осуществления мигаластат вводят перорально. В одном или нескольких вариантах осуществления мигаластат вводят в течение по меньшей мере 28 дней. В одном или нескольких вариантах осуществления мигаластат вводят в течение по меньшей мере 6 месяцев. В одном или нескольких вариантах осуществления мигаластат вводят в течение по меньшей мере 12 месяцев.

[0012] Второй аспект настоящего изобретения относится к способу лечения болезни Фабри у пациента с почечной недостаточностью, предусматривающему введение пациенту от приблизительно 100 мг до приблизительно 300 мг FBE мигаластата или его соли с частотой один раз в семь дней. В некоторых вариантах осуществления у пациента имеется умеренная почечная недостаточность. В одном или нескольких вариантах осуществления у пациента имеется тяжелая почечная недостаточность. В некоторых вариантах осуществления мигаластат находится в твердой лекарственной форме. В одном или нескольких вариантах осуществления пациенту вводят приблизительно 123 мг FBE. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят приблизительно 150 мг мигаластата-НСI. В одном или нескольких вариантах осуществления мигаластат вводят перорально. В одном или нескольких вариантах осуществления мигаластат вводят в течение по меньшей мере 28 дней. В одном или нескольких вариантах осуществления мигаластат вводят в течение по меньшей мере 6 месяцев. В одном или нескольких вариантах осуществления мигаластат вводят в течение по меньшей мере 12 месяцев.

[0013] Третий аспект настоящего изобретения относится к способу лечения болезни Фабри у пациента почечной недостаточностью, предусматривающему введение пациенту от приблизительно 100 мг до приблизительно 300 мг FBE мигаластата или его соли с первой частотой один раз в два дня в течение первого периода времени и введение пациенту от приблизительно 100 мг до приблизительно 300 мг FBE мигаластата или его соли со второй частотой менее одного раза в два дня в течение второго периода времени. В одном или нескольких вариантах осуществления вторая частота находится в диапазоне от одного раза в три дня до одного раза в семь дней. В одном или нескольких вариантах осуществления вторая частота составляет один раз в четыре дня. В одном или нескольких вариантах осуществления вторая частота составляет один раз в семь дней. В одном или нескольких вариантах осуществления введение со второй частотой начинают после снижения eGFR у пациента. В одном или нескольких вариантах осуществления снижение eGFR составляет от ≥ 30 мл/мин/1,73 м² до < 30 мл/мин/1,73 м², то есть снижение функции почек пациента, проявляющееся в почечной недостаточности от легкой или умеренной степени тяжести до тяжелой почечной недостаточности.

[0014] В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно предусматривает:

- (a) измерение уровня лизо-Gb3 в одном или нескольких образцах плазмы крови пациента;
- (b) определение первого исходного уровня лизо-Gb3 в течение первого периода времени;
- (c) измерение концентрации мигаластата, $AUC_{0-\infty}$ и/или C_{trough} в одном или нескольких образцах плазмы крови пациента в течение первого периода времени и
- (d) начало введения со второй частотой
 - (i) после повышения уровня лизо-Gb3 выше первого исходного уровня и

(ii) после того, как через 48 часов после введения мигаластата в течение первого периода времени было определено, что концентрация мигаластата составляет более приблизительно 5 нг/мл, или после выявления более чем 1,5-кратного увеличения $AUC_{0-\infty}$ и/или C_{trough} по сравнению с нормальной функцией почек в течение первого периода времени.

[0015] В одном или нескольких вариантах осуществления способ дополнительно предусматривает:

(a) измерение уровня лизо-Gb3 в одном или нескольких образцах плазмы крови пациента;

(b) определение первого исходного уровня лизо-Gb3 в течение первого периода времени;

(c) измерение концентрации мигаластата, $AUC_{0-\infty}$ и/или C_{trough} в одном или нескольких образцах плазмы крови пациента в течение первого периода времени и

(d) начало введения со второй частотой

(i) после повышения уровня лизо-Gb3 выше первого исходного уровня и

(ii) после того, как через 48 часов после введения мигаластата в течение первого периода времени было определено, что концентрация мигаластата составляет более приблизительно 5 нг/мл, или после выявления более чем 1,5-кратного увеличения $AUC_{0-\infty}$ и/или C_{trough} по сравнению с нормальной функцией почек в течение первого периода времени.

[0016] В некоторых вариантах осуществления повышение уровня лизо-Gb3 выше первого исходного уровня составляет по меньшей мере приблизительно 30% и/или 2 нМ. В одном или нескольких вариантах осуществления измерение количества мигаластата предусматривает измерение концентрации мигаластата, при этом введение со второй частотой начинают после того, как через 48 часов после введения мигаластата в течение первого

периода времени было определено, что концентрация мигаластата составляет более приблизительно 10 нг/мл. В некоторых вариантах осуществления измерение количества мигаластата предусматривает измерение $AUC_{0-\infty}$ или C_{trough} при этом введение со второй частотой начинают после выявления более чем 2-кратного увеличения $AUC_{0-\infty}$ и/или C_{trough} по сравнению с нормальной функцией почек. В одном или нескольких вариантах осуществления вторая частота составляет один раз в четыре дня, при этом способ дополнительно предусматривает введение пациенту от приблизительно 100 мг до приблизительно 300 мг FBE мигаластата или его соли с третьей частотой один раз в семь дней в течение третьего периода времени.

[0017] В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно предусматривает:

- (a) измерение уровня лизо-Gb3 в одном или нескольких образцах плазмы крови пациента;
- (b) определение первого исходного уровня лизо-Gb3 в течение первого периода времени;
- (c) измерение концентрации мигаластата, $AUC_{0-\infty}$ и/или C_{trough} в одном или нескольких образцах плазмы крови пациента в течение первого периода времени;
- (d) начало введения со второй частотой
 - (i) после повышения уровня лизо-Gb3 выше первого исходного уровня и
 - (ii) после того, как через 96 часов после введения мигаластата в течение первого периода времени было определено, что концентрация мигаластата составляет более приблизительно 5 нг/мл, или после выявления более чем 1,5-кратного увеличения $AUC_{0-\infty}$ и/или C_{trough} по сравнению с нормальной функцией почек в течение первого периода времени;

(e) определение второго исходного уровня лизо-Gb3 в течение второго периода времени и

(f) начало введения с третьей частотой

(i) после повышения уровня лизо-Gb3 выше второго исходного уровня и

(ii) после того, как через 48 часов после введения мигаластата в течение второго периода времени было определено, что концентрация мигаластата составляет более приблизительно 5 нг/мл, или после выявления более чем 1,5-кратного увеличения $AUC_{0-\infty}$ и/или C_{trough} по сравнению с нормальной функцией почек в течение второго периода времени.

[0018] В одном или нескольких вариантах осуществления повышение уровня лизо-Gb3 выше первого исходного уровня составляет по меньшей мере приблизительно 30% и/или 2 нМ. В некоторых вариантах осуществления концентрация мигаластата, составляющая более приблизительно 10 нг/мл, определяется через 48 часов после введения мигаластата в течение первого периода времени. В одном или нескольких вариантах осуществления вторая частота составляет один раз в семь дней.

[0019] В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно предусматривает:

(a) измерение уровня лизо-Gb3 в одном или нескольких образцах плазмы крови пациента;

(b) определение первого исходного уровня лизо-Gb3 в течение первого периода времени;

(c) измерение концентрации мигаластата, $AUC_{0-\infty}$ и/или C_{trough} в одном или нескольких образцах плазмы крови пациента в течение первого периода времени и

(d) начало введения со второй частотой

(i) после повышения уровня лизо-Gb3 выше первого исходного уровня и

(ii) после того, как через 48 часов после введения мигаластата в течение первого периода времени было определено, что концентрация мигаластата составляет более приблизительно 5 нг/мл, или после выявления более чем 1,5-кратного увеличения $AUC_{0-\infty}$ и/или C_{trough} по сравнению с нормальной функцией почек в течение первого периода времени.

[0020] В одном или нескольких вариантах осуществления повышение уровня лизо-Gb3 выше первого исходного уровня составляет по меньшей мере приблизительно 30% и/или 2 нМ. В некоторых вариантах осуществления концентрация мигаластата, составляющая более приблизительно 10 нг/мл, определяется через 48 часов после введения мигаластата в течение первого периода времени.

[0021] В одном или нескольких вариантах осуществления у пациента имеется почечная недостаточность умеренной степени тяжести.

В некоторых вариантах осуществления у пациента имеется тяжелая почечная недостаточность. В одном или нескольких вариантах осуществления мигаластат находится в твердой лекарственной форме. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят приблизительно 123 мг FBE. В одном или нескольких вариантах осуществления пациенту вводят приблизительно 150 мг мигаластата-HCl. В некоторых вариантах осуществления мигаластат вводят перорально.

[0022] Другой аспект настоящего изобретения относится к применению мигаластата в лечении болезни Фабри у пациента с почечной недостаточностью, при котором мигаластат вводится пациенту с болезнью Фабри с почечной недостаточностью в количестве от приблизительно 100 мг до приблизительно 300 мг FBE мигаластата или его соли с частотой один раз в четыре или семь дней. В одном или нескольких вариантах осуществления частота составляет один раз в четыре дня. В некоторых вариантах осуществления частота

составляет один раз в семь дней. В одном или нескольких вариантах осуществления у пациента имеется почечная недостаточность умеренной степени тяжести. В некоторых вариантах осуществления у пациента имеется тяжелая почечная недостаточность. В одном или нескольких вариантах осуществления мигаластат находится в твердой лекарственной форме. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят приблизительно 123 мг FBE. В одном или нескольких вариантах осуществления пациенту вводят приблизительно 150 мг мигаластата-HCl. В некоторых вариантах осуществления мигаластат вводят перорально.

[0023] Ниже перечислены различные варианты осуществления. Будет понятно, что перечисленные ниже варианты осуществления можно комбинировать не только так, как указано ниже, но и в других подходящих комбинациях в соответствии с объемом настоящего изобретения.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0024] На фиг. 1А показаны концентрации мигаластата в плазме крови у пациентов без болезни Фабри с различными степенями почечной недостаточности в зависимости от CL_{CR} .

[0025] На фиг. 1В показаны концентрации мигаластата в плазме крови у пациентов без болезни Фабри с различными степенями почечной недостаточности в зависимости от времени после введения лекарственного средства.

[0026] На фиг. 1С показана площадь под характеристической кривой (AUC) для мигаластата у пациентов без болезни Фабри с различными степенями почечной недостаточности.

[0027] На фиг. 2А – D показана концентрация мигаластата в зависимости от времени для различных схем введения доз и степеней почечной недостаточности.

[0028] На фиг. 3A – B показаны коэффициент накопления и концентрация мигаластата для различных схем введения доз.

[0029] На фиг. 4 как показаны $AUC_{0-\infty}$ мигаластата и концентрация мигаластата через 48 часов у пациентов без болезни Фабри с почечной недостаточностью различной степени тяжести.

[0030] На фиг. 5 показана плазменная концентрация мигаластата через 48 часов в зависимости от $eGFR_{MDRD}$ у пациентов без болезни Фабри с почечной недостаточностью различных степеней тяжести и у двух пациентов с болезнью Фабри с почечной недостаточностью.

[0031] На фиг. 6 показана $AUC_{0-\infty}$ мигаластата в плазме крови у пациентов без болезни Фабри с почечной недостаточности различных степеней тяжести и у двух пациентов с болезнью Фабри с почечной недостаточностью.

[0032] На фиг. 7A – D показана моделируемая медианная и наблюдаемая концентрация мигаластата в зависимости от времени у здоровых субъектов, субъектов с почечной недостаточностью легкой, умеренной и тяжелой степеней соответственно.

[0033] На фиг. 8A – D показаны C_{max} , AUC, C_{min} и $C_{48 ч}$ мигаластата у субъектов с нормальной функцией почек, субъектов с почечной недостаточностью легкой, умеренной и тяжелой степеней тяжести соответственно.

[0034] На фиг. 9A – D показано прогнозирование достижения стационарного состояния для схемы введения QOD у здоровых субъектов, субъектов с почечной недостаточностью легкой, умеренной и тяжелой степеней соответственно.

[0035] На фиг. 10A – D показаны C_{max} , AUC, C_{min} и $C_{48 ч}$ мигаластата у субъектов с нормальной функцией почек, почечной недостаточностью легкой, умеренной и тяжелой степеней тяжести соответственно.

[0036] На фиг. 11A показана концентрация мигаластата через 96 часов после введения 100 мг мигаластата у пациента с почечной недостаточностью умеренной степени тяжести.

[0037] На фиг. 11B показана концентрация мигаластата через 48 часов после введения 150 мг мигаластата у пациента с нормальной функцией почек.

[0038] На фиг. 12A – D показаны C_{\max} , AUC, C_{\min} и $C_{48\text{ ч}}$ мигаластата соответственно у субъектов с нормальной функцией почек и почечной недостаточностью умеренной степени тяжести.

[0039] На фиг. 13A – E показана полная последовательность ДНК человеческого гена GLA дикого типа (SEQ ID NO: 1).

[0040] На фиг. 14 показан белок GLA дикого типа (SEQ ID NO: 2) и

[0041] на фиг. 15 показаны уровни лизо-Gb3 и eGFR у пациента P3 с течением времени.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

[0042] Перед описанием нескольких иллюстративных вариантов осуществления настоящего изобретения следует понять, что настоящее изобретение не ограничено подробными характеристиками конструкции или стадиями способа, указанными в следующем описании. Настоящее изобретение допускает другие варианты осуществления и может быть реализовано на практике или выполнено различными путями.

[0043] Различные аспекты настоящего изобретения относятся к определенным схемам введения доз мигаластата или его соли для пациентов с болезнью Фабри с почечной недостаточностью. Мигаластат представляет собой фармакологический шаперон, применяемый в лечении болезни Фабри. Этот фармакологический шаперон обычно экскретируется из организма почками. Однако пациенты с почечной недостаточностью (общей проблемой у пациентов с болезнью Фабри) могут быть не способный к выведению мигаластат из

организма, и ранее не было известно, как пациенты с болезнью Фабри и с почечной недостаточностью будут отвечать на терапию мигаластатом. Поскольку фармакологические шапероны также являются ингибиторами, очень сложно сбалансировать эффекты усиления ферментативной активности и ингибирующие эффекты фармакологических шаперонов, таких как мигаластат. Более того, из-за сложных взаимосвязей между болезнью Фабри и функцией почек и отсутствия сведений о роли фармакологического шаперона подбор доз мигаластата пациентам с болезнью Фабри с почечной недостаточностью является затруднительным без репрезентативных клинических данных и/или компьютерного моделирования.

[0044] Соответственно, один аспект настоящего изобретения относится к способу лечения болезни Фабри у пациента с почечной недостаточностью. В иллюстративных вариантах осуществления способ предусматривает введение мигаластата или его соли один раз в два, три, четыре, пять, шесть или семь дней. Хотя конкретно упомянуто введение один раз в четыре или семь дней, способы и варианты применения, раскрытые в данном документе, также могут использоваться с другими интервалами введения доз, например, один раз в три, пять или шесть дней в зависимости, например, от состояния почек пациента.

[0045] В одном или нескольких вариантах осуществления способ предусматривает введение пациенту от приблизительно 100 мг до приблизительно 300 мг FBE мигаластата или его соли с частотой один раз в четыре дня. В некоторых вариантах осуществления способ предусматривает введение пациенту от приблизительно 100 мг до приблизительно 300 мг FBE мигаластата или его соли с частотой один раз в семь дней. В некоторых вариантах осуществления способ предусматривает введение пациенту от приблизительно 100 мг до приблизительно 300 мг FBE мигаластата или его соли с частотой один раз в четыре дня в течение первого периода времени, а затем введение пациенту от приблизительно 100 мг до приблизительно 300 мг FBE мигаластата или его соли с частотой один раз в семь дней в течение второго

периода времени. У пациента может быть почечная недостаточность легкой, умеренной или тяжелой степеней.

[0046] Другой аспект настоящего изобретения относится к применению мигаластата в лечении болезни Фабри у пациента с почечной недостаточностью, при котором мигаластат вводится пациенту с болезнью Фабри с почечной недостаточностью в количестве от приблизительно 100 мг до приблизительно 300 мг FBE мигаластата или его соли с частотой один раз в четыре или семь дней. У пациента может быть почечная недостаточность легкой, умеренной или тяжелой степеней. В одном или нескольких вариантах осуществления у пациента имеется почечная недостаточность умеренной или тяжелой степени тяжести. В конкретных вариантах осуществления у пациента имеется почечная недостаточность умеренной степени тяжести. В других конкретных вариантах осуществления у пациента имеется тяжелая почечная недостаточность.

[0047] Определения

[0048] Термины, используемые в данном описании в целом, имеют значения, общепринятые в данной области техники, в контексте настоящего изобретения и в конкретном контексте, где используется каждый термин. Определенные термины обсуждаются ниже или в других местах в данном описании, чтобы обеспечить дополнительное указание для практикующего специалиста при описании композиций и способов по настоящему изобретению и их получения и применения.

[0049] Термин «болезнь Фабри» относится к сцепленному с X-хромосомой нарушению катаболизма гликофинголипидов, обусловленному нарушенной активностью лизосомальной α -галактозидазы А. Этот дефект вызывает накопление глоботриаозилцерамида (церамида-тригексозида) и родственных гликофинголипидов в лизосомах сосудистого эндотелия сердца, почек, кожи и других тканей.

[0050] Термин «атипичная болезнь Фабри» относится к пациентам с первичными кардиологическими проявлениями дефицита α -Gal A, а именно с прогрессирующим накоплением глоботриаозилцерамида (GL-3) в кардиомиоцитах, что приводит к значительному увеличению размера сердца, особенно левого желудочка.

[0051] "Носителем" является женщина, у которой одна X-хромосома с дефектным геном α -Gal A и одна X-хромосома с нормальным геном и у которой в клетках одного или нескольких типов имеет место инактивация на X-хромосоме нормального аллеля. У носителя часто диагностируют болезнь Фабри.

[0052] "Пациент" относится к субъекту, которому был поставлен диагноз или имеется подозрение на наличие определенного заболевания. Пациентом может быть человек или животное.

[0053] "Пациент с болезнью Фабри" относится к индивидууму с диагнозом или подозрением наличия болезни Фабри и у которого имеется мутантная α -Gal A, как дополнительно определено ниже. Характерные маркеры болезни Фабри могут встречаться у мужчин-гемизигот и женщин-носителей с одинаковой распространенностью, хотя женщины, как правило, поражаются менее тяжелой формой.

[0054] Человеческая α -галактозидаза A (α -Gal A) относится к ферменту, кодируемому геном GLA человека. Полная последовательность ДНК α -Gal A, включая интроны и экзоны, доступна в GenBank под № доступа X14448.1 и показана под SEQ ID NO: 1 и на фиг. 13A – E. Фермент α -Gal A человека состоит из 429 аминокислот, и доступен в GenBank под №№ доступа X14448.1 и U78027.1, и показан под SEQ ID NO: 2 и на фиг. 14.

[0055] Термин "мутантный белок" включает белок с мутацией в гене, кодирующем этот белок, что приводит к неспособности белка достичь стабильной конформации в условиях, обычно присутствующих в ER.

Неспособность к достижению стабильной конформации в результате приводит к тому, что значительное количество фермента разрушается, а не транспортируется в лизосому. Такую мутацию иногда называют "конформационной мутацией". Такие мутации включают без ограничения миссенс-мутации и небольшие делеции и вставки в рамке считывания.

[0056] Используемый в одном варианте осуществления в данном документе термин "мутантная α -Gal A" включает α -Gal A, которая характеризуется наличием мутации в гене, кодирующем α -Gal A, которая в результате приводит к неспособности фермента достичь стабильной конформации в условиях, обычно присутствующих в ER. Неспособность к достижению стабильной конформации в результате приводит к тому, что значительное количество фермента разрушается, а не транспортируется в лизосому.

[0057] Используемый в данном документе термин "специфический фармакологический шаперон" ("SPC") или "фармакологический шаперон" ("PC") относится к любой молекуле, включая малую молекулу, белок, пептид, нуклеиновую кислоту, углевод и т. д., которая специфически связывается с белком и проявляет один или несколько из следующих эффектов: (i) усиливает образование стабильной молекулярной конформации белка; (ii) индуцирует транспорт белка из ER в другое местоположение в клетке, предпочтительно в его нативное местоположение в клетке, т. е. предотвращает ER-связанное разрушение белка; (iii) предотвращает агрегацию белков с неправильным фолдингом и/или (iv) восстанавливает или усиливает по меньшей мере частичную функцию и/или активность белка дикого типа. Соединение, которое специфически связывается, например, с α -Gal A, означает, что оно связывается с определенным ферментом и оказывает шаперонный эффект в отношении этого фермента, а не всей группы родственных или неродственных ферментов. Более конкретно этот термин не относится к эндогенным шаперонам, таким как BiP, или к неспецифическим средствам, которые продемонстрировали неспецифическую шапероновую активность в отношении различных белков,

таким как глицерин, DMSO или дейтерированная вода, т. е. химическим шаперонам. В одном или нескольких вариантах осуществления настоящего изобретения РС может быть обратимым конкурентным ингибитором.

[0058] "Конкурентный ингибитор" фермента может относиться к соединению, которое структурно подобно химической структуре и молекулярной геометрии субстрата фермента для связывания фермента примерно в том же месте, что и субстрат. Таким образом, ингибитор конкурирует за тот же активный сайт, что и молекула субстрата, за счет чего увеличивается K_m . Конкурентное ингибирование обычно является обратимым, если имеется достаточное количество молекул субстрата для вытеснения ингибитора, т. е. конкурентные ингибиторы могут связываться обратимо. Поэтому степень ингибирования фермента зависит от концентрации ингибитора, концентрации субстрата и показателей относительной аффинности ингибитора и субстрата к активному сайту.

[0059] Используемый в данном документе термин "специфически связывает" относится к взаимодействию фармакологического шаперона с белком, таким как α -Gal A, в частности, к взаимодействию с аминокислотными остатками белка, которые непосредственно участвуют в контакте с фармакологическим шапероном. Фармакологический шаперон специфически связывается с белком-мишенью, например α -Gal A, проявляя шаперонный эффект в отношении белка, а не всей группы родственных или неродственных белков. Аминокислотные остатки белка, которые взаимодействуют с любым фармакологическим шапероном, могут находиться в "активном сайте" белка или за его пределами. Специфическое связывание можно оценивать посредством стандартных анализов связывания или структурных исследований, например, совместной кристаллизации, ЯМР и т. п. Активным сайтом у α -Gal A является субстрат-связывающий сайт.

[0060] "Дефицит активность α -Gal A" относится к активности α -Gal A в клетках пациента, которая предела нормы по сравнению (с использованием тех

же способов) с активностью у здоровых индивидуумов, не имеющих или без подозрения на наличие болезни Фабри или любого другого заболевания (особенно заболевания крови).

[0061] Используемые в данном документе выражения "усиливать активность α -Gal A" или "увеличивать активность α -Gal A" относятся к увеличению количества α -Gal A, которая принимает стабильную конформацию в клетке, вступившей в контакт с фармакологическим шапероном, специфическим в отношении α -Gal A, относительно количества в клетке (предпочтительно в клетке того же типа или в той же клетке, например, в более раннее время), не вступавшей в контакт с фармакологическим шапероном, специфическим в отношении α -Gal A. Этот термин также относится к увеличению уровня транспортировки α -Gal A в лизосому в клетке, вступившей в контакт с фармакологическим шапероном, специфическим в отношении α -Gal A, по сравнению с транспортировкой α -Gal A, не вступавшей в контакт с фармакологическим шапероном, специфическим в отношении такого белка. Эти термины относятся как к α -Gal A дикого типа, так и к мутантной α -Gal A. В одном варианте осуществления увеличение количества α -Gal A в клетке измеряют путем измерения гидролиза искусственного субстрата в лизатах из клеток, которые были обработаны РС. Увеличение гидролиза свидетельствует о повышенной активности α -Gal A.

[0062] Термин "активность α -Gal A" относится к нормальной физиологической функции α -Gal A дикого типа в клетке. Например, активность α -Gal A предусматривает гидролиз GL-3.

[0063] "Респондер" представляет собой индивидуума с диагнозом или подозрением наличия лизосомального нарушения накопления, такого как, например, болезнь Фабри, чьи клетки проявляют в достаточной степени высокую активность α -Gal A соответственно, и/или с уменьшением тяжести симптомов, или с улучшением уровня суррогатных маркеров в ответ на контакт с РС. Неограничивающими примерами улучшения уровня суррогатных маркеров

при болезни Фабри являются лизо-Gb3 и маркеров, раскрытых в публикации заявки на патент США № US 2010-0113517, которая тем самым включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

[0064] Неограничивающие примеры улучшения суррогатных маркеров при болезни Фабри, раскрытых в US 2010/0113517, включают увеличение уровней или активности α -Gal A в клетках (например, фибробластах) и тканях; уменьшение накопления GL-3; снижение концентрации в плазме крови гомоцистеина и молекула адгезии сосудистого эндотелия 1 типа (VCAM-1); снижение накопления GL-3 в миокардиоцитах и фиброцитах клапанов; уменьшение уровня глоботриаозилсфингозина (лизо-Gb3) в плазме крови; уменьшение степени гипертрофии сердца (особенно левого желудочка), уменьшение выраженности клапанной недостаточности и аритмий; уменьшение выраженности протеинурии; сниженные концентрации липидов в моче, таких как СТН, лактозилцерамид, церамид и увеличение концентрации глюкозилцерамида и сфингомиелина в моче; отсутствие слоистых телец-включений (зевровидных телец) в эпителиальных клетках клубочков; улучшение функций почек; частичное устранение гипогидроза; отсутствие ангиокератом и улучшение нарушений слуха, таких как высокочастотная нейросенсорная тугоухость, прогрессирующая тугоухость, внезапная глухота или шум в ушах. Ослабления неврологических симптомов включают предотвращение транзиторной ишемической атаки (ТИА) или инсульта и уменьшение интенсивности нейропатической боли, проявляющейся как акропарестезия (чувство жжения или покалывания в конечностях). Другим типом клинического маркера, который можно оценивать при болезни Фабри, является частота случаев болезнетворных сердечно-сосудистых проявлений. Общие сердечные проявления болезни Фабри включают гипертрофию левого желудочка, порок клапанов (особенно пролапс митрального клапана и/или регургитация), раннюю ишемическую болезнь сердца, стенокардию, инфаркт миокарда, нарушения проводимости, аритмии, застойную сердечную недостаточность.

[0065] Фраза "фармацевтически приемлемый" относится к молекулярным единицам и композициям, которые являются физиологически переносимыми и обычно не приводят к нежелательным реакциям при введении человеку. В некоторых вариантах осуществления используемое в данном документе выражение "фармацевтически приемлемый" означает одобренный регуляторным органом федерального правительства или правительства штата или упомянутый в Фармакопее США или другой общепризнанной фармакопее для применения у животных, а более конкретно у людей. Термин "носитель" применительно к фармацевтическому носителю относится к разбавителю, вспомогательному средству, наполнителю или среде-носителю, с которыми вводят соединение. Такими фармацевтическими носителями могут являться стерильные жидкости, такие как вода и масла. В качестве носителей, в частности для инъеклируемых растворов, предпочтительно используют воду или водные солевые растворы и водные растворы декстрозы и глицерина. Подходящие фармацевтические носители описаны в "Remington's Pharmaceutical Sciences", E.W. Martin, 18th Edition, или других изданиях.

[0066] Термин "ферментозаместительная терапия" или "ERT" относится к введению ненативного очищенного фермента индивидууму с дефицитом такого фермента. Вводимый белок можно получить из природных источников или путем рекомбинантной экспрессии (как описано более подробно ниже). Термин также относится к введению очищенного фермента индивидууму, которому по иным причинам требуется введение очищенного фермента или получающему пользу от этого, например, страдающему недостаточностью фермента. Вводимый фермент может представлять собой очищенный рекомбинантный фермент, полученный *in vitro*, или белок, очищенный от выделенной ткани или жидкости, такой как, например, плацента или молоко животных, или из растений.

[0067] Используемое в данном документе выражение "выделенный" означает, что указанный материал удален из среды, в которой он обычно находится. Таким образом, выделенный биологический материал может не

содержать клеточных компонентов, т. е. компонентов клеток, в которых материал выявлен или продуцируется. В случае молекул нуклеиновой кислоты выделенная нуклеиновая кислота включает продукт ПЦР, полосу мРНК на геле, кДНК или рестриктазу. В другом варианте осуществления выделенная нуклеиновая кислота предпочтительно вырезана из хромосомы, в которой она может встречаться, и более предпочтительно уже не связана с нерегуляторными, некодирующими областями или с другими генами, расположенным выше или ниже гена, содержащегося в выделенной молекуле нуклеиновой кислоты, когда он находится в хромосоме. В еще одном варианте осуществления в выделенной нуклеиновой кислоте отсутствует один или несколько интронов. Выделенные нуклеиновые кислоты включают последовательности, вставленные в плазмиды, космиды, искусственные хромосомы и т. п. Таким образом, в конкретном варианте осуществления рекомбинантная нуклеиновая кислота представляет собой выделенную нуклеиновую кислоту. Выделенный белок может быть связан с другими белками или нуклеиновыми кислотами или как с первыми, так и со вторыми, с которыми он связан в клетке, или с клеточными мембранами, если он является мембраносвязанным белком. Выделенные органелла, клетка или ткань являются удаленными из анатомического участка, в котором они находятся в организме. Выделенный материал может быть очищенным, однако это не является обязательным.

[0068] Выражение "приблизительно" и "примерно" в целом должны означать приемлемую степень погрешности для измеряемой величины с учетом природы или точности измерений. Обычно иллюстративные степени погрешности находятся в пределах 20 процентов (%), предпочтительно в пределах 10% и более предпочтительно в пределах 5% от заданного значения или диапазона значений. В качестве альтернативы и, в частности, в биологических системах выражения "приблизительно" и "примерно" могут означать значения, которые находятся в пределах порядка величин, предпочтительно в пределах 10- или 5-кратного и более предпочтительно в пределах 2-кратного отклонения от указанного значения. Числовые величины, приведенные в данном документе, являются примерными, если не указано иное,

что означает то, что выражение "приблизительно" или "примерно" может являться предположительным, если не указано точно.

[0069] Используемое в данном документе выражение "эквивалент свободного основания" или "FBE" относится к количеству мигаластата, присутствующего в мигаластате или его соли. Другими словами термин "FBE" означает либо количество свободного основания мигаластата, либо эквивалентное количество свободного основания мигаластата, которое представлено солью мигаластата. Например, из-за веса гидрохлоридной соли 150 мг гидрохлорида мигаластата обеспечивают мигаластат лишь в количестве 123 мг формы свободного основания мигаластата. Ожидается, что и другие соли будут иметь различные коэффициенты преобразования в зависимости от молекулярной массы соли.

[0070] Термин "мигаластат" охватывает свободное основание мигаластата или его фармацевтически приемлемую соль (например, мигаластат-HCl), если конкретно не указано иное.

[0071] Болезнь Фабри

[0072] Болезнь Фабри представляет собой редкое, прогрессирующее и разрушительное лизосомальное нарушение накопления, сцепленное с X-хромосомой. Мутации в гене GLA приводят к дефициту лизосомального фермента α -Gal A, который необходим для метаболизма гликофинголипидов. Снижение активности α -Gal A на ранних этапах жизни приводит к накоплению гликофинголипидов, в том числе GL-3 и лизо-Gb3 в плазме крови, и приводит к симптомам и ограничивающим продолжительность жизнь осложнениям болезни Фабри, включающим боль, симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта, отказ почек, кардиомиопатию, цереброваскулярные явления и раннюю смерть. Раннее начало терапии и пожизненное лечение предоставляют возможность замедлить прогрессирование заболевания и увеличить продолжительность жизни.

[0073] Болезнь Фабри охватывает спектр тяжести заболевания и возраст возникновения, хотя ее традиционно делят на 2 основных фенотипа: "классический" и "с поздним началом". Классический фенотип был приписан главным образом мужчинам с уровнем активности α -Gal A в диапазоне от не поддающегося обнаружению до низкого и более ранним началом почечных, сердечных и/или цереброваскулярных проявлений. Фенотип с поздним началом был приписан главным образом мужчинам с более высокой остаточной активностью α -Gal A и более поздним началом таких проявлений. Гетерозиготные носители женского пола обычно экспрессируют фенотип с поздним началом, но в зависимости от характера инактивации X-хромосомы может также проявляться классический фенотип.

[0074] Было выявлено более 800 мутаций GLA, вызывающих болезнь Фабри. Примерно 60% являются миссенс-мутациями, приводящими к одиночным аминокислотным заменам в ферменте α -Gal A. Миссенс-мутации GLA часто приводят к образованию нестабильных и с аномальным фолдингом форм α -Gal A, и большинство из них связаны с классическим фенотипом. Механизмы контроля здоровой клетки в эндоплазматическом ретикулуме блокируют перенос таких аномальных белков в лизосомы и направляют их на раннее разрушение и выведение. Многие миссенс-мутантные формы являются мишенями для мигаластата, фармакологического шаперона, специфического в отношении α -Gal A.

[0075] Клинические проявления болезни Фабри охватывают широкий спектр тяжести и в общих чертах коррелируют с остаточными уровнями α -GAL у пациента. Большинство пациентов, проходящих лечение в настоящее время, называют пациентами с классической болезнью Фабри, большая часть из которых мужчины. Эти пациенты страдают от болезни различных органов, в том числе почек, сердца и головного мозга, при этом симптомы болезни впервые появляются в подростковом возрасте и обычно прогрессируют по тяжести вплоть до летального исхода на четвертом или пятом десятилетии жизни. Ряд недавних исследований позволяет предположить, что существует большое

количество мужчин и женщин, которым не поставлен диагноз, у которых имеется ряд симптомов болезни Фабри, таких как нарушение функции сердца или почек и инсульты, которые обычно впервые появляются в зрелом возрасте. У индивидуумов с таким типом болезни Фабри, называемой болезнью Фабри с поздним началом, проявляется тенденция к более высоким остаточным уровням α -GAL, чем у пациентов с классической болезнью Фабри. У индивидуумов с поздним началом болезни Фабри впервые симптомы заболевания обычно проявляются во взрослом возрасте и часто эти симптомы заболевания связаны с одним органом, как, например, увеличение размера левого желудочка или прогрессирующая почечная недостаточность. Кроме того, болезнь Фабри с поздним началом также может проявляться инсультами неизвестной этиологии.

[0076] У пациентов с болезнью Фабри имеется прогрессирующая почечная недостаточность, а у пациентов, не получающих лечение, к пятому десятилетию жизни развивается терминальная стадия почечной недостаточности. Дефицит активности α -Gal A приводит к накоплению глоботриаозилцерамида (Gb3) и родственных гликофинголипидов в клетках многих типов, включая клетки почки. Gb3 накапливается в подоцитах, эпителиальных клетках и тубулярных клетках дистального канальца и петли Генле. Недостаточность функции почек может проявляться в виде протеинурии и сниженной скорости клубочковой фильтрации.

[0077] Поскольку болезнь Фабри может вызывать прогрессирующее ухудшение функции почек, важно понимать фармакокинетику (PK) потенциальных терапевтических средств у индивидуумов с почечной недостаточностью и особенно терапевтических средств, которые преимущественно экскретируются почками. Недостаточность функции почек может привести к накоплению терапевтического средства до токсичных уровней.

[0078] Поскольку болезнь Фабри является редким полиорганным заболеванием, возникает в широком возрастном диапазоне и неоднородна в

своем проявлении, правильная диагностика является проблематичной. Уровень осведомленности среди работников здравоохранения низок и зачастую ставятся ошибочные диагнозы. Диагноз болезни Фабри чаще всего подтверждают по сниженной активности α -Gal A в плазме крови или периферических лейкоцитах (WBC) после анализа симптомокомплекса у пациента в сочетании с мутационным анализом. У женщин диагностика является еще более сложной, поскольку ферментативная идентификация женщин-носителей менее надежна из-за случайной инактивации X-хромосомы в некоторых клетках у носителей. Например, некоторые "неизбежные носители" (дочери классически пораженных мужчин) имеют активности фермента α -Gal A в диапазоне от нормальной до очень низкой активности. Поскольку носители могут обладать нормальной активностью фермента α -Gal A в лейкоцитах, только идентификация мутации α -Gal A путем генетического тестирования обеспечивает точную идентификацию и/или диагностику носителя.

[0079] Мутантные формы α -галактозидазы A, которые считаются поддающимися лечению мигаластатом, определяются как демонстрирующие относительное увеличение (+10 мкМ мигаластата) в $\geq 1,20$ раза и абсолютное увеличение (+10 мкМ мигаластата) $\geq 3,0\%$ дикого типа (WT) при экспрессии мутантной формы α -галактозидазы A в клетках HEK-293 (что называют "HEK-анализом") в соответствии с валидированным надлежащей лабораторной практикой (GLP) анализом *in vitro* (GLP HEK-анализ или анализ восприимчивости к лечению мигаластатом). Такие мутации также в данном документе называют мутациями, "поддающимися лечению согласно результатам HEK-анализа".

[0080] Были предусмотрены способы предварительного скрининга, с помощью которых оценивают повышение уровня фермента до начала лечения. Например, анализ с применением клеток HEK-293 используют в клинических испытаниях для прогнозирования, будет ли данная мутация чувствительной к лечению фармакологическим шапероном (например, мигаластатом). В данном анализе создают кДНК-конструкции. Соответствующие мутантные формы α -Gal

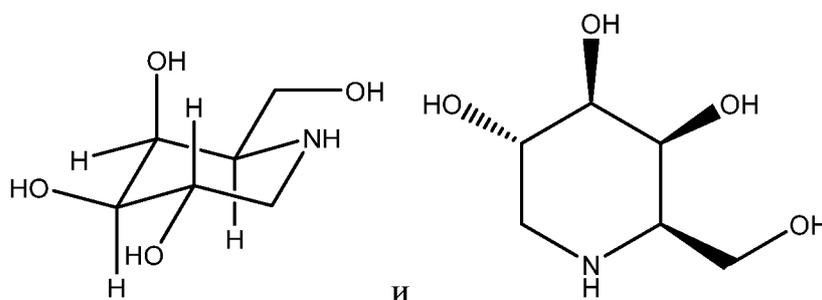
А временно экспрессируют в клетках НЕК-293. Затем клетки инкубируют \pm мигаластат (от 17 нМ до 1 мМ) в течение 4-5 дней. После этого измеряют уровни α -Gal А в лизатах клеток с применением синтетического флуорогенного субстрата (4-MU- α -Gal) или с помощью вестерн-блоттинга. Так действовали в случае известных вызывающих заболевание миссенс-мутаций или небольших вставок/делений в рамке считывания. Мутации, которые ранее были идентифицированы как чувствительные к РС (например, мигаластат) с использованием этих способов, перечислены в патенте США № 8592362, который полностью включен в данный документ посредством ссылки.

[0081] Фармакологические шапероны

[0082] Связывание низкомолекулярных ингибиторов ферментов, ассоциированных с LSD, может увеличивать стабильность как мутантного фермента, так и соответствующего фермента дикого типа (см. патенты США №№ 6274597, 6583158, 6589964, 6599919, 6916829 и 7141582, которые все включены в данный документ посредством ссылки). В частности, введение низкомолекулярных производных глюкозы и галактозы, которые являются специфическими селективными конкурентными ингибиторами нескольких целевых лизосомальных ферментов, эффективно увеличивало стабильность ферментов в клетках *in vitro* и за счет этого увеличивало уровень транспортировки ферментов в лизосому. Поэтому ожидается, что при увеличении количества фермента в лизосоме увеличится гидролиз ферментных субстратов. Оригинальная идея, лежащая в основе данной стратегии, заключалась в следующем: поскольку мутантный ферментный белок нестабилен в ER (Ishii et al., *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 1996; 220: 812-815), ферментный белок задерживается в транспортном пути здоровой клетки (ER \rightarrow аппарат Гольджи \rightarrow эндосомы \rightarrow лизосома) и преждевременно разрушается. Следовательно, соединение, которое связывается с мутантным ферментом и увеличивает его стабильность, может служить в качестве "шаперона" для фермента и увеличивать количество фермента, которое может покинуть ER и перемещаться в лизосомы. Кроме того, поскольку фолдинг и транспортировка

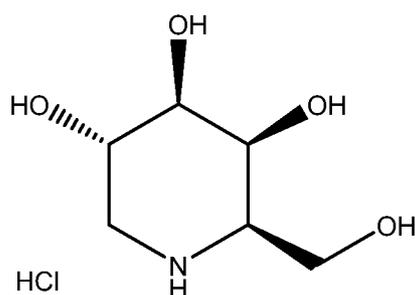
некоторых белков дикого типа являются неполными, при этом до 70% некоторых белков дикого типа в некоторых случаях разрушаются до достижения своего конечного места локализации в клетке, для стабилизации ферментов дикого типа и увеличения количества фермента, которое может покинуть ER и транспортироваться в лизосомы, можно применять шапероны.

[0083] В одном или нескольких вариантах осуществления фармакологический шаперон предусматривает мигаластат или его соль. Соединение мигаластат, также известное как 1-дезоксигалактоноджиримицин (1-DGJ) или (2R,3S,4R,5S)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол, представляет собой соединение, имеющее следующую химическую формулу:



Свободное основание мигаластата

[0084] Как обсуждается в данном документе, также в настоящем изобретении можно применять фармацевтически приемлемые соли мигаластата. При применении соли мигаластата дозировку соли корректируют так, чтобы доза мигаластата, полученная пациентом, была эквивалентной количеству, которое было бы получено при применении свободного основания мигаластата. Одним примером фармацевтически приемлемой соли мигаластата является мигаластат-HCl:



Мигаластат-НСI

[0085] Мигаластат представляет собой низкомолекулярный иминосахар и является аналогом концевой галактозы GL-3. В фармакологических исследованиях *in vitro* и *in vivo* было продемонстрировано, что мигаластат действует как фармакологический шаперон, селективно и обратимо связывающийся с высокой аффинностью с активным сайтом α -Gal A дикого типа (WT) и определенными мутантными формами α -Gal A, генотипы которых называют мутациями, поддающимися лечению согласно результатам анализа с использованием клеток НЕК. Связывание мигаластата обеспечивает стабилизацию этих мутантных форм α -Gal A в эндоплазматическом ретикулуме, способствуя их правильной транспортировке в лизосомы, где диссоциация мигаластата позволяет α -Gal A уменьшить уровень GL-3 и других субстратов. У примерно 30-50% пациентов с болезнью Фабри имеются мутации, поддающиеся лечению согласно результатам анализа с использованием клеток НЕК, большинство из которых связаны с классическим фенотипом заболевания. Перечень мутаций, поддающихся лечению согласно результатам анализа с использованием клеток НЕК, включает по меньшей мере те мутации, которые перечислены в приведенной ниже таблице 1. В одном или нескольких вариантах осуществления, если двойная мутация присутствует в одной и той же хромосоме (мужчины и женщины), этот пациент считается поддающимся лечению согласно результатам анализа с использованием клеток НЕК, если двойная мутация присутствует в одной записи в таблице 1 (например, D55V/Q57L). В некоторых вариантах осуществления, если двойная мутация присутствует в разных хромосомах (только у женщин), такой пациент считается поддающимся лечению согласно результатам анализа с использованием клеток НЕК, если в таблице 1 присутствует любая одна из отдельных мутаций. В дополнение к приведенной ниже таблице 1 мутации, поддающиеся лечению согласно результатам анализа с использованием клеток НЕК, также можно найти в общей характеристике лекарственного препарата и/или инструкции о медицинском применении GALAFOLD™ в ряде стран, в которых GALAFOLD™ одобрен для применения,

или на веб-сайте www.galafoldamenabilitytable.com, каждый из которых тем самым включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Таблица 1. Мутации, поддающиеся лечению

Таблица 1

Изменение нуклеотида	Изменение нуклеотида	Изменение последовательности белка
c.7C>G	c.C7G	L3V
c.8T>C	c.T8C	L3P
c.[11G>T; 620A>C]	c.G11T/A620C	R4M/Y207S
c.13A>G	c.A13G	N5D
c.15C>G	c.C15G	N5K
c.16C>A	c.C16A	P6T
c.16C>T	c.C16T	P6S
c.17C>A	c.C17A	P6Q
c.17C>G	c.C17G	P6R
c.17C>T	c.C17T	P6L
c.19G>A	c.G19A	E7K
c.20A>T	c.A20T	E7V
c.21A>T	c.A21T	E7D
c.22C>A	c.C22A	L8I
c.23T>A	c.T23A	L8Q
c.23T>C	c.T23C	L8P
c.25C>T	c.C25T	H9Y
c.26A>G	c.A26G	H9R
c.26A>T	c.A26T	H9L
c.27T>A	c.T27A	H9Q
c.28C>A	c.C28A	L10M
c.28C>G	c.C28G	L10V

Таблица 1

Изменение нуклеотида	Изменение нуклеотида	Изменение последовательности белка
c.29T>A	c.T29A	L10Q
c.29T>C	c.T29C	L10P
c.29T>G	c.T29G	L10R
c.31G>A	c.G31A	G11S
c.31G>C	c.G31C	G11R
c.31G>T	c.G31T	G11C
c.32G>A	c.G32A	G11D
c.32G>T	c.G32T	G11V
c.34T>A	c.T34A	C12S
c.34T>C	c.T34C	C12R
c.34T>G	c.T34G	C12G
c.35G>A	c.G35A	C12Y
c.37G>A	c.G37A	A13T
c.37G>C	c.G37C	A13P
c.38C>A	c.C38A	A13E
c.38C>G	c.C38G	A13G
c.40C>G	c.C40G	L14V
c.40C>T	c.C40T	L14F
c.41T>A	c.T41A	L14H
c.43G>A	c.G43A	A15T
c.44C>G	c.C44G	A15G
c.49C>A	c.C49A	R17S
c.49C>G	c.C49G	R17G
c.49C>T	c.C49T	R17C
c.50G>A	c.G50A	R17H
c.50G>C	c.G50C	R17P

Таблица 1

Изменение нуклеотида	Изменение нуклеотида	Изменение последовательности белка
c.52T>A	c.T52A	F18I
c.53T>G	c.T53G	F18C
c.54C>G	c.C54G	F18L
c.58G>C	c.G58C	A20P
c.59C>A	c.C59A	A20D
c.59C>G	c.C59G	A20G
c.62T>A	c.T62A	L21H
c.64G>A	c.G64A	V22I
c.64G>C	c.G64C	V22L
c.64G>T	c.G64T	V22F
c.65T>C	c.T65C	V22A
c.65T>G	c.T65G	V22G
c.67T>A	c.T67A	S23T
c.67T>C	c.T67C	S23P
c.70T>C или c.70T>A	c.T70C или c.T70A	W24R
c.70T>G	c.T70G	W24G
c.71G>C	c.G71C	W24S
c.72G>C или c.72G>T	c.G72C или c.G72T	W24C
c.73G>C	c.G73C	D25H
c.77T>A	c.T77A	I26N
c.79C>A	c.C79A	P27T
c.79C>G	c.C79G	P27A
c.79C>T	c.C79T	P27S
c.80C>T	c.C80T	P27L
c.82G>C	c.G82C	G28R
c.82G>T	c.G82T	G28W

Таблица 1

Изменение нуклеотида	Изменение нуклеотида	Изменение последовательности белка
c.83G>A	c.G83A	G28E
c.85G>C	c.G85C	A29P
c.86C>A	c.C86A	A29D
c.86C>G	c.C86G	A29G
c.86C>T	c.C86T	A29V
c.88A>G	c.A88G	R30G
c.94C>A	c.C94A	L32M
c.94C>G	c.C94G	L32V
c.95T>A	c.T95A	L32Q
c.95T>C	c.T95C	L32P
c.95T>G	c.T95G	L32R
c.97G>C	c.G97C	D33H
c.97G>T	c.G97T	D33Y
c.98A>C	c.A98C	D33A
c.98A>G	c.A98G	D33G
c.98A>T	c.A98T	D33V
c.99C>G	c.C99G	D33E
c.100A>C	c.A100C	N34H
c.100A>G	c.A100G	N34D
c.101A>C	c.A101C	N34T
c.101A>G	c.A101G	N34S
c.102T>G или c.102T>A	c.T102G или c.T102A	N34K
c.103G>C или c.103G>A	c.G103C или c.G103A	G35R
c.104G>A	c.G104A	G35E
c.104G>C	c.G104C	G35A
c.104G>T	c.G104T	G35V

Таблица 1

Изменение нуклеотида	Изменение нуклеотида	Изменение последовательности белка
с.106Т>А	с.Т106А	L36M
с.106Т>G	с.Т106G	L36V
с.107Т>C	с.Т107C	L36S
с.107Т>G	с.Т107G	L36W
с.108G>C или с.108G>T	с.G108C или с.G108T	L36F
с.109G>A	с.G109A	A37T
с.109G>T	с.G109T	A37S
с.110C>A	с.C110A	A37E
с.110C>G	с.C110G	A37G
с.110C>T	с.C110T	A37V
с.112A>G	с.A112G	R38G
с.112A>T	с.A112T	R38W
с.113G>T	с.G113T	R38M
с.114G>C	с.G114C	R38S
с.115A>G	с.A115G	T39A
с.115A>T	с.A115T	T39S
с.116C>A	с.C116A	T39K
с.116C>G	с.C116G	T39R
с.116C>T	с.C116T	T39M
с.121A>G	с.A121G	T41A
с.122C>A	с.C122A	T41N
с.122C>G	с.C122G	T41S
с.122C>T	с.C122T	T41I
с.124A>C или с.124A>T	с.A124C или с.A124T	M42L
с.124A>G	с.A124G	M42V
с.125T>A	с.Т125А	M42K

Таблица 1

Изменение нуклеотида	Изменение нуклеотида	Изменение последовательности белка
с.125T>C	с.Т125C	M42T
с.125T>G	с.Т125G	M42R
с.126G>А или с.126G>С или с.126G>Т	с.С126А или с.С126С или с.С126Т	M42I
с.128G>C	с.С128C	G43A
с.133C>A	с.С133A	L45M
с.133C>G	с.С133G	L45V
с.136C>A	с.С136A	H46N
с.136C>G	с.С136G	H46D
с.137A>C	с.А137C	H46P
с.138C>G	с.С138G	H46Q
с.142G>C	с.С142C	E48Q
с.143A>C	с.А143C	E48A
с.149T>A	с.Т149А	F50Y
с.151A>G	с.А151G	M51V
с.152T>A	с.Т152А	M51K
с.152T>C	с.Т152С	M51T
с.152T>G	с.Т152G	M51R
с.153G>А или с.153G>Т или с.153G>С	с.С153А или с.С153Т или с.С153С	M51I
с.157A>C	с.А157С	N53H
с.[157A>C; 158A>Т]	с.А157С/А158Т	N53L
с.157A>G	с.А157G	N53D
с.157A>Т	с.А157Т	N53Y
с.158A>C	с.А158С	N53T
с.158A>G	с.А158G	N53S

Таблица 1

Изменение нуклеотида	Изменение нуклеотида	Изменение последовательности белка
с.158А>Т	с.А158Т	N53I
с.159С>G или с.159С>А	с.С159G или с.С159А	N53K
с.160С>G	с.С160G	L54V
с.160С>Т	с.С160Т	L54F
с.161Т>А	с.Т161А	L54H
с.161Т>С	с.Т161С	L54P
с.161Т>G	с.Т161G	L54R
с.163G>С	с.G163С	D55H
с.163G>Т	с.Г163Т	D55Y
с.164А>С	с.А164С	D55А
с.164А>G	с.А164G	D55G
с.164А>Т	с.А164Т	D55V
с.[164А>Т; 170А>Т]	с.А164Т/А170Т	D55V/Q57L
с.165С>G	с.С165G	D55E
с.167G>А	с.Г167А	С56Y
с.167G>Т	с.Г167Т	С56F
с.168С>G	с.С168G	С56W
с.170А>G	с.А170G	Q57R
с.170А>Т	с.А170Т	Q57L
с.172G>А	с.Г172А	E58K
с.175G>А	с.Г175А	E59K
с.175G>С	с.Г175С	E59Q
с.176А>С	с.А176С	E59А
с.176А>G	с.А176G	E59G
с.176А>Т	с.А176Т	E59V
с.177G>С	с.Г177С	E59D

Таблица 1

Изменение нуклеотида	Изменение нуклеотида	Изменение последовательности белка
c.178C>A	c.C178A	P60T
c.178C>G	c.C178G	P60A
c.178C>T	c.C178T	P60S
c.179C>A	c.C179A	P60Q
c.179C>G	c.C179G	P60R
c.179C>T	c.C179T	P60L
c.182A>T	c.A182T	D61V
c.183T>A	c.T183A	D61E
c.184_185insTAG	c.184_185insTAG	S62delinsLA
c.184T>C	c.T184C	S62P
c.184T>G	c.T184G	S62A
c.185C>A	c.C185A	S62Y
c.185C>G	c.C185G	S62C
c.185C>T	c.C185T	S62F
c.190A>C	c.A190C	I64L
c.190A>G	c.A190G	I64V
c.193A>G	c.A193G	S65G
c.193A>T	c.A193T	S65C
c.195T>A	c.T195A	S65R
c.196G>A	c.G196A	E66K
c.197A>G	c.A197G	E66G
c.197A>T	c.A197T	E66V
c.198G>C	c.G198C	E66D
c.199A>C	c.A199C	K67Q
c.199A>G	c.A199G	K67E
c.200A>C	c.A200C	K67T

Таблица 1

Изменение нуклеотида	Изменение нуклеотида	Изменение последовательности белка
c.200A>T	c.A200T	K67M
c.201G>C	c.G201C	K67N
c.202C>A	c.C202A	L68I
c.205T>A	c.T205A	F69I
c.206T>A	c.T206A	F69Y
c.207C>A или c.207C>G	c.C207A или c.C207G	F69L
c.208A>T	c.A208T	M70L
c.209T>A	c.T209A	M70K
c.209T>G	c.T209G	M70R
c.210G>C	c.G210C	M70I
c.211G>C	c.G211C	E71Q
c.212A>C	c.A212C	E71A
c.212A>G	c.A212G	E71G
c.212A>T	c.A212T	E71V
c.213G>C	c.G213C	E71D
c.214A>G	c.A214G	M72V
c.214A>T	c.A214T	M72L
c.215T>C	c.T215C	M72T
c.216G>A или c.216G>T или c.216G>C	c.G216A или c.G216T или c.G216C	M72I
c.217G>A	c.G217A	A73T
c.217G>T	c.G217T	A73S
c.218C>T	c.C218T	A73V
c.220G>A	c.G220A	E74K
c.221A>G	c.A221G	E74G
c.221A>T	c.A221T	E74V

Таблица 1

Изменение нуклеотида	Изменение нуклеотида	Изменение последовательности белка
c.222G>C	c.G222C	E74D
c.223C>T	c.C223T	L75F
c.224T>C	c.T224C	L75P
c.226A>G	c.A226G	M76V
c.227T>C	c.T227C	M76T
c.229G>A	c.G229A	V77I
c.229G>C	c.G229C	V77L
c.232T>C	c.T232C	S78P
c.233C>T	c.C233T	S78L
c.235G>A	c.G235A	E79K
c.235G>C	c.G235C	E79Q
c.236A>C	c.A236C	E79A
c.236A>G	c.A236G	E79G
c.236A>T	c.A236T	E79V
c.237A>T	c.A237T	E79D
c.238G>A	c.G238A	G80S
c.238G>T	c.G238T	G80C
c.239G>A	c.G239A	G80D
c.239G>C	c.G239C	G80A
c.239G>T	c.G239T	G80V
c.242G>T	c.G242T	W81L
c.244A>G	c.A244G	K82E
c.245A>C	c.A245C	K82T
c.245A>G	c.A245G	K82R
c.245A>T	c.A245T	K82M
c.246G>C	c.G246C	K82N

Таблица 1

Изменение нуклеотида	Изменение нуклеотида	Изменение последовательности белка
c.247G>A	c.G247A	D83N
c.248A>C	c.A248C	D83A
c.248A>G	c.A248G	D83G
c.248A>T	c.A248T	D83V
c.249T>A	c.T249A	D83E
c.250G>A	c.G250A	A84T
c.250G>C	c.G250C	A84P
c.250G>T	c.G250T	A84S
c.251C>A	c.C251A	A84E
c.251C>G	c.C251G	A84G
c.251C>T	c.C251T	A84V
c.253G>A	c.G253A	G85S
c.[253G>A; 254G>A]	c.G253A/G254A	G85N
c.[253G>A; 254G>T; 255T>G]	c.G253A/G254T/T255G	G85M
c.253G>C	c.G253C	G85R
c.253G>T	c.G253T	G85C
c.254G>A	c.G254A	G85D
c.254G>C	c.G254C	G85A
c.257A>T	c.A257T	Y86F
c.260A>G	c.A260G	E87G
c.261G>C или c.261G>T	c.G261C или c.G261T	E87D
c.262T>A	c.T262A	Y88N
c.262T>C	c.T262C	Y88H
c.263A>C	c.A263C	Y88S
c.263A>G	c.A263G	Y88C

Таблица 1

Изменение нуклеотида	Изменение нуклеотида	Изменение последовательности белка
c.265C>G	c.C265G	L89V
c.265C>T	c.C265T	L89F
c.271A>C	c.A271C	I91L
c.271A>T	c.A271T	I91F
c.272T>C	c.T272C	I91T
c.272T>G	c.T272G	I91S
c.273T>G	c.T273G	I91M
c.286A>G	c.A286G	M96V
c.286A>T	c.A286T	M96L
c.287T>C	c.T287C	M96T
c.288G>A или c.288G>T или c.288G>C	c.G288A или c.G288T или c.G288C	M96I
c.289G>A	c.G289A	A97T
c.289G>C	c.G289C	A97P
c.289G>T	c.G289T	A97S
c.290C>A	c.C290A	A97D
c.290C>T	c.C290T	A97V
c.293C>A	c.C293A	P98H
c.293C>G	c.C293G	P98R
c.293C>T	c.C293T	P98L
c.295C>G	c.C295G	Q99E
c.296A>C	c.A296C	Q99P
c.296A>G	c.A296G	Q99R
c.296A>T	c.A296T	Q99L
c.301G>C	c.G301C	D101H
c.302A>C	c.A302C	D101A

Таблица 1

Изменение нуклеотида	Изменение нуклеотида	Изменение последовательности белка
c.302A>G	c.A302G	D101G
c.302A>T	c.A302T	D101V
c.303T>A	c.T303A	D101E
c.304T>A	c.T304A	S102T
c.304T>C	c.T304C	S102P
c.304T>G	c.T304G	S102A
c.305C>T	c.C305T	S102L
c.310G>A	c.G310A	G104S
c.311G>A	c.G311A	G104D
c.311G>C	c.G311C	G104A
c.311G>T	c.G311T	G104V
c.313A>G	c.A313G	R105G
c.314G>A	c.G314A	R105K
c.314G>C	c.G314C	R105T
c.314G>T	c.G314T	R105I
c.316C>A	c.C316A	L106I
c.316C>G	c.C316G	L106V
c.316C>T	c.C316T	L106F
c.317T>A	c.T317A	L106H
c.317T>C	c.T317C	L106P
c.319C>A	c.C319A	Q107K
c.319C>G	c.C319G	Q107E
c.320A>G	c.A320G	Q107R
c.321G>C	c.G321C	Q107H
c.322G>A	c.G322A	A108T
c.323C>A	c.C323A	A108E

Таблица 1

Изменение нуклеотида	Изменение нуклеотида	Изменение последовательности белка
c.323C>T	c.C323T	A108V
c.325G>A	c.G325A	D109N
c.325G>C	c.G325C	D109H
c.325G>T	c.G325T	D109Y
c.326A>C	c.A326C	D109A
c.326A>G	c.A326G	D109G
c.327C>G	c.C327G	D109E
c.328C>A	c.C328A	P110T
c.334C>G	c.C334G	R112G
c.335G>A	c.G335A	R112H
c.335G>T	c.G335T	R112L
c.337T>A	c.T337A	F113I
c.337T>C или c.339T>A или c.339T>G	c.T337C или c.T339A или c.T339G	F113L
c.337T>G	c.T337G	F113V
c.338T>A	c.T338A	F113Y
c.341C>T	c.C341T	P114L
c.343C>A	c.C343A	H115N
c.343C>G	c.C343G	H115D
c.346G>C	c.G346C	G116R
c.350T>C	c.T350C	I117T
c.351T>G	c.T351G	I117M
c.352C>T	c.C352T	R118C
c.361G>A	c.G361A	A121T
c.362C>T	c.C362T	A121V
c.367T>A	c.T367A	Y123N

Таблица 1

Изменение нуклеотида	Изменение нуклеотида	Изменение последовательности белка
c.367T>G	c.T367G	Y123D
c.368A>C	c.A368C	Y123S
c.368A>G	c.A368G	Y123C
c.368A>T	c.A368T	Y123F
c.370G>A	c.G370A	V124I
c.371T>G	c.T371G	V124G
c.373C>A	c.C373A	H125N
c.373C>G	c.C373G	H125D
c.373C>T	c.C373T	H125Y
c.374A>G	c.A374G	H125R
c.374A>T	c.A374T	H125L
c.376A>G	c.A376G	S126G
c.376A>T	c.A376T	S126C
c.377G>T	c.G377T	S126I
c.379A>G	c.A379G	K127E
c.383G>A	c.G383A	G128E
c.383G>C	c.G383C	G128A
c.385C>G	c.C385G	L129V
c.388A>C	c.A388C	K130Q
c.389A>T	c.A389T	K130M
c.390G>C	c.G390C	K130N
c.391C>G	c.C391G	L131V
c.397A>C	c.A397C	I133L
c.397A>G	c.A397G	I133V
c.397A>T	c.A397T	I133F
c.398T>C	c.T398C	I133T

Таблица 1

Изменение нуклеотида	Изменение нуклеотида	Изменение последовательности белка
c.399T>G	c.T399G	I133M
c.[399T>G; 434T>C]	c.T399G/T434C	I133M/F145S
c.403G>A	c.G403A	A135T
c.403G>T	c.G403T	A135S
c.404C>A	c.C404A	A135E
c.404C>G	c.C404G	A135G
c.404C>T	c.C404T	A135V
c.406G>A	c.G406A	D136N
c.407A>C	c.A407C	D136A
c.407A>T	c.A407T	D136V
c.408T>A или c.408T>G	c.T408A или c.T408G	D136E
c.409G>A	c.G409A	V137I
c.409G>C	c.G409C	V137L
c.410T>A	c.T410A	V137D
c.410T>C	c.T410C	V137A
c.410T>G	c.T410G	V137G
c.413G>C	c.G413C	G138A
c.415A>C	c.A415C	N139H
c.415A>T	c.A415T	N139Y
c.416A>G	c.A416G	N139S
c.416A>T	c.A416T	N139I
c.417T>A	c.T417A	N139K
c.418A>C	c.A418C	K140Q
c.418A>G	c.A418G	K140E
c.419A>C	c.A419C	K140T
c.419A>G	c.A419G	K140R

Таблица 1

Изменение нуклеотида	Изменение нуклеотида	Изменение последовательности белка
c.419A>T	c.A419T	K140I
c.420A>T	c.A420T	K140N
c.421A>T	c.A421T	T141S
c.427G>A	c.G427A	A143T
c.428C>A	c.C428A	A143E
c.428C>G	c.C428G	A143G
c.428C>T	c.C428T	A143V
c.430G>A	c.G430A	G144S
c.430G>C	c.G430C	G144R
c.430G>T	c.G430T	G144C
c.431G>A	c.G431A	G144D
c.431G>C	c.G431C	G144A
c.431G>T	c.G431T	G144V
c.433T>G	c.T433G	F145V
c.434T>A	c.T434A	F145Y
c.434T>C	c.T434C	F145S
c.434T>G	c.T434G	F145C
c.435C>G	c.C435G	F145L
c.436C>A	c.C436A	P146T
c.436C>G	c.C436G	P146A
c.436C>T	c.C436T	P146S
c.437C>A	c.C437A	P146H
c.437C>G	c.C437G	P146R
c.437C>T	c.C437T	P146L
c.440G>C	c.G440C	G147A
c.442A>G	c.A442G	S148G

Таблица 1

Изменение нуклеотида	Изменение нуклеотида	Изменение последовательности белка
c.442A>T	c.A442T	S148C
c.443G>C	c.G443C	S148T
c.446T>G	c.T446G	F149C
c.449G>A	c.G449A	G150E
c.449G>T	c.G449T	G150V
c.451T>G	c.T451G	Y151D
c.452A>C	c.A452C	Y151S
c.452A>G	c.A452G	Y151C
c.454T>A	c.T454A	Y152N
c.454T>C	c.T454C	Y152H
c.454T>G	c.T454G	Y152D
c.455A>C	c.A455C	Y152S
c.455A>G	c.A455G	Y152C
c.455A>T	c.A455T	Y152F
c.457G>A	c.G457A	D153N
c.457G>C	c.G457C	D153H
c.457G>T	c.G457T	D153Y
c.458A>C	c.A458C	D153A
c.458A>T	c.A458T	D153V
c.465T>A или c.465T>G	c.T465A или c.T465G	D155E
c.466G>A	c.G466A	A156T
c.466G>T	c.G466T	A156S
c.467C>G	c.C467G	A156G
c.467C>T	c.C467T	A156V
c.469C>A	c.C469A	Q157K
c.469C>G	c.C469G	Q157E

Таблица 1

Изменение нуклеотида	Изменение нуклеотида	Изменение последовательности белка
с.470А>С	с.А470С	Q157P
с.470А>Т	с.А470Т	Q157L
с.471G>С или с.471G>Т	с.С471С или с.С471Т	Q157H
с.472А>G	с.А472G	T158A
с.472А>Т	с.А472Т	T158S
с.473С>А	с.С473А	T158N
с.473С>Т	с.С473Т	T158I
с.475Т>А	с.Т475А	F159I
с.475Т>G	с.Т475G	F159V
с.476Т>А	с.Т476А	F159Y
с.476Т>G	с.Т476G	F159C
с.477Т>А	с.Т477А	F159L
с.478G>А	с.С478А	A160T
с.478G>Т	с.С478Т	A160S
с.479С>А	с.С479А	A160D
с.479С>G	с.С479G	A160G
с.479С>Т	с.С479Т	A160V
с.481G>А	с.С481А	D161N
с.481G>С	с.С481С	D161H
с.481G>Т	с.С481Т	D161Y
с.482А>Т	с.А482Т	D161V
с.484Т>G	с.Т484G	W162G
с.485G>С	с.С485С	W162S
с.490G>А	с.С490А	V164I
с.490G>Т	с.С490Т	V164L
с.491Т>С	с.Т491С	V164A

Таблица 1

Изменение нуклеотида	Изменение нуклеотида	Изменение последовательности белка
c.493G>A	c.G493A	D165N
c.493G>C	c.G493C	D165H
c.494A>C	c.A494C	D165A
c.494A>G	c.A494G	D165G
c.495T>A	c.T495A	D165E
c.496_497delinsTC	c.496_497delinsTC	L166S
c.496C>A	c.C496A	L166M
c.496C>G	c.C496G	L166V
c.[496C>G; 497T>G]	c.C496G/T497G	L166G
c.497T>A	c.T497A	L166Q
c.499C>A	c.C499A	L167I
c.499C>G	c.C499G	L167V
c.505T>A	c.T505A	F169I
c.505T>G	c.T505G	F169V
c.506T>A	c.T506A	F169Y
c.506T>C	c.T506C	F169S
c.506T>G	c.T506G	F169C
c.507T>A	c.T507A	F169L
c.511G>A	c.G511A	G171S
c.512G>C	c.G512C	G171A
c.512G>T	c.G512T	G171V
c.517T>C	c.T517C	Y173H
c.518A>C	c.A518C	Y173S
c.518A>G	c.A518G	Y173C
c.518A>T	c.A518T	Y173F
c.520T>C	c.T520C	C174R

Таблица 1

Изменение нуклеотида	Изменение нуклеотида	Изменение последовательности белка
c.520T>G	c.T520G	C174G
c.523G>C	c.G523C	D175H
c.523G>T	c.G523T	D175Y
c.524A>G	c.A524G	D175G
c.524A>T	c.A524T	D175V
c.525C>G или c.525C>A	c.C525G или c.C525A	D175E
c.526A>T	c.A526T	S176C
c.528T>A	c.T528A	S176R
c.529T>A	c.T529A	L177M
c.529T>G	c.T529G	L177V
c.530T>C	c.T530C	L177S
c.530T>G	c.T530G	L177W
c.531G>C	c.G531C	L177F
c.532G>A	c.G532A	E178K
c.532G>C	c.G532C	E178Q
c.533A>C	c.A533C	E178A
c.533A>G	c.A533G	E178G
c.538T>A	c.T538A	L180M
c.538T>G	c.T538G	L180V
c.539T>C	c.T539C	L180S
c.539T>G	c.T539G	L180W
c.540G>C или c.540G>T	c.G540C или c.G540T	L180F
c.541G>A	c.G541A	A181T
c.541G>C	c.G541C	A181P
c.542C>T	c.C542T	A181V
c.544G>T	c.G544T	D182Y

Таблица 1

Изменение нуклеотида	Изменение нуклеотида	Изменение последовательности белка
c.545A>C	c.A545C	D182A
c.545A>G	c.A545G	D182G
c.545A>T	c.A545T	D182V
c.546T>A	c.T546A	D182E
c.548G>A	c.G548A	G183D
c.548G>C	c.G548C	G183A
c.550T>A	c.T550A	Y184N
c.550T>C	c.T550C	Y184H
c.551A>C	c.A551C	Y184S
c.551A>G	c.A551G	Y184C
c.551A>T	c.A551T	Y184F
c.553A>C	c.A553C	K185Q
c.553A>G	c.A553G	K185E
c.554A>C	c.A554C	K185T
c.554A>T	c.A554T	K185M
c.555G>C	c.G555C	K185N
c.556C>A	c.C556A	H186N
c.556C>G	c.C556G	H186D
c.556C>T	c.C556T	H186Y
c.557A>T	c.A557T	H186L
c.558C>G	c.C558G	H186Q
c.559_564dup	c.559_564dup	p.M187_S188dup
c.559A>T	c.A559T	M187L
c.559A>G	c.A559G	M187V
c.560T>C	c.T560C	M187T
c.561G>T или c.561G>A	c.G561T или c.G561A или	M187I

Таблица 1

Изменение нуклеотида	Изменение нуклеотида	Изменение последовательности белка
или с.561G>C	с.G561C	
с.562T>A	с.T562A	S188T
с.562T>C	с.T562C	S188P
с.562T>G	с.T562G	S188A
с.563C>A	с.C563A	S188Y
с.563C>G	с.C563G	S188C
с.563C>T	с.C563T	S188F
с.565T>G	с.T565G	L189V
с.566T>C	с.T566C	L189S
с.567G>C или с.567G>T	с.G567C или с.G567T	L189F
с.568G>A	с.G568A	A190T
с.568G>T	с.G568T	A190S
с.569C>A	с.C569A	A190D
с.569C>G	с.C569G	A190G
с.569C>T	с.C569T	A190V
с.571C>A	с.C571A	L191M
с.571C>G	с.C571G	L191V
с.572T>A	с.T572A	L191Q
с.574A>C	с.A574C	N192H
с.574A>G	с.A574G	N192D
с.575A>C	с.A575C	N192T
с.575A>G	с.A575G	N192S
с.576T>A	с.T576A	N192K
с.577A>G	с.A577G	R193G
с.577A>T	с.A577T	R193W
с.578G>C	с.G578C	R193T

Таблица 1

Изменение нуклеотида	Изменение нуклеотида	Изменение последовательности белка
c.578G>T	c.G578T	R193M
c.580A>C	c.A580C	T194P
c.580A>G	c.A580G	T194A
c.580A>T или c.581C>G	c.A580T или c.C581G	T194S
c.581C>A	c.C581A	T194N
c.581C>T	c.C581T	T194I
c.583G>A	c.G583A	G195S
c.583G>C	c.G583C	G195R
c.583G>T	c.G583T	G195C
c.584G>T	c.G584T	G195V
c.586A>G	c.A586G	R196G
c.587G>A	c.G587A	R196K
c.587G>C	c.G587C	R196T
c.587G>T	c.G587T	R196I
c.589A>G	c.A589G	S197G
c.589A>T	c.A589T	S197C
c.590G>A	c.G590A	S197N
c.590G>C	c.G590C	S197T
c.590G>T	c.G590T	S197I
c.593T>C	c.T593C	I198T
c.593T>G	c.T593G	I198S
c.594T>G	c.T594G	I198M
c.595G>A	c.G595A	V199M
c.595G>C	c.G595C	V199L
c.596T>A	c.T596A	V199E
c.596T>C	c.T596C	V199A

Таблица 1

Изменение нуклеотида	Изменение нуклеотида	Изменение последовательности белка
c.596T>G	c.T596G	V199G
c.598T>A	c.T598A	Y200N
c.599A>C	c.A599C	Y200S
c.599A>G	c.A599G	Y200C
c.601T>A	c.T601A	S201T
c.601T>G	c.T601G	S201A
c.602C>A	c.C602A	S201Y
c.602C>G	c.C602G	S201C
c.602C>T	c.C602T	S201F
c.607G>C	c.G607C	E203Q
c.608A>C	c.A608C	E203A
c.608A>G	c.A608G	E203G
c.608A>T	c.A608T	E203V
c.609G>C или c.609G>T	c.G609C или c.G609T	E203D
c.610T>G	c.T610G	W204G
c.611G>C	c.G611C	W204S
c.611G>T	c.G611T	W204L
c.613C>A	c.C613A	P205T
c.613C>T	c.C613T	P205S
c.614C>T	c.C614T	P205L
c.616C>A	c.C616A	L206I
c.616C>G	c.C616G	L206V
c.616C>T	c.C616T	L206F
c.617T>A	c.T617A	L206H
c.617T>G	c.T617G	L206R
c.619T>C	c.T619C	Y207H

Таблица 1

Изменение нуклеотида	Изменение нуклеотида	Изменение последовательности белка
c.620A>C	c.A620C	Y207S
c.620A>T	c.A620T	Y207F
c.623T>A	c.T623A	M208K
c.623T>G	c.T623G	M208R
c.625T>A	c.T625A	W209R
c.625T>G	c.T625G	W209G
c.627G>C	c.G627C	W209C
c.628C>A	c.C628A	P210T
c.628C>T	c.C628T	P210S
c.629C>A	c.C629A	P210H
c.629C>T	c.C629T	P210L
c.631T>C	c.T631C	F211L
c.631T>G	c.T631G	F211V
c.632T>A	c.T632A	F211Y
c.632T>C	c.T632C	F211S
c.632T>G	c.T632G	F211C
c.635A>C	c.A635C	Q212P
c.636A>T	c.A636T	Q212H
c.637A>C	c.A637C	K213Q
c.637A>G	c.A637G	K213E
c.638A>G	c.A638G	K213R
c.638A>T	c.A638T	K213M
c.640C>A	c.C640A	P214T
c.640C>G	c.C640G	P214A
c.640C>T	c.C640T	P214S
c.641C>A	c.C641A	P214H

Таблица 1

Изменение нуклеотида	Изменение нуклеотида	Изменение последовательности белка
c.641C>G	c.C641G	P214R
c.641C>T	c.C641T	P214L
c.643A>C	c.A643C	N215H
c.643A>G	c.A643G	N215D
c.643A>T	c.A643T	N215Y
c.644A>C	c.A644C	N215T
c.644A>G	c.A644G	N215S
c.[644A>G; 937G>T]	c.A644G/G937T	N215S/D313Y
c.644A>T	c.A644T	N215I
c.645T>A	c.T645A	N215K
c.646T>A	c.T646A	Y216N
c.646T>C	c.T646C	Y216H
c.646T>G	c.T646G	Y216D
c.647A>C	c.A647C	Y216S
c.647A>G	c.A647G	Y216C
c.647A>T	c.A647T	Y216F
c.649A>C	c.A649C	T217P
c.649A>G	c.A649G	T217A
c.649A>T	c.A649T	T217S
c.650C>A	c.C650A	T217K
c.650C>G	c.C650G	T217R
c.650C>T	c.C650T	T217I
c.652G>A	c.G652A	E218K
c.652G>C	c.G652C	E218Q
c.653A>C	c.A653C	E218A
c.653A>G	c.A653G	E218G

Таблица 1

Изменение нуклеотида	Изменение нуклеотида	Изменение последовательности белка
c.653A>T	c.A653T	E218V
c.654A>T	c.A654T	E218D
c.655A>C	c.A655C	I219L
c.655A>T	c.A655T	I219F
c.656T>A	c.T656A	I219N
c.656T>C	c.T656C	I219T
c.656T>G	c.T656G	I219S
c.657C>G	c.C657G	I219M
c.659G>A	c.G659A	R220Q
c.659G>C	c.G659C	R220P
c.659G>T	c.G659T	R220L
c.661C>A	c.C661A	Q221K
c.661C>G	c.C661G	Q221E
c.662A>C	c.A662C	Q221P
c.662A>G	c.A662G	Q221R
c.662A>T	c.A662T	Q221L
c.663G>C	c.G663C	Q221H
c.664T>A	c.T664A	Y222N
c.664T>C	c.T664C	Y222H
c.664T>G	c.T664G	Y222D
c.665A>C	c.A665C	Y222S
c.665A>G	c.A665G	Y222C
c.670A>C	c.A670C	N224H
c.671A>C	c.A671C	N224T
c.671A>G	c.A671G	N224S
c.673C>G	c.C673G	H225D

Таблица 1

Изменение нуклеотида	Изменение нуклеотида	Изменение последовательности белка
c.679C>G	c.C679G	R227G
c.682A>C	c.A682C	N228H
c.682A>G	c.A682G	N228D
c.683A>C	c.A683C	N228T
c.683A>G	c.A683G	N228S
c.683A>T	c.A683T	N228I
c.685T>A	c.T685A	F229I
c.686T>A	c.T686A	F229Y
c.686T>C	c.T686C	F229S
c.687T>A или c.687T>G	c.T687A или c.T687G	F229L
c.688G>C	c.G688C	A230P
c.689C>A	c.C689A	A230D
c.689C>G	c.C689G	A230G
c.689C>T	c.C689T	A230V
c.694A>C	c.A694C	I232L
c.694A>G	c.A694G	I232V
c.695T>C	c.T695C	I232T
c.696T>G	c.T696G	I232M
c.698A>C	c.A698C	D233A
c.698A>G	c.A698G	D233G
c.698A>T	c.A698T	D233V
c.699T>A	c.T699A	D233E
c.703T>A	c.T703A	S235T
c.703T>G	c.T703G	S235A
c.710A>T	c.A710T	K237I
c.712A>G	c.A712G	S238G

Таблица 1

Изменение нуклеотида	Изменение нуклеотида	Изменение последовательности белка
c.712A>T	c.A712T	S238C
c.713G>A	c.G713A	S238N
c.713G>C	c.G713C	S238T
c.713G>T	c.G713T	S238I
c.715A>T	c.A715T	I239L
c.716T>C	c.T716C	I239T
c.717A>G	c.A717G	I239M
c.718A>G	c.A718G	K240E
c.719A>G	c.A719G	K240R
c.719A>T	c.A719T	K240M
c.720G>C или c.720G>T	c.G720C или c.G720T	K240N
c.721A>T	c.A721T	S241C
c.722G>C	c.G722C	S241T
c.722G>T	c.G722T	S241I
c.724A>C	c.A724C	I242L
c.724A>G	c.A724G	I242V
c.724A>T	c.A724T	I242F
c.725T>A	c.T725A	I242N
c.725T>C	c.T725C	I242T
c.725T>G	c.T725G	I242S
c.726C>G	c.C726G	I242M
c.727T>A	c.T727A	L243M
c.727T>G	c.T727G	L243V
c.728T>C	c.T728C	L243S
c.728T>G	c.T728G	L243W
c.729G>C или c.729G>T	c.G729C или c.G729T	L243F

Таблица 1

Изменение нуклеотида	Изменение нуклеотида	Изменение последовательности белка
c.730G>A	c.G730A	D244N
c.730G>C	c.G730C	D244H
c.730G>T	c.G730T	D244Y
c.731A>C	c.A731C	D244A
c.731A>G	c.A731G	D244G
c.731A>T	c.A731T	D244V
c.732C>G	c.C732G	D244E
c.733T>G	c.T733G	W245G
c.735G>C	c.G735C	W245C
c.736A>G	c.A736G	T246A
c.737C>A	c.C737A	T246K
c.737C>G	c.C737G	T246R
c.737C>T	c.C737T	T246I
c.739T>A	c.T739A	S247T
c.739T>G	c.T739G	S247A
c.740C>A	c.C740A	S247Y
c.740C>G	c.C740G	S247C
c.740C>T	c.C740T	S247F
c.742T>G	c.T742G	F248V
c.743T>A	c.T743A	F248Y
c.743T>G	c.T743G	F248C
c.744T>A	c.T744A	F248L
c.745A>C	c.A745C	N249H
c.745A>G	c.A745G	N249D
c.745A>T	c.A745T	N249Y
c.746A>C	c.A746C	N249T

Таблица 1

Изменение нуклеотида	Изменение нуклеотида	Изменение последовательности белка
c.746A>G	c.A746G	N249S
c.746A>T	c.A746T	N249I
c.747C>G или c.747C>A	c.C747G или c.C747A	N249K
c.748C>A	c.C748A	Q250K
c.748C>G	c.C748G	Q250E
c.749A>C	c.A749C	Q250P
c.749A>G	c.A749G	Q250R
c.749A>T	c.A749T	Q250L
c.750G>C	c.G750C	Q250H
c.751G>A	c.G751A	E251K
c.751G>C	c.G751C	E251Q
c.752A>G	c.A752G	E251G
c.752A>T	c.A752T	E251V
c.754A>G	c.A754G	R252G
c.757A>G	c.A757G	I253V
c.757A>T	c.A757T	I253F
c.758T>A	c.T758A	I253N
c.758T>C	c.T758C	I253T
c.758T>G	c.T758G	I253S
c.760-762delGTT или c.761-763del	c.760_762delGTT или c.761_763del	p.V254del
c.760G>T	c.G760T	V254F
c.761T>A	c.T761A	V254D
c.761T>C	c.T761C	V254A
c.761T>G	c.T761G	V254G
c.763G>A	c.G763A	D255N

Таблица 1

Изменение нуклеотида	Изменение нуклеотида	Изменение последовательности белка
c.763G>C	c.G763C	D255H
c.763G>T	c.G763T	D255Y
c.764A>C	c.A764C	D255A
c.764A>T	c.A764T	D255V
c.765T>A	c.T765A	D255E
c.766G>C	c.G766C	V256L
c.767T>A	c.T767A	V256D
c.767T>G	c.T767G	V256G
c.769G>A	c.G769A	A257T
c.769G>C	c.G769C	A257P
c.769G>T	c.G769T	A257S
c.770C>G	c.C770G	A257G
c.770C>T	c.C770T	A257V
c.772G>C или c.772G>A	c.G772C или c.G772A	G258R
c.773G>A	c.G773A	G258E
c.773G>T	c.G773T	G258V
c.775C>A	c.C775A	P259T
c.775C>G	c.C775G	P259A
c.775C>T	c.C775T	P259S
c.776C>A	c.C776A	P259Q
c.776C>G	c.C776G	P259R
c.776C>T	c.C776T	P259L
c.778G>T	c.G778T	G260W
c.779G>A	c.G779A	G260E
c.779G>C	c.G779C	G260A
c.781G>A	c.G781A	G261S

Таблица 1

Изменение нуклеотида	Изменение нуклеотида	Изменение последовательности белка
c.781G>C	c.G781C	G261R
c.781G>T	c.G781T	G261C
c.782G>C	c.G782C	G261A
c.787A>C	c.A787C	N263H
c.788A>C	c.A788C	N263T
c.788A>G	c.A788G	N263S
c.790G>A	c.G790A	D264N
c.790G>C	c.G790C	D264H
c.790G>T	c.G790T	D264Y
c.793C>G	c.C793G	P265A
c.794C>A	c.C794A	P265Q
c.794C>T	c.C794T	P265L
c.799A>G	c.A799G	M267V
c.799A>T	c.A799T	M267L
c.800T>C	c.T800C	M267T
c.802T>A	c.T802A	L268I
c.804A>T	c.A804T	L268F
c.805G>A	c.G805A	V269M
c.805G>C	c.G805C	V269L
c.806T>C	c.T806C	V269A
c.808A>C	c.A808C	I270L
c.808A>G	c.A808G	I270V
c.809T>C	c.T809C	I270T
c.809T>G	c.T809G	I270S
c.810T>G	c.T810G	I270M
c.811G>A	c.G811A	G271S

Таблица 1

Изменение нуклеотида	Изменение нуклеотида	Изменение последовательности белка
с.[811G>A; 937G>T]	с.G811A/G937T	G271S/D313Y
с.812G>A	с.G812A	G271D
с.812G>C	с.G812C	G271A
с.814A>G	с.A814G	N272D
с.818T>A	с.T818A	F273Y
с.823C>A	с.C823A	L275I
с.823C>G	с.C823G	L275V
с.827G>A	с.G827A	S276N
с.827G>C	с.G827C	S276T
с.829T>G	с.T829G	W277G
с.830G>T	с.G830T	W277L
с.831G>T или с.831G>C	с.G831T или с.G831C	W277C
с.832A>T	с.A832T	N278Y
с.833A>T	с.A833T	N278I
с.835C>G	с.C835G	Q279E
с.838C>A	с.C838A	Q280K
с.839A>G	с.A839G	Q280R
с.839A>T	с.A839T	Q280L
с.840A>T или с.840A>C	с.A840T или с.A840C	Q280H
с.841G>C	с.G841C	V281L
с.842T>A	с.T842A	V281E
с.842T>C	с.T842C	V281A
с.842T>G	с.T842G	V281G
с.844A>G	с.A844G	T282A
с.844A>T	с.A844T	T282S
с.845C>T	с.C845T	T282I

Таблица 1

Изменение нуклеотида	Изменение нуклеотида	Изменение последовательности белка
c.847C>G	c.C847G	Q283E
c.848A>T	c.A848T	Q283L
c.849G>C	c.G849C	Q283H
c.850A>G	c.A850G	M284V
c.850A>T	c.A850T	M284L
c.851T>C	c.T851C	M284T
c.852G>C	c.G852C	M284I
c.853G>A	c.G853A	A285T
c.854C>G	c.C854G	A285G
c.854C>T	c.C854T	A285V
c.856C>G	c.C856G	L286V
c.856C>T	c.C856T	L286F
c.857T>A	c.T857A	L286H
c.860G>T	c.G860T	W287L
c.862G>C	c.G862C	A288P
c.862G>T	c.G862T	A288S
c.863C>G	c.C863G	A288G
c.863C>T	c.C863T	A288V
c.865A>C	c.A865C	I289L
c.865A>G	c.A865G	I289V
c.866T>C	c.T866C	I289T
c.866T>G	c.T866G	I289S
c.868A>C или c.868A>T	c.A868C или c.A868T	M290L
c.868A>G	c.A868G	M290V
c.869T>C	c.T869C	M290T
c.870G>A или c.870G>C	c.G870A или c.G870C или	M290I

Таблица 1

Изменение нуклеотида	Изменение нуклеотида	Изменение последовательности белка
или с.870G>T	с.G870T	
с.871G>A	с.G871A	A291T
с.871G>T	с.G871T	A291S
с.872C>G	с.C872G	A291G
с.874G>T	с.G874T	A292S
с.875C>G	с.C875G	A292G
с.877C>A	с.C877A	P293T
с.880T>A	с.T880A	L294I
с.880T>G	с.T880G	L294V
с.881T>C	с.T881C	L294S
с.882A>T	с.A882T	L294F
с.883T>A	с.T883A	F295I
с.883T>G	с.T883G	F295V
с.884T>A	с.T884A	F295Y
с.884T>C	с.T884C	F295S
с.884T>G	с.T884G	F295C
с.886A>G	с.A886G	M296V
с.886A>T или с.886A>C	с.A886T или с.A886C	M296L
с.887T>C	с.T887C	M296T
с.888G>A или с.888G>T или с.888G>C	с.G888A или с.G888T или с.G888C	M296I
с.889T>A	с.T889A	S297T
с.892A>G	с.A892G	N298D
с.893A>C	с.A893C	N298T
с.893A>G	с.A893G	N298S
с.893A>T	с.A893T	N298I

Таблица 1

Изменение нуклеотида	Изменение нуклеотида	Изменение последовательности белка
c.895G>A	c.G895A	D299N
c.895G>C	c.G895C	D299H
c.897C>G или c.897C>A	c.C897G или c.C897A	D299E
c.898C>A	c.C898A	L300I
c.898C>G	c.C898G	L300V
c.898C>T	c.C898T	L300F
c.899T>C	c.T899C	L300P
c.901C>G	c.C901G	R301G
c.902G>A	c.G902A	R301Q
c.902G>C	c.G902C	R301P
c.902G>T	c.G902T	R301L
c.904C>A	c.C904A	H302N
c.904C>G	c.C904G	H302D
c.904C>T	c.C904T	H302Y
c.905A>T	c.A905T	H302L
c.907A>G	c.A907G	I303V
c.907A>T	c.A907T	I303F
c.908T>A	c.T908A	I303N
c.908T>C	c.T908C	I303T
c.908T>G	c.T908G	I303S
c.911G>A	c.G911A	S304N
c.911G>C	c.G911C	S304T
c.911G>T	c.G911T	S304I
c.916C>G	c.C916G	Q306E
c.917A>C	c.A917C	Q306P
c.917A>T	c.A917T	Q306L

Таблица 1

Изменение нуклеотида	Изменение нуклеотида	Изменение последовательности белка
c.919G>A	c.G919A	A307T
c.919G>C	c.G919C	A307P
c.919G>T	c.G919T	A307S
c.920C>A	c.C920A	A307D
c.920C>G	c.C920G	A307G
c.920C>T	c.C920T	A307V
c.922A>C	c.A922C	K308Q
c.922A>G	c.A922G	K308E
c.923A>G	c.A923G	K308R
c.923A>T	c.A923T	K308I
c.924A>T или c.924A>C	c.A924T или c.A924C	K308N
c.925G>A	c.G925A	A309T
c.925G>C	c.G925C	A309P
c.926C>A	c.C926A	A309D
c.926C>T	c.C926T	A309V
c.928C>A	c.C928A	L310I
c.928C>G	c.C928G	L310V
c.928C>T	c.C928T	L310F
c.931C>A	c.C931A	L311I
c.931C>G	c.C931G	L311V
c.934C>A	c.C934A	Q312K
c.934C>G	c.C934G	Q312E
c.935A>G	c.A935G	Q312R
c.935A>T	c.A935T	Q312L
c.936G>T или c.936G>C	c.G936T или c.G936C	Q312H
c.937G>T	c.G937T	D313Y

Таблица 1

Изменение нуклеотида	Изменение нуклеотида	Изменение последовательности белка
c.[937G>T; 1232G>A]	c.G937T/G1232A	D313Y/G411D
c.938A>G	c.A938G	D313G
c.938A>T	c.A938T	D313V
c.939T>A	c.T939A	D313E
c.940A>G	c.A940G	K314E
c.941A>C	c.A941C	K314T
c.941A>T	c.A941T	K314M
c.942G>C	c.G942C	K314N
c.943G>A	c.G943A	D315N
c.943G>C	c.G943C	D315H
c.943G>T	c.G943T	D315Y
c.944A>C	c.A944C	D315A
c.944A>G	c.A944G	D315G
c.944A>T	c.A944T	D315V
c.946G>A	c.G946A	V316I
c.946G>C	c.G946C	V316L
c.947T>C	c.T947C	V316A
c.947T>G	c.T947G	V316G
c.949A>C	c.A949C	I317L
c.949A>G	c.A949G	I317V
c.950T>C	c.T950C	I317T
c.951T>G	c.T951G	I317M
c.952G>A	c.G952A	A318T
c.952G>C	c.G952C	A318P
c.953C>A	c.C953A	A318D
c.953C>T	c.C953T	A318V

Таблица 1

Изменение нуклеотида	Изменение нуклеотида	Изменение последовательности белка
c.955A>T	c.A955T	I319F
c.956T>C	c.T956C	I319T
c.957C>G	c.C957G	I319M
c.958A>C	c.A958C	N320H
c.959A>C	c.A959C	N320T
c.959A>G	c.A959G	N320S
c.959A>T	c.A959T	N320I
c.961C>A	c.C961A	Q321K
c.962A>G	c.A962G	Q321R
c.962A>T	c.A962T	Q321L
c.963G>C или c.963G>T	c.G963C или c.G963T	Q321H
c.964G>A	c.G964A	D322N
c.964G>C	c.G964C	D322H
c.965A>C	c.A965C	D322A
c.965A>T	c.A965T	D322V
c.966C>A или c.966C>G	c.C966A или c.C966G	D322E
c.967C>A	c.C967A	P323T
c.968C>G	c.C968G	P323R
c.970T>G	c.T970G	L324V
c.971T>G	c.T971G	L324W
c.973G>A	c.G973A	G325S
c.973G>C	c.G973C	G325R
c.973G>T	c.G973T	G325C
c.974G>C	c.G974C	G325A
c.974G>T	c.G974T	G325V
c.976A>C	c.A976C	K326Q

Таблица 1

Изменение нуклеотида	Изменение нуклеотида	Изменение последовательности белка
c.976A>G	c.A976G	K326E
c.977A>C	c.A977C	K326T
c.977A>G	c.A977G	K326R
c.977A>T	c.A977T	K326M
c.978G>C или c.978G>T	c.G978C или c.G978T	K326N
c.979C>G	c.C979G	Q327E
c.980A>C	c.A980C	Q327P
c.980A>T	c.A980T	Q327L
c.981A>T	c.A981T	Q327H
c.983G>C	c.G983C	G328A
c.985T>A	c.T985A	Y329N
c.985T>C	c.T985C	Y329H
c.985T>G	c.T985G	Y329D
c.986A>G	c.A986G	Y329C
c.986A>T	c.A986T	Y329F
c.988C>A	c.C988A	Q330K
c.988C>G	c.C988G	Q330E
c.989A>C	c.A989C	Q330P
c.989A>G	c.A989G	Q330R
c.990G>C	c.G990C	Q330H
c.991C>G	c.C991G	L331V
c.992T>A	c.T992A	L331H
c.992T>C	c.T992C	L331P
c.992T>G	c.T992G	L331R
c.994A>G	c.A994G	R332G
c.995G>C	c.G995C	R332T

Таблица 1

Изменение нуклеотида	Изменение нуклеотида	Изменение последовательности белка
c.995G>T	c.G995T	R332I
c.996A>T	c.A996T	R332S
c.997C>G	c.C997G	Q333E
c.998A>C	c.A998C	Q333P
c.998A>T	c.A998T	Q333L
c.1000G>C	c.G1000C	G334R
c.1001G>A	c.G1001A	G334E
c.1001G>T	c.G1001T	G334V
c.1003G>T	c.G1003T	D335Y
c.1004A>C	c.A1004C	D335A
c.1004A>G	c.A1004G	D335G
c.1004A>T	c.A1004T	D335V
c.1005C>G	c.C1005G	D335E
c.1006A>G	c.A1006G	N336D
c.1006A>T	c.A1006T	N336Y
c.1007A>C	c.A1007C	N336T
c.1007A>G	c.A1007G	N336S
c.1007A>T	c.A1007T	N336I
c.1009T>G	c.T1009G	F337V
c.1010T>A	c.T1010A	F337Y
c.1010T>C	c.T1010C	F337S
c.1010T>G	c.T1010G	F337C
c.1011T>A	c.T1011A	F337L
c.1012G>A	c.G1012A	E338K
c.1013A>C	c.A1013C	E338A
c.1013A>G	c.A1013G	E338G

Таблица 1

Изменение нуклеотида	Изменение нуклеотида	Изменение последовательности белка
c.1013A>T	c.A1013T	E338V
c.1014A>T	c.A1014T	E338D
c.1015G>A	c.G1015A	V339M
c.1016T>A	c.T1016A	V339E
c.1016T>C	c.T1016C	V339A
c.1021G>C	c.G1021C	E341Q
c.1022A>C	c.A1022C	E341A
c.1027C>A	c.C1027A	P343T
c.1027C>G	c.C1027G	P343A
c.1027C>T	c.C1027T	P343S
c.1028C>T	c.C1028T	P343L
c.1030C>G	c.C1030G	L344V
c.1030C>T	c.C1030T	L344F
c.1031T>G	c.T1031G	L344R
c.1033T>C	c.T1033C	S345P
c.1036G>T	c.G1036T	G346C
c.1037G>A	c.G1037A	G346D
c.1037G>C	c.G1037C	G346A
c.1037G>T	c.G1037T	G346V
c.1039T>A	c.T1039A	L347I
c.1043C>A	c.C1043A	A348D
c.1046G>C	c.G1046C	W349S
c.1046G>T	c.G1046T	W349L
c.1047G>C	c.G1047C	W349C
c.1048G>A	c.G1048A	A350T
c.1048G>T	c.G1048T	A350S

Таблица 1

Изменение нуклеотида	Изменение нуклеотида	Изменение последовательности белка
c.1049C>G	c.C1049G	A350G
c.1049C>T	c.C1049T	A350V
c.1052T>A	c.T1052A	V351E
c.1052T>C	c.T1052C	V351A
c.1054G>A	c.G1054A	A352T
c.1054G>T	c.G1054T	A352S
c.1055C>G	c.C1055G	A352G
c.1055C>T	c.C1055T	A352V
c.1057A>T	c.A1057T	M353L
c.1058T>A	c.T1058A	M353K
c.1058T>C	c.T1058C	M353T
c.1061T>A	c.T1061A	I354K
c.1061T>G	c.T1061G	I354R
c.1063A>C	c.A1063C	N355H
c.1063A>G	c.A1063G	N355D
c.1063A>T	c.A1063T	N355Y
c.1064A>G	c.A1064G	N355S
c.1066C>G	c.C1066G	R356G
c.1066C>T	c.C1066T	R356W
c.1067G>A	c.G1067A	R356Q
c.1067G>C	c.G1067C	R356P
c.1067G>T	c.G1067T	R356L
c.1069C>G	c.C1069G	Q357E
c.1072G>C	c.G1072C	E358Q
c.1073A>C	c.A1073C	E358A
c.1073A>G	c.A1073G	E358G

Таблица 1

Изменение нуклеотида	Изменение нуклеотида	Изменение последовательности белка
с.1074G>Т или с.1074G>С	с.G1074Т или с.G1074С	E358D
с.1075A>С	с.A1075С	I359L
с.1075A>G	с.A1075G	I359V
с.1075A>Т	с.A1075Т	I359F
с.1076Т>А	с.Т1076А	I359N
с.1076Т>С	с.Т1076С	I359Т
с.1076Т>G	с.Т1076G	I359S
с.1078G>А	с.G1078А	G360S
с.1078G>С	с.G1078С	G360R
с.1078G>Т	с.G1078Т	G360С
с.1079G>А	с.G1079А	G360D
с.1079G>С	с.G1079С	G360А
с.1082G>А	с.G1082А	G361E
с.1082G>С	с.G1082С	G361А
с.1084С>А	с.С1084А	P362Т
с.1084С>G	с.С1084G	P362А
с.1084С>Т	с.С1084Т	P362S
с.1085С>А	с.С1085А	P362H
с.1085С>G	с.С1085G	P362R
с.1085С>Т	с.С1085Т	P362L
с.1087С>А	с.С1087А	R363S
с.1087С>G	с.С1087G	R363G
с.1087С>Т	с.С1087Т	R363С
с.1088G>А	с.G1088А	R363H
с.1088G>Т	с.G1088Т	R363L
с.1090Т>С	с.Т1090С	S364P

Таблица 1

Изменение нуклеотида	Изменение нуклеотида	Изменение последовательности белка
c.1091C>G	c.C1091G	S364C
c.1093T>A	c.T1093A	Y365N
c.1093T>G	c.T1093G	Y365D
c.1094A>C	c.A1094C	Y365S
c.1094A>T	c.A1094T	Y365F
c.1096A>C	c.A1096C	T366P
c.1096A>T	c.A1096T	T366S
c.1097C>A	c.C1097A	T366N
c.1097C>T	c.C1097T	T366I
c.1099A>C	c.A1099C	I367L
c.1099A>T	c.A1099T	I367F
c.1101C>G	c.C1101G	I367M
c.1102G>A	c.G1102A	A368T
c.1102G>C	c.G1102C	A368P
c.1103C>G	c.C1103G	A368G
c.1105G>A	c.G1105A	V369I
c.1105G>C	c.G1105C	V369L
c.1105G>T	c.G1105T	V369F
c.1106T>C	c.T1106C	V369A
c.1106T>G	c.T1106G	V369G
c.1108G>A	c.G1108A	A370T
c.1108G>C	c.G1108C	A370P
c.1109C>A	c.C1109A	A370D
c.1109C>G	c.C1109G	A370G
c.1109C>T	c.C1109T	A370V
c.1111T>A	c.T1111A	S371T

Таблица 1

Изменение нуклеотида	Изменение нуклеотида	Изменение последовательности белка
c.1112C>G	c.C1112G	S371C
c.1117G>A	c.G1117A	G373S
c.1117G>T	c.G1117T	G373C
c.1118G>C	c.G1118C	G373A
c.1120A>G	c.A1120G	K374E
c.1121A>C	c.A1121C	K374T
c.1121A>G	c.A1121G	K374R
c.1121A>T	c.A1121T	K374I
c.1123G>C	c.G1123C	G375R
c.1124G>A	c.G1124A	G375E
c.1124G>C	c.G1124C	G375A
c.1126G>A	c.G1126A	V376M
c.1126G>C	c.G1126C	V376L
c.1127T>A	c.T1127A	V376E
c.1127T>G	c.T1127G	V376G
c.1129G>A	c.G1129A	A377T
c.1129G>C	c.G1129C	A377P
c.1129G>T	c.G1129T	A377S
c.1130C>G	c.C1130G	A377G
c.1135A>G	c.A1135G	N379D
c.1136A>C	c.A1136C	N379T
c.1136A>T	c.A1136T	N379I
c.1137T>A	c.T1137A	N379K
c.1138C>A	c.C1138A	P380T
c.1138C>G	c.C1138G	P380A
c.1139C>A	c.C1139A	P380H

Таблица 1

Изменение нуклеотида	Изменение нуклеотида	Изменение последовательности белка
c.1139C>G	c.C1139G	P380R
c.1139C>T	c.C1139T	P380L
c.1142C>A	c.C1142A	A381D
c.1147T>A	c.T1147A	F383I
c.1148T>A	c.T1148A	F383Y
c.1148T>G	c.T1148G	F383C
c.1150A>T	c.A1150T	I384F
c.1151T>C	c.T1151C	I384T
c.1152C>G	c.C1152G	I384M
c.1153A>G	c.A1153G	T385A
c.1154C>T	c.C1154T	T385I
c.1156C>A	c.C1156A	Q386K
c.1157A>T	c.A1157T	Q386L
c.1158G>C	c.G1158C	Q386H
c.1159C>A	c.C1159A	L387I
c.1159C>T	c.C1159T	L387F
c.1160T>A	c.T1160A	L387H
c.1160T>G	c.T1160G	L387R
c.1162C>A	c.C1162A	L388I
c.1162C>G	c.C1162G	L388V
c.1162C>T	c.C1162T	L388F
c.1163T>A	c.T1163A	L388H
c.1163T>G	c.T1163G	L388R
c.1168G>A	c.G1168A	V390M
c.1171A>C	c.A1171C	K391Q
c.1171A>G	c.A1171G	K391E

Таблица 1

Изменение нуклеотида	Изменение нуклеотида	Изменение последовательности белка
c.1172A>C	c.A1172C	K391T
c.1172A>G	c.A1172G	K391R
c.1172A>T	c.A1172T	K391I
c.1173A>T	c.A1173T	K391N
c.1174A>G	c.A1174G	R392G
c.1174A>T	c.A1174T	R392W
c.1175G>A	c.G1175A	R392K
c.1175G>C	c.G1175C	R392T
c.1175G>T	c.G1175T	R392M
c.1177A>C	c.A1177C	K393Q
c.1177A>G	c.A1177G	K393E
c.1178A>C	c.A1178C	K393T
c.1179G>C	c.G1179C	K393N
c.1180C>A	c.C1180A	L394I
c.1181T>A	c.T1181A	L394Q
c.1181T>C	c.T1181C	L394P
c.1181T>G	c.T1181G	L394R
c.1183G>C	c.G1183C	G395R
c.1184G>A	c.G1184A	G395E
c.1184G>C	c.G1184C	G395A
c.1186T>A	c.T1186A	F396I
c.1186T>G	c.T1186G	F396V
c.1187T>G	c.T1187G	F396C
c.1188C>G	c.C1188G	F396L
c.1189T>A	c.T1189A	Y397N
c.1189T>C	c.T1189C	Y397H

Таблица 1

Изменение нуклеотида	Изменение нуклеотида	Изменение последовательности белка
c.1190A>C	c.A1190C	Y397S
c.1190A>G	c.A1190G	Y397C
c.1190A>T	c.A1190T	Y397F
c.1192G>A	c.G1192A	E398K
c.1192G>C	c.G1192C	E398Q
c.1193A>G	c.A1193G	E398G
c.1195T>A	c.T1195A	W399R
c.1195T>G	c.T1195G	W399G
c.1198A>C	c.A1198C	T400P
c.1198A>G	c.A1198G	T400A
c.1198A>T	c.A1198T	T400S
c.1199C>A	c.C1199A	T400N
c.1199C>T	c.C1199T	T400I
c.1201T>A	c.T1201A	S401T
c.1201T>G	c.T1201G	S401A
c.1202_1203insGACTTC	c.1202_1203insGACTTC	p.T400_S401dup
c.1202C>T	c.C1202T	S401L
c.1204A>G	c.A1204G	R402G
c.1204A>T	c.A1204T	R402W
c.1205G>C	c.G1205C	R402T
c.1205G>T	c.G1205T	R402M
c.1206G>C	c.G1206C	R402S
c.1207T>G	c.T1207G	L403V
c.1208T>C	c.T1208C	L403S
c.1209A>T	c.A1209T	L403F
c.1210A>G	c.A1210G	R404G

Таблица 1

Изменение нуклеотида	Изменение нуклеотида	Изменение последовательности белка
c.1211G>A	c.G1211A	R404K
c.1211G>C	c.G1211C	R404T
c.1211G>T	c.G1211T	R404I
c.1212A>T	c.A1212T	R404S
c.1213A>G	c.A1213G	S405G
c.1216C>G	c.C1216G	H406D
c.1217A>T	c.A1217T	H406L
c.1218C>G	c.C1218G	H406Q
c.1219A>T	c.A1219T	I407L
c.1220T>C	c.T1220C	I407T
c.1221A>G	c.A1221G	I407M
c.1222A>C	c.A1222C	N408H
c.1222A>G	c.A1222G	N408D
c.1222A>T	c.A1222T	N408Y
c.1223A>C	c.A1223C	N408T
c.1225C>A	c.C1225A	P409T
c.1225C>G	c.C1225G	P409A
c.1225C>T	c.C1225T	P409S
c.1226C>T	c.C1226T	P409L
c.1228A>G	c.A1228G	T410A
c.1228A>T	c.A1228T	T410S
c.1229C>T	c.C1229T	T410I
c.1231G>A	c.G1231A	G411S
c.1231G>T	c.G1231T	G411C
c.1232G>A	c.G1232A	G411D
c.1232G>C	c.G1232C	G411A

Таблица 1

Изменение нуклеотида	Изменение нуклеотида	Изменение последовательности белка
c.1232G>T	c.G1232T	G411V
c.1234A>C	c.A1234C	T412P
c.1234A>G	c.A1234G	T412A
c.1234A>T	c.A1234T	T412S
c.1235C>A	c.C1235A	T412N
c.1235C>T	c.C1235T	T412I
c.1237G>A	c.G1237A	V413I
c.1237G>T	c.G1237T	V413F
c.1238T>G	c.T1238G	V413G
c.1240T>G	c.T1240G	L414V
c.1242G>C	c.G1242C	L414F
c.1243C>A	c.C1243A	L415I
c.1244T>A	c.T1244A	L415H
c.1246C>G	c.C1246G	Q416E
c.1247A>T	c.A1247T	Q416L
c.1248G>C	c.G1248C	Q416H
c.1249C>A	c.C1249A	L417I
c.1252G>A	c.G1252A	E418K
c.1252G>C	c.G1252C	E418Q
c.1253A>C	c.A1253C	E418A
c.1253A>G	c.A1253G	E418G
c.1254A>T	c.A1254T	E418D
c.1255A>G	c.A1255G	N419D
c.1255A>T	c.A1255T	N419Y
c.1256A>C	c.A1256C	N419T
c.1256A>G	c.A1256G	N419S

Таблица 1

Изменение нуклеотида	Изменение нуклеотида	Изменение последовательности белка
c.1256A>T	c.A1256T	N419I
c.1258A>C	c.A1258C	T420P
c.1258A>T	c.A1258T	T420S
c.1259C>A	c.C1259A	T420K
c.1259C>G	c.C1259G	T420R
c.1261A>G	c.A1261G	M421V
c.1261A>T	c.A1261T	M421L
c.1262T>A	c.T1262A	M421K
c.1262T>C	c.T1262C	M421T
c.1262T>G	c.T1262G	M421R
c.1263G>C	c.G1263C	M421I
c.1265A>C	c.A1265C	Q422P
c.1267A>T	c.A1267T	M423L
c.1268T>A	c.T1268A	M423K
c.1268T>C	c.T1268C	M423T
c.1269G>C	c.G1269C	M423I
c.1271C>T	c.C1271T	S424L
c.1275A>C	c.A1275C	L425F
c.1279G>A	c.G1279A	D427N
c.1286T>G	c.T1286G	L429R

[0086] Функция почек у пациентов с болезнью Фабри

[0087] Прогрессирующее снижение функции почек является основным осложнением при болезни Фабри. Например, у пациентов с классическим фенотипом Фабри наблюдается прогрессирующая почечная недостаточность,

которая в конечном итоге может привести к необходимости диализа или трансплантации почки.

[0088] В данной области техники наиболее часто используемым методом оценки функции почек является показатель скорости клубочковой фильтрации (GFR). Обычно GFR представляет собой объем жидкости, отфильтрованной из почечных клубочковых капилляров в капсулу Боумена за единицу времени. В клинических условиях оценки GFR проводят на основе клиренса креатинина из сыворотки крови. GFR можно оценить путем сбора мочи для определения количества креатинина, который был выведен из крови в течение определенного промежутка времени. Также может учитываться возраст, размер тела и пол. Чем меньше показатель GFR, тем более серьезный характер имеет повреждение почек.

[0089] Результаты некоторых исследований указывают на то, что у не получающих лечение пациентов с болезнью Фабри проявляется среднее снижение GFR в диапазоне 7,0–18,9 мл/мин/1,73 м² в год, в то время как у пациентов, получающих ферментозаместительную терапию (ERT), может проявляться среднее снижение GFR в диапазоне 2,0–2,7 мл/мин/1,73 м² в год, хотя у пациентов с более значительной протеинурией или с более тяжелым хроническим заболеванием почек может происходить более быстрое снижение. Поэтому даже пациентам, получающим терапию, необходимо подобрать подходящую дозу терапевтического средства, чтобы учесть развивающееся у пациента нарушение функции почек. Корректировка дозы может выполняться с целью избежать накопления терапевтического средства до уровня, выходящего за пределы терапевтического индекса, или до уровня, при котором пациент испытывает токсичное воздействие.

[0090] Расчетную GFR (eGFR) рассчитывают по сывороточному креатинину с использованием уравнения отслеживания в масс-спектрометрии с изотопным разведением (IDMS). Двумя наиболее часто используемыми уравнениями для оценки скорости клубочковой фильтрации (GFR) по

креатинину сыворотки крови являются уравнение Рабочей группы по исследованию эпидемиологии хронических заболеваний почек (СКД-EPI) и уравнение из исследования "Модификация рациона при заболевании почек" (MDRD). Как уравнение из исследования MDRD, так и уравнение СКД-EPI включают переменные для возраста, пола и расы, которые могут позволить медикам наблюдать, что СКД присутствует несмотря на то, что концентрация креатинина в сыворотке крови находится в пределах или чуть выше нормального контрольного интервала.

[0091] В уравнении СКД-EPI используют 2-наклонный "сплайн" для моделирования взаимосвязи между GFR и сывороточным креатинином, возрастом, полом и расой. Уравнение СКД-EPI, выраженное в виде единого уравнения:

$$\text{GFR} = 141 \times \min. (S_{\text{кр}}/к, 1)^\alpha \times \max.(S_{\text{кр}}/к, 1) \cdot 1,209 \times 0,993^{\text{Возраст}} \times 1,018 \text{ [если женщина]} \times 1,159 \text{ [если негроидной расы]},$$

где:

$S_{\text{кр}}$ представляет собой сывороточный креатинин в мг/дл,

$к$ равняется 0,7 для женщин и 0,9 для мужчин,

α равняется -0,329 для женщин и -0,411 для мужчин,

мин. указывает на минимальное значение $S_{\text{кр}}/к$ или 1, и

макс. указывает на максимальное значение $S_{\text{кр}}/к$ или 1.

[0092] Ниже приведено уравнение из исследования MDRD для отслеживания посредством IDMS (для способов с использованием креатинина, откалиброванных по референтному методу IDMS):

$$\text{GFR (мл/мин/1,73 м}^2) = 175 \times (S_{\text{кр}})^{-1,154} \times (\text{возраст})^{-0,203} \times (0,742, \text{ если женщина}) \times (1,212, \text{ если афроамериканец}).$$

[0093] В уравнении не требуются переменные веса или роста, потому что результаты приводятся в нормализованном виде к $1,73 \text{ м}^2$ площади поверхности тела, что является приемлемой средней площадью поверхности взрослого человека. Это уравнение было подвергнуто обширной проверке в популяциях европейцев и афроамериканцев в возрасте от 18 до 70 лет с нарушенной функцией почек ($\text{eGFR} < 60 \text{ мл/мин/}1,73 \text{ м}^2$), и были показаны хорошие результаты у пациентов со всеми распространенными причинами заболевания почек.

[0094] Одним из способов оценки скорости клиренса креатинина ($\text{eC}_{\text{кр}}$) является использование уравнения Кокрофта-Голта, с помощью которого в свою очередь оценивают GFR в мл/мин:

клиренс креатинина (мл/мин) = $[(140 - \text{возраст}) \times \text{масса(кг)}^*] \div 72 \times \text{уровень сывороточного креатинина (мг/дл)}$

[* умноженное на 0,85, если женщина].

[0095] Уравнение Кокрофта-Голта является уравнением, предложенным для применения Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств для исследований почечной недостаточности. Обычно клиренс креатинина, рассчитанный по формуле Кокрофта-Голта, должен быть нормализован к площади поверхности тела, равной $1,73 \text{ м}^2$. Следовательно, результат, полученный с помощью этого уравнения, может быть выражен как расчетная eGFR в $\text{мл/мин/}1,73 \text{ м}^2$. Нормальный диапазон GFR с поправкой на площадь поверхности тела составляет $100\text{--}130 \text{ мл/мин/}1,73 \text{ м}^2$ у мужчин и $90\text{--}120 \text{ мл/мин/}1,73 \text{ м}^2$ у женщин моложе 40 лет.

[0096] Было определено, что тяжесть хронического заболевания почек характеризуется шестью стадиями (также см. таблицу 2): (стадия 0) нормальная функция почек – GFR выше $90 \text{ мл/мин/}1,73 \text{ м}^2$ и отсутствие протеинурии; (стадия 1) – GFR выше $90 \text{ мл/мин/}1,73 \text{ м}^2$ с признаками повреждения почек; (стадия 2) (легкая) – GFR от 60 до $89 \text{ мл/мин/}1,73 \text{ м}^2$ с признаками повреждения

почек; (стадия 3) (средняя) – GFR от 30 до 59 мл/мин/1,73 м²; (стадия 4) (тяжелая) – GFR от 15 до 29 мл/мин/1,73 м²; (стадия 5) отказ почек – GFR менее 15 мл/мин/1,73 м². В приведенной ниже таблице 2 показаны различные стадии заболевания почек с соответствующими уровнями GFR.

Таблица 2.

Стадия хронической заболевания почек	Уровень GFR (мл/мин/1,73 м ²)
Стадия 1 (норма)	≥ 90
Стадия 2 (легкая)	60–89
Стадия 3 (умеренная)	30–59
Стадия 4 (тяжелая)	15–29
Стадия 5 (отказ почек)	< 15

[0097] Дозирование, состав и введение

[0098] Одна или несколько схем введения доз, описанных в данном документе, особенно подходят для пациентов с болезнью Фабри, с некоторой степенью почечной недостаточности. Amicus Therapeutics спонсировала два исследования фазы 3 с применением мигаластата в дозе 150 мг один раз в два дня (QOD) у пациентов с болезнью Фабри. FACETS (011, NCT00925301) представляло собой 24-месячное испытание, включающее 6-месячный двойной слепой плацебо-контролируемый период, с участием 67 пациентов, не получавших ферментозаместительную терапию (ERT). ATTRACT (012, NCT01218659) представляло собой 18-месячное испытание с активным контролем с участием 57 пациентов, получавших ERT, с 12-месячным открытым дополнительным исследованием (OLE). Оба исследования FACETS и ATTRACT

включали пациентов с расчетной скоростью клубочковой фильтрации (eGFR) ≥ 30 мл/мин/1,73 м². Соответственно, оба исследования включали пациентов с болезнью Фабри с нормальной функцией почек, а также пациентов с почечной недостаточностью легкой и умеренной степеней тяжести, но ни одно исследование не включало пациентов с тяжелой почечной недостаточностью.

[0099] Исследования фазы 3 лечения мигаластатом пациентов с болезнью Фабри показали, что 150 мг один раз в два дня замедляли прогрессирование заболевания, что определялось по суррогатным маркерам. Однако в некоторых вариантах осуществления схема введения доз мигаластата может быть скорректирована для некоторых пациентов с болезнью Фабри, поскольку у таких пациентов может наблюдаться ухудшение состояния почек. При замедлении способности выводить лекарственное средство из организма может возрастать воздействие данного лекарственного средства на пациента. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления предоставляется протокол корректировки дозы для информирования врачей о наилучшей дозе с учетом текущего профиля клиренса из организма. Коррекция дозы особенно трудна в отношении шаперона, потому что он является ингибитором, и требуется достижение тонкого баланса присутствия шаперона в количествах, достаточно больших, чтобы оказывать терапевтический эффект, но также не настолько больших, чтобы шаперон ингибировал функцию фермента (что могло бы усугубить заболевание). Таким образом, трудно предсказать правильную дозу, что еще более сложно в случае пациентов, у которых снижена способность к выведению мигаластата.

[00100] Соответственно, в одном или нескольких вариантах осуществления пациенту с болезнью Фабри с почечной недостаточностью, вводят от приблизительно 100 мг до приблизительно 300 мг FBE мигаластата или его соли с частотой один раз в два дня, один раз в три дня, один раз в четыре дня, один раз в пять дней, один раз в шесть дней или один раз в семь дней. В одном или нескольких вариантах осуществления мигаластат или его соль вводят с частотой один раз в два дня (также обозначается как "QOD" или "Q48H"), в четыре дня

(также обозначается как "Q4D" или "Q96H") или в семь дней (также обозначается как "Q7D" или "Q168H"). В некоторых вариантах осуществления пациенту с болезнью Фабри с почечной недостаточностью вводят от приблизительно 100 мг до приблизительно 300 мг FBE мигаластата или его соли с частотой один раз в четыре дня. В других вариантах осуществления пациенту с болезнью Фабри с почечной недостаточностью вводят от приблизительно 100 мг до приблизительно 300 мг FBE мигаластата или его соли с частотой один раз в семь дней. В некоторых вариантах осуществления к использованию схем введения доз с более длинными интервалами (например, один раз в три дня – один раз в семь дней) можно приступить после или в качестве корректировки схемы введения доз, предусматривающей введение от приблизительно 100 мг до приблизительно 300 мг FBE мигаластата или его соли с частотой один раз в два дня.

[00101] В различных вариантах осуществления описанные в данном документе дозы относятся к мигаластату гидрохлориду или эквивалентной дозе мигаластата или его соли, отличной от гидрохлоридной соли. В некоторых вариантах осуществления такие дозы относятся к свободному основанию мигаластата. В альтернативных вариантах осуществления такие дозы относятся к соли мигаластата. В дополнительных вариантах осуществления соль мигаластата представляет собой мигаластата гидрохлорид. Введение мигаластата или соли мигаластата в данном документе называют "терапией мигаластатом".

[00102] Эффективное количество мигаластата или его соли может находиться в диапазоне от приблизительно 100 мг FBE до приблизительно 300 мг FBE. Иллюстративные дозы включают приблизительно 100 мг FBE, приблизительно 105 мг FBE, приблизительно 110 мг FBE, приблизительно 115 мг FBE, приблизительно 120 мг FBE, приблизительно 123 мг FBE, приблизительно 125 мг FBE, приблизительно 130 мг FBE, приблизительно 135 мг FBE, приблизительно 140 мг FBE, приблизительно 145 мг FBE, приблизительно 150 мг FBE, приблизительно 155 мг FBE, приблизительно 160

мг FBE, приблизительно 165 мг FBE, приблизительно 170 мг FBE, приблизительно 175 мг FBE, приблизительно 180 мг FBE, приблизительно 185 мг FBE, приблизительно 190 мг FBE, приблизительно 195 мг FBE, приблизительно 200 мг FBE, приблизительно 205 мг FBE, приблизительно 210 мг FBE, приблизительно 215 мг FBE, приблизительно 220 мг FBE, приблизительно 225 мг FBE, приблизительно 230 мг FBE, приблизительно 235 мг FBE, приблизительно 240 мг FBE, приблизительно 245 мг FBE, приблизительно 250 мг FBE, приблизительно 255 мг FBE, приблизительно 260 мг FBE, приблизительно 265 мг FBE, приблизительно 270 мг FBE, приблизительно 275 мг FBE, приблизительно 280 мг FBE, приблизительно 285 мг FBE, приблизительно 290 мг FBE, приблизительно 295 мг FBE или приблизительно 300 мг FBE.

[00103] Еще раз следует отметить, что 150 мг мигаластата гидрохлорида эквивалентны 123 мг мигаластата в форме свободного основания. Таким образом, в одном или нескольких вариантах осуществления доза составляет 150 мг мигаластата гидрохлорида или представляет собой эквивалентную дозу мигаластата или его соли, отличную от гидрохлоридной соли, вводимую с частотой один раз в два дня. Как указано выше, эта доза составляет 123 мг FBE мигаластата. В дополнительных вариантах осуществления доза составляет 150 мг мигаластата гидрохлорида, вводимого с частотой один раз в два дня. В других вариантах осуществления доза составляет 123 мг свободного основания мигаластата, вводимого с частотой один раз в два дня.

[00104] В различных вариантах осуществления эффективное количество составляет приблизительно 122 мг, приблизительно 128 мг, приблизительно 134 мг, приблизительно 140 мг, приблизительно 146 мг, приблизительно 150 мг, приблизительно 152 мг, приблизительно 159 мг, приблизительно 165 мг, приблизительно 171 мг, приблизительно 177 мг, приблизительно 183 мг, приблизительно 189 мг, приблизительно 195 мг, приблизительно 201 мг, приблизительно 207 мг, приблизительно 213 мг, приблизительно 220 мг, приблизительно 226 мг, приблизительно 232 мг, приблизительно 238 мг,

приблизительно 244 мг, приблизительно 250 мг, приблизительно 256 мг, приблизительно 262 мг, приблизительно 268 мг, приблизительно 274 мг, приблизительно 280 мг, приблизительно 287 мг, приблизительно 293 мг, приблизительно 299 мг, приблизительно 305 мг, приблизительно 311 мг, приблизительно 317 мг, приблизительно 323 мг, приблизительно 329 мг, приблизительно 335 мг, приблизительно 341 мг, приблизительно 348 мг, приблизительно 354 мг, приблизительно 360 мг или приблизительно 366 мг мигаластата гидрохлорида.

[00105] Таким образом, в одном или нескольких вариантах осуществления доза составляет 150 мг мигаластата гидрохлорида или представляет собой эквивалентную дозу мигаластата или его соли, отличной от гидрохлоридной соли, вводимую с частотой один раз в четыре дня или один раз в семь дней. В дополнительных вариантах осуществления доза составляет 150 мг мигаластата гидрохлорида, вводимого один раз в четыре дня. В других вариантах осуществления доза составляет 150 мг мигаластата гидрохлорида, вводимого 1 раз в семь дней. В других вариантах осуществления доза составляет 123 мг свободного основания мигаластата, вводимого с частотой один раз в два дня, один раз в четыре дня или один раз в семь дней. Более продолжительные интервалы введения доз (например, один раз в три – семь дней) могут быть применимы при более тяжелой степени почечной недостаточности по сравнению с частотой введения доз один раз в два дня. Такие более продолжительные интервалы введения доз включают введение дозы один раз в три, четыре, пять, шесть или семь дней.

[00106] В некоторых вариантах осуществления интервалы введения доз могут включать любой интервал введения доз с интервалом между дозами, превышающим 48 часов. Например, интервалы введения доз могут включать введение доз один раз в 72, 96, 120, 144 или 168 часов.

[00107] В некоторых вариантах осуществления интервалы введения доз могут включать введение в среднем менее 3,5 раз в неделю. Например, введение

доз может в среднем осуществляться 3 раза в неделю, 2 раза в неделю или один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления введение доз может осуществляться в среднем менее чем или равняться приблизительно 2,3 раза в неделю, менее или равняться приблизительно 1,75 раза в неделю, менее или равняться приблизительно 1,4 раза в неделю или менее или равняться приблизительно 1,167 раза в неделю.

[00108] В некоторых вариантах осуществления интервалы введения доз могут быть нерегулярными. Например, интервалы введения доз могут включать введение каждые понедельник, среду и пятницу без введения во вторник, четверг, субботу или воскресенье. Точно так же интервалы введения доз могут включать введение каждый понедельник и четверг без введения в другие дни.

[00109] Введение мигаластата можно осуществлять в течение определенного периода времени. В одном или нескольких вариантах осуществления мигаластат вводят в течение по меньшей мере 28 дней, например, по меньшей мере 30, 60 или 90 дней или по меньшей мере 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 16, 20 или 24 месяцев или по меньшей мере 1, 2, или 3 лет. В различных вариантах осуществления терапия мигаластатом представляет собой долгосрочную терапию мигаластатом, которая длится по меньшей мере 6 месяцев, например, по меньшей мере 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 16, 20 или 24 месяца или по меньшей мере 1, 2, или 3 года.

[00110] Введение мигаластата в соответствии с настоящим изобретением можно осуществлять в составе, подходящем для любого пути введения, но предпочтительно его вводят в лекарственной форме для перорального применения, такой как таблетка, капсула или раствор. В качестве одного примера пациент перорально принимает капсулы, каждая из которых содержит 25 мг, 50 мг, 75 мг, 100 мг или 150 мг мигаластата гидрохлорида (1-дезоксигалактоноджиримицина гидрохлорид) или эквивалентную дозу мигаластата или его соли, отличной от гидрохлоридной соли.

[00111] В некоторых вариантах осуществления РС (например, мигаластат или его соль) вводят перорально. В одном или нескольких вариантах осуществления РС (например, мигаластат или его соль) вводят с помощью инъекции. РС может дополняться фармацевтически приемлемым носителем, который может зависеть от способа введения.

[00112] В одном варианте осуществления настоящего изобретения соединение шаперона вводят в режиме монотерапии, и оно может быть представлено в форме, подходящей для любого пути введения, включая, например, пероральный – в форме таблеток, или капсул, или жидкости, или в виде стерильного водного раствора для инъекций. В других вариантах осуществления РС представлен в виде сухого лиофилизированного порошка для добавления в состав замещающего фермента во время или сразу после восстановления для предупреждения агрегации фермента *in vitro* до введения.

[00113] Если соединение-шаперон составляют для перорального введения, таблетки или капсулы можно получить обычными способами с фармацевтически приемлемыми наполнителями, такими как связующие средства (например, прежелатинизированный кукурузный крахмал, поливинилпирролидон или гидроксипропилметилцеллюлоза); наполнители (например, лактоза, микрокристаллическая целлюлоза или гидрофосфат кальция); смазывающие вещества (например, стеарат магния, тальк или диоксид кремния); разрыхлители (например, картофельный крахмал или натрий-крахмалгликолят) или увлажняющие средства (например, лаурилсульфат натрия). На таблетки можно наносить покрытие посредством способов, хорошо известных в данной области техники. Жидкие препараты для перорального введения могут быть в форме, например, растворов, сиропов или суспензий, или они могут быть в виде сухого продукта для восстановления водой или другой подходящей средой-носителем перед применением. Такие жидкие препараты можно получать посредством традиционных способов с фармацевтически приемлемыми добавками, такими как суспендирующие средства (например, сироп с сорбитом, производные целлюлозы или гидрогенизированные пищевые жиры), эмульгирующие средства

(например, лецитин или гуммиарабик), неводные среды-носители (например, миндальное масло, маслянистые сложные эфиры, этиловый спирт или фракционированные растительные масла) и консерванты (например, метил- или пропилен-п-гидроксibenзоаты или сорбиновая кислота). Препараты при необходимости также могут содержать буферные соли, ароматизаторы, красители и подсластители. Препараты для перорального введения можно составить подходящим образом с обеспечением контролируемого высвобождения активного соединения-шаперона.

[00114] Фармацевтические составы соединения-шаперона, подходящие для парентерального применения/применения в виде инъекций, обычно содержат стерильные водные растворы (если растворимы в воде) или дисперсии и стерильные порошки для экстенпорального приготовления стерильных растворов или дисперсий для инъекций. Во всех случаях форма должна быть стерильной и должна быть настолько жидкой, чтобы ее легко было вводить посредством шприца. Она должна быть стабильна при условиях производства и хранения и должна быть законсервирована относительно загрязняющего воздействия микроорганизмов, таких как бактерии и грибы. Носитель может представлять собой растворитель или дисперсионную среду, содержащую, например, воду, этанол, полиол (например, глицерин, пропиленгликоль и полиэтиленгликоль, и т. п.), их подходящие смеси и растительные масла. Надлежащую текучесть можно поддерживать, например, путем использования покрытия, такого как лецитин, путем поддержания требуемого размера частиц в случае дисперсии и путем использования поверхностно-активных веществ. Предотвращение воздействия микроорганизмов можно осуществлять посредством различных антибактериальных и противогрибковых средств, например, парабенов, хлорбутанола, фенола, бензилового спирта, сорбиновой кислоты и т. п. Во многих случаях будет обосновано включение изотонических средств, например, сахаров или хлорида натрия. Пролонгированную абсорбцию инъекционных композиций можно получать путем применения в композициях средств, замедляющих абсорбцию, например, моностеарата алюминия и желатина.

[00115] Стерильные инъеклируемые растворы получают включением очищенного фермента или соединения-шаперона в требуемом количестве в соответствующий растворитель с различными другими ингредиентами, указанными выше, с последующими фильтрацией или заключительной стерилизацией при необходимости. Обычно дисперсии получают включением различных стерилизованных активных ингредиентов в стерильную среду, которая содержит основную дисперсионную среду и другие требуемые ингредиенты из указанных выше. В случае стерильных порошков для получения стерильных инъекционных растворов предпочтительными способами получения являются техники вакуумной сушки и сублимационной сушки, которые дают порошок активного ингредиента с любым дополнительным необходимым ингредиентом из его предварительно стерилизованного фильтрацией раствора.

[00116] Состав может содержать вспомогательное вещество. Фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, которые можно включать в состав, представляют собой буферы, такие как цитратный буфер, фосфатный буфер, ацетатный буфер и бикарбонатный буфер, аминокислоты, мочевины, спирты, аскорбиновую кислоту и фосфолипиды; белки, такие как сывороточный альбумин, коллаген и желатин; соли, такие как EDTA или EGTA и хлорид натрия; липосомы; поливинилпирролидон; сахара, такие как декстран, маннит, сорбит и глицерин; пропиленгликоль и полиэтиленгликоль (например, PEG-4000, PEG-6000); глицерин; глицин или другие аминокислоты и липиды. Буферные системы для использования с составами включают цитратные; ацетатные; бикарбонатные и фосфатные буферы. Фосфатный буфер является предпочтительным вариантом осуществления.

[00117] Путь введения соединения шаперона может представлять собой пероральный (предпочтительно) или парентеральный, включая внутривенный, подкожный, внутриартериальный, внутрибрюшинный, офтальмический, внутримышечный, буккальный, ректальный, вагинальный, интраорбитальный, интрацеребральный, внутрикожный, внутричерепной, интраспинальный, внутрижелудочковый, интратекальный, интрацистернальный, внутрисуставной,

внутрилегочной, интраназальный, чресслизистый, трансдермальный или ингаляционный.

[00118] Введение описанных выше парентеральных составов соединения-шаперона можно осуществлять путем периодических инъекций болюсной формы препарата или их можно вводить посредством внутривенного или внутрибрюшинного введения из резервуара, который находится вне (например, пакет для внутривенных инъекций) или внутри (например, биоразлагаемый имплант) организма.

[00119] Варианты осуществления, относящиеся к фармацевтическим составам и введению, могут быть объединены с любым из других вариантов осуществления настоящего изобретения, например вариантов осуществления, относящихся к способу лечения пациента с болезнью Фабри, к способу повышения α -галактозидазы А у пациента с диагностированной или подозреваемой болезнью Фабри, к применению фармакологического шаперона для α -галактозидазы А для получения лекарственного препарата для лечения пациента, у которого диагностировано наличие болезни Фабри, или к фармакологическому шаперону для α -галактозидазы А для применения в лечении пациента, у которого диагностирована болезнь Фабри, а также к вариантами осуществления, относящимися к мутациям, поддающимся лечению, РС и их подходящим дозам.

[00120] В одном или нескольких вариантах осуществления шаперон вводят в комбинации с ферментозаместительной терапией. При ферментозаместительной терапии увеличивается количество белка за счет экзогенного введения посредством инфузии фермента дикого типа или биологически функционального фермента. Эта терапия была разработана для многих генетических нарушений, включая лизосомальные нарушения накопления, такие как болезнь Фабри, описанная выше. Согласно ожиданиям после инфузии экзогенный фермент должен поглощаться тканями с помощью неспецифического или рецептор-специфического механизма. В целом

эффективность поглощения не высокая, а время циркуляции экзогенного белка короткое. Кроме того, экзогенный белок является нестабильным и подвержен быстрому внутриклеточному разрушению, а также обладает потенциалом индуцирования неблагоприятных иммунологических реакций с необходимостью последующего лечения. В одном или нескольких вариантах осуществления шаперон вводят одновременно с замещающим ферментом. В некоторых вариантах осуществления шаперон составлен совместно с замещающим ферментом.

[00121] В одном или нескольких вариантах осуществления пациента переводят с ферментозаместительной терапии (ERT) на терапию мигаластатом. В некоторых вариантах осуществления определяют пациента на ERT, прекращают ERT у пациента и пациент начинает получать терапию мигаластатом. Терапию мигаластатом можно проводить в соответствии с любым из описанных в данном документе способов. В различных вариантах осуществления у пациента имеется почечная недостаточность определенной степени тяжести, например, почечная недостаточность легкой, умеренной или тяжелой степеней тяжести.

[00122] Мониторинг уровней лизо-Gb3 и мигаластата

[00123] Мониторинг уровня лизо-Gb3 (глоботриаозилсфингозин) можно осуществлять для определения того, выводится ли субстрат из организма пациента с болезнью Фабри. Более высокие уровни лизо-Gb3 коррелируют с более высокими уровнями субстрата. Ожидается падение уровня лизо-Gb3 в случае успешного лечения пациента. Одна схема введения доз в случае болезни Фабри представляет собой введение пациенту от приблизительно 100 мг до приблизительно 300 мг FBE мигаластата или его соли с частотой один раз в два дня.

[00124] Со временем уровни лизо-Gb3 могут возрастать, что может быть связано либо с прогрессированием заболевания, либо с уменьшением способности почек выводить мигаластат из организма пациента. Уровни лизо-

Gb3 будут возрастать, когда уровень мигаластата слишком высок, поскольку при более высоких уровнях мигаластат действует как ингибитор α -Gal A, предотвращая тем самым связывание фермента с целевым субстратом. У индивидуумов с нормальной функцией почек, как правило, доза мигаластата гидрохлорида 150 мг выводится через 48 часов (то есть $C_{48\text{ч}}$ до уровня ниже количественного определения, составляющего приблизительно 5 нг/мл). В случаях тяжелой почечной недостаточности $C_{48\text{ч}}$ может составлять 250 и даже более 300 нг/мл. Считается, что высокие уровни мигаластата связаны с нарушением функции почек, поскольку у мигаластата отсутствуют другие известные взаимодействия, которые в противном случае привели бы к высоким уровням.

[00125] Соответственно, другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения болезни Фабри у пациента с почечной недостаточностью. В одном или нескольких вариантах осуществления способ предусматривает введение пациенту от приблизительно 100 мг до приблизительно 300 мг FBE мигаластата или его соли с первой частотой один раз в два дня в течение первого периода времени и введение пациенту от приблизительно 100 мг до приблизительно 300 мг FBE мигаластата или его соли с более продолжительным интервалом введения доз (например, один раз в семь дней) в течение второго периода времени. В некоторых вариантах осуществления частоту введения доз корректируют после измерения уровней лизо-Gb3 и/или мигаластата. В некоторых вариантах осуществления частоту введения доз корректируют после изменения функции почек пациента (например, eGFR). Например, частота введения доз может быть скорректирована, поскольку eGFR пациента указывает на изменение от почечной недостаточности легкой степени тяжести до почечной недостаточности умеренной степени тяжести или изменение от почечной недостаточности умеренной степени тяжести до тяжелой почечной недостаточности.

[00126] В некоторых вариантах осуществления мигаластат или его соль вводят с первой частотой в течение первого периода времени, а затем вводят со

второй частотой в течение второго периода времени. Первая частота превышает (то есть более частое введение) вторую частоту. Первая частота и вторая частота могут представлять собой любой интервал введения доз, раскрытый в данном документе. В некоторых вариантах осуществления первая частота представляет собой введение один раз в два дня, а вторая частота представляет собой введение один раз в три дня, в четыре дня, в пять дней, в шесть дней или в семь дней. В некоторых вариантах осуществления первая частота представляет собой введение один раз в четыре дня, а вторая частота представляет собой введение один раз в пять дней, в шесть дней или в семь дней.

[00127] В некоторых вариантах осуществления мигаластат или его соль вводят с первой частотой в течение первого периода времени, затем вводят со второй частотой в течение второго периода времени, а затем вводят с третьей частотой в течение третьего периода времени. Первая частота превышает (то есть более частое введение) вторую частоту, а вторая частота превышает третью частоту. Например, в некоторых вариантах осуществления мигаластат или его соль вводят с первой частотой один раз в два дня в течение первого периода времени, затем мигаластат или его соль вводят со второй частотой один раз в четыре дня в течение второго периода времени, а затем мигаластат или его соль вводят с третьей частотой один раз в семь дней в течение третьего периода времени.

[00128] В некоторых вариантах осуществления частоту введения доз корректируют в ответ на снижение eGFR у пациента. В иллюстративных вариантах осуществления, если eGFR у пациента снижается ниже 30 мл/мин/1,73 м², частоту введения доз можно корректировать с одного раза в два дня до одного раза в четыре дня. В иллюстративных вариантах осуществления, если eGFR у пациента снижается ниже 20 мл/мин/1,73 м², частоту введения доз можно корректировать с одного раза в четыре дня до одного раза в семь дней. Могут выполняться другие корректировки частоты введения доз: от одного интервала введения доз до более продолжительного интервала введения доз

согласно описанному выше. В некоторых вариантах осуществления пациент страдает тяжелой почечной недостаточностью.

[00129] В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно предусматривает измерение уровней мигаластата. В одном или нескольких вариантах осуществления измеряют концентрацию мигаластата (например, нг/мл). В некоторых вариантах осуществления измеряют общую площадь под характеристическое кривой (AUC_{0-∞}). В одном или нескольких вариантах осуществления достигается наиболее низкая концентрация мигаластата перед измерением следующей дозы (Strough). Strough для QOD будет концентрацией через 48 часов (C₄₈ ч). Strough для Q4D будет концентрацией через 96 часов (C₉₆). Точно так же Strough для Q7D будет концентрацией через 168 часов (C₁₆₈). В одном или нескольких вариантах осуществления целевые значения Strough находятся ниже уровня количественного определения (BLQ) или соответствуют ему. Такие значения Strough указывают на то, что мигаластат выводится из организма с соответствующей скоростью (то есть практически полностью выводится перед введением следующей дозы).

[00130] Уровни мигаластата можно измерить посредством методик, известных в данной области техники. Например, при измерении мигаластата в образцах ткани аликвоты ткани можно гомогенизировать (7 мкл воды на 1 мг ткани) с использованием гомогенизатора (например, FastPrep-24 от MP Biomedical, Ирвайн, Калифорния). Затем в микроцентрифужные пробирки, содержащие 100 мкл гомогената ткани или 50 мкл плазмы крови, можно внести 500 нг/мл внутреннего стандарта 13C d₂-AT1001 HCl (производства MDS Pharma Services). Затем можно добавить 600 мкл 5 мМ HCl в смеси 95/5 MeOH:H₂O и встряхивать пробирки в течение 2 минут с последующим центрифугированием при 21000 x g в течение 10 минут при комнатной температуре. Затем супернатанты можно собрать в чистый 96-луночный планшет, разбавить с помощью 5 мМ HCl в dH₂O и внести в 96-луночный планшет для твердофазной экстракции (SPE) (Waters Corp., Милфорд, Массачусетс). После нескольких стадий промывки и элюирования в чистый 96-

луночный планшет экстракты можно высушить в атмосфере N_2 и восстановить с использованием подвижной фазы А. Затем уровни мигаластата можно определить посредством жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией (LC-MS/MS) (например, LC: Shimadzu; MS/MS: ABSciex API 5500 MS/MS). Жидкостную хроматографию можно выполнять с использованием бинарной системы подвижной фазы ACN:вода:формиат (подвижная фаза А: 5 mM формиат аммония, 0,5% муравьиная кислота в смеси 95:5 ACN:вода; подвижная фаза В: 5 mM формиат аммония, 0,5% муравьиной кислоты в смеси 5:47,5:47,5 ACN:MeOH:вода) со скоростью потока 0,7 мл/мин на колонке Halo HILIC (150 x 4,6 мм, 2,7 мкм) (Advanced Materials Technology, Inc.). Анализ MS/MS можно осуществлять в режиме детекции положительно заряженных ионов APCi. Эту же процедуру можно использовать для определения мигаластата в плазме крови за исключением вариантов с гомогенизацией. Можно отслеживать следующие переходы ион-предшественник→ион-продукт: масса/заряд (m/z) 164,1→ m/z 80,1 для мигаластата и m/z 167,1→ m/z 83,1 для внутреннего стандарта. Можно подготовить 12-точечную калибровочную кривую и образцы для контроля качества. Затем определяют соотношение площади под характеристической кривой для мигаластата и площади под характеристической кривой для внутреннего стандарта и рассчитывают конечные концентрации мигаластата в каждом образце с использованием линейного уравнения аппроксимации по методу наименьших квадратов, используемого в отношении калибровочной кривой. Чтобы получить примерные молярные концентрации, один грамм ткани можно оценивать как один миллилитр объема.

[00131] Концентрацию мигаластата можно измерять в образцах плазмы крови в разные временные точки для мониторинга клиренса из организма. Клинически значимое увеличение C_{trough} предполагает значительное накопление концентрации мигаластата в плазме крови. Если мигаластат не выводится из организма в достаточной степени до введения следующей дозы, то уровни мигаластата могут нарастать, что может привести к ингибирующему эффекту. Таким образом, в одном или нескольких вариантах осуществления изменение

частоты введения доз выполняют после 1,1-, 1,2-, 1,3-, 1,4-, 1,5-, 1,6-, 1,7-, 1,8-, 1,9-, 2,0-, 2,1-, 2,2-, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 2,7-, 2,8-, 2,9- или 3,0-кратного увеличения C_{trough} по сравнению с C_{trough} при нормальной функции почек. В одном или нескольких вариантах осуществления C_{trough} при нормальной функции почек находится на уровне BLQ. В некоторых вариантах осуществления BLQ составляет 5 нг/мл мигаластата. У индивидуума с нормальной функцией почек клиренс 150 мг мигаластата-НСI обычно происходит за 48 часов. Таким образом, у пациента, который в настоящее время получает 150 мг мигаластата-НСI по схеме введения доз QOD, BLQ должен достигаться к моменту времени 48 часов, что также является значением C_{trough} . Если значения, превышающие BLQ, определяются в момент времени 48 часов у пациента, получающего лечение по схеме введения доз QOD, это может свидетельствовать о необходимости изменения интервала введения доз. Соответственно, в одном или нескольких вариантах осуществления значение C_{trough} у пациента с почечной недостаточностью ($C_{48 \text{ ч}}$, если схема QOD, C_{96} , если схема Q4D, или C_{168} , если схема Q7D) будут сравнивать с C_{trough} человека с нормальной функцией почек ($C_{48 \text{ ч}}$).

[00132] В одном или нескольких вариантах осуществления изменение частоты введения доз выполняют после 1,1-, 1,2-, 1,3-, 1,4-, 1,5-, 1,6-, 1,7-, 1,8-, 1,9-, 2,0-, 2,1-, 2,2-, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 2,7-, 2,8-, 2,9- или 3,0-кратного увеличения $AUC_{0-\infty}$ по сравнению с $AUC_{0-\infty}$ при нормальной функции почек.

[00133] В некоторых вариантах осуществления образцы могут быть отобраны через 0, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 48, 72, 96, 120, 144 и/или 168 часов после введения. В некоторых вариантах осуществления концентрацию мигаластата измеряют через 48 часов после введения. В некоторых вариантах осуществления введение во второй период времени начинают после обнаружения более чем приблизительно 5, 10, 15, 20, 25, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 125, 150, 175 или 200 нг/мл мигаластата через 48 часов после введения мигаластата в течение первого периода времени.

[00134] В дополнительных вариантах осуществления способ дополнительно предусматривает измерение уровня лизо-Gb3 в одном или нескольких образцах плазмы крови пациента. Первый исходный уровень лизо-Gb3 можно определять в течение первого периода времени. Используемый в данном документе термин «исходный уровень лизо-Gb3» относится к наиболее низкому значению лизо-Gb3 в плазме крови, измеренному в течение данного периода времени или данной схемы введения доз. Таким образом, если уровни лизо-Gb3 значительно повышаются по сравнению с исходными уровнями лизо-Gb3, это может указывать на прогрессирование заболевания почек и/или неудовлетворительный клиренс мигаластата. Таким образом, в дополнительных вариантах осуществления введение в течение второго периода времени начинают после выявления увеличения уровня лизо-Gb3 (например, на по меньшей мере приблизительно 20, 25, 30, 33, 35, 40, 45 или 50% и/или на 1, 1,25, 1,5, 1,75, 2, 2,25, 2,5 или 3 нМ) выше первого исходного уровня. Увеличение уровня лизо-Gb3 в плазме крови на 33% и/или 2 нМ было признано клинически значимым на основании данных фазы 3 у пациентов с болезнью Фабри, сигнализирующих об ингибировании, вызванном воздействием мигаластата, в результате снижения функции почек и/или прогрессирования патологического состояния. Уровни лизо-Gb3 можно измерять с различной частотой (например, приблизительно один раз в 2, 3, 4 или 5 месяцев). Считается, что после начала введения доз для установления исходного уровня лизо-Gb3 требуется приблизительно 3 месяца.

[00135] Лизо-Gb3 можно измерять посредством методик, известных в данной области техники, с применением валидированных анализов. Как и в случае с мигаластатом, уровни лизо-Gb3 можно определить посредством жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией (LC-MS/MS) (например, LC: Shimadzu; MS/MS: ABSciex API 5500 MS/MS). Например, один из способов измерения уровня лизо-Gb3 в плазме крови описан в Hamler, Rick, *et al.* "Accurate quantitation of plasma globotriaosylsphingosine (lyso-Gb3) in normal individuals and Fabry disease patients by liquid chromatography–tandem mass spectrometry (LC–MS/MS)." *Molecular Genetics and Metabolism*, Volume 114.2

(2015):S51. В одном или нескольких вариантах осуществления уровень лизо-Gb3 измеряют в образцах мочи пациента.

[00136] Таким образом, в одном иллюстративном варианте осуществления способ предусматривает

введение пациенту от приблизительно 100 мг до приблизительно 300 мг FBE мигаластата или его соли с первой частотой один раз в два дня в течение первого периода времени;

введение пациенту от приблизительно 100 мг до приблизительно 300 мг FBE мигаластата или его соли со второй частотой один раз в четыре или семь дней в течение второго периода времени;

измерение уровня лизо-Gb3 в одном или нескольких образцах плазмы крови пациента;

определение первого исходного уровня лизо-Gb3 в течение первого периода времени;

измерение концентрации мигаластата, $AUC_{0-\infty}$ и/или C_{trough} в одном или нескольких образцах плазмы крови в течение первого периода времени и

начало введения со второй частотой

(i) после повышения уровня лизо-Gb3 выше первого исходного уровня и/или

(ii) после того, как через 48 часов после введения мигаластата в течение первого периода времени было определено, что концентрация мигаластата составляет более приблизительно 5 нг/мл, или после выявления более чем 1,5-кратного увеличения $AUC_{0-\infty}$ и/или C_{trough} по сравнению с нормальной функцией почек в течение первого периода времени.

[00137] В дополнительных вариантах осуществления введение во второй период времени можно начинать после повышения уровня лизо-Gb3 выше

первого исходного уровня на по меньшей мере приблизительно 30 или 33% и/или на 2 нМ и/или после того, как через 48 часов после введения мигаластата в течение первого периода времени было определено, что концентрация мигаластата составляет более приблизительно 50 нг/мл. В некоторых вариантах осуществления введение во второй период времени можно начинать после повышения уровня лизо-Gb3 выше первого исходного уровня на по меньшей мере приблизительно 30 или 33% и/или на 2 нМ, или после того, как через 48 часов после введения мигаластата в течение первого периода времени было определено, что концентрация мигаластата составляет более приблизительно 50 нг/мл, или выявления более чем 1,5-кратного увеличения $AUC_{0-\infty}$ и/или C_{trough} по сравнению с нормальной функцией почек в течение первого периода времени.

[00138] В дополнительных вариантах осуществления введение дозы один раз в два дня доводят до одного раза в четыре дня, а затем дополнительно корректируют до одного раза в семь дней. В таких вариантах осуществления частота во втором периоде времени составляет один раз в четыре дня, при этом способ дополнительно предусматривает введение пациенту от приблизительно 100 мг до приблизительно 300 мг FBE мигаластата или его соли с третьей частотой один раз в семь дней в течение третьего периода времени. В еще дополнительных вариантах осуществления способ может дополнительно предусматривать

измерение уровня лизо-Gb3 в одном или нескольких образцах плазмы крови пациента;

определение первого исходного уровня лизо-Gb3 в течение первого периода времени;

измерение концентрации мигаластата, $AUC_{0-\infty}$ и/или C_{trough} в одном или нескольких образцах плазмы крови пациента в течение первого периода времени;

начало введения во втором периоде времени

(i) после повышения уровня лизо-Gb3 выше первого исходного уровня и

(ii) после того, как через 48 часов после введения мигаластата в течение первого периода времени было определено, что концентрация мигаластата составляет более приблизительно 5 нг/мл, или после выявления более чем 1,5-кратного увеличения $AUC_{0-\infty}$ и/или C_{trough} по сравнению с нормальной функцией почек в течение первого периода времени;

определение второго исходного уровня лизо-Gb3 в течение второго периода времени и

начало введения в третьем периоде времени после

(i) повышения уровня лизо-Gb3 выше второго исходного уровня и

(ii) после того, как через 48 часов после введения мигаластата в течение второго периода времени было определено, что концентрация мигаластата составляет более приблизительно 5 нг/мл, или после выявления более чем 1,5-кратного увеличения $AUC_{0-\infty}$ и/или C_{trough} по сравнению с нормальной функцией почек в течение первого периода времени.

[00139] В других вариантах осуществления дозировку один раз в два дня доводят непосредственно до одного раза в семь дней без предварительного доведения до одного раза в четыре дня.

[00140] В иллюстративном варианте осуществления пациент с болезнью Фабри может получать 150 мг мигаластата-HCl один раз в два дня. Если при измерении уровней лизо-Gb3 в плазме крови выявляют следующее: (1) увеличение лизо-Gb3 в плазме по сравнению с исходным уровнем для текущей схемы введения доз (например, увеличение на по меньшей мере 30 или 33%) и/или (2) увеличение лизо-Gb3 в плазме на по меньшей мере 2 нМ по сравнению с исходным уровнем для текущей схемы введения доз, схема введения доз может быть заменена на введение один раз в четыре или семь дней. Если уровни мигаластата у пациента также высокие, то схему также можно заменить на один

раз в четыре или в семь дней. Такие высокие уровни мигаластата могут быть мерой $AUC_{0-\infty}$ и/или C_{trough} которые превышают таковые при нормальной функции почек в течение первого периода времени (например, увеличение в 1,5 или 2 раза).

[00141] После изменения схемы введения доз будет установлен новый исходный уровень лизо-Gb3 в плазме крови. Любые новые модификации схемы введения доз будут основаны на сравнении с наиболее актуальным исходным уровнем у субъекта. Например, новый исходный уровень может быть установлен следующим образом: если у субъекта выявляют снижение уровня лизо-Gb3 в плазме крови по сравнению с предыдущим измерением, может быть проведен подтверждающий повторный тест. Если подтверждающее значение также ниже, чем полученное при предыдущем измерении, среднее из 2-х значений будет представлять собой новый исходный уровень субъекта. Если повторный тест дает результаты НЕ ниже, чем полученные при предыдущем измерении у субъекта, результаты предыдущего измерения будут продолжать считать актуальным исходным уровнем до следующего визита.

[00142] Ссылка в данном описании на "один вариант осуществления", "определенные варианты осуществления", "разные варианты осуществления", "один или несколько вариантов осуществления" или "вариант осуществления" означает, что конкретный признак, структура, материал или характеристика, описанные в связи с вариантом осуществления, включены по меньшей мере в один вариант осуществления настоящего изобретения. Таким образом, появление таких фраз как "в одном или нескольких вариантах осуществления", "в определенных вариантах осуществления", "в разных вариантах осуществления", "в одном варианте осуществления" или "в варианте осуществления» в различных местах в данном описании, необязательно относятся к одному и тому же варианту осуществления настоящего изобретения. Кроме того, конкретные признаки, структуры, материалы или характеристики можно объединять любым подходящим образом в одном или нескольких вариантах осуществления.

[00143] Хотя настоящее изобретение в данном документе было описано со ссылкой на конкретные варианты осуществления, следует понимать, что эти варианты осуществления представлены только для иллюстрации принципов и вариантов применения настоящего изобретения. Специалистам в данной области техники будет очевидно, что различные модификации и изменения можно выполнить в способе и устройстве согласно настоящему изобретению без отклонения от сущности и объема настоящего изобретения. Таким образом, предполагается, что настоящее изобретение включает модификации и изменения, которые находятся в пределах объема прилагаемой формулы изобретения и ее эквивалентов.

[00144] В настоящей заявке приведены патенты, заявки на патенты, публикации, описания продуктов и протоколы, раскрытия которых включены в данный документ посредством ссылки во всей их полноте для любых целей.

ПРИМЕРЫ

[00145] Пример 1. Фармакокинетика мигаластата у пациентов без болезни Фабри, у которых имеется почечная недостаточность

[00146] Проводили испытание фазы 1 с целью исследования фармакокинетики и безопасности мигаластата-НСI у субъектов без болезни Фабри с почечной недостаточностью. Результаты представлены в публикации Johnson, et al. "An Open-Label Study to Determine the Pharmacokinetics and Safety of Migalastat HCl in Subjects With Impaired Renal Function and Healthy Subjects with Normal Renal Function." *American College of Clinical Pharmacology* 4.4 (2015): 256–261, а также описаны в данном документе. Однократную дозу 150 мг мигаластата-НСI вводили субъектам с почечной недостаточностью легкой, умеренной и тяжелой степеней и с нормальной функцией почек. Показатель eGFR оценивали с использованием уравнения Кокрофта-Голта в соответствии с руководством FDA для исследований почечной недостаточности.

[00147] Добровольцев включают в две когорты, стратифицированные по функции почек, рассчитанной с использованием уравнения Кокрофта-Голта для клиренса креатинина (CL_{Cr}). Субъектов распределяли в группы на основании расчетного значения CL_{Cr} на стадии скрининга, рассчитанного по уравнению Кокрофта-Голта. Для каждого субъекта с помощью некомпартментного анализа с использованием программного обеспечения WinNonlin® (Pharsight Corporation, версия 5.2) определяли следующие PK-параметры мигаластата в плазме крови.

C_{\max} максимальная концентрация.

t_{\max} время достижения максимальной концентрации.

AUC_{0-t} площадь под кривой зависимости "концентрация-время" от момента времени 0 до последней поддающейся количественному определению концентрации, рассчитанная с использованием правила линейных трапеций для возрастающих концентраций и логарифмического правила для нисходящих концентраций.

$AUC_{0-\infty}$ площадь под кривой зависимости "концентрация-время", экстраполированная на бесконечность, рассчитанная по формуле:

$$AUC_{0-\infty} = AUC_{0-t} + C_t/\lambda Z,$$

где C_t обозначает последнюю измеряемую концентрацию, а λZ обозначает кажущуюся константу конечной скорости выведения.

λZ кажущаяся константа конечной скорости выведения, где λZ обозначает величину углового коэффициента линейной регрессии логарифмической концентрации в зависимости от временного профиля в конечной фазе.

$t_{1/2}$ кажущийся конечный период полувыведения (когда было возможно), где

$$t_{1/2} = (\ln 2)/\lambda Z.$$

CL/F клиренс при пероральном приеме, рассчитанный как доза/ $AUC_{0-\infty}$.

V_d/F объем распределения при пероральном приеме, рассчитанный как доза/ $AUC_{0-\infty} \cdot \lambda Z$.

$C_{48 \text{ ч}}$ концентрация через 48 часов после введения дозы.

[00148] Определяли следующие фармакокинетические параметры: площадь под кривой зависимости "концентрация-время" (AUC) от момента времени ноль до последней поддающейся количественному определению концентрации (AUC_{0-t}) и экстраполированную на бесконечность ($AUC_{0-\infty}$), максимальную концентрацию (C_{\max}), время достижения C_{\max} (t_{\max}), концентрацию через 48 часов после введения дозы ($C_{48 \text{ ч}}$), конечный период полувыведения ($t_{1/2}$), клиренс при пероральном приеме (CL/F) и кажущуюся константу конечной скорости выведения (λz) (регистрационный номер в ClinicalTrials.gov: NCT01730469).

[00149] Исследуемых пациентов определяли как имеющие почечную недостаточность в том случае, если клиренс креатинина (CL_{Cr}) составлял менее 90 мл/мин (т. е. $CL_{Cr} < 90$ мл/мин), что определяли с использованием формулы Кокрофта-Голта. Субъектов группировали по степени нарушения функции почек: легкая ($CL_{Cr} \geq 60$ и < 90 мл/мин), умеренная ($CL_{Cr} \geq 30$ и < 60 мл/мин) или тяжелая ($CL_{Cr} \geq 15$ и < 30 мл/мин).

[00150] Была исследована фармакокинетика мигаластата в плазме крови и моче у здоровых добровольцев и пациентов с болезнью Фабри с нормальной функцией почек и почечной недостаточностью легкой степени тяжести. В исследованиях с однократными дозами мигаластат характеризовался умеренной скоростью абсорбции, достигая максимальных концентраций через примерно 3 часа (диапазон от 1 до 6 часов) после перорального введения в исследуемом диапазоне доз. Средние значения C_{\max} и AUC_{0-t} возрастали пропорционально дозе после приема пероральных доз мигаластата в диапазоне от 75 мг до 1250 мг. Значения среднего периода полувыведения ($t_{1/2}$) варьировали в диапазоне от 3,04 до 4,79 часа. Средний процентный показатель дозы, выведенной с мочой, среди доз, измеренных в исследовании с однократной нарастающей дозой (SAD), составлял 32,2%, 43,0%, 49,3% и 48,5% для групп с дозами 25 мг, 75 мг,

225 мг и 675 мг соответственно. В исследованиях с множественными нарастающими дозами наблюдали лишь минимальное накопление мигаластата в плазме крови. В исследовании TQT мигаластат был отрицательным по влиянию на реполяризацию кардиомиоцитов при однократных дозах 150 мг и 1250 мг (Johnson et al. "Pharmacokinetics and Safety of Migalastat HCl and Effects on Agalsidase Activity in Healthy Volunteers." *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2013 Apr; 2(2):120-32 2013).

[00151] В данном исследовании почечной недостаточности с однократной дозой, проведенном на субъектах без болезни Фабри, при приеме однократной дозы 150 мг мигаластата-НСI его концентрации в плазме крови повышались с нарастанием степени почечной недостаточности по сравнению с субъектами с нормальной функцией почек. После приема однократной пероральной дозы 150 мг мигаластата-НСI средняя $AUC_{0-\infty}$ мигаластата в плазме крови увеличилась у субъектов с почечной недостаточностью легкой, умеренной или тяжелой степеней в 1,2, 1,8 и 4,5 раза соответственно по сравнению со здоровыми контрольными субъектами. Увеличения значений $AUC_{0-\infty}$ мигаластата в плазме крови при дозе 150 мг были статистически значимыми у субъектов с почечной недостаточностью умеренной или тяжелой степени, но не у субъектов с почечной недостаточностью легкой степени после приема однократной дозы по сравнению с субъектами с нормальной функцией почек. Показатель t_{max} мигаластата был несколько увеличен в группе с тяжелой формой; C_{max} не увеличивался ни в одной из групп после приема однократной пероральной дозы 150 мг мигаластата-НСI у субъектов с различными степенями почечной недостаточности по сравнению со здоровыми контрольными субъектами. Уровни $C_{48ч}$ мигаластата в плазме крови были повышены у субъектов с почечной недостаточностью умеренной (преимущественно у субъектов с $CrCL < 50$ мл/мин) и тяжелой степенями по сравнению со здоровыми контрольными субъектами. $t_{1/2}$ мигаластата в плазме крови увеличивался с увеличением степени тяжести почечной недостаточности (среднее арифметическое [мин., макс.]: 6,4 [3,66, 9,47], 7,7 [3,81, 13,8], 22,2 [6,74, 48,3] и 32,3 [24,6, 48,0] ч) у субъектов с нормальной функцией почек и субъектов с почечной недостаточностью легкой,

средней или тяжелой степеней тяжести соответственно. Среднее значение CL/F снижалось с увеличением степени тяжести почечной недостаточности и варьировало от 12,1 до 2,7 л/ч при почечной недостаточности от легкой до тяжелой степени соответственно (Johnson et al. 2014).

[00152] Клиренс мигаластата снижался с нарастанием почечной недостаточности, что приводило к увеличению $t_{1/2}$, $AUC_{0-\infty}$ и $C_{48ч}$ мигаластата-НСI в плазме крови по сравнению с субъектами с нормальной функцией почек. Частота нежелательных явлений была сопоставимой во всех группах функции почек.

[00153] После приема однократной пероральной дозы 150 мг мигаластата-НСI концентрация в плазме крови (выраженная как AUC_{0-t}) повышалась с нарастанием степени тяжести почечной недостаточности. На фигуре 1А показано повышение значений AUC_{0-t} мигаластата по мере снижения значений CLcr. На фигуре 1В показаны средние (SE) профили зависимости концентрации мигаластата в плазме крови от времени для каждой группы функции почек. Значения BLQ были введены в качестве нулевой точки и включены в расчет средних значений.

[00154] На фигуре 1С показано, что по мере ухудшения почечной недостаточности значения AUC_{0-t} мигаластата в плазме крови повышались нелинейным образом. Результаты демонстрировали, что по мере ухудшения почечной недостаточности снижался клиренс мигаластата в плазме крови, что приводило к увеличению $t_{1/2}$, более высоким значениям $C_{48ч}$ и более высокой общей концентрации в плазме крови ($AUC_{0-\infty}$), в частности у субъектов с тяжелой почечной недостаточностью. Мигаластат в основном экскретируется с мочой в неизменном виде. Таким образом, увеличение концентрации мигаластата в плазме крови согласовывалось с ухудшением почечной недостаточности.

[00155] Выводы: клиренс мигаластата из плазмы крови уменьшался с нарастанием степени тяжести почечной недостаточности

[00156] В приведенной ниже таблице 3 обобщены РК-параметры.

Таблица 3.

РК	Единицы измерения	Группа функции почек			
		Нормальная функция (N = 8)	Недостаточность легкой степени (N = 8)	Недостаточность умеренной степени (N = 8)	Тяжелая недостаточность (N = 8)
AUC _{0-t}	(нг·ч/мл)	12306 (27,9)	14389 (31,1)	22126 (42,8)	53070 (27,0)
AUC _{0-∞}	(нг·ч/мл)	12397 (27,7)	14536 (30,7)	22460 (42,2)	56154 (24,9)
C _{max}	(нг/мл)	2100 (26,0)	2191 (28,8)	1868 (32,1)	2078 (45,5)
t _{max}	(ч)	2,50 (1,50, 3,00)	2,50 (1,50, 4,00)	3,00 (1,50, 4,00)	4,27 (3,00, 8,00)
t _{1/2}	(ч)	6,42 (1,93)	7,66 (3,02)	22,2 (14,2)	32,3 (7,35)
CL/F	(л/ч)	12,1 (27,7)	10,3 (30,7)	6,68 (42,2)	2,67 (24,9)
C _{48 ч}	(нг/мл)	5,70 (3,63)	9,34 (7,57)	64,5 (68,1)	334 (126)

[00157] Пример 2. Моделирование схем введения нескольких доз на субъектах с почечной недостаточностью

[00158] В исследовании почечной недостаточности из примера 1 при значениях eGFR ≤ 35 мл/мин наблюдали постоянные 2-4-кратные увеличения значений площади под характеристической кривой (AUC) и остаточной концентрации мигаластата через 48 часов после введения дозы по схеме QOD (C_{48 ч}) по сравнению с субъектами с нормальной функцией почек.

[00159] Была разработана популяционная PK-модель для прогнозирования экспозиции и времени выше IC50 у пациентов с болезнью Фабри с почечной недостаточностью различных степеней тяжести. Для получения представления об экспозиции мигаластата у пациентов с почечной недостаточностью различных степеней тяжести (≥ 30 , 20–30, < 20 мл/мин/1,73 м²) оценивали различные схемы введения доз. Оцениваемые схемы введения доз включали 150 мг один раз в два дня (QOD), 150 мг в 4 дня (Q4D) и 150 мг один раз в неделю (Q7D).

[00160] Обоснованный моделью подход определения дозы использовали для прогнозирования соответствующей дозировки мигаластата в подгруппе пациентов с болезнью Фабри, а именно у пациентов с болезнью Фабри с почечной недостаточностью. В целом цели оптимизации дозы, для которых могут использоваться обоснованные моделью методики разработки лекарственных средств (MBDD), включают: (1) прогнозирование дозы для первого испытания на людях; (2) определение дозы или диапазона доз с наилучшим балансом безопасности и эффективности; (3) определение наилучшей частоты приема доз; (4) определение перспективных комбинаций для совместно вводимых лекарственных средств; (5) учет поведения субъектов в реальности, включая соблюдение режима; (6) максимизация извещения на ранней стадии с целью утверждения повышения дозы.

[00161] В данном примере приведены результаты компьютерного моделирования дозировки субъектам с почечной недостаточностью из примера 1. Ключевым допущением было, что концентрация, характеризующая у субъектов без болезни Фабри с почечной недостаточностью, является такой же, как у пациентов с болезнью Фабри, у которых имеется почечная недостаточность. Использовали программное обеспечение WinNonlin версии 5.2 или выше. Ниже описаны условия модели. В модельный эксперимент включили 11 субъектов, у которых BSA-скорректированная $eGFR_{\text{Кокрофта-Голта}}$ составляла ≤ 35 мл/мин/1,73 м²; у 3 имелась почечная недостаточность умеренной степени тяжести, но скорость у них составляла ≥ 30 мл/мин/1,73 м² и ≤ 35 мл/мин/1,73 м², и у 8

составляла ≥ 14 мл/мин/1,73 м² и < 30 мл/мин/1,73 м². Достижение стационарного состояния предположительно должно было наступить к 7-й дозе.

[00162] Смоделировали четыре схемы введения доз с 150 мг мигаластата-НСI: QOD (один раз в два дня или каждые 48 часов), Q3D (один раз в 3 дня или каждые 72 часа), Q4D (один раз в 4 дня или каждые 96 часов) и Q7D (один раз в 7 дней/один раз в неделю или каждые 168 часов).

[00163] Использовали 2-компарментную модель для оценки объема распределения (V_d) и констант скорости выведения, полученных из данных исследования с однократной дозой. Эти оценки вводили в каждый режим моделирования молекулярной дозы.

[00164] На фиг. 2A – D показаны графики моделирования среднего для каждой схемы. В приведенной ниже таблице 4 показаны значения концентрации и нормы накопления. Основываясь на AUC, моделирование MD предполагает, что накопление минимально ($\leq 5\%$) для схемы введения доз Q7D. Наивысшая концентрация мигаластата у пациента с болезнью Фабри была зафиксирована на уровне 53035 нг*час/мл, который получил однократную дозу 450 мг.

[00165] В таблице 5 ниже показаны $C_{\min,ss}$ для схемы введения дозы 150 мг. Основываясь на $C_{\min,ss}$, моделирование MD для Q7D аналогично PPK C_{\min} (8,70 нг/мл) для большинства субъектов.

[00166] На фиг. 3A – B показаны значения R_{ac} и C_{\min} для смоделированных схем. На фиг. 3A показано, что схема QOD характеризуется большим накоплением мигаластата, чем Q3D, Q4D характеризуется еще меньшим накоплением, а при Q7D в сущности отсутствует накопление при тяжелой почечной недостаточности. На фиг. 3B также продемонстрирована данная тенденция, но для концентрации $C_{48ч}$.

[00167] На фиг. 4 показана AUC в зависимости от $C_{48ч}$ из примера 1. На данной диаграмме представлено визуальное сопоставление AUC с

концентрацией $C_{48\text{ ч}}$ для всех уровней функции почек и продемонстрировано, что эти два значения четко коррелируют.

[00168] Ниже представлены таблицы 6–7, в которых представлены обобщенные данные популяционного PK-моделирования и времени выше IC_{50} (ингибирование).

[00169] Основываясь на прогностических данных экспозиции, моделирование клинического исследования предполагает, что схема Q4D обеспечит экспозиции, аналогичные таким у субъектов с нормальной функцией почек, для индивидуумов с eGFR от > 30 до < 40 мл/мин/1,73 м², а режим Q7D обеспечит экспозиции, аналогичные таким у субъектов с нормальной функцией почек, для индивидуумов с eGFR от > 20 до < 30 мл/мин/1,73 м².

[00170] Данное моделирование прогнозирует более медленное удаление мигаластата в зависимости от уровня почечной недостаточности и корректировку частоты введения доз для доведения уровня мигаластата ниже уровня, при котором он будет ингибировать активность фермента.

[00171] Моделируемая экспозиция мигаластата после схемы Q7D у субъектов с eGFR < 20 мл/мин/1,73 м² оставалась в 5–6 раз выше, чем у пациентов с нормальной функцией почек.

Таблица 4

Иdent. номер субъекта	Группа по функции почек	BSA-Adj eGFR _{Кокрофта-Галла} (мл/мин/1,73 м ²)	NCA SD												
			AUC _{0-48 ч}	R _{ac48 ч}	AUC _{0-72 ч}	R _{ac72 ч}	AUC _{0-96 ч}	R _{ac96 ч}	AUC _{0-168 ч}	R _{ac168 ч}	AUC _{PPK}	R _{acPPK}	AUC ₅₅	AUC _{0-∞}	
10-104	Недостаточность умеренной степени (≥ 30 – ≤ 35)	35,3	31920	1,12	34058	1,05	34978	1,02	35487	1,00	9515	3,75	35716	36051	
9-102	Недостаточность умеренной степени (≥ 30 – ≤ 35)	35,0	35320	1,17	38364	1,08	39608	1,05	41252	1,00	9515	4,36	41475	40653	
5-306	Недостаточность умеренной степени (≥ 30 – ≤ 35)	32,2	17507	1,12	18670	1,05	19211	1,02	19460	1,00	9515	2,06	19560	19723	
25-419	Тяжелая недостаточность (< 30)	18,4	59178	1,42	69646	1,20	75485	1,11	81332	1,03	9515	8,81	83805	83312	
26-111	Тяжелая недостаточность (< 30)	17,0	44124	1,21	48296	1,10	50597	1,05	52861	1,00	9515	5,59	53212	54470	
27-331	Тяжелая недостаточность (< 30)	20,6	37409	1,28	41912	1,14	44571	1,07	47263	1,01	9515	5,02	47769	48890	
28-113	Тяжелая недостаточность (< 30)	15,8	41687	1,54	50314	1,28	55234	1,16	61478	1,05	9515	6,74	64157	62034	
29-213	Тяжелая недостаточность (< 30)	21,9	45790	1,29	52219	1,13	55599	1,07	58554	1,01	9515	6,23	59238	59538	
30-214	Тяжелая недостаточность (< 30)	29,3	56331	1,17	61017	1,08	63406	1,04	65284	1,00	9515	6,91	65750	65916	
31-215	Тяжелая недостаточность (< 30)	14,4	23732	1,45	27882	1,24	30325	1,14	33445	1,03	9515	3,62	34459	36227	
32-114	Тяжелая недостаточность (< 30)	24,4	39012	1,26	43768	1,12	46504	1,06	48776	1,01	9515	5,17	49167	49905	
Среднее геометрическое		22,9	37256	1,27	41756	1,13	44156	1,07	46541	1,01	9515	4,96	47238	47570	
CV, %		33,8	33,4	11,1	34,8	6,7	35,7	4,3	36,8	1,7	0,0	37,5	37,5	36,4	

Данные NCA SD

Модель Sim2-C

Популяционная PK-модель 011

Таблица 5

Идент. ном. субъекта	BSA-Adj Группа по функции почек (мл/мин/1,73 м ²)	AUC _{0-∞} (нг*ч/мл)	C _{max,SD} (нг/мл)	Q0D			Q3D			Q4D			Q7D			
				C _{min,SD} (нг/мл)	C _{max,SS} (нг/мл)	C _{min,SS} (нг/мл)	C _{min,SD} (нг/мл)	C _{max,SS} (нг/мл)	C _{min,SS} (нг/мл)	C _{min,SD} (нг/мл)	C _{max,SS} (нг/мл)	C _{min,SS} (нг/мл)	C _{min,SD} (нг/мл)	C _{max,SS} (нг/мл)	C _{min,SS} (нг/мл)	
9-102	Недостаточность умеренной степени (≥30 – <60)	35,0	41475	1899	223	2122	260	86,0	1976	89,5	33,0	1927	33,3	1,88	1887	1,83
10-104	Недостаточность умеренной степени (≥30 – <60)	35,3	35716	1967	155	2111	169	48,0	2008	48,9	14,9	1979	14,8	0,446	1967	0,431
5-306	Недостаточность умеренной степени (≥30 – <60)	32,2	19560	882	87,8	971	109	39,1	916	42,8	17,6	89,5	18,1	1,60	883	1,57
25-419	Тяжелая недостаточность (<30)	18,4	83805	2331	562	3086	876	344	2719	443	211	2545	243	48,7	2375	49,9
26-111	Тяжелая недостаточность (<30)	17,0	53212	2329	294	2646	368	134	2454	147	61,0	2381	62,9	5,79	2333	5,68
27-331	Тяжелая недостаточность (<30)	20,6	47769	1953	297	2306	395	150	2105	171	75,6	2022	79,9	9,74	1950	9,63
28-113	Тяжелая недостаточность (<30)	15,8	64157	1364	436	1923	709	267	1665	364	173	1540	209	48,0	1404	49,9
29-213	Тяжелая недостаточность (<30)	21,9	59238	1965	379	2404	518	200	2162	232	105	2059	113	15,5	1978	15,4
30-214	Тяжелая недостаточность (<30)	29,3	65750	3667	315	3999	381	134	3787	143	56,5	3714	57,5	4,31	3639	4,22
31-215	Тяжелая недостаточность (<30)	14,4	34459	900	229	1201	358	140	1056	181	86,1	986	99,5	20,1	918	20,5
32-114	Тяжелая недостаточность (<30)	24,4	49167	1729	312	2073	405	152	1873	170	73,8	1795	76,9	8,51	1733	8,39
Среднее геометрическое		22,9	47238	1770	270	2114	358	129	1929	149	62,3	1501	66,5	7,01	1780	6,97
CV, %		33,8	37,5	43,2	48,4	39,2	62,1	69,6	40,5	83,1	98,6	60,5	110,7	250,4	42,5	260,9

Таблица 6

Группа	AUC ₀₋₄ (нг* ч/мл)	C _{max} (нг/мл)	C _{trough} (нг/мл)	C _{av} (нг/мл)
	Среднее геометрическое (log SD) [% CV] (диапазон)			
Нормальная функция qod	9117 (0,3) [33,0%] (5480-15382)	1372 (0,34) [34,9%] (783-2395)	5,8 (0,64) [71,6%] (2,1-16,5)	5,8 (0,64) [71,6%] (2,1-16,5)
> 40-60 мл/мин/1,73 м ² qod	18099 (0,3) [33,7%] (10581-30566)	1694 (0,33) [34,2%] (978-2953)	31,2 (0,64) [70,8%] (10,9-85)	31,2 (0,64) [70,8%] (10,9-85,0)
> 35-40 мл/мин/1,73 м ² q4d	23270 (0,3) [33,6%] (13618-39906)	1757 (0,34) [35,4%] (998-3125)	10 (0,67) [75,6%] (3,2-30,4)	51,0 (0,55) [59,3%] (20,2-123,4)
> 35-40 мл/мин/1,73 м ² q1w	23077 (0,3) [31,9%] (8252-61784)	1745 (0,34) [34,6%] (540-4776)	1,05 (0,76) [86,4%] (0,1-10,9)	47,9 (0,51) [55,1%] (9,8-205,4)
≥ 30-35 мл/мин/1,73 м ² q4d	26936 (0,3) [33,7%] (15631-45737)	1820 (0,34) [35,4%] (1044-3195)	14,9 (0,67) [74,9%] (4,9-42,9)	73,7 (0,53) [56,6%] (29,6-166,2)
≥ 30-35 мл/мин/1,73 м ² q1w	26376 (0,3) [32,1%] (8723-73640)	1781 (0,34) [34,5%] (581-4832)	1,63 (0,76) [88,2%] (0,14-20,4)	68,0 (0,49) [52,5%] (14,1-305,1)
≥ 20-29 мл/мин/1,73 м ² q4d	34599 (0,3) [35,5%] (19741-61742)	1905 (0,35) [35,6%] (1084-3420)	30,3 (0,70) [79,1%] (9,5-97,3)	134,7 (0,53) [56,6%] (55,3-318,1)
≥ 20-29 мл/мин/1,73 м ² q1w	34115 (0,3) [33,7%] (19948-59335)	1867 (0,33) [34,1%] (1098-3239)	3,9 (0,82) [98,1%] (1-15)	124,2 (0,49) [52,1%] (54,0-271,4)
< 20 мл/мин/1,73 м ² q4d	55850 (0,4) [38,3%] (30143-101549)	2105 (0,35) [35,7%] (1189-3709)	107,9 (0,69) [78,5%] (33-320,4)	350,2 (0,49) [52,2%] (151,3-752,8)
< 20 мл/мин/1,73 м ² q1w	55150 (0,4) [37,1%] (30510-99679)	2002 (0,33) [34,3%] (1152-3505)	19,7 (0,88) [108%] (4,4-80,2)	312,5 (0,45) [47,4%] (143,5-628,0)
< 20 мл/мин/1,73 м ² q2w	55567 (0,36) [37,4%] (30271-99289)	1987 (0,34) [35,2%] (1132-3468)	0,54 (1,38) [240%] (0,05-4,71)	307,1 (0,43) [45,4%] (145-598)

Таблица 7

Группа	Время до превышения IC ₅₀ наивысшей чувствительности (ч)	Время превышения IC ₅₀ частичной чувствительности (ч)
	Среднее геометрическое (log SD) [% CV] (диапазон)	Среднее геометрическое (log SD) [% CV] (диапазон)
Нормальная qod	12,6 (0,17) [17,4%] (9,6-16,8)	11,6 (0,17) [17,3%] (8,9-15,5)
> 40-60 мл/мин/1,73 м ² qod	24,9 (0,23) [23,7%] (17,4-37,5)	22,5 (0,23) [23,1%] (15,8-33,3)
> 35-40 мл/мин/1,73 м ² q4d	31,4 (0,22) [22,2%] (22,5-46,3)	28,2 (0,21) [21,3%] (20,5-40,8)
> 35-40 мл/мин/1,73 м ² q1w	30,7 (0,20) [19,9%] (18,2-65,6)	27,6 (0,19) [19,1%] (16,7-56,7)
≥ 30-35 мл/мин/1,73 м ² q4d	36,9 (0,23) [23,7%] (25,8-55,3)	33,0 (0,23) [22,9%] (23,4-48,3)
≥ 30-35 мл/мин/1,73 м ² q1w	35,6 (0,21) [21,4%] (20,5-83,9)	31,9 (0,20) [20,6%] (18,2-74,0)
≥ 20-29 мл/мин/1,73 м ² q4d	49,7 (0,28) [28,3%] (32,4-82,9)	44,2 (0,28) [28,1%] (29,1-73,5)
≥ 20-29 мл/мин/1,73 м ² q1w	47,6 (0,26) [26,0%] (32,3-74,2)	42,3 (0,25) [25,5%] (29,0-65,3)
< 20 мл/мин/1,73 м ² q4d	80,4 (0,22) [21,9%] (51,6-95,9)	74,3 (0,25) [25,8%] (45,8-95,9)
< 20 мл/мин/1,73 м ² q1w	82,6 (0,31) [31,3%] (50,0-137,9)	73,5 (0,31) [31,9%] (44,4-123,9)
< 20 мл/мин/1,73 м ² q2w	82,1 (0,30) [30,6%] (50,3-132,8)	72,9 (0,30) [31,0%] (44,5-119,5)

[00172] Пример 3. Фармакокинетика мигаластата у пациентов с болезнью Фабри с почечной недостаточностью

[00173] Приведенные выше результаты компьютерного моделирования предоставляют варианты изменения концентрации мигаластата в плазме крови, но не учитывают почечную недостаточность у пациентов с болезнью Фабри. То есть эти данные не включают фармакодинамический компонент (плазменный лизо-Gb3). Таким образом, оценивали двух пациентов с болезнью Фабри с почечной недостаточностью. У одного пациента (P1) была почечная недостаточность умеренной степени тяжести, а у другого пациента (P2) – тяжелая почечная недостаточность. В таблице 8 ниже показана концентрация мигаластата в плазме для P1 по сравнению с исследованием фазы 3, проведенным Amicus Therapeutics, Inc. (исследование FACETS, клиническое испытание NCT00925301), и субъектами с почечной недостаточностью умеренной степени из исследования почечной недостаточности в примере 1. Были использованы два набора результатов измерения концентрации мигаластата, полученных с интервалом в 6 месяцев, при этом пациент ранее получал лечение мигаластатом. В таблице 9 приведена аналогичная информация для P2 за исключением сравнения с пациентами с тяжелой почечной недостаточностью из исследования почечной недостаточности в примере 1. Исследование FACETS проводили на пациентах с болезнью Фабри с поддающимися лечению мутациями, где популяционное РК-исследование проводили с использованием выборочного взятия образцов крови. Сравнение с результатами, полученными в ходе исследования FACETS, позволяло сравнить РК в популяции пациентов с болезнью Фабри с преимущественно нормальной функцией, а также с несколькими пациентами с болезнью Фабри с почечной недостаточностью легкой степени и совсем небольшим количеством пациентов с почечной недостаточностью умеренной степени. Ни у одного пациента не было тяжелой почечной недостаточности, поскольку эти пациенты были исключены из исследования.

Таблица 8

Номиналь но часов	Время (ч)	Концентрац ия мигаластата (нг/мл)	Концентрац ия мигаластата через 6 месяцев (нг/мл)	Сравнение с PPK FACETS	Сравнение с почечной недостаточност ью умеренной степени из примера 1
0	До введен ия дозы	19,9	36,4	8,70	64,5 (105,6%)
3	3 ч после введен ия дозы	1620	2160	1180 (31,0%)	1868 (29,7%)
24	24 ч после введен ия дозы	168	211	-	239 (85,1%)
48	48 ч после введен ия дозы	41,8	62,4	8,70	64,5 (105,6%)

Таблица 9

Номинально часов	Время словами	Случай	Концентрация мигаластата (нг/мл)	Сравнение с PPK FACETS	Сравнение с тяжелой почечной недостаточностью из примера 1
2	2 ч	1	564	-	1549 (59,3%)

48	48 ч	1	322	8,70	334 (38,2%)
24	24 ч	2	569	-	770 (26,5%)
48	48 ч	2	260	8,70	334 (38,2%)

[00174] Согласно данным из таблицы 8 видно, что концентрация $C_{48\text{ ч}}$, хотя и увеличилась на 49% за 6 месяцев, оставалась аналогичной такой концентрации у субъектов без болезни Фабри из примера 1 с почечной недостаточностью умеренной степени. C_{max} повышалась на 33% за 6 месяцев, но оставалась аналогичной такой концентрации у субъектов из примера 1. $C_{24\text{ ч}}$ аналогичной такой концентрации у субъектов из примера 1 при почечной недостаточности умеренной степени. $eGFR_{\text{MDRD}}$ также оставалась в диапазоне значений, характерных для нарушения функции умеренной степени (32 мл/мин).

[00175] Проценты в скобках представляют собой коэффициенты вариаций, которые относительно высоки, что соответствует вариабельности концентраций в момент времени 0 ч. или момент времени 48 ч. Этот результат, судя по всему, связан с тем фактом, что половина субъектов из примера 1 с умеренной почечной недостаточностью имела низкие концентрации, а половина из них — высокие концентрации.

[00176] Концентрации через 48 часов были выше, чем на момент 0 часов для P1 (третий и четвертый столбцы), но для человека с умеренной недостаточностью из примера 1 концентрация через 48 часов была такой же, как и на момент 0 часов. Это было обусловлено тем, что у P1 отдельные образцы крови были взяты в моменты времени 0 и 48 ч. Однако в примере 1 использовали результаты моделирования с повторными дозами, полученные из данных исследования с однократной дозой, поэтому значения в обоих случаях были одинаковыми.

[00177] Аналогичные тенденции можно увидеть и в таблице 9. Соответственно, данные из таблиц 8 и 9 подтверждают аналогичную

фармакокинетику мигаластата у пациентов с болезнью Фабри и без нее со схожей почечной недостаточностью.

[00178] На фиг. 5 показаны остаточные концентрации ($C_{48 ч}$) мигаластата в плазме крови у пациентов с болезнью Фабри по сравнению с результатами исследования пациентов с почечной недостаточностью из примера 1. На фиг. 6 показаны средние (SD) значения из исследования экспозиции у пациентов с почечной недостаточностью по сравнению с расчетными значениями AUC у пациентов с болезнью Фабри. На данной фигуре можно увидеть, что P1 и P2 соответствовали общей тенденции результатов исследования почечной недостаточности у пациентов без болезни Фабри.

[00179] В приведенной ниже таблице 10 показаны данные по лизо-Gb3/eGFR для P1.

Таблица 10.

<u>Визиты</u>	<u>Лизо-Gb3 (нМ/л)</u>	<u>eGFR (MDRD), отслеживание посредством IDMS</u>
Визит на 18-м месяце	11,1	42
Визит на 24-м месяце	13,1	37
Визит на 30-м месяце	10,8	Недоступно
Визит на 34-м месяца	9,3	32

[00180] Несмотря на продолжающееся ухудшение функции почек до eGFR 32 мл/мин/1,73 м², клинически значимых изменений уровня лизо-Gb3 в плазме крови выявлено не было по сравнению с предыдущими визитами, а концентрации мигаластата в плазме крови оставались такими же, как у пациентов без болезни Фабри с почечной недостаточностью умеренной степени.

[00181] Данное исследование демонстрирует, что почечная недостаточность и фармакокинетические тренды у пациентов с болезнью Фабри коррелируют с трендами у пациентов без болезни Фабри. Таким образом, при выборе подходящего режима введения доз (т. е. один раз в 2, 4 или 7 дней) можно руководствоваться данными компьютерного моделирования.

[00182] Пример 4. Дополнительное моделирование на субъектах с почечной недостаточностью

[00183] В этом примере приведены результаты дополнительного компьютерного моделирования введения дозы мигаластата субъектам с почечной недостаточностью из примера 1.

[00184] На фиг. 7A – D показана смоделированная медианная и наблюдаемая концентрация мигаластата в зависимости от времени для субъектов с нормальной функцией почек и почечной недостаточностью тяжелой, легкой и умеренной степеней соответственно. В приведенной ниже таблице 11 показаны данные.

Таблица 11.

Группа почек (диапазон мл/мин), N	функции CL _{CR} ,	C _{max} ^a (нг/мл)	AUC _{0-∞} ^a (ч*нг/мл)	AUC Соотношение	t _{1/2} ^c (ч)
Нормальная (≥ 90), 8	функция	2270 (37,6)	12808 (31,3)	-	6,2 (1,6)

Недостаточность легкой степени ($\geq 60 - < 90$), 8	2278 (22,5)	15359 (25,2)	1,2	8,0 (2,8)
Недостаточность умеренной степени ($\geq 30 - < 60$), 8	2058 (47,1)	23897 (38,9)	1,9	23,0 (13,3)
Тяжелая недостаточность (< 30), 4	2122 (29,1)	61208 (23,1)	4,8	32,5 (2,4)

^a Среднее геометрическое (CV, %)

^c Среднее (SD)

[00185] На фиг. 8A – D показаны C_{\max} , AUC, C_{\min} и $C_{48\text{ ч}}$ соответственно у субъектов с нормальной функцией почек, субъектов с почечной недостаточностью легкой, умеренной и тяжелой степеней тяжести соответственно.

[00186] На фиг. 9A – D показано прогнозирование достижения стационарного состояния для схемы введения QOD. Пунктирной линией показано среднее значение, полученное из исследования QT. На фиг. 10A – D показаны C_{\max} , AUC, C_{\min} и $C_{48\text{ ч}}$ соответственно для аналогичного моделирования.

[00187] На фиг. 11A – B показано сравнение концентрации мигаластата через 96 часов после введения 100 мг мигаластата у пациента с почечной недостаточностью умеренной степени и через 48 часов после введения 150 мг мигаластата у пациента с нормальной функцией почек. На фиг. 12A – D показано сравнение C_{\max} , AUC, C_{\min} и $C_{48\text{ ч}}$ соответственно для аналогичного моделирования.

[00188] Пример 5. Предложенное исследование для оценки безопасности, фармакокинетики и фармакодинамики мигаластата-НСI у пациентов с болезнью Фабри с поддающимися лечению мутациями и тяжелой почечной недостаточностью

[00189] Предложено исследование для оценки безопасности, фармакокинетики и фармакодинамики мигаластата-НСI у субъектов с болезнью Фабри с поддающимися лечению мутациями и тяжелой почечной недостаточностью (т. е. $eGFR < 30$ мл/мин/1,73 м²). Вместо снижения дозировки (т. е. менее 150 мг) дозу 150 мг мигаластата-НСI оставляли без изменений, но вводили ее реже. Субъекты с показателями $eGFR_{MDRD}$, выше или равными 10 и ниже 20, будут получать дозу один раз в 7 дней (Q7D). Субъекты с показателями $eGFR_{MDRD}$, выше или равными 20 и ниже 30, будут получать дозу один раз в 4 дня (Q4D). Если у субъекта, получающего дозу Q4D, функция почек снижается ниже 20 мл/мин/1,73 м², схему введения доз у субъекта заменяют на Q7D. Любой субъект, находящийся на диализе или перенесший трансплантацию почки, будет исключен из исследования.

[00190] Все субъекты, включенные в данное исследование, пройдут скрининг (визит 1) для подтверждения соответствия критериям участия. Визит исходного уровня (визит 2) будет проведен для субъектов, соответствующих критериям отбора, в течение 30 дней после скрининга, в том числе для оценки РК. В ходе исследования запланированы визиты каждые 3 месяца, в течение 12 месяцев. Исходя из РК-/PD-результатов на каждом визите в исследовательский центр, при необходимости через 1 месяц будут назначены визит или телефонный звонок для последующего наблюдения. Если РК-/PD-результаты показывают, что изменение схемы введения доз оправдано, субъекту будет рекомендовано скорректировать интервал между дозами, а лабораторные тесты будут проводиться либо в местной лаборатории, либо в исследовательском центре.

[00191] Анализ безопасности

[00192] Будут проводить постоянный мониторинг данных по безопасности и будут определены конкретные критерии досрочного завершения терапии у субъектов, у которых выявят признаки снижения функции почек. Субъекты с $eGFR < 10$ мл/мин/1,73 м² в ходе 2-х последовательных визитов досрочно завершат терапию мигаластатом и будут исключены из исследования.

[00193] Отбор образцов для определения фармакокинетических показателей

[00194] Отбор крови для полного РК-анализа будут выполнять на визите 2 в соответствии с начальной схемой приема мигаластата для каждого субъекта. Для субъектов, начинающих со схемы Q4D, будут проводить оценки РК до приема дозы и через 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 48 и 96 часов после приема. Для субъектов, начинающих со схемы Q7D, будут проводить оценки РК до приема дозы и через 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 48, 96 и 168 часов после приема. На последующих визитах выборочно отбирают образцы через 24, 48 и 96 часов после приема дозы у субъектов, принимающих лекарственное средство по схеме Q4D, и через 24, 48, 96 и 168 часов у субъектов, принимающих лекарственное средство по схеме Q7D.

[00195] На визите 2 будут отбирать разовые порции мочи в течение 1 часа перед приемом с последующим сбором всей мочи после приема доз в течение каждого интервала между введением доз: от 0 до 4 часов, от 4 до 8 часов, от 8 до 12 часов, от 12 до 24 часов, от 24 до 48 часов, от 48 до 72 часов и от 72 до 96 часов у субъектов, принимающих по схеме Q4D. Интервалы отбора образцов будут одинаковыми для субъектов, принимающих по схеме Q7D, с добавлением отбора образцов в интервалы от 96 до 120 часов, от 120 до 144 часов и от 144 до 168 часов.

[00196] Для субъектов с изменением схемы введения доз отбор образцов крови и мочи для полного РК-анализа, как подробно описано выше, будет выполнен на визите после изменения схемы.

[00197] Изменения схемы введения доз

[00198] Данный протокол позволяет изменять схему введения доз в зависимости от конкретного пациента. Начальная доза для каждого субъекта будет составлять 150 мг мигаластата-НС1 в условиях схемы на основании eGFR, как указано выше. Для субъектов, которые начинают исследование со схемой введения доз Q4D, снижение eGFR до < 20 мл/мин/1,73 м² в ходе 2-х последовательных визитов (включая контрольные визиты) автоматически инициирует перевод на режим Q7D.

[00199] Мониторинг уровня лизо-Gb3 в плазме крови будут осуществлять на каждом визите. Если у субъекта наблюдается повышение уровня лизо-Gb3 в плазме крови по сравнению с предыдущим измерением, будет проведен подтверждающий повторный тест. Если подтверждающее значение также выше, чем полученное при предыдущем измерении, среднее из 2-х значений будет представлять собой новое референтное значение для субъекта. Если результаты повторного теста не превышают результаты предыдущего измерения у субъекта, то на данном визите новое референтное значение не будет присвоено субъекту.

[00200] В ходе всего исследования для каждого субъекта будут использоваться индивидуальные критерии досрочного завершения. Досрочно завершат лечение пациенты, у которых наблюдается $eGFR_{MDRD} < 10$ мл/мин/1,73 м² в ходе 2-х последовательных визитов, или которые находятся на диализе или им выполнили трансплантацию почки. Субъекты также могут досрочно завершить лечение по решению исследователя и медицинского наблюдателя.

[00201] Продолжительность исследуемого лечения

[00202] После периода скрининга продолжительностью до 30 дней включенные субъекты будут получать лечение мигаластатом в течение 12 месяцев. По истечении срока 12 месяцев субъекты могут соответствовать критериям включения в отдельное открытое расширенное исследование.

[00203] Критерии оценки

[00204] Безопасность: параметры безопасности включают физикальные обследования, показатели жизненно-важных функций (артериальное давление, частоту сердечных сокращений, частоту дыхания и температуру тела), электрокардиограмма в 12 отведениях, показатели лабораторных тестов (биохимический анализ сыворотки крови, общий анализ крови и анализ мочи), eGFR и нежелательные явления.

[00205] PK: будут рассчитывать следующие PK-параметры, если это возможно, исходя из концентраций мигаластата в плазме крови: максимальная концентрация (C_{max}), концентрация препарата в конце интервала между введением доз в стационарном состоянии (C_{trough}), средняя концентрация мигаластата в плазме крови в течение интервала между введением доз (C_{avg}), время достижения максимальной концентрации (t_{max}), кажущийся конечный период полувыведения ($t_{1/2}$), площадь под кривой зависимости "концентрация-время" от момента времени 0 до последней поддающейся количественному определению концентрации (AUC_{0-t}) и экстраполированная на бесконечность ($AUC_{0-\infty}$) и плазменный клиренс (CL/F).

[00206] Исходя из концентраций мигаластата в моче, будут рассчитаны следующие PK-параметры: общее количество, экскретированное в течение интервала между введением доз (Ae_{0-t}), часть дозы, выведенная с мочой в течение интервала между введением доз (Fe), и почечный клиренс (CLr).

[00207] PD: PD-параметры включают уровень лизо-Gb3 в плазме крови, $eGFR_{MDRD}$ и $eGFR_{CKD-EPI}$.

[00208] Статистические методы

[00209] Концентрации мигаластата в плазме крови из серийно отобранных образцов крови и мочи для PK-анализа будут определять посредством некомпартментного анализа с использованием программного обеспечения Phoenix®-WinNonlin® версии 7.0 или выше. Выборочно отобранные образцы крови для PK-анализа мигаластата плазмы будут анализировать посредством

популяционной PK-модели. Посредством популяционной PK-модели будет обеспечена оценка и валидация моделирования схемы введения доз при тяжелой почечной недостаточности, и такая модель будет представлена в виде отдельного отчета. Может быть рассмотрено PK-/PD-моделирование.

[00210] Непрерывные данные по PD и безопасности будут обобщены с использованием описательной статистики (число, среднее значение, медиана, минимум и максимум). Категориальные переменные будут представлены числом (%).

[00211] Пример 6. Фармакокинетика мигаластата-НСI у пациента с болезнью Фабри с тяжелой почечной недостаточностью

[00212] Пациент (P3) был включен в предыдущее исследование мигаластата, но досрочно завершил участие в мае 2016 г. вследствие тяжелой почечной недостаточности (т. е. $eGFR < 30$ мл/мин/1,73 м²). Начиная с мая 2017 г., пациенту P3 вводили мигаластат-НСI по схеме Q4D. Сбор PK-данных осуществляли каждые три месяца. В таблице 12 показаны PK-данные для P3 в сравнении с пациентами с различными уровнями почечной функции, получавшими мигаластат по схеме введения доз QOD.

Таблица 12

PK-параметры при схеме QOD у АТ1001-015,-011 в сравнении со схемой Q4D у пациентов 2004-5029 с тяжелой почечной недостаточностью									
Группа по функции почек (диапазон CL _{кр} , мл/мин), N	C _{max} ^a (нг/мл)	t _{max} ^b (ч)	C ₀₋₄ ^c (нг/мл)	C ₀₋₈ ^c (нг/мл)	AUC ₀₋₄ ^a	AUC ₀₋₈ ^a	t _{1/2} ^c (ч)	CL/F ^c (л/ч)	F _{ома}
					(ч*нг/мл)	(ч*нг/мл)			
Нормальная функция (≥ 90), 8	2100 (26,1)	2,5 (1,5-3,0)	5,70 (18,9)	BLQ	12299 (25,0)	12389 (24,8)	6,4 (29,7)	12,5 (30,4)	-
Недостаточность легкой степени (≥ 60 – < 90), 8	2191 (27,5)	2,5 (1,5-4,0)	9,34 (62,1)	BLQ	14374 (31,1)	14520 (30,8)	7,7 (39,0)	10,7 (29,0)	1,2
Недостаточность умеренной степени (≥ 30 – < 60), 8	1868 (29,7)	3,0 (1,5-4,0)	64,5 (105,6)	16,7 (65,3)	22122 (41,4)	22455 (41,2)	22,2 (64,0)	7,16 (39,1)	1,8
Тяжелая недостаточность (≥ 15 – < 30), 8	2078 (43,3)	4,0 (3,0-8,0)	334 (37,7)	105 (37,4)	53098 (25,3)	56174 (24,2)	32,3 (22,9)	2,74 (25,2)	4,5
011 PPK (≥ 30 – ≥ 90), 62	1180 (32,9)	3,0 (2,0-4,5)	7,54 (84,3)	-	9033 (35,1)	-	20,6 (19,2)	17,1 (54,8)	-
2004-5029 (21), 5/17	2250	2,0	77,4	18,4	31870	32101	13,2	4,67	2,6
2004-5029 (19), 8/17	Н/д	Н/д	130	61,3	Н/д	Н/д	Н/д	Н/д	Н/д
2004-5029 (15), 11/17	Н/д	Н/д	401	86,2	Н/д	Н/д	Н/д	Н/д	Н/д

^a Среднее геометрическое (CV, %).

^b Медианное (мин. – макс.).

^c Среднее значение (CV, %).

Н/д = нет данных.

[00213] В таблице 13 показана концентрация мигаластата в плазме крови у P3 после введения доз в различные моменты времени.

Таблица 13

Время (ч)	Концентрация мигаластата в плазме крови (нг/мл)					
	Март 2011	Февраль 2015	Август 2015	Май 2017	Август 2017	Ноябрь 2017
0	38,1	19,9	36,4	BLQ	-	-
3	1560	1620	2160	2110	-	-
4	1570	-	-	1970	-	-
8	802	-	-	1380	-	-
24	-	168	211	358	-	-
48	-	41,8	62,4	77,4	130	401
96	-	-	-	18,4	61,3	86,2
eGFR (мл/мин/1,73 м ²)	59	Н/д	32	21	19	15

[00214] В таблице 14 показаны уровни лизо-Gb3 и eGFR у P3 с течением времени.

Таблица 14

<u>Дата визита</u>	<u>Частота введения доз мигаластата</u>	<u>Лизо-Gb3 (нмоль/л)</u>	<u>eGFR (MDRD), отслеживание посредством IDMS</u>
Сентябрь 2010 г.	QOD	27,30	54
Март 2011 г.	QOD	24,15	59
Февраль 2014 г.	QOD	11,10	42
Август 2014 г.	QOD	13,10	37
Февраль 2015 г.	QOD	10,80	---
Июнь 2015 г.	QOD	9,30	32
Сентябрь 2015 г.	QOD	7,36	33
Март 2016 г.	QOD	8,46	28
Май 2017 г.	Q4D	13,10	21
Август 2017 г.	Q4D	9,85	19
Ноябрь 2017 г.	Q4D	8,55	15
Январь 2018 г.	Q7D	9,04	13
Февраль 2018 г.	Q7D	7,04	13

[00215] На фиг. 15 показаны уровни лизо-Gb3 и eGFR у P3 с течением времени.

[00216] В патентной и научной литературе, на которую ссылаются в данном документе, представлены сведения, доступные специалистам в данной области техники. Все патенты США и опубликованные или неопубликованные заявки на патенты США, цитируемые в данном документе, включены посредством ссылки. Все опубликованные зарубежные патенты и патентные заявки, цитируемые в данном документе, таким образом, включены посредством ссылки. Все

остальные опубликованные источники, документы, монографии и научная литература, цитируемые в данном документе, таким образом, включены посредством ссылки.

[00217] Несмотря на то, что настоящее изобретение было конкретно показано и описано со ссылкой на предпочтительные варианты осуществления, специалистам в данной области техники будет понятно, что в него можно внести различные изменения по форме и деталям, без отступления от объема настоящего изобретения, охватываемого прилагаемой формулой изобретения.

Опубликованная формула изобретения

1. Способ лечения болезни Фабри у пациента с почечной недостаточностью, при этом способ предусматривает введение пациенту от приблизительно 100 мг до приблизительно 300 мг эквивалента свободного основания (FBE) мигаластата или его соли с частотой один раз в четыре дня.
2. Способ по п. 1, где у пациента имеется почечная недостаточность умеренной степени тяжести.
3. Способ по п. 1, где у пациента имеется тяжелая почечная недостаточность.
4. Способ по любому из пп. 1–3, где у пациента имеется поддающаяся лечению мутация гена α -галактозидазы А согласно результатам анализа с использованием клеток НЕК.
5. Способ по любому из пп. 1–4, где мигаластат представлен в твердой лекарственной форме.
6. Способ по любому из пп. 1–5, где пациенту вводят приблизительно 123 мг FBE.
7. Способ по любому из пп. 1–5, где пациенту вводят приблизительно 150 мг мигаластата-НСI.
8. Способ по любому из пп. 1–7, где мигаластат вводят перорально.
9. Способ лечения болезни Фабри у пациента с почечной недостаточностью, при этом способ предусматривает введение пациенту от приблизительно 100 мг до приблизительно 300 мг эквивалента свободного основания (FBE) мигаластата или его соли с частотой один раз в семь дней.
10. Способ по п. 9, где у пациента имеется почечная недостаточность умеренной степени тяжести.
11. Способ по п. 9, где у пациента имеется тяжелая почечная недостаточность.

12. Способ по любому из пп. 9–11, где у пациента имеется поддающаяся лечению мутация гена α -галактозидазы А согласно результатам анализа с использованием клеток НЕК.

13. Способ по любому из пп. 9–12, где мигаластат представлен в твердой лекарственной форме.

14. Способ по любому из пп. 9–13, где пациенту вводят приблизительно 123 мг FBE.

15. Способ по любому из пп. 9–13, где пациенту вводят приблизительно 150 мг мигаластата-HCl.

16. Способ по любому из пп. 9–15, где мигаластат вводят перорально.

17. Способ лечения болезни Фабри у пациента с почечной недостаточностью, предусматривающий:

введение пациенту от приблизительно 100 мг до приблизительно 300 мг эквивалента свободного основания (FBE) мигаластата или его соли с первой частотой один раз в два дня в течение первого периода времени и

введение пациенту от приблизительно 100 мг до приблизительно 300 мг FBE мигаластата или его соли со второй частотой менее одного раза в два дня в течение второго периода времени.

18. Способ по п. 17, где вторая частота находится в диапазоне от одного раза в три дня до одного раза в семь дней.

19. Способ по п. 17 или п. 18, где вторая частота составляет один раз в четыре дня или один раз в семь дней.

20. Способ по любому из пп. 17–19, где введение со второй частотой начинают после снижения у пациента расчетной скорости клубочковой фильтрации (eGFR).

21. Способ по любому из пп. 17–19, дополнительно предусматривающий:
- измерение уровня лизо-Gb3 в одном или нескольких образцах плазмы крови пациента;
- определение первого исходного уровня лизо-Gb3 в течение первого периода времени;
- измерение концентрации мигаластата, $AUC_{0-\infty}$ и/или C_{trough} в одном или нескольких образцах плазмы крови пациента в течение первого периода времени и
- начало введения со второй частотой
- (i) после повышения уровня лизо-Gb3 выше первого исходного уровня и
- (ii) после того, как через 48 часов после введения мигаластата в течение первого периода времени было определено, что концентрация мигаластата составляет более приблизительно 5 нг/мл, или после выявления более чем 1,5-кратного увеличения $AUC_{0-\infty}$ и/или C_{trough} по сравнению с нормальной функцией почек в течение первого периода времени.
22. Способ по п. 21, где повышение уровня лизо-Gb3 выше первого исходного уровня составляет по меньшей мере приблизительно 30% и/или 2 нМ.
23. Способ по п. 21 или п. 22, где измерение количества мигаластата предусматривает измерение концентрации мигаластата, при этом введение со второй частотой начинают после того, как через 48 часов после введения мигаластата в течение первого периода времени было определено, что концентрация мигаластата составляет более приблизительно 10 нг/мл.
24. Способ по п. 21 или п. 22, где измерение мигаластата предусматривает измерение $AUC_{0-\infty}$ или C_{trough} , при этом введение со второй частотой начинают после выявления более чем 2-кратного увеличения $AUC_{0-\infty}$ и/или C_{trough} по сравнению с нормальной функцией почек.

25. Способ по любому из пп. 17–19, где вторая частота составляет один раз в четыре дня, при этом способ дополнительно предусматривает введение пациенту от приблизительно 100 мг до приблизительно 300 мг FBE мигаластата или его соли с третьей частотой один раз в семь дней в течение третьего периода времени.

26. Способ по п. 25, дополнительно предусматривающий:

измерение уровня лизо-Gb3 в одном или нескольких образцах плазмы крови пациента;

определение первого исходного уровня лизо-Gb3 в течение первого периода времени;

измерение концентрации мигаластата, $AUC_{0-\infty}$ и/или C_{trough} в одном или нескольких образцах плазмы крови пациента в течение первого периода времени;

начало введения со второй частотой

(i) после повышения уровня лизо-Gb3 выше первого исходного уровня и

(ii) после того, как через 96 часов после введения мигаластата в течение первого периода времени было определено, что концентрация мигаластата составляет более приблизительно 5 нг/мл, или после выявления более чем 1,5-кратного увеличения $AUC_{0-\infty}$ и/или C_{trough} по сравнению с нормальной функцией почек в течение первого периода времени;

определение второго исходного уровня лизо-Gb3 в течение второго периода времени и

начало введения с третьей частотой

(i) после повышения уровня лизо-Gb3 выше второго исходного уровня и

(ii) после того, как через 48 часов после введения мигаластата в течение второго периода времени было определено, что концентрация мигаластата составляет более приблизительно 5 нг/мл, или после выявления более чем 1,5-кратного увеличения $AUC_{0-\infty}$ и/или C_{trough} по сравнению с нормальной функцией почек в течение второго периода времени.

27. Способ по п. 26, где повышение уровня лизо-Gb3 выше первого исходного уровня составляет по меньшей мере приблизительно 30% и/или 2 нМ.

28. Способ по п. 26 или п. 27, где концентрация мигаластата, составляющая более приблизительно 10 нг/мл, определяется через 48 часов после введения мигаластата в течение первого периода времени.

29. Способ по любому из пп. 17–19, где вторая частота составляет один раз в семь дней.

30. Способ по п. 29, дополнительно предусматривающий:

измерение уровня лизо-Gb3 в одном или нескольких образцах плазмы крови пациента;

определение первого исходного уровня лизо-Gb3 в течение первого периода времени;

измерение концентрации мигаластата, $AUC_{0-\infty}$ и/или C_{trough} в одном или нескольких образцах плазмы крови пациента в течение первого периода времени и

начало введения со второй частотой

(i) после повышения уровня лизо-Gb3 выше первого исходного уровня и

(ii) после того, как через 48 часов после введения мигаластата в течение первого периода времени было определено, что концентрация мигаластата составляет более приблизительно 5 нг/мл, или после выявления более чем 1,5-кратного

увеличения $AUC_{0-\infty}$ и/или C_{trough} по сравнению с нормальной функцией почек в течение первого периода времени.

31. Способ по п. 30, где повышение уровня лизо-Gb3 выше первого исходного уровня составляет по меньшей мере приблизительно 30% и/или 2 нМ.

32. Способ по п. 30 или п. 31, где концентрация мигаластата, составляющая более приблизительно 10 нг/мл, определяется через 48 часов после введения мигаластата в течение первого периода времени.

33. Способ по любому из пп. 17–32, где у пациента имеется почечная недостаточность умеренной степени тяжести.

34. Способ по любому из пп. 17–32, где у пациента имеется тяжелая почечная недостаточность.

35. Способ по любому из пп. 17–34, где мигаластат представлен в твердой лекарственной форме.

36. Способ по любому из пп. 17–35, где пациенту вводят приблизительно 123 мг FBE.

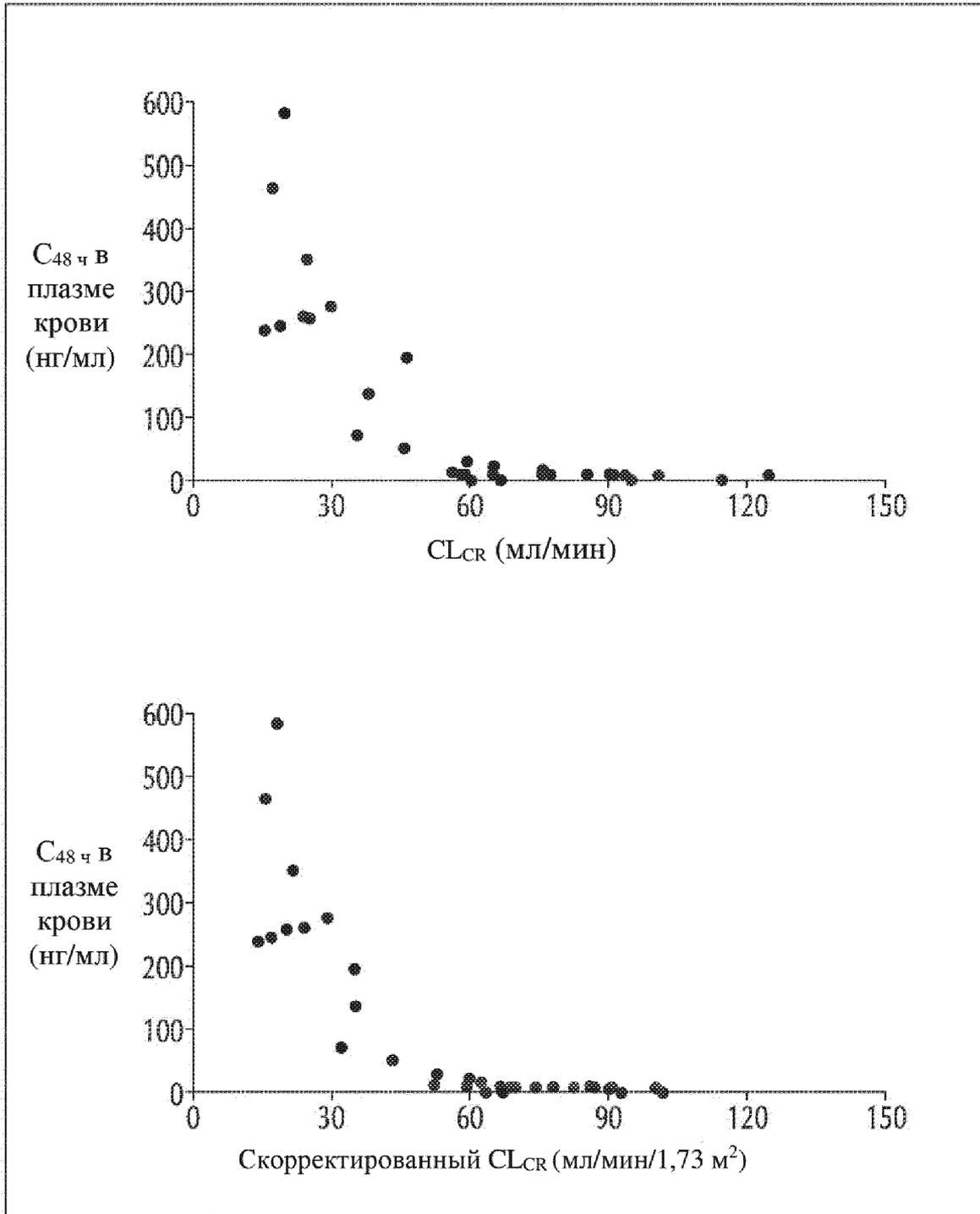
37. Способ по любому из пп. 17–35, где пациенту вводят приблизительно 150 мг мигаластата-HCl.

38. Способ по любому из пп. 17–37, где мигаластат вводят перорально.

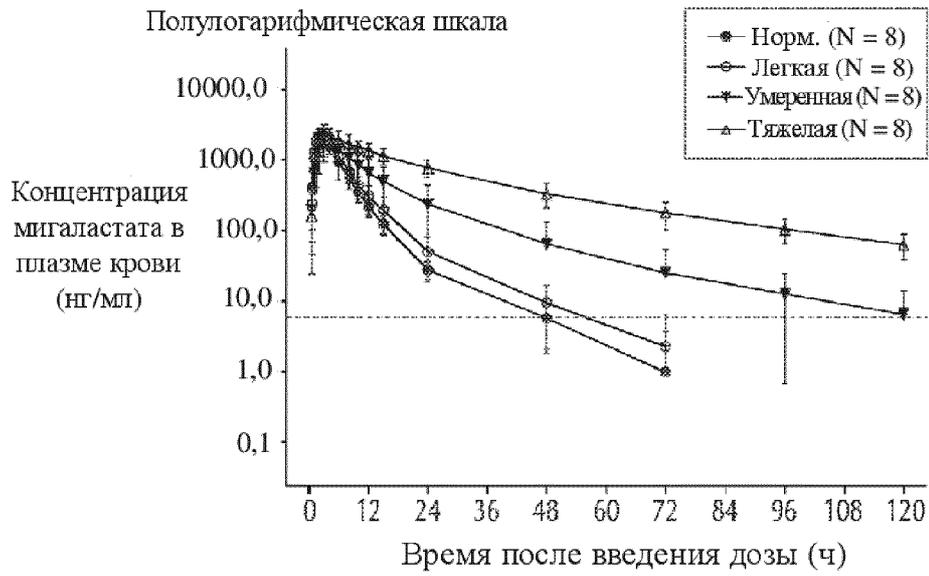
39. Способ по любому из пп. 17–38, где у пациента имеется поддающаяся лечению мутация гена α -галактозидазы A согласно результатам анализа с использованием клеток НЕК.

40. Применение мигаластата в лечении болезни Фабри у пациента с почечной недостаточностью, где мигаластат вводится пациенту с болезнью Фабри с почечной недостаточностью в количестве от приблизительно 100 мг до приблизительно 300 мг эквивалента свободного основания (FBE) мигаластата или его соли с частотой менее одного раза в два дня.

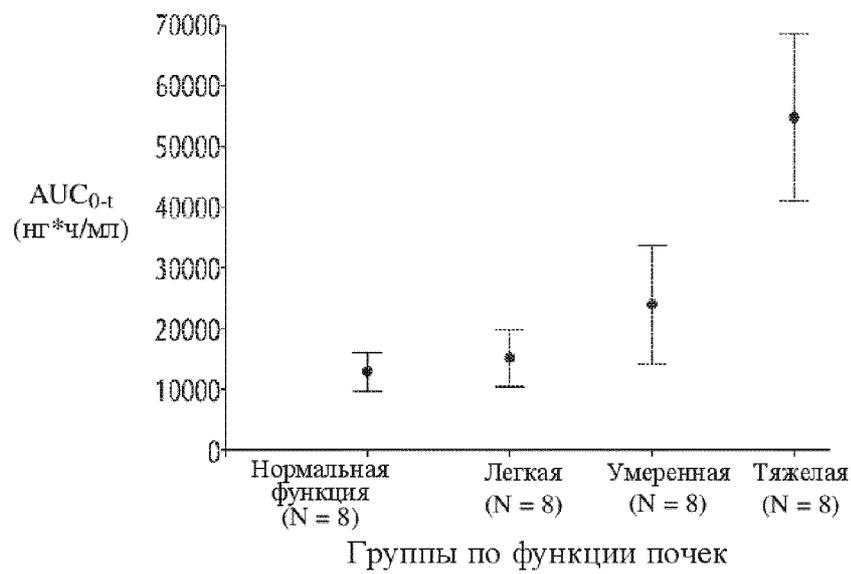
41. Применение по п. 40, где частота находится в диапазоне от одного раза в три дня до одного раза в семь дней.
42. Применение по п. 40 или п. 41, где частота составляет один раз в четыре дня.
43. Применение по п. 40 или п. 41, где частота составляет один раз в семь дней.
44. Применение по любому из пп. 40–43, где у пациента имеется почечная недостаточность умеренной степени тяжести.
45. Применение по любому из пп. 40–43, где у пациента имеется тяжелая почечная недостаточность.
46. Применение по любому из пп. 40–45, где у пациента имеется поддающаяся лечению мутация гена α -галактозидазы А согласно результатам анализа с использованием клеток НЕК.
47. Применение по любому из пп. 40–46, где мигаластат представлен в твердой лекарственной форме.
48. Применение по любому из пп. 40–47, где пациенту вводится приблизительно 123 мг FBE.
49. Применение по любому из пп. 40–47, где пациенту вводится приблизительно 150 мг мигаластата-НСI.
50. Применение по любому из пп. 40–49, где мигаластат вводится перорально.



ФИГ. 1А

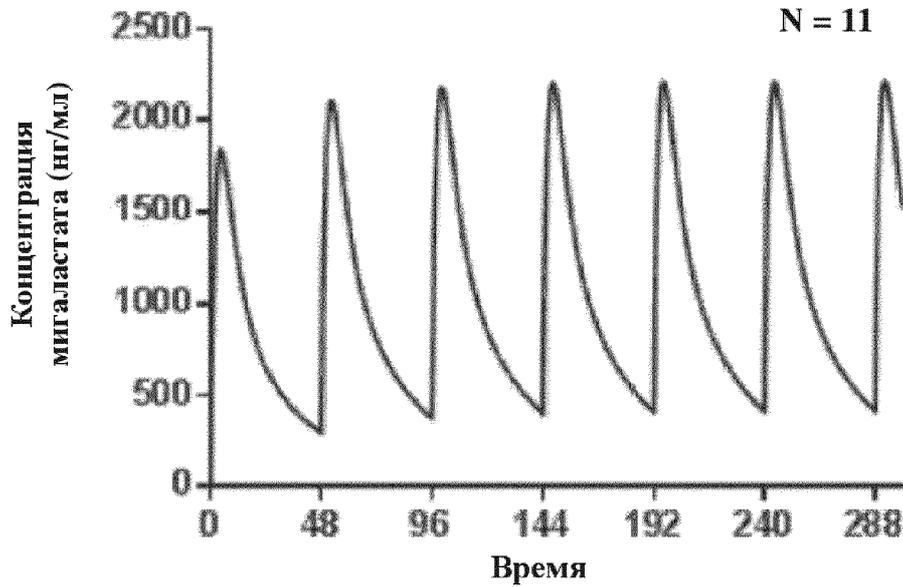


ФИГ. 1В



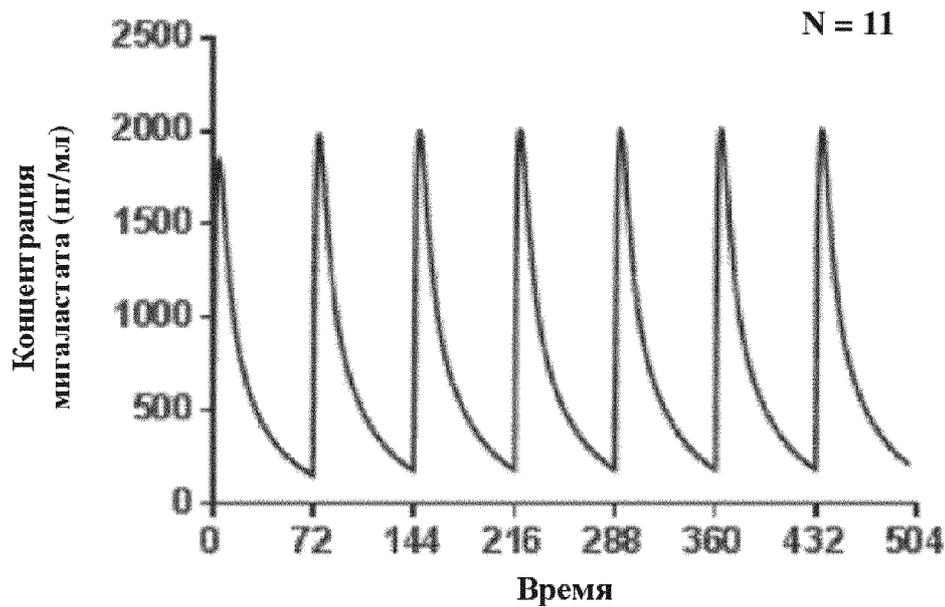
ФИГ. 1С

150 мг QOD при почечной недостаточности со степенью тяжести
от умеренной до тяжелой
(≤ 35 мл/мин/1,73 м²)



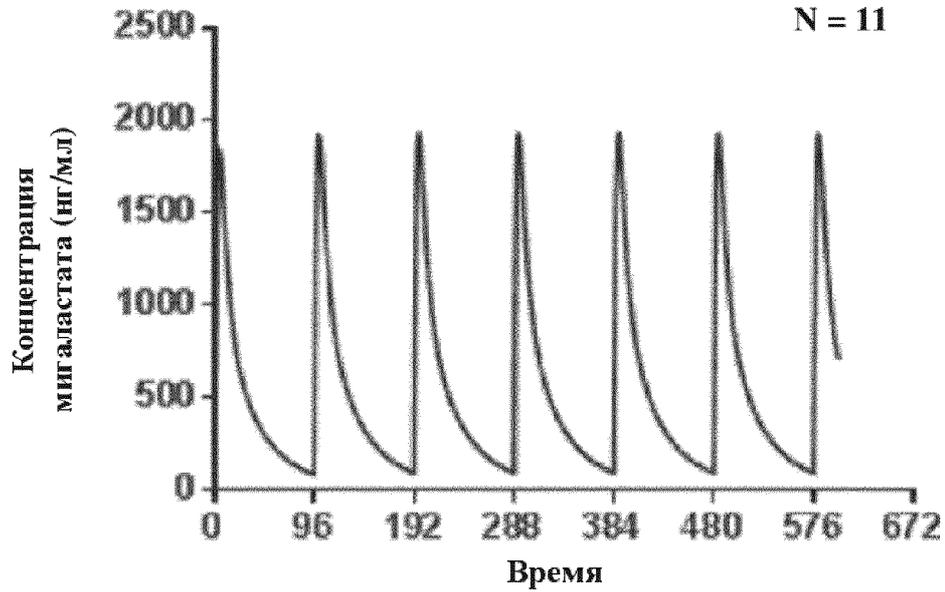
ФИГ. 2А

150 мг Q3D при почечной недостаточности со степенью тяжести
от умеренной до тяжелой
(≤ 35 мл/мин/1,73 м²)



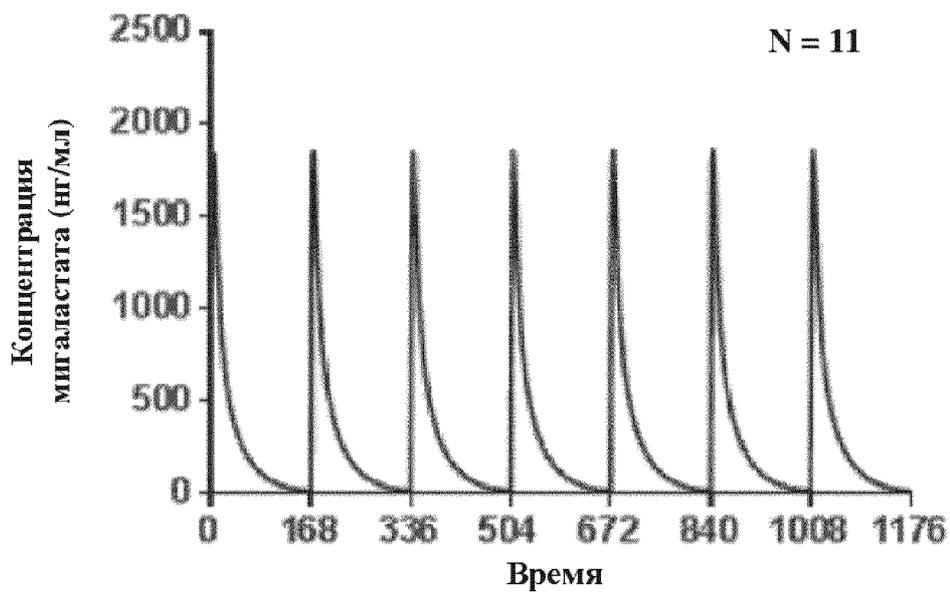
ФИГ. 2В

150 мг Q4D при почечной недостаточности со степенью тяжести
от умеренной до тяжелой
(≤ 35 мл/мин/1,73 м²)

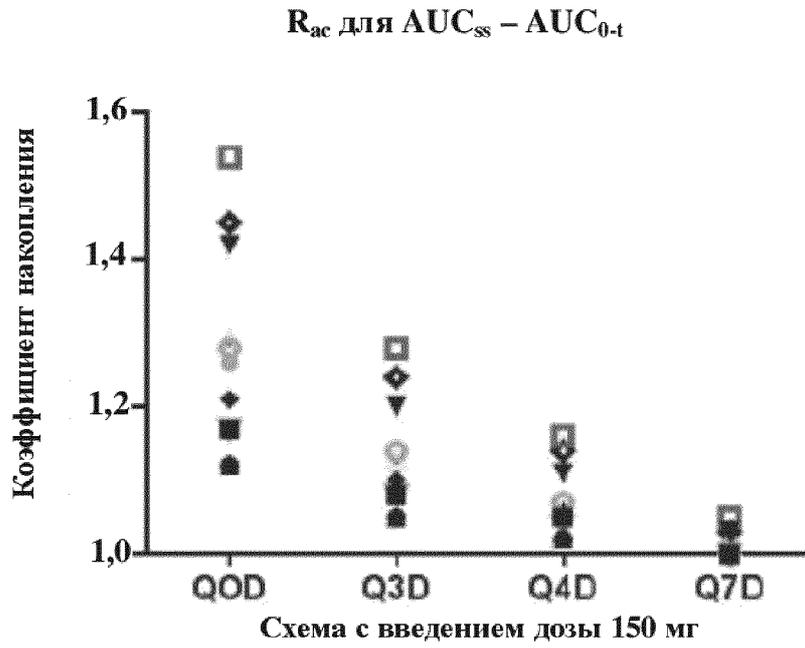


ФИГ. 2С

150 мг Q7D при почечной недостаточности со степенью тяжести
от умеренной до тяжелой
(≤ 35 мл/мин/1,73 м²)

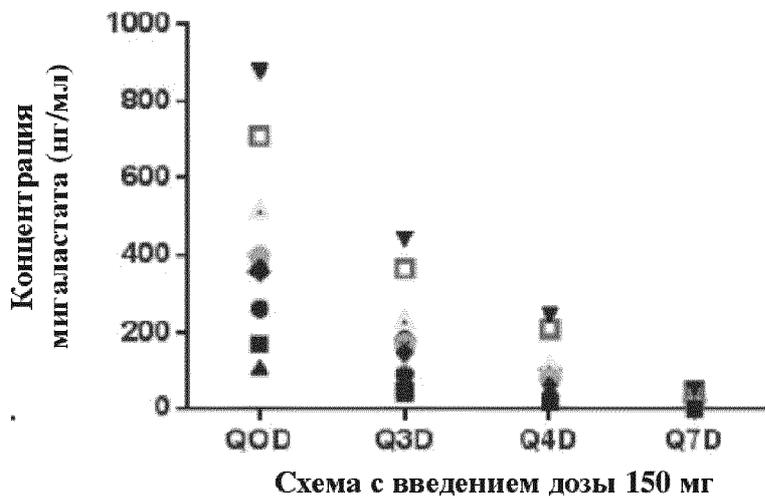


ФИГ. 2D

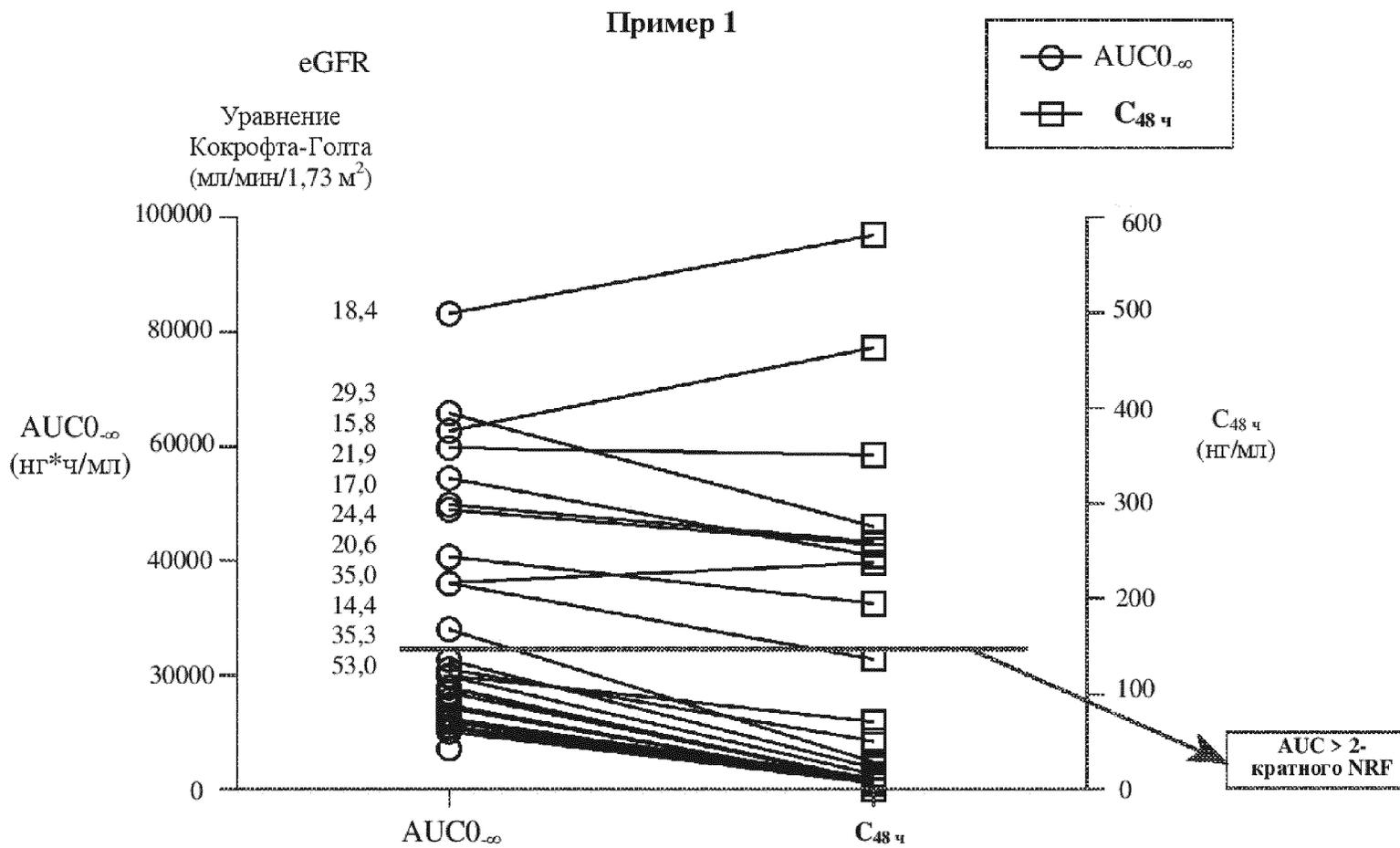


ФИГ. 3А

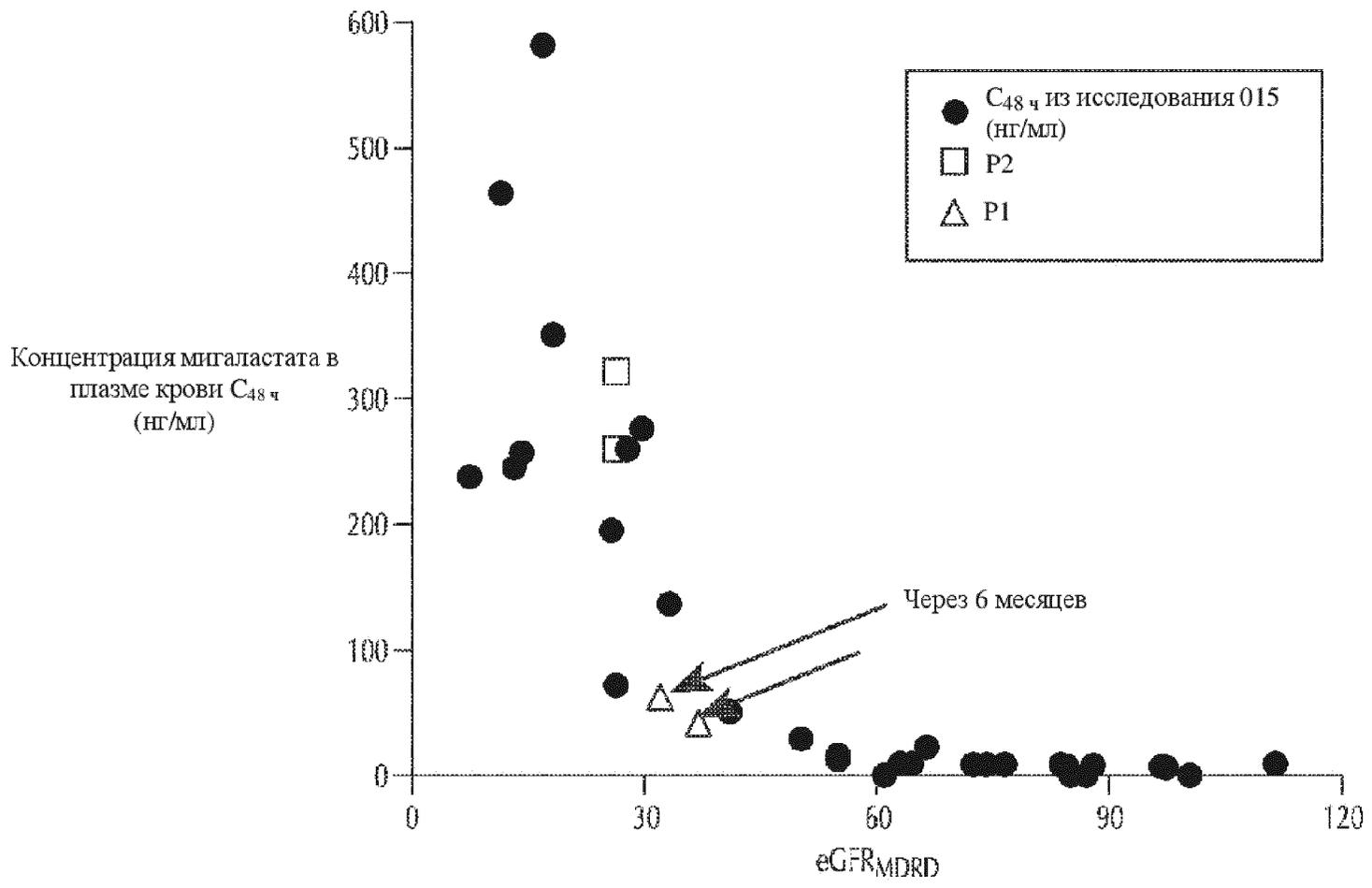
Индивидуальные значения C_{min} в стационарном состоянии



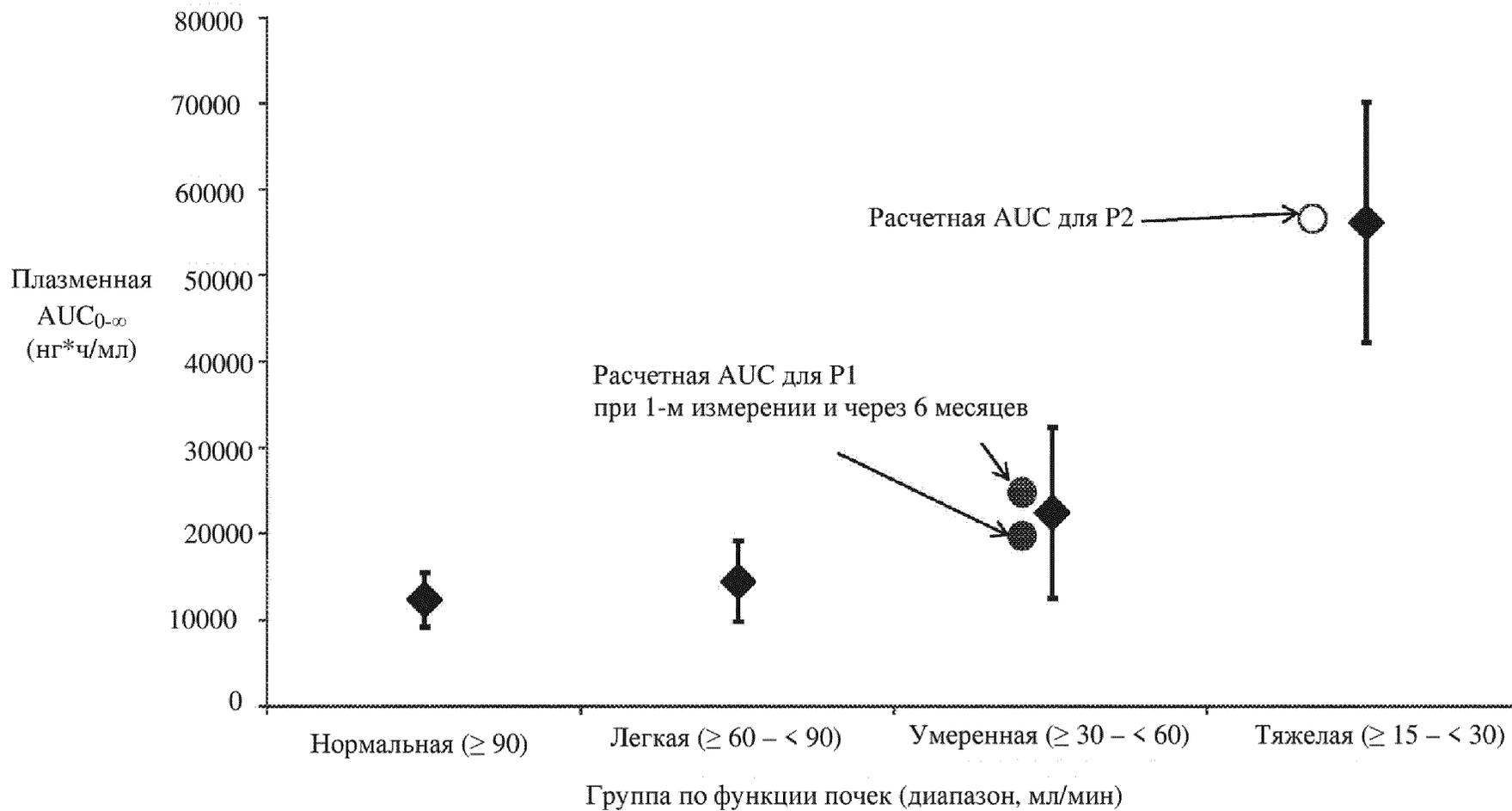
ФИГ. 3В



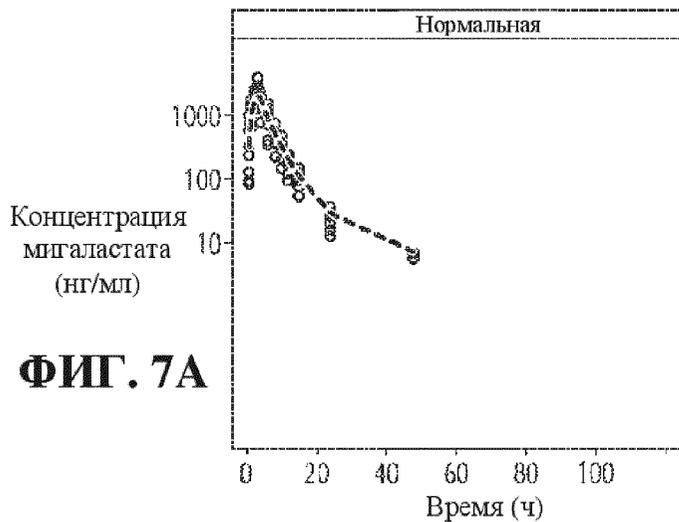
ФИГ. 4



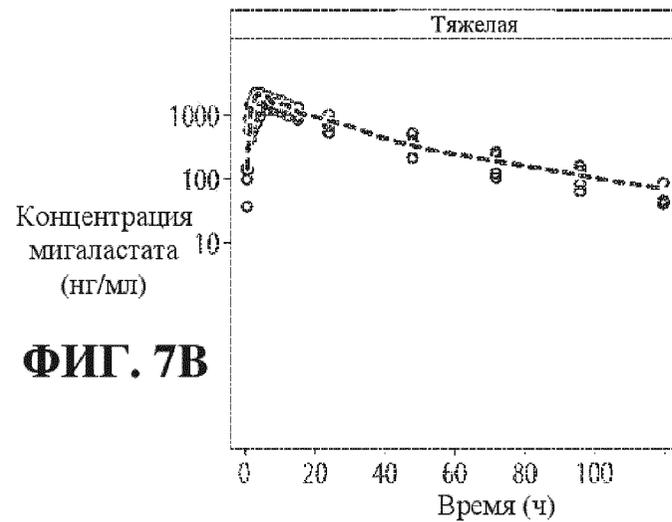
ФИГ. 5



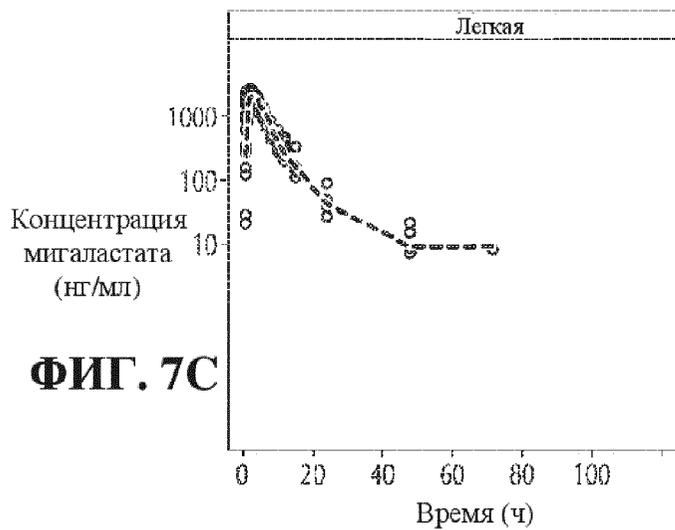
ФИГ. 6



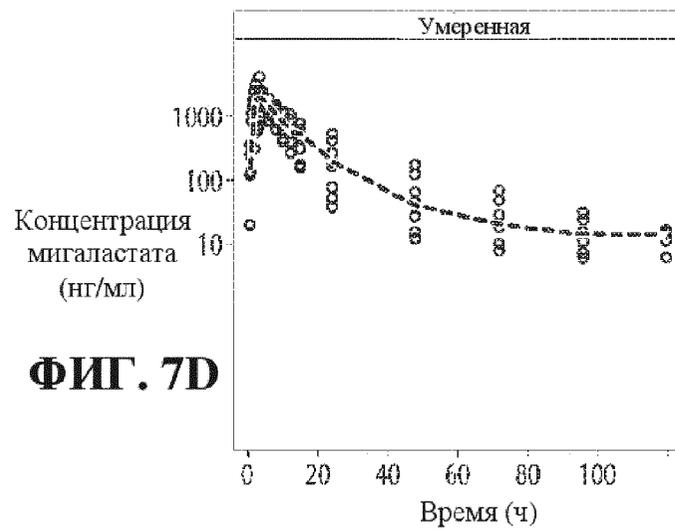
ФИГ. 7А



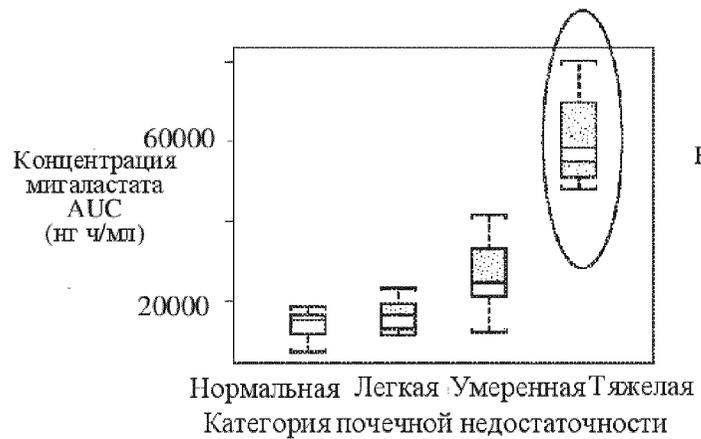
ФИГ. 7В



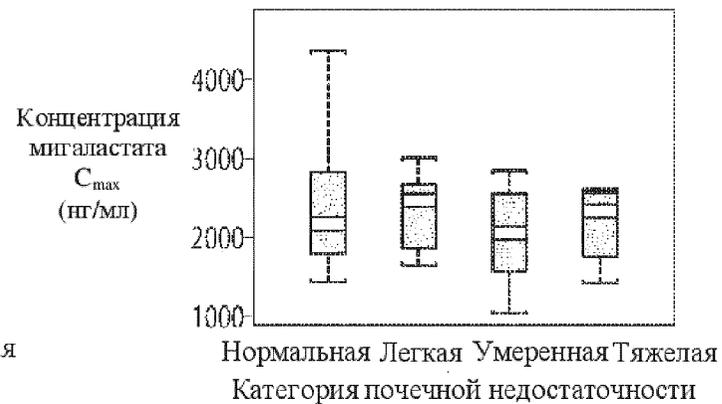
ФИГ. 7С



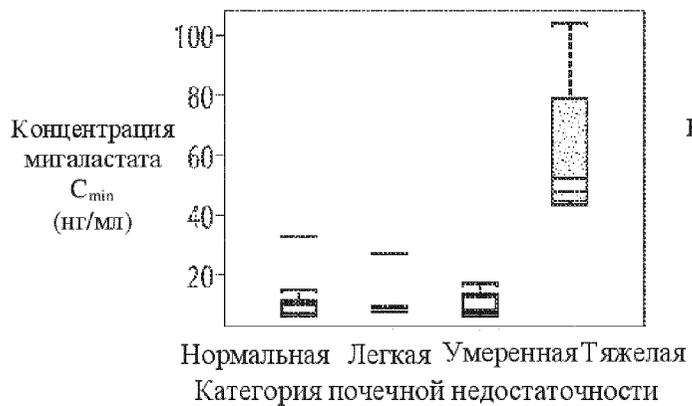
ФИГ. 7D



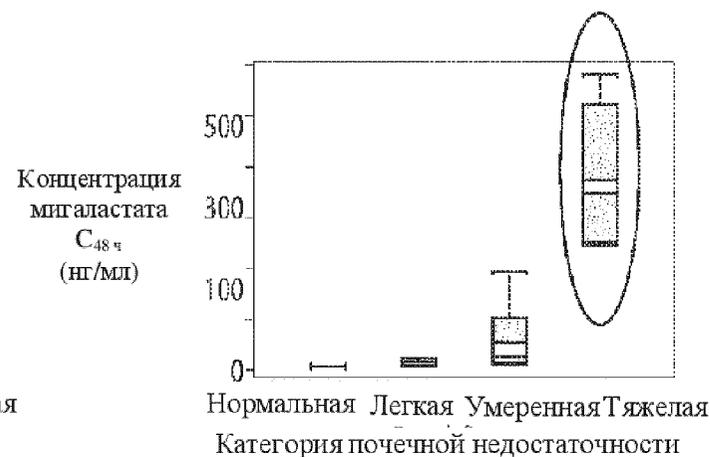
ФИГ. 8А



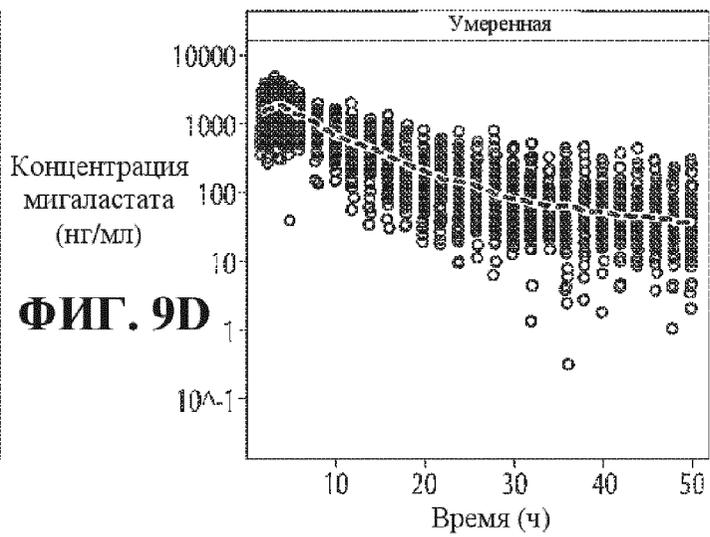
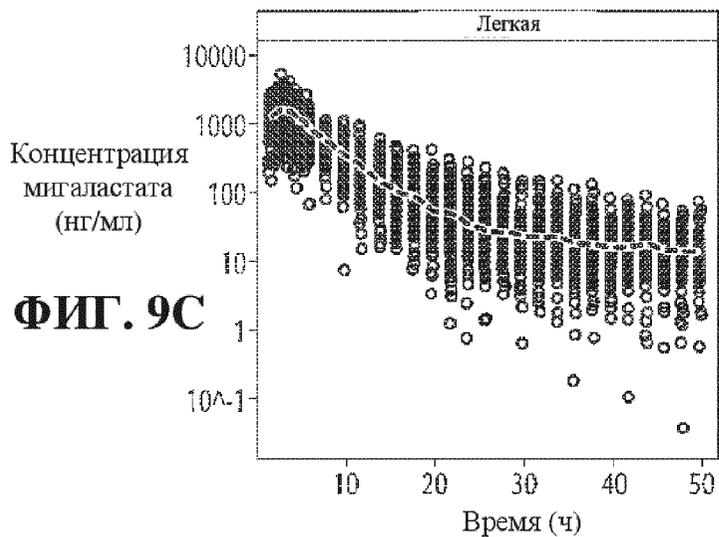
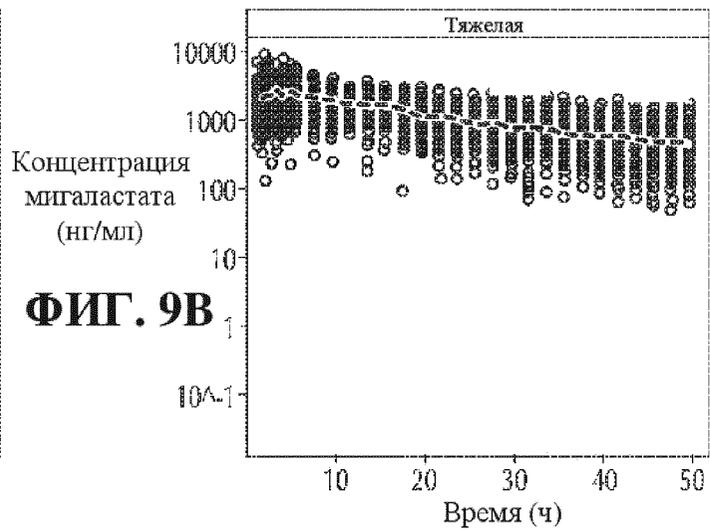
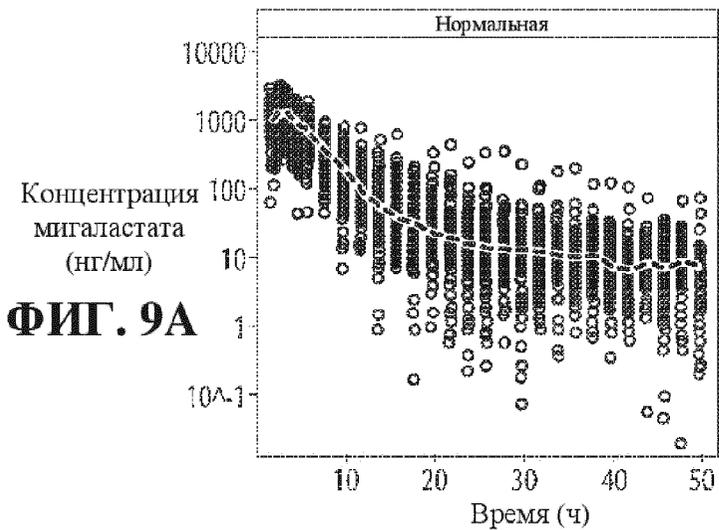
ФИГ. 8В

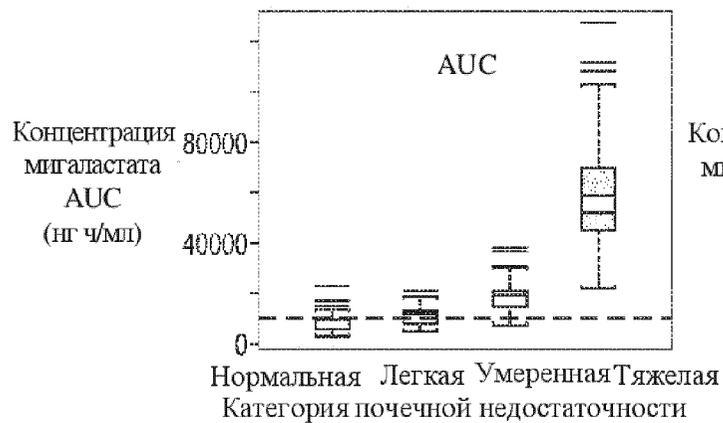


ФИГ. 8С

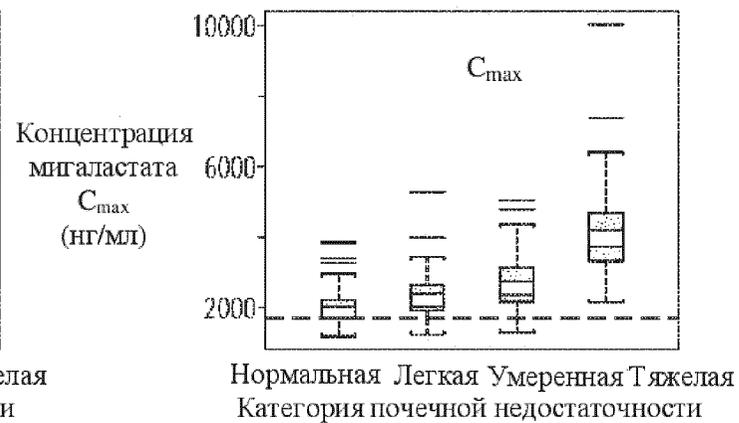


ФИГ. 8D

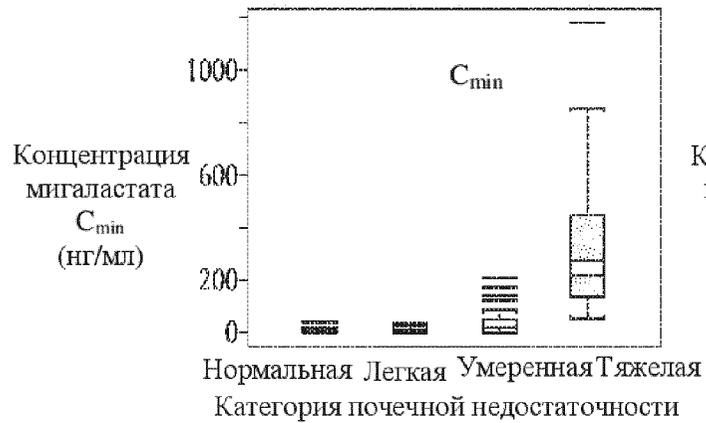




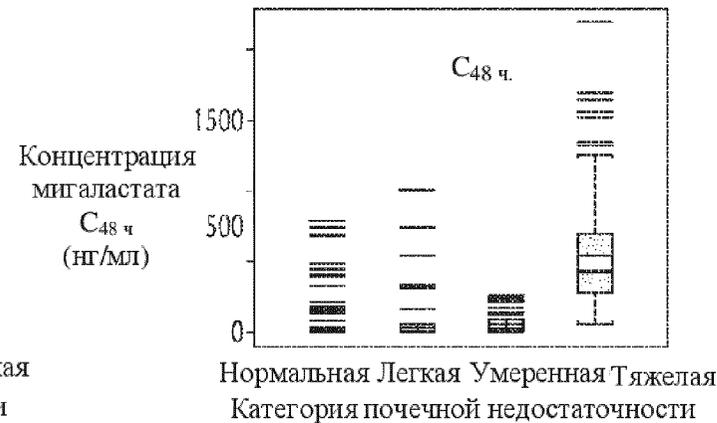
ФИГ. 10А



ФИГ. 10В

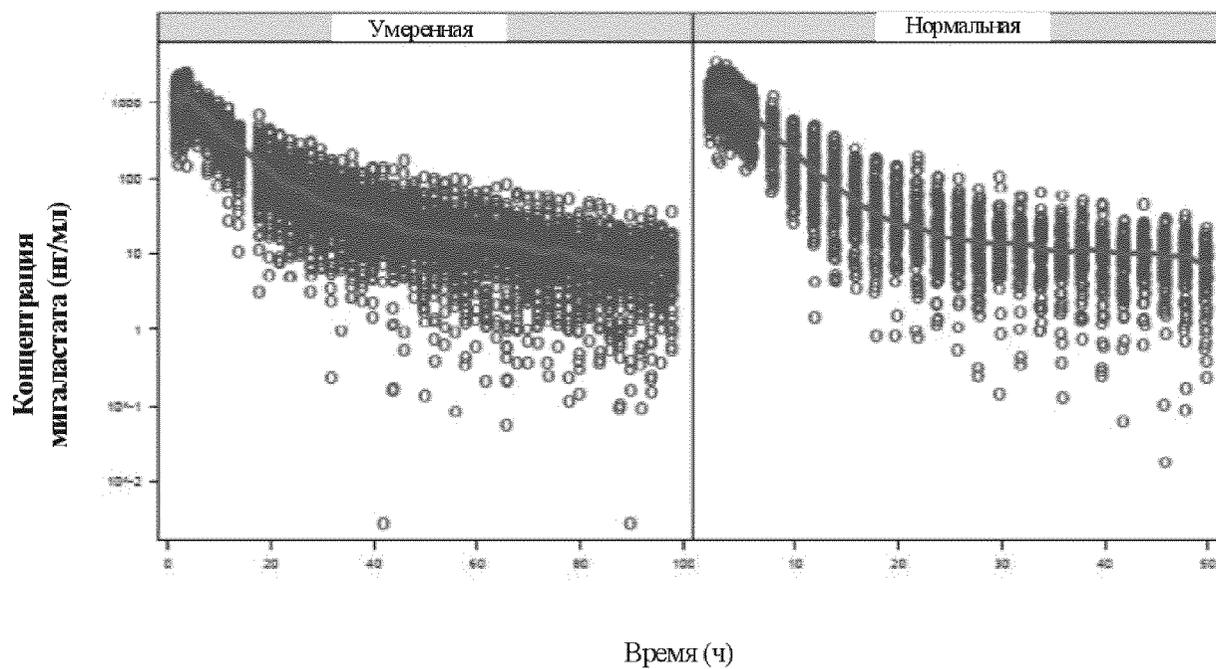


ФИГ. 10С



ФИГ. 10D

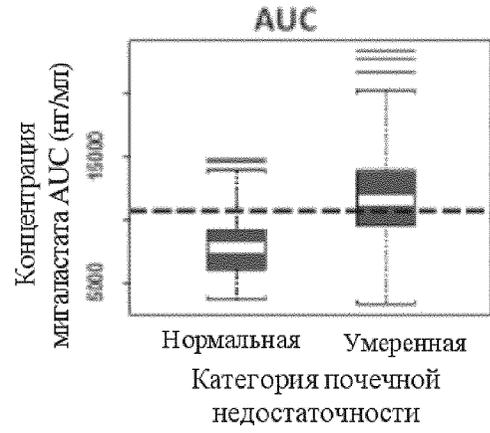
100 мг Q96H (умеренная степень тяжести) в сравнении с 150 мг Q48H (нормальная функция)



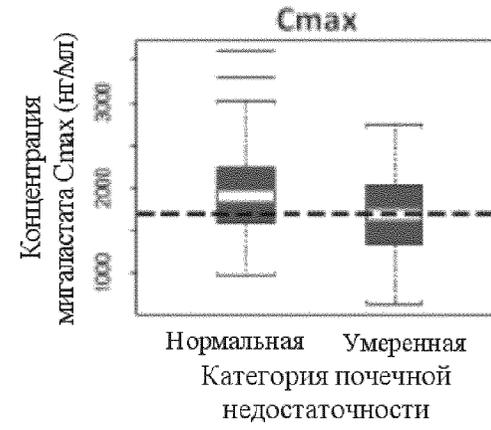
ФИГ. 11А

ФИГ. 11В

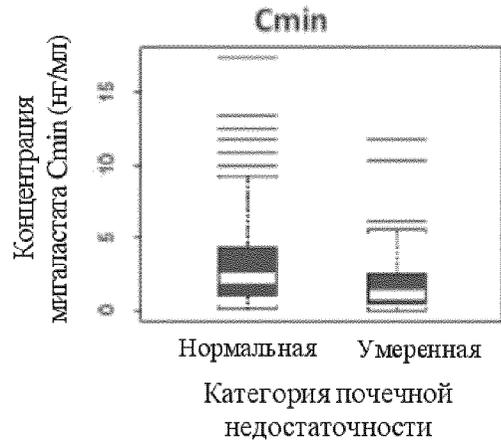
ФИГ. 12А



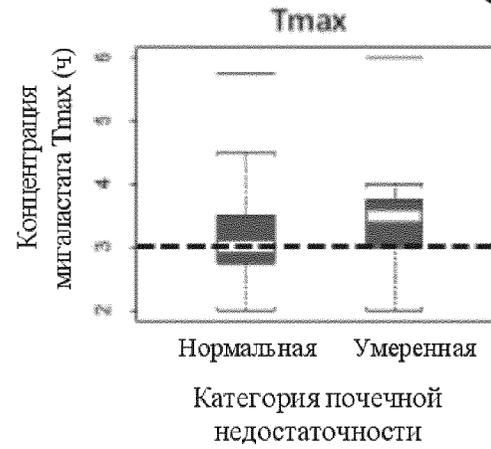
ФИГ. 12В



ФИГ. 12С



ФИГ. 12D



```

ccctctgtaggggcagagaggttctacttctactgogtctcctgggaaggccatcag 60
gactgctggctaaagtgggaaccaggactcttctgtgagttaagaatttgtgtatttatat 120
gtgtgtatatacaccatttttataaaaaactgtaacgacatcaggttgagcagtcgtctccgg 180
gtgggtgaattatgtgtatttttaaaattttatactatattgttatttttcaaatgttcgaa 240
attgaaatagtagattgttgttatcagcagaaaaataaacattattcaaaactctattc 300
agtaaaagtaattttatgggocgcttctgtcaagcaogcatctgcttagatgtgactctaca 360
gataaaattcacttggggcctccccttacagacaatcaggcagtgagactgagtgccctg 420
aatggatagaccagcactcagaccactatcttcaagtatctgtttttcttaactcagggcc 480
gtgggtttcaaaactgttctgccttacgggtcacccttaggggtccccgagaccggcccag 540
acagacagatatacaaaaaacacatacacagtcctgagcgtccaccatttccccaccaggc 600
gcagcacagggcggcttcccggcactgagatgggggggagggagggagagagcggaggggg 660
gaggggaaagcagagaaacgaaagaggcggaggcggcccccgaaaccccgctctgggtctca 720
tcatcaaccaaccctgggtcccaggtcccacccacacccaacctctaacgataccgggt 780
aattttccctctcttcccctcaaacggctatagcagagacggtagacgacgaccagaacta 840
cttctgctcactgtaagcagtaatacactgagcgcctacgtcactgtgagatctcgggtcac 900
gtgagcaactctcggcttaaaactcgggatcactaaggtgccgcacttctctctggtatgg 960
aaatagggcgggtcaatatcaagaaaggaaggggtgatgggttagcggaaactctaacg 1020
tgcctgattatgggtctacctctgggataaacctcaccagtgccagagaaacaataacg 1080
tcattatttaaaagtcactcgggtgattgggtccgcccctgaggttaattctaaagccag 1140
gttaccgcgggaatttatgctgtccggctcaccgtgacaatgcagctgaggaaaccagaa 1200
ctacatctgggctgcgcgttgcgcttgccttccctggccctcgtttcctgggacatccct 1260
ggggctagagcactggacaatggattggcaaggacgcctaccatgggctggctgcactgg 1320
gagcctctcatgtgcaaccttgactgccaggaagagccagattcctgcatcaggtatcag 1380
atatattgggtactcccttccctttgctttccatgtgtttgggtgtgtttggggaactgga 1440
gaggtctcaaggggaacagttgagcccagggagagctccccaccgcactctgctgtgc 1500
tttttatccccagcaactgtcccgaatcaggactagccctaaacttctctgtgtgac 1560
ctttcctgggatgggagtcgggcccagcggccccctgtttctttctctctctctctctct 1620
cgttctctctctctctctctctctctctctctctctctctctctctctctctctctct 1680
ttctcttttttcactgctccttgcagagcagggccaccaccataggcagtggtgcccagaat 1740
agccctgcccgggtctattcagacccttcttgtgaactctgctcttccctctgcccgggtg 1800
ctaacgggttagaacatctagggtgggtaggaggaaatggggaactaagattcgtgccattt 1860
tttctccttttggggctggtgatttctcggcagtatctcaggggagttagagagaccata 1920
aggtcgtgagatctctccacctcgccatgagcgtggcatcaggctggaaggttgaca 1980
tggaggaactttatacatttacacctttgcgtgaggggtgagggctggattagataggtat 2040
tgaacatctcgaacctcacaactcttatctgtaaatgggattacaaccttttaatttc 2100
agggagctgacaaaaaaaactctgaaaaatagttcttatctcacacaggtgagttttcaag 2160
gagataaacctatttaaaagtcacatagcagcagccttgaccattcaactgcgcttacagagc 2220
aaatgttcaatgggaaaaatgaaatgtaaatctacaaaatctgaatgaatagtgatattttc 2280
tggagagaggatatttaccttctcctcaaatctcaaaagggtctgtgatttaaaaaaggt 2340
taggaatcactgatagatgttggtaaaagggtggcagtcacagtaacatttctgtgtccata 2400
agttattcctatgaatatctttatagataaagttaggtggtgagacatcacagaag 2460
aaattggccttgtaagtttcatgtgaccctgtggtacagtatgtgtggcaattttgcccc 2520
tcacggattttttttattgggtattgcatctgattataaaaactaatgcatgatcattgc 2580
aaaaaatgtagataaagaagagcaaaatgaaaataaagatttccccaccggtcccacca 2640
cccagaaataatcatggttaaatgttaatatcaaccttacaattgtttctatataaa 2700
tgaaaaacatagatttctttatcttattttccataaaaaatggatcatgtttatgtca 2760
tgtttggctaatggcaagaccctggcaccagctctgggctcaaatctgcctcattgtta 2820
cttagccctgtgacattgggtaaaattcaccttttttttttttttttttttttttttttt 2880

```

ФИГ. 13А

tctcgcctctgtcgcgccaggctggagtgcagtgccacgatctcggctcactgcaagtcggc	2940
ctcctgggttcacggccattctctcgcctcagcctcccgagtagctgggactacaggcgcc	3000
tgccaccacgcctggctctcttttttttttttttttttttttttagtacagacgggtttcac	3060
catgttagccagggtgggtctcaatctcctgacctcgtgattcgcccgctcagcctcca	3120
aagtgctgggtgtgagccaccgtgccagccttacttttttttttgagaggggggtctcact	3180
ctgtcacccagggtggagtgcagtgccggcgtctctgctcagtgcaaaactccacctcccg	3240
ggtttaagcaagtctcctgtcgtagctcctgagtagctgggattacagggcacaccacca	3300
cgccacagctaaattttggatcttcagtagagacgggtttcaccatgttgcacaagctgg	3360
ctcgaactcctggcctcaagtgatctgcccgccttgccctccagagtgctgggattaca	3420
gggtgagccaccgcaccggcctctttttcttttttagtctatcataccttgcaata	3480
cagtggttcttccatagtgttgggttttgatatttatgtaatacaaacacatcagttttcc	3540
ttctcgtattctgactttggggctcagctgagaaagtcccttccctacotgaagataatac	3600
agtatacagtttcttactagttttttgtggatttttaaaatatttaaatcttagtcc	3660
atctgaacttggttcttctatcagaaatgccacatttaataaataataagtcctatgggat	3720
cagatggctggaaggacctcttccgaaactttgttaattccatataatctgtgtattctt	3780
attctaatgctaataagttccacactagcttcccttatcttttttttttttttttttt	3840
ttttgagctggagtttcgctcttgttgcaccaggctggagtagcaatgtcacgatctcgggt	3900
caccgcaacctccgctccaggttcaaggcaattctcctgcctcaotcgcgagtagct	3960
ggaattacaggcatgcgccaccacgcctagctattttgtatttttagtagagatgggggt	4020
tctccatgttggtcaggctgggtctcaaacctccagcctcaggtgatctgcctgcctcggc	4080
ctcccaaatgctgttatcagggcgtgagccaccacgcccagccttcactctttaatga	4140
atgtacatgtatgtaactcttttaggtgaacttttggtaatgttgtgccaagtccctaaa	4200
aagcccttttggaaagctgggcaggtggccacgcctgtaatcccagcattttgggagtctg	4260
aggcaggtggatcacttgaggccaggagttcaagactagcctagccaaaatgcaaaacc	4320
tgtctactaagatacaaaaattagccggatgcatggcacatgcctgtaatctcagc	4380
factcgggaggtcaggtagaagaatcgctgaaaccggggaggcagaggttgcagtgagc	4440
aagatggcgcactgcactccagcctgggtgacagaggggagactccatctcaaaaaaaaa	4500
aaaaaaaaaaaaagataaaaaggaaacctaaagtactcttgggctttgttaaggattttgtt	4560
aaatatacaaaaggattgcaagggaataaactatttttaataatgagtagcttatcca	4620
agagcaaaataaatatttctccatttattcaaatcatttaggagcatcatagtttaacat	4680
atgggctctgcacgtatcttaaatttatctctagggcattttaggttgttcagttgttctt	4740
gtgaatgggatcttttctccaaataggattatgttgatctctgttgattatgttaact	4800
ttgtagtttctgactttactgaactgtcttcttagatctaaatactctttcatttctac	4860
atataatttctcattcctattttgtttgggggttttagggcgggaatatcaacgggataag	4920
agagacaaaaagaaaaatctggaaaaacaatttcattttaccttaccattgcttctgattacta	4980
ccacactattactgggttggaaaaaatgtgaaatcccagggtgcctaataaatgggagg	5040
tacctaaagtgttcatttaastgaatgtaatgattattggaatttctctttcagtgagaag	5100
ctctctcagtgagatggcagagctcatggctcagaaggctggaaggatgcaggttatgag	5160
facctctgcattgatgactgttggatgctccccaaagagattcagaaggcagacttcag	5220
gcagaccctcagcgtcttccctcagggattcgcagcctagcttaattatgtgagtttatag	5280
ataatgttcttggctcattcagaggactgtaagcacttctgtacagaagccttgtttagaaa	5340
cagccctcatggccggggtgggtggctcacgctgtaatcccaacactttgggaggccgg	5400
gccgggtggatccactgaggtcaagagttcaagaccagcctgcccacatggtgaaacccc	5460
aaactctataaaagtacaaaaaattagctgggcatgggtgaaacgctgtaaccccagc	5520
tacttgggaggctgaggcaggagaatcgctgaaaccaggaggtggaagtttcagtgagc	5580
tgagatcacgccattgcaactctagcctgggcaacaaaagagaactccatctcaaaaaa	5640
aaaaacaaggaaaaaaagaaacagccctcatgacacttagaaagtagaatagctggctgtt	5700
atctgaacattgaattgttaaggcttatcaggtggactttgcattccatcagcagacaatt	5760

ФИГ. 13В

tctatcaacagtccttccaccagtatctctaaaatctcctgaatcagcccacttcctt	8700
ccatcttccactacatgcaccctggccttccaagctactatcggctctcaaccagactgct	8760
gggaccacctgatctctctgcttccactctgtctcaacccccatctatttccaagcagc	8820
actagagttatcatataaaaatgtaaatatcagttttttttaaagaaaaaaaaaccctga	8880
gacttaacagagttataaaaaatataaatgtcatcatcagttccctgcttaaaaccctta	8940
actogcttccaattgcacttggaaatgaacccaaactgcactgatccagcccttgccctgcc	9000
tccccaaagtcocagggtcatggctctttccctggctacactgggtttctttctgtccc	9060
tcaacactgcaagcctattgctgccccagggccttacacttgcctttttctgctaga	9120
acagttcttccccaaagatttttaaggggccgggctccttaacattgaaagtcgcagacca	9180
aacgccacatatagcagacagttcttctcaactactttaaaatagccctctgtccattca	9240
ttcttccatccattaaacctgtttaattttctctcagagctcccaactatttggaaagtat	9300
ttgttgacttgttaccatgtctccccactagagtgtaagtttcatgagggcagggaccctt	9360
gtctgactttgactgtatctctcgcataatgggttaagtgtaaatagttatttatggaaatg	9420
aatccctattatccctcattatctctgcataaatagttcttttctcaacatcttaaac	9480
tgatatcccacotgcctatctcaaaaacttttttttggcagacagctcactgtcaccoca	9540
ggctagagtgacagtgccgcatctcggctcactgcaacctccgctcccgggttaagcg	9600
attctcttgctcagccctccagtagctgggattataggcgtgcctaccacatctggct	9660
aatttttgtatttttagtagagatggtttcaacctgttggccaggttctctgaactcc	9720
tgaactcagatgatccacctgcctcggcctcccaagtgctgggattacagggcatgagcc	9780
accgtgcccagcctctcaaaaacttttattccattcaaaaactatagctgggatttaag	9840
tttcttaatacttgatggagtcctatgtaattttcagagcttttaattttactaagacca	9900
ttttagttctgattatagaagttaattaaactttaagggtttcaagttatagccctact	9960
tctgaagcaaaacttctacagtgaaaattcattataaggggttagacctccttatggaga	10020
ggttcaatctgtaaaactcaagagagaaggctacaagtgccctcctttaaaactgtttcatctc	10080
acaaggatgttagtagaaagttaaacagaagagtcatactgttttccacagcccaattata	10140
cagaatccgcagactctgcaatcaatggcgaattttctgacattgatgattcctgga	10200
aaagtataaagagtatcttgactggacatcttttaaccaggagagaattgttgatgttg	10260
ctggaccaggggggttggaaatgacccagataggttaaaaacttgagccctccttgttcaag	10320
accctgccgtaggcttgtttcctattttgcacattcaaggtaaatcacaggtaaagttcctg	10380
ggaggaggctttatgtgagagtacttagagcaggatgctgtggaagtggtttctccata	10440
tgggtcatctaggtaactttaagaatgtttcctcctctcttgtttgaattattcattct	10500
tttctcagttagtgattggcaactttggcctcagctggaatcagcaagtaactcagatg	10560
gcccctctgggctatcatggctgctcctttattcatgtctaatgacctccgacacatcagc	10620
cctcaagccaaagctcctcctcaggataaggacgtaattgccatcaatcaggacccttg	10680
ggcaagcaagggtaccagcttagacaggtaaataagagtatatattttaagatggcttta	10740
tatacccaataccaaactttgtcttgggcctaaactcattttttcccttgctcttgatgt	10800
tactatcagtaataaagcttcttctgctagaacattactttatttccaaaaataatgctaca	10860
ggatcattttaatttttctcaagtgcttgatagttctgacattaagaatgaatgcca	10920
actaacagggccacttatacactagttgctaagcaccacactttcttggtttttcagggga	10980
gacaactttgaagtggtggaaocgacctctcagggcttagcctgggctgtagctatgata	11040
aaccggcaggagattgggtggacctcgtcttataccatcgcagttgcttccctgggtaaa	11100
ggagtggcctgtaactcctgcttcatcacacagctcctcctgtgaaaaggaaagcta	11160
gggttctatgaatggacttcaagggttaagaagtcacataaatccccagggcactgttttg	11220
cttcagctagaaaaatacaatgcagatgtcattaaaagacttactttaaaatgtttat	11280
attgccaactcctacttccgtccaccttttctccattcactttaaaagctcaaggcta	11340
ggtggctcatgctgtaatcccagcactttgggaggctgagggcggcagatccctgagg	11400
tcgggactttgagaccgcctggacaacatgggtaaacccctatttctaataaaaatataa	11460
aaattagccaggtgtggtggcgcacctgtggtcccagctactctggggctgagggcatga	11520

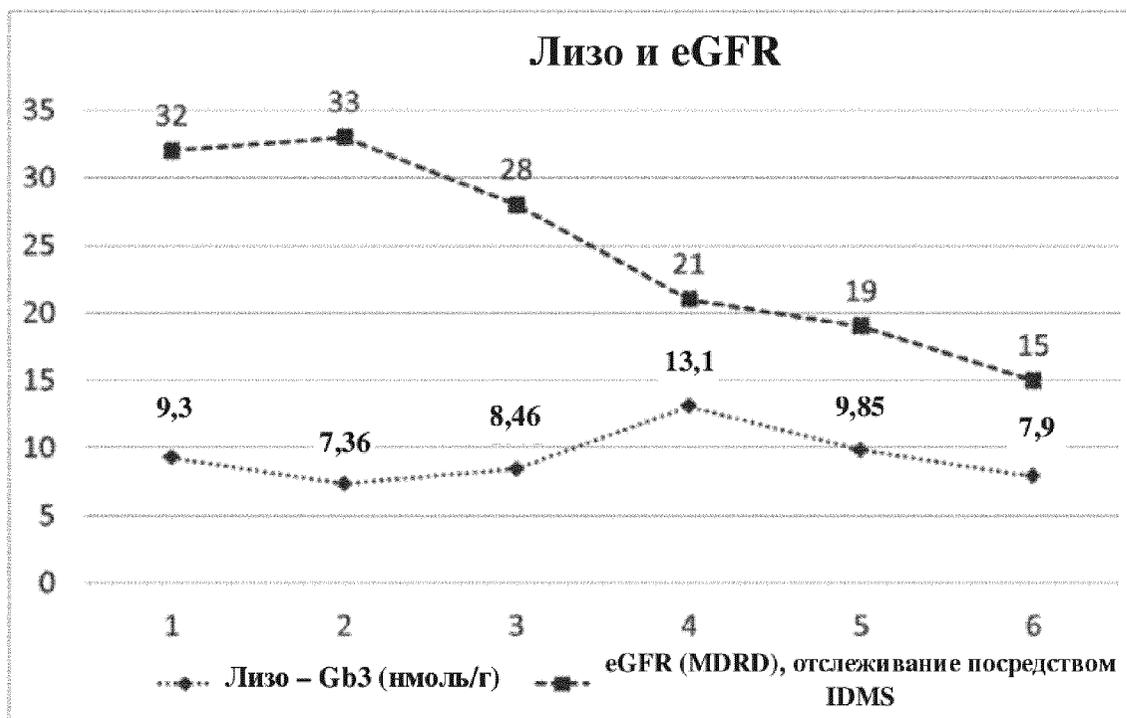
ФИГ. 13D

gaatcgcttgaaccgggagtgagggttcattgagctgagatcatgccacctcactcca 11580
gcctgggcaacaaagattccatctcaaaaaaaaaaaaaagccaggccacagtggctcatg 11640
cctggaatccagcacttttggaaagctgaggcaggcagatcacttgaggttaggatttca 11700
agaccagcctggctaacaatagtaaagccctgtctctactaaaaatacaaaaattagccag 11760
gtatgggtggcagacttctgtagccccagctactcaggagactgaggcaggagaatcactt 11820
gaacccgggaagtgggggggtgcagtgacccaagatcacgccactgcattccagcctggg 11880
caacagagcaagactccatctcaaaaaaaaaaagttctatttcocttgaataaaatttccg 11940
aagtttaaactttaggaataaaaactattaaaaccggtatttactcatccagataccccccc 12000
cccttgttgagattctctcccaattatcaaaatgtgtagcatatttaactaccaagagct 12060
aaacatcattaagactgaaatgtattagaaggatgtataggccaggcacgggtgtctcac 12120
gcctgtaatcccaacactttgggaggccaagtccggcggatcacgaggtcaggagatgga 12180
gaccatcctggccaacatgggtgaaacccctctctactaaaaatacaaaaattagccagg 12240
caggtggcaggcactgtaatcccagctactccagaggtgaggcaggacaatcacttga 12300
acctgggaggcagaggctgcagtgagctgagggtgtaccaattgcactccagcctaggta 12360
acgagcaacactccatctcaaaaaaagaaaaaaaaaagatgtataatttggaaactgtta 12420
agaggcatttttaaga 12436

ФИГ. 13E

MQLRNPELHL	GCALALRFLA	LVSWDIPGAR	ALDNGLARTP	IMGWLHWERF	MCNLDCQEEP	60
DSCISEKLFM	EMAEELMVSEG	WKDAGYEYLC	IDDCWMAPQR	DSEGRILQADP	QRFPHGIRQL	120
ANYVHSEKGLK	LGIYADVGNK	TCAGFPQSFG	YYDIDAQTFA	DWGVDLLKFD	GCYCDSLENL	180
ADGYKHMSLA	LNRTGRSIVY	SCEWPLYMWP	FQKPNYTEIR	QYCNHWRNFA	DIDDSWKSIA	240
SILDWTSFNQ	ERIVDVAGPG	GWNDPDMIVI	GNFGLSWNQQ	VTQMALWAIM	AAPLFMSNDL	300
RHISPAKAL	LQDKDVIAIN	QDPLGKQGYQ	LRQGDNFEVW	ERPLSGLAWA	VAMINRQEIG	360
GPRSYTIAVA	SLGKGVACNP	ACFITQLLPV	KRKLGFYEWT	SRLRSHINPT	GTVLLQLENT	420
MQMSLKDLL						429

ФИГ. 14



ФИГ. 15