

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202290402** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки
2022.04.12

(22) Дата подачи заявки
2020.07.29

(51) Int. Cl. *A61K 31/343* (2006.01)
C07D 307/80 (2006.01)
C07D 405/10 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01)

(54) **СХЕМЫ ПРИМЕНЕНИЯ ИНГИБИТОРОВ ФАКТОРА D СИСТЕМЫ КОМПЛЕМЕНТА
ДЛЯ ПЕРОРАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ**

(31) 62/881,225; 62/926,175; 63/020,239

(32) 2019.07.31; 2019.10.25; 2020.05.05

(33) US

(86) PCT/US2020/044037

(87) WO 2021/021909 2021.02.04

(71) Заявитель:
**БАЙОКРИСТ ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ,
ИНК. (US)**

(72) Изобретатель:

**Бабу Ярлагатта С., Шеридан
Уильям П. (US)**

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Раскрыты соединения и их фармацевтически приемлемые соли и пролекарства, которые являются ингибиторами системы комплемента. Также предложены пероральные лекарственные формы, содержащие такое соединение, соль или пролекарство. Также раскрыты способы применения соединений, солей и пролекарств и их пероральных лекарственных форм для лечения или предотвращения заболевания или патологического состояния, характеризующегося aberrантной активностью системы комплемента (например, пароксизмальной ночной гемоглобинурии).

202290402

A1

A1

202290402

**СХЕМЫ ПРИМЕНЕНИЯ ИНГИБИТОРОВ ФАКТОРА D СИСТЕМЫ
КОМПЛЕМЕНТА ДЛЯ ПЕРОРАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ**

Родственные заявки

В заявке испрашивается приоритет по предварительной заявке на патент США № 62/881225, поданной 31 июля 2019 г., предварительной заявке на патент США № 62/926175, поданной 25 октября 2019 г., и предварительной заявке на патент США № 63/020239, поданной 5 мая 2020 г.

Уровень техники

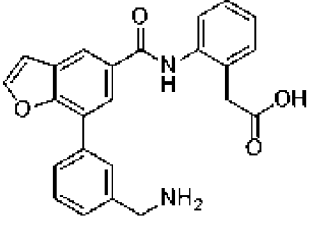
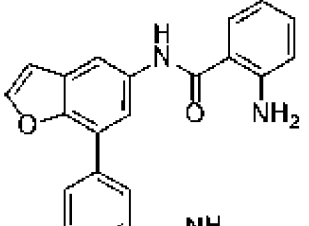
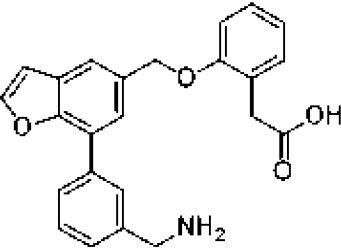
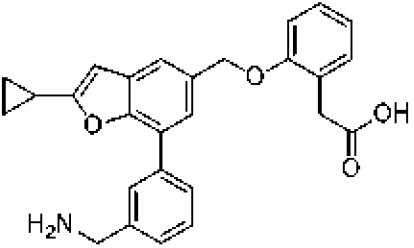
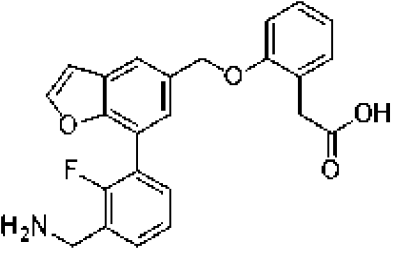
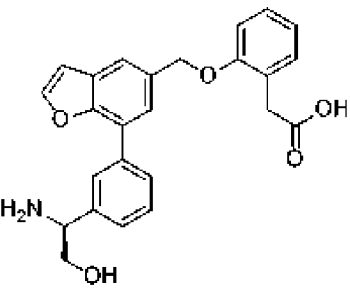
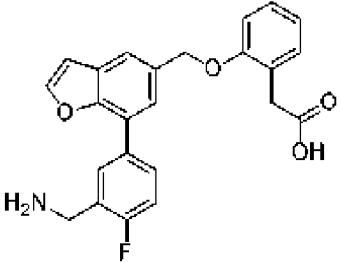
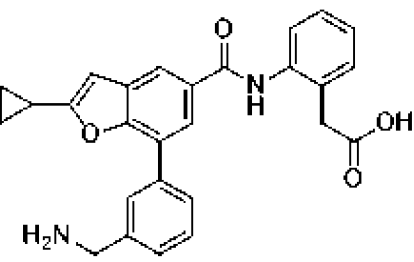
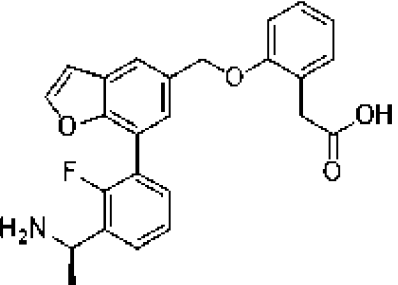
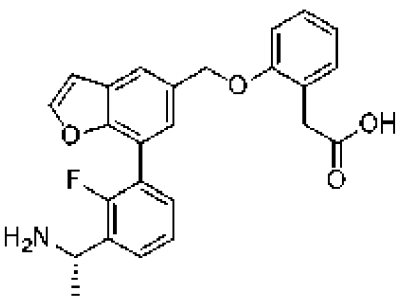
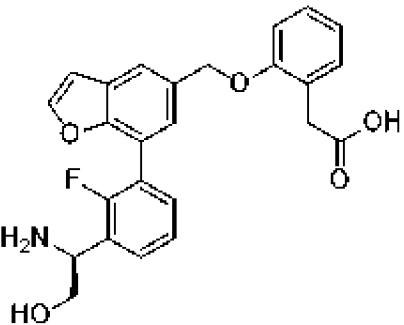
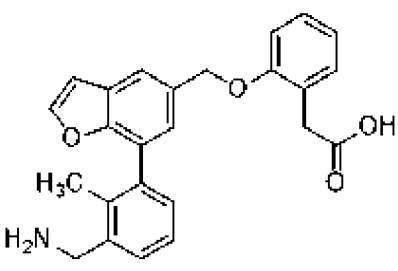
Система комплемента является ответвлением иммунной системы организма, которое повышает способность антител и фагоцитарных клеток уничтожать и удалять из организма чужеродные частицы (например, патогены). Система комплемента включает в себя набор белков плазмы, которые действуют сообща, атакуя внеклеточные формы патогенов и индуцируя ряд воспалительных реакций, помогающих бороться с инфекцией. Активация комплемента может происходить несколькими путями. Например, активация комплемента может происходить спонтанно в ответ на определенные патогены или путем связывания антител с патогеном. При активации белков комплемента запускается каскад, в результате которого один белок комплемента индуцирует активацию следующего белка в последовательности. Активация небольшого количества белков комплемента в начале пути сильно усиливается каждой последующей ферментативной реакцией, что приводит к быстрой генерации непропорционально большого ответа комплемента. (Marrides, S. Pharmacological Reviews 1998, Vol. 50, pages 59-88). У здоровых организмов существуют регуляторные механизмы для предотвращения неконтролируемой активации комплемента.

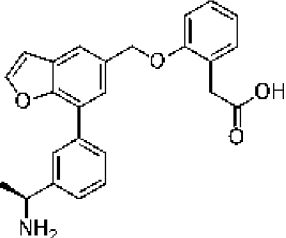
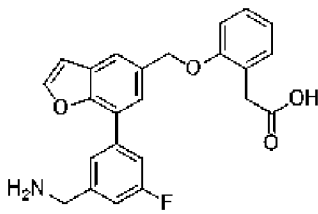
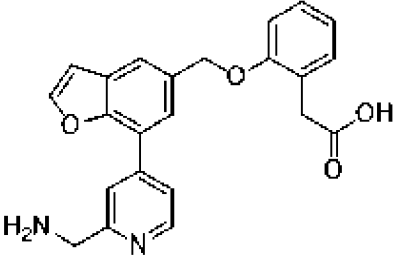
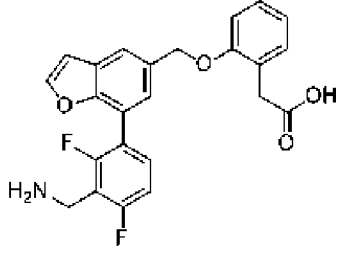
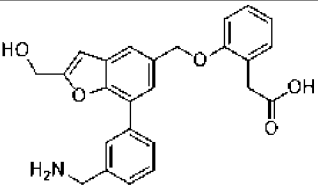
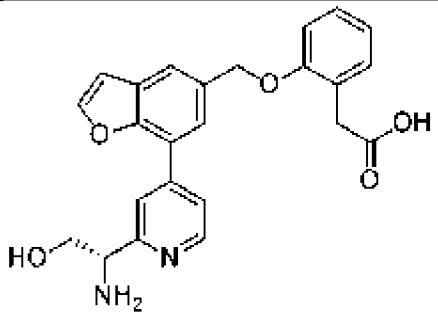
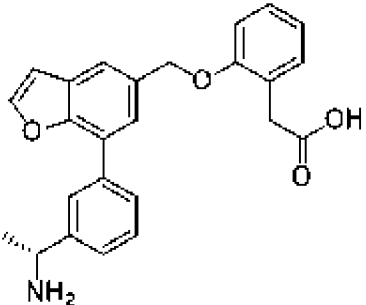
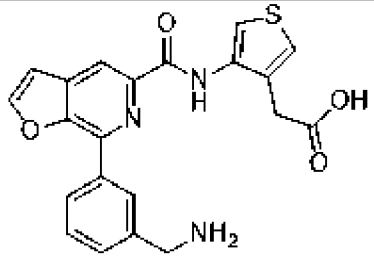
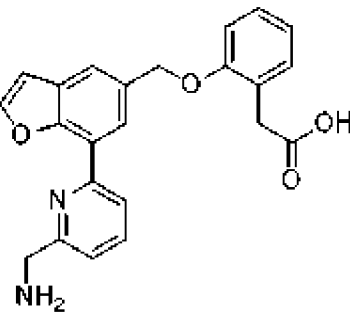
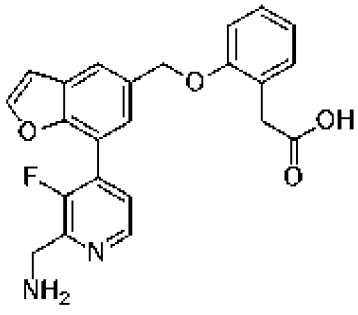
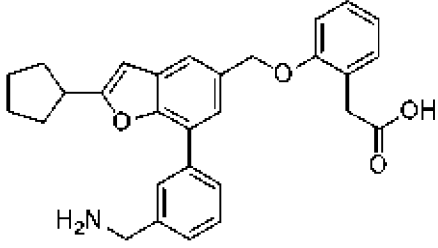
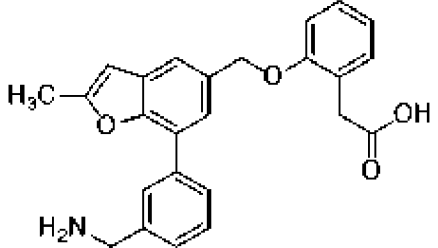
При активации белки комплемента могут связываться с патогеном, опсонизируя его для поглощения фагоцитами, несущими рецепторы комплемента. Затем небольшие фрагменты некоторых белков комплемента действуют как хемоаттрактанты для рекрутирования большего количества фагоцитов к месту активации комплемента, а также для активации этих фагоцитов. Далее белки комплемента создают у внедряющихся микроорганизмов отверстия или поры, приводящие к их разрушению. Хотя комплемент играет важную роль в защите организма от чужеродных микроорганизмов, он также может разрушать здоровые клетки и ткани. Несоразмерная активация комплемента предполагается при длинном перечне болезненных патологий (Morgan, B. Eur J Clin Invest 1994, Vol. 24, pages 219-228), поражающих иммунную, почечную, сердечно-сосудистую и неврологическую системы. Соответственно, существует необходимость в разработке дополнительных ингибиторов системы комплемента, которые обладают терапевтическим потенциалом при лечении многочисленных нарушений.

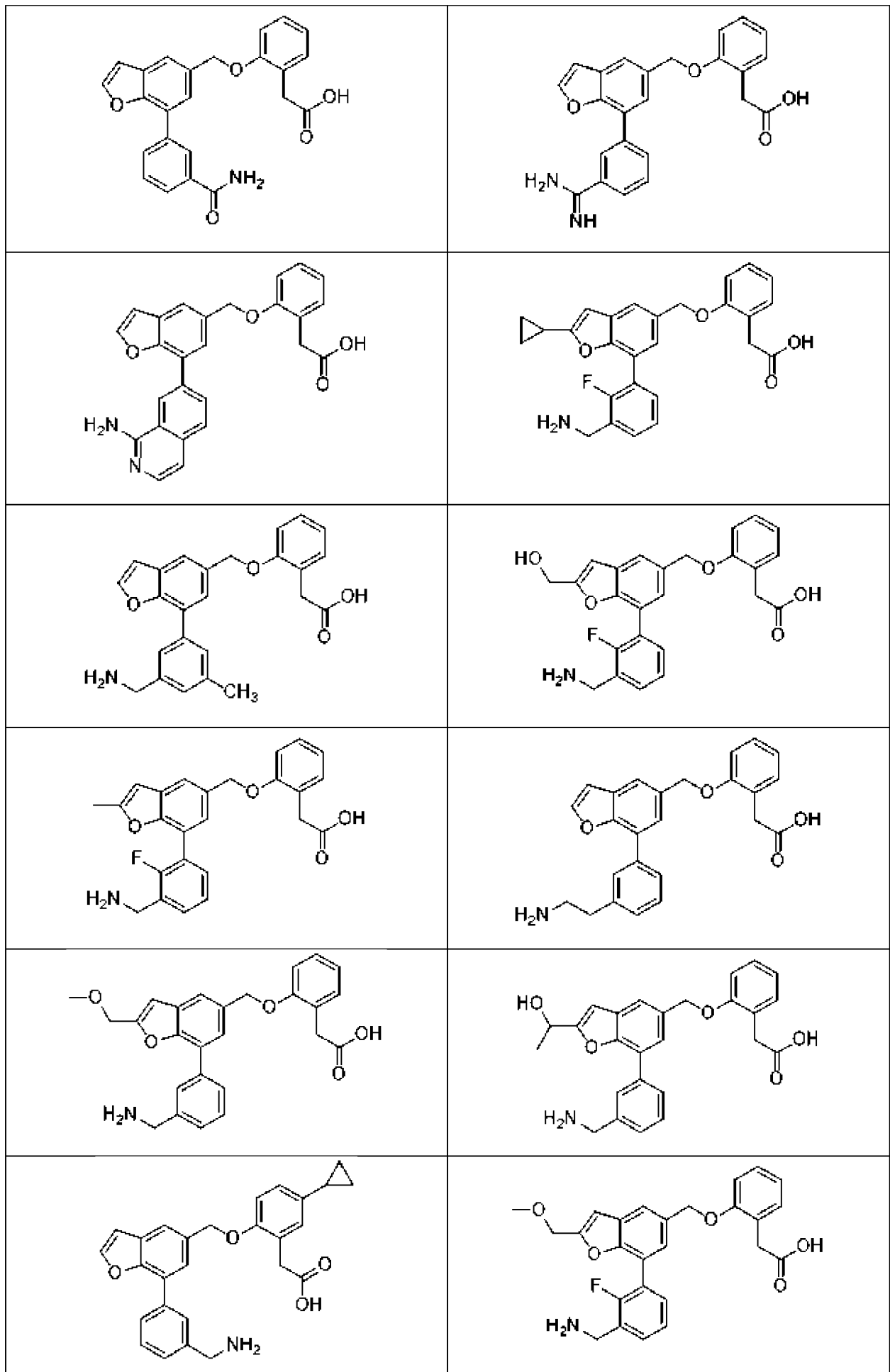
Сущность изобретения

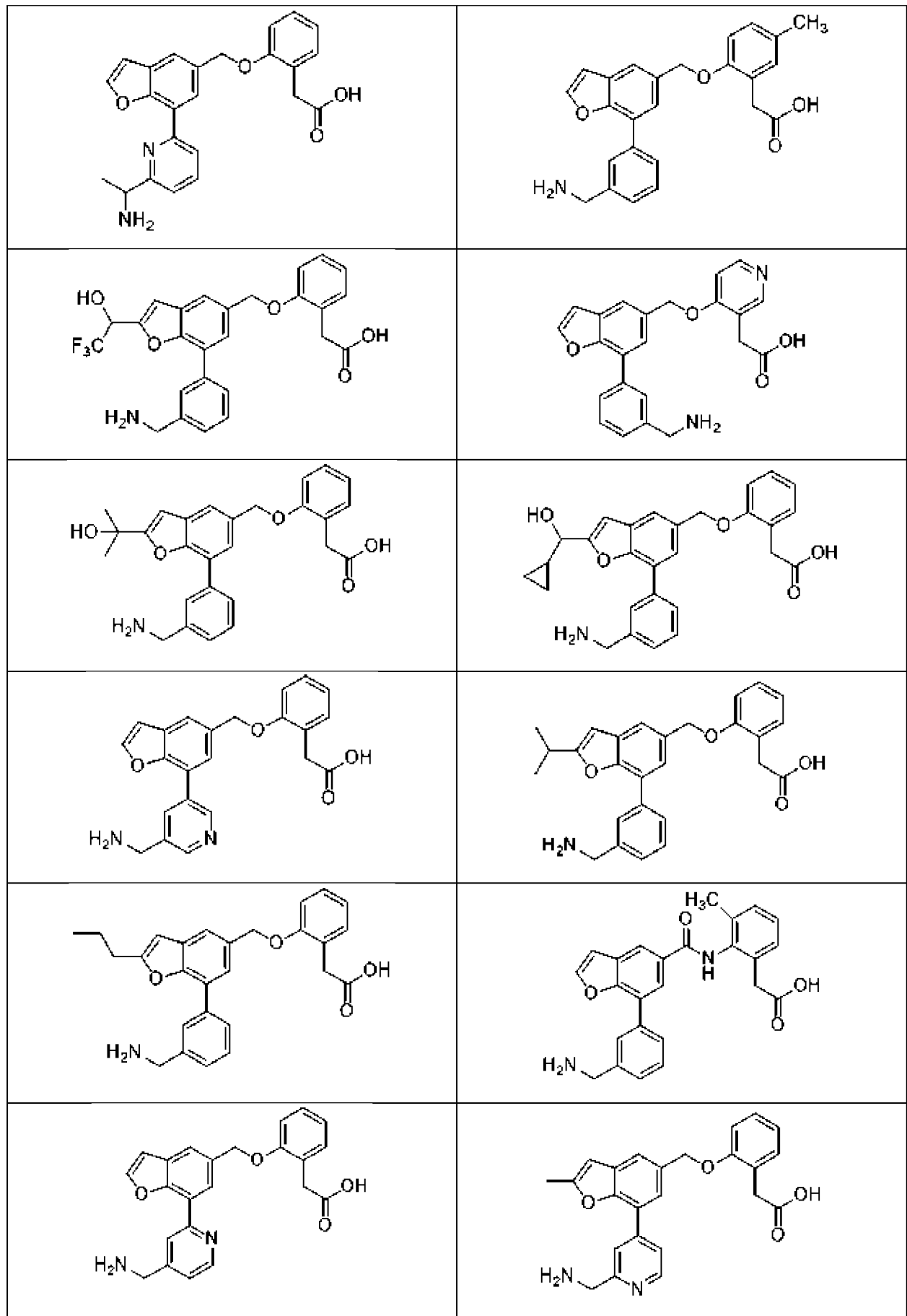
В некоторых аспектах в изобретении предлагается пероральная лекарственная

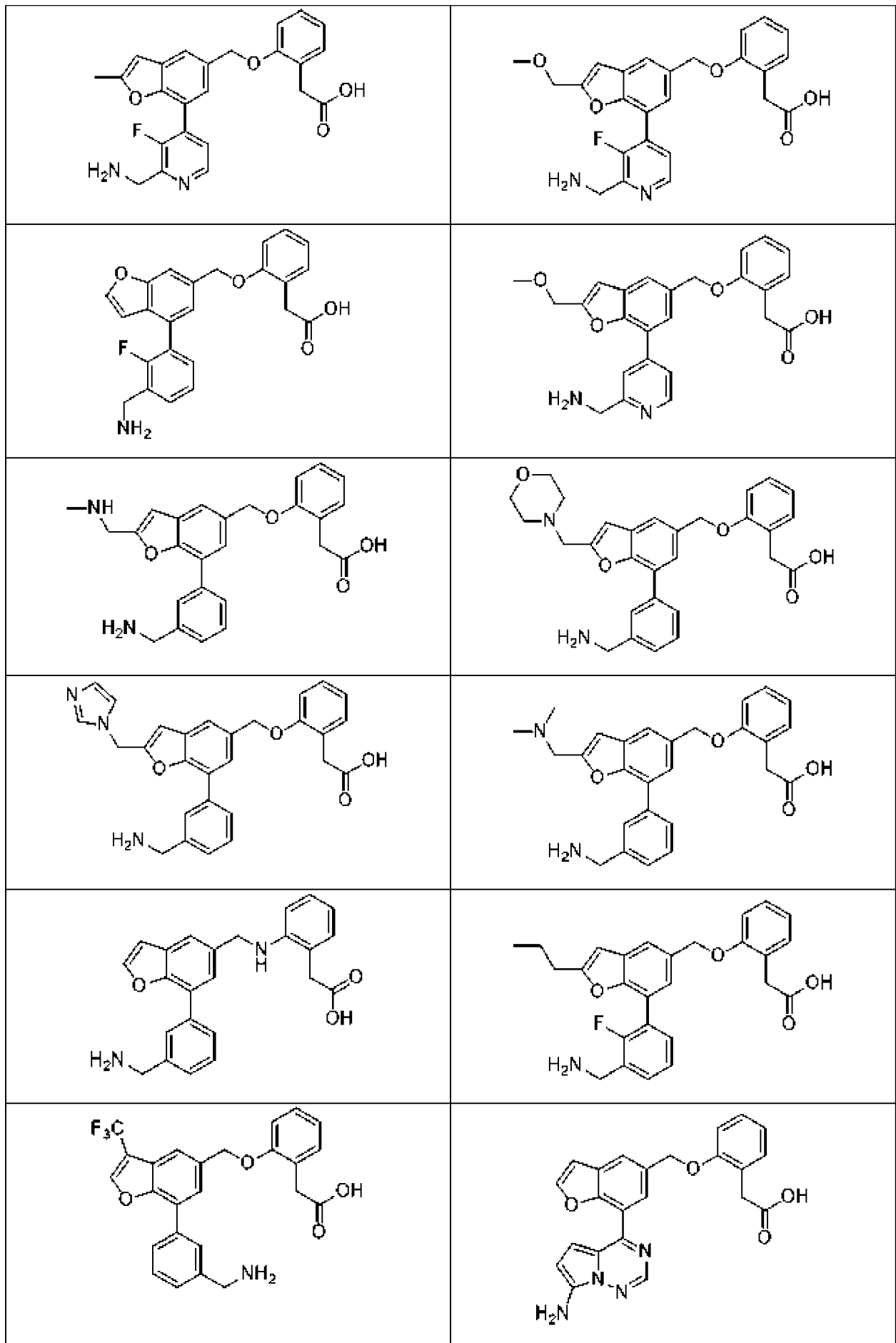
форма, содержащая соединение, выбранное из:

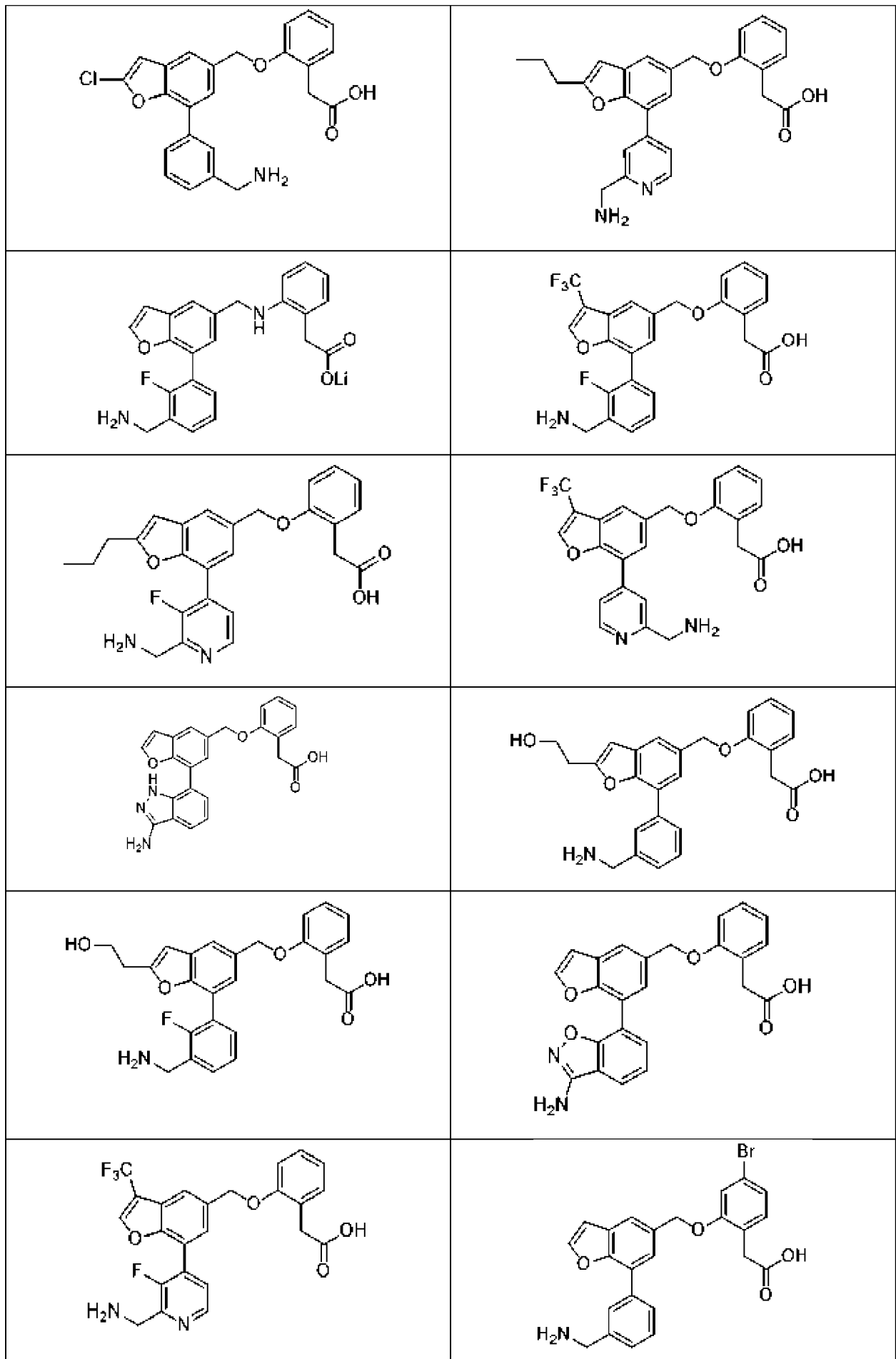
	
	
	
	
	
	

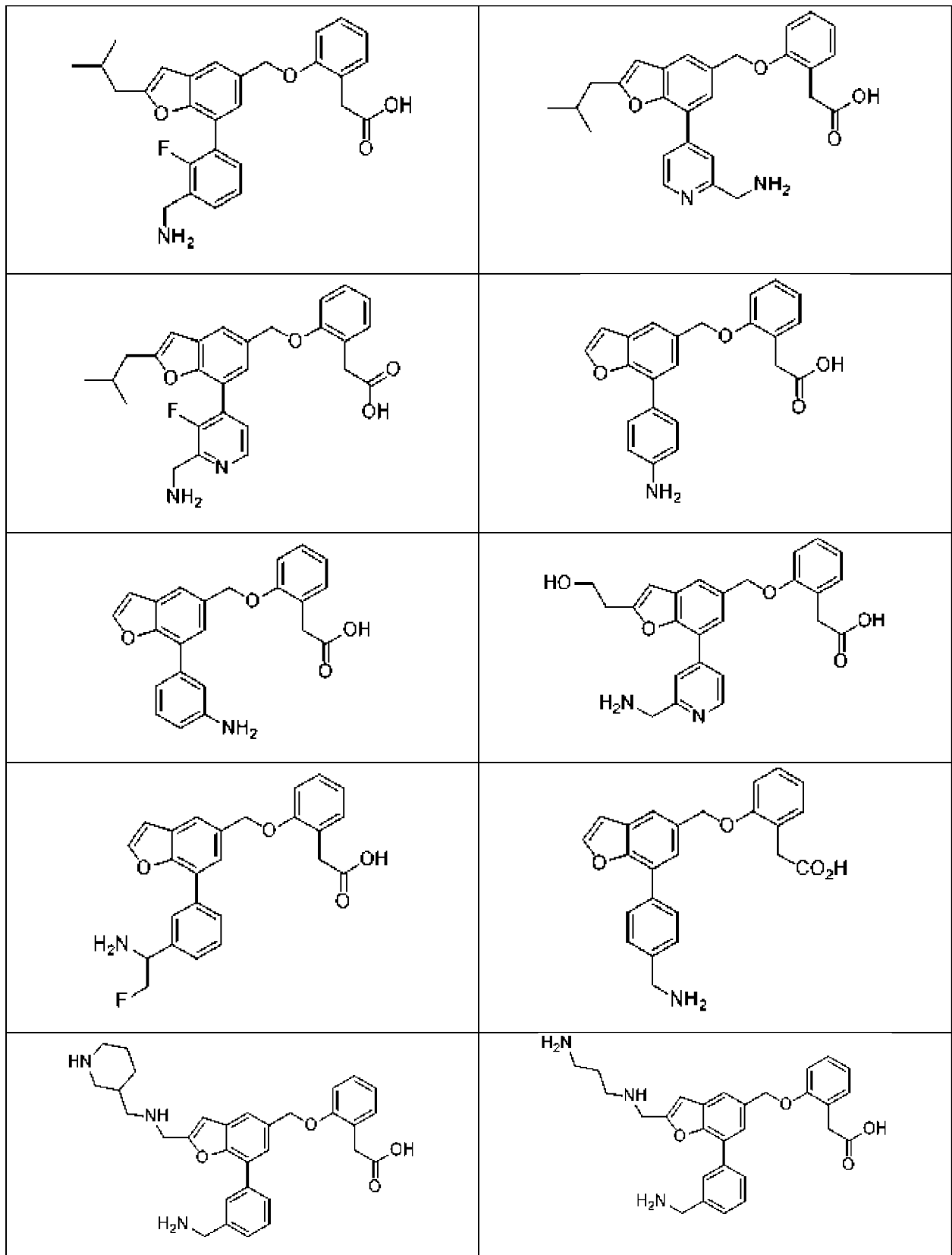
 <chem>CC1=CC=C(C=C1)C(N)C2=CC=C(C=C2)c3cc4oc5ccccc5c34COC(=O)CC(O)C</chem>	 <chem>CC1=CC=C(C=C1)C(N)C2=CC=C(C=C2)c3cc4oc5ccccc5c34COC(=O)CC(O)C</chem>
 <chem>CC1=CC=C(C=C1)C(N)C2=CC=C(C=C2)c3cc4oc5ccccc5c34COC(=O)CC(O)C</chem>	 <chem>CC1=CC=C(C=C1)C(N)C2=CC=C(C=C2)c3cc4oc5ccccc5c34COC(=O)CC(O)C</chem>
 <chem>CC1=CC=C(C=C1)C(N)C2=CC=C(C=C2)c3cc4oc5ccccc5c34COC(=O)CC(O)C</chem>	 <chem>CC1=CC=C(C=C1)C(N)C2=CC=C(C=C2)c3cc4oc5ccccc5c34COC(=O)CC(O)C</chem>
 <chem>CC1=CC=C(C=C1)C(N)C2=CC=C(C=C2)c3cc4oc5ccccc5c34COC(=O)CC(O)C</chem>	 <chem>CC1=CC=C(C=C1)C(N)C2=CC=C(C=C2)c3cc4oc5ccccc5c34COC(=O)CC(O)C</chem>
 <chem>CC1=CC=C(C=C1)C(N)C2=CC=C(C=C2)c3cc4oc5ccccc5c34COC(=O)CC(O)C</chem>	 <chem>CC1=CC=C(C=C1)C(N)C2=CC=C(C=C2)c3cc4oc5ccccc5c34COC(=O)CC(O)C</chem>
 <chem>CC1=CC=C(C=C1)C(N)C2=CC=C(C=C2)c3cc4oc5ccccc5c34COC(=O)CC(O)C</chem>	 <chem>CC1=CC=C(C=C1)C(N)C2=CC=C(C=C2)c3cc4oc5ccccc5c34COC(=O)CC(O)C</chem>

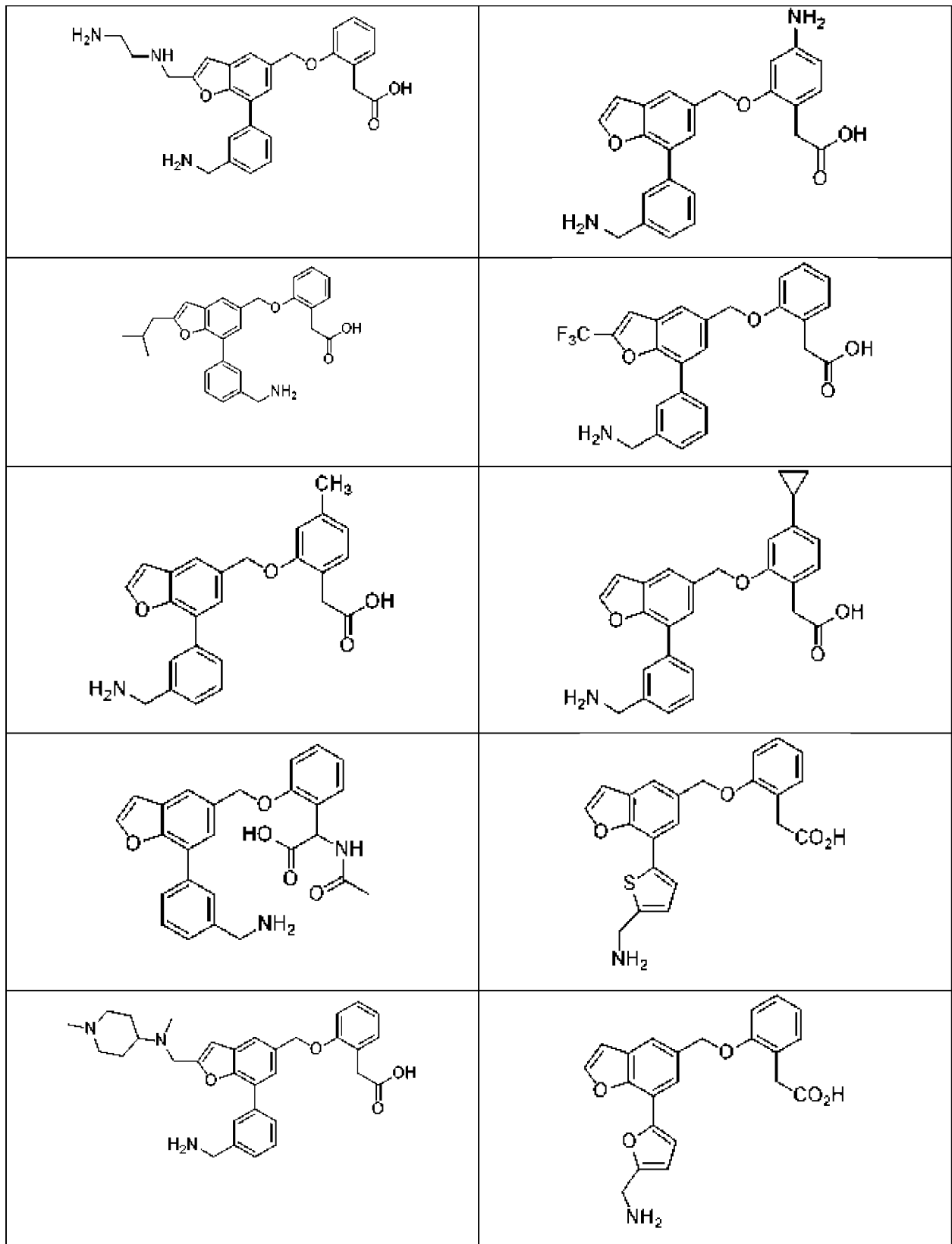


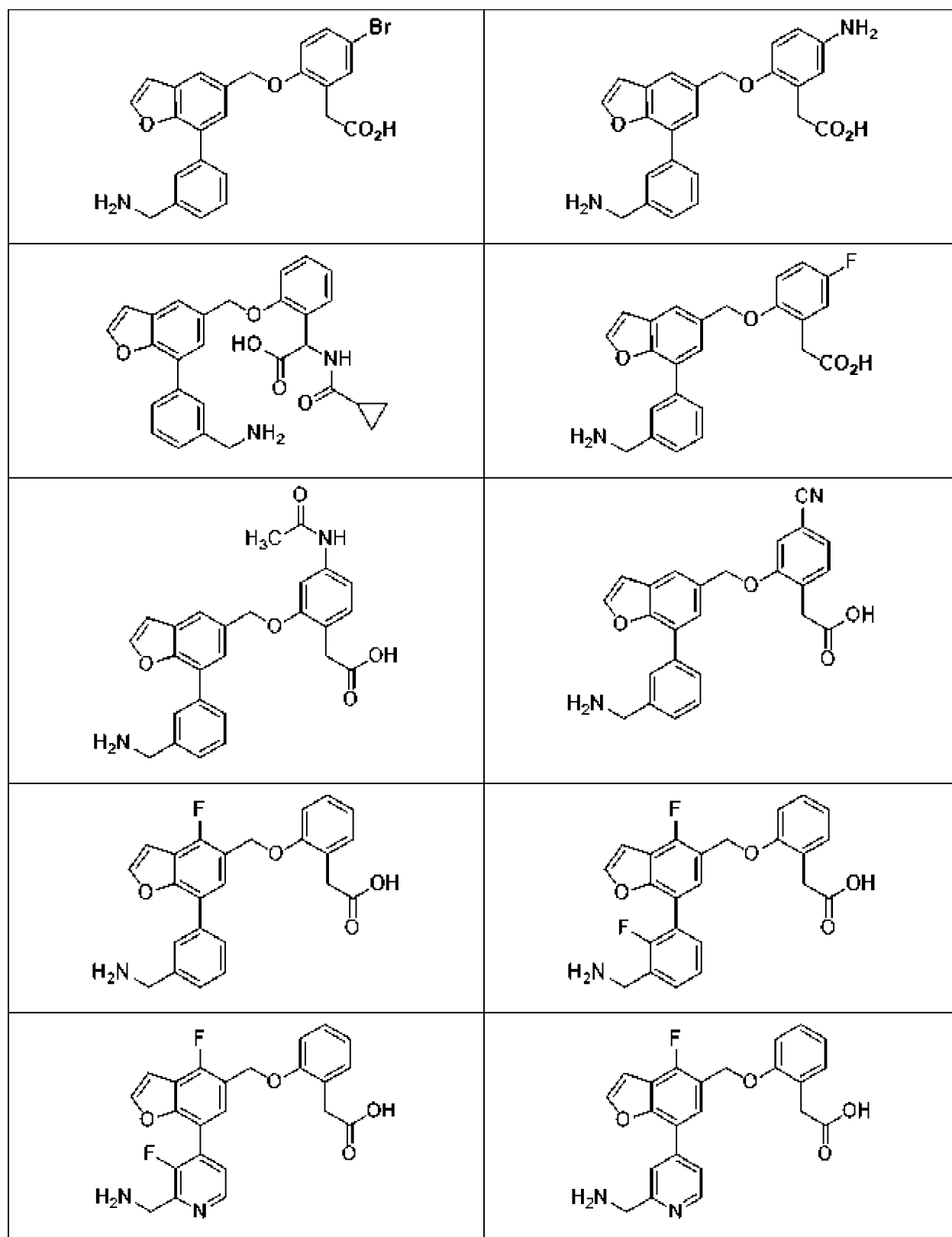


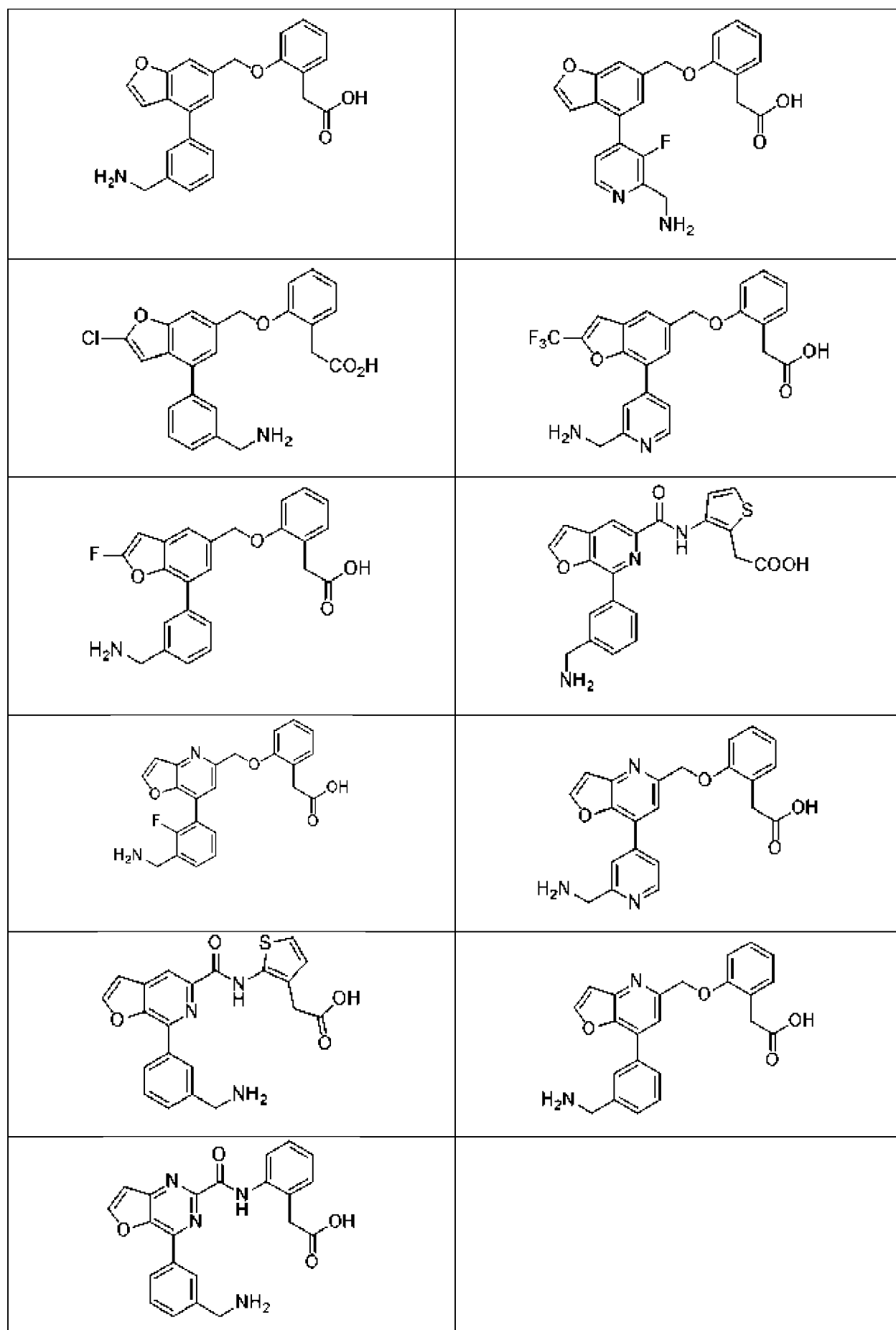


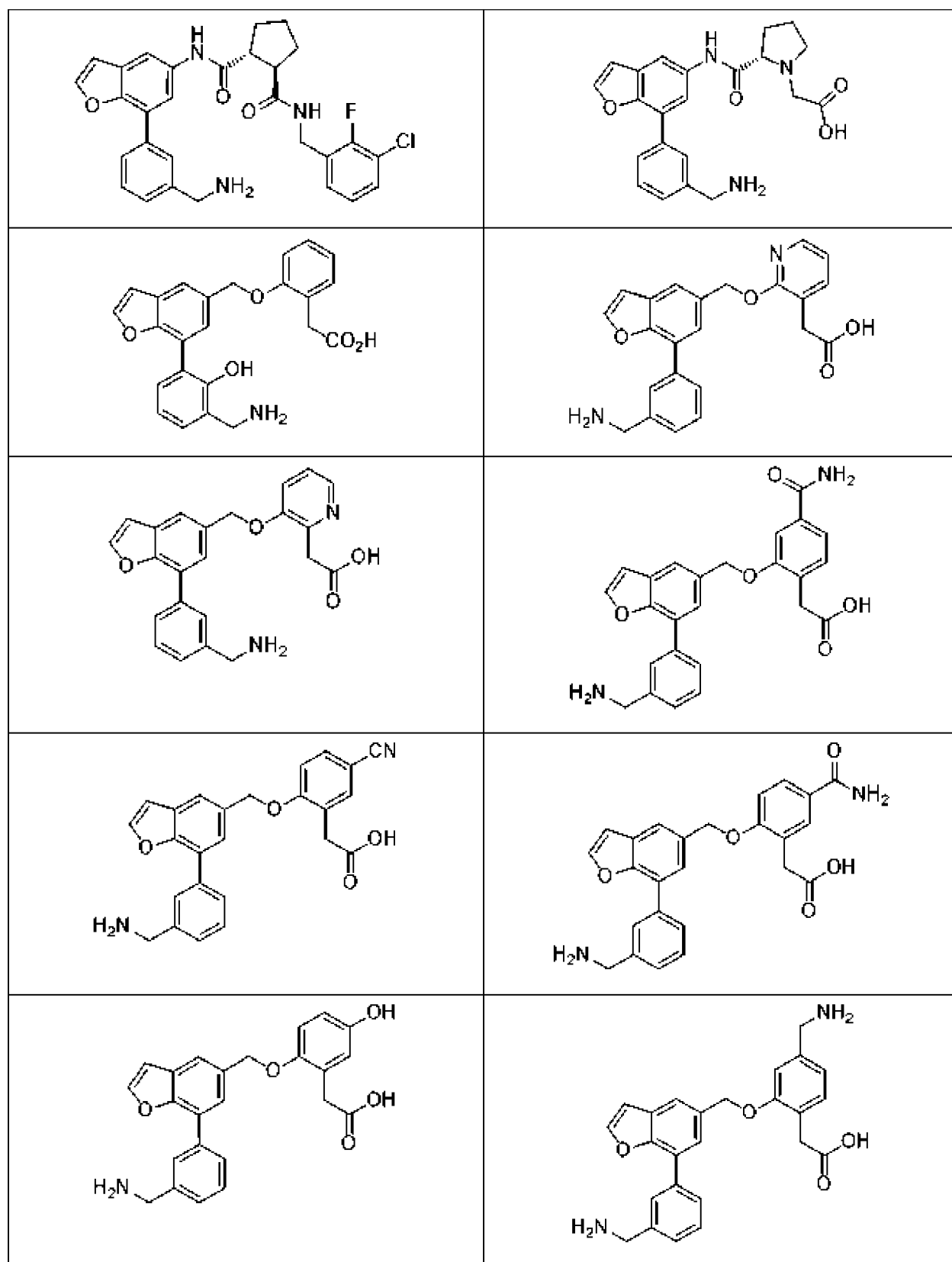


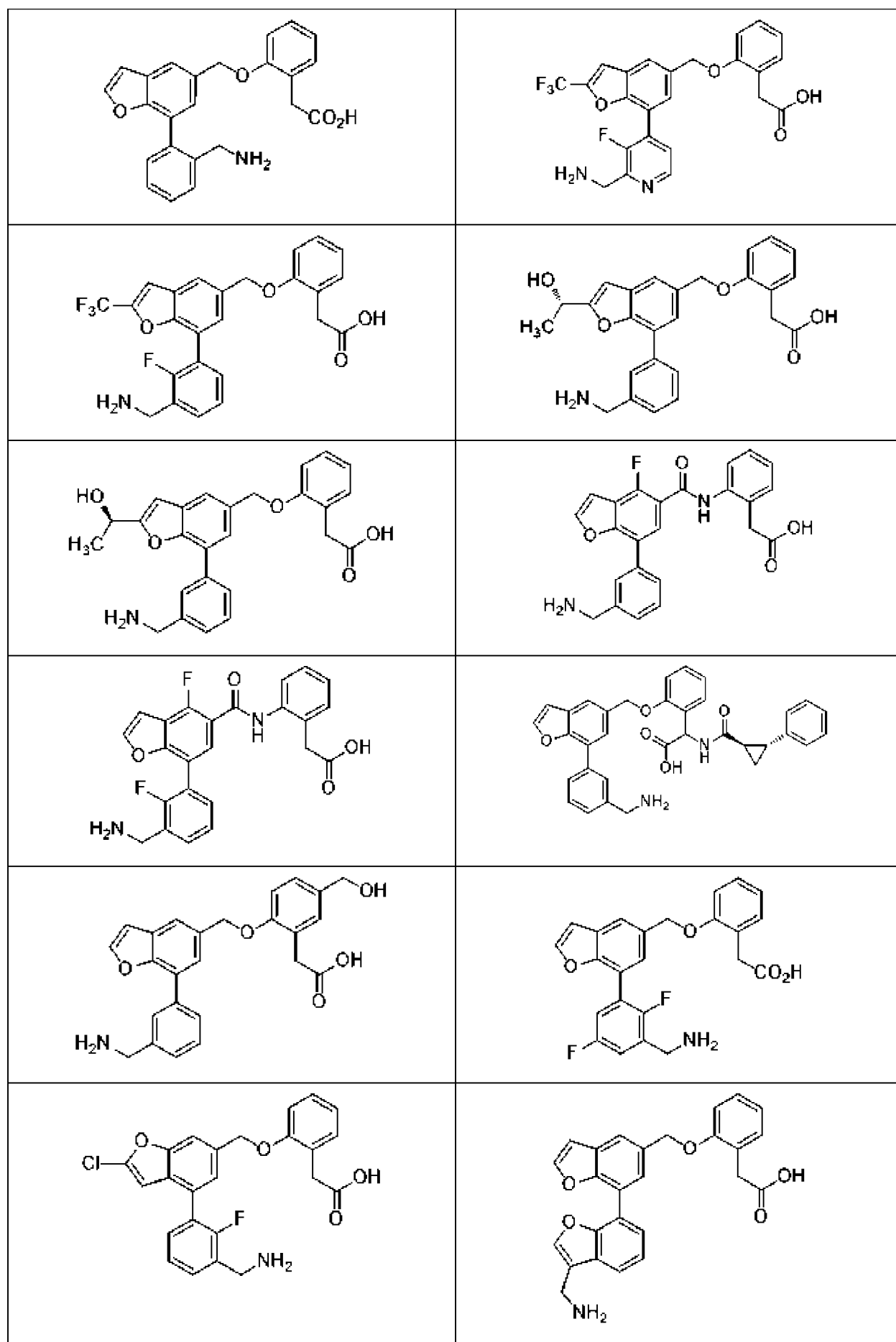


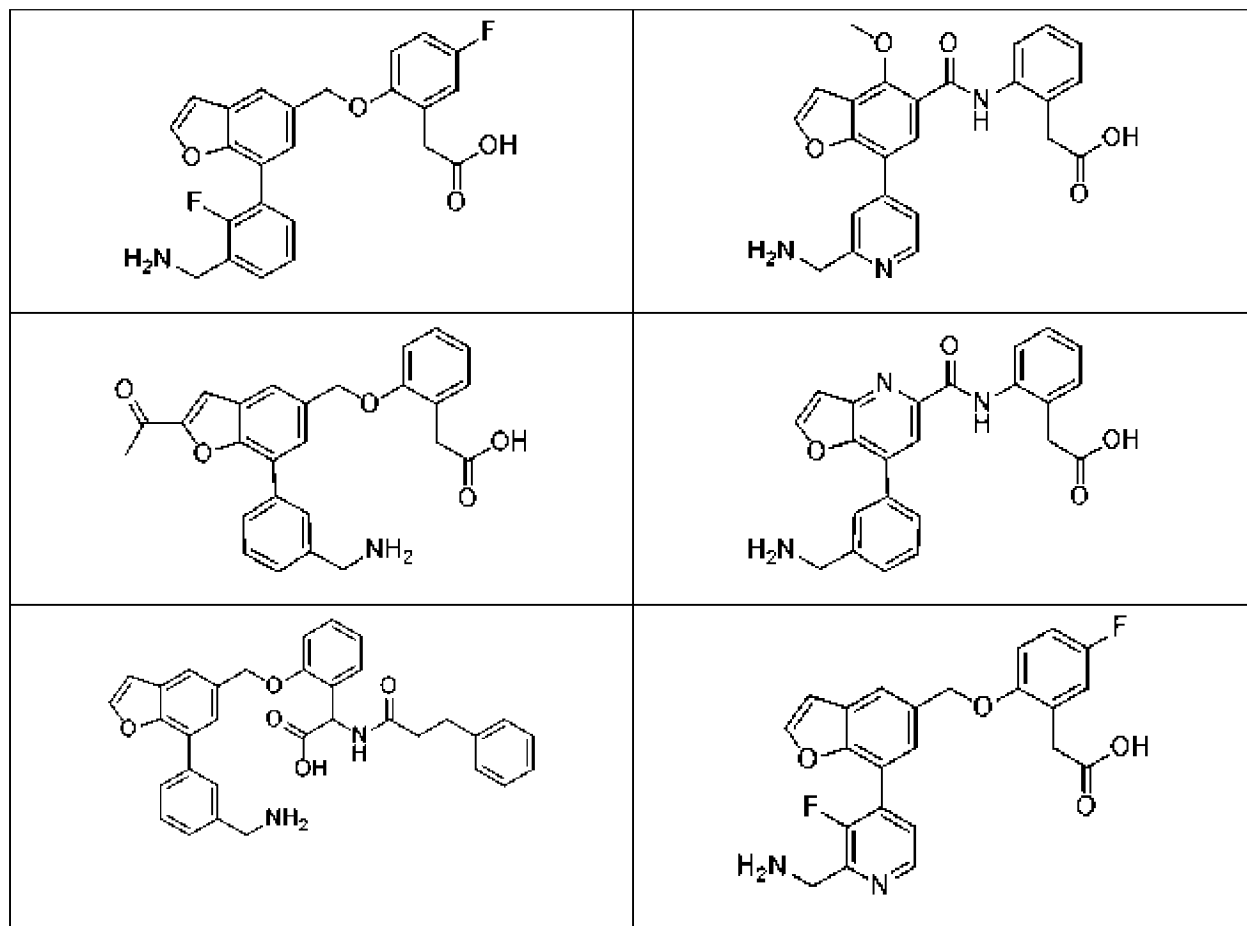












или их фармацевтически приемлемых солей или пролекарств; и фармацевтически приемлемый носитель. В определенных вариантах осуществления изобретения пероральная лекарственная форма представляет собой капсулу.

В дополнительных аспектах в изобретении предлагаются способы лечения или предотвращения заболевания или патологического состояния, характеризующегося aberrантной активностью системы комплемента, включающие пероральное введение нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного количества соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или пролекарства. В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание или патологическое состояние, характеризующееся aberrантной активностью системы комплемента, представляет собой иммунологическое нарушение. В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание или патологическое состояние, характеризующееся aberrантной активностью системы комплемента, представляет собой заболевание центральной нервной системы. В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание или патологическое состояние, характеризующееся aberrантной активностью системы комплемента, представляет собой нейродегенеративное заболевание или неврологическое заболевание. В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание или патологическое состояние, характеризующееся aberrантной активностью системы комплемента, представляет собой заболевание почек. В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание или патологическое состояние, характеризующееся aberrантной активностью системы комплемента, представляет собой

сердечно-сосудистое заболевание. В определенных вариантах осуществления изобретения заболевание или патологическое состояние, характеризующееся аберрантной активностью системы комплемента, выбрано из группы, состоящей из пароксизмальной ночной гемоглобинурии (ПНГ), атипичного гемолитического уремического синдрома, отторжения трансплантата органа, тяжелой миастении, оптиконейромиелита, мембранно-пролиферативного гломерулонефрита, болезни плотного осадка, болезни холодových агглютининов и катастрофического антифосфолипидного синдрома. В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание или патологическое состояние, характеризующееся аберрантной активностью системы комплемента, представляет собой ПНГ.

Краткое описание графических материалов

На Фиг. 1 показано, что соединение по данному изобретению проявляет дозовую пропорциональность на кривых зависимости концентрации в плазме от времени после перорального введения разовых возрастающих доз от 10 мг до 1200 мг в Части 1 у здоровых субъектов (среднее арифметическое \pm стандартное отклонение (СО)).

На Фиг. 2 показано, что воздействие (C_{\max}) соединения по данному изобретению в когортах однократных возрастающих пероральных доз Части 1 было приблизительно линейным и пропорциональным дозе.

На Фиг. 3 показано, что воздействие [$AUC_{(0-24)}$] соединения по данному изобретению в когортах однократных возрастающих пероральных доз Части 1 было приблизительно линейным и пропорциональным дозе.

На Фиг. 4 показано дозозависимое ингибирование активности АП Wieslab, обнаруженное после перорального введения однократной возрастающей дозы от 10 мг до 1200 мг соединения по данному изобретению здоровым субъектам в Части 1. Подавление активности АП равно $A >90\%$, которое сохранялось по меньшей мере в течение 12 часов после введения дозы, наблюдали при однократном пероральном приеме 100 мг или более высокой дозы соединения по данному изобретению.

На Фиг. 5 показано дозозависимое ингибирование гемолиза АП, обнаруженное после перорального введения однократной возрастающей дозы от 10 мг до 1200 мг соединения по данному изобретению здоровым субъектам в Части 1. Подавление активности АП равно $A >90\%$, которое сохранялось по меньшей мере в течение 12 часов после введения дозы, наблюдали при однократном пероральном приеме 100 мг или более высокой дозы соединения по данному изобретению.

На Фиг. 6 показано профили ФК и ФД в равновесном состоянии (АП Wieslab) через 12 часов после введения дозы на день 3 (когорты 4 и 5) или день 7 (когорты 1 и 2) после перорального приема многократных возрастающих доз от 100 мг/сут. до 800 мг/сут. соединения по данному изобретению здоровыми субъектами в Части 2. Наблюдали дозозависимое воздействие и дозозависимое ингибирование активности АП Wieslab. Ингибирование активности АП равно $A >90\%$ наблюдали для всех многократных возрастающих доз в течение не менее 12 часов после введения последней дозы.

На **Фиг. 7А** показано, что воздействие (C_{\max}) соединения по данному изобретению в когортах многократных возрастающих пероральных доз Части 2 (когорты 1, 2, 4 и 5) было приблизительно линейным и пропорциональным дозе.

На **Фиг. 7В** показано, что воздействие (AUC_{τ}) соединения по данному изобретению в когортах многократных возрастающих пероральных доз Части 2 (когорты 1, 2, 4 и 5) было приблизительно линейным и пропорциональным дозе.

На **Фиг. 8А** показаны индивидуальные ($n=10$) профили ФД соединения по данному изобретению (активность АП Wieslab) у здоровых субъектов через 24 часа после введения дозы на день 7 для когорты 1 Части 2.

На **Фиг. 8В** показаны индивидуальные ($n=10$) профили ФД соединения по данному изобретению (активность АП Wieslab) у здоровых субъектов через 24 часа после введения дозы на день 7 для когорты 2 Части 2.

На **Фиг. 8С** показаны индивидуальные ($n=10$) профили ФД соединения по данному изобретению (активность АП Wieslab) у здоровых субъектов через 24 часа после введения дозы на день 3 для когорты 4 Части 2.

На **Фиг. 8D** показаны индивидуальные ($n=10$) профили ФД соединения по данному изобретению (активность АП Wieslab) у здоровых субъектов через 24 часа после введения дозы на день 3 для когорты 5 Части 2.

На **Фиг. 8Е** показаны профили ФД в равновесном состоянии (АП Wieslab) через 24 часа после введения дозы на день 3 (когорты 4 и 5) или день 7 (когорты 1 и 2) после перорального приема многократных возрастающих доз от 100 мг/сут. до 800 мг/сут. соединения по данному изобретению здоровыми субъектами в Части 2. Ингибирование активности АП равное $A > 90\%$ наблюдалось для всех многократных возрастающих доз в течение не менее 12 часов после введения последней дозы.

На **Фиг. 9А** показаны индивидуальные ($n=10$) профили ФД соединения по данному изобретению (гемолиз АП) у здоровых субъектов через 24 часа после введения дозы на день 7 для когорты 1 Части 2.

На **Фиг. 9В** показаны индивидуальные ($n=10$) профили ФД соединения по данному изобретению (гемолиз АП) у здоровых субъектов через 24 часа после введения дозы на день 7 для когорты 2 Части 2.

На **Фиг. 9С** показаны индивидуальные ($n=10$) профили ФД соединения по данному изобретению (гемолиз АП) у здоровых субъектов через 24 часа после введения дозы на день 3 для когорты 4 Части 2.

На **Фиг. 9D** показаны индивидуальные ($n=10$) профили ФД соединения по данному изобретению (гемолиз АП) у здоровых субъектов через 24 часа после введения дозы на день 3 для когорты 5 Части 2.

На **Фиг. 9Е** показаны профили ФД в равновесном состоянии (гемолиз АП) через 24 часа после введения дозы на день 3 (когорты 4 и 5) или день 7 (когорты 1 и 2) после перорального приема многократных возрастающих доз от 100 мг/сут. до 800 мг/сут. соединения по данному изобретению здоровыми субъектами в Части 2. Ингибирование

активности АП равное $A > 90\%$ наблюдали для всех многократных возрастающих доз в течение не менее 12 часов после введения последней дозы.

На Фиг. 10 показан профиль ФД соединения по данному изобретению (гемолиз АП и анализ АП Wieslab) у здоровых субъектов при 24-часовых (1 день) минимальных значениях ФК и на день 3 (когорты 4 и 5) или на день 7 (когорты 1 и 2) минимальных значений ФК для когорт 1, 2, 4 и 5 Части 2.

На Фиг. 11А показан профиль ФД соединения по данному изобретению (лактатдегидрогеназа; верхняя граница нормы, ВГН) в течение 28 дней дозирования субъектам с ПНГ, ранее не получавшим лечение ингибитором С5 (когорта 1 Части 3А).

На Фиг. 11В показан профиль ФД соединения по данному изобретению (абсолютное количество ретикулоцитов, $10^3/\text{мкл}$) в течение 28 дней дозирования субъектам с ПНГ, ранее не получавшим лечение ингибитором С5 (когорта 1 Части 3А).

На Фиг. 11С показан профиль ФД соединения по данному изобретению (общий билирубин; верхняя граница нормы, ВГН) в течение 28 дней дозирования субъектам ПНГ, ранее не получавшим лечение ингибитором С5 (когорта 1 Части 3А).

На Фиг. 11D показан профиль ФД соединения по данному изобретению (уровни гемоглобина в г/дл) в течение 28 дней дозирования субъектам ПНГ, ранее не получавшим лечение ингибитором С5 (когорта 1 Части 3А).

На Фиг. 11Е показан профиль ФД соединения по данному изобретению (размер ПНГ-клона, изменение в процентах) в течение 28 дней дозирования субъектам с ПНГ, ранее не получавшим лечение ингибитором С5 (когорта 1 Части 3А).

Подробное описание изобретения

Ингибиторы системы комплемента полезны в терапевтических способах и композициях, подходящих для лечения нарушений иммунной, почечной, сердечно-сосудистой и неврологической систем. Соединения, раскрытые в данном документе, являются новыми, сильнодействующими, селективными и перорально биодоступными низкомолекулярными ингибиторами фактора D человека. В доклинических исследованиях *in vitro* соединения по данному изобретению подавляли АП-опосредованный гемолиз эритроцитов у пациентов с ПНГ и блокировали АП-опосредованный гемолиз эритроцитов и блокировали АП-опосредованное отложение фрагмента С3 на эритроцитах ПНГ при низких наномолярных концентрациях лекарственного средства. Пероральный прием соединений по данному изобретению обеспечивал $>95\%$ подавления АП-опосредованного гемолиза в доклинических исследованиях активности комплемента *in vivo* у обезьян. Следовательно, направленное ингибирование проксимального компонента активации комплемента соединениями по данному изобретению потенциально может предотвращать внутрисосудистый гемолиз и избегать внесосудистого гемолиза, связанных с отложением фрагмента С3, специфически вызванных ингибированием С5 у пациентов с ПНГ.

Определения

В контексте данного документа форма единственного числа используется для обозначения одного или более чем одного (т. е. для по меньшей мере одного)

грамматического объекта описания. В качестве примера, «элемент» означает один элемент или более одного элемента.

Если не указано иное, все употребляемые в настоящем документе технические и научные термины имеют то же значение, которое, как правило, подразумевается специалистом средней квалификации в данной области техники, к которой относится настоящее изобретение. Как правило, номенклатура, используемая в связи с химическими методами, методиками культивирования клеток и тканей, молекулярной биологии, клеточной и онкологической биологии, нейробиологии, нейрохимии, вирусологии, иммунологии, микробиологии, фармакологии, генетики и химии белков и нуклеиновых кислот, описанными здесь, хорошо известны и широко используются в данной области.

Способы и методики настоящего описания, как правило, выполняются, если не указано иное, в соответствии с обычными способами, хорошо известными в данной области техники и описанными в различных общих и более конкретных ссылках, которые цитируются и обсуждаются в данном описании. См., например, “Principles of Neural Science”, McGraw-Hill Medical, New York, N.Y. (2000); Motulsky, “Intuitive Biostatistics”, Oxford University Press, Inc. (1995); Lodish et al., “Molecular Cell Biology, 4th ed.”, W. H. Freeman & Co., New York (2000); Griffiths et al., “Introduction to Genetic Analysis, 7th ed.”, W. H. Freeman & Co., N.Y. (1999); и Gilbert et al., “Developmental Biology, 6th ed.”, Sinauer Associates, Inc., Sunderland, MA (2000). Хотя способы и материалы, подобные или эквивалентные описанным в данном документе, можно использовать на практике или при тестировании данного изобретения, подходящие способы и материалы описаны ниже.

Химические термины, используемые в настоящем документе, если в данном документе не указано иное, используются в соответствии с общепринятым применением в данной области техники, как показано на примерах в “The McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms”, Parker S., Ed., McGraw-Hill, San Francisco, C.A. (1985).

Термин «фармацевтически приемлемая соль», используемый в настоящем документе, включает соли, полученные из неорганических или органических кислот, включая, например, хлористоводородную, бромистоводородную, серную, азотную, перхлорную, фосфорную, муравьиную, уксусную, молочную, малеиновую, фумаровую, янтарную, винную, гликолевую, салициловую, лимонную, метансульфоновую, бензолсульфоновую, бензойную, малоновую, трифторуксусную, трихлоруксусную, нафталин-2-сульфоновую и другие кислоты. Фармацевтически приемлемые формы солей могут включать формы, в которых соотношение молекул, входящих в состав соли, не составляет 1:1. Например, соль может содержать более одной молекулы неорганической или органической кислоты на молекулу основания, например две молекулы хлористоводородной кислоты на молекулу соединения по данному изобретению. В другом примере соль может содержать менее одной молекулы неорганической или органической кислоты на молекулу основания, например две молекулы соединения по данному изобретению на молекулу винной кислоты.

Термины «носитель» и «фармацевтически приемлемый носитель», используемые в

данном документе, относятся к разбавителю, адьюванту, эксципиенту или наполнителю, с помощью которого соединение вводят или готовят в составе для введения. Неограничивающие примеры таких фармацевтически приемлемых носителей включают жидкости, такие как вода, солевые растворы и масла; и твердые вещества, такие как аравийская камедь, желатин, крахмальная паста, тальк, кератин, коллоидный кремнезем, мочевины и тому подобное. Кроме того, могут использовать вспомогательные, стабилизирующие, сгущающие, смазывающие, ароматизирующие и красящие агенты. Примеры подходящих фармацевтических носителей описаны в Remington's Pharmaceutical Sciences автора E.W. Martin, которая полностью включена в данный документ посредством ссылки.

Все вышеперечисленное и любые другие публикации, патенты, опубликованные заявки на патенты или другие ссылки, упомянутые в данной заявке, специально включены в нее посредством ссылки. В случае конфликта настоящее описание, включая его конкретные определения, будет иметь преимущественную силу. Кроме того, материалы, способы и примеры являются иллюстративными и не носят ограничительного характера.

«Пациент», «субъект» или «индивидуум» используются взаимозаменяемо и относятся к человеку или животному, не являющемуся человеком. Эти термины включают в себя млекопитающих, таких как люди, приматы, сельскохозяйственные животные (включая коров, свиней и т. д.), домашние животные (например, собаки, кошки и т. д.) и грызуны (например, мыши и крысы).

Используемый в данном документе терапевтический агент, который «предупреждает» или «снижает риск развития» заболевания, нарушения или патологического состояния, относится к соединению, которое в статистической выборке приводит к снижению случаев возникновения заболевания, нарушения или патологического состояния в обработанном образце относительно необработанного контрольного образца, или задерживает возникновение, или снижает тяжесть одного или более симптомов нарушения или патологического состояния относительно необработанного контрольного образца.

В определенных вариантах осуществления соединения по данному изобретения могут вводить отдельно или совместно с другим терапевтическим агентом. Используемое в данном документе выражение «совместное введение» или «совместно введенный» относится к любой форме введения двух или более различных терапевтических соединений таким образом, что второе соединение вводят в то время когда ранее введенное терапевтическое соединение все еще эффективно действует в организме (*например*, два соединения являются одновременно эффективными у субъекта, что может включать синергетическое действие двух соединений). Например, различные терапевтические соединения могут вводиться либо в одной и той же композиции, либо в отдельных композициях, одновременно или последовательно. В определенных вариантах осуществления изобретения различные терапевтические соединения могут вводить в течение одного часа, 12 часов, 24 часов, 36 часов, 48 часов, 72 часов или недели после

введения другого. Таким образом, индивидуум, который получает такое лечение, может получать пользу от комбинированного действия различных терапевтических средств.

В некоторых вариантах осуществления изобретения совместное введение соединений по настоящему изобретению с одним или более дополнительными терапевтическими средствами обеспечивает улучшенную эффективность по сравнению с каждым индивидуальным введением соединения по данному изобретению или одного или более терапевтических средств. В некоторых таких вариантах осуществления изобретения совместное введение обеспечивает аддитивный эффект, причем аддитивный эффект относится к сумме каждого из эффектов отдельного введения соединения по настоящему изобретению и одного или более дополнительных терапевтических средств.

Термин «лечение» включает профилактическое и/или терапевтическое лечение. Термин «профилактическое или терапевтическое» лечение известен в данной области техники и включает введение субъекту одной или более раскрытых композиций. При введении до клинического проявления нежелательного патологического состояния (например, заболевания или иного нежелательного патологического состояния субъекта) лечение является профилактическим (т. е. защищает субъекта от развития нежелательного патологического состояния), тогда как при введении после проявления нежелательного патологического состояния лечение является терапевтическим (т. е. предназначено для уменьшения, облегчения или стабилизации существующего нежелательного патологического состояния или его побочных эффектов).

Термин «пролекарство» предназначен для охвата соединений, которые в физиологических условиях превращаются в терапевтически активные агенты. Общий способ получения пролекарства заключается во включении одного или более выбранных фрагментов, которые гидролизуются в физиологических условиях, высвобождая желаемую молекулу. В других вариантах осуществления изобретения пролекарство превращается под действием ферментативной активности животного-хозяина. Например, сложные эфиры или карбонаты (например, сложные эфиры или карбонаты спиртов или карбоновых кислот) и сложные эфиры или амиды фосфатов и фосфоновых кислот являются предпочтительными пролекарствами по данному изобретению.

«Применение» или «введение» субстанции, соединения или агента субъекту может осуществляться с использованием одного из множества способов, известных специалистам в данной области техники. Например, соединение или агент можно вводить внутривенно, артериально, внутрикожно, внутримышечно, внутрибрюшинно, подкожно, через глаза, сублингвально, перорально (путем приема внутрь), интраназально (путем ингаляции), внутриспинально, интрацеребрально и трансдермально (путем абсорбции, например через кожный проток). Соединение или агент также можно соответствующим образом вводить с помощью перезаряжаемых или биоразлагаемых полимерных устройств или других устройств, например пластырей и насосов, или составов, которые обеспечивают пролонгированное, медленное или контролируемое высвобождение соединения или агента. Введение также может выполняться, например, один раз,

множество раз и/или в течение одного или более продолжительных периодов.

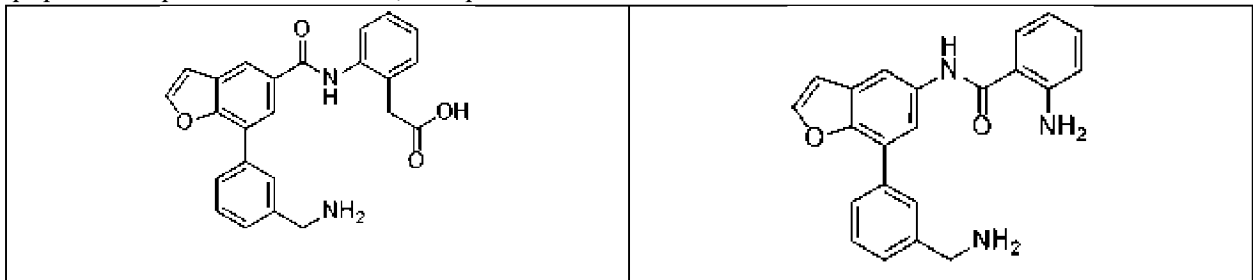
Подходящие способы введения вещества, соединения или агента субъекту также будут зависеть, например, от возраста и/или физического состояния субъекта и химических и биологических свойств соединения или агента (например, растворимости, усвояемости, биодоступности, стабильности и токсичности). В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение или агент вводят перорально, например, субъекту путем приема внутрь. В некоторых вариантах осуществления изобретения перорально вводимое соединение или агент находится в составе с пролонгированным или медленным высвобождением или вводится с использованием устройства для такого медленного или пролонгированного высвобождения.

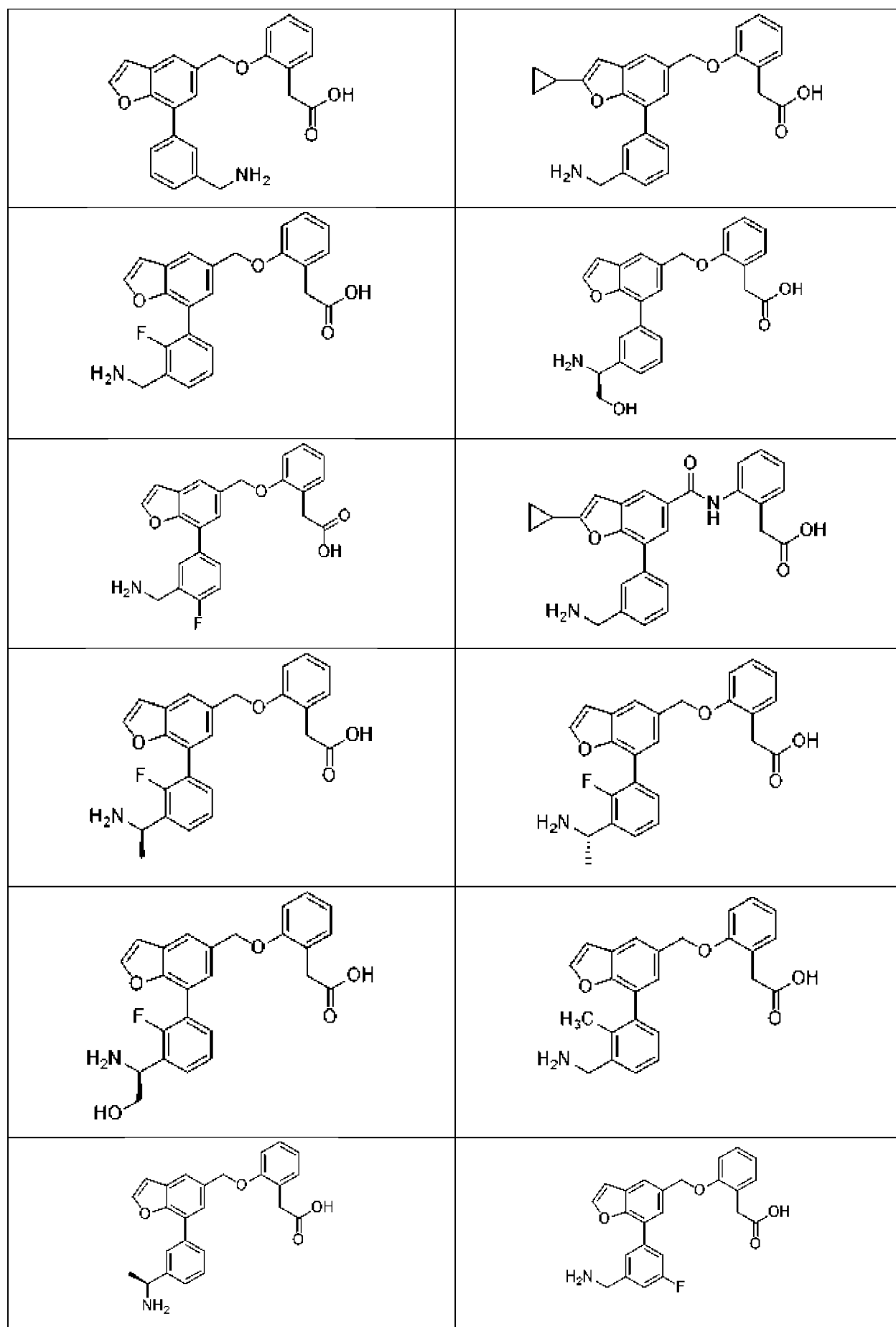
«Эффективное количество» - это количество, достаточное для достижения положительных или желаемых результатов. Например, терапевтическое количество представляет собой такое количество, которое обеспечивает желаемый терапевтический эффект. Это количество может быть таким же или отличаться от профилактически эффективного количества, которое является количеством, необходимым для предотвращения появления заболевания или симптомов заболевания. Эффективное количество можно вводить за одно или более введений, применений или дозировок. Терапевтически эффективное количество композиции зависит от выбранной композиции. Композиции можно вводить от одного или более раз в день до одного или более раз в неделю; в том числе один раз за два дня. Квалифицированный специалист поймет, что определенные факторы могут влиять на дозировку и временные интервалы, необходимые для эффективного лечения субъекта, включая, но не ограничиваясь, тяжесть заболевания или нарушения, предыдущее лечение, общее состояние здоровья и/или возраст субъекта и другие присутствующие болезни. Более того, лечение субъекта терапевтически эффективным количеством описанных в данном документе композиций может включать одно лечение или серию курсов лечения.

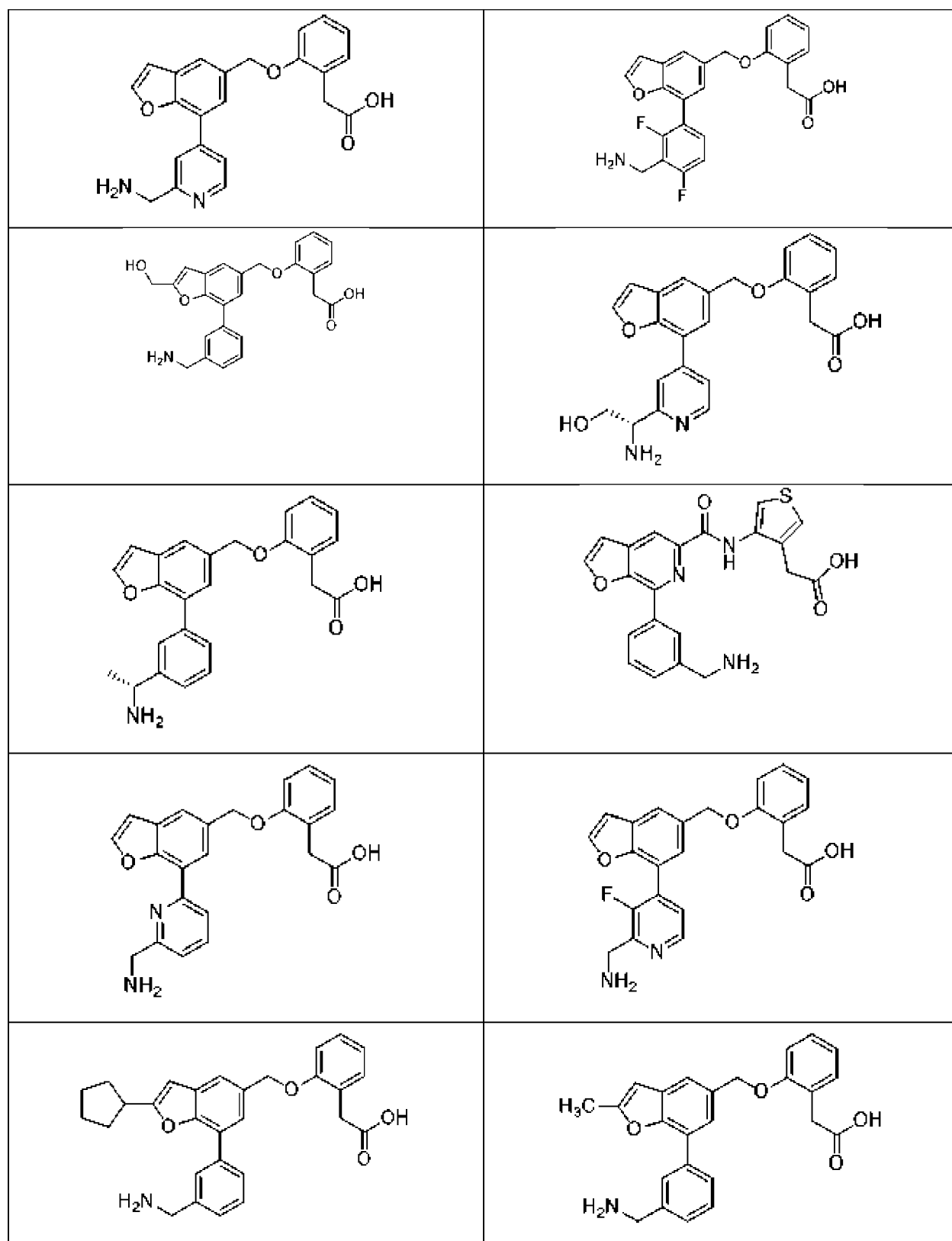
Пероральные лекарственные формы по данному изобретению

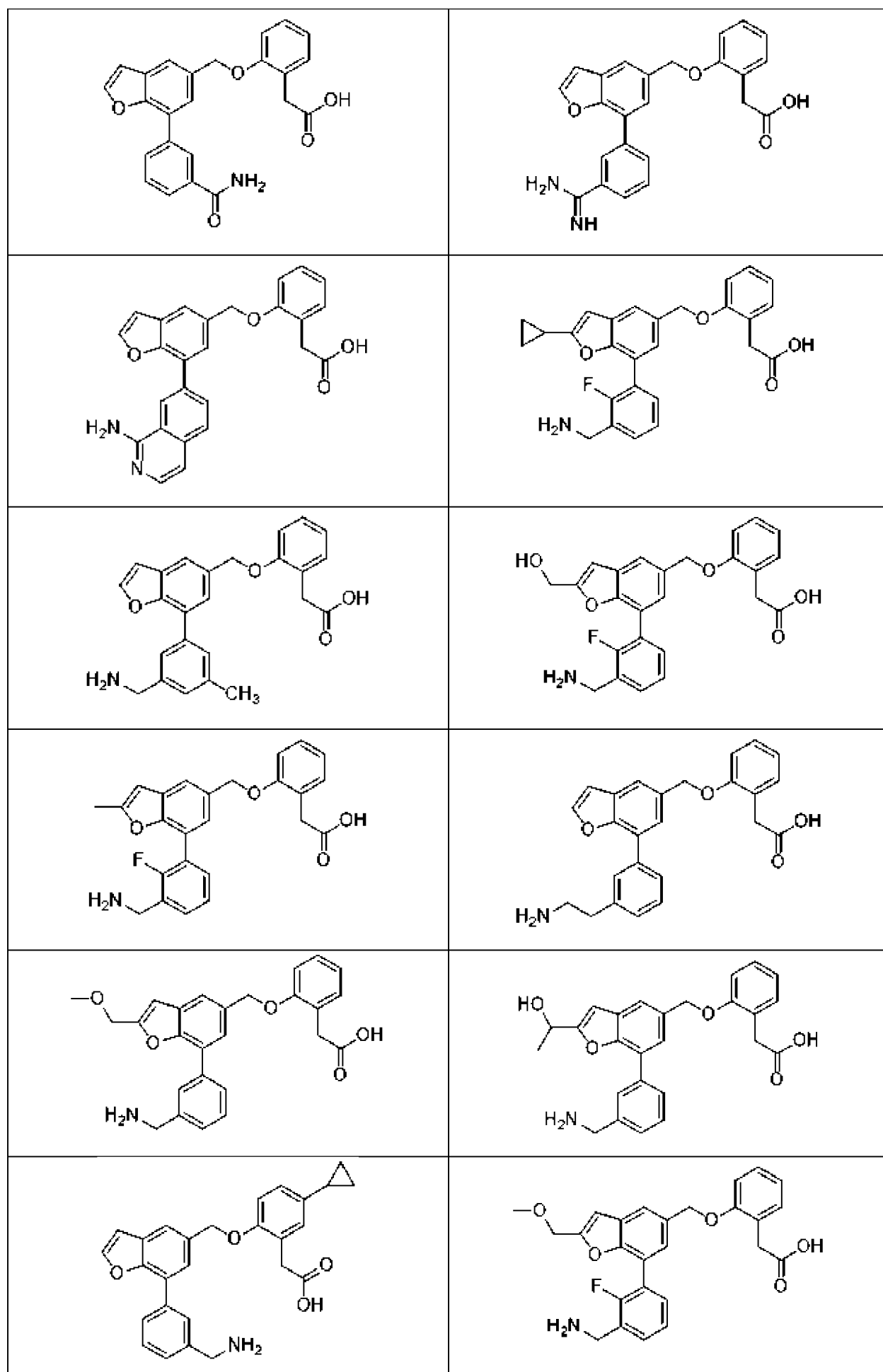
В одном аспекте изобретения предлагаются пероральные лекарственные формы малых молекул, которые ингибируют человеческий фактор D.

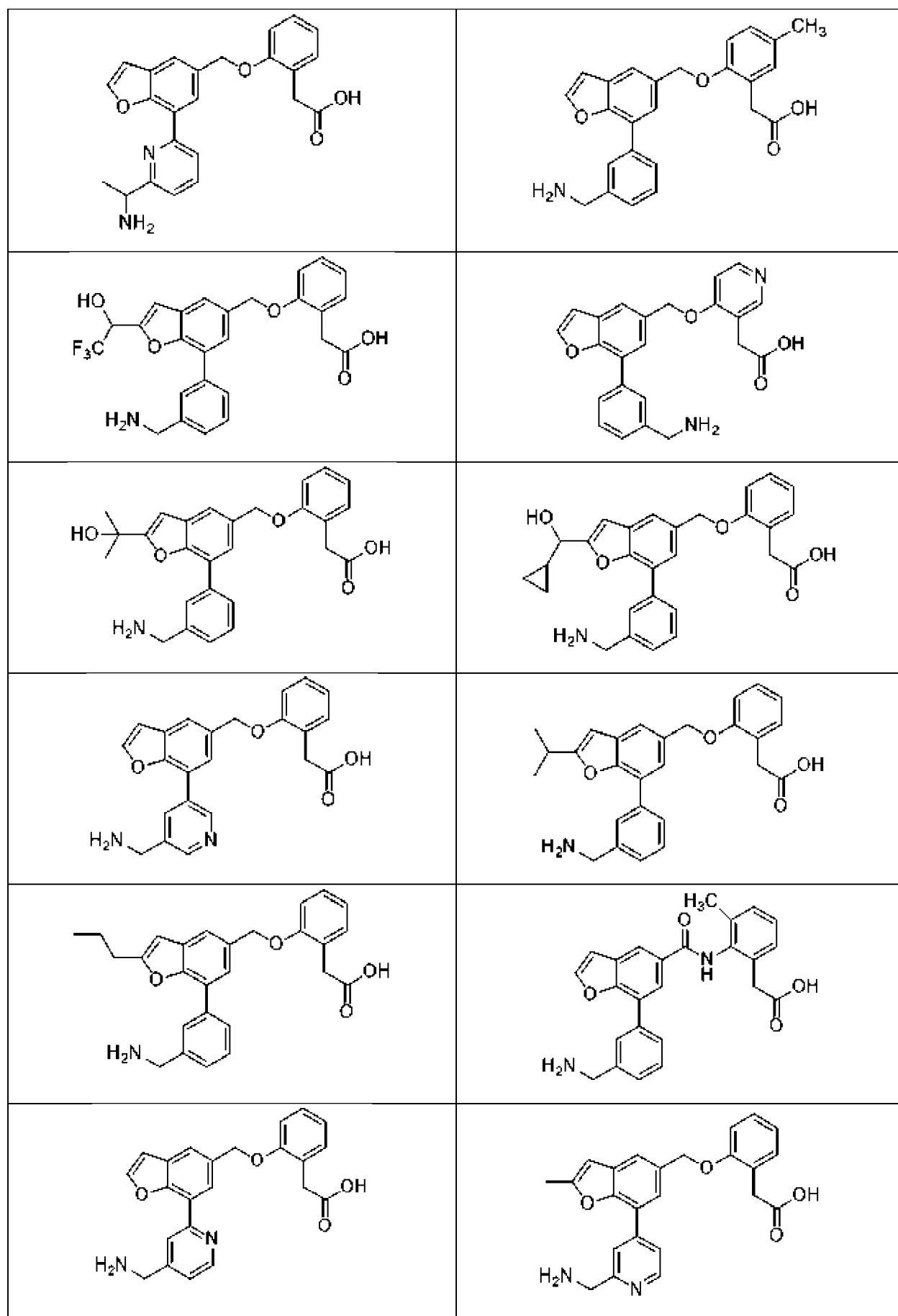
В некоторых вариантах осуществления изобретения пероральная лекарственная форма содержит соединение, выбранное из:

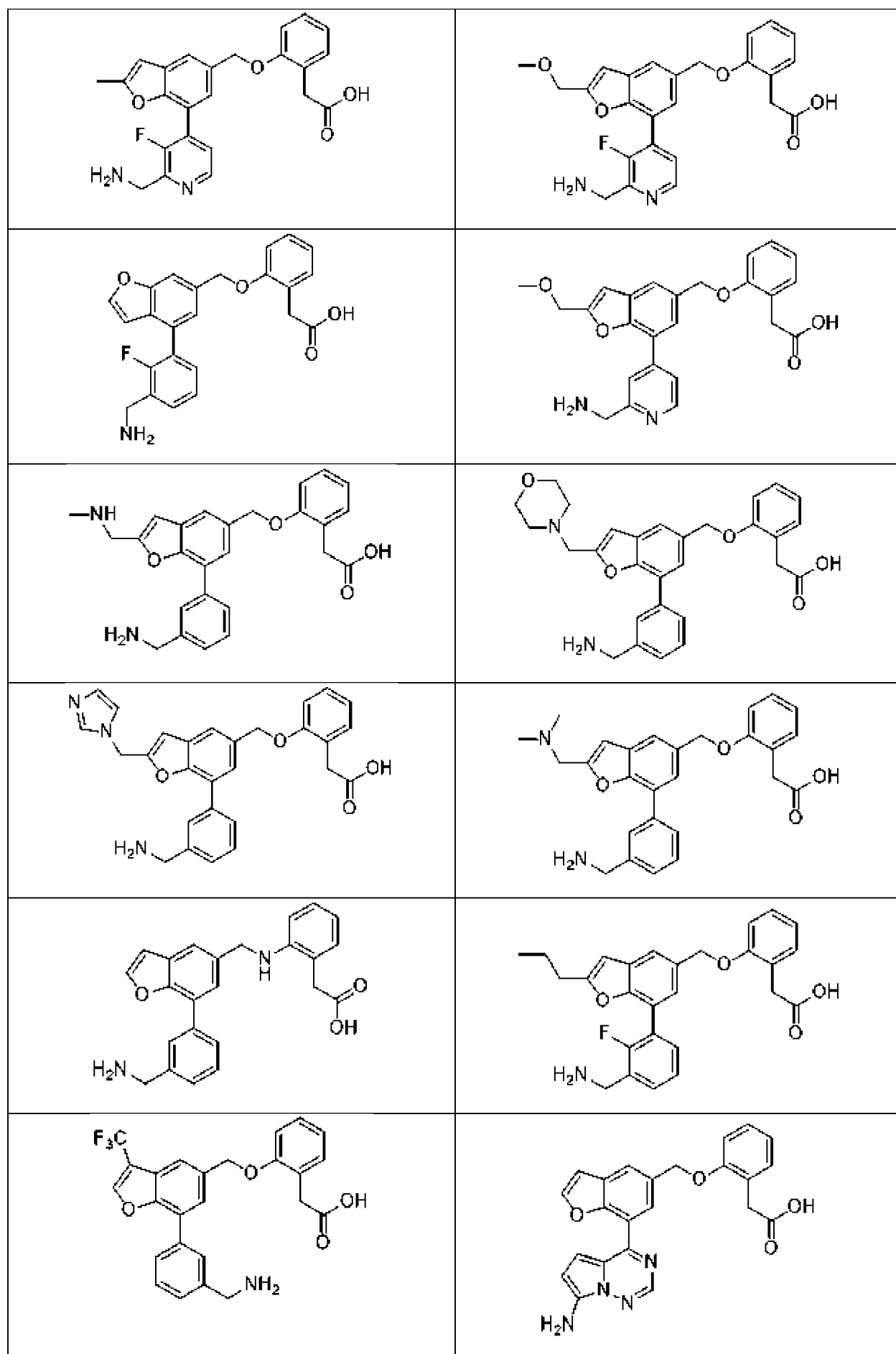


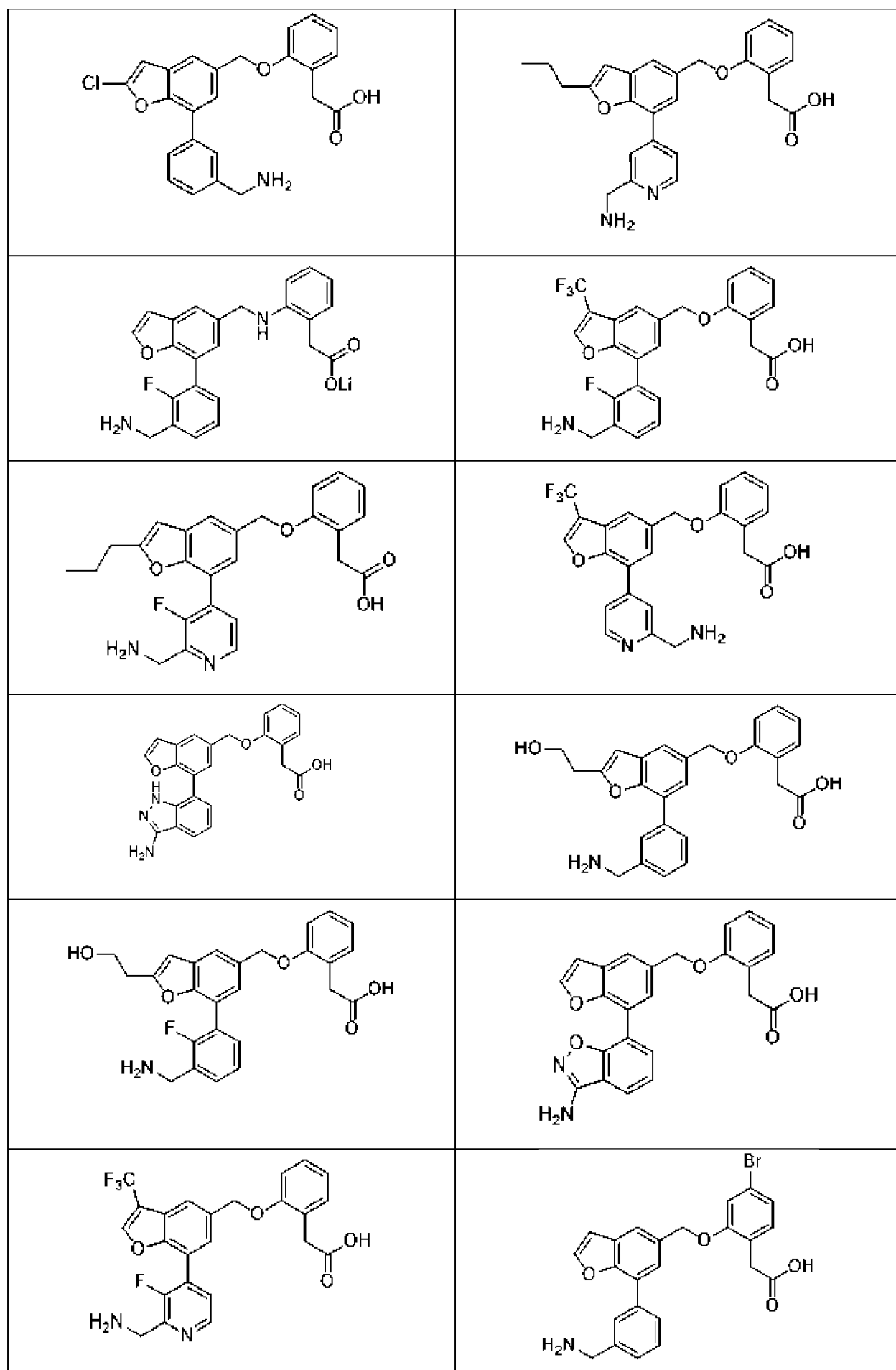


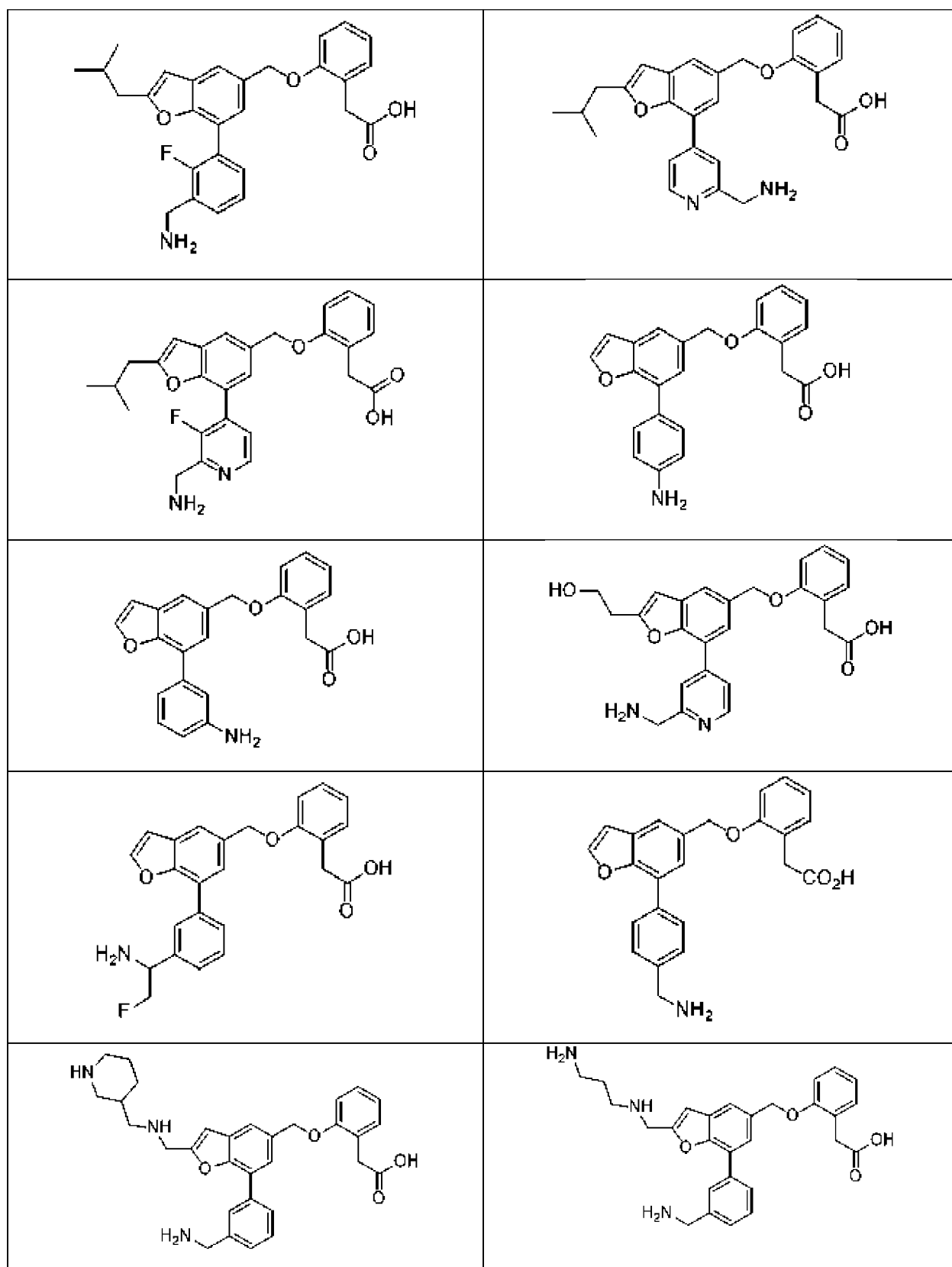


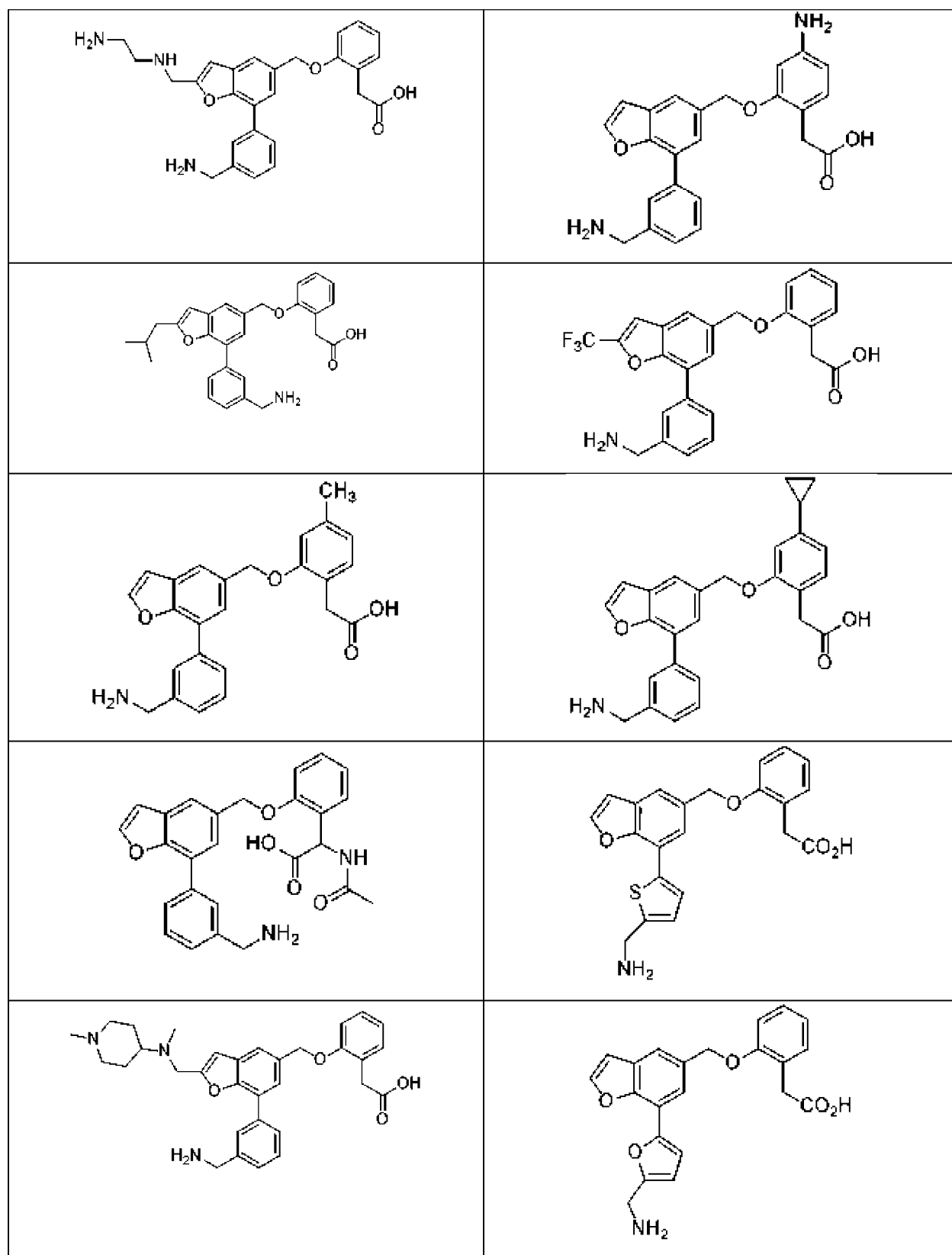


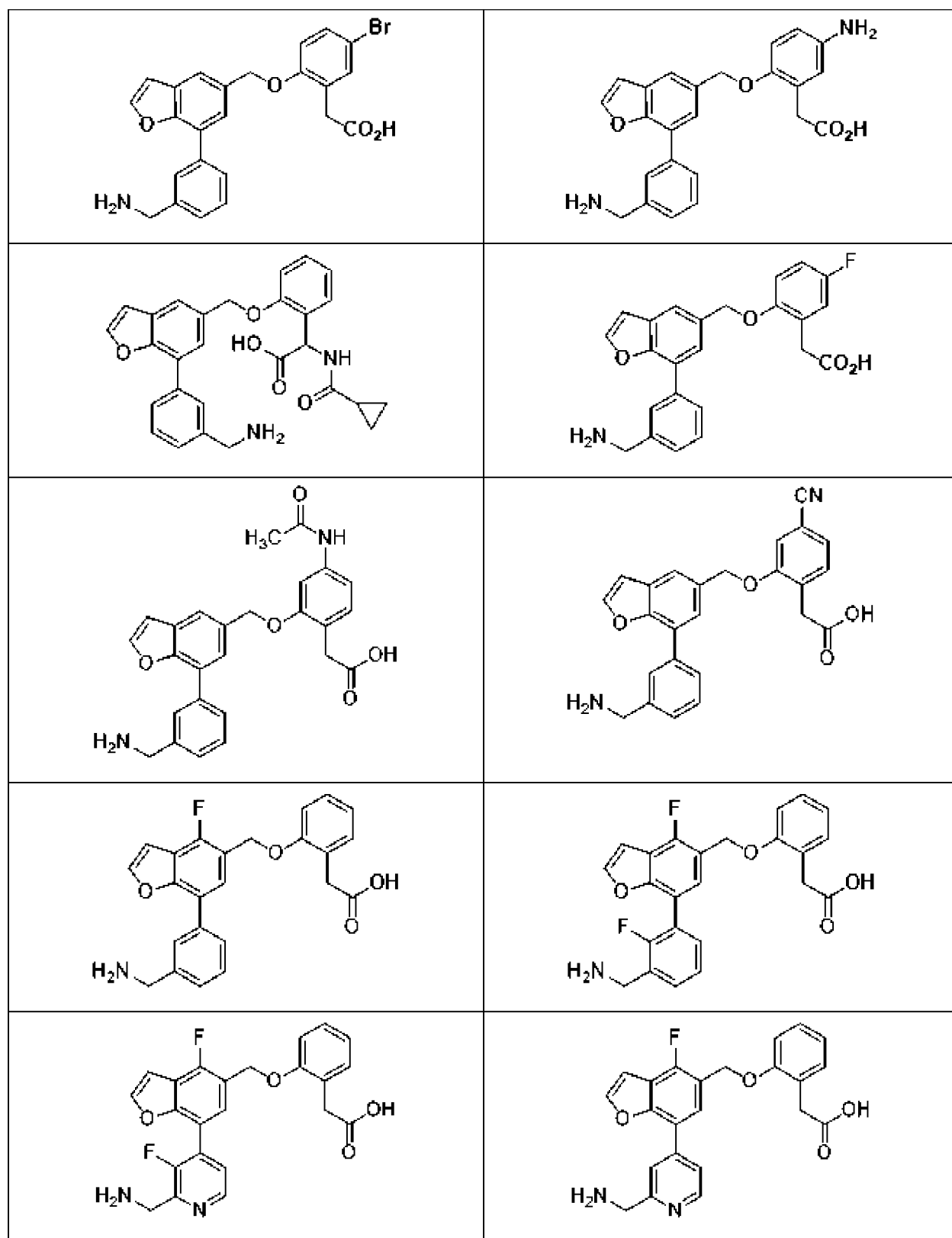


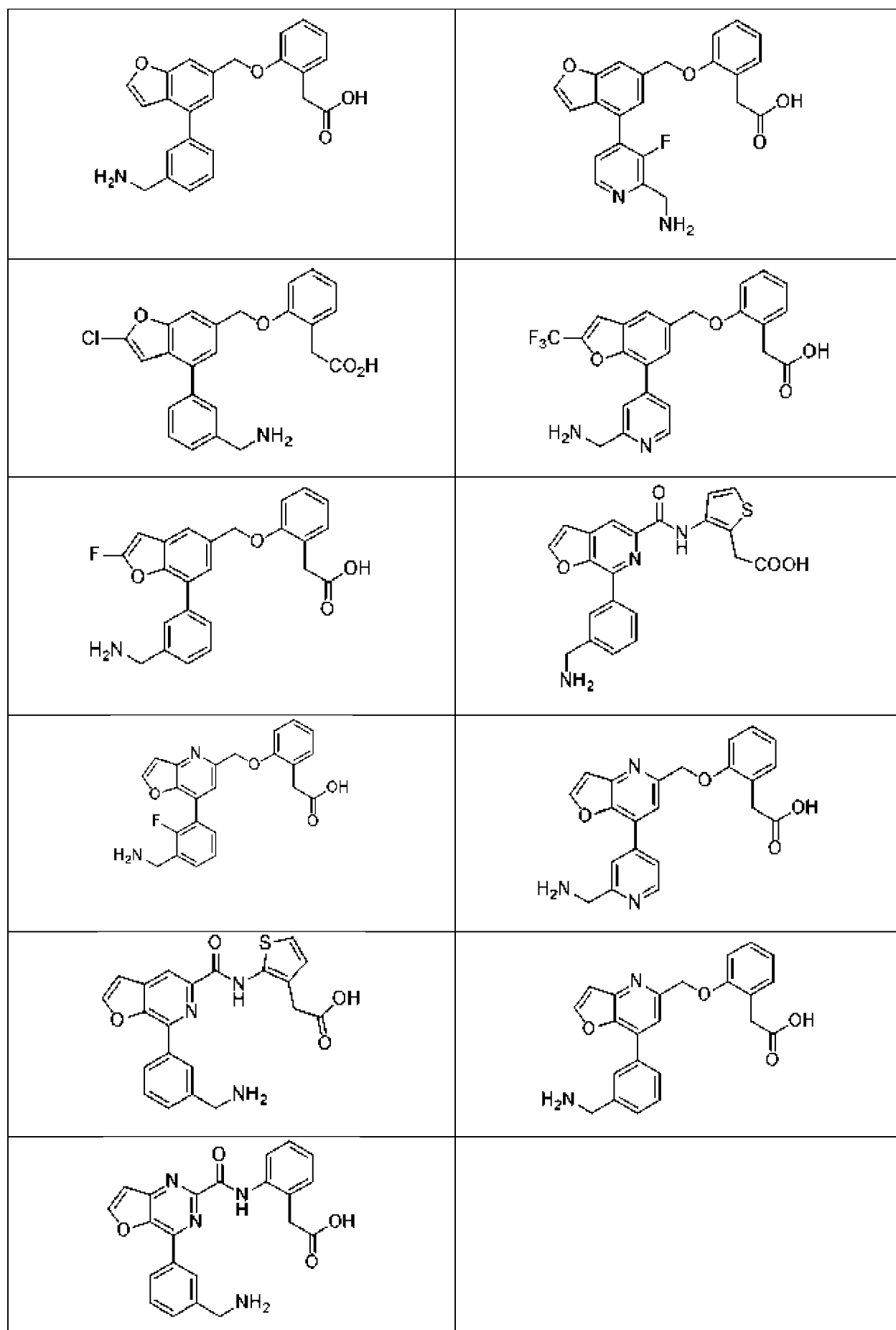


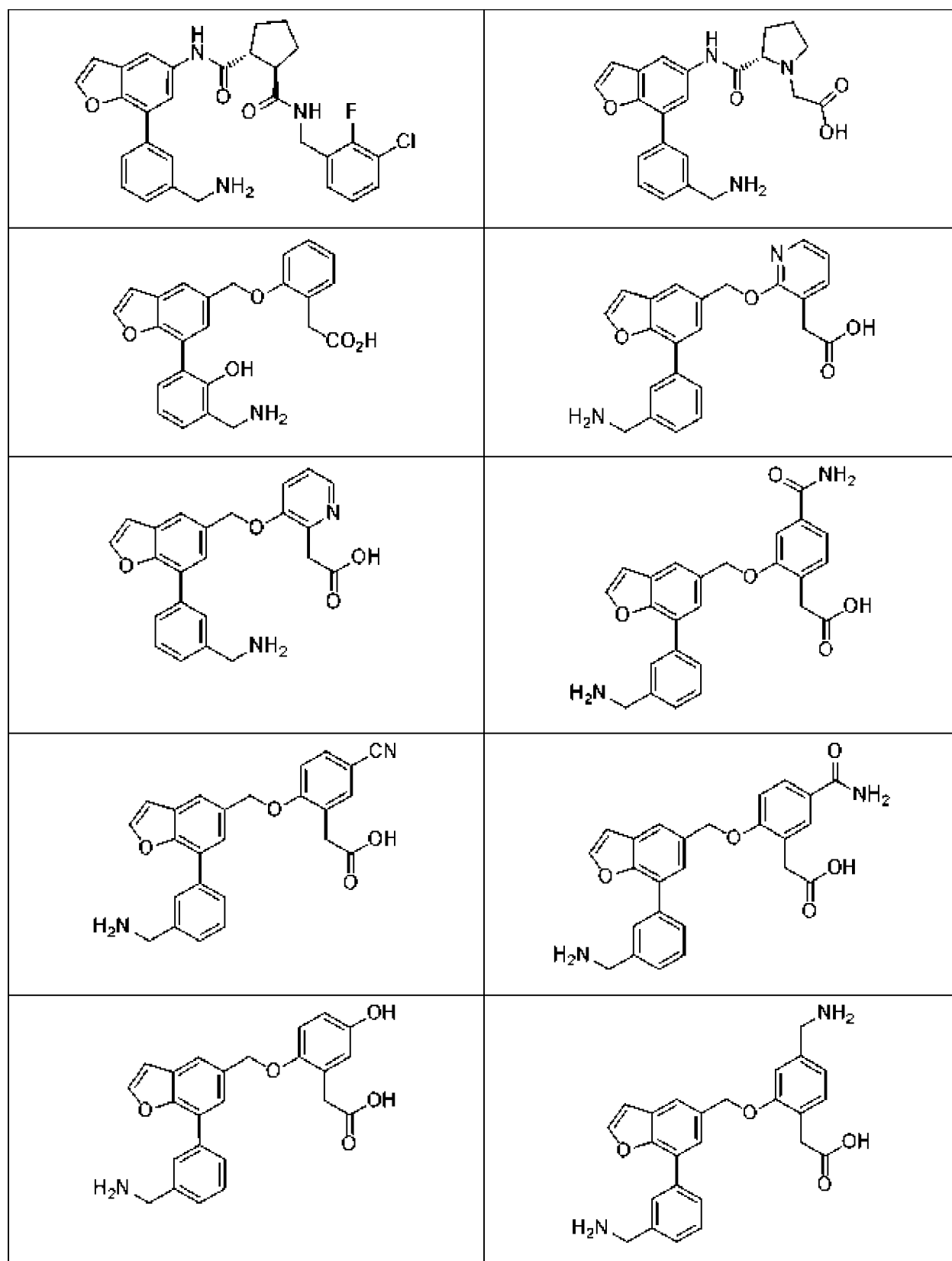


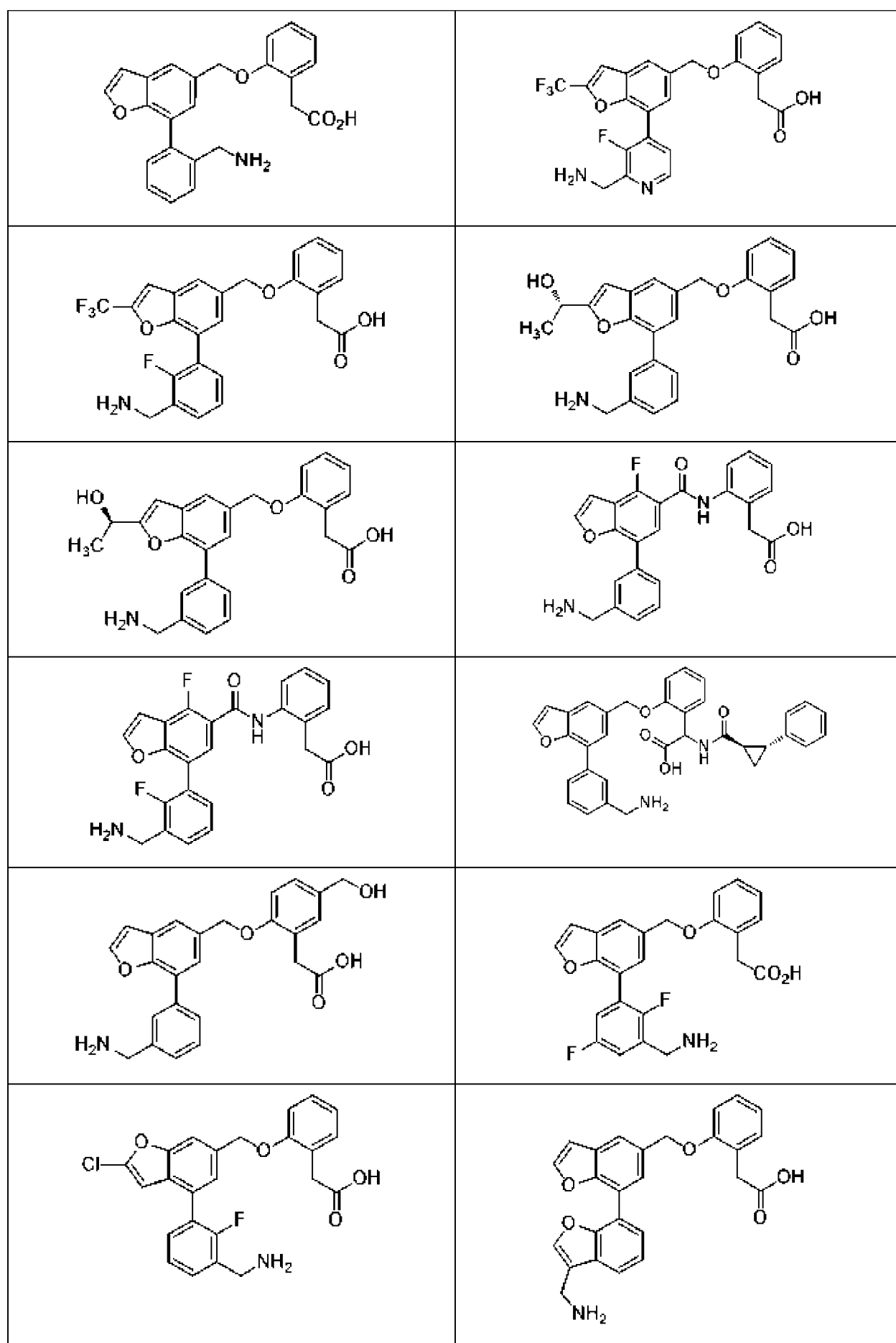


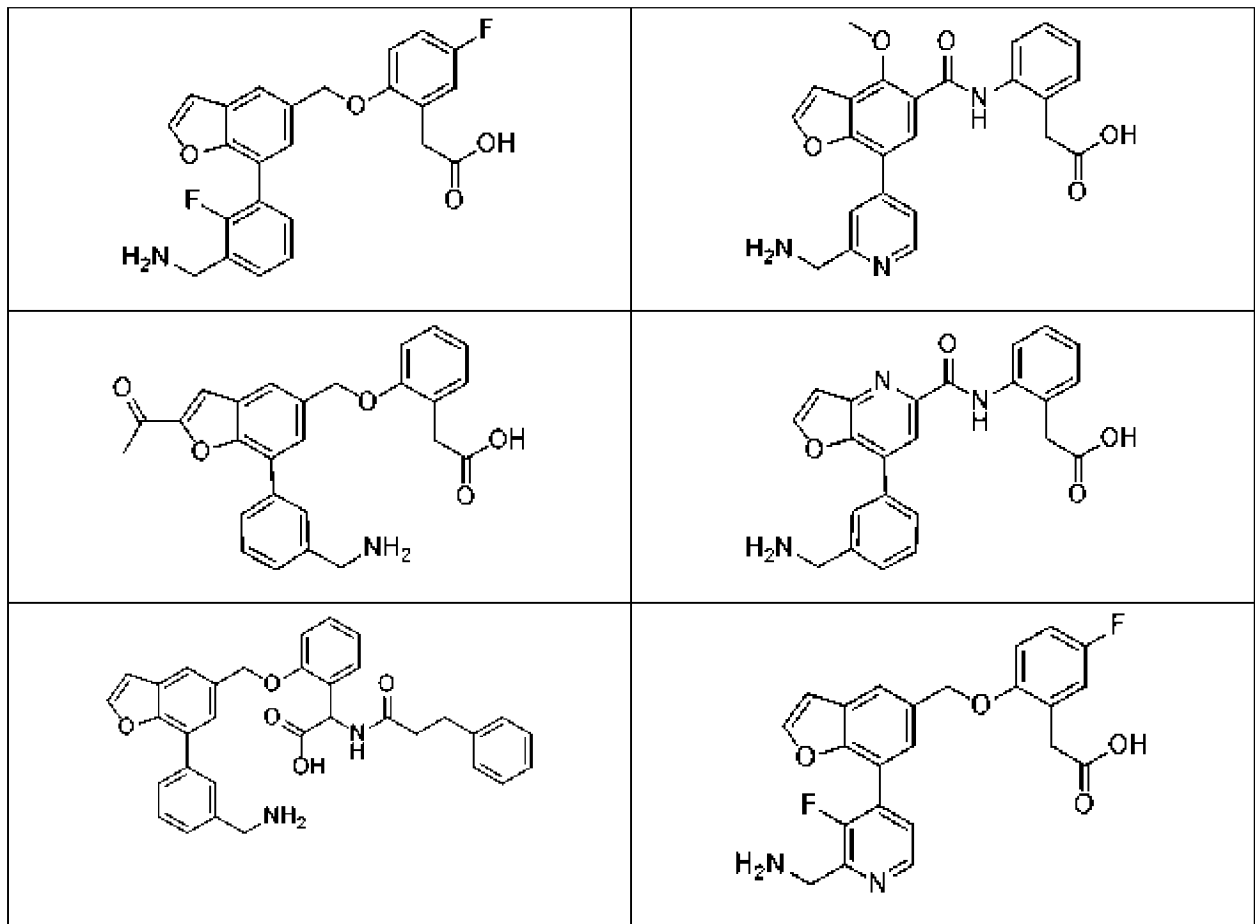












или их фармацевтически приемлемых солей или пролекарств; и фармацевтически приемлемый носитель. В определенных вариантах осуществления изобретения пероральная лекарственная форма представляет собой капсулу.

Способы синтеза, данные о характеристиках и данные анализов для соединений, перечисленных выше, раскрыты в предварительной заявке на патент США № 62/654108, поданной 6 апреля 2018 г.; международной заявке на патент № PCT/US19/26054, поданной 5 апреля 2019 г.; и заявке на патент США № 16/511642, поданной 15 июля 2019 г.; каждая из которых полностью включена в данный документ посредством ссылки.

Фармацевтические композиции

В изобретении предлагаются фармацевтические композиции, каждая из которых содержит одно или более соединений по данному изобретению или их фармацевтически приемлемые соли или пролекарства, как описано в данном документе, и фармацевтически приемлемый носитель. В определенных вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция содержит соединение по данному изобретению или его фармацевтически приемлемую соль или пролекарство, и фармацевтически приемлемый носитель. В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция содержит множество соединений по данному изобретению, которые могут включать их фармацевтически приемлемые соли и/или пролекарства, и фармацевтически приемлемый носитель.

В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция по данному изобретению дополнительно включает по меньшей мере один

дополнительный фармацевтически активный агент, отличный от соединения по данному изобретению. По меньшей мере один дополнительный фармацевтически активный агент может быть полезным при лечении заболевания или патологического состояния, характеризующегося аберрантной активностью системы комплемента.

Фармацевтические композиции по данному изобретению могут быть приготовлены путем объединения одного или более соединений по данному изобретению с фармацевтически приемлемым носителем и необязательно одним или более дополнительными фармацевтически активными агентами.

Способы применения

В настоящем изобретении предлагаются соединения и их фармацевтически приемлемые соли и пролекарства, которые полезны для лечения или предотвращения заболевания или патологического состояния, характеризующегося аберрантной активностью системы комплемента.

В некоторых аспектах в изобретении предлагается соединение по данному изобретению или его фармацевтически приемлемая соль или пролекарство, для применения в качестве лекарственного средства.

В определенных аспектах в изобретении предлагаются способы лечения или предотвращения заболевания или патологического состояния, характеризующегося аберрантной активностью системы комплемента. Способ включает этап введения нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения по данному изобретению или его фармацевтически приемлемой соли или пролекарства, тем самым излечивая или предотвращая заболевание или патологическое состояние, характеризующееся аберрантной активностью системы комплемента. За счет снижения активности системы комплемента у субъекта излечивается заболевание или патологическое состояние, характеризующееся аберрантной активностью системы комплемента. В определенных вариантах осуществления изобретения введение является пероральным.

В качестве альтернативы, в определенных аспектах, в изобретении предлагается соединение по данному изобретению или его фармацевтически приемлемая соль или пролекарство, для лечения заболевания или патологического состояния, характеризующегося аберрантной активностью системы комплемента.

В качестве альтернативы, в определенных аспектах, в изобретении предлагается применение соединения по данному изобретению или его фармацевтически приемлемой соли или пролекарства, для производства лекарственного средства для применения в лечении заболевания или патологического состояния, характеризующегося аберрантной активностью системы комплемента.

Используемая в данном документе фраза «заболевание или патологическое состояние, характеризующееся аберрантной активностью системы комплемента» относится к любому заболеванию или патологическому состоянию, при котором желательно снижать активность системы комплемента. Например, может быть

желательным снижать активность системы комплемента в условиях ненадлежащей активации или гиперактивации системы комплемента.

В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание или патологическое состояние, характеризующееся аберрантной активностью системы комплемента, представляет собой иммунологическое нарушение.

В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание или патологическое состояние, характеризующееся аберрантной активностью системы комплемента, представляет собой заболевание центральной нервной системы.

В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание или патологическое состояние, характеризующееся аберрантной активностью системы комплемента, представляет собой заболевание почек.

В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание или патологическое состояние, характеризующееся аберрантной активностью системы комплемента, представляет собой сердечно-сосудистое заболевание.

В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание или патологическое состояние, характеризующееся аберрантной активностью системы комплемента, представляет собой нейродегенеративное заболевание или неврологическое заболевание.

В определенных вариантах осуществления изобретения заболевание или патологическое состояние, характеризующееся аберрантной активностью системы комплемента, выбрано из группы, состоящей из пароксизмальной ночной гемоглобинурии (ПНГ), атипичного гемолитического уремического синдрома, отторжения трансплантата органа, тяжелой миастении, оптиконейромиелита, мембранно-пролиферативного гломерулонефрита, болезни плотного осадка, болезни холодových агглютининов и катастрофического антифосфолипидного синдрома.

В определенных вариантах осуществления изобретения заболевание или патологическое состояние представляет собой пароксизмальную ночную гемоглобинурию (ПНГ). В некоторых таких вариантах осуществления изобретения ПНГ характеризуется одним или более из гемолитической анемии, тромбоза и нарушения функции костного мозга. В определенных вариантах осуществления изобретения, в которых заболевание или патологическое состояние представляет собой ПНГ, пероральное введение подавляет гемолиз эритроцитов или блокирует отложение фрагмента C3 на эритроцитах, или и то, и другое. В некоторых таких вариантах осуществления изобретения подавление оказывается больше или равно около 50%, например около 80%, около 90% или около 95%. В некоторых таких вариантах осуществления изобретения ПНГ характеризуется одним или более из следующих симптомов: утомляемость, эректильная дисфункция, головная боль и боль в животе. В некоторых вариантах осуществления изобретения, в которых заболевание или патологическое состояние представляет собой ПНГ, пероральное введение предотвращает или уменьшает возникновение одного или более или всех таких симптомов. В некоторых таких вариантах осуществления изобретения снижение

оказывается больше или равно около 50%, например около 80%, около 90% или около 95%.

В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание или патологическое состояние представляет собой атипичный гемолитический уремический синдром.

В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание или патологическое состояние представляет собой отторжение трансплантата органа.

В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание или патологическое состояние представляет собой тяжелую миастению.

В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание или патологическое состояние представляет собой оптиконейромиелит.

В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание или патологическое состояние представляет собой мембранно-пролиферативный гломерулонефрит.

В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание или патологическое состояние представляет собой болезнь плотного осадка.

В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание или патологическое состояние представляет собой болезнь холодových агглютининов.

В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание или патологическое состояние представляет собой катастрофический антифосфолипидный синдром.

В других вариантах осуществления изобретения заболевание или патологическое состояние, характеризующееся аберрантной активностью системы комплемента, представляет собой синдром дистресса дыхательных путей взрослого человека, инфаркт миокарда, воспаление легких, гиперактивное отторжение (отторжение при трансплантации), сепсис, сердечно-легочное шунтирование, ожоги, астму, респираторный дистресс-синдром, синдром множественной дисфункции органов, синдром Гийена-Барре, геморрагический шок, пароксизмальную ночную гемоглобинурию, гломерулонефрит, системную красную волчанку, ревматоидный артрит, бесплодие, болезнь Альцгеймера, отторжение органа (трансплантация), тяжелую миастению, рассеянный склероз, нарушения накопления тромбоцитов или гемодиализ.

В других вариантах осуществления изобретения заболевание или патологическое состояние, характеризующееся аберрантной активностью системы комплемента, выбрано из группы, состоящей из ассоциированного с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (ANCA) васкулита (AAV), тепловой аутоиммунной гемолитической анемии, IgA нефропатии, C3 гломерулонефрита и очагового сегментарного гломерулосклероза.

В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание или патологическое состояние, характеризующееся аберрантной активностью системы комплемента, представляет собой гематологическое нарушение.

В других вариантах осуществления изобретения заболевание или патологическое

состояние, характеризующееся aberrантной активностью системы комплемента, представляет собой окулярное нарушение или глазное нарушение.

В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание или патологическое состояние, характеризующееся aberrантной активностью системы комплемента, представляет собой макулярную дегенерацию, возрастную макулярную дегенерацию (AMD), макулярный отек, диабетический макулярный отек, хориоидальную неоваскуляризацию (CNV), увеит, увеит Бехчета, пролиферативную диабетическую ретинопатию, непролиферативную диабетическую ретинопатию, глаукому, гипертоническую ретинопатию, болезнь неоваскуляризации роговицы, послетрансплантационное отторжение роговицы, болезнь роговичной дистрофии, аутоиммунную болезнь сухого глаза, синдром Стивенса-Джонсона, синдром Шегрена, вызванную загрязнением окружающей среды болезнь сухого глаза, эндотелиальную дистрофию Фукса, окклюзию вен сетчатки или послеоперационное воспаление.

В определенных вариантах осуществления изобретения терапевтически эффективное количество составляет от около 1 мг до около 6000 мг соединения или его фармацевтически приемлемой соли или пролекарства, например от около 1 мг до около 3000 мг, например от около 1 мг до около 1500 мг, например от около 1 мг до около 1200 мг, от около 1 мг до около 1000 мг, от около 1 мг до около 800 мг, от около 1 мг до около 600 мг, от около 1 мг до около 400 мг, от около 1 мг до около 300 мг, от около 1 мг от около 200 мг, от около 1 мг до около 100 мг, около 10 мг, около 30 мг, около 100 мг, около 200 мг, около 300 мг, около 400 мг, около 600 мг, около 800 мг, около 1000 мг или около 1200 мг соединения или его фармацевтически приемлемой соли. В определенных вариантах осуществления изобретения терапевтически эффективное количество вводят за сутки.

В определенных вариантах осуществления изобретения соединение или его фармацевтически приемлемую соль или пролекарство вводят один раз в сутки. В других вариантах осуществления изобретения соединение или его фармацевтически приемлемую соль или пролекарство вводят два раза в сутки. В еще других вариантах осуществления изобретения соединение или его фармацевтически приемлемую соль или пролекарство вводят три раза в сутки.

Составы, пути введения и дозирование

Соединения по данному изобретению и их фармацевтически приемлемые соли или пролекарства, описанные в данном документе, могут составлять в виде фармацевтических композиций и вводить хозяину-млекопитающему, например пациенту-человеку, в различных формах, адаптированных к выбранному способу введения, например перорально или парентерально, внутривенным, внутривнутрибрюшинным, внутримышечным, местным или подкожным путями. Данным изобретением подразумеваются также дополнительные пути введения. В определенных вариантах осуществления изобретения данные соединения вводят перорально.

Таким образом, данные соединения могут систематически вводить, например

перорально, в комбинации с фармацевтически приемлемой несущей средой, такой как инертный разбавитель или усваиваемый съедобный носитель. Они могут быть заключены в желатиновые капсулы с твердой или мягкой оболочкой, могут быть спрессованы в таблетки или могут быть включены непосредственно с пищей, входящей в рацион пациента. Для перорального терапевтического введения активное соединение можно комбинировать с одним или более эксципиентами и применять в форме проглатываемых таблеток, буккальных таблеток, пастилок, капсул, эликсиров, суспензий, сиропов, плиток и тому подобного. Такие композиции и препараты должны содержать не менее 0,1% активного соединения. Процентное содержание композиций и препаратов может, конечно, варьировать и может, для удобства, составлять от 2% до около 60% массы данной единичной лекарственной формы. Количество активного соединения в таких терапевтически полезных композициях таково, что будет получен эффективный уровень дозировки.

Таблетки, пастилки, пилюли, капсулы и тому подобное также могут содержать следующее разбавители и носители: связующие, такие как трагакантовая камедь, аравийская камедь, кукурузный крахмал или желатин; эксципиенты, такие как фосфат дикальция; разрыхляющий агент, такой как кукурузный крахмал, картофельный крахмал, альгиновая кислота и тому подобное; смазывающее вещество, такое как стеарат магния; и может быть добавлен подслащивающий агент, такой как сахароза, фруктоза, лактоза или аспартам, или ароматизирующий агент, такой как перечная мята, винтергреновое масло или вишневым ароматизатор. Когда единичная лекарственная форма представляет собой капсулу, она может содержать, помимо веществ вышеуказанного типа, жидкий носитель, такой как растительное масло или полиэтиленгликоль. Разнообразные другие материалы могут присутствовать в виде покрытий или могут иным образом модифицировать физическую форму твердой единичной лекарственной формы. Например, таблетки, пилюли или капсулы могут быть покрыты желатином, воском, шеллаком или сахаром и тому подобным. Сироп или эликсир может содержать активное соединение, сахарозу или фруктозу в качестве подслащивающего агента, метил- и пропилпарабены в качестве консервантов, краситель и ароматизатор, такой как вишневым или апельсиновым ароматизатор. Конечно, любой материал, используемый при приготовлении любой единичной лекарственной формы, должен быть фармацевтически приемлемым и по существу нетоксичным в используемых количествах. Кроме того, активное соединение может быть включено в препараты и устройства с замедленным высвобождением.

Активное соединение также можно вводить внутривенно или внутривентально путем инфузии или инъекции. Растворы активного соединения или его солей могут готовить в воде или физиологически приемлемом водном растворе, необязательно смешанным с нетоксичным поверхностно-активным веществом. Дисперсии также могут быть приготовлены в глицерине, жидких полиэтиленгликолях, триацетине и их смесях, и в маслах. В обычных условиях хранения и использования эти препараты содержат консервант, предотвращающий рост микроорганизмов.

Фармацевтические лекарственные формы, подходящие для инъекций или инфузий, могут включать в себя стерильные водные растворы или дисперсии, или стерильные порошки, содержащие активный ингредиент, которые приспособлены для экстемпорального приготовления стерильных инъекционных или инфузионных растворов или дисперсий, необязательно инкапсулированных в липосомы. Во всех случаях конечная лекарственная форма должна быть стерильной, жидкой и стабильной в условиях производства и хранения. Жидкий носитель или несущая среда могут быть растворителем или жидкой дисперсионной средой, включающей, например, воду, этанол, полиол (например, глицерин, пропиленгликоль, жидкие полиэтиленгликоли и тому подобное), растительные масла, нетоксичные глицероловые сложные эфиры и их подходящие смеси. Подходящую текучесть можно поддерживать, например, путем образования липосом, путем поддержания требуемого размера частиц в случае дисперсий или с использованием поверхностно-активных веществ. Предотвращение действия микроорганизмов можно достигать с помощью различных антибактериальных и противогрибковых агентов, например парабенов, хлорбутанола, фенола, сорбиновой кислоты, тимеросала и тому подобного. Во многих случаях предпочтительно включать изотонические средства, например сахара, буферы или хлорид натрия. Длительное всасывание инъекционных композиций может достигаться путем использования в композициях агентов, замедляющих всасывание, например моностеарата алюминия и желатина.

Стерильные инъекционные растворы готовят путем включения активного соединения в необходимом количестве в подходящий растворитель с различными перечисленными выше другими ингредиентами в соответствии с требованиями и с последующей стерилизацией на фильтрах. В случае стерильных порошков для приготовления стерильных инъекционных растворов способы приготовления могут включать вакуумную сушку и методики лиофилизации, которые дают порошок активного ингредиента плюс любой дополнительный желаемый ингредиент, присутствующий в предварительно стерильно фильтрованных растворах.

Для местного нанесения настоящие соединения могут применять в чистом виде, т. е. когда они являются жидкими. Однако, как правило, желательно наносить их на кожу в виде композиций или составов в комбинации с дерматологически приемлемым носителем, который может быть твердым или жидким.

Подходящие твердые носители включают тонкодисперсные твердые вещества, такие как тальк, глина, микрокристаллическая целлюлоза, диоксид кремния, оксид алюминия и тому подобное. Подходящие жидкие носители включают воду, спирты или гликоли или смеси вода-спирт/гликоль, в которых настоящие соединения могут быть растворены или диспергированы в эффективных концентрациях, необязательно с помощью нетоксичных поверхностно-активных веществ. Адьюванты, такие как ароматизаторы и дополнительные антимикробные агенты, могут быть добавлены для оптимизации свойств для данного применения. Полученные жидкие композиции могут наносить с помощью впитывающих салфеток, применять для пропитки бинтов и других

повязок, или распылять на пораженный участок с использованием насосных или аэрозольных распылителей.

Загустители, такие как синтетические полимеры, жирные кислоты, соли и сложные эфиры жирных кислот, жирные спирты, модифицированные целлюлозы или модифицированные минеральные вещества, также могут использоваться с жидкими носителями для образования легко намазывающихся паст, гелей, мазей, мыл и тому подобного, для непосредственного нанесения на кожу пользователя.

Примеры полезных дерматологических композиций, которые могут быть использованы для доставки соединений по данному изобретению на кожу, известны в данной области техники; например см. Jacquet et al. (патент США № 4608392; включенный в данный документ посредством ссылки), Geria (патент США № 4992478; включенный в данный документ посредством ссылки), Smith et al. (патент США № 4559157; включенный в данный документ посредством ссылки) и Wortzman (патент США № 4820508; включенный в данный документ посредством ссылки).

Подходящие дозировки соединений по данному изобретению, по меньшей мере первоначально, могут определять путем сравнения их активности *in vitro* и активности *in vivo* на моделях на животных. Способы экстраполяции эффективных доз для мышей и других животных на человека известны в данной области техники; например, см. патент США № 4938949 (включенный в данный документ посредством ссылки).

Количество необходимого для применения при лечении соединения или его фармацевтически приемлемой соли или пролекарства, будет зависеть не только от конкретного соединения, соли или пролекарства, но также и от пути введения, характера подлежащего лечению заболевания, возраста и состояния пациента, и, в конечном счете, будет зависеть от решения лечащего врача или клинициста.

В целом, однако, подходящая доза будет находиться в диапазоне от около 0,5 до около 100 мг/кг массы тела реципиента в сутки, например от около 3 до около 90 мг/кг массы тела в сутки, от около 6 до около 75 мг на килограмм массы тела в сутки, от около 10 до около 60 мг/кг массы тела в сутки или от около 15 до около 50 мг/кг массы тела в сутки.

Соединения по данному изобретению или их фармацевтически приемлемые соли или пролекарства могут удобным образом составлять в виде единичной лекарственной формы, например содержащей от 5 до 1000 мг, от 10 до 750 мг или от 50 до 500 мг активного ингредиента на единичную лекарственную форму. В одном варианте осуществления в изобретении предлагается композиция, содержащая соединение по данному изобретению или его фармацевтически приемлемые соли или пролекарства, составленные в такой единичной лекарственной форме.

В определенных аспектах в изобретении предлагается пероральная лекарственная форма, содержащая соединение или его фармацевтически приемлемую соль или пролекарство и фармацевтически приемлемый носитель. В определенных вариантах осуществления изобретения пероральная лекарственная форма содержит от около 1 мг до

около 1500 мг соединения или его фармацевтически приемлемой соли или пролекарства, например от около 1 мг до около 1200 мг, от около 1 мг до около 1000 мг, от около 1 мг до около 800 мг, от около 1 мг до около 600 мг, от около 1 мг до около 400 мг, от около 1 мг до около 300 мг, от около 1 мг от около 200 мг, от около 1 мг до около 100 мг, около 10 мг, около 30 мг, около 100 мг, около 200 мг, около 300 мг, около 400 мг, около 600 мг, около 800 мг, около 1000 мг или около 1200 мг соединения или его фармацевтически приемлемой соли, или пролекарства.

В определенных вариантах осуществления изобретения пероральная лекарственная форма представляет собой капсулу. В других вариантах осуществления изобретения указанная пероральная лекарственная форма представляет собой таблетку. В некоторых таких вариантах осуществления изобретения таблетка представляет собой таблетку, покрытую оболочкой.

Желаемую дозу могут удобным образом вводить в единичной дозе или в виде отдельных доз, вводимых через соответствующие интервалы, например в виде двух, трех, четырех или более частей дозы в сутки. Саму часть дозы могут дополнительно разделять, например на ряд отдельных свободно разнесенных введений. В определенных вариантах осуществления изобретения желаемую дозу вводят в виде единичной дозы за сутки. В определенных вариантах осуществления изобретения желаемую дозу вводят в виде отдельных доз, таких как две части дозы в сутки или три части дозы в сутки.

Соединения по данному изобретению или их фармацевтически приемлемые соли или пролекарства можно вводить пациентам для лечения в течение любого периода времени. Подходящая продолжительность лечения может основываться на нескольких факторах, таких как заболевание или патологическое состояние, которое лечат, или другие патологические состояния, которые могут быть у пациента, и может определяться специалистами в данной области. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение по данному изобретению или его фармацевтически приемлемую соль или пролекарство можно вводить сроком до 48 недель, например 24 недели, 12 недель, 6 недель, 3 недели, 2 недели или 1 неделю. В определенных вариантах осуществления изобретения соединение по данному изобретению или его фармацевтически приемлемую соль или пролекарство можно вводить пациенту на постоянной основе.

Соединения по данному изобретению или их фармацевтически приемлемые соли или пролекарства можно вводить пациентам либо натощак, либо в сытом состоянии (например, во время или после приема пищи с высоким содержанием жиров).

Соединения по данному изобретению или их фармацевтически приемлемые соли или пролекарства могут также вводить в комбинации с другими терапевтическими агентами, например с другими агентами, которые полезны для лечения или предотвращения заболевания или патологического состояния, характеризующегося aberrантной активностью системы комплемента, или заболевания или патологического состояния, раскрытых в данном документе. В определенных вариантах осуществления изобретения соединения по данному изобретению или их фармацевтически приемлемые

соли или пролекарства могут также вводить в комбинации с одним или более другими терапевтическими агентами, которые полезны для лечения или предотвращения окулярного нарушения или глазного нарушения. В определенных вариантах осуществления изобретения дополнительный терапевтический агент представляет собой по меньшей мере один из ингибиторов фактора В, ингибиторов конвертазы С3, ингибиторов С3а, ингибиторов конвертазы С5, ингибиторов калликреина плазмы и ингибиторов ангиогенеза. В определенных вариантах осуществления изобретения дополнительный терапевтический агент представляет собой по меньшей мере один из ТТ-30, АМУ-101, АДЛ-2, АСН-4471, LNP-023, экулизумаба, равулизумаба, ALXN1210, SKY-59, АВР-959, REGN-959, RA-101495, конверсина, ALNCC5, антагониста VEGF, BCX4161, BCX7353, KDV001, KDV818, KDV824, KDV900, экаллангида, DX-2930, ланаделумаба, соединения, описанного в РСТ/US2001/032582, соединения, описанного в РСТ/US2015/019535, соединения, описанного в РСТ/US2016/054619, и соединения, описанного в РСТ/US2017/058685.

Другие системы доставки могут включать системы доставки с длительным высвобождением, отсроченным высвобождением или замедленным высвобождением, как хорошо известно в данной области техники. Повторных введений активного соединения можно избегать при помощи таких систем, увеличивая удобство для субъекта и врача. Многие типы систем доставки с контролируемым высвобождением доступны и хорошо известны обычному специалистам средней квалификации в данной области техники. Может быть желательно использовать имплантат с продолжительным замедленным высвобождением. Продолжительное высвобождение, используемое в данном документе, означает, что система доставки или имплантат сконструированы и устроены таким образом, чтобы доставлять терапевтические уровни активного ингредиента в течение по меньшей мере 30 дней и предпочтительно 60 дней.

В определенных вариантах осуществления изобретения соединение по данному изобретению составлено для внутриглазного введения, например прямой инъекции, или введения внутрь или совместно с внутриглазным медицинским устройством. В определенных вариантах осуществления изобретения соединение по данному изобретению составлено в виде офтальмологического раствора. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение по данному изобретению могут вводить посредством окулярной доставки, например локальным окулярным введением, включая местное, внутривитреальное, периокулярное, транссклеральное, ретробульбарное, окологсклеральное, супрахориоидальное или субтеноновое введение. Соединение по данному изобретению могут вводить посредством окулярной доставки или отдельно, или в комбинации с одним или более дополнительными терапевтическими агентами.

Соединения по данному изобретению могут составлять для размещения в медицинском устройстве, которое может включать любой из множества обычных трансплантатов, стентов, включая стентовые трансплантаты, катетеры, надувные баллоны, корзины или другое устройство, которое может размещаться или постоянно имплантироваться в просвет тела. В качестве конкретного примера желательно иметь

устройства и способы, которые могут доставлять соединения по данному изобретению в область тела, которая прошла подготовку инвазивной техникой.

В примере осуществления изобретения соединение по данному изобретению могут помещать внутрь медицинского устройства, такого как стент, и доставлять к месту лечения для лечения части тела.

Стенты использовали в качестве носителей для доставки терапевтических средств (т. е. лекарств). Внутрисосудистые стенты обычно постоянно имплантируют в коронарные или периферийные сосуды. Конструкции стентов включают конструкции из патента США № 4733655 (Palmaz), патента США № 4800882 (Gianturco) или патента США № 4886062 (Wiktor). К таким конструкциям относятся как металлические, так и полимерные стенты, а также саморасширяющиеся стенты и стенты с расширяющимися баллонами. Стенты также могут использоваться для доставки лекарственного средства в место контакта с сосудистой сетью, как раскрыто, например, в патенте США № 5102417 (Palmaz), патенте США № 5419760 (Narciso, Jr.), патенте США № 5429634 (Narciso, Jr.) и в международных патентных заявках № WO 91/12779 (Medtronic, Inc.) и WO 90/13332 (Cedars-Sinai Medical Center).

Термин «осажденный» означает, что соединение наносится, адсорбируется, помещается или иным образом включается в устройство известными в данной области техники способами. Например, соединение может быть погружено в полимерные материалы (матричный тип) и высвобождено из них, или окружено полимерными материалами (резервуарный тип) и высвобождено через них, материалы покрывают или охватывают медицинское устройство. В последнем примере соединение может быть заключено внутри полимерных материалов или связано с полимерными материалами с использованием одной или более методик получения таких материалов, известных в данной области техники. В других составах соединение может связываться с поверхностью медицинского устройства без необходимости нанесения покрытия, например с помощью отделяемых связей, и со временем высвобождаться, или может удаляться активными механическими или химическими процессами. В других составах соединение может находиться в постоянно иммобилизованной форме, которая предоставляет соединение в месте имплантации.

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение может включаться в состав с полимерными композициями во время формования биосовместимых покрытий для медицинских устройств, например стентов. Покрытия, полученные из этих компонентов, как правило, однородные и пригодные для покрытия ряда устройств, предназначенных для имплантации.

Полимер может быть как биологически стабильным, так и биорассасываемым в зависимости от желаемой скорости высвобождения или желаемой степени стабильности полимера, но часто для этого варианта осуществления изобретения предпочтительнее использовать биорассасывающийся полимер, поскольку в отличие от биологически стабильного полимера, он не будет присутствовать долгое время после имплантации, что

вызывает какую-либо неблагоприятную хроническую локальную реакцию. Биорассасывающиеся полимеры, которые могут использовать, включают в себя, но не ограничиваются ими, поли(L-молочную кислоту), поликапролактон, полигликолид (PGA), поли(лактид-гликолид) (PLLA/PGA), поли(гидроксibuтират), поли(гидроксibuтират-валерат), полидиоксанон, сложный полиортоэфир, полиангидрид, поли(гликолевую кислоту), поли(D-молочную кислоту), поли(L-молочную кислоту), поли(D, L-молочную кислоту), поли(D, L-лактид) (PLA), поли(L-лактид) (PLLA), поли(гликолевую кислоту-триметиленкарбонат) (PGA/PTMC), полиэтиленоксид (PEO), полидиоксанон (PDS), сложный полифосфозэфир, сложный полифосфозэфируретана, поли(аминокислоты), цианоакрилаты, поли(триметиленкарбонат), поли(иминокарбонат), сополи(эфир-сложные эфиры) (например, PEO/PLA), полиалкиленоксалаты, полифосфазены и биомолекулы, такие как фибрин, фибриноген, целлюлоза, крахмал, коллаген и гиалуроновая кислота, поли-эпсилон капролактон, полигидроксимасляная кислота, сложные полиортоэфиры, полиацетали, полидигидропираны, полицианоакрилаты, перекрестно сшитые или амфипатические блок-сополимеры гидрогелей и другие подходящие биорассасывающиеся полимеры, известные в данной области техники. Кроме того, можно использовать биологически стабильные полимеры с относительно низкой хронической реакцией тканей, такие как полиуретаны, силиконы и сложные полиэфиры, а также другие полимеры, если их можно растворять и отверждать или полимеризовать на медицинском устройстве, например полиолефины, сополимеры полиизобутилена и этилен-альфа-олефинов; акриловые полимеры и сополимеры, винилгалогенные полимеры и сополимеры, такие как поливинилхлорид; поливинилпирролидон; поливиниловые эфиры, такие как поливинилметилэфир; поливинилиденгалогениды, такие как поливинилиденфторид и поливинилиденхлорид; полиакрилонитрил, поливиниловые кетоны; поливиниловые ароматические соединения, такие как полистирол, сложные поливиниловые эфиры, такие как поливинилацетат; сополимеры виниловых мономеров друг с другом и олефины, такие как сополимеры этилен-метилметакрилата, сополимеры акрилонитрил-стирола, смолы ABS и сополимеры этилен-винилацетата; пирановый сополимер; полигидроксипропилметакриламидфенол; полигидроксиэтилспартамидфенол; полиэтиленоксид-полилизин, замещенный остатками пальмитоила; полиамиды, такие как нейлон 66 и поликапролактан; алкидные смолы, поликарбонаты; полиоксиметилены; полиимиды; сложные полиэфиры; эпоксидные смолы, полиуретаны; вискоза; триацетат вискозы; целлюлоза, ацетат целлюлозы, бутират целлюлозы; бутират ацетат целлюлозы; целлофан; нитрат целлюлозы; пропионат целлюлозы; эфиры целлюлозы и карбоксиметилцеллюлоза.

Полимеры и полупроницаемые полимерные матрицы могут быть сформованы в фигурные изделия, такие как клапаны, стенты, трубки, протезы и тому подобное.

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение по данному изобретению связано с полимерной или полупроницаемой полимерной матрицей, которую формируют в виде стента или стент-трансплантата.

Обычно полимеры наносят на поверхность имплантируемого устройства путем нанесения покрытия центрифугированием, погружения или распыления. С этой целью также могут использовать дополнительные способы, известные в данной области техники. Способы распыления включают как традиционные способы, так и методы микроосаждения с использованием дозатора струйного типа. Кроме того, полимер могут осаждать на имплантируемое устройство с использованием фотолитографии, чтобы поместить полимер только на определенные части устройства. Такое покрытие устройства обеспечивает равномерный слой вокруг устройства, что позволяет улучшить диффузию различных аналитов через покрытие устройства.

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения составляют для высвобождения из полимерного покрытия в окружающую среду, в которую помещено медицинское устройство. Предпочтительно, чтобы соединение высвобождалось контролируемым образом в течение длительного периода времени (например, месяцев) с использованием по меньшей мере одного из нескольких хорошо известных методов с применением полимерных носителей или слоев для контроля элюирования. Некоторые из этих способов описаны в патентной заявке США 2004/0243225A1, полное раскрытие которой включено в данный документ в полном объеме.

Более того, как описано, к примеру, в патенте США № 6770729, который полностью включен в данное описание, реагентами и условиями реакции полимерных композиций можно управлять так, чтобы можно было контролировать высвобождение соединения из полимерного покрытия. Например, можно модулировать коэффициент диффузии одного или более полимерных покрытий, чтобы контролировать высвобождение соединения из полимерного покрытия. В варианте на эту тему можно контролировать коэффициент диффузии одного или более полимерных покрытий, чтобы модулировать способность аналита, присутствующего в среде, в которой находится медицинское устройство (например, аналита, который облегчает разрушение или гидролиз некоторой части полимера), на получения доступа к одному или более компонентам внутри полимерной композиции (и, например, модулировать таким образом высвобождение соединения из полимерного покрытия). Еще один вариант осуществления изобретения включать в себя устройство, имеющее множество полимерных покрытий, каждое из которых имеет множество коэффициентов диффузии. В таких вариантах осуществления изобретения высвобождение соединения из полимерного покрытия может модулироваться множеством полимерных покрытий.

В еще одном варианте осуществления изобретения высвобождение соединения из полимерного покрытия контролируется модулированием одного или более свойств полимерной композиции, таких как наличие одного или более эндогенных или экзогенных соединений, или, альтернативно, pH полимерной композиции. Например, некоторые полимерные композиции могут предназначаться для высвобождения соединения в ответ на уменьшение pH полимерной композиции.

Пример

ВВЕДЕНИЕ:

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ) представляет собой редкое, опасное для жизни заболевание, характеризующееся гемолитической анемией, тромбозом и нарушением функции костного мозга. Неконтролируемая активность альтернативного пути (АП) активации комплемента приводит к внутрисосудистому гемолизу, запускаемому образованием мембраноатакующего комплекса (C5b-9) у больных с ПНГ. Ингибирование терминального компонента комплемента при внутривенном введении экулизумаба или равулизумаба уменьшает внутрисосудистый гемолиз и является стандартом лечения ПНГ. Тем не менее, до одной трети пациентов, получавших экулизумаб, по-прежнему зависят от переливаний крови в результате продолжающейся активации АП и C3-опосредованного внесосудистого гемолиза (Kelly RJ, et al. Blood 2011;117(25):6786-6792). Соединения по данному изобретению являются новыми, сильнодействующими, селективными и перорально биодоступными низкомолекулярными ингибиторами фактора D системы комплемента человека. В доклинических исследованиях *in vitro* соединения по данному изобретению подавляли АП-опосредованный гемолиз эритроцитов у пациентов с ПНГ и блокировали АП-опосредованное отложение фрагмента C3 на эритроцитах ПНГ при низких наномолярных концентрациях лекарственного средства. При пероральном приеме соединений достигается устойчивое >95% подавления АП-опосредованного гемолиза в доклинических исследованиях активности комплемента *in vivo* у обезьян. Следовательно, направленное ингибирование проксимального компонента комплемента соединениями по данному изобретению потенциально может предотвратить внутрисосудистый гемолиз и избежать внесосудистого гемолиза, связанных с опсонизацией эритроцитов ПНГ под действием C3 у пациентов с ПНГ. В настоящее время проводится первая фаза 1 исследования соединений по данному изобретению на здоровых субъектах.

СПОСОБЫ:

На фазе 1 продолжающегося рандомизированного плацебо-контролируемого исследования изучали безопасность, переносимость, фармакокинетику (ФК) и фармакодинамику (ФД) однократных (Часть 1) и многократных (Часть 2) возрастающих пероральных доз соединения, раскрытого в данном документе (Соединение) у здоровых субъектов, и многократных возрастающих пероральных доз Соединения у субъектов с ПНГ (Часть 3). Средний возраст всех субъектов в Частях 1 и 2 составил 34,3 года, и 50,9% субъектов были мужчинами. В частях 1 и 2 исследования участники и исследователи были «замаскированы» (двойное слепое); Часть 3 исследования не «замаскирована».

Части 1 и 2:

Здоровые субъекты мужского и женского пола были набраны и рандомизированы в когорты в двух частях.

Часть 1. Оценка однократной возрастающей дозы

Когорта 1, Схема А: 10 мг соединения или плацебо перорально, × 1 доза

Когорта 2, Схема В: 30 мг соединения или плацебо перорально, × 1 доза

Когорта 3, Схема С: 100 мг соединения или плацебо перорально, × 1 доза

Когорта 4, Схема D, Период 1: 300 мг соединения или плацебо перорально, × 1 доза (натощак)

Когорта 4, Схема D, Период 2: 300 мг соединения или плацебо перорально, × 1 доза (введение после еды с высоким содержанием жиров); дозирование в Период 2 было отделено от дозирования в Период 1 на 7 дней

Когорта 5, Схема E: 600 мг соединения или плацебо перорально, × 1 доза

Когорта 6, Схема F: 1200 мг соединения или плацебо, × 1 доза

Субъектов в Части 1 лечили однократной пероральной дозой исследуемого лекарственного средства (соединения или плацебо) с делением на когорты по дозам. Повышение до следующего более высокого уровня дозы в Части 1 происходило только после удовлетворительного анализа клинической безопасности и фармакокинетических данных. Субъекты в Части 1 когорты 4 первоначально получили однократную дозу натощак; после адекватного периода выведения все субъекты в Части 1 когорты 4 получили вторую дозу после приема пищи с высоким содержанием жиров. Субъекты получали одно и то же исследуемое лекарственное средство и дозу (соединение или плацебо) в оба периода дозирования.

Часть 2. Оценка многократной возрастающей дозы

Когорта 1, Схема G: 100 мг/сут. соединения или плацебо перорально, 7 дней (13 доз)

Когорта 2, Схема H: 200 мг/сут. соединения или плацебо перорально, 7 дней (13 доз)

Когорта 3, Схема I: 100 мг/сут. соединения или плацебо перорально, 14 дней (27 доз)

Когорта 4, Схема J: 400 мг/сут. соединения или плацебо перорально, 3 дня (5 доз)

Когорта 5, Схема K: 800 мг/сут. соединения или плацебо перорально, 3 дня (5 доз)

Субъектов в Части 2 лечили 3-, 7- или 14-дневным курсом исследуемого препарата (соединение или плацебо), вводимого перорально. Для всех когорт суточная доза была разделена на 2 равные дозы, вводимые с интервалом в 12 часов (т. е. два раза в сутки; P12ч). Субъекты получали последнюю утреннюю дозу исследуемого лекарственного средства (соединение или плацебо) в последний день дозирования. Повышение до следующего более высокого уровня дозы в Части 2 происходило только после удовлетворительного анализа клинической безопасности и фармакокинетических данных. Субъектам в части 2 вводили профилактический антибиотик или делали вакцинацию против *Neisseria meningitides* (Когорта 3) при введении соединения.

Безопасность и переносимость в Частях 1 и 2 оценивали посредством клинического и лабораторного мониторинга. Концентрации соединения в плазме в Частях 1 и 2 измеряли в серийных образцах после введения дозы с использованием валидированного анализа с помощью ЖХ/МС/МС. Влияние Соединения в Частях 1 и 2 на ФД оценивали с использованием нескольких анализов, таких как, но не ограничиваясь ими, ингибирование

активности АП активации комплемента в сыворотке, измеренное с помощью АП-специфического анализа Wieslab, лизис эритроцитов кролика сывороткой человека (анализ гемолиза АП) и изменение биомаркера Вb пути АП в плазме (продукт расщепления фактора В комплемента под действием ферментативного действия фактора D).

Первичными критериями оценки Частей 1 и 2 были безопасность и переносимость Соединения, основанные на результатах лабораторных исследований и обследований. Вторичные критерии оценки включали фармакокинетические параметры [такие, как, но не ограничиваясь ими, наблюдаемая максимальная (пиковая) концентрация лекарственного средства в плазме (C_{max}), медианное время достижения максимальной (пиковой) концентрации лекарственного средства в плазме после введения лекарственного средства (T_{max}), площадь под кривой зависимости концентрации в плазме от времени от 0 до 24 часов (AUC_{0-24}), AUC , экстраполированная на бесконечное время (AUC_{inf}), конечный период полувыведения ($t_{1/2}$) и пропорциональность дозы] и фармакодинамические параметры в параграфе выше.

РЕЗУЛЬТАТЫ:

Часть 1. Оценка однократной возрастающей дозы

Сорок восемь здоровых субъектов завершили дозирование в 6 когортах однократных возрастающих доз (10 мг, 30 мг, 100 мг, 300 мг, 600 мг и 1200 мг) в Части 1. Для всех когорт Части 1 было включено по 8 субъектов на когорту (6 субъектов, получавших соединение, и 2 субъекта, получавших плацебо, на когорту). Субъектам в когортах 1-3 перорально вводили соединение в виде однократной дозы, вводимой в виде одной капсулы, содержащей 10 мг, 30 мг или 100 мг соединения соответственно. Субъектам в когорте 4 перорально вводили 300 мг соединения в виде однократной дозы, вводимой в виде двух капсул по 150 мг. Субъектам в когорте 5 перорально вводили 600 мг соединения в виде однократной дозы, вводимой в виде трех капсул по 200 мг. Субъектам в когорте 6 перорально вводили 1200 мг соединения в виде однократной дозы, вводимой в виде шести капсул по 200 мг. Плацебо для каждой когорты было предоставлено в соответствующей форме.

Для когорты 4, период 1, субъекты первоначально получали первую однократную дозу исследуемого лекарственного средства (соединение или плацебо), как описано выше, в условиях голодания (натощак). Для когорты 4, период 2, после периода выведения в течение 7 дней всем субъектам давали вторую однократную дозу исследуемого лекарственного средства (соединение или плацебо), как описано выше, после еды с высоким содержанием жиров (после еды). Субъекты получали одно и то же исследуемое лекарственное средство и дозу (соединение или плацебо) как в период 1, так и в период 2.

В таблице 1 представлены сводные данные основных фармакокинетических параметров соединения у здоровых субъектов после перорального введения возрастающих доз соединения, как описано выше для Части 1.

Таблица 1. Среднее геометрическое значение (КВ%) основных

фармакокинетических параметров соединения у здоровых субъектов после перорального введения возрастающих доз соединения в капсулах.

Схема ^a	T _{max} ^b (ч)	C _{max} (нг/мл)	AUC ₍₀₋₂₄₎ (нг*ч/мл)	AUC _(0-inf) (нг*ч/мл)	t _{1/2} ^c (ч)
Когорта 1 (10 мг соединения)	1 (0,5-2)	79,8 (42,2%)	336 (14,6%)	357 (53,7%)	6,47 (23,7%)
Когорта 2 (30 мг соединения)	2 (1-2)	232 (43,4%)	968 (41,5%)	999 (41,3%)	4,51 (10,2%)
Когорта 3 (100 мг соединения)	1 (0,5-2)	869 (42,9%)	3700 (30,4%)	3990 (29,3%)	10,5 ^d (19,4%)
Когорта 4, Период 1 (300 мг соединения, натощак)	1,5 (0,5-3)	1990 (49,7%)	9540 (31,5%)	9780 (31,2%)	4,3 (15,4%)
Когорта 4, Период 2 (300 мг соединения, после еды)	3,5 (2-5)	2360 (26,8%)	12700 (22,2%)	13000 (22,2%)	4,2 (12,8%)
Когорта 5 (600 мг соединения)	1,5 (0,5-5)	5600 (22,1%)	23400 (15,4%)	24300 (15,3%)	6,8 (24,3%)
Когорта 6 (1200 мг соединения)	2,5 (2-5)	10350 (43,9%)	50150 (35,6%)	52010 (35,3%)	5,7 (31,2%)

Все дозы вводили натощак, если не указано иное.

Медиана и диапазон.

Рассчитывали на основе образцов ФК от 0 до 24 ч.

Рассчитано на основе образцов ФК от 0 до 72 часов для большей части когорты 3 и 24 часов для отставших субъектов.

Соединение, вводимое в виде возрастающих пероральных дозах от 10 мг до 1200 мг, было безопасным и в целом хорошо переносилось всеми субъектами во всех когортах.

Прекращения исследования, серьезных нежелательных явлений и клинически значимых изменений лабораторных показателей безопасности отмечено не было. Головная боль была наиболее частым нежелательным явлением, возникшим в ходе лечения; частота возникновения головной боли не имела зависимости «доза-ответ». Все случаи головной боли были легкой степени тяжести и разрешились спонтанно.

Параметры ФК возрастающих пероральных доз соединения для всех когорт в Части 1 были хорошо охарактеризованы в течение 24-часового периода отбора образцов (Фиг. 1; таблица 1) и были приблизительно линейными и пропорциональными дозе (Фиг. 2 и 3). Средняя концентрация соединения через 12 часов после введения дозы была в пределах или выше ожидаемого порога, в 8-10 раз превышающего EC_{50} фактора D для однократных возрастающих доз ≥ 300 мг.

В Части 1 наблюдалось дозозависимое подавление функциональной активности АП активации комплемента. Обнаружено дозозависимое ингибирование активности АП Wieslab, при этом подавление активности АП Wieslab более чем на 90% сохранялось в течение 12 часов после введения дозы в когорте 3 (ингибирование $90,4\% \pm 13,8\%$) и когорте 4 (ингибирование $97,8\% \pm 4,0\%$; данные за период 1) (Фиг. 4). Приблизительно 90% подавление активности АП Wieslab сохранялось в течение более 24 часов после введения дозы в когорте 5 (ингибирование $89,7\% \pm 12,9\%$) и когорте 6 (ингибирование $98,5\% \pm 2,7\%$), при этом почти полное подавление наблюдалось в течение 24 часов после введения дозы в когорте 6 (Фиг. 4). Также было выявлено дозозависимое ингибирование гемолиза АП с более чем 90% подавлением гемолиза АП в течение 12 часов после введения дозы в когорте 3 (ингибирование $95,0\% \pm 3,2\%$) и когорте 4 (ингибирование $97,3\% \pm 2,5\%$; данные за период 1) (Фиг. 5). Приблизительно 95% подавление гемолиза АП сохранялось в течение более 24 часов после введения дозы в когорте 5 (ингибирование $94,5\% \pm 4,2\%$) и когорте 6 (ингибирование $95,2\% \pm 5,3\%$) (Фиг. 5). На Фиг. 4 и 5 показано $\geq 95\%$ подавление активности АП, наблюдаемое при однократных возрастающих дозах ≥ 300 мг в течение 12 часов после введения, при этом продолжительность подавления увеличивается с увеличением дозы. Пероральное введение соединения подавляло образование фактора Вb более чем на 50% во всех когортах (данные не показаны). Показанные выше значения ингибирования сравнивали со значениями до введения доз и они представляют собой средние значения (\pm СО среднего), полученные для всех субъектов в каждой когорте.

При сравнении введения соединения, вводимого после еды, с введением натощак, медиана T_{max} была немного замедлена, а C_{max} и АUC были немного выше, что приводило к умеренному увеличению воздействия после введения с пищей с высоким содержанием жиров (таблица 1). В свете минимального воздействия, наблюдаемого на ФК при сравнении данных натощак и после еды, дозирование для пятой и шестой когорт в Части 1 было продолжено в состоянии натощак, а в Частях 2 и 3 - продолжалось в состоянии натощак.

Таким образом, для Части 1 соединение, вводимое в виде однократной

пероральной дозы от 10 мг до 1200 мг, было безопасным и в целом хорошо переносилось всеми субъектами без каких-либо проблем по безопасности, связанных с соединением. Кроме того, соединение, вводимое в виде однократной пероральной дозы от 100 мг до 1200 мг, продемонстрировало дозозависимое подавление функциональной активности АП.

Часть 2. Оценка многократной возрастающей дозы

В настоящее время продолжается исследование 2 части. Дополнительные когорты в Части 2 могут быть включены для тестирования более высоких сверхтерапевтических доз и/или введения 1 раз в сутки (т. е. раз в сутки) здоровым субъектам. В Части 2 завершили прием доз 55 здоровых субъектов в 5 когортах с многократной возрастающей дозой (100 мг и 200 мг в сутки в течение 7 дней, 400 мг и 800 мг в сутки в течение 3 дней или 100 мг в сутки в течение 14 дней, все натошак). Для всех когорт суточная доза была разделена на 2 равные дозы, которые вводили с интервалом в 12 часов (т. е. два раза в сутки; P12ч), и соединение и плацебо вводили в виде капсул. В когорте 1 субъекты перорально принимали соединение (N=10) или соответствующее плацебо (N=2) по 50 мг два раза в сутки в течение 6 дней с конечной дозой 50 мг утром дня 7. В когорте 2 субъекты перорально принимали соединение (N=10) или соответствующее плацебо (N=2) по 100 мг два раза в сутки в течение 6 дней с конечной дозой 100 мг утром дня 7. В когорте 3 субъекты перорально принимали соединение (N=10) или соответствующее плацебо (N=2) по 50 мг два раза в сутки в течение 13 дней с конечной дозой 50 мг утром дня 14. В когорте 4 субъекты перорально принимали соединение (N=10) или соответствующее плацебо (N=2) по 200 мг два раза в сутки в течение 2 дней с конечной дозой 200 мг утром дня 3. В когорте 5 субъекты перорально принимали соединение (N=10) или соответствующее плацебо (N=2) по 400 мг два раза в сутки в течение 2 дней с конечной дозой 400 мг утром дня 3. Все субъекты завершили соответствующие схемы применения, за исключением когорты 3, в которой 7 из 12 субъектов завершили эту схему применения. Субъекты, которые досрочно прекратили участие в исследовании и были рандомизированы для получения соединения, были исключены из анализа ФК на день 14.

У всех включенных субъектов в каждой когорте образцы ФК собирали в течение как минимум 48 часов после введения дозы в день 1, а у всех включенных субъектов, завершивших свои схемы применения, образцы ФК собирали в течение по меньшей мере 24 часов после введения дозы в последний день дозирования. После введения дозы в день 1 концентрации соединения в плазме количественно определяли в течение 12 часов у всех субъектов во всех когортах, а после введения последней дозы концентрации соединения в плазме количественно измеряли в течение по меньшей мере 24 часов у всех субъектов во всех когортах. Концентрации соединения в плазме количественно определяли перед введением конечной дозы всем субъектам во всех когортах. Для данных ФК дня 1 сообщаются только данные через 12 часов, поскольку все данные после второй дозы через 12 часов отражают накопление.

В таблице 2 представлены сводные данные основных фармакокинетических

параметров соединения у здоровых субъектов после перорального введения соединения каждые 12 часов, как описано выше для Части 2.

Соединение, вводимое в виде многократных возрастающих пероральных доз в течение 3, 7 или 14 дней в Части 2, было безопасным и в целом хорошо переносилось всеми субъектами во всех когортах (за исключением когорты 3) без серьезных нежелательных явлений, клинически значимых изменений лабораторных параметров безопасности и дозозависимых сигналов по безопасности не наблюдалось. Было 5 случаев досрочного прекращения участия в исследовании (все в когорте 3). У ряда субъектов наблюдалась сыпь, которая купировалась сама по себе и разрешилась в среднем в течение 5 дней после появления. Частота возникновения кожных высыпаний не имела зависимости «доза-ответ».

Воздействие соединения для этих многократных возрастающих доз было хорошо охарактеризовано в течение периода отбора образцов (Фиг. 6; Таблица 2) и было приблизительно линейным и пропорциональным дозе (Фиг. 7А-В). Средняя концентрация соединения через 12 часов после введения дозы была в пределах или выше ожидаемого порога, в 8-10 раз превышающего EC_{50} фактора D для многократного возрастающих доз ≥ 200 мг/сут. Воздействие соединения было примерно на 50% выше в когорте 3 по сравнению с когортой 1 как в день 1, так и при достижении равновесного состояния, несмотря на то, что в каждой когорте вводилась одинаковая доза. После исследования не было выявлено систематической ошибки или ошибки процесса, а увеличение воздействия было связано с присущей фармакокинетической изменчивостью и небольшим размером выборки. Увеличение воздействия соединения было незначительным во всех когортах (см. коэффициенты накопления в день 7/день 1 в таблице 2). Основываясь на данных для этих пяти когорт, значение T_{max} , по-видимому, не зависит от многократного дозирования. Следует отметить, что коэффициент накопления в когортах 4 и 5 в значительной степени соответствовал таковым в когортах с 1 по 3, предполагая, что равновесное состояние достигается после приема 5 доз соединения каждые 12 часов (таблица 2).

Таблица 2. Кумулятивное среднее геометрическое (КВ%) основных фармакокинетических параметров соединения у здоровых субъектов после перорального введения соединения в капсулах каждые 12 часов.

	Когорта 1, 1-ая доза	Когорта 2, 1-ая доза	Когорта 3, 1-ая доза	Когорта 4, 1-ая доза	Когорта 5, 1-ая доза
Схема	50 мг два раза в сутки	100 мг два раза в сутки	50 мг два раза в сутки	200 мг два раза в сутки	400 мг два раза в сутки
T_{max}^a	2 (0,5-3)	2 (0,5-3)	1 (0,5-2)	2 (1-6)	1,5 (0,4-4)
C_{max} (нг/мл)	405 (44,9)	901 (32,1)	602 (30,7)	1243 (45,9)	3137 (41,5)

C_{12}^b (нг/мл)	39,4 (44,2)	67,8 (31,1)	49,0 (36,9)	125,8 (47,2)	223,2 (36,4)
AUC_{0-12} (нг*ч/мл)	1662 (42,3)	3154 (19,8)	2180 (30,9)	5873 (38,1)	11479 (23,6)
AUC_{0-24} (нг*ч/мл)	3141 (33,4)	6151 (18,5)	4095 (30,4)	11952 (32,8)	25193 (31,2)
	Когорта 1, День 7	Когорта 2, День 7	Когорта 3, День 14	Когорта 4, День 3	Когорта 5, День 3
Схема	50 мг два раза в сутки	100 мг два раза в сутки	50 мг два раза в сутки	200 мг два раза в сутки	400 мг два раза в сутки
T_{max}^a	1,5 (0,5-3)	2,5 (1-3)	1 (0,5-3)	2 (0,5-5)	1 (0,5-5)
C_{max} (нг/мл)	539 (52,0)	918 (41,9)	883 (19,6)	1817 (65,4)	3958 (42,0)
C_{12}^b (нг/мл)	73,2 (34,4)	136,4 (30,8)	84,3 (28,1)	222,1 (31,4)	431,1 (44,0)
$T_{1/2}^c$	6,5 (29,8)	5,8 (22,3)	5,8 (9,6)	6,2 (14,1)	6,9 (23,7)
AUC_{tau} (нг*ч/мл)	2485 (24,8)	4460 (23,9)	3818 (11,1)	8809 (39,2)	15918 (37,1)
AUC_{0-inf} (нг*ч/мл)	3449 (27,4)	5968 (29,8)	4863 (13,2)	11320 (35,9)	20394 (40,9)
Коэффициент накопления^d	1,50 (34,2)	1,41 (20,5)	1,48 (21,6)	1,50 (18,8)	1,39 (18,6)

Медиана и диапазон.

Среднее арифметическое значение и КВ.

Рассчитано для когорт 1 и 2 с использованием наиболее подходящего коэффициента наклона всех доступных временных точек ФК, а для когорт 3-5 - с использованием константы скорости элиминации, оцененной через коэффициент наклона профилей концентрации соединения от времени от 8 до 24 часов.

Рассчитано как отношение AUC_{tau} в равновесном состоянии к AUC_{0-12} в день 1.

На Фиг. 8А-Д показаны индивидуальные значения ингибирования активности АП Wieslab у субъектов для когорт 1, 2, 4 и 5, соответственно, Части 2, и демонстрируется дозозависимое подавление. Подавление активности АП Wieslab более чем на 90% сохранялось в течение 12 часов после введения последней дозы на день 7 в когорте 1 (ингибирование $93,2\% \pm 6,8\%$) и когорте 2 (ингибирование $97,9\% \pm 3,0\%$) (Фиг. 8А-В).

Подавление активности АП Wieslab более чем на 90% сохранялось в течение более 24 часов после введения последней дозы на день 3 в когорте 4 (ингибирование $95,0\% \pm 8,2\%$) и когорте 5 (ингибирование $93,3\% \pm 15,3\%$) (Фиг. 8С-D). На Фиг. 8Е показано среднее арифметическое (\pm СПС) активности АП Wieslab в виде процента от исходного уровня для всех субъектов в когортах 1, 2, 4 и 5 Части 2 в равновесном состоянии соединения. На Фиг. 9А-D показаны индивидуальные значения ингибирования гемолиза АП у субъектов для когорт 1, 2, 4 и 5, соответственно, Части 2, и отмечается дозозависимое подавление. Подавление гемолиза АП более чем на 90% сохранялось в течение 12 часов после введения последней дозы на день 7 в когорте 1 (ингибирование $93,8\% \pm 5,3\%$) и когорте 2 (ингибирование $94,1\% \pm 2,6\%$) (Фиг. 9А-В). Подавление гемолиза АП более чем на 90% сохранялось в течение более 24 часов после введения последней дозы на день 3 в когорте 4 (ингибирование $91,1\% \pm 20,5\%$) и когорте 5 (ингибирование $96,4\% \pm 3,8\%$) (Фиг. 9С-D). На Фиг. 9Е показано среднее арифметическое (\pm СПС) гемолизной активности АП в виде процента от исходного уровня для всех субъектов в когортах 1, 2, 4 и 5 Части 2 в равновесном состоянии соединения. На Фигурах 8Е и 9Е показано $\geq 90\%$ подавление активности АП, которое наблюдалось для множественных возрастающих доз в когортах 1, 2, 4 и 5 Части 2 в течение 12 часов после введения, при этом продолжительность и степень подавления увеличивались с увеличением дозы. Значения ингибирования, показанные на Фиг. 8А-D и 9А-D, сравнивают со значениями до введения дозы и представляют как средние значения (\pm СО среднего), полученные для всех субъектов в каждой когорте.

На Фиг. 10 показаны профили ФД (гемолиз АП и активность АП Wieslab) соединения в когортах 1, 2, 4 и 5 в день 1 (24 часа) и минимальные значения ФК в равновесном состоянии. Значительное ингибирование гемолиза АП и активности АП Wieslab наблюдалось в когортах 1, 2, 4 и 5, при этом когорты 1, 2, 4 и 5 демонстрировали более чем 90% ингибирование индуцированного АП гемолиза в день 1 и минимальные значения ФК в равновесном состоянии, и когорты 2, 4 и 5 демонстрируют более чем 95% ингибирование активности АП Wieslab в день 1 и минимальные значения ФК в равновесном состоянии. В когортах 4 и 5 активность АП блокируется более чем на 98% как в анализе гемолиза АП, так и в анализах АП Wieslab на протяжении всего интервала дозирования в равновесном состоянии. Важно отметить, что более высокие дозы обеспечивают более стабильные эффекты ФД, что важно при лечении ПНГ.

ФК/ФД-моделирование гемолиза АП и данные анализа АП Wieslab демонстрируют четкую зависимость «концентрация-ответ» с расчетными значениями EC_{50} между 21,7 и 40,7 нМ. Эти оценки согласуются с IC_{50} *in vitro* для ингибирования протеолитической активности против С3bВ, равной 28,1 нМ.

Таким образом, для Части 2 соединение, вводимое в виде многократных возрастающих пероральных доз от 100 до 800 мг/сут. в течение 3-14 дней, было безопасным и в целом хорошо переносилось всеми субъектами без каких-либо проблем по безопасности, связанных с соединением. Кроме того, соединение, вводимое в виде многократно возрастающих пероральных доз от 100 до 800 мг/сут. в течение 3-14 дней,

продемонстрировало клинически благоприятное и дозозависимое ингибирование активности АП.

Часть 3. Многократное возрастание пероральных доз соединения у субъектов с ПНГ

В настоящее время продолжается исследование 3 части. Субъектов с ПНГ набирали в две группы: Часть 3А, в которую входят субъекты с ПНГ, ранее не получавшие лечение ингибиторами С5 (такими как экулизумаб или равулизумаб), и Часть 3В, в которую входят субъекты с ПНГ, которые в настоящее время лечатся ингибиторами С5 (такими как экулизумаб или равулизумаб) и слабо реагируют на терапию ингибиторами С5 с добавлением соединения к существующим способам лечения ПНГ. Субъекты могут быть включены одновременно в Части 3А и 3В. Для Частей 3А и 3В может быть включено до четырех последовательных когорт, в каждой из которых будет использоваться план принудительного увеличения дозы в течение 28 дней. Четыре субъекта были включены в когорту 1 части 3А; включение субъектов в когорту 2 части 3А в настоящее время продолжается. Схемы применения в периоды 1 и 2 когорт 3 и 4 могут быть одинаковыми.



Дополнительные когорты в Частях 3А и 3В могут быть включены для тестирования более высоких уровней дозирования, введения 1 раз в сутки (т. е. раз в сутки) и/или введения однократной дозы (вводимой либо раз в сутки, либо два раза в сутки) в течение 28-дневного периода дозирования.

Субъектов в Части 3А лечили 28-дневным курсом исследуемого лекарственного средства (соединение или плацебо), вводимого перорально в дозированной форме капсул. Для когорт 1 и 2 Части 3А суточная доза была разделена на 2 равные дозы, вводимые с интервалом в 12 часов (т. е. два раза в сутки или Р12ч). После 14 дней дозирования по 50 мг два раза в сутки субъектам в Части 3А когорты 1 была повышена доза до 100 мг два раза в сутки в течение дополнительных 14 дней дозирования. Дозирование в Части 3А когорты 2 начинали после независимого анализа данных, собранных в когорте 1.

Дозирование в Части 3А когорты 2 будет таким же, как описано для когорты 1, за исключением того, что доза соединения будет увеличена до 200 мг два раза в сутки (дни 1-14) и 400 мг два раза в сутки (дни 15-28). Дозирование в Части 3В когорты 1 может быть начато с 200 мг два раза в сутки в течение 14 дней и увеличено до 400 мг два раза в сутки в течение дополнительных 14 дней дозирования; дозирование в Части 3В когорты 2 может быть дополнительно повышено. После 28 дней полного приема доз субъекты с положительным ответом на лечение могут продолжать получать лечение в общей сложности до 48 недель, в зависимости от восприимчивости к лечению. Субъекты, продолжающие получать соединение в течение 48 недель (т. е. субъекты с положительным ответом на лечение), будут отслеживаться на предмет безопасности и профилей ФД, как описано в данном документе. Продление на 48 недель включает возможность индивидуального увеличения дозы для получения неполного клинического эффекта. Безопасность и переносимость соединения оценивали, как описано для частей 1 и 2 данного документа, а концентрации в плазме и эффекты ФД соединения определяли, как описано в частях 1 и 2 данного документа.

Первичными критериями оценки для части 3 были безопасность и переносимость, основанные на результатах лабораторных исследований и обследований. Вторичные критерии оценки для части 3 включали определение терапевтически активного режима дозирования у пациентов с ПНГ, определение фармакокинетических параметров (включая, помимо прочего, C_{max} , T_{max} , $T_{1/2}$ и AUC_{tau}) и фармакодинамических профилей (включая, помимо прочего, фактор V_b плазмы, размер клона ПНГ, количество переливаний крови, активность лактатдегидрогеназы, уровни гемоглобина, уровни билирубина, абсолютное количество ретикулоцитов и уровни гаптоглобина) у пациентов с ПНГ.

Были получены первоначальные результаты от четырех субъектов в когорте 1, части 3А. Соединение, вводимое в возрастающих пероральных дозах по 50 мг два раза в сутки в течение 14 дней, а затем по 100 мг два раза в сутки в течение дополнительных 14 дней, было безопасным и, в целом, хорошо переносилось четырьмя субъектами когорты 1 в части 3А. Прекращения исследования, серьезных нежелательных явлений и клинически значимых изменений лабораторных показателей безопасности отмечено не было. Все четыре субъекта сообщили о легкой головной боли через 1-3 дня после введения соединения. Все случаи головной боли были легкой степени тяжести и разрешились спонтанно. У четырех субъектов в части 3А когорты 1 сыпи не наблюдалось.

В приведенной ниже таблице 3 показаны исходные характеристики четырех субъектов когорты 1 Части 3А. Как видно из таблицы 3, все четыре субъекта были серьезно больны ПНГ. У субъекта 1 ранее был тромбоз церебральной вены из-за ПНГ, субъекту 2 требовались многократные переливания эритроцитов (RBC) за год до скрининга, а субъекту 3 был поставлен диагноз апластическая анемия-ПНГ.

Как и в других исследованиях ПНГ, у субъектов 1-4 до лечения наблюдались различные степени гемолиза и анемии. Среди четырех участников части 3А, когорты 1,

уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ), чувствительного маркера гемолиза, колебался от 800 до 2400 МЕ/л, или был от 3,7 до 11 раз выше верхней границы нормы (ВГН). Степень анемии была тяжелой, с гемоглобином от 6,0 до 10,7 г/дл. У всех четырех субъектов было повышенное количество ретикулоцитов (от 130 до 285×10^3 клеток/мкл), отражающее активную работу костного мозга для повышения уровней гемоглобина.

Таблица 3. Исходные характеристики субъектов, включенных в когорту 1 части 3А

Характеристика до начала лечения*	Субъект 1	Субъект 2	Субъект 3	Субъект 4
Продолжительность ПНГ, годы	8	4	3	5
Апластическая анемия в анамнезе	Нет	Нет	Да	Нет
Тромбоз в анамнезе	Да	Нет	Нет	Нет
ЛДГ, МЕ/л	2205	2497	835	1719
ЛДГ X ВГН	9,8	11,0	3,7	6,9
Гемоглобин, г/дл	8,2	7,0	6,0	10,7
Ретикулоциты, 10^3 клеток/мкл	220	285	130	200
Общий билирубин, мг/дл	3,33	1,47	1,12	0,61
Размер клона эритроцитов ПНГ III типа, %	89	41	49	49
Единицы эритроцитов, перелитые за 52 недели до скрининга	0	13	0	2
Единицы эритроцитов, перелитые за 12 недель до скрининга	0	2	0	0
* Лабораторные значения ЛДГ, количества ретикулоцитов, общего билирубина и размера клона эритроцитов ПНГ III типа до введения (до лечения) представляют собой среднее значение всех доступных скрининговых и исходных результатов. Для гемоглобина значения до приема были последними доступными данными перед днем 1.				

На Фиг. 11А-11Е показаны индивидуальные профили ФД соединения у 3 субъектов в течение 28 дней введения соединения, как описано выше для когорты 1 Части 3А. Для всех четырех субъектов показано клинически значимое и дозозависимое снижение всех биомаркеров гемолиза. Снижение активности ЛДГ (4/4 субъектов), количества ретикулоцитов (3/4 субъектов) и уровня билирубина (2/2 субъектов с повышенными значениями до лечения) наблюдалось через 28 дней дозирования (Фиг. 11А-11В). Общий билирубин, еще один маркер гемолиза при ПНГ, был повышен у 2 субъектов на исходном уровне и нормализовался через 28 дней дозирования (Фиг. 11С). Предыдущие исследования ингибиторов комплемента показали, что для стабилизации уровней гемоглобина при оптимизированных дозах требуется примерно 8 недель. После 28 дней дозирования уровни гемоглобина уже повышались при самых низких дозах

соединения (3/4 субъекта) (Фиг. 11D). Размер клона эритроцитов ПНГ типа III также увеличивался или сохранялся у всех четырех субъектов после 28 дней дозирования (Фиг. 11E). Как показано в таблице 3, субъект 2 зависел от переливаний эритроцитов с уровнем гемоглобина до введения 7,0 г/дл. После переливания 2 единиц эритроцитов на день 15 субъекту 2 не переливали кровь в течение 6 недель, а уровень гемоглобина повысился с 8,9 г/дл после переливания на день 15 до 11,1 г/дл на неделе 8 (при продолжении приема соединения в дозе 100 мг два раза в сутки).

Субъект 4 продемонстрировал первоначальный ответ на лечение соединением, за которым последовало ухудшение показателей гемолиза, временно связанное с инфекцией верхних дыхательных путей (ИВДП; начало на день 13). При увеличении дозы до 100 мг два раза в сутки и разрешении ИВДП уровень ЛДГ и количество ретикулоцитов снижались, а уровни гемоглобина повышались.

Трое из четырех субъектов сообщили о симптомах, связанных с ПНГ, включая утомляемость, эректильную дисфункцию, головную боль и боль в животе, до включения в исследование. Во всех случаях симптомы исчезали к 21 дню введения соединения.

Результаты на Фиг. 11A-E показывают улучшение основных биомаркеров гемолиза при ПНГ и демонстрируют клиническую применимость соединения для лечения или профилактики ПНГ при введении, как описано выше.

Все четыре субъекта продолжили участие в продолжении исследования. У субъектов 2-4, в данное время включенных в продолжение исследования, доза соединения была увеличена до 200 мг два раза в сутки, режим дозирования, который продемонстрировал ингибирование АП на $\geq 98\%$ у здоровых субъектов со значительно меньшей межсубъектной вариабельностью, чем наблюдаемая при более низких дозах. Исходные данные этих трех субъектов показали, что после 14 дней приема 200 мг два раза в сутки значения ЛДГ были 1,47 x ВГН у субъектов 3 и 4 (4,4 x ВГН у субъекта 2), а уровни гемоглобина были на 1 мг/дл и 1,6 мг/дл выше, чем после 14 дней приема 100 мг два раза в сутки у субъектов 2 и 3 соответственно (данные недоступны для субъекта 4).

Таким образом, для когорты 1 части 3A соединение, вводимое в возрастающих пероральных дозах по 50 мг два раза в сутки в течение 14 дней, а затем по 100 мг два раза в сутки в течение дополнительных 14 дней, было безопасным и в целом хорошо переносилось всеми субъектами без каких-либо проблем по безопасности, связанных с соединением. Кроме того, соединение, вводимое в возрастающих пероральных дозах по 50 мг два раза в сутки в течение 14 дней, а затем по 100 мг два раза в сутки в течение дополнительных 14 дней, продемонстрировало клинически благоприятное воздействие на основные биомаркеры гемолиза при ПНГ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ:

Пероральное дозирование соединений по данному изобретению, мощных ингибиторов фактора D комплемента человека, было безопасным и, в целом, хорошо переносилось всеми субъектами из Частей 1-3, завершившими лечение, без каких-либо проблем безопасности, связанных с соединением. Пероральное дозирование соединений

по данному изобретению продемонстрировало линейное и пропорциональное дозе воздействие, при этом параметры ФД хорошо коррелировали с наблюдаемой ФК и показали быстрое, устойчивое и дозозависимое ингибирование активности АП комплемента в Частях 1 и 2. Пероральное дозирование соединений по данному изобретению в Части 3 показало клинически благоприятное воздействие на физиологические параметры, на которые влияет ПНГ. В данном изобретении продемонстрировано клиническую применимость соединения для лечения или предотвращения ПНГ при введении, как описано в данном документе.

Включение посредством ссылки

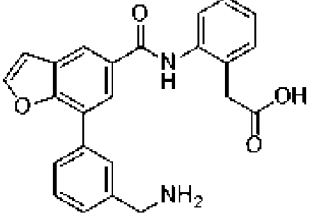
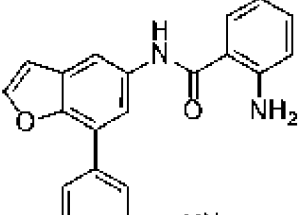
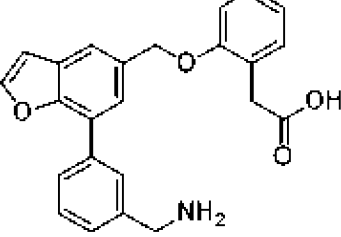
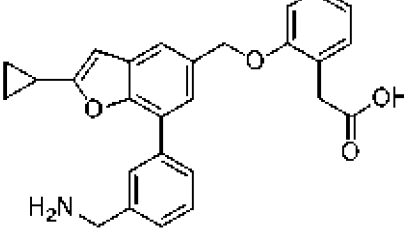
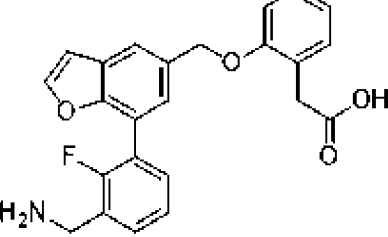
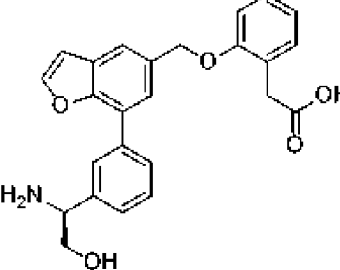
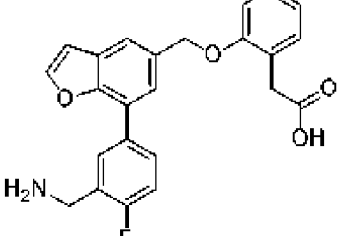
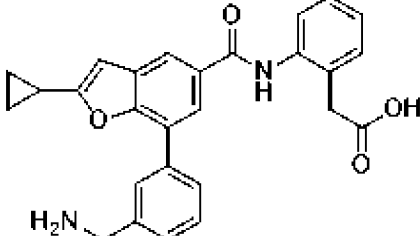
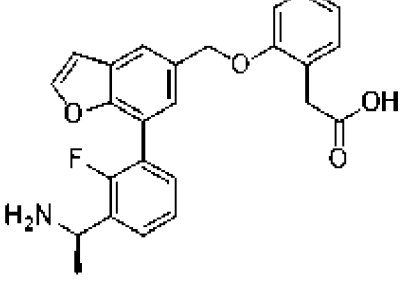
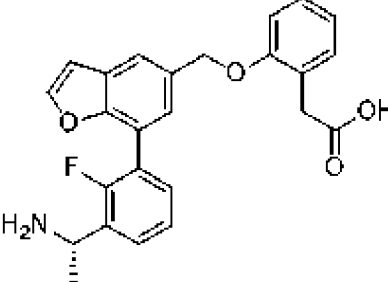
Все публикации и патенты, упомянутые в данном документе, тем самым включены в данное описание посредством ссылки во всей своей полноте, как если бы каждая отдельная публикация или патент были специально и отдельно указаны для включения посредством ссылки. В случае конфликта данная заявка, включая любые определения в данном документе, будет иметь преимущественную силу.

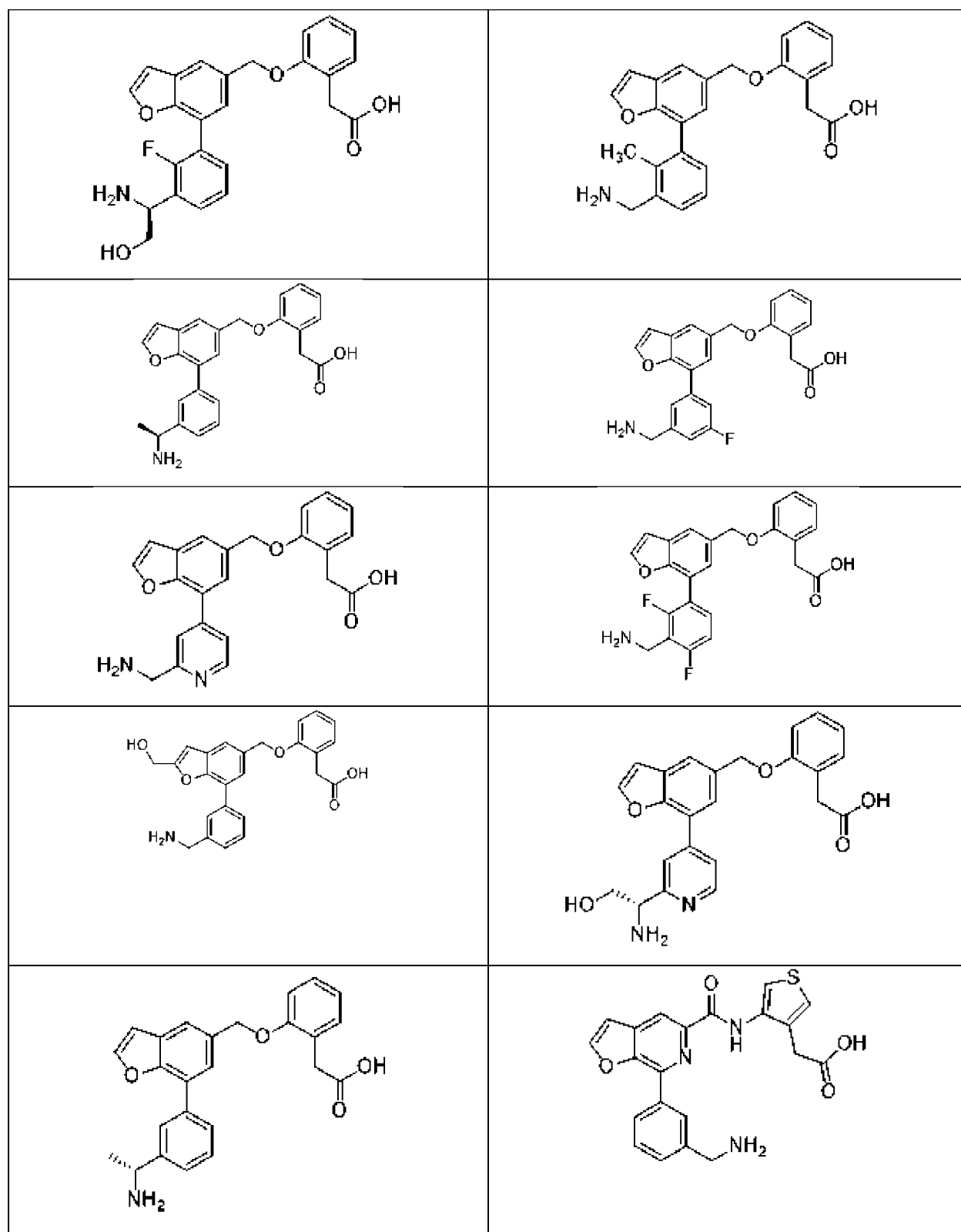
Эквиваленты

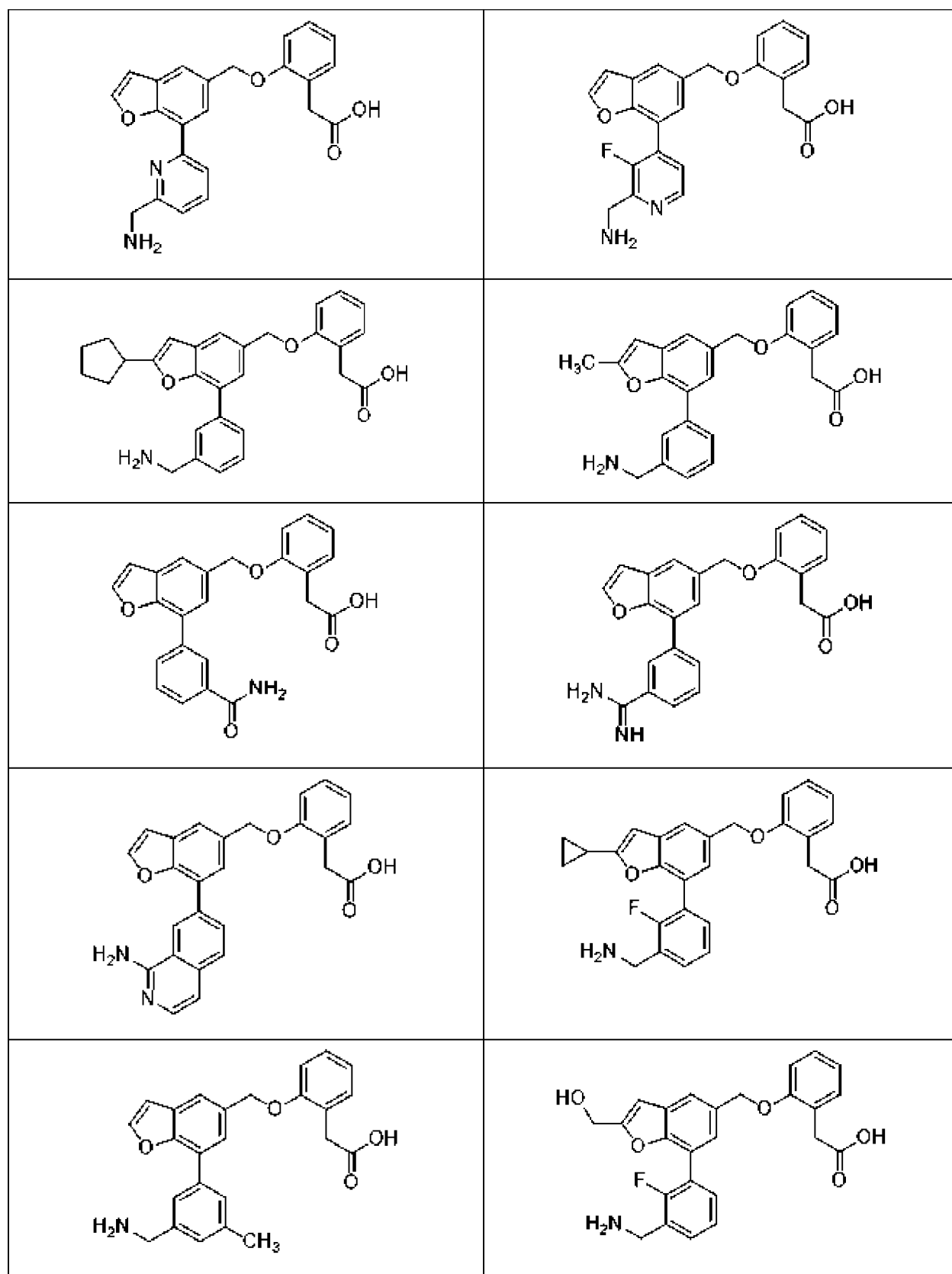
Хотя обсуждались конкретные варианты реализации данного изобретения, приведенное выше описание является иллюстративным, а не ограничивающим. Многие варианты данного изобретения станут очевидны специалистам в данной области техники после ознакомления с этим описанием и приведенной ниже формулой изобретения. Полный объем данного изобретения должен определяться ссылкой на формулу изобретения вместе с полным объемом их эквивалентов и описанием вместе с такими вариантами.

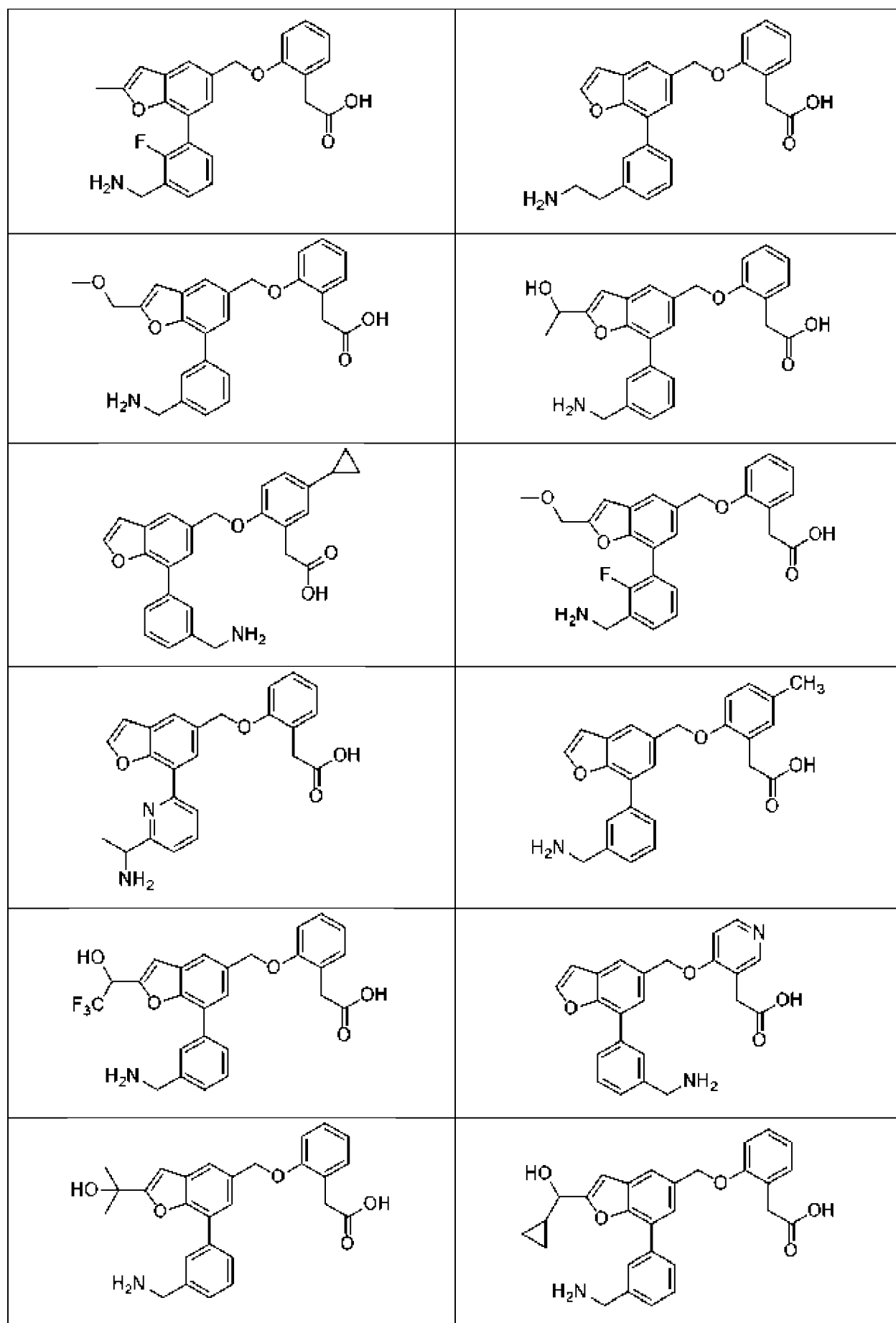
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

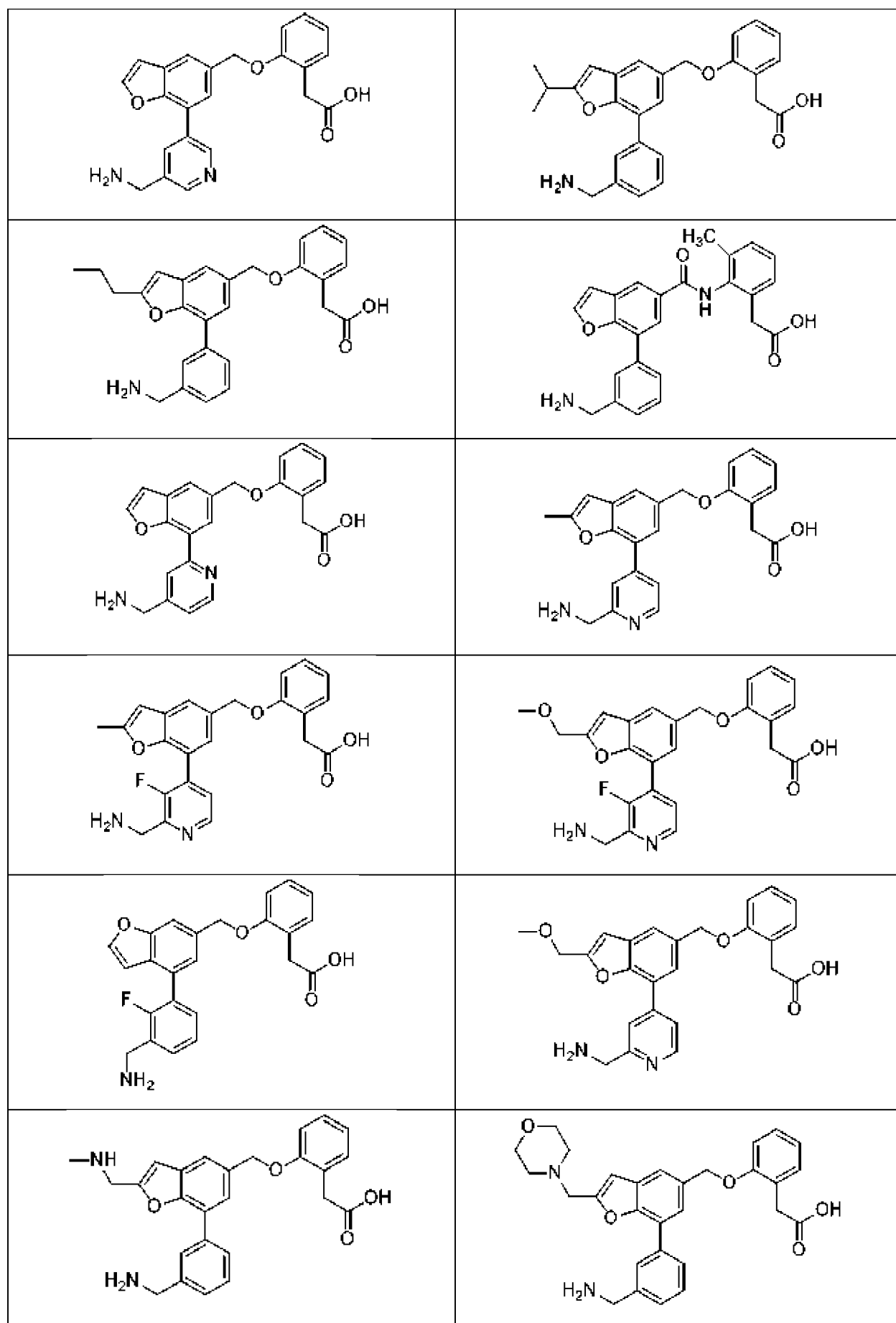
1. Пероральная лекарственная форма, содержащая соединение, выбранное из:

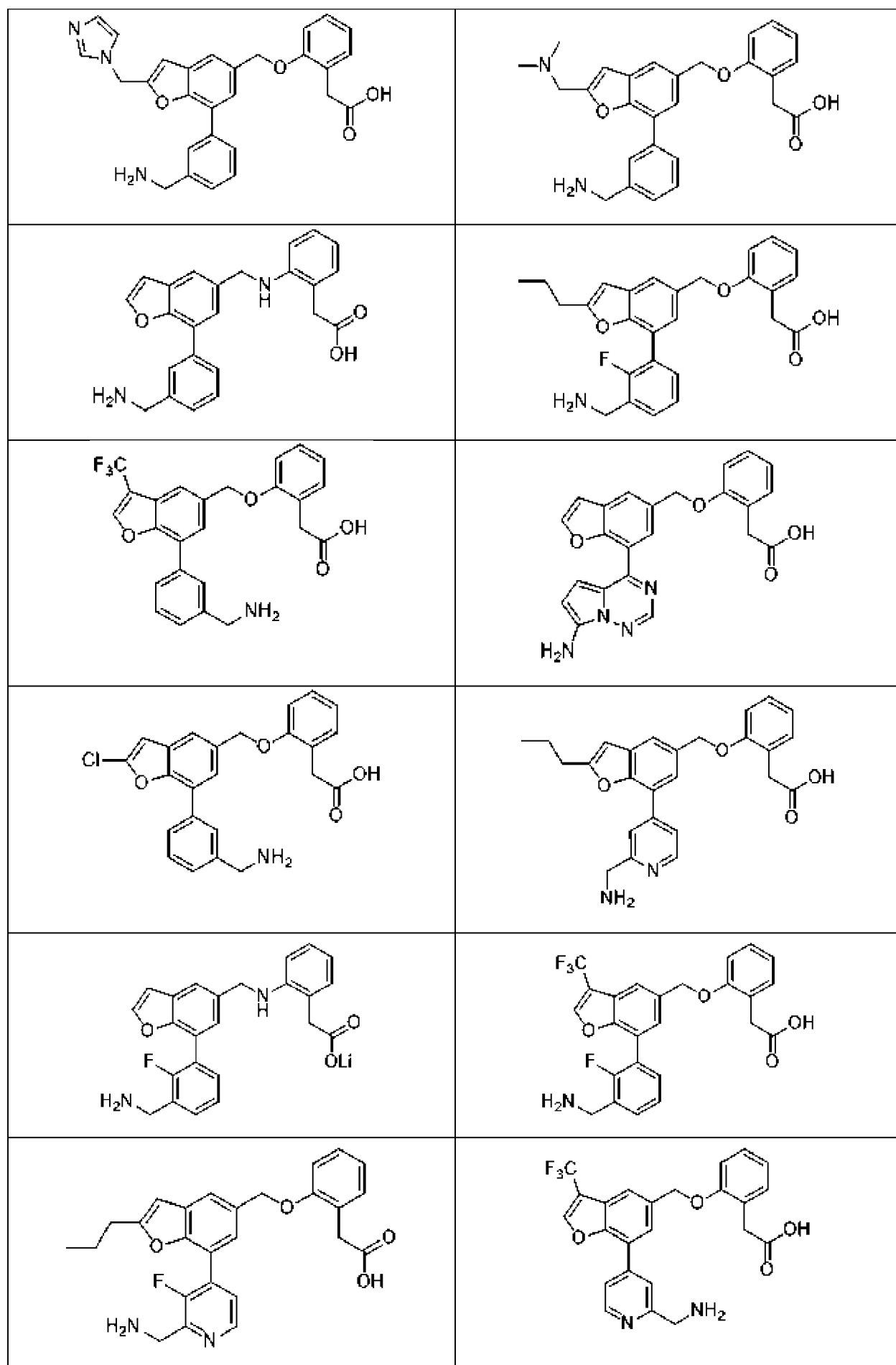
	
	
	
	
	

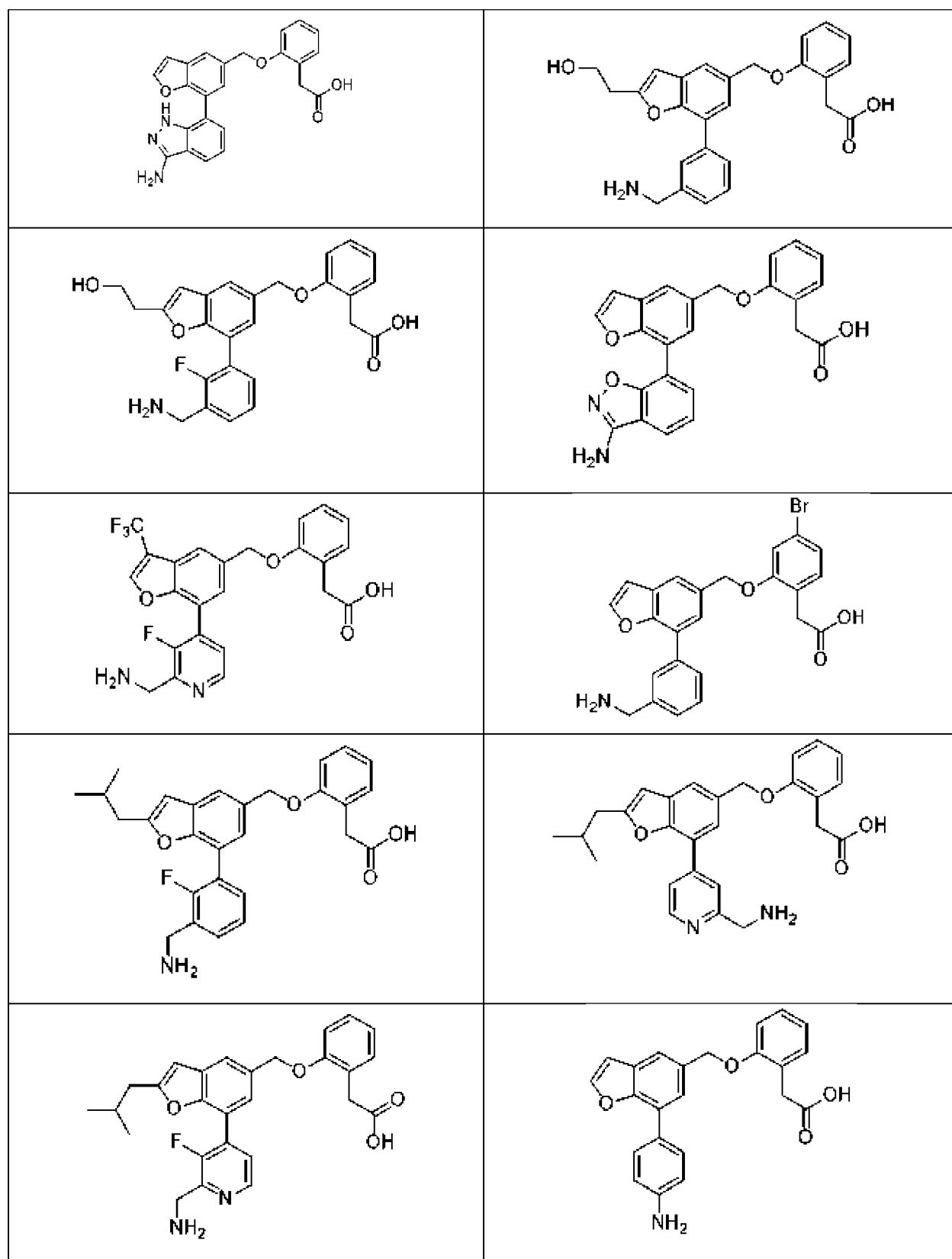


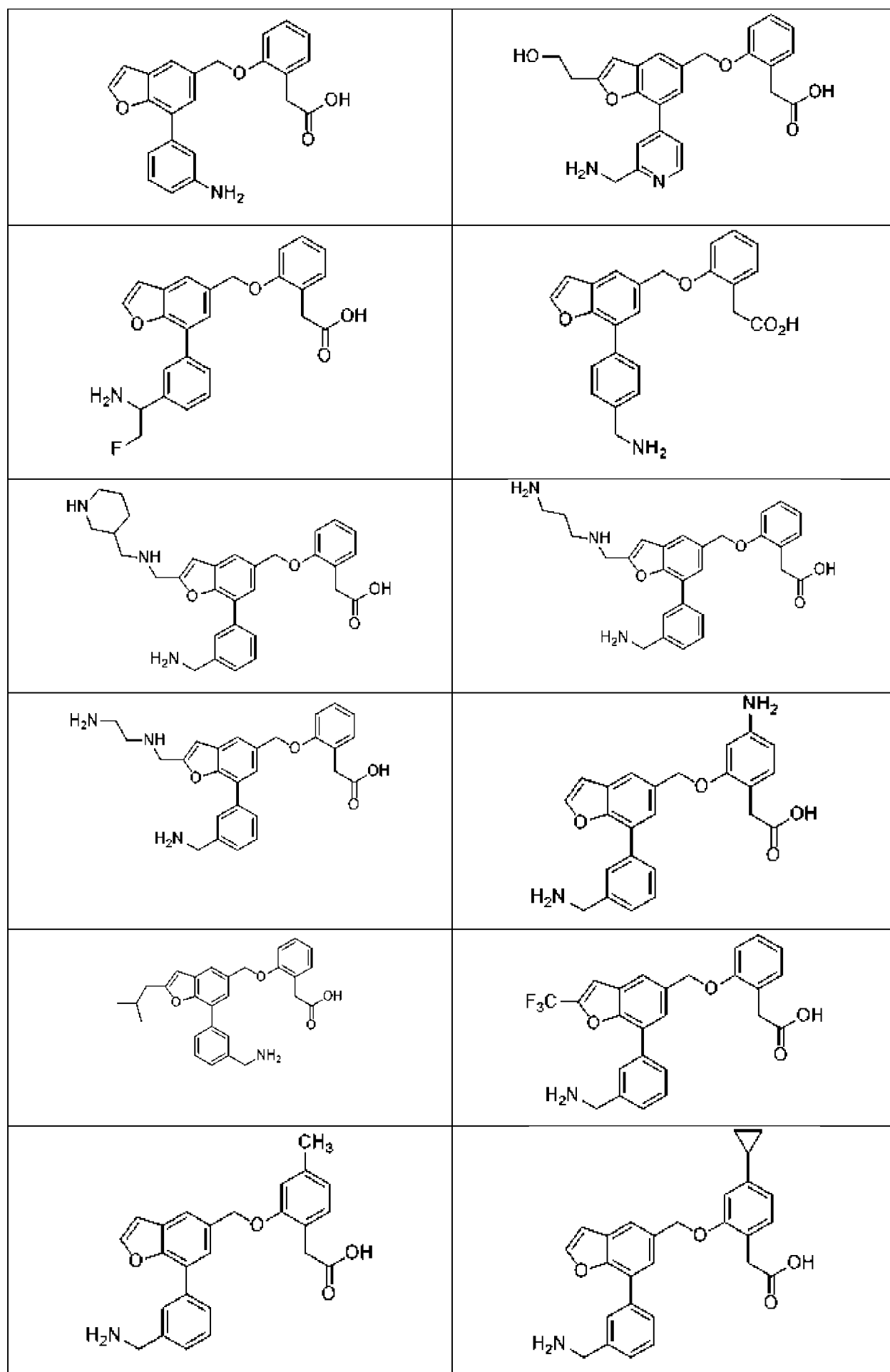


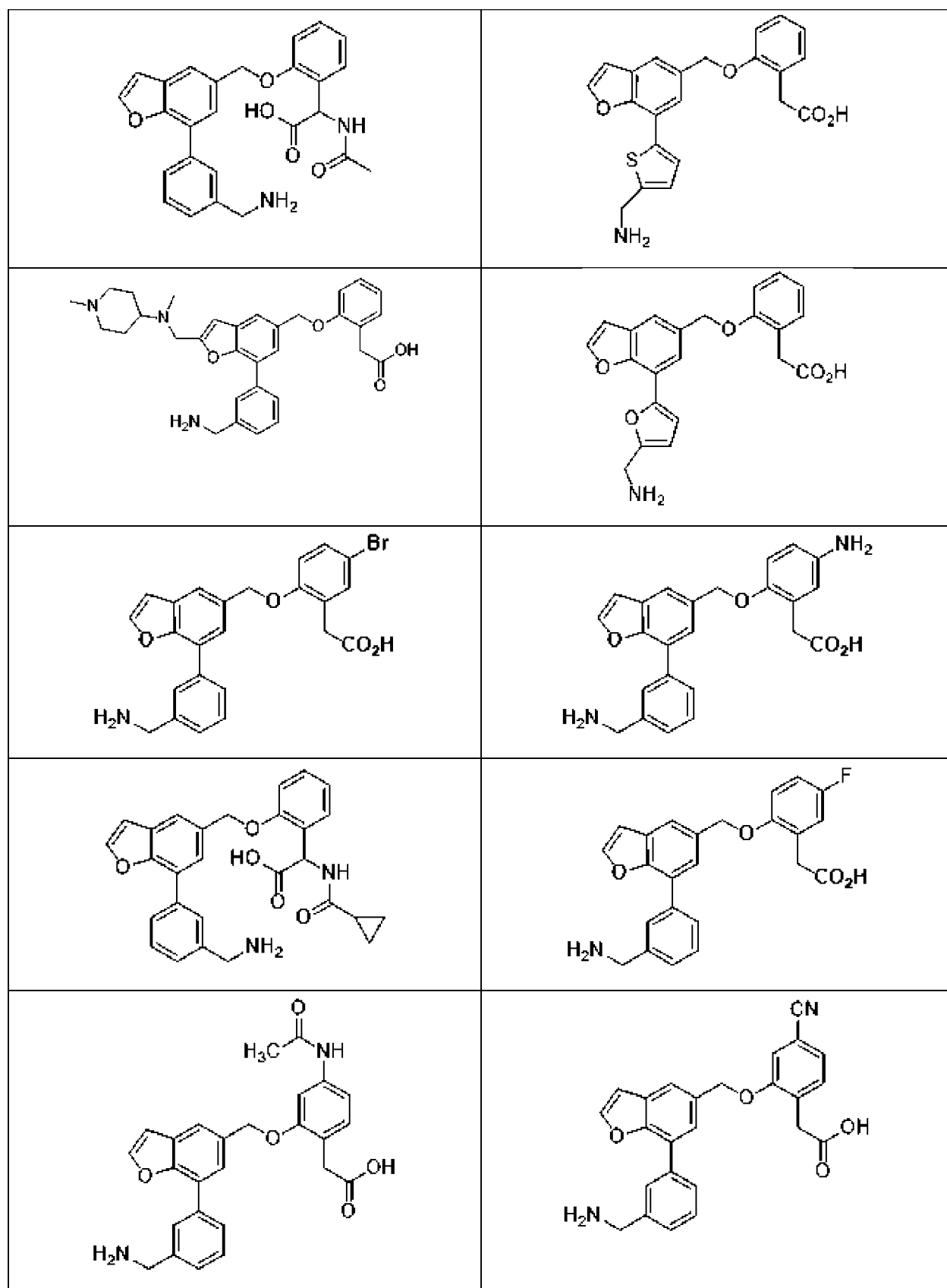


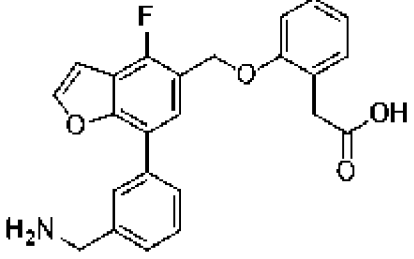
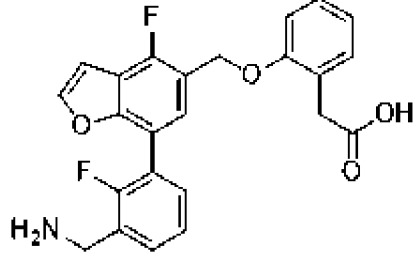
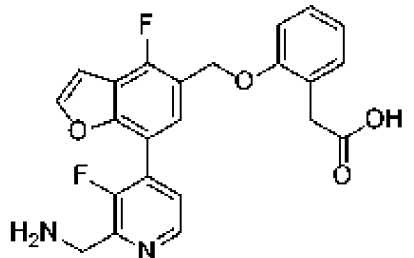
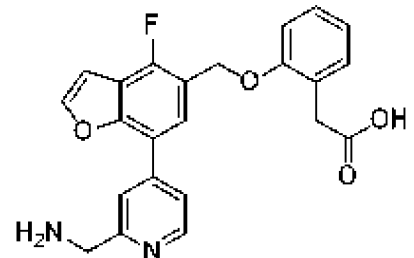
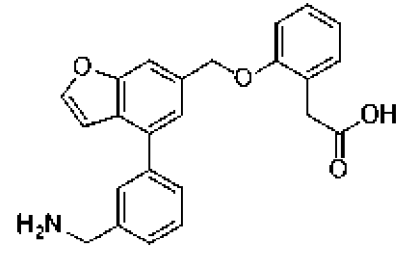
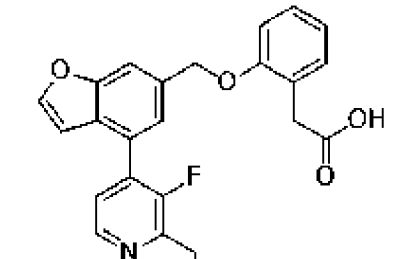
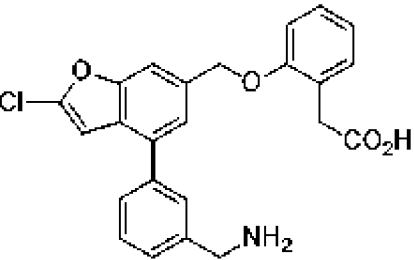
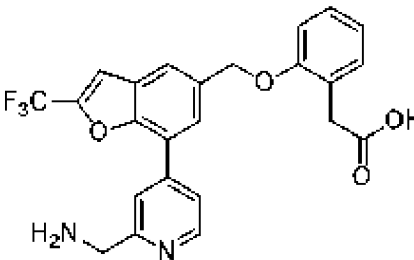
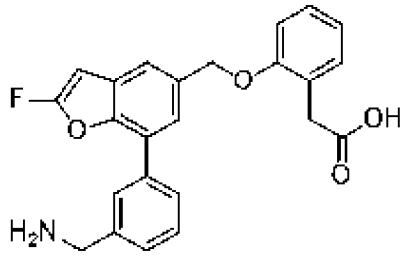
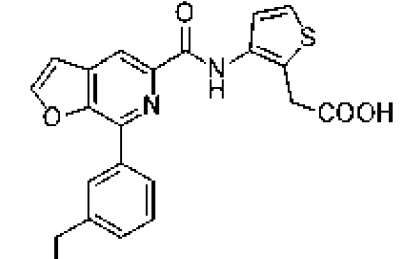
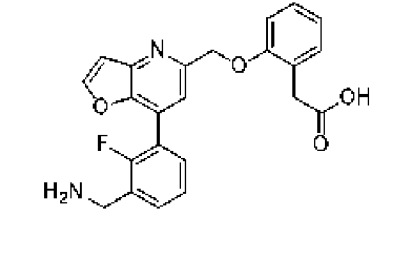
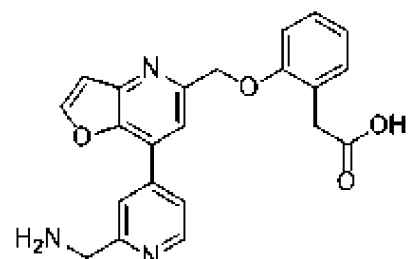


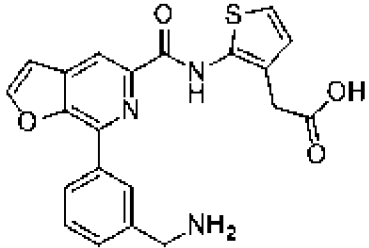
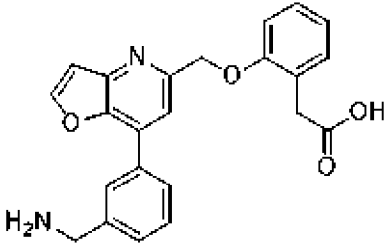
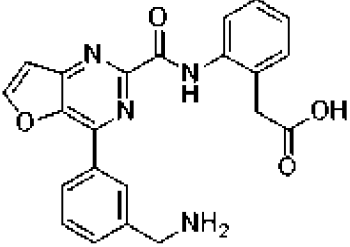
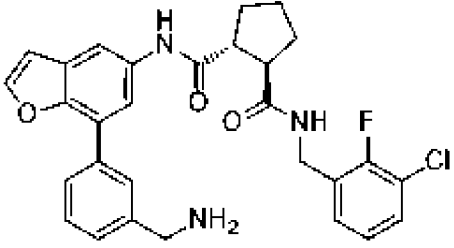
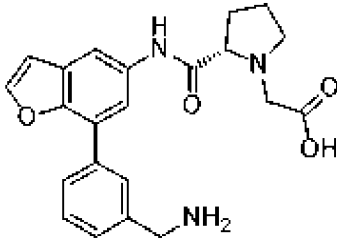
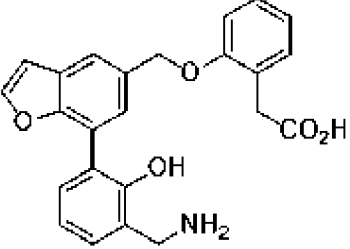
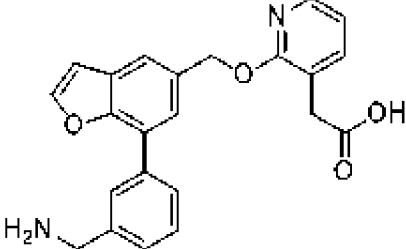
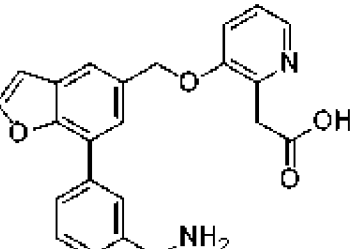
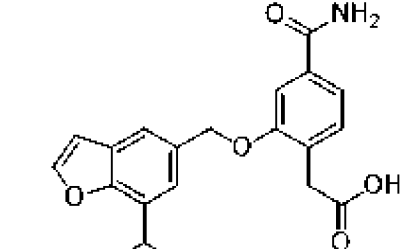
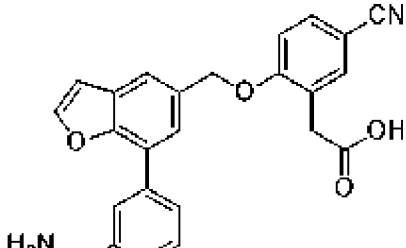
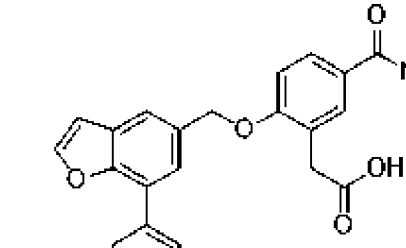


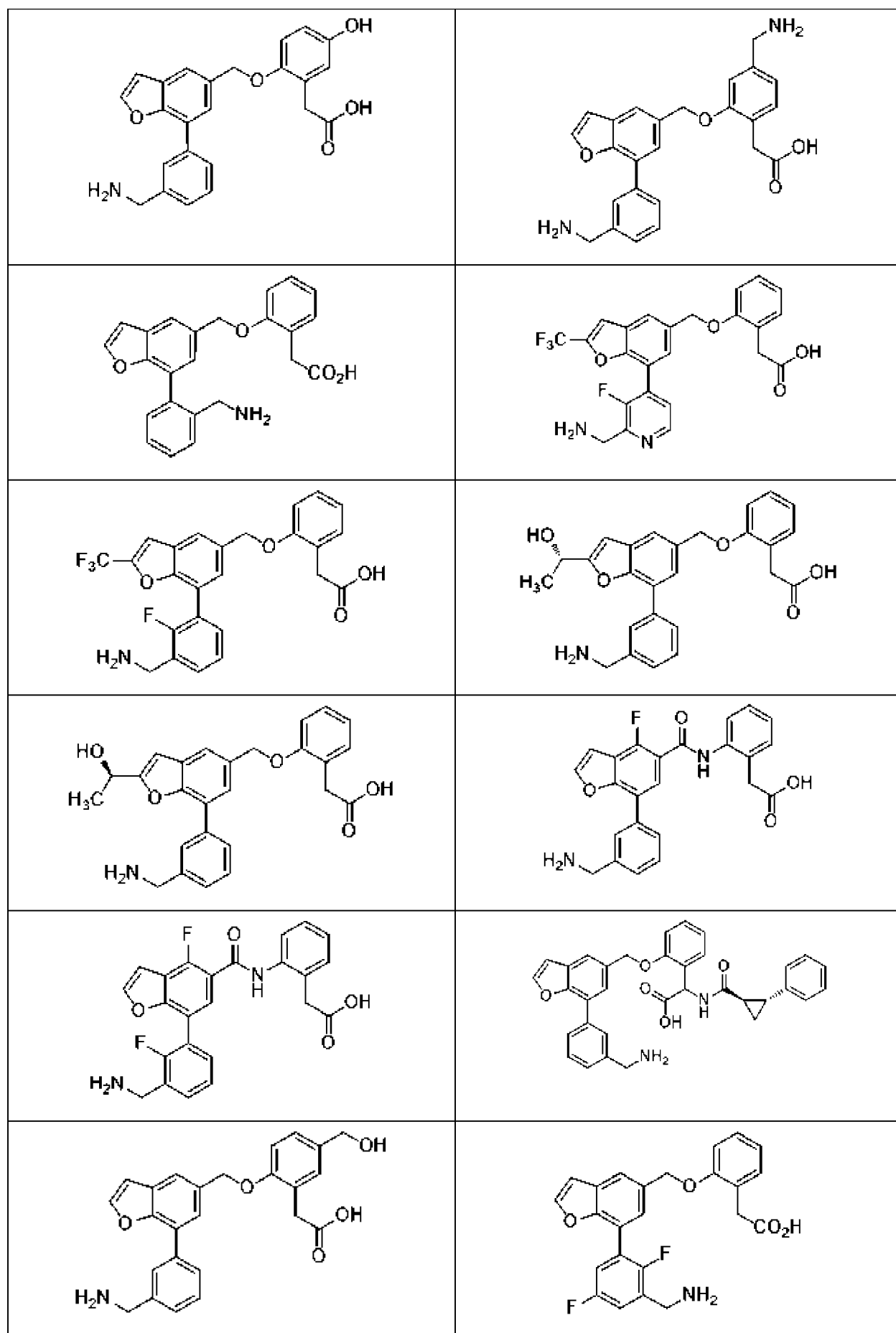


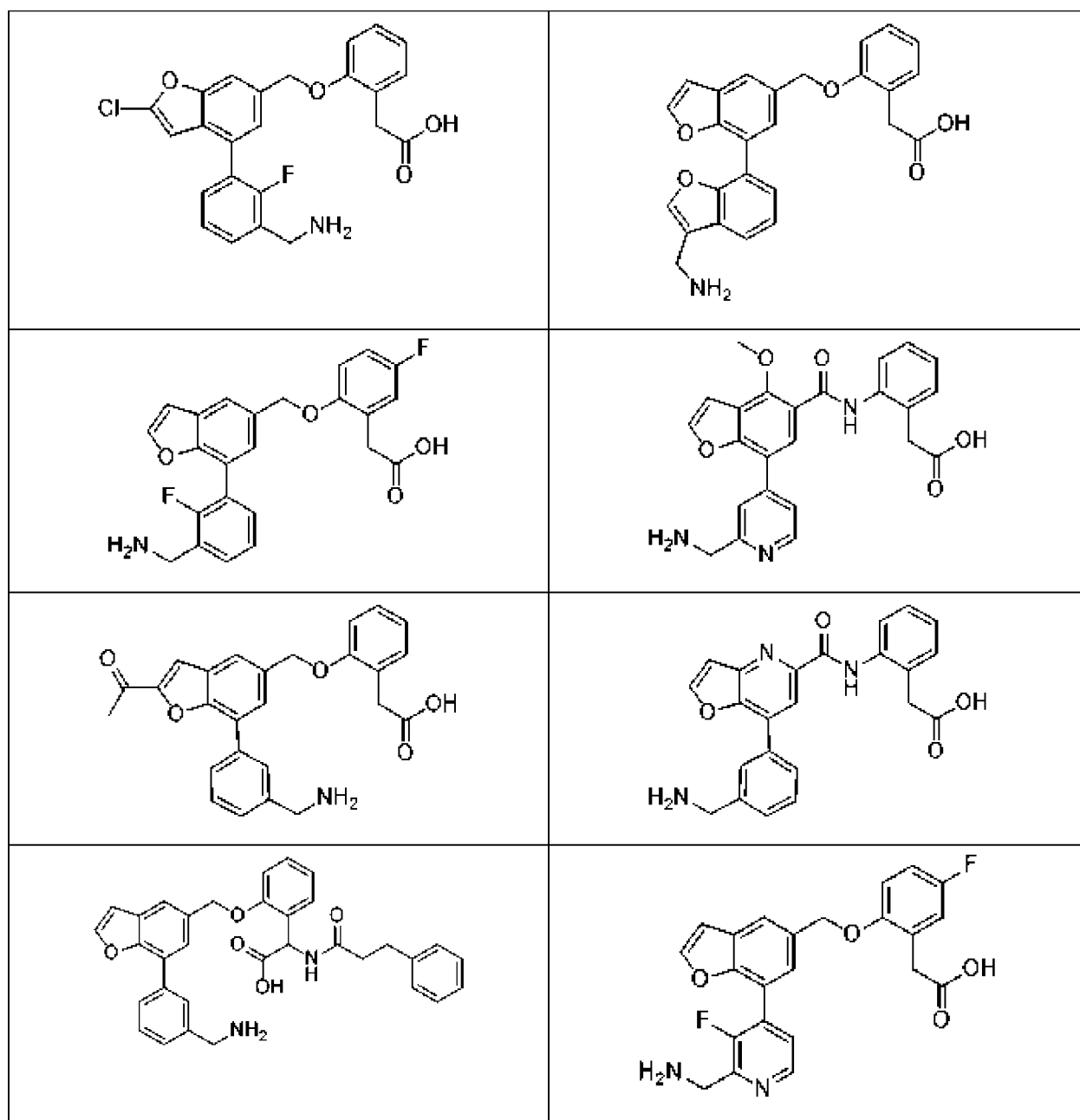




 <chem>NCC1=CC=C(C=C1)c2c3c(O)oc4cc(F)c(COC5=CC=C(C=C5)CC(=O)O)cc23</chem>	 <chem>NCC1=CC=C(C=C1)c2c3c(O)oc4cc(F)c(COC5=CC=C(C=C5)CC(=O)O)cc23</chem>
 <chem>NCC1=CC=C(C=C1)c2c3c(O)oc4cc(F)c(COC5=CC=C(C=C5)CC(=O)O)cc23</chem>	 <chem>NCC1=CC=C(C=C1)c2c3c(O)oc4cc(F)c(COC5=CC=C(C=C5)CC(=O)O)cc23</chem>
 <chem>NCC1=CC=C(C=C1)c2c3c(O)oc4cc(COC5=CC=C(C=C5)CC(=O)O)cc23</chem>	 <chem>NCC1=CC=C(C=C1)c2c3c(O)oc4cc(COC5=CC=C(C=C5)CC(=O)O)cc23</chem>
 <chem>NCC1=CC=C(C=C1)c2c3c(O)oc4cc(Cl)c(COC5=CC=C(C=C5)CC(=O)O)cc23</chem>	 <chem>NCC1=CC=C(C=C1)c2c3c(O)oc4cc(COC5=CC=C(C=C5)CC(=O)O)cc23</chem>
 <chem>NCC1=CC=C(C=C1)c2c3c(O)oc4cc(F)c(COC5=CC=C(C=C5)CC(=O)O)cc23</chem>	 <chem>NCC1=CC=C(C=C1)c2c3c(O)oc4cc(COC5=CC=C(C=C5)CC(=O)O)cc23</chem>
 <chem>NCC1=CC=C(C=C1)c2c3c(O)oc4cc(F)c(COC5=CC=C(C=C5)CC(=O)O)cc23</chem>	 <chem>NCC1=CC=C(C=C1)c2c3c(O)oc4cc(COC5=CC=C(C=C5)CC(=O)O)cc23</chem>

 <chem>NCC1=CC=C(C=C1)c2c3oc4ccccc4n3c2NC(=O)Nc5ccsc5CC(=O)O</chem>	 <chem>NCC1=CC=C(C=C1)c2c3oc4ccccc4n3c2NC(=O)Nc5ccc(OCC6=CC=CC=C6)cc5</chem>
 <chem>NCC1=CC=C(C=C1)c2c3oc4ccccc4n3c2NC(=O)Nc5ccccc5CC(=O)O</chem>	
 <chem>NCC1=CC=C(C=C1)c2c3oc4ccccc4n3c2NC(=O)N[C@@H]1CCCN1C(=O)Nc2cc(F)c(Cl)cc2</chem>	 <chem>NCC1=CC=C(C=C1)c2c3oc4ccccc4n3c2NC(=O)N[C@@H]1CCCN1C(=O)O</chem>
 <chem>NCC1=CC=C(C=C1)c2c3oc4ccccc4n3c2NC(=O)Nc5ccc(OCC6=CC=CC=C6)cc5C7=C(O)C=CC=C7</chem>	 <chem>NCC1=CC=C(C=C1)c2c3oc4ccccc4n3c2NC(=O)Nc5ccncc5CC(=O)O</chem>
 <chem>NCC1=CC=C(C=C1)c2c3oc4ccccc4n3c2NC(=O)Nc5ccncc5CC(=O)O</chem>	 <chem>NCC1=CC=C(C=C1)c2c3oc4ccccc4n3c2NC(=O)Nc5ccc(N)cc5</chem>
 <chem>NCC1=CC=C(C=C1)c2c3oc4ccccc4n3c2NC(=O)Nc5ccc(N#N)cc5</chem>	 <chem>NCC1=CC=C(C=C1)c2c3oc4ccccc4n3c2NC(=O)Nc5ccc(N)cc5</chem>





или их фармацевтически приемлемых солей или пролекарств; и фармацевтически приемлемый носитель.

2. Пероральная лекарственная форма по п. 1, содержащая от около 1 мг до около 1500 мг соединения или его фармацевтически приемлемой соли или пролекарства.

3. Пероральная лекарственная форма по п. 1, содержащая от около 1 мг до около 1200 мг соединения или его фармацевтически приемлемой соли или пролекарства.

4. Пероральная лекарственная форма по п. 1, содержащая от около 1 мг до около 1000 мг соединения или его фармацевтически приемлемой соли или пролекарства.

5. Пероральная лекарственная форма по п. 1, содержащая от около 1 мг до около 800 мг соединения или его фармацевтически приемлемой соли или пролекарства.

6. Пероральная лекарственная форма по п. 1, содержащая от около 1 мг до около 600 мг соединения или его фармацевтически приемлемой соли или пролекарства.

7. Пероральная лекарственная форма по п. 1, содержащая от около 1 мг до около

400 мг соединения или его фармацевтически приемлемой соли или пролекарства.

8. Пероральная лекарственная форма по п. 1, содержащая от около 1 мг до около 300 мг соединения или его фармацевтически приемлемой соли или пролекарства.

9. Пероральная лекарственная форма по п. 1, содержащая от около 1 мг до около 200 мг соединения или его фармацевтически приемлемой соли или пролекарства.

10. Пероральная лекарственная форма по п. 1, содержащая от около 1 мг до около 100 мг соединения или его фармацевтически приемлемой соли или пролекарства.

11. Пероральная лекарственная форма по п. 1, содержащая около 10 мг соединения или его фармацевтически приемлемой соли или пролекарства.

12. Пероральная лекарственная форма по п. 1, содержащая около 30 мг соединения или его фармацевтически приемлемой соли или пролекарства.

13. Пероральная лекарственная форма по п. 1, содержащая около 100 мг соединения или его фармацевтически приемлемой соли или пролекарства.

14. Пероральная лекарственная форма по п. 1, содержащая около 200 мг соединения или его фармацевтически приемлемой соли или пролекарства.

15. Пероральная лекарственная форма по п. 1, содержащая около 300 мг соединения или его фармацевтически приемлемой соли или пролекарства.

16. Пероральная лекарственная форма по п. 1, содержащая около 400 мг соединения или его фармацевтически приемлемой соли или пролекарства.

17. Пероральная лекарственная форма по п. 1, содержащая около 600 мг соединения или его фармацевтически приемлемой соли или пролекарства.

18. Пероральная лекарственная форма по п. 1, содержащая около 800 мг соединения или его фармацевтически приемлемой соли или пролекарства.

19. Пероральная лекарственная форма по п. 1, содержащая около 1000 мг соединения или его фармацевтически приемлемой соли или пролекарства.

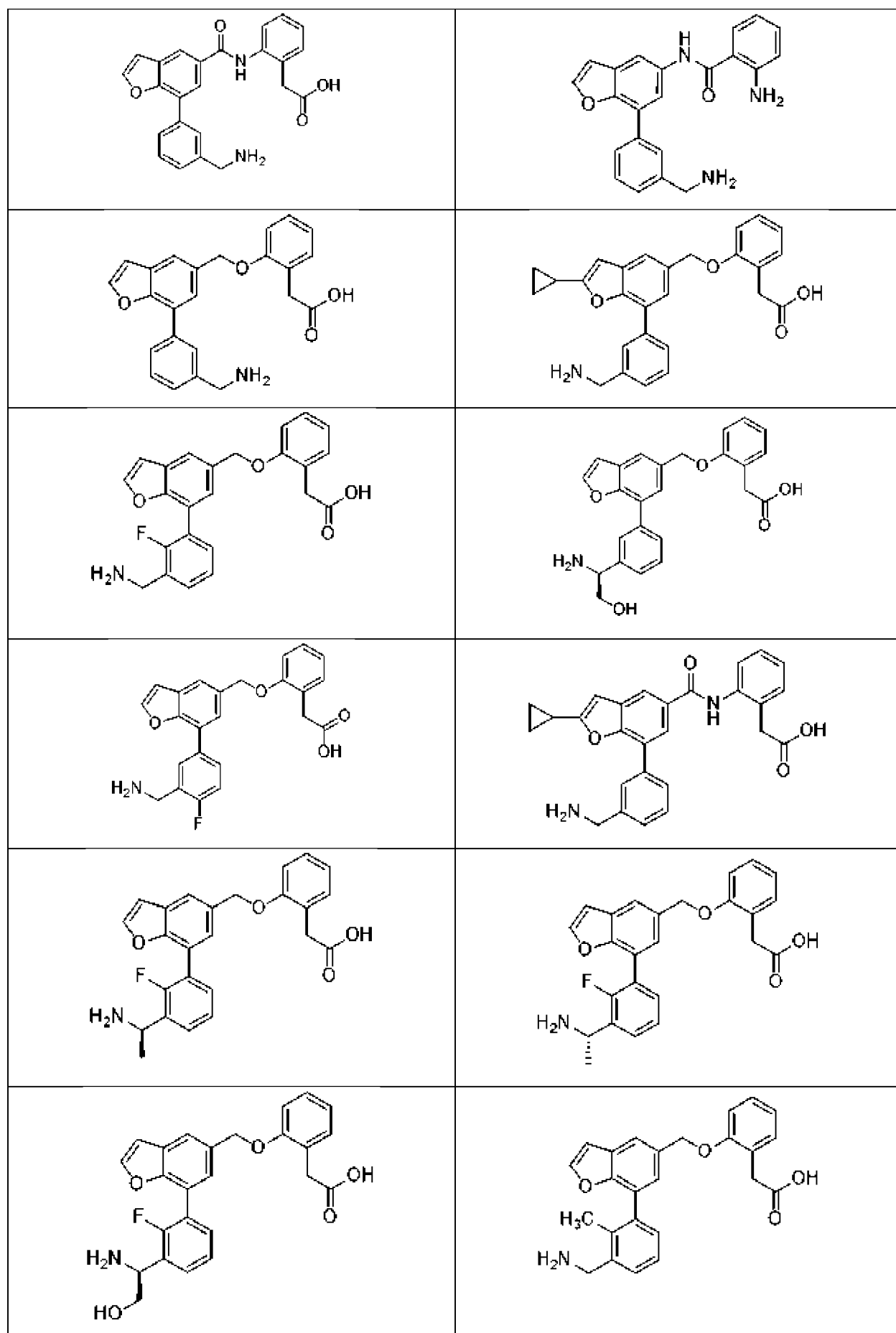
20. Пероральная лекарственная форма по п. 1, содержащая около 1200 мг соединения или его фармацевтически приемлемой соли или пролекарства.

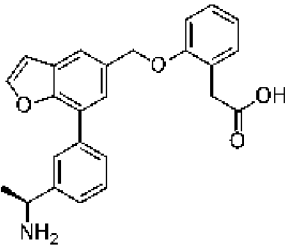
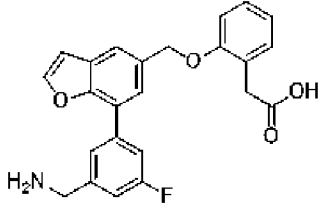
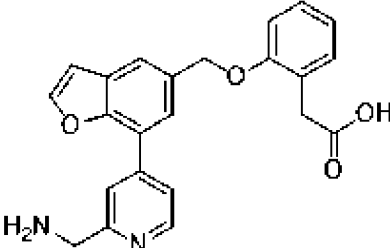
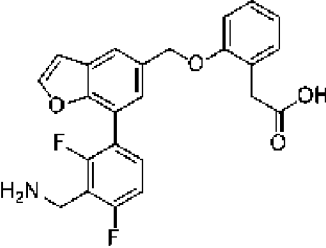
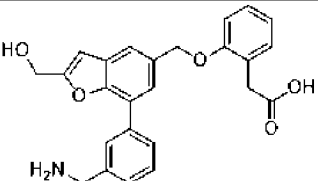
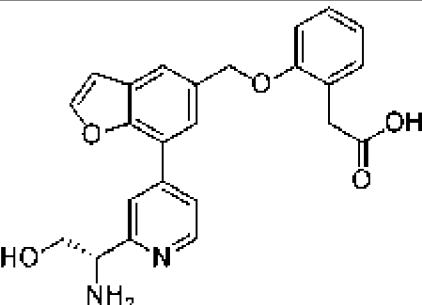
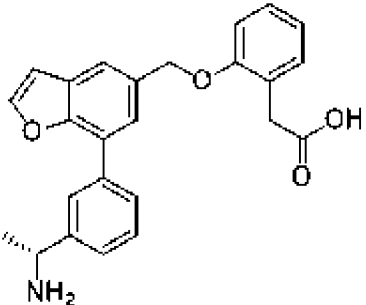
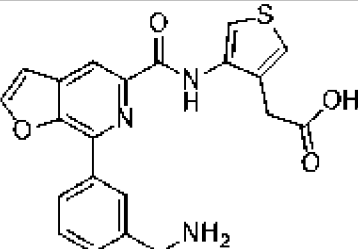
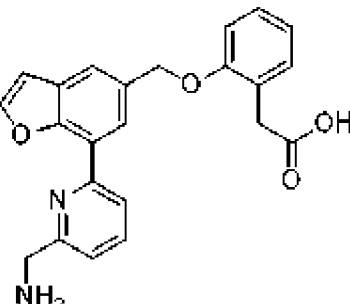
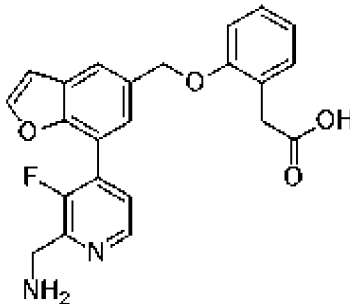
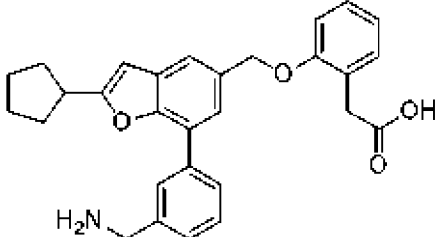
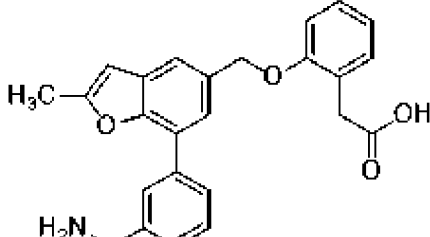
21. Пероральная лекарственная форма по любому из пп. 1-20, причем пероральная лекарственная форма представляет собой капсулу.

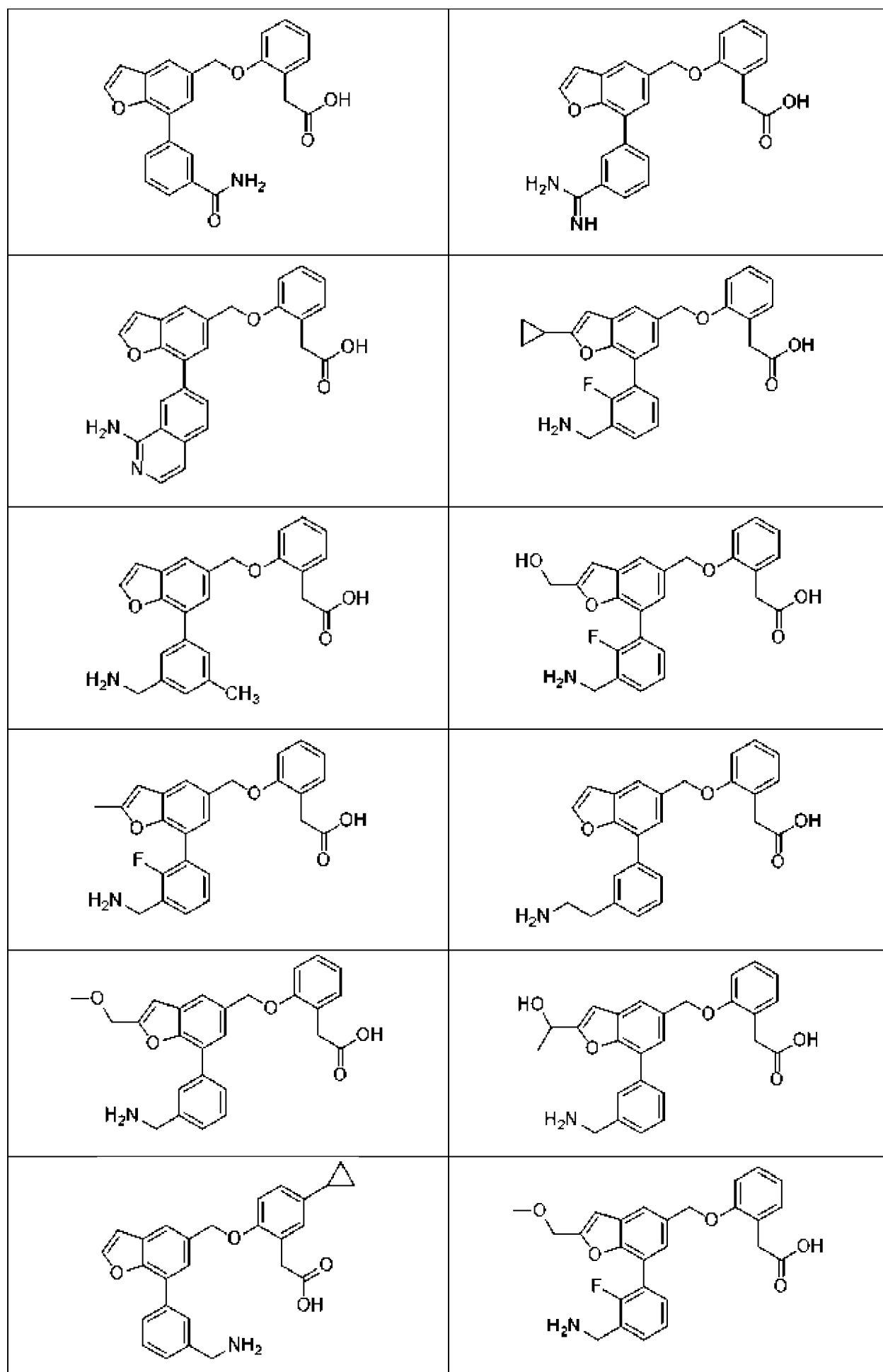
22. Пероральная лекарственная форма по любому из пп. 1-20, причем пероральная лекарственная форма представляет собой таблетку.

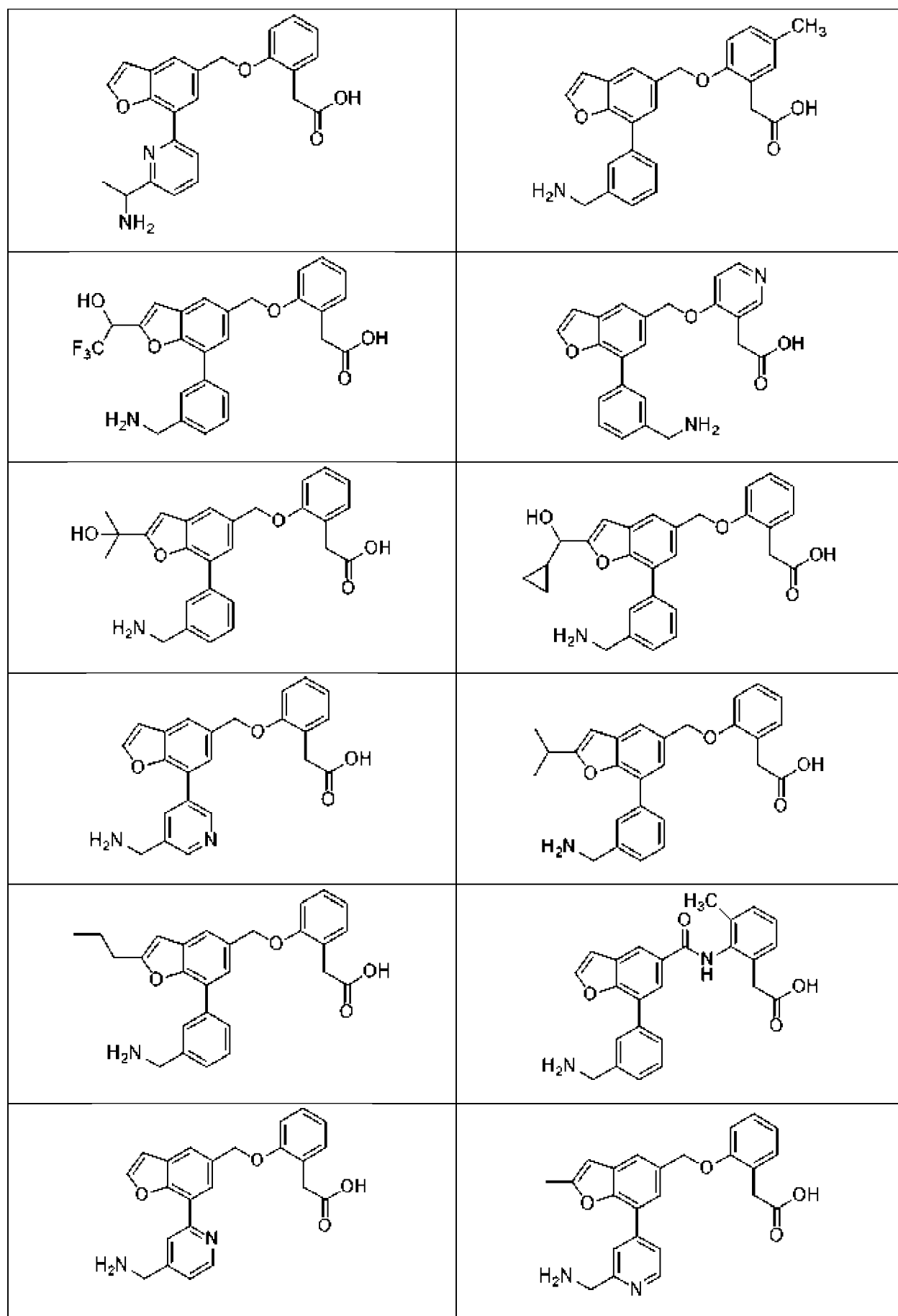
23. Пероральная лекарственная форма по п. 22, для которой таблетка представляет собой таблетку, покрытую оболочкой.

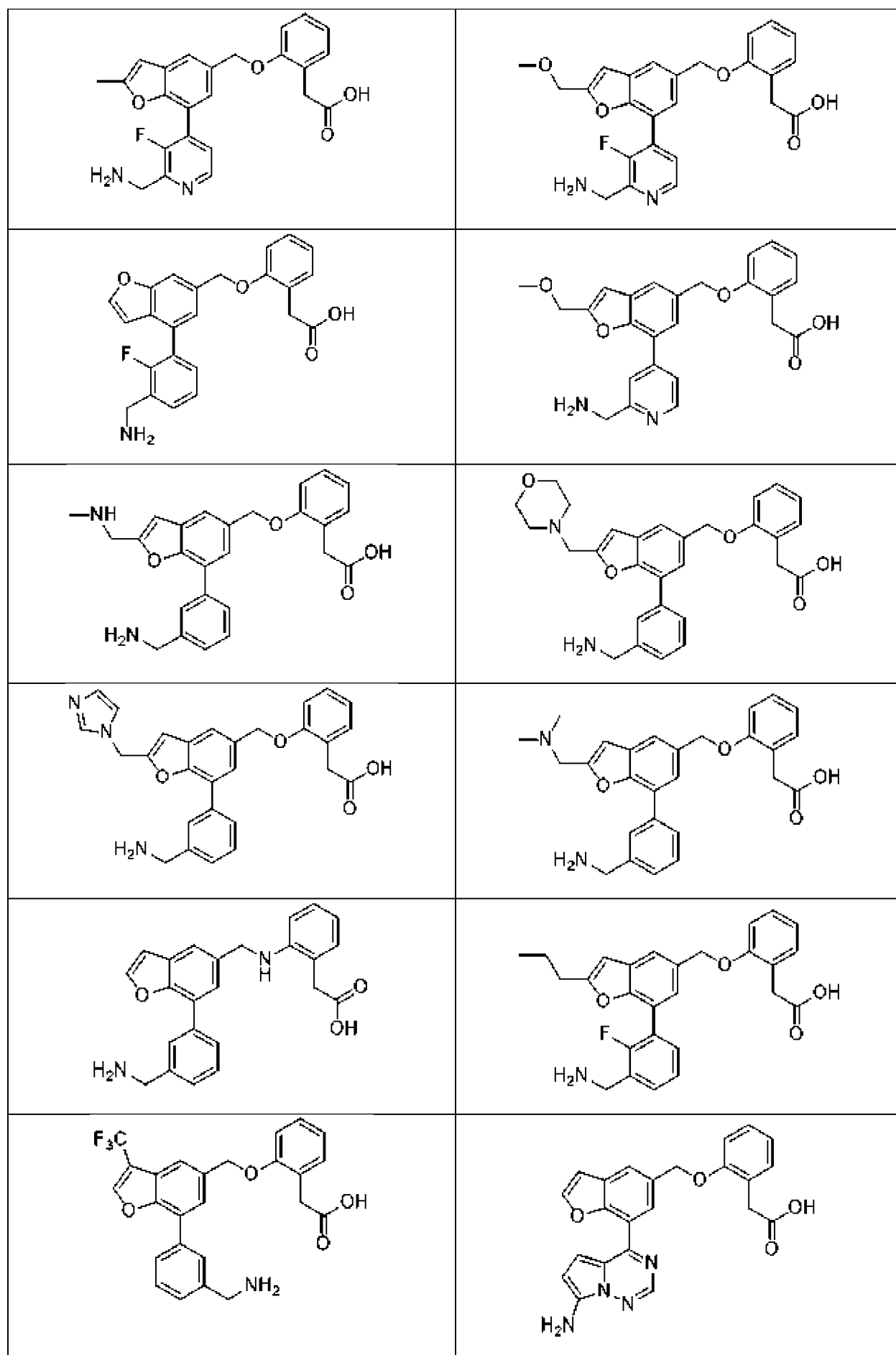
24. Способ лечения или предотвращения заболевания или патологического состояния, характеризующегося аберрантной активностью системы комплемента, включающий пероральное введение нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного количества соединения, выбранного из:

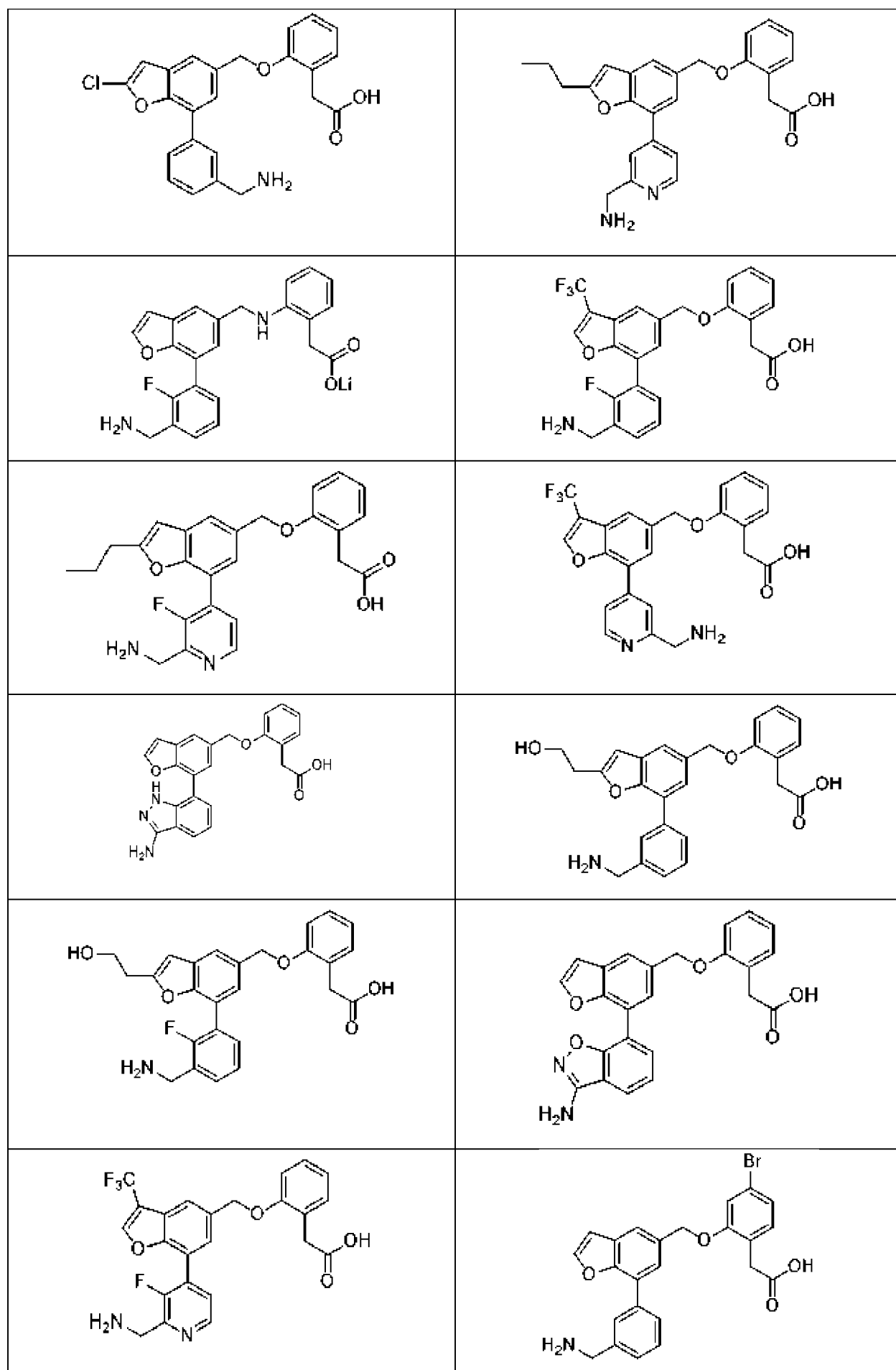


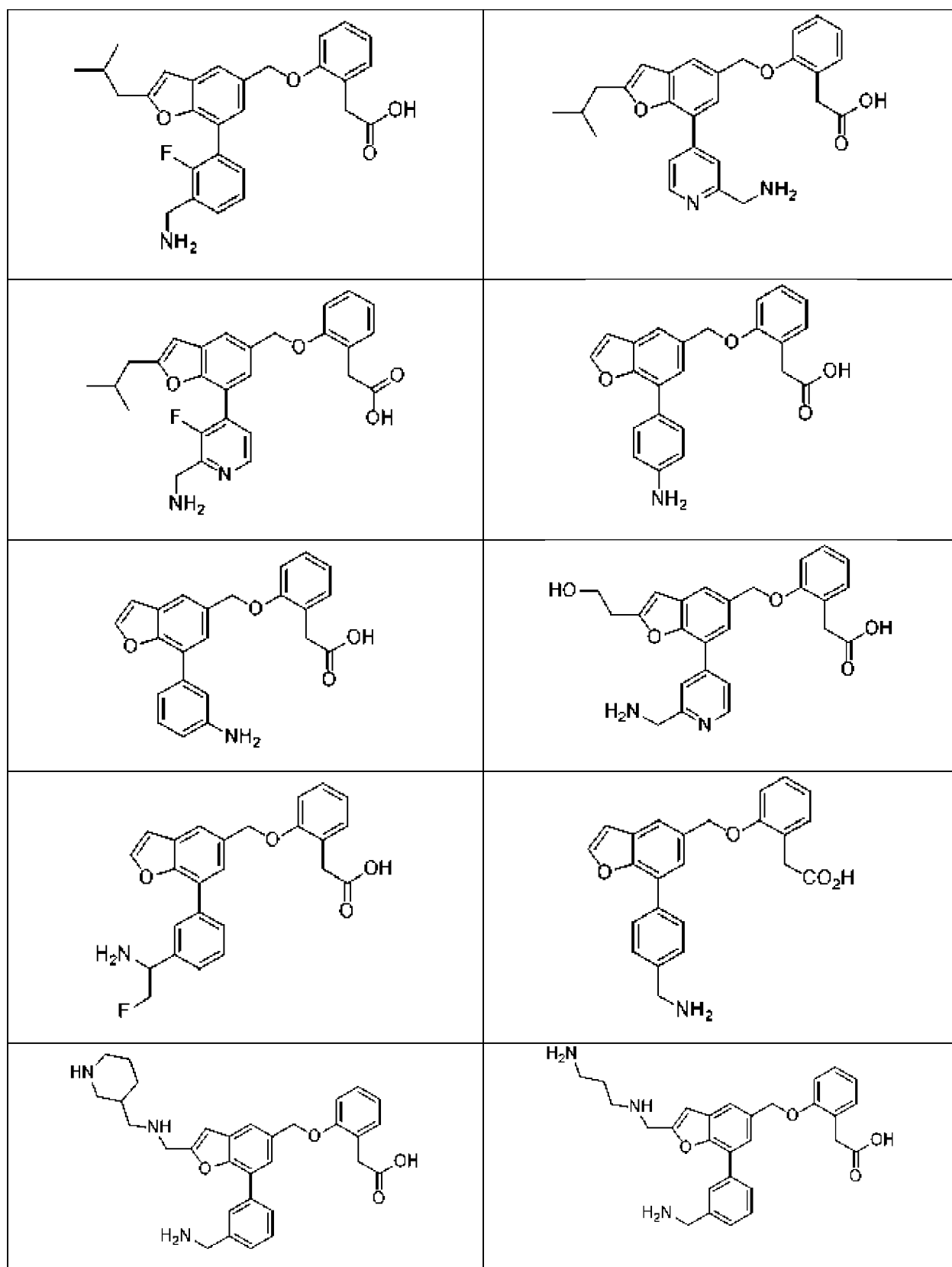
 <chem>CC(N)C1=CC=C(C=C1)c2cc3c(Oc2cc4ccccc4C(=O)O)oc5ccccc35</chem>	 <chem>Nc1cc(F)ccc1Oc2cc3c(Oc2cc4ccccc4C(=O)O)oc5ccccc35</chem>
 <chem>Nc1cc(F)ccc1Oc2cc3c(Oc2cc4ccccc4C(=O)O)oc5ccccc35</chem>	 <chem>Nc1cc(F)ccc1Oc2cc3c(Oc2cc4ccccc4C(=O)O)oc5ccccc35</chem>
 <chem>COc1cc2c(Oc1cc3ccccc3C(=O)O)oc4ccccc24N</chem>	 <chem>COc1cc2c(Oc1cc3ccccc3C(=O)O)oc4ccccc24N</chem>
 <chem>COc1cc2c(Oc1cc3ccccc3C(=O)O)oc4ccccc24N</chem>	 <chem>COc1cc2c(Oc1cc3ccccc3C(=O)O)oc4ccccc24N</chem>
 <chem>COc1cc2c(Oc1cc3ccccc3C(=O)O)oc4ccccc24N</chem>	 <chem>COc1cc2c(Oc1cc3ccccc3C(=O)O)oc4ccccc24N</chem>
 <chem>COc1cc2c(Oc1cc3ccccc3C(=O)O)oc4ccccc24N</chem>	 <chem>COc1cc2c(Oc1cc3ccccc3C(=O)O)oc4ccccc24N</chem>

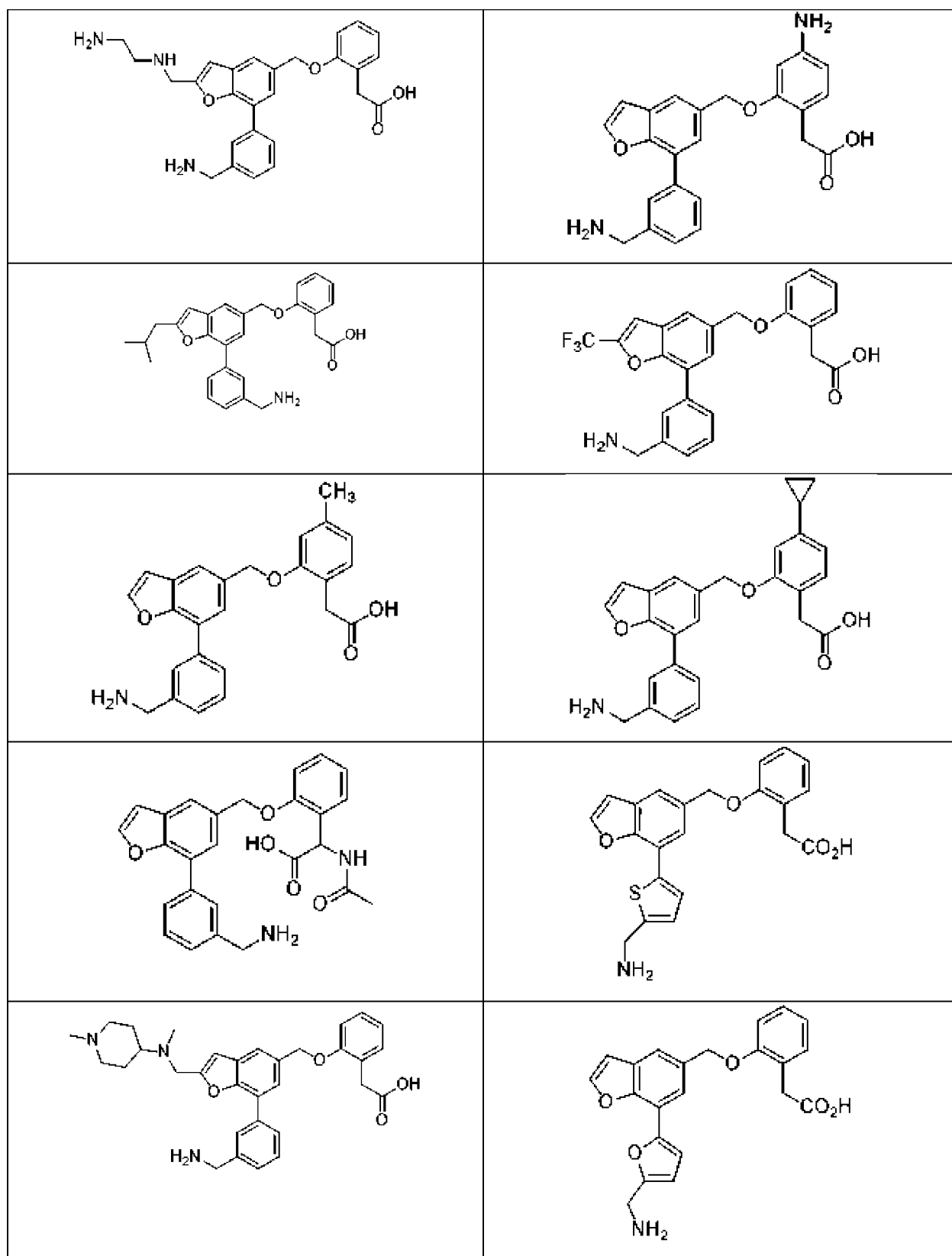


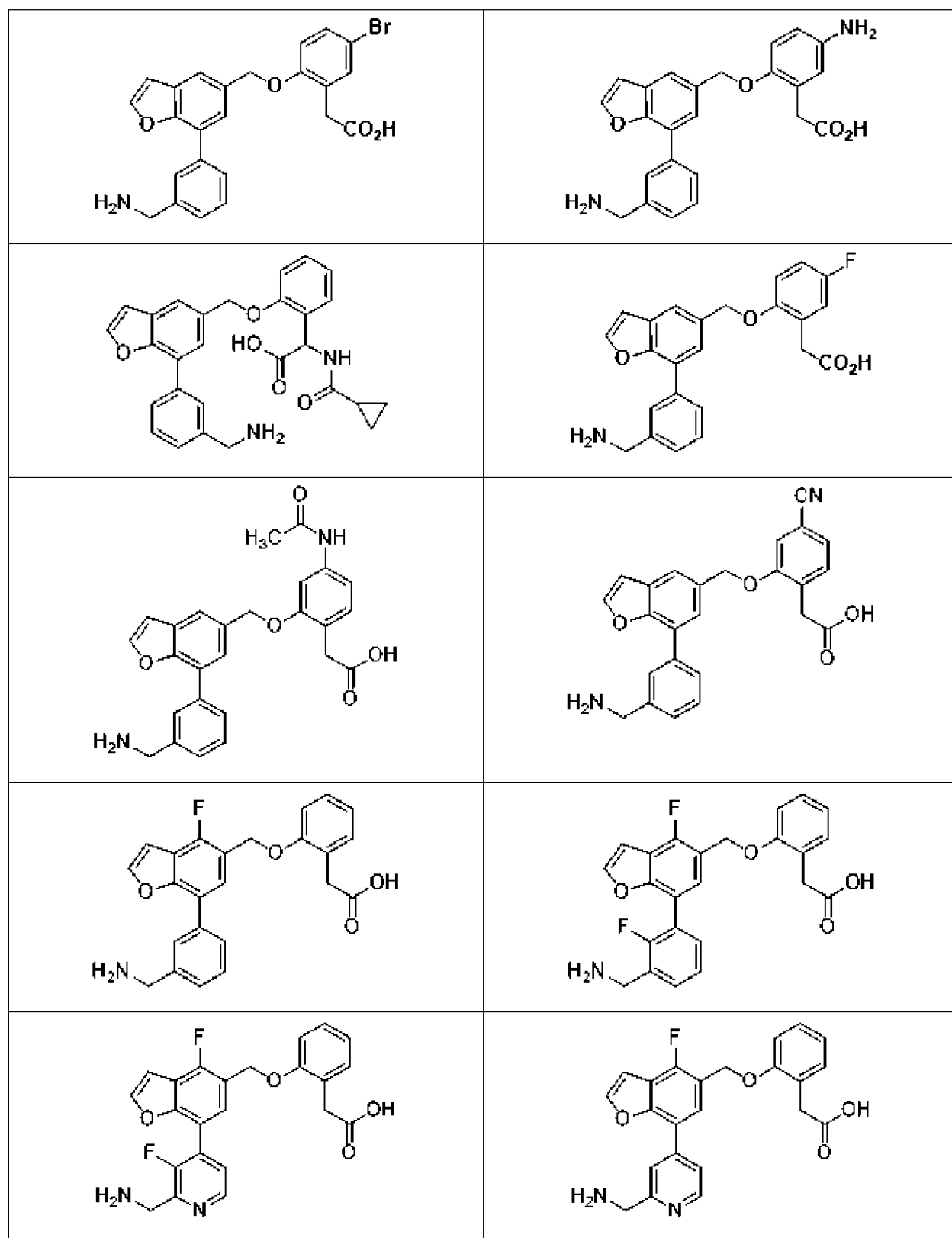


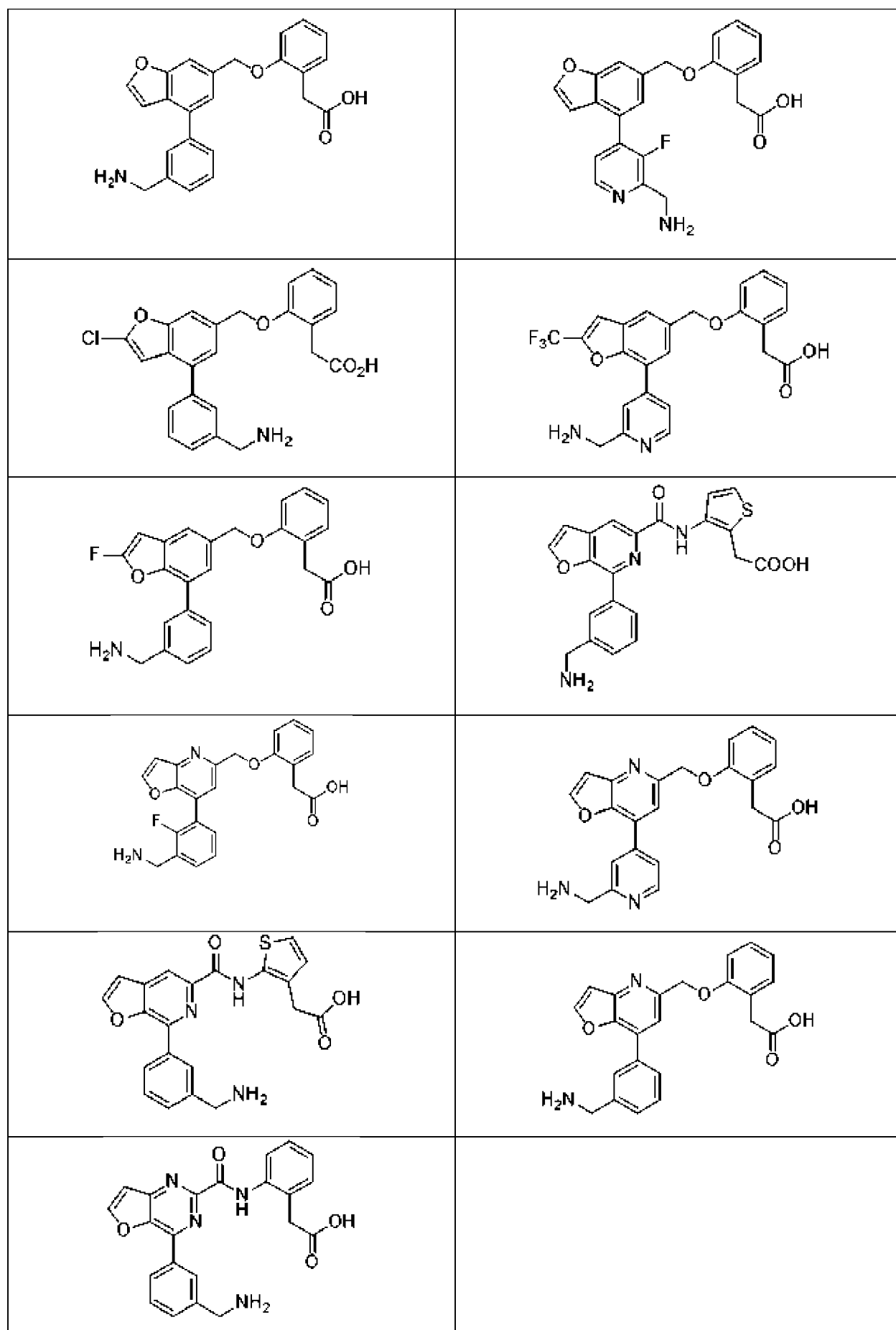


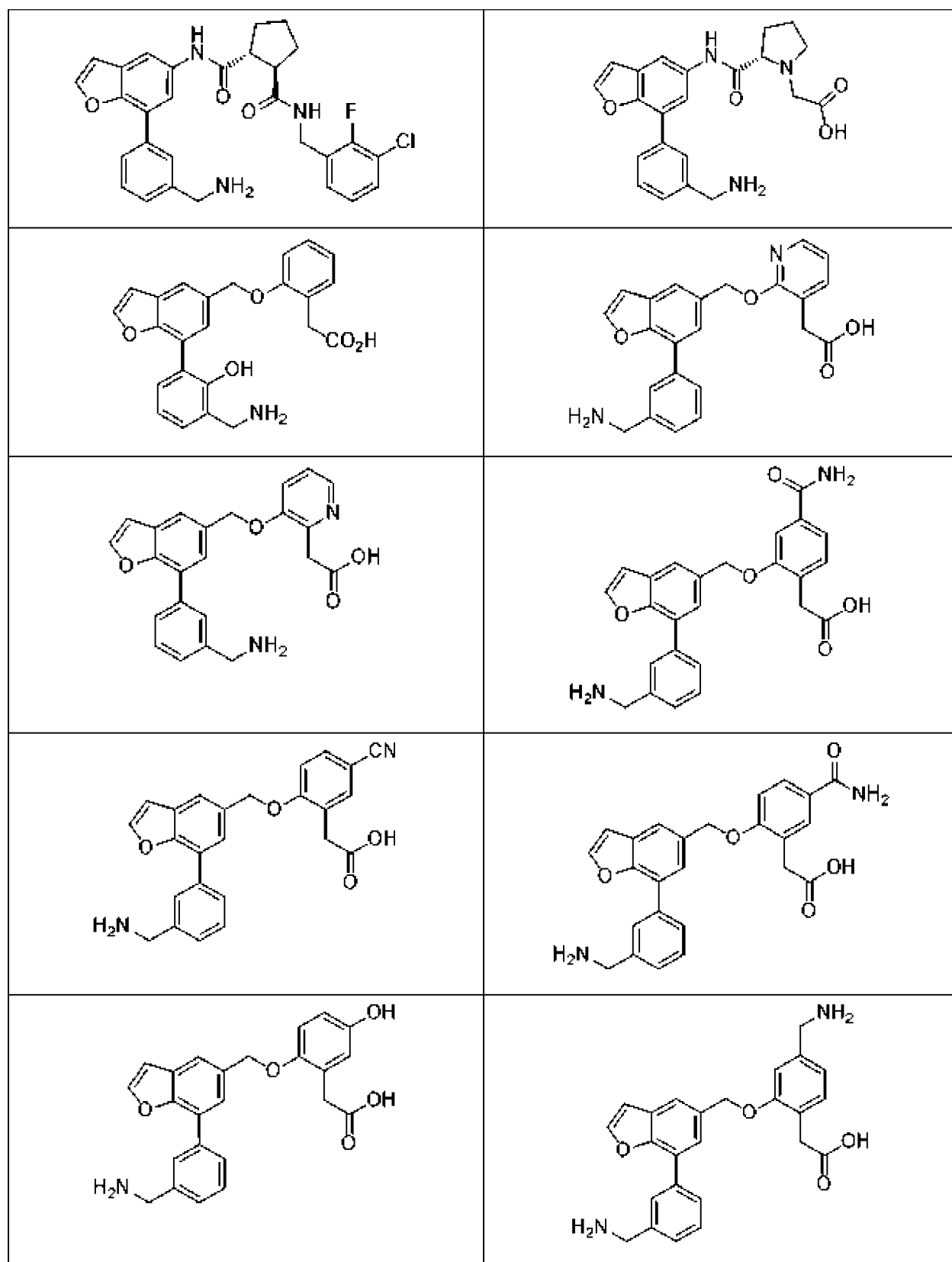


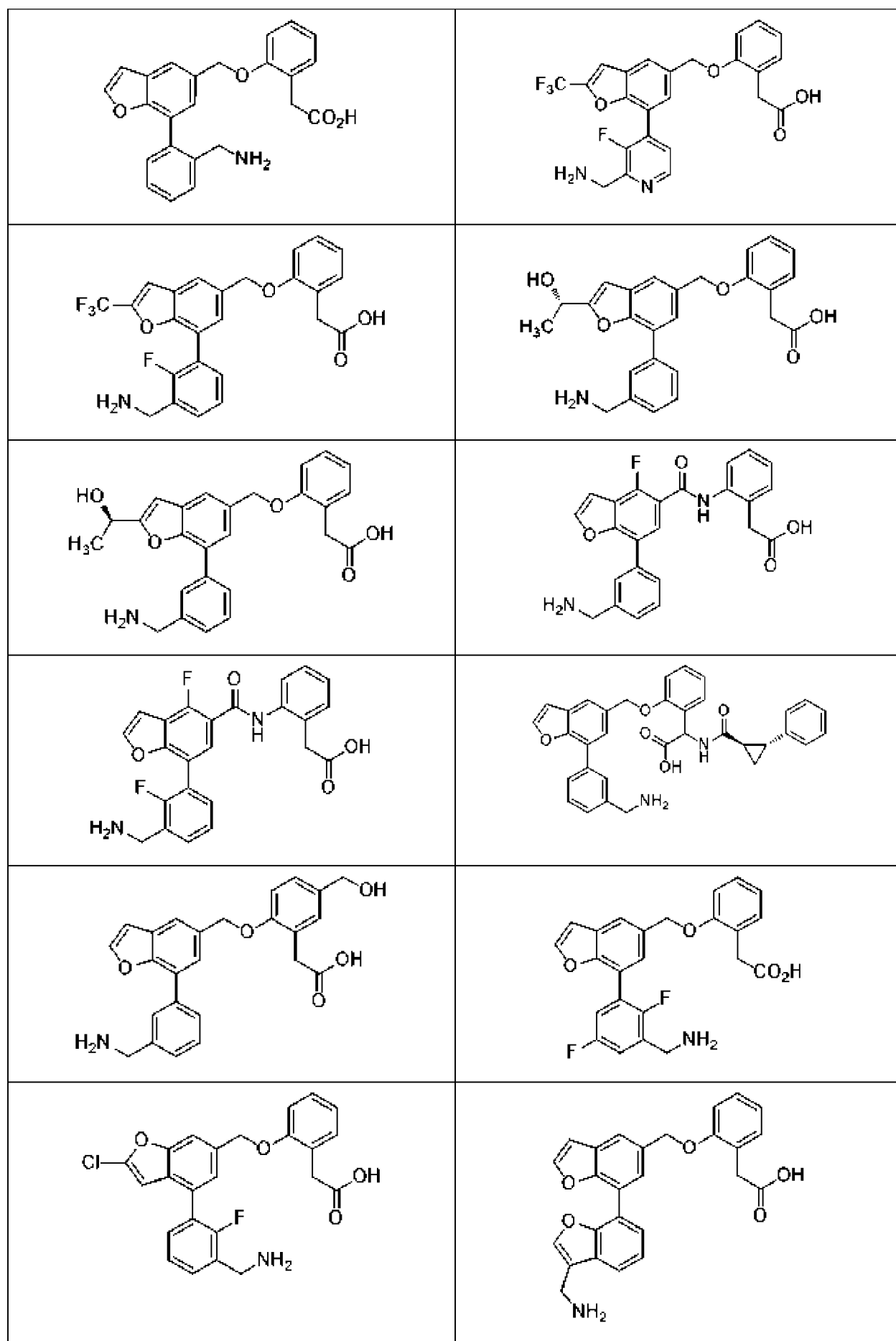


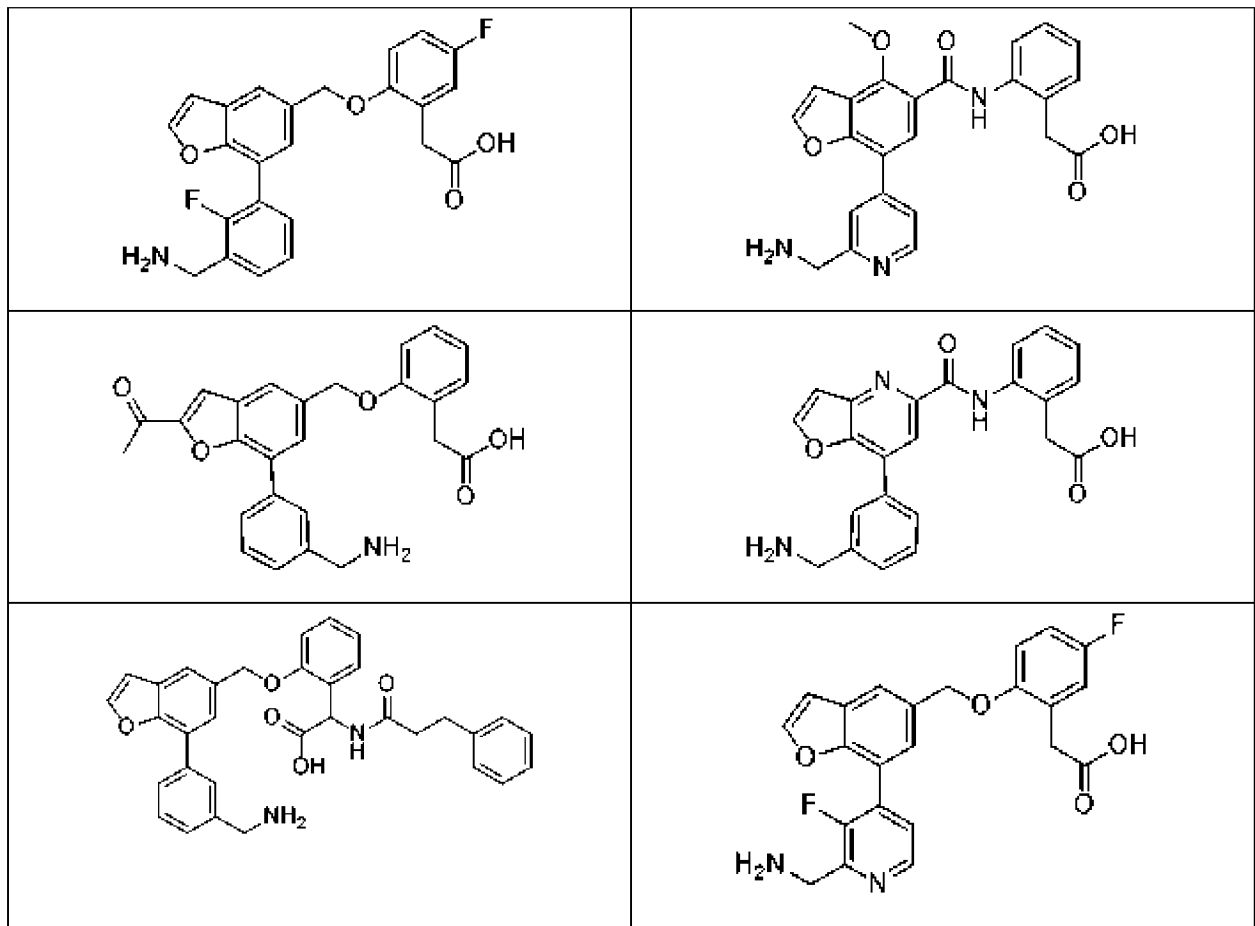












или их фармацевтически приемлемых солей или пролекарств.

25. Способ по п. 24, в котором заболевание или патологическое состояние, характеризующееся aberrантной активностью системы комплемента, представляет собой иммунологическое нарушение.

26. Способ по п. 24, в котором заболевание или патологическое состояние, характеризующееся aberrантной активностью системы комплемента, представляет собой заболевание центральной нервной системы.

27. Способ по п. 24, в котором заболевание или патологическое состояние, характеризующееся aberrантной активностью системы комплемента, представляет собой нейродегенеративное заболевание или неврологическое заболевание.

28. Способ по п. 24, в котором заболевание или патологическое состояние, характеризующееся aberrантной активностью системы комплемента, представляет собой заболевание почек.

29. Способ по п. 24, в котором заболевание или патологическое состояние, характеризующееся aberrантной активностью системы комплемента, представляет собой сердечно-сосудистое заболевание.

30. Способ по п. 24, в котором заболевание или патологическое состояние, характеризующееся aberrантной активностью системы комплемента, выбрано из группы, состоящей из ассоциированного с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (ANCA) васкулита (AAV), тепловой аутоиммунной гемолитической анемии, IgA нефропатии, С3 гломерулонефрита и очагового сегментарного гломерулосклероза.

31. Способ по п. 24, в котором заболевание или патологическое состояние, характеризующееся aberrантной активностью системы комплемента, представляет собой гематологическое нарушение.

32. Способ по п. 24, в котором заболевание или патологическое состояние, характеризующееся aberrантной активностью системы комплемента, представляет собой окулярное нарушение или глазное нарушение.

33. Способ по п. 24, в котором заболевание или патологическое состояние, характеризующееся aberrантной активностью системы комплемента, представляет собой макулярную дегенерацию, возрастную макулярную дегенерацию (AMD), макулярный отек, диабетический макулярный отек, хороидальную неоваскуляризацию (CNV), увеит, увеит Бехчета, пролиферативную диабетическую ретинопатию, непролиферативную диабетическую ретинопатию, глаукому, гипертоническую ретинопатию, болезнь неоваскуляризации роговицы, послетрансплантационное отторжение роговицы, болезнь роговичной дистрофии, аутоиммунную болезнь сухого глаза, синдром Стивенса-Джонсона, синдром Шегрена, вызванную загрязнением окружающей среды болезнь сухого глаза, эндотелиальную дистрофию Фукса, окклюзию вен сетчатки или послеоперационное воспаление.

34. Способ по п. 24, в котором заболевание или патологическое состояние, характеризующееся aberrантной активностью системы комплемента, выбрано из группы, состоящей из пароксизмальной ночной гемоглобинурии (ПНГ), атипичного гемолитического уремического синдрома, отторжения трансплантата органа, тяжелой миастении, оптиконейромиелита, мембранно-пролиферативного гломерулонефрита, болезни плотного осадка, болезни холодových агглютининов и катастрофического антифосфолипидного синдрома.

35. Способ по п. 34, в котором заболевание представляет собой ПНГ.

36. Способ по п. 35, в котором ПНГ характеризуется одним или более из гемолитической анемии, тромбоза и нарушения функции костного мозга.

37. Способ по любому из пп. 34-36, в котором пероральное введение подавляет гемолиз эритроцитов или блокирует отложение фрагмента C3 на эритроцитах, или и то, и другое.

38. Способ по п. 37, в котором подавление больше или равно около 50%.

39. Способ по п. 37, в котором подавление больше или равно около 80%.

40. Способ по п. 37, в котором подавление больше или равно около 90%.

41. Способ по п. 37, в котором подавление больше или равно около 95%.

42. Способ по любому из пп. 24-41, в котором терапевтически эффективное количество составляет от около 1 мг до около 1500 мг соединения или его фармацевтически приемлемой соли или пролекарства.

43. Способ по п. 42, в котором терапевтически эффективное количество составляет от около 1 мг до около 1200 мг соединения или его фармацевтически приемлемой соли или пролекарства.

около 1200 мг соединения или его фармацевтически приемлемой соли или пролекарства.

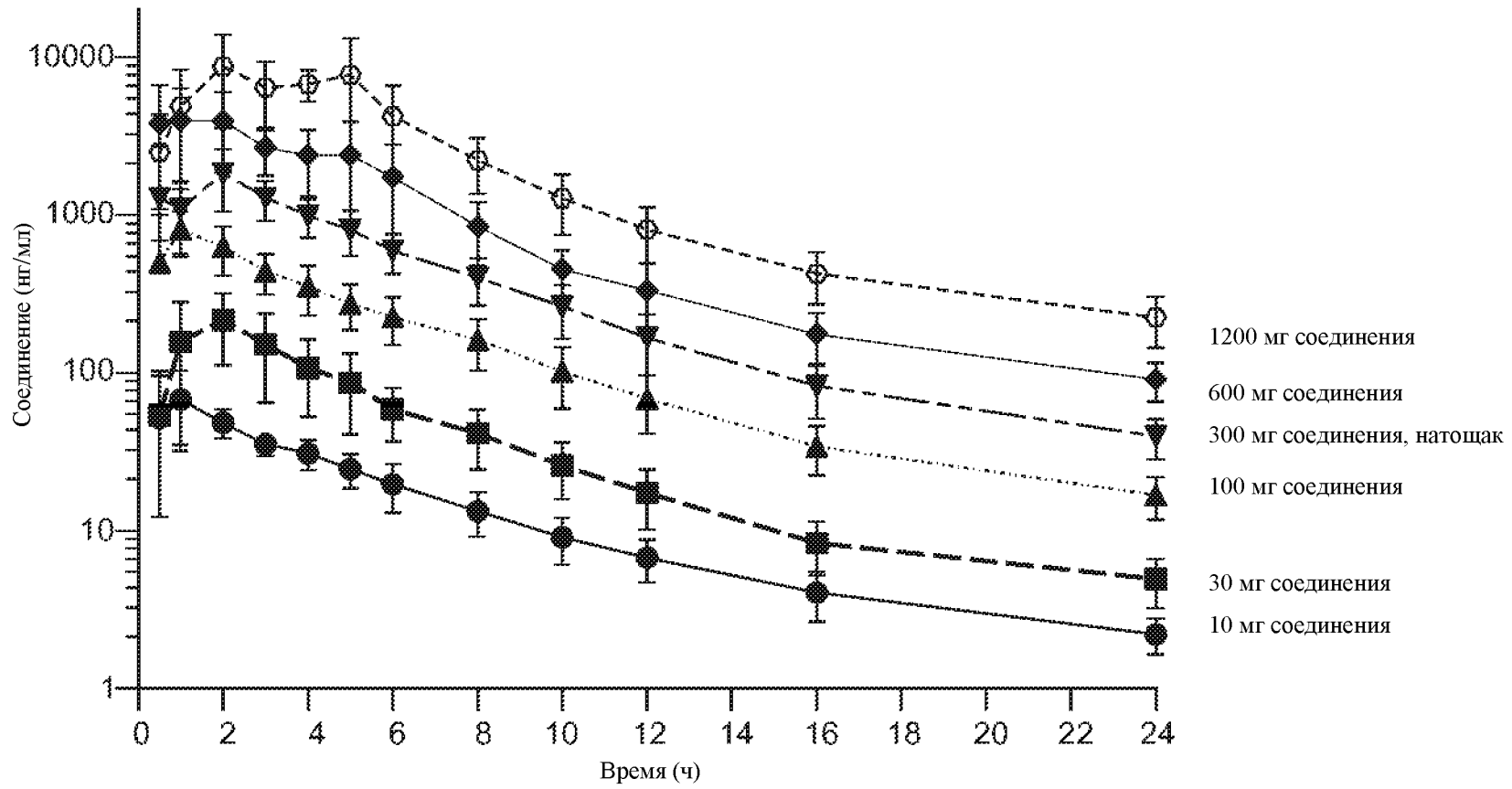
61. Способ по любому из пп. 24-60, в котором соединение или его фармацевтически приемлемую соль или пролекарство вводят один раз в сутки.

62. Способ по любому из пп. 24-60, в котором соединение или его фармацевтически приемлемую соль или пролекарство вводят два раза в сутки.

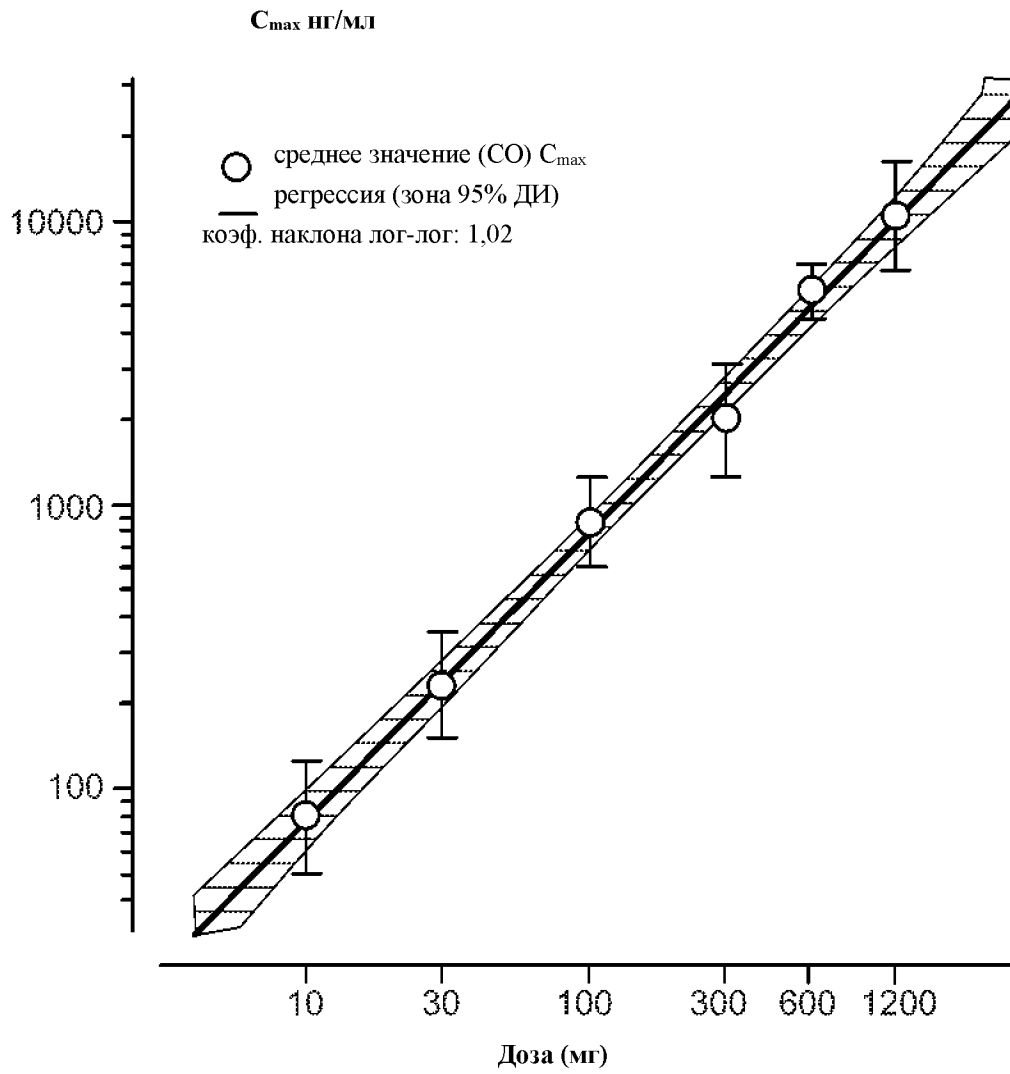
63. Способ по любому из пп. 24-60, в котором соединение или его фармацевтически приемлемую соль или пролекарство вводят три раза в сутки.

64. Способ по любому из пп. 24-63, в котором соединение или его фармацевтически приемлемую соль или пролекарство вводят в виде пероральной лекарственной формы по любому из пп. 1-23.

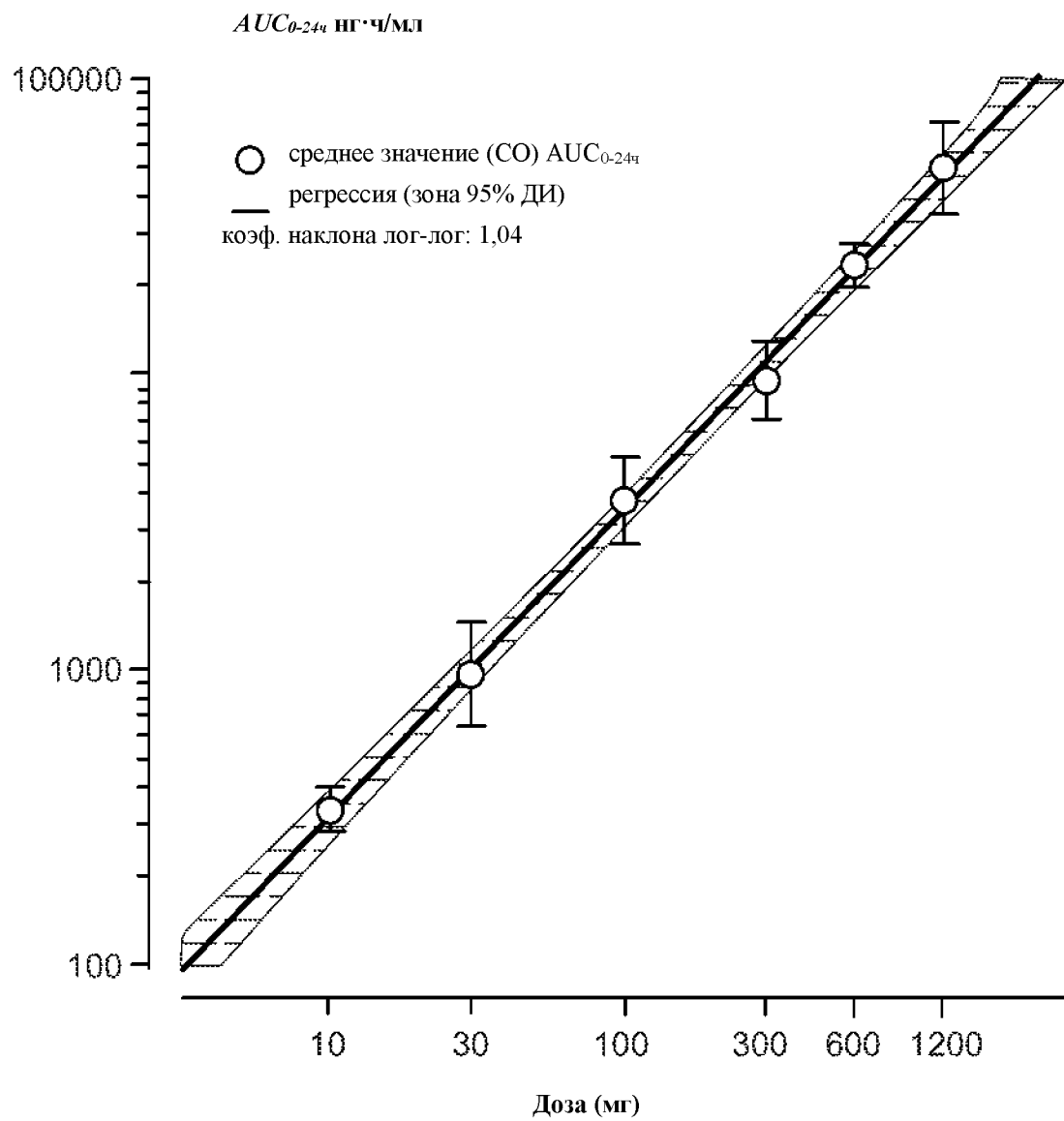
По доверенности



ФИГ. 1

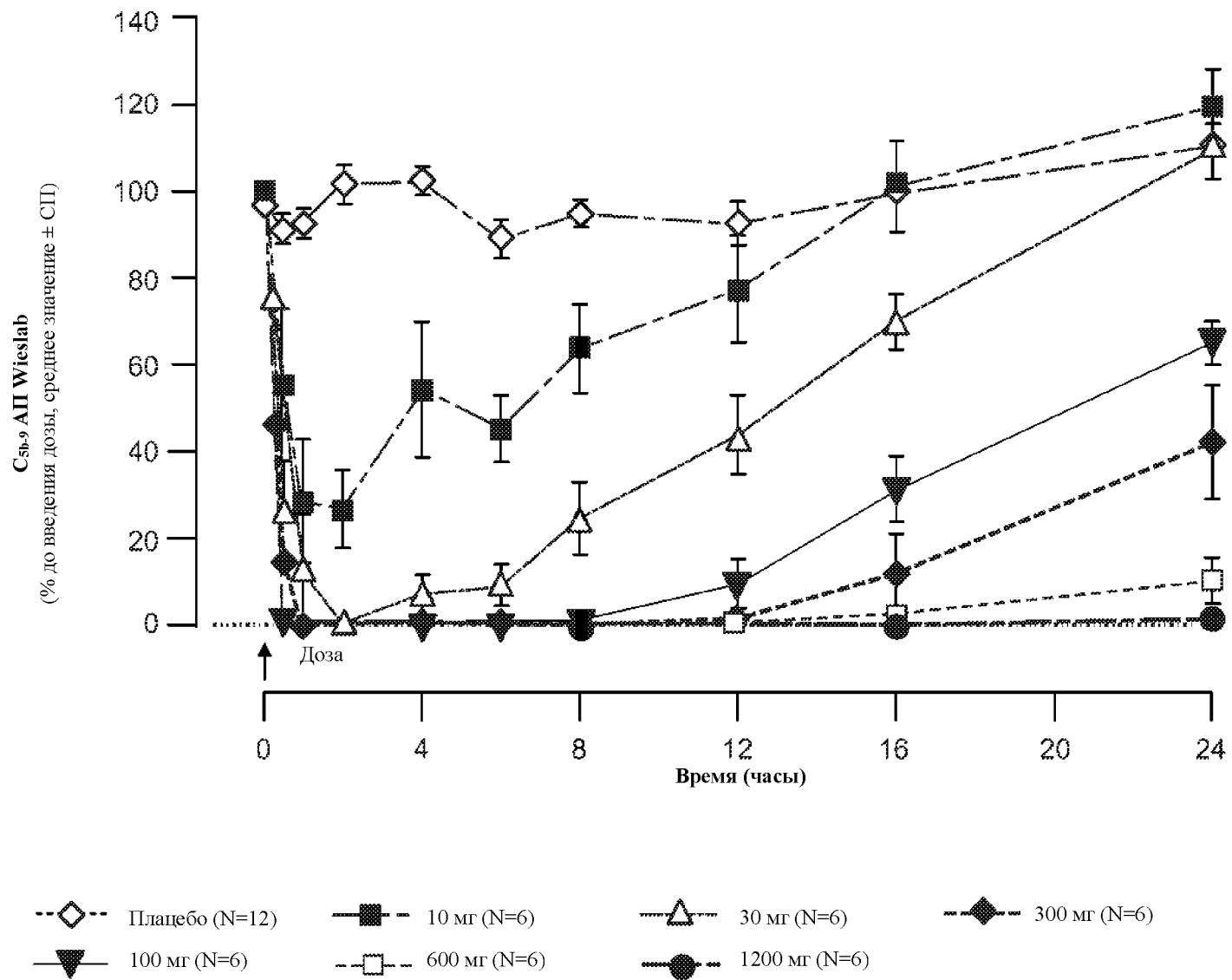


ФИГ. 2

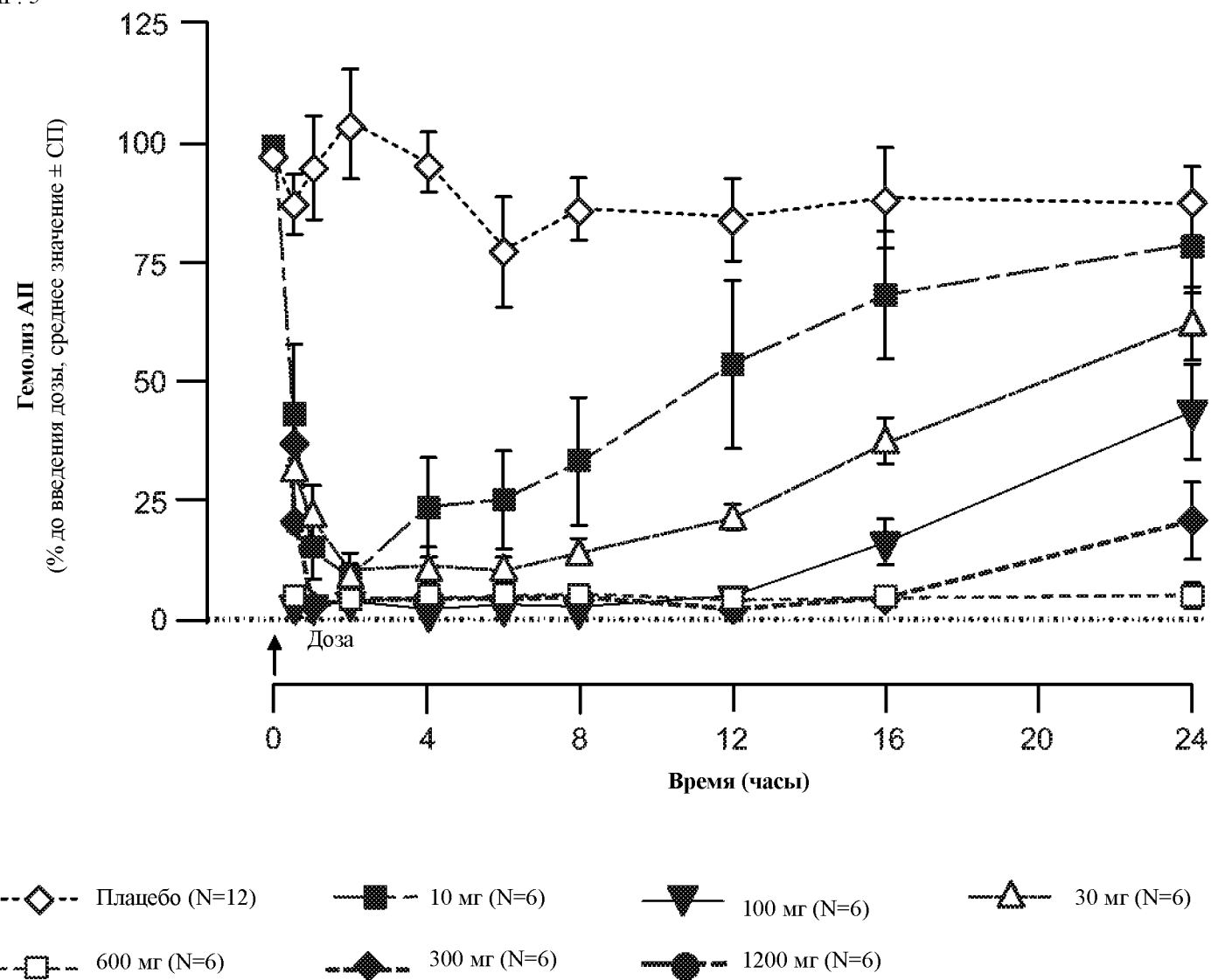


ФИГ. 3

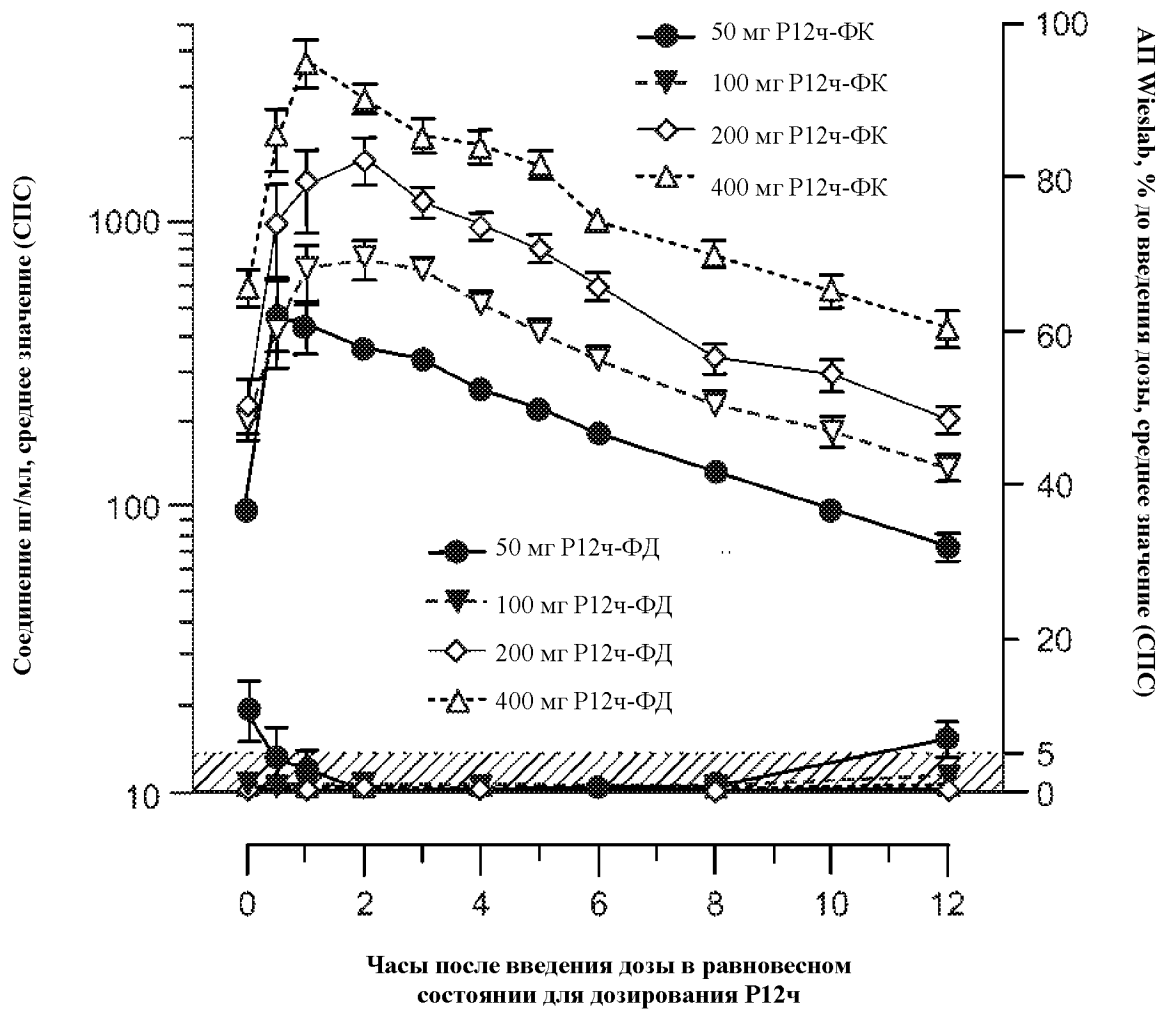
ФИГ. 4



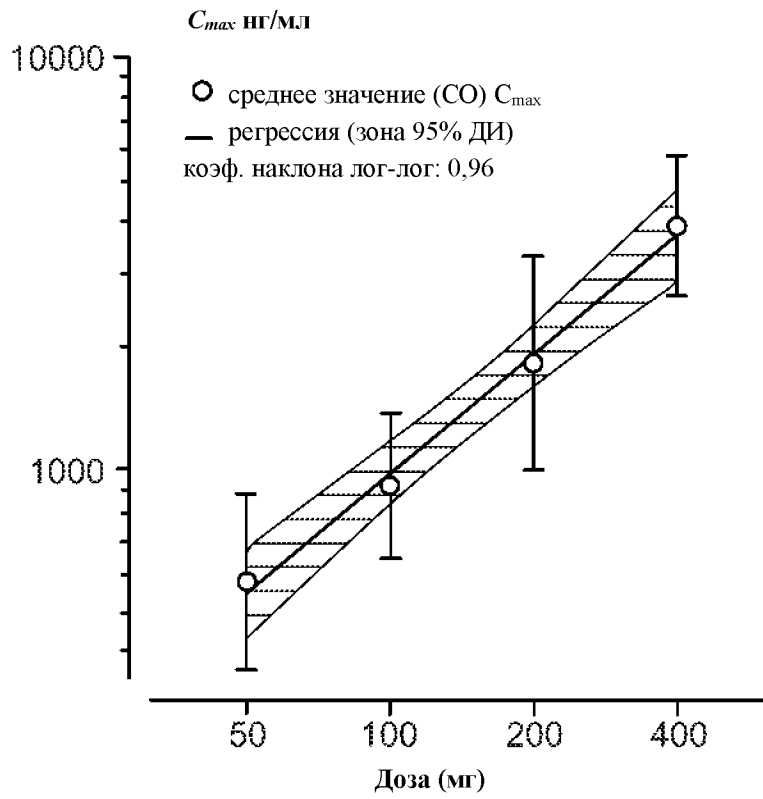
ФИГ. 5



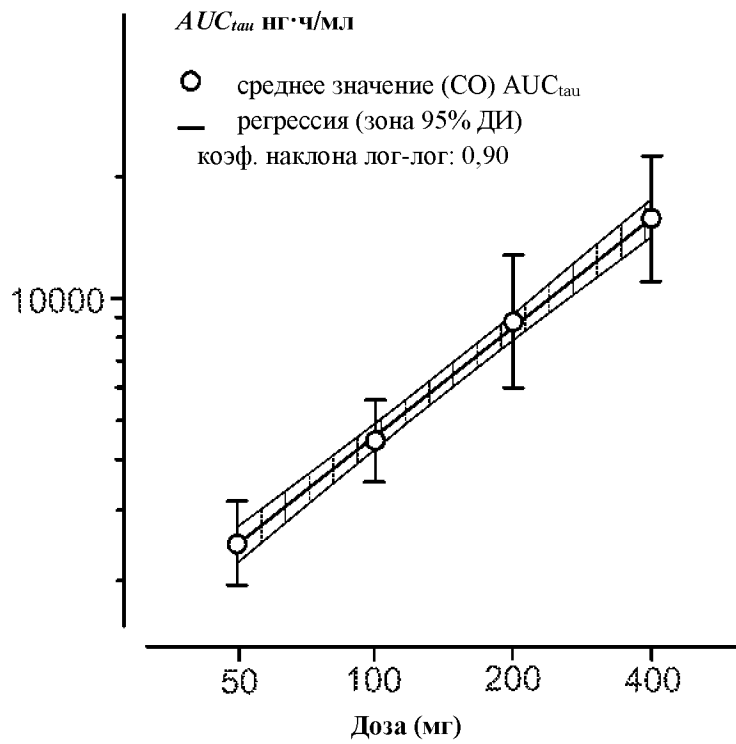
ФИГ. 6



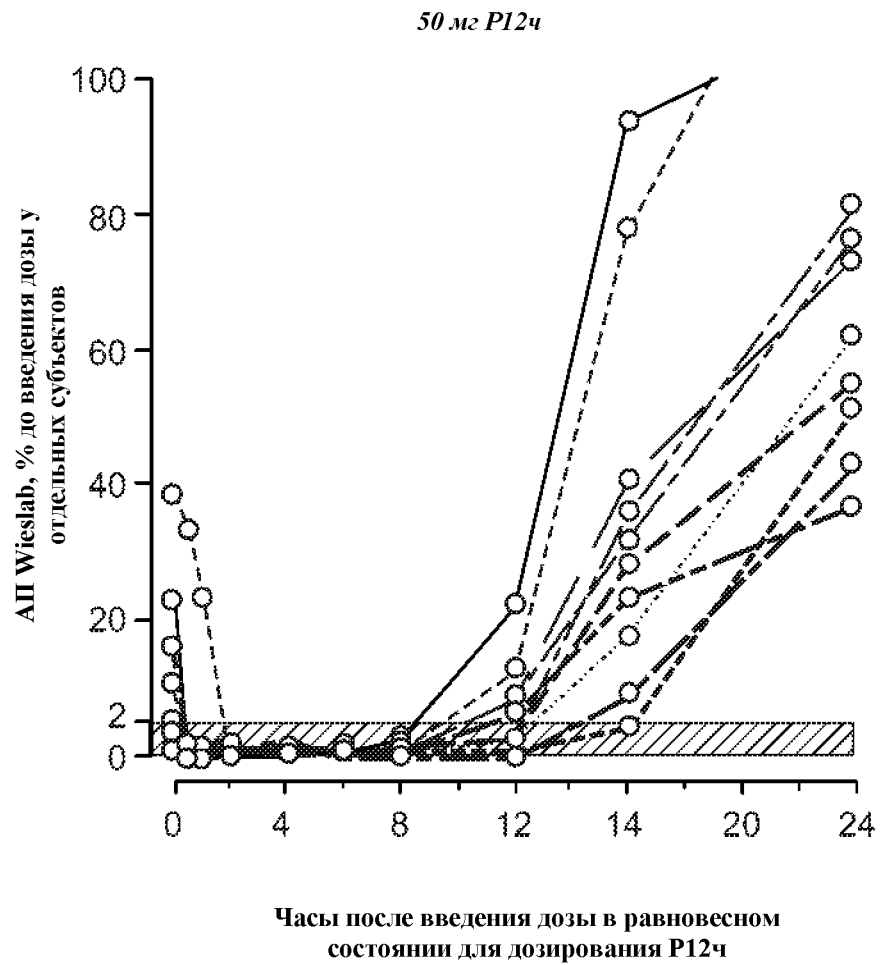
ФИГ. 7А



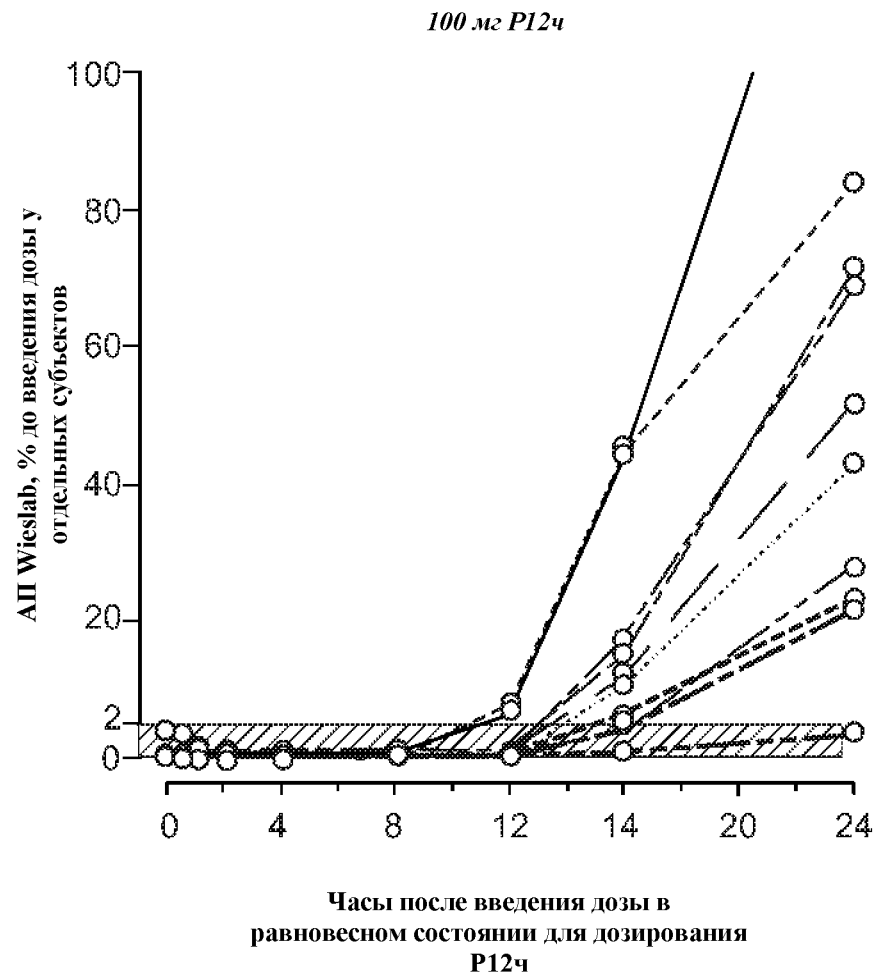
ФИГ. 7В



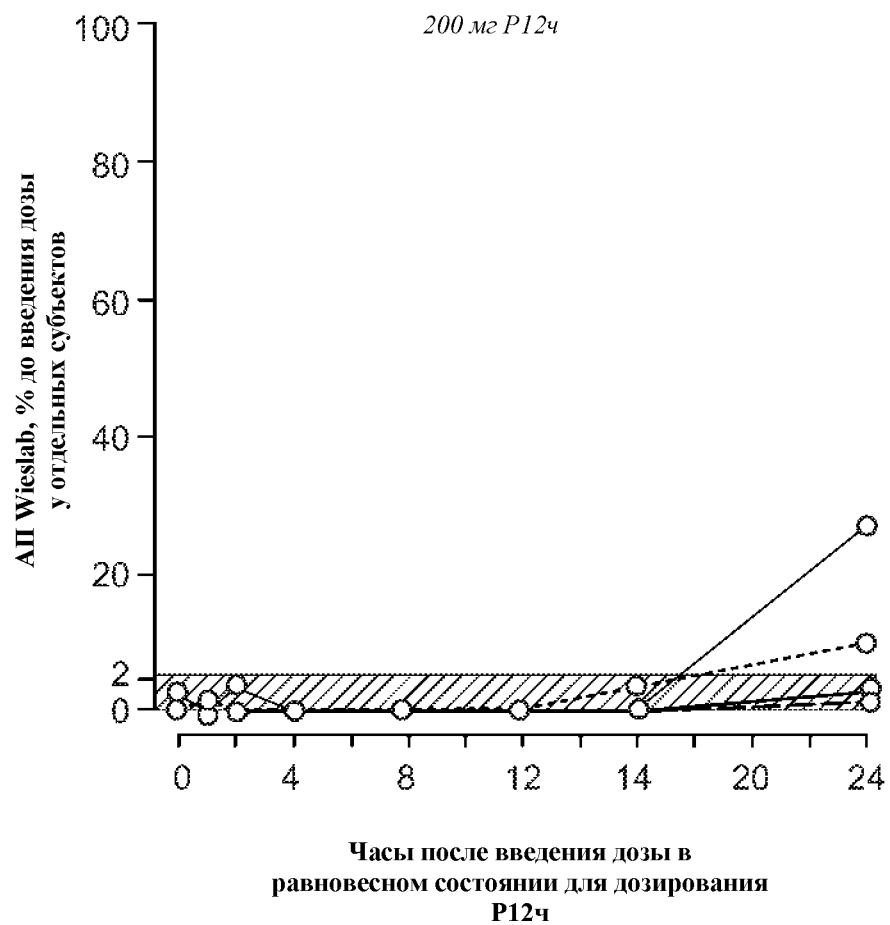
ФИГ. 8А



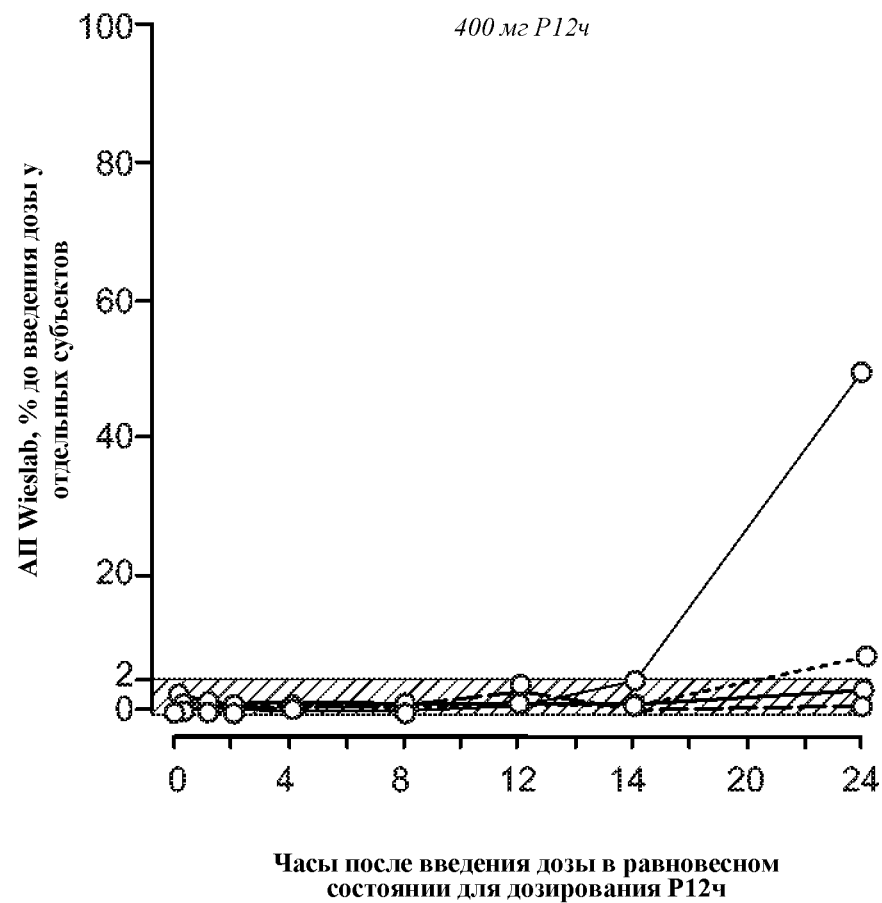
ФИГ. 8В



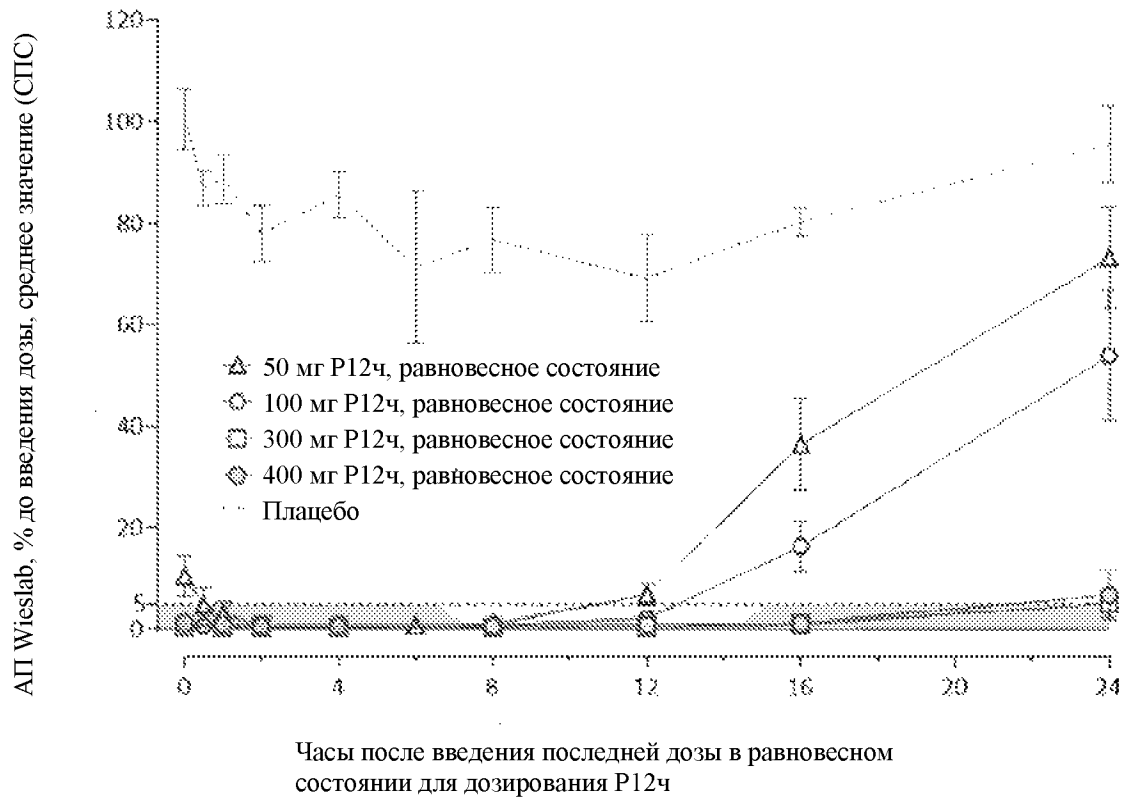
ФИГ. 8С



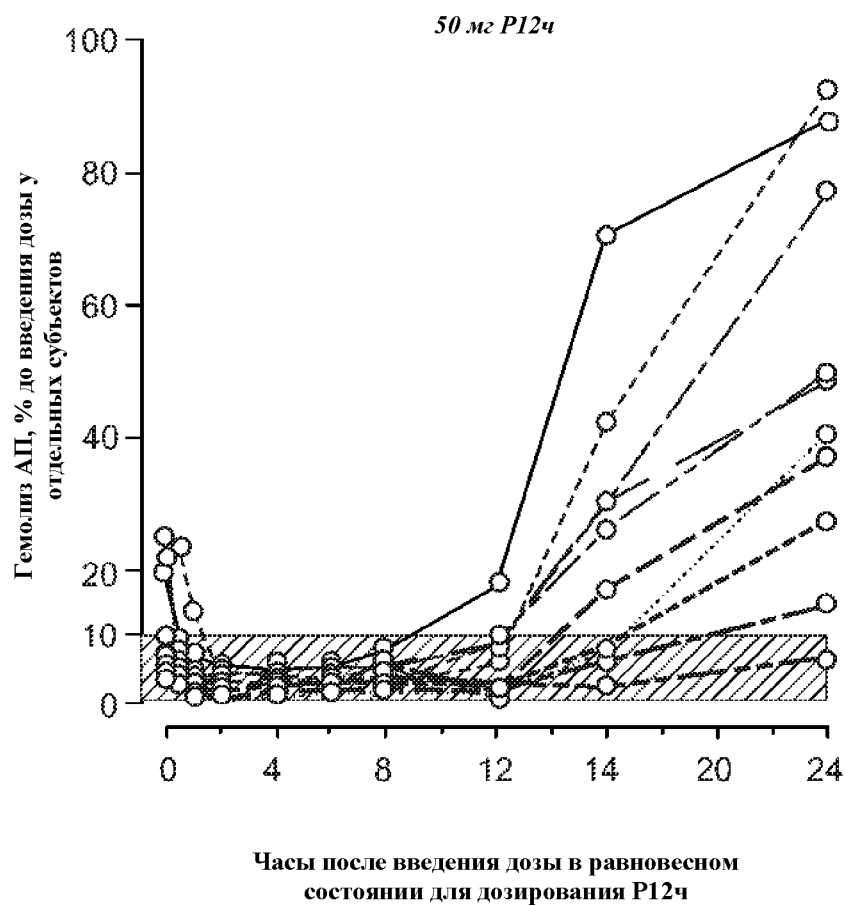
ФИГ. 8D



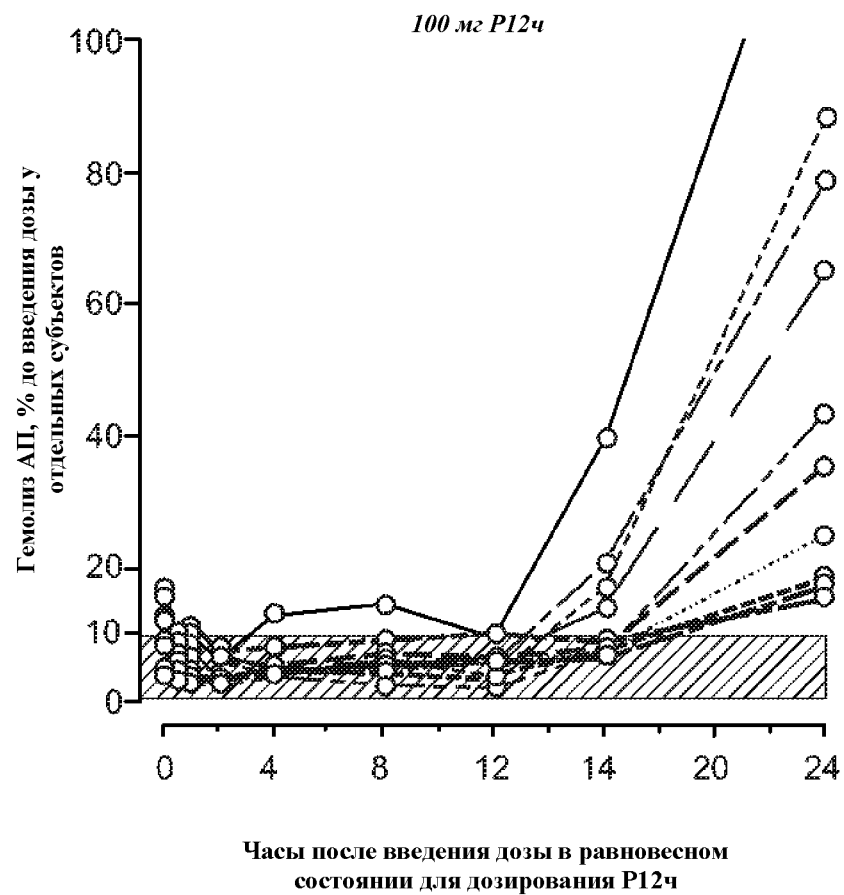
ФИГ. 8Е



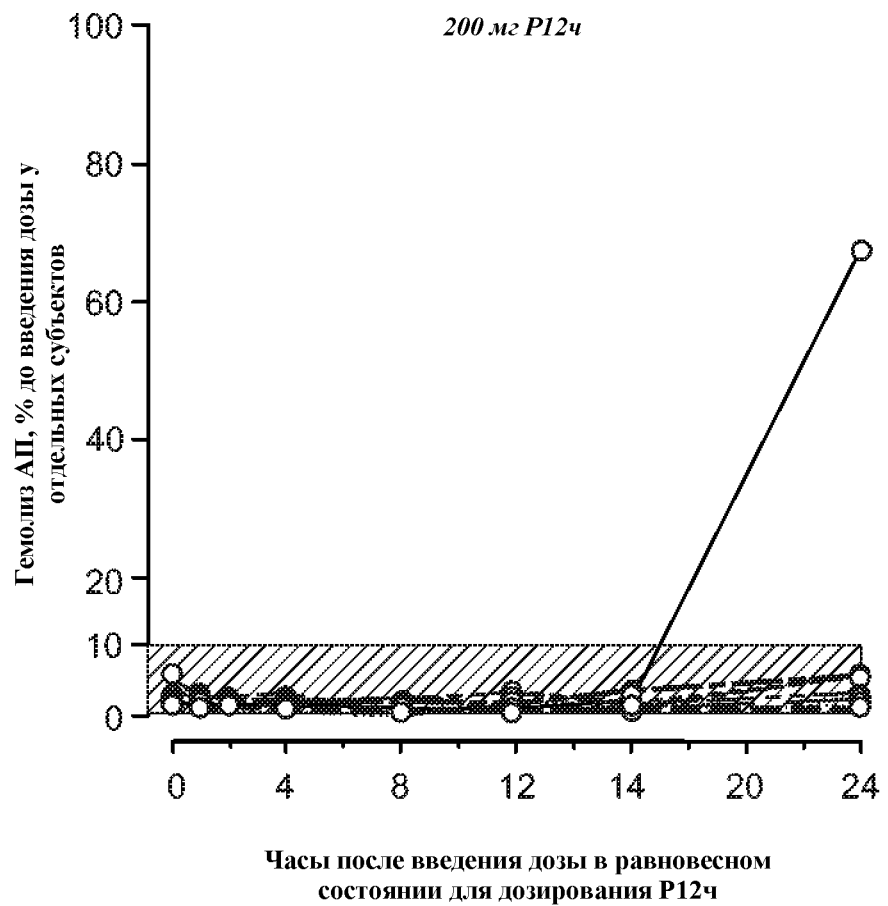
ФИГ. 9А



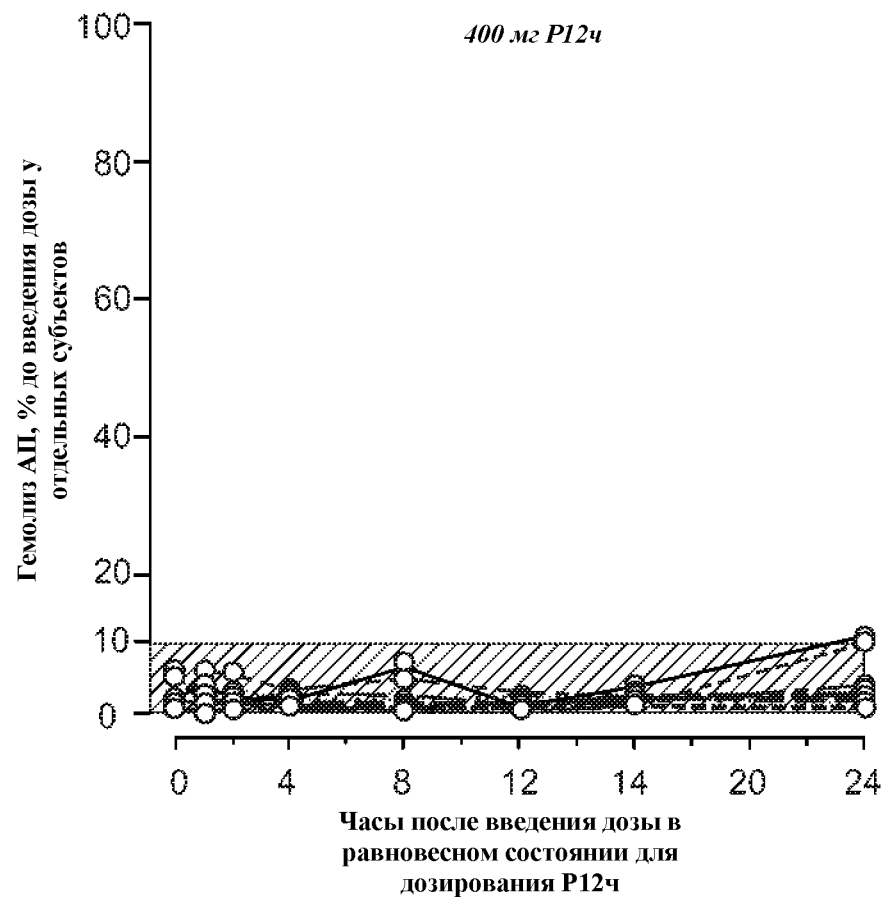
ФИГ. 9В



ФИГ. 9С

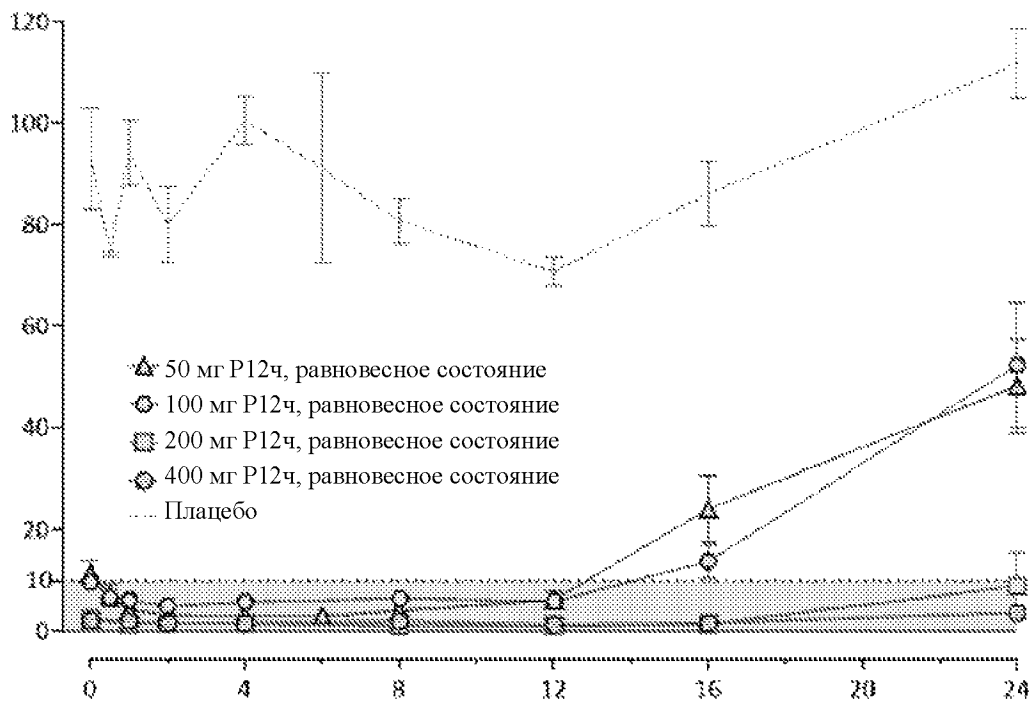


ФИГ. 9D



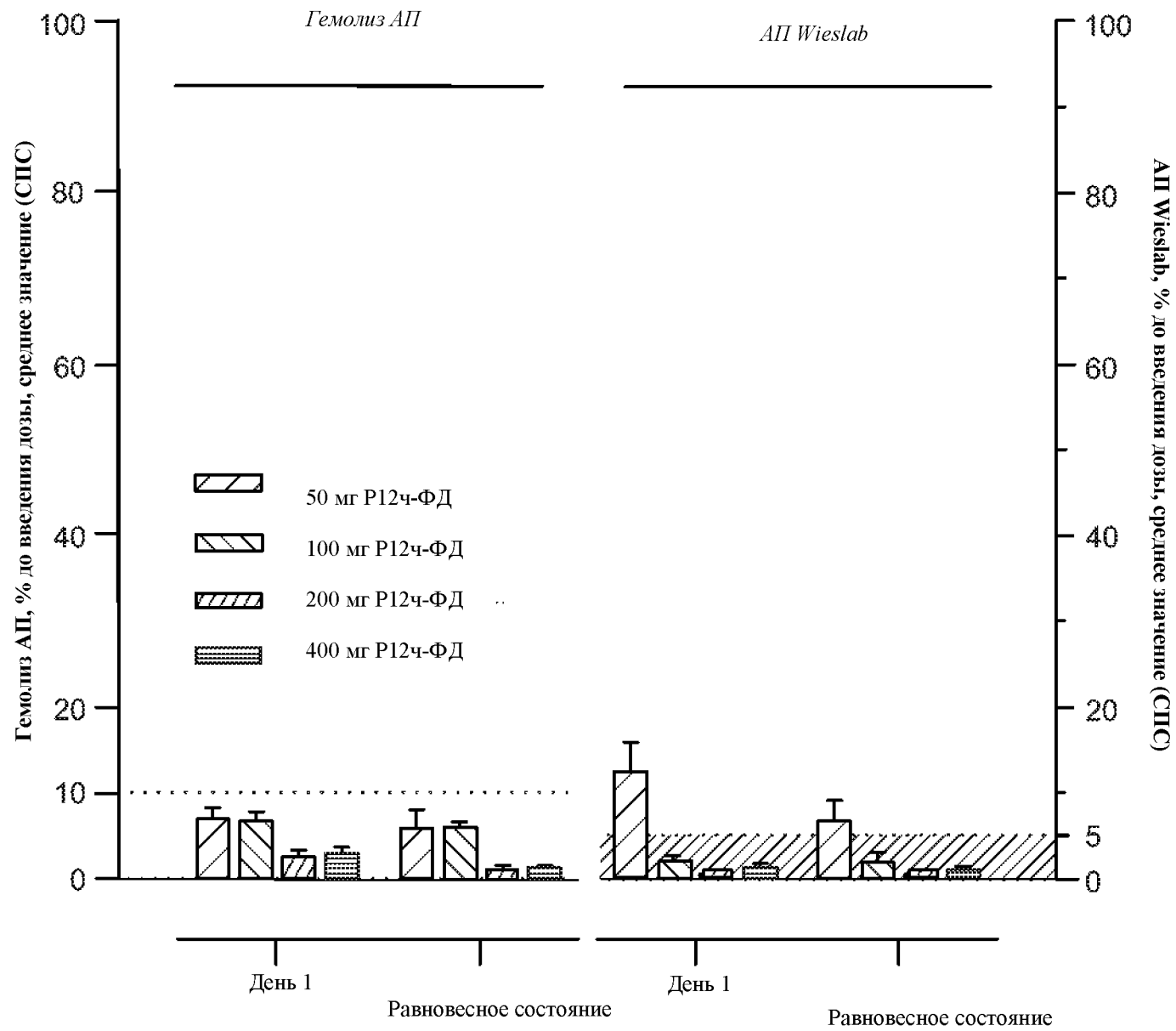
ФИГ. 9Е

Гемолиз АП, % до введения дозы, среднее значение (СПС)

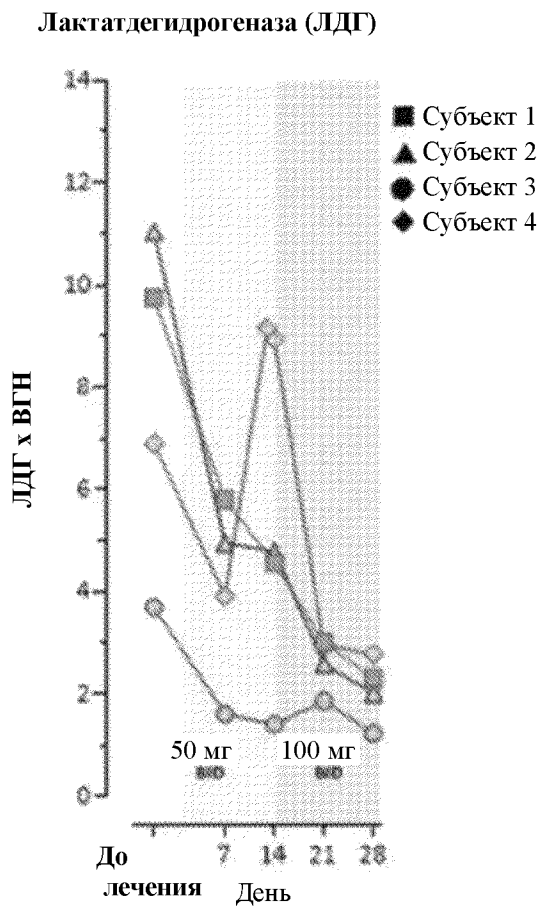


Часы после введения последней дозы в равновесном состоянии для дозирования P12ч

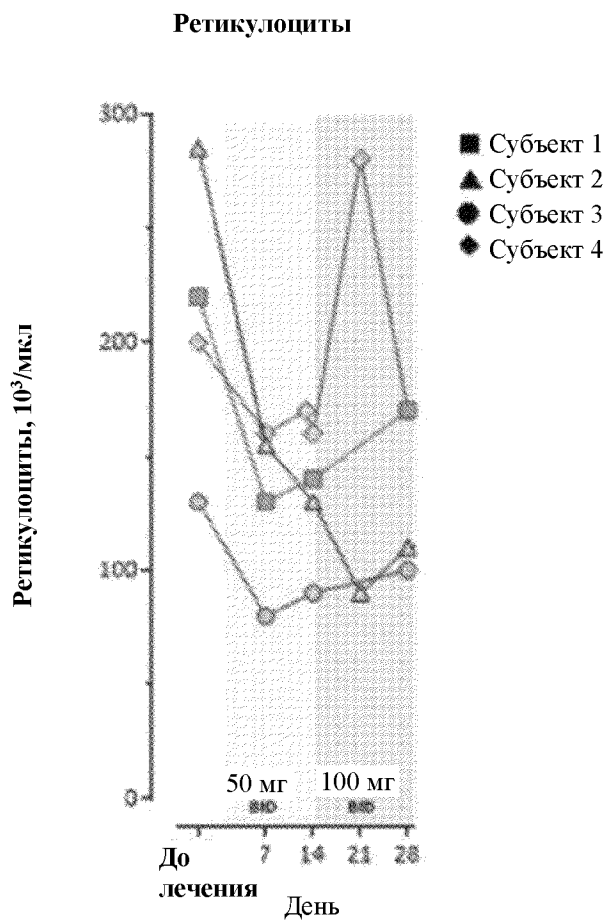
ФИГ. 10



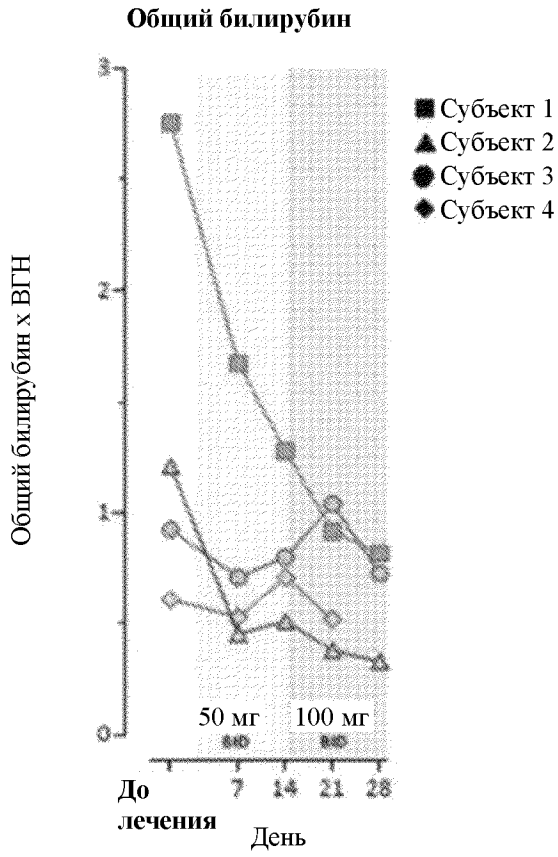
ФИГ. 11А



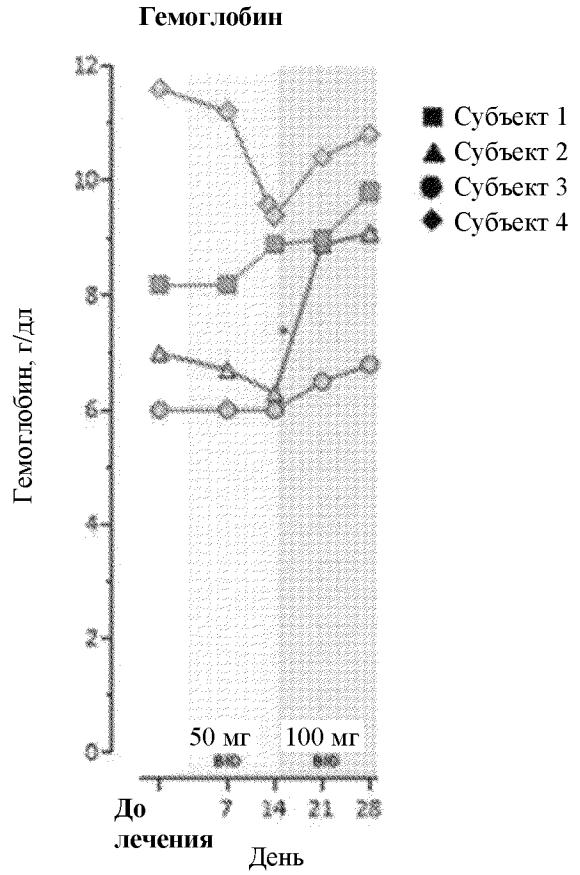
ФИГ. 11В



ФИГ. 11С



ФИГ. 11D



ФИГ. 11Е

