- (43) Дата публикации заявки 2023.11.10
- (22) Дата подачи заявки 2021.12.20

(51) Int. Cl. A61K 31/451 (2006.01) A61K 45/06 (2006.01) C07K 16/28 (2006.01)

(54) ЛЕЧЕНИЕ СЗ-ГЛОМЕРУЛОПАТИИ С ПОМОЩЬЮ ИНГИБИТОРА С5А

- (31) 63/128,397
- (32) 2020.12.21
- (33) US
- (86) PCT/US2021/064350
- (87) WO 2022/140258 2022.06.30
- (71) Заявитель:

КЕМОСЕНТРИКС, ИНК. (US)

- (72) Изобретатель:
- Беккер Петрус Дж., Стаер Петер (US)
- (74) Представитель:Медведев В.Н. (RU)

(57) Представлены способы лечения определенных популяций пациентов, страдающих от С3-гломерулопатии или склонных к ней, включающие введение человеку эффективного количества антагониста C5aR.

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-578558EA/019

ЛЕЧЕНИЕ СЗ-ГЛОМЕРУЛОПАТИИ С ПОМОЩЬЮ ИНГИБИТОРА С5А

ПЕРЕКРЕСТНЫЕ ССЫЛКИ НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] Настоящая заявка испрашивает приоритет в соответствии с § 119(e) 35 U.S.C. на предварительную заявку США с серийным номером 63/128397, поданную 21 декабря 2020 года, содержание которой включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте для всех целей.

ЗАЯВЛЕНИЕ О ПРАВАХ НА ИЗОБРЕТЕНИЯ, СДЕЛАННЫЕ В РАМКАХ СПОНСИРУЕМЫХ НА ФЕДЕРАЛЬНОМ УРОВНЕ ИССЛЕДОВАНИЙ И РАЗРАБОТОК

[0002] НЕ ПРИМЕНИМО

ССЫЛКА НА "ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ", ТАБЛИЦУ ИЛИ ПРИЛОЖЕНИЕ К ПЕРЕЧНЮ КОМПЬЮТЕРНЫХ ПРОГРАММ, ПРЕДСТАВЛЕННОЕ НА КОМПАКТ-ДИСКЕ

[0003] НЕ ПРИМЕНИМО

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0004] С3-Гломерулопатия (C3G) является редким заболеванием (распространенность C3G оценивается как 2-3 на 1000000 человек). С3G характеризуется отложением белка, известного как С3 (компонент системы комплемента организма), в фильтрационных единицах (гломерулах) почек, что указывает на участие комплемента в повреждении почек. С3-Гломерулопатия характеризуется признаками альтернативной активации комплемента на основе отложения С3 в гломерулах. Существует две формы заболевания: болезнь плотных осадков (DDD, ранее называемая мембранопролиферативным гломерулонефритом [MPGN] типа II) и С3-гломерулонефрит (C3GN, ранее называемый идиопатическим MPGN). У этих пациентов были описаны генетические поражения, приводящие к дефектной регуляции комплемента, включая мутации в факторе Н комплемента (СГН). У пациентов с С3-гломерулопатией часто наблюдается высокая протеинурия и прогрессирующее ухудшение функции почек. Не существует утвержденного лечения для пациентов с С3-гломерулопатией, в том числе C3GN. Без лечения C3G неизменно приводит к почечной недостаточности, и пересадка почки часто является единственным выходом. Даже после трансплантации новая почка часто отказывает вследствие рецидива заболевания.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0005] Настоящее изобретение направлено на способ лечения определенных популяций пациентов, страдающих от связанной с комплементом 3 гломерулопатии (С3) или склонных к ней, включающий введение человеку эффективного количества антагониста C5aR формулы I,

$$R^2$$
 R^2
 R^2

или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления указанное терапевтически эффективное количество составляет приблизительно 10 мг или 30 мг соединения два раза в день. В некоторых вариантах осуществления

каждый R^1 независимо выбран из группы, состоящей из CH_3 , CF_3 , CH_2CH_3 , CI, 1-пирролидина, -O-CH(CH_3) $_2$ и CH_2OH ; и

каждый \mathbb{R}^2 независимо выбран из группы, состоящей из \mathbb{CH}_3 и \mathbb{F} .

[0006] В некоторых вариантах осуществления антагонист C5aR представляет собой соединение, характеризующееся формулой

[0007] В некоторых вариантах осуществления антагонист C5aR представляет собой соединение, характеризующееся формулой

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

[0008] На фигуре 1 представлена расчетная скорость клубочковой фильтрации (eGFR) пациента до и после лечения соединением 1.

[0009] На фигуре 2 представлено улучшение на гистопатологическом уровне после лечения соединением 1.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Аббревиатура и определения

[0010] Используемый в данном документе термин "проведение лечения" или "лечение" охватывает как лечение, модифицирующее заболевание, так и

симптоматическое лечение, которое может быть либо профилактическим (т. е. до появления симптомов, чтобы предупредить, задержать проявление симптомов или уменьшить их тяжесть), либо терапевтическим (т. е. после появления симптомов, чтобы и/или продолжительность симптомов). уменьшить тяжесть Способы лечения, представленные в данном документе, включают, как правило, введение пациенту эффективного количества одного или нескольких соединений, представленных в данном документе. Подходящие пациенты предусматривают пациентов, страдающих от нарушения или заболевания, определенному в данном документе, или склонных к ним (т. е. профилактическое лечение). Типичные пациенты для лечения, описанного в данном документе, предусматривают млекопитающих, в частности приматов, в особенности людей. Другие подходящие пациенты предусматривают одомашненных животныхкомпаньонов, таких как собака, кошка, лошадь и т. п., или домашний скот, такой как крупный рогатый скот, свинья, овца и т. п.

[0011] Подразумевается, что термин "фармацевтически приемлемые соли" включает соли активных соединений, которые получены с помощью относительно нетоксичных кислот или оснований, в зависимости от конкретных заместителей, присутствующих в описанных в данном документе соединениях. Когда соединения по настоящему изобретению содержат относительно кислотные функциональные группы, соли присоединения оснований могут быть получены путем обеспечения контакта нейтральной формы таких соединений с достаточным количеством необходимого основания, либо в чистом виде, либо в подходящем инертном растворителе. Примеры солей, полученных из фармацевтически приемлемых неорганических оснований, включают соли алюминия, аммония, кальция, меди, железа трехвалентного, железа двухвалентного, лития, магния, марганца трехвалентного, марганца двухвалентного, калия, натрия, цинка и т. п. Соли, полученные из фармацевтически приемлемых органических оснований, включают соли первичных, вторичных и третичных аминов, включая замещенные амины, циклические амины, амины природного происхождения и т. п., такие как аргинин, бетаин, кофеин, холин, N, N'-дибензилэтилендиамин, диэтиламин, этилендиамин, 2-диэтиламиноэтанол, 2-диметиламиноэтанол, этаноламин, этилморфолин, N-этилпиперидин, глюкамин, глюкозамин, гистидин, гидрабамин, изопропиламин, лизин, метилглюкамин, морфолин, пиперазин, пиперадин, полиаминовые смолы, прокаин, пурины, теобромин, триэтиламин, триметиламин, трипропиламин, трометамин и т. п. Когда соединения по настоящему изобретению содержат относительно основные функциональные группы, соли присоединения кислоты могут быть получены путем обеспечения контакта нейтральной формы таких соединений с достаточным количеством необходимой кислоты, либо в чистом виде, либо в подходящем инертном растворителе. Примеры фармацевтически приемлемых солей присоединения кислот включают соли, полученные из неорганических кислот, таких как хлористоводородная, бромистоводородная, азотная, угольная, одноосновная угольная, одноосновная фосфорная, двухосновная фосфорная, серная, одноосновная серная,

йодистоводородная или фосфорные кислоты и т. п., а также соли, полученные из относительно нетоксичных органических кислот, таких как уксусная, пропионовая, изомасляная, малоновая, бензойная, янтарная, субериновая, фумаровая, миндальная, фталевая, бензолсульфоновая, п-толилсульфоновая, лимонная, винная, метансульфоновая и т. п. Также включены соли аминокислот, такие как аргинат и т. п., и соли органических кислот, такие как глюкуроновая или галактуноровая кислоты и т. п. (см., например, Berge, S.M., et al, "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science, 1977, 66, 1-19). Некоторые конкретные соединения по настоящему изобретению содержат как основные, так и кислотные функциональные группы, которые позволяют превращать соединения в соли присоединения либо основания, либо кислоты.

[0012] Нейтральные формы соединений могут быть восстановлены посредством обеспечения контакта соли с основанием или кислотой и выделения исходного соединения обычным способом. Исходная форма соединения отличается от различных солевых форм определенными физическими свойствами, такими как растворимость в полярных растворителях, но в остальном соли эквивалентны исходной форме соединения для целей настоящего изобретения.

[0013] Некоторые соединения по настоящему изобретению могут существовать в несольватированных формах, а также в сольватированных формах, включая гидратированные формы. В целом сольватированные формы эквивалентны несольватированным формам, и предполагается, что они охвачены объемом настоящего изобретения. Определенные соединения по настоящему изобретению могут существовать в нескольких кристаллических или аморфных формах. В целом все физические формы являются эквивалентными для вариантов применения, предусмотренных в настоящем изобретении, и предполагается, что они охвачены объемом настоящего изобретения.

[0014] Соединение 1 (авакопан) имеет формулу:

[0015] Соединения, описанные ниже в вариантах осуществления, могут быть получены в соответствии со способами, описанными в WO 2010075257, WO 2011163640, WO 2016053890.

ВАРИАНТЫ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

А. Способы лечения

[0016] Настоящее изобретение направлено на способы лечения определенных популяций пациентов, страдающих от связанной с комплементом 3 гломерулопатии (С3)

или склонных к ней, включающие введение человеку эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли,

$$\mathbb{R}^2$$
 \mathbb{N}
 \mathbb{N}

В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество составляет приблизительно 10 мг или 30 мг соединения два раза в день. В некоторых вариантах осуществления

каждый R^1 независимо выбран из группы, состоящей из CH_3 , CF_3 , CH_2CH_3 , CI, 1-пирролидина, -O-CH(CH_3) $_2$ и CH_2OH ; и

каждый R^2 независимо выбран из группы, состоящей из CH_3 и F.

[0017] Определенные субпопуляции людей могут удивительно хорошо реагировать на лечение соединениями формулы І. Неожиданно, субъекты, получающие соединение формулы I, демонстрируют устойчивое и значительное улучшение значения eGFR после 26 недель терапии. Наблюдаемое увеличение значения eGFR у пациентов, получавших соединение формулы І, было удивительно высоким за такой короткий промежуток времени (26 недель). В некоторых вариантах осуществления субъекты со значением eGFR < 60 мл/мин/1,73 м 2 на исходном уровне значительно лучше реагировали на препарат по сравнению с плацебо. Подразумевается, что субъекты, получающие плацебо, не получают лечения (т. е. не получают эффективного количества соединения формулы I). В некоторых вариантах осуществления изменение значения eGFR от исходного уровня до конца недели 26 у субъектов, получающих соединение формулы I, улучшается на по меньшей мере 5%. В некоторых вариантах осуществления изменение значения eGFR от исходного уровня до конца недели 26 у субъектов, получающих соединение формулы І, улучшается на по меньшей мере 10%. В некоторых вариантах осуществления изменение значения eGFR от исходного уровня до конца недели 26 у субъектов, получающих соединение формулы I, улучшается на приблизительно 13%. В некоторых вариантах осуществления среднее изменение значения eGFR от исходного уровня до конца недели 26 у субъектов, получающих соединение формулы I, улучшается на приблизительно 5%. Сравнительно, в некоторых вариантах осуществления, изменение значения eGFR от исходного уровня до конца недели 26 у субъектов, получающих плацебо, ухудшается на по меньшей мере 5%. В некоторых вариантах осуществления среднее изменение значения eGFR от исходного уровня до конца недели 26 у субъектов, получающих плацебо, ухудшается на приблизительно 6%.

[0018] В некоторых вариантах осуществления субъекты, получающие соединение формулы I, демонстрируют значительное улучшение соотношения МСР-1:креатинин в

моче после 26 недель терапии по сравнению с плацебо. В некоторых вариантах осуществления изменение соотношения МСР-1:креатинин в моче от исходного уровня до конца недели 26 у субъектов, получающих соединение формулы I, улучшается на по меньшей мере 5%. В некоторых вариантах осуществления изменение соотношения МСР-1:креатинин в моче от исходного уровня до конца недели 26 у субъектов, получающих соединение формулы I, улучшается на по меньшей мере 10%. В некоторых вариантах осуществления изменение соотношения МСР-1:креатинин от исходного уровня до конца недели 26 у субъектов, получающих соединение формулы I, улучшается на приблизительно 12%. Сравнительно, в некоторых вариантах осуществления, изменение соотношения МСР-1:креатинин в моче от исходного уровня до конца недели 26 у субъектов, получающих плацебо (т. е. не получающих эффективное количество соединения формулы I), не изменяется или ухудшается на приблизительно 1%.

[0019] В некоторых вариантах осуществления субъекты, получающие соединение формулы I, демонстрируют значительное улучшение соотношения белок:креатинин в моче после 26 недель терапии по сравнению с плацебо. В некоторых вариантах осуществления изменение соотношения белок:креатинин в моче от исходного уровня до конца недели 26 у субъектов, получающих соединение формулы I, улучшается на по меньшей мере 15%. В некоторых вариантах осуществления изменение соотношения белок:креатинин в моче от исходного уровня до конца недели 26 у субъектов, получающих соединение формулы I, улучшается на по меньшей мере 20%. В некоторых вариантах осуществления изменение соотношения белок:креатинин от исходного уровня до конца недели 26 у субъектов, получающих соединение формулы I, улучшается на приблизительно 26%. Для сравнения, в некоторых вариантах осуществления изменение соотношения белок:креатинин в моче от исходного уровня до конца недели 26 у субъектов, получающих плацебо, улучшается на приблизительно 14%.

[0020] В некоторых вариантах осуществления субъекты, получающие соединение формулы I, демонстрируют значительное улучшение среднего гистологического индекса СЗБ (СНІ) после 26 недель терапии по сравнению с плацебо. В некоторых вариантах осуществления значение СНІ от исходного уровня до конца недели 26 у субъектов, получающих соединение формулы I, остается приблизительно таким же или улучшается на приблизительно 5%. В некоторых вариантах осуществления изменение значения СНІ от исходного уровня до конца недели 26 у субъектов, получающих соединение формулы I, в среднем улучшается на приблизительно 6%. В некоторых вариантах осуществления, изменение значения СНІ от исходного уровня до конца недели 26 у субъектов, получающих плацебо, ухудшается на по меньшей мере 20%. В некоторых вариантах осуществления изменение значения СНІ от исходного уровня до конца недели 26 у субъектов, получающих плацебо, в среднем ухудшается на приблизительно 26%. Способы измерения значения СНІ описаны в книге Вотваск, et al. C3 glomerulonephritis and dense deposit disease share a similar disease course in a large United States cohort of patients with C3 glomerulopathy. Kidney Int. 2018 93(4):977-985.

[0021] В некоторых вариантах осуществления субъекты с высокими исходными (до начала лечения) уровнями C5b-9 в плазме крови значительно лучше реагировали на лечение по сравнению с субъектами с низкими исходными (до начала лечения) уровнями C5b-9 в плазме крови. Высокие исходные уровни C5b-9 в плазме крови могут предусматривать субъектов, которые имеют 50%, 75% или более C5b-9 в плазме крови по сравнению с пороговым значением (средние уровни С59b в плазме крови здоровых людей, у которых не диагностирован СЗБ). Низкие исходные уровни С5b-9 предусматривают субъектов, у которых уровни C5b-9 в плазме крови ниже установленных высоких исходных уровней C5b-9 в плазме крови. В некоторых вариантах осуществления средний уровень C5b-9 в плазме крови здоровых людей составляет ~150 нг/мл. В некоторых вариантах осуществления высокие исходные уровни C5b-9 в плазме крови относятся к субъектам с концентрацией в плазме крови >244 нг/мл. В некоторых вариантах осуществления низкие исходные уровни C5b-9 в плазме крове относятся к субъектам с уровнем ≤ 244 нг/мл. В некоторых вариантах осуществления субъекты с высокими исходными уровнями C5b-9 в плазме крови демонстрируют статистически значимое улучшение клинических показателей в отношении измерения прогрессирования заболевания C3G, тогда как субъекты с низкими исходными уровнями C5b-9 в плазме крови не демонстрируют такового.

[0022] В некоторых вариантах осуществления субъекты с высокими исходными (до лечения) уровнями С3, С3d, С3c, С3adesArg или С4 в плазме крови значительно лучше реагировали на лечение по сравнению с субъектами с низкими исходными (до лечения) уровнями C3, C3d, C3c, C3adesArg или C4 в плазме крови. Высокие исходные уровни C3, C3d, C3c, C3adesArg или C4 в плазме крови могут предусматривать субъектов, у которых 20%, 50% или более предметного белка в плазме крови по сравнению с пороговым значением (средние уровни предметного белка в плазме крови здоровых людей, у которых не диагностирован C3G). Низкие исходные уровни C3, C3d, C3c, C3adesArg или C4 предусматривают субъектов, у которых исходные уровни предметного белка в плазме крови ниже установленных высоких исходных уровней белка в плазме крови. В некоторых вариантах осуществления субъекты с высокими исходными уровнями С3, С3d, С3с, C3adesArg или C4 в плазме крови демонстрируют статистически значимое улучшение клинического показателя в отношении измерения прогрессирования заболевания C3G, тогда как субъекты с низкими исходными уровнями C3, C3d, C3c, C3adesArg или C4 в плазме крови не демонстрируют такового. В некоторых вариантах осуществления средний уровень СЗ у здорового человека составляет приблизительно 125 мг/дл. В некоторых вариантах осуществления средний уровень С4 у здорового человека составляет приблизительно 30 мг/дл.

[0023] В некоторых вариантах осуществления субъекты с высокими исходными (до лечения) уровнями нефритического фактора С3 в плазме крови значительно лучше реагировали на лечение по сравнению с субъектами с низкими исходным (до лечения) уровнями нефритического фактора С3 в плазме крови. Высокие исходные уровни

нефритического фактора СЗ в плазме крови могут предусматривать субъектов, которые имеют 20%, 50% или более нефритического фактора СЗ в плазме крови по сравнению с пороговым значением (средние уровни нефритического фактора СЗ в плазме крови здоровых людей, у которых не диагностирован СЗG). Низкие исходные уровни нефритического фактора СЗ предусматривают субъектов, у которых уровень нефритического фактора СЗ в плазме крови ниже установленных высоких исходных уровней нефритического фактора СЗ в плазме крови. В некоторых вариантах осуществления субъекты с высокими исходными уровнями нефритического фактора СЗ в плазме крови демонстрируют статистически значимое улучшение клинического показателя в отношении измерения прогрессирования заболевания СЗG, тогда как субъекты с низкими исходными уровнями нефритического фактора СЗ в плазме крови не демонстрируют такового.

[0024] В некоторых вариантах осуществления субъекты с высокими исходными (до лечения) уровнями С5, С5а, С5b-9 или С5аdesArg в плазме крови значительно лучше реагировали на лечение по сравнению с субъектами с низкими исходными (до лечения) уровнями С5, С5а, С5b-9 или C5adesArg в плазме крови. Высокие исходные уровни С5, С5а, С5b-9 или С5adesArg в плазме крови могут предусматривать субъектов, у которых 20%, 50% или более предметного белка в плазме крови по сравнению с пороговым значением (средние уровни предметного белка в плазме крови здоровых людей, у которых не диагностирован С3G). Низкие исходные уровни С5, С5а, С5b-9 и С5adesArg предусматривают субъектов, у которых исходные уровни предметного белка в плазме крови ниже установленных высоких исходных уровней белка в плазме крови. В некоторых вариантах осуществления субъекты с высокими исходными уровнями С5, С5а, С5b-9 или С5adesArg в плазме крови демонстрируют статистически значимое улучшение клинического показателя в отношении измерения прогрессирования заболевания С3G, тогда как субъекты с низкими исходными уровнями С5, С5а, С5b-9 или С5adesArg в плазме крови не демонстрируют такового.

[0025] В некоторых вариантах осуществления субъекты с высокими исходными (до лечения) уровнями сывороточного фактора Н комплемента или сывороточного фактора В комплемента в плазме крови значительно лучше реагировали на лечение по сравнению с субъектами с низкими исходными (до лечения) уровнями сывороточного фактора Н комплемента или сывороточного фактора В комплемента в плазме крови. Высокие исходные уровни сывороточного фактора Н комплемента или сывороточного фактора В комплемента в плазме крови могут предусматривать субъектов, у которых в плазме крови содержится 20%, 50% или более предметного белка по сравнению с пороговым значением (средними уровнями предметного белка в плазме крови здоровых людей, у которых не диагностирован СЗG). Низкие исходные уровни сывороточного фактора Н комплемента или сывороточного фактора В комплемента предусматривают субъектов, у которых исходные уровни предметного белка в плазме крови ниже установленных высоких исходных уровней белка в плазме крови. В некоторых вариантах осуществления субъекты

с высокими исходными уровнями сывороточного фактора Н комплемента или сывороточного фактора В комплемента в плазме крови демонстрируют статистически значимое улучшение клинического показателя в отношении измерения прогрессирования заболевания СЗG, тогда как субъекты с низкими исходными уровнями сывороточного фактора Н комплемента или сывороточного фактора В комплемента в плазме крови не демонстрируют такового..

[0026] В некоторых вариантах осуществления субъекты с высокими исходными (до лечения) уровнями сывороточного парапротеина в плазме крови значительно лучше реагировали на лечение по сравнению с субъектами с низкими исходными (до лечения) уровнями сывороточного парапротеина в плазме крови. Высокие исходные уровни сывороточного парапротеина в плазме крови могут предусматривать субъектов, у которых 20%, 50% или более сывороточного парапротеина в плазме крови по сравнению с пороговым значением (средними уровнями сывороточного парапротеина в плазме крови здоровых людей, у которых не диагностирован СЗG). Низкие исходные уровни сывороточного парапротеина предусматривают субъектов, у которых исходные уровни парапротеина в плазме крови ниже, чем установленные высокие исходные уровни белка в плазме крови. В некоторых вариантах осуществления субъекты с высокими исходными уровнями сывороточного парапротеина в плазме крови демонстрируют статистически значимое улучшение клинического показателя в отношении измерения прогрессирования заболевания СЗG, тогда как субъекты с низкими исходными уровнями сывороточного парапротеина в плазме крови не демонстрируют такового..

[0027] В некоторых вариантах осуществления субъекты с высокими исходными (до лечения) уровнями родственного фактору Н комплемента белка 5 (CFHR5) в плазме крови значительно лучше реагировали на лечение по сравнению с субъектами с низкими исходными (до лечения) уровнями CFHR5 в плазме крови. Высокие исходные уровни CFHR5 в плазме крови могут предусматривать субъектов, которые имеют 20%, 50% или более CFHR5 в плазме крови по сравнению с пороговым значением (средние уровни CFHR5 в плазме крови здоровых людей, у которых не диагностирован C3G). К субъектам с низкими исходными уровнями CFHR5 относятся субъекты, у которых исходные уровни CFHR5 ниже, чем установленные высокие исходные уровни белка в плазме крови. В некоторых вариантах осуществления субъекты с высокими исходными уровнями CFHR5 в плазме крови демонстрируют статистически значимое улучшение клинического показателя в отношении измерения прогрессирования заболевания С3G, тогда как субъекты с низкими исходными уровнями CFHR5 в плазме крови не демонстрируют такового..

[0028] В некоторых вариантах осуществления субъекты, которые удивительно хорошо отреагировали на лечение, представляют собой популяцию пациентов-людей с уровнем белка комплемента в плазме крови на исходном уровне, который на 20, 25% или более превышает средние уровни в плазме крови здоровых людей, у которых не диагностирован СЗG. В некоторых вариантах осуществления субъекты, которые

удивительно хорошо отреагировали на лечение, представляют собой популяцию пациентов-людей с уровнем белка комплемента в плазме крови на исходном уровне, который на 20, 25% или еще ниже средних уровней в плазме крови здоровых людей, у которых не диагностирован СЗG. В некоторых вариантах осуществления белок комплемента представляет собой С2, С3, С3d, С3c, С3adesArg, С4, С5a, С5b-9 или С5adesArg. В некоторых вариантах осуществления средний уровень С2 у здорового человека составляет приблизительно 35 мг/дл.

[0029] При оценке реакции пациента можно использовать различные клинические показатели. Например, значительные улучшения можно наблюдать посредством измерения одного или более из следующих показателей: процентное изменение гистологического индекса СЗБ (СНІ) в отношении активности и хроничности заболевания, процентное изменение расчетной скорости клубочковой фильтрации (еGFR), процентное изменение соотношения альбумин:креатинин в первой утренней моче (ACR), процентное изменение соотношения белок:креатинин в первой утренней моче (PCR), процентное изменение соотношения МСР-1:креатинин в моче, процентное изменение в опроснике "EuroQOL-5D-5L" (EQ-5D-5L) и процентное изменение в опроснике "Short Form-36" версии 2 (SF-36 вер. 2).

[0030] По показателям процентного изменения гистологического индекса СЗG (СНІ) в отношении активности и хроничности заболевания, популяции, которые значительно лучше реагируют на лечение, предусматривают те, в которых доля субъектов, достигших по меньшей мере 30% снижения значения СНІ, составляет по меньшей мере 5, 10, 15, 20 или 25% или больше, чем доля субъектов, не относящихся к определенной популяции. Способы измерения значения СНІ описаны в книге Bomback, et al. СЗ glomerulonephritis and dense deposit disease share a similar disease course in a large United States cohort of patients with C3 glomerulopathy. Kidney Int. 2018 93(4):977-985.

[0031] Если измерять процентное изменение значения расчетной скорости клубочковой фильтрации (eGFR), то популяции, которые значительно лучше реагируют на лечение, предусматривают те, в которых доля субъектов, достигших улучшения значения eGFR на по меньшей мере 20%, составляет по меньшей мере 5, 10, 15, 20 или 25% или больше, чем доля субъектов, не относящихся к определенной популяции.

[0032] Если измерять процентное изменение соотношения альбумин: креатинин в первой утренней моче (ACR), то популяции, которые значительно лучше реагируют на лечение, предусматривают те, в которых доля субъектов, достигших снижения значения ACR по меньшей мере 20%, составляет по меньшей мере 5, 10, 15, 20 или 25% или больше, чем доля субъектов, не относящихся к определенной популяции.

[0033] Если измерять процентное изменение соотношения белок:креатинин в первой утренней моче (PCR), то популяции, которые значительно лучше реагируют на лечение, предусматривают те, в которых доля субъектов, достигших снижения значения PCR по меньшей мере 20%, составляет по меньшей мере 5, 10, 15, 20 или 25% или больше, чем доля субъектов, не относящихся к определенной популяции.

[0034] Если измерять процентного изменение соотношения МСР-1:креатинин в моче, то популяции, которые значительно лучше реагируют на лечение, предусматривают те, в которых доля субъектов, достигших снижения соотношения МСР-1:креатинин в моче по меньшей мере 20%, составляет по меньшей мере 5, 10, 15, 20 или 25% или больше, чем доля субъектов, не относящихся к определенной популяции.

[0035] Наблюдаемые клинические изменения в популяциях и субпопуляциях могут варьироваться в зависимости от периода времени для сравнения. В некоторых вариантах осуществления сравнение в предыдущих пунктах представляет собой изменение значения от исходного уровня до недели 2. В некоторых вариантах осуществления сравнение в предыдущих пунктах представляет собой изменение значения от исходного уровня до недели 4. В некоторых вариантах осуществления сравнение в предыдущих пунктах представляет собой изменение значения от исходного уровня до недели 8. В некоторых вариантах осуществления сравнение в предыдущих пунктах представляет собой изменение значения от исходного уровня до недели 12. В некоторых вариантах осуществления сравнение в предыдущих пунктах представляет собой изменение значения от исходного уровня до недели 16. В некоторых вариантах осуществления сравнение в предыдущих пунктах представляет собой изменение значения от исходного уровня до недели 20. В некоторых вариантах осуществления сравнение в предыдущих пунктах представляет собой изменение значения от исходного уровня до недели 24. В некоторых вариантах осуществления сравнение в предыдущих пунктах представляет собой изменение значения от исходного уровня до недели 26. В некоторых вариантах осуществления сравнение в предыдущих пунктах представляет собой изменение значения от исходного уровня до недели 28. В некоторых вариантах осуществления сравнение в предыдущих пунктах представляет собой изменение значения от исходного уровня до недели 32. В некоторых вариантах осуществления сравнение в предыдущих пунктах представляет собой изменение значения от исходного уровня до недели 36. В некоторых вариантах осуществления сравнение в предыдущих пунктах представляет собой изменение значения от исходного уровня до недели 44.

[0036] В некоторых вариантах осуществления связанная с комплементом 3 рефрактерной гломерулопатия является К лечению. В некоторых осуществления связанный с комплементом 3 ломерулонефрит является рефрактерным к другим видам лечения. В некоторых вариантах осуществления у человека имеется заболевание, рефрактерное к иммуносупрессивным лекарственным средствам. В некоторых вариантах осуществления у человека имеется заболевание, рефрактерное к одному или нескольким из ритуксимаба, циклофосфамида, микофенолата мофетила, такролимуса и стероидов. В некоторых вариантах осуществления у человека имеется заболевание, рефрактерное к одному или нескольким из ритуксимаба, циклофосфамида, микофенолата мофетила, такролимуса и глюкокортикостероидов.

В. Соединения формулы І

[0037] Соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемая соль имеют

структуру:

$$R^2$$
 R^2
 R^2

где

каждый R^1 независимо выбран из группы, состоящей из CH_3 , CF_3 , CH_2CH_3 , CI, 1-пирролидина, -O-CH(CH_3)2 и CH_2OH ; и

каждый R^2 независимо выбран из группы, состоящей из CH_3 и F.

[0038] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы I имеет формулу:

или представлено его фармацевтически приемлемой солью.

[0039] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы I имеет формулу:

или представлено его фармацевтически приемлемой солью.

[0040] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы I представляет собой соединение 1, характеризующееся формулой:

или представлено его фармацевтически приемлемой солью.

[0041] Соединения формулы (I), описанные в данном документе, можно получать в соответствии со способами, описанными в WO 2010075257, WO 2011163640 и WO 2016053890, содержание каждого из которых включено в данный документ посредством ссылки для всех целей. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение, описанное в одной из этих ссылок.

С. Способы введения

[0042] В целом, способы лечения, представленные в данном документе, включают введение пациенту эффективного количества соединения в определенных дозах и в определенные сроки для эффективного лечения С3-гломерулопатии. В некоторых вариантах осуществления соединение вводят субъекту (например, человеку) перорально. Схемы лечения могут варьироваться в зависимости от применяемых соединения и способа введения, но предпочтительна частота введения 4 раза в сутки или меньше. В некоторых вариантах осуществления применяют режим дозирования 2 раза в день. В некоторых вариантах осуществления применяют режим дозирования 1 раз в день.

[0043] Количество времени, в течение которого индивидуум получает лечение, будет зависеть от множества факторов, в том числе заболевания, которое подлежит лечению, а также возраста, массы тела, общего состояния здоровья, пола, рациона, времени введения и способа введения соединения. В некоторых вариантах осуществления субъект получает лечение в течение 12 недель. В некоторых вариантах осуществления субъект получает лечение в течение 26 недель. В некоторых вариантах осуществления субъект получает лечение в течение 52 недель. В некоторых вариантах осуществления субъект получает постоянное лечение.

[0044] В некоторых вариантах осуществления субъекту перорально вводят 10 мг соединения 1 два раза в день, до общей суточной дозы 20 мг.

[0045] В некоторых вариантах осуществления субъекту перорально вводят 15 мг соединения 1 два раза в день, до общей суточной дозы 30 мг.

[0046] В некоторых вариантах осуществления субъекту перорально вводят 20 мг соединения 1 два раза в день, до общей суточной дозы 40 мг.

[0047] В некоторых вариантах осуществления субъекту перорально вводят 25 мг соединения 1 два раза в день, до общей суточной дозы 50 мг.

[0048] В некоторых вариантах осуществления субъекту перорально вводят 30 мг соединения 1 два раза в день, до общей суточной дозы 60 мг.

D. Фармацевтические композиции

[0049] Соединения, представленные в данном документе, можно вводить в виде композиций, которые обычно содержат фармацевтический носитель или разбавитель.

[0050] Термин "композиция", используемый в данном документе, предназначен охватывать продукт, содержащий указанные ингредиенты в указанных количествах, а также любой продукт, который прямо или косвенно является результатом комбинирования указанных ингредиентов в указанных количествах.

[0051] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция дополнительно содержит один или несколько дополнительных терапевтических средств.

[0052] Фармацевтические композиции для введения соединений по настоящему изобретению для удобства могут быть представлены в стандартной лекарственной форме и могут быть получены любым из способов, хорошо известных в уровне техники фармацевтики и доставки лекарственных средств. Все способы включают стадию обеспечения связывания активного ингредиента с носителем, который представляет собой один или несколько вспомогательных ингредиентов. В целом фармацевтические композиции получают посредством обеспечения равномерного и тщательного приведения активного ингредиента в связь с жидким носителем, или тонко измельченным твердым носителем, или обоими, а затем, при необходимости, придания формы продукту требуемого состава. В фармацевтическую композицию активное целевое соединение включают в количестве, достаточном для оказания требуемого эффекта на процесс или состояние заболевания.

[0053] Фармацевтические композиции, содержащие активный ингредиент, могут быть представлены в форме, подходящей для перорального применения, например, в виде таблеток, пастилок, таблеток для рассасывания, водных или масляных суспензий, диспергируемых порошков или гранул, эмульсий и самоэмульгирующихся препаратов, как описано в заявке на патент США 2002-0012680, твердых или мягких капсул, сиропов, настоек, растворов, буккального пластыря, перорального геля, жевательной резинки, жевательных таблеток, шипучего порошка и шипучих таблеток. Композиции, предназначенные для перорального применения, могут быть получены в соответствии с любым способом, известным в уровне техники для получения фармацевтических композиций, и такие композиции могут содержать одно или несколько средств, выбранных из группы, состоящей из подсластителей, ароматизаторов, красителей, антиоксидантов и консервантов, чтобы обеспечить фармацевтически привлекательные на вид и приятные на вкус препараты. Таблетки содержат активный ингредиент в смеси с нетоксичными фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, которые являются подходящими для получения таблеток. Данные вспомогательные вещества могут представлять собой, например, инертные разбавители, такие как целлюлоза, диоксид кремния, оксид алюминия, карбонат кальция, карбонат натрия, глюкоза, маннит, сорбит, лактоза, фосфат кальция или фосфат натрия; гранулирующие и разрыхляющие вещества, такие как кукурузный крахмал или альгиновая кислота; связывающие вещества,

такие как PVP, целлюлоза, PEG, крахмал, желатин или камедь акации, и смазывающие вещества, такие как стеарат магния, стеариновая кислота или тальк. Таблетки могут быть не покрыты оболочкой или они могут быть покрыты кишечнорастворимой или иной оболочкой, с помощью известных методик, чтобы задержать распад и всасывание в желудочно-кишечном тракте и тем самым обеспечить пролонгированное действие в течение длительного периода. Например, можно использовать материал, обеспечивающий задержку во времени, такой как глицерилмоностеарат или глицерилдистеарат. Они также могут быть покрыты с помощью методик, описанных в патентах США №№ 4256108, 4166452 и 4265874, для формирования осмотических терапевтических таблеток для контролируемого высвобождения.

[0054] Составы для перорального применения также могут быть представлены в виде твердых желатиновых капсул, в которых активный ингредиент смешан с инертным твердым разбавителем, например, карбонатом кальция, фосфатом кальция или каолином, полиэтиленгликолем (PEG) различных средних размеров (например, PEG400, PEG4000), и некоторыми поверхностно-активными веществами, такими как кремофор или солютол, или в виде мягких желатиновых капсул, в которых активный ингредиент смешан с водой или масляной средой, например арахисовым маслом, жидким парафином или оливковым маслом. Кроме того, эмульсии могут быть получены с использованием несмешиваемых с водой ингредиентов, таких как масла, и стабилизированы поверхностно-активными веществами, такими как моно- или диглицериды, сложные эфиры PEG и т. п.

[0055] Водные суспензии содержат активные вещества смеси co вспомогательными веществами, подходящими для получения водных суспензий. Такими вспомогательными веществами являются суспендирующие средства, карбоксиметилцеллюлоза натрия, метилцеллюлоза, гидрокси-пропилметилцеллюлоза, альгинат натрия, поливинилпирролидон, камедь трагаканта камедь диспергирующими или смачивающими средствами могут быть фосфатид природного происхождения, например лецитин, или продукты конденсации алкиленоксида с жирными кислотами, например полиоксиэтиленстеарат, или продукты конденсации этиленоксида с длинноцепочечными алифатическими спиртами, например гептадекаэтиленоксицетанол, или продукты конденсации этиленоксида с частичными сложными эфирами, полученными из жирных кислот и гексита, такие как полиоксиэтиленсорбит моноолеат, продукты конденсации этиленоксида c частичными сложными полученными из жирных кислот и ангидридов гексита, например полиэтиленсорбитан моноолеат. Водные суспензии могут также содержать один или несколько консервантов, например, этил, или н-пропил, п-гидроксибензоат, один или несколько красителей, один или несколько ароматизаторов и один или несколько подсластителей, таких как сахароза или сахарин.

[0056] Масляные суспензии могут быть составлены посредством суспендирования активного ингредиента в растительном масле, например, арахисовом масле, оливковом масле, кунжутном масле или кокосовом масле, или в минеральном масле, таком как

жидкий парафин. Масляные суспензии могут содержать загуститель, например пчелиный воск, твердый парафин или цетиловый спирт. Подсластители, такие как описанные выше, и ароматизаторы могут быть добавлены для обеспечения приятного на вкус препарата для перорального применения. Эти композиции могут быть сохранены за счет добавления антиоксиданта, такого как аскорбиновая кислота.

[0057] Способные к диспергированию порошки и гранулы, подходящие для получения водной суспензии посредством добавления воды, обеспечивают активный ингредиент в смеси с диспергирующим или смачивающим средством, суспендирующим средством и одним или несколькими консервантами. Подходящие диспергирующие или смачивающие средства и суспендирующие средства являются примером средств, которые уже упоминались выше. Также могут присутствовать дополнительные вспомогательные вещества, например, подсластители, ароматизаторы и красители.

[0058] Фармацевтические композиции по настоящему изобретению также могут быть представлены в форме эмульсий "масло в воде". Масляная фаза может представлять собой растительное масло, например оливковое масло или арахисовое масло, или минеральное масло, например жидкий парафин, или их смеси. Подходящими эмульгаторами могут быть встречающиеся в природе камеди, например камедь акации или камедь трагаканта, встречающиеся в природе фосфатиды, например соя, лецитин, и сложные эфиры или частичные сложные эфиры, полученные из жирных кислот и ангидридов гексита, например сорбитанмоноолеат, и продукты конденсации указанных частичных сложных эфиров cэтиленоксидом, например полиоксиэтиленсорбитанмоноолеат. Эмульсии могут также содержать подсластители и ароматизаторы.

[0059] Сиропы и настойки могут быть составлены с подсластителями, например глицерином, пропиленгликолем, сорбитом или сахарозой. Такие составы могут также содержать мягчительное средство, консервант, а также ароматизаторы и красители. Растворы для перорального применения могут быть получены в комбинации, например, с циклодекстрином, PEG и поверхностно-активными веществами.

[0060] Фармацевтические композиции могут быть в форме стерильной инъекционной водной или олеагенной суспензии. Эта суспензия может быть составлена в соответствии c известным техники использованием уровнем cподходящих диспергирующих или смачивающих средств и суспендирующих средств, которые были упомянуты выше. Стерильный инъекционный препарат может также представлять собой стерильный инъекционный раствор или суспензию в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например, в виде раствора в 1,3-бутандиоле. Среди приемлемых транспортных средств и растворителей, которые могут быть использованы, имеют место вода, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, в качестве растворителя или суспендирующей среды обычно применяют стерильные фиксированные масла. Для этой цели можно использовать любое безвкусное фиксированное масло, в том числе синтетические моно- или диглицериды.

Кроме того, жирные кислоты, такие как олеиновая кислота, находят применение в получении инъекционных препаратов.

[0061] Соединения настоящего изобретения также могут быть назначены в форме суппозиториев для ректального введения лекарственного средства. Эти композиции могут быть получены посредством смешивания лекарственного средства с подходящим нераздражающим вспомогательным веществом, которое является твердым при обычных температурах, но жидким при ректальной температуре и поэтому будет плавиться в прямой кишке, высвобождая лекарственное средство. К таким материалам относятся масло какао и полиэтиленгликоли. Кроме того, соединения могут быть введены через глазную доставку с помощью растворов или мазей. Кроме того, трансдермальная доставка соединений может быть осуществлена с помощью ионтофоретических пластырей и т. п. Для местного применения применяют кремы, мази, желе, растворы или суспензии и т. д., содержащие соединения настоящего изобретения. Используемое в данном документе местное применение также подразумевает использование средств для промываний и полосканий ротовой полости.

[0062] Соединения по настоящему изобретению также могут быть объединены с носителем, который является подходящим полимером для нацеливаемых носителей лекарственных средств. Такие полимеры могут включать поливинилпирролидон, полигидрокси-пропил-метакриламид-фенол, сополимер пирана, полигидроксиэтиласпартамид-фенол или полиэтиленоксид-полилизин, замещенный остатками пальмитоила. Кроме того, соединения по настоящему изобретению могут быть соединены с носителем, который принадлежит к классу биоразлагаемых полимеров, применимых для достижения контролируемого высвобождения лекарственного средства, например, полимолочной кислотой, полигликолевой кислотой, сополимерами полимолочной и полигликолевой кислот, полиэпсилон-капролактоном, полигидроксимасляной кислотой, полиортоэфирами, полиацеталями, полидигидропиранами, полицианоакрилатами и поперечно связанными или амфипатическими блок-сополимерами гидрогелей. Полимеры и полупроницаемые полимерные матрицы могут быть сформированы в формованные изделия, такие как клапаны, стенты, трубки, протезы и т. п. В одном варианте осуществления настоящего изобретения соединение по настоящему изобретению связано с полимером или полупроницаемой полимерной матрицей, которую формируют в виде стента или устройства стент-графта.

[0063] В некоторых вариантах осуществления соединения, представленные в данном документе, составляют в виде капсул с твердым раствором, как описано в документе WO2020/112961, содержание которого включено в данный документ посредством ссылки для всех целей.

Е. Комбинированная терапия

[0064] В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает введение человеку терапевтически эффективного количества одного или нескольких дополнительных терапевтических средств. В некоторых вариантах осуществления одно

или несколько дополнительных терапевтических средств вводят последовательно или одновременно в одной и той же композиции или нет.

[0065] В некоторых вариантах осуществления одно или несколько дополнительных терапевтических средств выбраны из иммуносупрессивных лекарственных средств, ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (АСЕ), блокаторов рецепторов ангиотензина II типа-1 (ARB) и кортикостероидов.

[0066] В некоторых вариантах осуществления одно или несколько дополнительных терапевтических средств выбраны из группы, состоящей из циклофосфамида, микофенолата мофетила, ритуксимаба, экулизумаба, такролимуса, белимумаба, OMS721, ACH-4471, AMY-101, геля Актар, SAND-5, кортикотропина, CDX-1135, рамиприла, периндоприла, лизиноприла, периндоприла аргинина, каптоприла, спираприла, имидаприла, хинаприла, эналаприла, фозиноприла, зофеноприла, беназеприла, верапамила, беназеприла, амлодипина, P-003, трандолаприла, трандолаприла, цилазаприла, делаприла, моэксиприла, хинаприла, фозиноприла, темакаприла, лозартана, ирбесартана, олмесартана, кандезартана, телмисартана, валсартана, азилсартана, телмисартана, фимасартана, ЕМА-401, азилсартана медоксомила калия, спарсентана, кандесартан цилексетила, олмесартан медоксомила, TRV-027, лозартана калия, YH-22189, азилсартан триметилэтаноламина, аллисартан изопроксила и эпросартана. В некоторых вариантах осуществления одно или несколько дополнительных терапевтических средств выбраны из группы, состоящей из циклофосфамида, микофенолата мофетила, ритуксимаба, экулизумаба и такролимуса.

[0067] В некоторых вариантах осуществления одно или несколько дополнительных терапевтических средств выбраны из группы, состоящей из кортикостероидов, стероидов, иммунодепрессантов, агонистов иммуноглобулина G, ингибиторов дипептидилпептидазы IV, антагонистов рецептора функционального антигена-3 лимфоцитов, лигандов интерлейкина-2, ингибиторов лиганда интерлейкина-1 бета, ингибиторов альфасубъединицы рецептора IL-2, стимуляторов гена HGF, антагонистов IL-6, антагонистов IL-5, стимуляторов альфа-1 антитрипсина, антагонистов каннабиноидных рецепторов, ингибиторов деацетилазы гистонов, ингибиторов протеинкиназы АКТ, ингибиторов CD20, ингибиторов тирозинкиназы Abl, ингибиторов тирозинкиназы JAK, ингибиторов гемоглобина, антагонистов TNF, лиганда TNF-альфа, модуляторов ингибиторов CD3, ингибиторов Hsp 70, протеасомы, модуляторов семейства агонистов иммуноглобулинов, антагонистов CD30, антагонистов тубулина, агонистов рецептора-1 сфингозин-1-фосфата, ингибиторов лиганда фактора роста соединительной ткани, ингибиторов каспазы, лигандов адренокортикотрофического гормона, ингибиторов тирозинкиназы Btk, ингибиторов субкомпонента C1s комплемента, агонистов рецептора эритропоэтина, ингибиторов лиганда стимулятора В-лимфоцитов, ингибиторов циклинзависимой киназы-2, стимуляторов лиганда-1 гликопротеина Р-селектина, ингибиторов mTOR, ингибиторов фактора 2 элонгации, ингибиторов молекул клеточной адгезии, агонистов фактора XIII, ингибиторов кальциневрина, агонистов иммуноглобулина G1,

C₁s ингибиторов инозинмонофосфатдегидрогеназы, ингибиторов субкомпонента комплемента, модуляторов цитотоксического Tтимидинкиназы, модуляторов лимфоцитарного белка-4, антагонистов рецепторов ангиотензина ІІ, модуляторов рецепторов ангиотензина II, антагонистов рецептора 12A суперсемейства TNF, антагонистов CD52, ингибиторов аденозиндезаминазы, ингибиторов антигена дифференцировки Т-клеток CD6, лигандов FGF-7. ингибиторов дигидрооротатдегидрогеназы, антагонистов хемокина CCR5, антагонистов хемокина ССR2, ингибиторов тирозинкиназы Syk, антагонистов рецептора интерферона I типа, ингибиторов лиганда интерферона-альфа, ингибиторов фактора ингибирования миграции макрофагов, антагонистов интегрина-альфа-V/бета-6, стимуляторов цистеиновых протеаз, ингибиторов p38 MAP киназы, ингибиторов гена TP53, ингибиторов подобного Shiga токсина І, стимуляторов фукозилтрансферазы 6, лигандов интерлейкина 22, антагонистов хемокина CXCR1, антагонистов хемокина CXCR4, ингибиторов гена IRS1, стимуляторов протеинкиназы C, ингибиторов протеинкиназы C альфа, антагонистов CD74, антагонистов иммуноглобулина гамма Fc-рецептора IIB, ингибиторов Т-клеточного антигена CD7, антагонистов CD95, стимуляторов N-ацетилманнозамин киназы, лигандов кардиотрофина-1, ингибиторов эластазы лейкоцитов, антагонистов рецепторов лиганда CD40, модуляторов лиганда CD40, антагонистов IL-17, антагонистов TLR-2, ингибиторов фактора D комплемента, ингибиторов фактора В комплемента, ингибиторов С5 комплемента, ингибиторов MASP-2, ингибиторов MASP-3, ингибиторов пегилированного APL-1, ингибиторов C1s, ингибиторов C6, антагонистов рецепторов Тклеток.

[0068] В некоторых вариантах осуществления одно или несколько дополнительных терапевтических средств выбраны из группы, состоящей из обинутузумаба, ритуксимаба, окрелизумаба, циклофосфамида, преднизона, гидрокортизона, гидрокортизона ацетата, кортизона ацетата, тиксокортола пивалата, преднизолона, метилпреднизолона, триамцинолона ацетонида, спирта триамцинолона, мометазона, амцинонида, будесонида, флуоцинонида, флуоцинолона ацетонида, гальцинонида, бетаметазона, дезонида, бетаметазона фосфата, натрия дексаметазона, дексаметазона натрия фосфата, флуокортолона, гидрокортизон-17-валерата, галометазона, алклометазона дипропионата, беклометазона, бетаметазона валерата, бетаметазона дипропионата, предникарбата, клобетазон-17-бутирата, клобетазол-17-пропионата, флуокортолона капроата, флуокортолона пивалата, флупреднидена гидрокортизон-17-бутирата, ацетата, гидрокортизон-17-ацепоната, гидрокортизон-17-бутепрата, циклесонида и предникарбата, GB-0998, имугло, бегеломаба, алефасепта, альдеслейкина, гевокизумаба, даклизумаба, базиликсимаба. инолимомаба, беперминогенного перплазмида, сирукумаба, тоцилизумаба, клазакизумаба, меполизумаба, финголимода, панобиностата, трицирибина, нилотиниба, иматиниба, тофацитиниба, момелотиниба, пефицитиниба, итацитиниба, инфликсимаба, PEG-bHb-CO, этарнецепта, иксазомиба, бортезомиба, отеликсизумаба, гусперимуса, брентуксимаба ведотина, понесимода, KRP-203, FG-3019, эмрикасана, кортикотропина, ибрутиниба, цинриза, конэстата, метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтина бета, белимумаба, близибимода, атацицепта, селициклиба, нейулизумаба, эверолимуса, сиролимуса, денилейкина дифтитокса, LMB-2, натализумаба, катридекакога, циклоспорина, такролимуса, воклоспорина, канакинумаба, микофенолата, мизорибина, CE-1145, TK-DLI, абатацепта, белатацепта, олмесартана медоксомила, спарсентана, TXA-127, BIIB-023, алемтузумаба, пентостатина, итолизумаба, палифермина, лефлуномида, PRO-140, ценикривирока, фостаматиниба, анифролумаба, сифалимумаба, BAX-069, BG-00011, лосмапимода, OPI-1002, ShigamAbs, TZ-101, F-652, репариксина, ладариксина, РТХ-9908, аганирсена, АРН-703, сотрастаурина, милатузумаба, SM-101, T-Guard, APG-101, DEX-M74, кардиотрофин-1, типрелестата, ASKP-1240, BMS-TOL-101, 986004, HPH-116, KD-025, OPN-305, дефибротида, помалидомида, тимоглобулина, реместемцела-L, лошадиного антитимоцитарного лахинимода, иммуноглобулина, стимпьюцела, LIV-гамма, октагама 10%, t2c-001, 99mTc-сестамиба, клаирига, просорбы, помалидомида, лахинимода, теплизумаба, FCRx, сольнатида, форалумаба, ATIR-101, BPX-501, ACP-01, ALLO-ASC-DFU, ирбесартан+пропагерманий, ApoCell, каннабидиола, RGI-2001, саратина, конъюгата бивалентных антител к CD3 с дифтерийным токсином, OMS-721, экулизумаба, коверсина, ACH-4471, ALN-CC5, AMY-101, IFX-1, IFX-2, IFX-3, LFG316, беринерта, CB 2782, ANX005, APL-2, APL-1, PEG-Cp40, ALXN1007, бикациомаба, NOX-D20, NOX-D19, OMS906, мубодина, ALXN1210, руконеста, ТМТ009, SOBI005, SHP623, синриза, лампализумаба, регенемаба, RA101495, RA101295, зимура, NOX-100, LT-1951 и CD4+CD25+ регуляторных Т-клеток.

F. Наборы и упаковки

[0069] Термины "набор" и "фармацевтический набор" означают коммерческий набор или упаковку, содержащую в одной или нескольких подходящих емкостях одну или несколько фармацевтических композиций и инструкции по их применению. В одном варианте осуществления предусмотрены наборы, содержащие соединение формулы (I), соединение 1, или подвариант осуществления, описанный в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль и инструкции по его применению. В одном варианте осуществления предусмотрены наборы, содержащие соединение формулы (I), соединение 1, или подвариант осуществления, описанный в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль в комбинации с одним или несколькими (например, одним, двумя, тремя, одним или двумя или от одного до трех) дополнительными терапевтическими средствами и инструкции по их применению.

[0070] В одном варианте осуществления соединения по настоящему изобретению составляют в единицах введения, которые упаковывают в единичную упаковку. Единичная упаковка включает в себя без ограничения бутылку, бутылку с защитой от детей, ампулу и тюбик. В одном варианте осуществления соединения по настоящему изобретению и, необязательно, дополнительные терапевтические средства, составляют в единицах введения, и каждую единицу введения индивидуально упаковывают в одну упаковку. Такие индивидуально упакованные единицы могут содержать

фармацевтическую композицию в любой форме, включая без ограничения жидкую форму, твердую форму, форму порошка, форму гранул, шипучего порошка или таблетки, твердые или мягкие капсулы, эмульсии, суспензии, сироп, суппозитории, таблетки, троше, пастилки, раствор, буккальный пластырь, тонкую пленку, гель для полости рта, жевательную таблетку, жевательную резинку и одноразовые шприцы. Такие индивидуально упакованные единицы могут быть объединены в упаковку, полученную из одного или нескольких из бумаги, тонкого картона, картона, металлической фольги и пластиковой фольги, например блистерная упаковка. Одну или несколько единиц препарата можно вводить один или несколько раз в день. Одну или несколько единиц препарата можно вводить три раза в день. Одну или несколько единиц препарата можно вводить в первый день и одну или несколько единиц препарата можно вводить в первый день и одну или несколько единиц препарата можно вводить в первый день и одну или несколько единиц препарата можно вводить в последующие дни.

ПРИМЕРЫ

Пример 1. Исследование соединения 1 у пациента с прогрессирующим связанным с комплементом 3 гломерулонефритом

[0071] В рамках программы особых потребностей в Великобритании (которая аналогична протоколу благотворительно-испытательного использования в США) пациент с С3-гломерулонефритом получал лечение перорально вводимым ингибитором комплемента соединением 1 в соответствии с протоколом, подробно описанным ниже. У пациента было рефрактерное заболевание несмотря на пересадку почки и предшествующее лечение иммуносупрессивными лекарственными средствами широкого спектра действия такими как ритуксимаб, циклофосфамид, микофенолата мофетил, такролимус и стероиды. Биопсию почечного аллотрансплантата брали до введения дозы, через 2 и 7 месяцев терапии.

Результаты

[0072] Состояние пациента улучшилось в ответ на лечение соединением 1. Улучшение, наблюдаемое при лечении соединением 1 у этого пациента, было основано на результатах гистологического исследования биопсии почки, полученного после лечения, которое показало очищение клубочковой эндокапиллярной пролиферации и заметное снижение количества клубочковых воспалительных макрофагов по сравнению с биопсией, полученной до лечения. Протеинурия снизилась на приблизительно 80% при лечении соединением 1.

[0073] Расчетная скорость клубочковой фильтрации (eGFR) составляла 83 мл/мин/1,73 м 2 за 14 месяцев до начала лечения соединением 1 и ухудшилась до 46 мл/мин/1,73 м 2 после начала лечения соединением 1. Лечение соединением 1 ослабило или остановило снижение значения eGFR.

[0074] Через 1 месяц лечения снижение значения eGFR уже было ослаблено (на фигуре 1 показано значение eGFR до и после лечения соединением 1). Повторные биопсии показали разрешение клубочковой эндокапиллярной гиперклеточности и уменьшение уровня клубочковых макрофагов. Соединение 1 стабилизировало значение

eGFR и уменьшило клубочковое воспаление.

[0075] Таблица 1. Гиперклеточность эндокапилляров, иммунофлуоресцентная микроскопия и CD68-положительные клетки/гломерула в разные временные точки.

	Эндокапиллярная	Иммунофлуоресцентная	CD68-положительные
	гиперклеточность/	микроскопия	клетки/гломерула
	общая		
Предварительное	3/11	С3, 2+; IgM, следы	11
лечение			
2 месяца	0/36	С3, 2+; IgM, отрицательный	2-3
7 месяца	0/14	С3, 2+; IgM, отрицательный	1-2

[0076] На фигуре 2 представлено улучшение на гистопатологическом уровне после лечения соединением 1.

- (A) Окрашивание гемотоксилином и эозином (H&E) до лечения соединением 1 демонстрирует фибриноидный некроз и многочисленные воспалительные клетки.
- (C) Периодическое окрашивание кислотой Шиффа (PAS) после лечения соединением 1 показывает уменьшение гиперклеточности эндокапилляров и клубочкового воспаления.
 - (B) Окрашивание CD68 до лечения соединением 1.
- (D) Окрашивание CD68 после лечения соединением 1 демонстрирует снижение количества уровня клубочковых макрофагов.

Протокол исследования

Цель

[0077] Целью данного исследования является оценка эффективности, безопасности и переносимости соединения 1 у пациента с прогрессирующим связанным с комплементом 3 гломерулонефритом (С3).

Задачи

[0078] Основной задачей данного исследования является оценка безопасности и переносимости соединения 1.

[0079] Первичная задача оценки эффективности заключается в оценке эффективности соединения 1 в отношении изменения по сравнению с исходным уровнем eGFR (MDRD, расчетная скорость клубочковой фильтрации) и протеинурии.

[0080] Вторичные задачи данного исследования предусматривают приведенные ниже оценки.

- 1. Изменение по сравнению с исходным уровнем фармакодинамических маркеров в плазме крови и моче, например МСР-1, С3а, С5а, пропердина и sC5b-9.
- 2. Изменение по сравнению с исходным уровнем патологии гломерул по результатам биопсии почек.
 - 3. Оценка концентрации соединения 1 в плазме крови при С3-гломерулонефрите.

Методика

[0081] Это клиническое исследование для проверки безопасности, переносимости и эффективности соединения 1 у пациента с рецидивирующим C3GN при пересадке почки.

[0082] Пациент должен иметь подтвержденный биопсией рецидивирующий C3GN до начала дозирования и быть признан соответствующим критериям включения и исключения. Скрининговые процедуры будут включать запись демографических данных, истории болезни, истории приема лекарственных препаратов, физический осмотр и жизненные показатели, химический анализ сыворотки крови, гематологию, анализ мочи (включая измерение UPCR), скрининг в отношении вирусов (если он не проводился в течение предыдущих 12 недель) и оценку скорости клубочковой фильтрации (еGFR) на основе креатинина сыворотки крови. Для допуска к исследованию исходный уровень eGFR должен составлять по меньшей мере 25 мл/мин/1,73 м².

[0083] В день 1 пациент начнет лечение соединением 1. Пациенты будут принимать соединение 1 по 30 мг перорально дважды в день в течение начального периода в 84 дня. Пациент посетит центр исследования в дни 1, 8, 15, 29, 57 и 85. Дозу соединения 1 принимают утром оптимально в течение одного часа после завтрака и вечером оптимально в течение одного часа после ужина. Если клиническое состояние стабилизируется ИЛИ улучшается, И нет нежелательных препятствующих дальнейшему лечению, пациент может пройти еще один 84-дневный цикл лечения. 84-дневные циклы могут быть повторены в общем до 4 циклов в рамках этого протокола. В течение 84-дневных циклов после первого цикла пациент будет посещать центр исследования каждые 4 недели. После того, как пациент прекратит лечение соединением 1, будет проведен 4-недельный период последующего наблюдения.

[0084] Во время визитов в день 1 и после дня 1 исследования будут собраны образцы крови и мочи для измерения безопасности, эффективности и фармакокинетики. На протяжении всего исследования будут проводить физические осмотры и оценку жизненно важных показателей. Оценку сопутствующих препаратов и нежелательных явлений будут проводить во время каждого посещения исследования. Если это возможно, после соответствующего периода наблюдения будет проведена биопсия почек для оценки изменений в гистологии почек.

[0085] В период исследования (период активного лечения или последующего наблюдения) не может быть добавлено новое лечение C3GN, если только состояние субъекта не ухудшится настолько, что исследователь посчитает, что это будет в интересах субъекта.

[0086] Продолжительность лечения соединением 1: 84 дня с повторением 84-дневного цикла до 3 раз для общего периода до 336 дней.

[0087] Продолжительность последующего наблюдения после окончания лечения исследуемым препаратом: 4 недели.

[0088] Состояние пациента будет оценено исследователем по окончании исследования, и при необходимости будет предоставлено соответствующее стандартное

медицинское лечение.

[0089] Основные критерии включения

- 1. Подтвержденный биопсией C3 GN на основании биопсии почек в течение 8 недель до скрининга.
 - 2. Значение eGFR \ge 25 мл/мин/1,73 м² (по уравнению MDRD).
- 3. Если у партнера есть детородный потенциал, он должен использовать адекватную контрацепцию на протяжении всего исследования и в течение по меньшей мере 3 месяцев после окончания приема препарата. Под адекватной контрацепцией понимается частота неудач менее 1% в год (комбинированные эстрогены и прогестагены [пероральные, интравагинальные или трансдермальные] или только прогестагенные гормональные контрацептивы (пероральные, инъекционные или имплантируемые), внутриматочная спираль, внутриматочная система высвобождения гормонов, двусторонняя окклюзия труб, вазэктомированный партнер или сексуальное воздержание).
- 4. Желающие и способные дать письменное информированное согласие и соблюдать требования протокола исследования.
- 5. И по заключению исследователя, здоровые в остальном, на основании истории болезни, физического обследования и клинических лабораторных оценок. Клинические лабораторные показатели, выходящие за пределы нормы (кроме указанных в критериях исключения) и/или с другими аномальными клиническими результатами, которые, по мнению исследователя, не имеют клинического значения, могут быть разрешены.

[0090] Основные критерии исключения

- 1. Протеинурия > 8 г/день (или > 8 г/г креатинина).
- 2. Прием экулизумаба в течение 26 недель до начала дозирования.
- 3. История или наличие любой формы рака в течение 5 лет до скрининга, за исключением иссеченной базальноклеточной или плоскоклеточной карциномы кожи или карциномы in situ, такой как карцинома in situ шейки матки или молочной железы, которая была иссечена или полностью резецирована и не имеет признаков местного рецидива или метастазирования.
 - 4. Положительный скрининговый тест в отношении HBV, HCV или ВИЧ.
- 5. Любая инфекция, требующая лечения антибиотиками, которая не прошла до начала лечения соединением 1 в день 1.
- 6. Количество лейкоцитов менее 4000/мкл, или количество нейтрофилов менее 2000/мкл, или количество лимфоцитов менее 1000/мкл.
 - 7. Гемоглобин менее 9 г/дл (или 5,56 ммоль/л) при скрининге.
- 8. Признаки печеночного заболевания; уровни AST, ALT, щелочной фосфатазы или билирубина > 3 х верхняя граница нормы.
- 9. Участвовал в любом клиническом исследовании исследуемого продукта в течение 30 дней до скрининга или в течение 5 периодов полувыведения после приема последней дозы.
 - 10. И история или наличие любого медицинского состояния или заболевания,

которое, по мнению исследователя, может подвергнуть субъекта неприемлемому риску при участии в исследовании.

Продолжительность лечения и наблюдения

[0091] Пациент будет проходить обследование в течение периода, не превышающего 21 день до дня 1. Период лечения соединением 1 составляет по меньшей мере 84 дня и до 336 дней, и пациент будет наблюдаться в течение 4 недель (28 дней) после прекращения лечения.

[0092] Насколько это возможно, любые нежелательные явления, которые считаются связанными с лекарственным средством для исследования и продолжаются при выписке, будут отслеживаться до разрешения или до тех пор, пока не будет принято решение о том, что неразрешенное явление является стабильным. Состояние пациента будет оценено исследователем по окончании исследования, и при необходимости будет предоставлено соответствующее стандартное медицинское лечение.

Оценки безопасности

[0093] Оценка безопасности включает нежелательные явления, отклонения от нормы при физическом обследовании, жизненные показатели и клинические лабораторные анализы (включая биохимию крови, гематологию и анализ мочи).

Оценки эффективности

[0094] Оценка эффективности предусматривает следующее:

- 1. значение PCR или ACR в первой утренней моче;
- 2. значение eGFR по формуле "Модификация диеты при почечной болезни" (MDRD) на основе креатинина

сыворотки крови;

- 3. фармакодинамические маркеры плазмы крови и мочи, например уровни МСР-1, C3a, C5a, пропердина и sC5b-9;
- 4. клубочковое воспаление (например, полумесяцы, воспалительный клеточный инфильтрат, эндокапиллярная пролиферация) и отложение С3 в образце биопсии почек, взятом при повторном исследовании.

Фармакокинетические оценки

[0095] Концентрацию соединения 1 и возможных метаболитов будут определять в плазме крови из 2 мл образцов крови, собранных в пробирки с EDTA в дни 8, 15, 29, 57 и 85. Записывают дату и время приема последней дозы соединения 1 перед взятием образца для измерения соединения 1. Образцы будут хранить в замороженном виде при температуре -70°C или ниже и доставлять на сухой лед для анализа.

[0096] Сбор образцов плазмы крови будут продолжать каждые 4 недели в течение всех последующих 84-дневных циклов.

Фармакодинамические маркеры

[0097] Образцы плазмы крови будут собраны в день 1 (до приема дозы), а также в дни 8, 15, 29, 57 и 85 для измерения фармакодинамических маркеров, включая, например, фрагменты комплемента и уровни воспалительных цитокинов и хемокинов. Образцы

мочи также будут собирать в день 1 (до приема дозы) и в дни 8, 15, 29, 57 и 85 для оценки биомаркеров, включая, например, MCP-1, фрагменты комплемента и уровни воспалительных хемокинов и цитокинов.

[0098] Сбор образцов плазмы крови и мочи будут продолжать каждые 4 недели в течение всех последующих 84-дневных циклов.

Гистология почек

[0099] Биопсии почек будут проанализированы с помощью периодического окрашивания кислотой Шиффа (PAS), иммунофлуоресцентного окрашивания в отношении C3, C5b-9 и, возможно, других маркеров. Также может быть проведена электронная микроскопия.

Статистические способы

Демографические и исходные характеристики

[0100] Все исходные характеристики пациентов и демографические данные (возраст, пол, раса, национальность, вес, рост, индекс массы тела, статус курильщика, результаты вирусных тестов, длительность заболевания СЗ GN (с момента постановки первого диагноза по результатам биопсии почек), история трансплантации почки, значения eGFR, протеинурии (PCR), соотношение MCP-1:креатинин в моче, отклонения при физическом обследовании, история болезни, предыдущие (в течение 6 месяцев после скрининга) и сопутствующие препараты (включая другие способы лечения СЗ GN) на момент начала исследования будут перечислены.

Анализ безопасности

[0101] Первичной конечной точкой безопасности является частота нежелательных явлений у пациентов.

[0102] Другие конечные точки безопасности предусматривают:

- 1. изменение по сравнению с исходным уровнем всех безопасных лабораторных параметров;
 - 2. изменение жизненно важных показателей по сравнению с исходным уровнем.
- [0103] Все клинические данные о безопасности и переносимости будут перечислены. Нежелательные явления, вызванные лечением, будут перечислены по классам системных органов, по степени связанности и по максимальной тяжести. Будут перечислены серьезные нежелательные явления и нежелательные явления, приведшие к отмене препарата. Жизненные показатели и изменение жизненных показателей по сравнению с исходным уровнем будут указаны на каждом визите исследования. Лабораторные данные (фактические значения и изменения по сравнению с исходным уровнем) будут перечислены по посещениям исследования. Ненормальные лабораторные показатели будут отмечены.

Анализ эффективности

[0104] Первичные конечные точки эффективности представляют собой изменение по сравнению с исходным уровнем за период лечения значения eGFR и PCR первой утренней мочи.

[0105] Другие конечные точки эффективности включают:

- 1. процентное изменение по сравнению с исходным уровнем значений биомаркеров плазмы крови и мочи, например MCP-1, C3a, C5a, пропердина и sC5b-9;
- 2. изменение показателей гломерулярного воспаления (полумесяцы, воспалительный клеточный инфильтрат и эндокапиллярная пролиферация), отложений С3 и С5b-9 по сравнению с исходным уровнем и последующей биопсией.

[0106] Изменение и процентное изменение параметров эффективности в течение 4недельного периода наблюдения также будут оценивать для определения эффекта вне лечения.

Фармакокинетический анализ

[0107] В дни 8, 15, 29, 57 и 85 будут взяты образцы плазмы крови для определения концентрации соединения 1 (и метаболитов) в плазме крови. Концентрации соединения 1 в плазме крови будут перечислены и нанесены на график в зависимости от посещения исследования.

Пример 2. Рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование фазы 2 для оценки безопасности и эффективности соединения 1 у пациентов с C3-гломерулопатией

Протокол планируемого исследования

Цель

[0108] Целью данного исследования является оценка влияния лечения соединением 1 на активность заболевания почек у пациентов со связанной с комплементом 3 гломерулопатией (СЗG). Цель состоит в том, чтобы замедлить или облегчить течение почечной болезни с помощью лечения соединением 1 у этих пациентов.

Задачи

[0109] Первичной задачей является оценка эффективности соединения 1 по сравнению с плацебо на основании гистологических изменений в патологии С3G из образцов биопсии почек, взятых до и во время лечения.

[0110] Вторичные задачи данного исследования предусматривают приведенные ниже оценки.

- 1. Безопасность соединения 1 по сравнению с плацебо на основе частоты нежелательных явлений, изменений в клинических лабораторных измерениях и жизненных показателях.
- 2. Изменения лабораторных параметров заболевания почек, включая расчетную скорость клубочковой фильтрации (eGFR), протеинурию и экскрецию с мочой моноцитарного хемоаттрактантного белка-1 (MCP-1) при применении соединения 1 по сравнению с плацебо.
- 3. Изменение качества жизни, связанного со здоровьем, по данным опросников "Short Form-36" версии 2 (SF-36 вер. 2) и "EuroQOL-5D-5L" (EQ-5D-5L) при применении соединения 1 по сравнению с плацебо.
 - 4. Оценка фармакокинетического профиля соединения 1 у пациентов с С3-

гломерулопатией.

[0111] Кроме того, в плазме крови/сыворотке крови или моче в течение периода лечения можно оценить изменения по сравнению с исходным уровнем маркеров альтернативного участия пути комплемента, например C3, C3d, C3c, C3adesArg, C5, C5a, C5b-9, C5adesArg и других маркеров воспаления.

Методика

- [0112] Это исследование фазы 2 для проверки эффективности, безопасности и переносимости соединения 1 у пациентов с C3G, включая как C3GN, так и DDD. Подходящие пациенты будут стратифицированы на основе двух факторов:
 - 1. C3GN или DDD и
 - 2. получившие или не получившие трансплантацию почки до рандомизации.
- [0113] Затем пациенты будут рандомизированы 1:1 для приема 30 мг соединения 1 два раза в день или соответствующего плацебо в течение 26 недель двойным слепым, плацебо-контролируемым образом. За 26-недельным двойным слепым периодом последует 26-недельный период, в течение которого все пациенты будут получать лечение соединением 1.
- [0114] Пациентов будут отбирать для включения в программу на основании доказанной биопсией С3-гломерулопатии (т. е.≥на 2 уровня большее окрашивание С3 по сравнению с любой комбинацией IgG, IgM, IgA и С1q) и доказательств воспаления на основании инфильтрации лейкоцитов и/или эндокапиллярной пролиферации.
- [0115] Период скрининга составит до 28 дней. Процедуры скрининга будут включать письменное информированное согласие, демографические данные, историю болезни, историю приема лекарств, физическое обследование и жизненные показатели, ЕСС с 12 отведениями, тест в отношении беременности в сыворотке крови для женщин с детородным потенциалом, химический анализ сыворотки крови (включая креатинин сыворотки крови), гематологию, анализ мочи, соотношение белок:креатинин в моче (РСR), обследование в отношении вирусов и туберкулеза. Если пациенту не проводили биопсию почек в течение последних 12 недель, то биопсия почек должна быть проведена до начала приема препарата. Перед началом лечения исследуемым лекарственным средством у всех пациентов будут взяты образцы крови для проведения следующих измерений с целью создания базового профиля.
 - 1. Уровни C3, C3d, C3c, C3adesArg и C4.
 - 2. Уровень нефритического фактора С3.
 - 3. Уровни C5, C5a, C5b-9, C5adesArg.
 - 4. Сывороточный фактор Н и фактор В комплемента.
 - 5. Обнаружение парапротеина в сыворотке крови.
 - 6. Мутация родственного фактору Н комплемента белка 5 (CFHR5).
- [0116] Пациенты, отвечающие критериям включения, начнут лечение исследуемым лекарственным средством в день 1. Пациенты будут принимать 30 мг соединения 1 или соответствующее плацебо перорально два раза в день. Период лечения составляет 52

недели (364 дня). Исследуемое лекарственное средство будут принимать утром предпочтительно с едой и вечером предпочтительно с едой, приблизительно через 12 часов после утренней дозы. Пациенты, получавшие плацебо в течение первых 26 недель, будут получать соединение 1 в слепом перекрестном режиме. После 364-дневного периода лечения всех пациентов будут наблюдать в течение 8 недель (56 дней) без лечения исследуемым лекарственным средством.

[0117] Во время визитов после дня 1 исследования будут собраны образцы крови и мочи для измерения безопасности, эффективности, фармакокинетики и биомаркеров. Тест в отношении беременности в сыворотке крови для женщин с детородным потенциалом будут проводить регулярно в течение 52-недельного периода лечения и в конце 8-недельного периода наблюдения. На протяжении всего исследования будут проводить физические осмотры и оценку жизненно важных показателей. Качество жизни, связанное со здоровьем, с помощью опросников EQ-5D-5L и SF-36 вер. 2 будут периодически оценивать в течение исследования. Будет выдано исследуемое лекарственное средство и проведен учет лекарственных средств. Оценку сопутствующих препаратов и нежелательных явлений будут проводить во время каждого посещения исследования. Последующая биопсия почек будет проведена в следующие сроки:

- 1. после 26-недельного периода плацебо-контролируемого лечения;
- 2. если пациент досрочно выбывает из исследования, и
- 3. после 52-недельного периода лечения.

[0118] Если пациент принимает другое иммуносупрессивное лечение в начале дозирования, доза(-ы) сопутствующего иммуносупрессивного лечения не может быть увеличена во время исследования. Лечение этими другими лекарственными средствами может быть уменьшено или прекращено во время исследования, если это оправдано состоянием пациента. В период исследования (период активного лечения или последующего наблюдения) нельзя добавлять новые способы лечения, если только состояние пациента не ухудшится настолько, что исследователь посчитает, что это будет в интересах пациента. Это будет считаться неудачей в лечении.

[0119] Пациенты, у которых наблюдается ухудшение функции почек, выражающееся в повышении уровня сывороточного креатинина по меньшей мере на 50% (подтвержденное повторным измерением через 2 недели), которое не объясняется другими причинами (например, обезвоживанием, приемом новых лекарств), или увеличение протеинурии > 3 г/г креатинина по сравнению с исходным уровнем или до уровня > 8 г/г (подтвержденное повторным измерением через 2 недели) в течение 52-недельного периода лечения, выходят из фазы лечения исследования и получают лечение по усмотрению своего врача. Они останутся в исследовании для последующего наблюдения и регистрации результатов. Это будет считаться неудачей в лечении.

[0120] В исследовательских центрах, где одобрен набор подростков (от 12 до 17 лет), дозирование соединения 1 или плацебо будут первоначально назначать в зависимости от веса тела при скрининге, а дозу будут корректировать в зависимости от

уровня соединения 1 в плазме крови, как показано в таблице ниже.

[0121] Только у пациентов в возрасте от 12 до 17 лет образцы крови будут взяты до приема дозы и в часы 0,5, 1, 2, 3, 4 и 6 после приема первой дозы соединения 1 в день 1, а образцы плазмы крови будут отправлены в центральную лабораторию для ускоренного измерения соединения 1 и его метаболитов у этих пациентов. Корректировку дозы будет производить на основании AUC₀₋₆, как показано в таблице ниже. Эти пороговые значения AUC₀₋₆ основаны на средней экспозиции соединения 1 в плазме крови (525 нг•ч/мл) и одном стандартном отклонении (174 нг•ч/мл) выше или ниже среднего значения у взрослых пациентов из исследования фазы 2 CL002 168 в AAV.

Вес тела	Начальная доза	AUC ₀₋₆ соединения	Корректировка
	соединения	1 в плазме крови	дозы соединения 1
	1/плацебо	(нг•ч/мл) в день 1	
< 40 кг (88 фунтов)	10 мг два раза в	≥ 351	Нет
	день		
		< 351	Увеличить дозу до
			20 мг два раза в
			день
40-55 кг (88-121	20 мг два раза в	351 до 699	Нет
фунт)	день		
		< 351	Увеличить дозу до
			30 мг два раза в
			день
		> 699	Снизить дозу до 10
			мг два раза в день
>55 кг (121 фунт)	30 мг два раза в	≤ 699	Нет
	день		
		> 699	Снизить дозу до 20
			мг два раза в день

- [0122] Пациенты посетят центр исследования во время скрининга, в день 1 (исходный) и на неделях 1, 2, 4, 8, 12, 16, 20, 26, 32, 38, 44, 52 и 60.
- [0123] Продолжительность двойного слепого лечения соединением 1 или плацебо: 26 недели.
- [0124] Продолжительность лечения соединением 1 после периода двойного слепого лечения: 26 недели.
- [0125] Продолжительность последующего наблюдения после окончания лечения исследуемым препаратом: 8 недель.
 - [0126] Пациенты будут исключены из исследования после завершения всех

процедур визита на неделе 60. Состояние пациента будет оценено исследователем в конце клинического исследования (60-я неделя), и по мере необходимости всем пациентам будет предоставлено соответствующее стандартное медицинское лечение.

Количество пациентов

[0127] В исследование будет включено приблизительно 44 пациента мужского и женского пола с С3-гломерулопатией. Пациенты, выбывшие до визита на неделе 26, могут быть заменены.

[0128] Основные критерии включения

- 1. Доказанная биопсией С3-гломерулопатия, либо DDD, либо C3GN, при которой C3 окрашивается на 2 уровня сильнее, чем любая комбинация IgG, IgM, IgA и C1q, и при наличии признаков воспаления, основанных на лейкоцитарной инфильтрации или эндокапиллярной пролиферации, наблюдаемых при биопсии почек, взятой в течение 12 недель до скрининга или во время скрининга; пациенты с пересаженной почкой имеют право на участие в исследовании.
- 2. Уровень C5b-9 в плазме крови выше верхней границы референсного диапазона центральной лаборатории.
- 3. Пациенты мужского или женского пола в возрасте по меньшей мере 18 лет; при наличии разрешения в исследование могут быть включены подростки (12-17 лет); пациентки женского пола, имеющие детородный потенциал, могут участвовать в исследовании при условии использования адекватной контрацепции во время и в течение по меньшей мере трех месяцев после завершения исследования; пациенты мужского пола, имеющие партнерш, имеющих детородный потенциал, могут участвовать в исследовании, если им была проведена вазэктомия по меньшей мере за 6 месяцев до рандомизации или если адекватная контрацепция используется во время и в течение по меньшей мере трех месяцев после завершения исследования; под адекватной контрацепцией понимается частота неудач менее 1% в год (комбинированная эстрогенная и прогестагенная [пероральная, интравагинальная или трансдермальная] или только прогестагенная гормональная контрацепция (пероральная, инъекционная или имплантируемая), высвобождения внутриматочная спираль, внутриматочная гормонов, система двусторонняя окклюзия труб, вазэктомированный партнер или сексуальное воздержание).
- 4. Желающие и способные дать письменное информированное согласие и соблюдать требования протокола исследования; письменное информированное согласие должно быть получено от законного опекуна в соответствии с региональными законами или правилами для пациентов в возрасте от 12 до 17 лет.
- 5. И по заключению исследователя на основании истории болезни, физического обследования и клинических лабораторных анализов, в остальном они подходят для участия в исследовании. Пациенты с клиническими лабораторными показателями, выходящими за пределы нормы (кроме указанных в критериях исключения) и/или с другими аномальными клиническими результатами, которые, по мнению исследователя, не имеют клинического значения, могут быть включены в исследование.

[0129] Основные критерии исключения

- 1. Беременные или кормящие.
- 2. Протеинурия > 8 г/день (или > 8 г/г креатинина).
- 3. Более 50% интерстициального фиброза при гистологическом исследовании почек.
 - 4. Прием экулизумаба в течение 26 недель до начала дозирования.
- 5. Вторичное заболевание С3, например, инфекционно-ассоциированное или связанное с другим системным или аутоиммунным заболеванием.
 - 6. Находится на диализе или может потребоваться диализ в течение 7 дней.
- 7. История или наличие любой формы рака в течение 5 лет до скрининга, за исключением иссеченной базальноклеточной или плоскоклеточной карциномы кожи или карциномы in situ, такой как карцинома in situ шейки матки или молочной железы, которая была иссечена или полностью резецирована и не имеет признаков местного рецидива или метастазирования.
 - 8. Положительный скрининговый тест в отношении HBV, HCV или ВИЧ.
- 9. Наличие признаков туберкулеза по результатам анализа на высвобождение интерферона γ (IGRA), кожного туберкулинового теста с очищенным производным белка (PPD) или рентгенографии грудной клетки, проведенной во время скрининга или в течение 6 недель до скрининга.
- 10. Количество WBC менее 3500/мл, или количество нейтрофилов менее 1500/мл, или количество лимфоцитов менее 800/мл до начала дозирования.
- 11. Признаки печеночного заболевания; уровни AST, ALT, щелочной фосфатазы или билирубина > 3 х верхняя граница нормы до начала дозирования.
- 12. Известная повышенная чувствительность к соединению 1 или неактивным ингредиентам.
- 13. Участвовал в любом клиническом исследовании исследуемого продукта в течение 30 дней до скрининга или в течение 5 периодов полувыведения после приема последней дозы.
- 14. И история или наличие любого медицинского состояния или заболевания, которое, по мнению исследователя, может подвергнуть пациента неприемлемому риску при участии в исследовании.

Продолжительность лечения и наблюдения

- [0130] Пациенты будут проходить обследование в течение периода, не превышающего 28 дней до дня 1. Период лечения составляет 52 недели (364 дня), и все пациенты будут находиться под наблюдением в течение 8 недель (56 дней) после окончания периода дозирования.
- [0131] Насколько это возможно, любые нежелательные явления, которые считаются связанными с лекарственным средством для исследования и продолжаются при выписке, будут отслеживаться до разрешения или до тех пор, пока не будет принято решение о том, что неразрешенное явление является стабильным. Состояние пациента

будет оценено исследователем в конце клинического исследования, и по мере необходимости всем пациентам будет предоставлено соответствующее стандартное медицинское лечение.

Оценки безопасности

[0132] Оценка безопасности включает нежелательные явления, отклонения от нормы при физическом обследовании, жизненные показатели и клинические лабораторные анализы (включая биохимию крови, гематологию и анализ мочи).

Оценки эффективности

[0133] Оценка эффективности предусматривает следующее:

- 1. почечная гистология для определения гистологического индекса C3G (CHI) для определения активности и хроничности заболевания;
- 2. значение eGFR, рассчитанное по формуле "Модификация диеты при почечной болезни" (MDRD) на основе сывороточного креатинина;
 - 3. значение РСК первой утренней мочи;
 - 4. соотношение МСР-1:креатинин в первой утренней моче;
 - 5. значения по опросникам EQ-5D-5L и SF-36 вер. 2.

Фармакокинетические оценки

[0134] Концентрации соединения 1 и метаболитов будут определять в плазме крови в соответствии с таблицей времени и событий.

Фармакодинамические маркеры

[0135] Образцы плазмы крови/сыворотки крови будут собирать в соответствии с таблицей времени и событий для измерения фармакодинамических маркеров, включая, например, фрагменты комплемента и уровни воспалительных цитокинов и хемокинов. Образцы мочи также будут собирать в соответствии с таблицей времени и событий для оценки биомаркеров, включая, например, фрагменты комплемента, sCD163 и уровни воспалительных хемокинов и цитокинов.

Гистология почек

[0136] Для оценки соответствия критериям, образцы биопсии почек будут оценивать с помощью иммунофлуоресцентного окрашивания в отношении С3 и иммуноглобулинов. Пациенты должны иметь подтвержденную биопсией С3-гломерулопатию, либо DDD, либо С3GN, при которой С3 окрашивается на ≥ 2 уровня сильнее, чем любая комбинация IgG, IgM, IgA и С1q, и при наличии признаков воспаления, основанных на лейкоцитарной инфильтрации или эндокапиллярной пролиферации, наблюдаемых при биопсии почек, взятой в течение 12 недель до скрининга или во время скрининга;

[0137] Все биопсии почек также будут проанализированы на основе окрашивания гематоксилин-эозином (H&E), окрашивания периодической кислотой Шиффа (PAS), трихромом и окрашивания метенаминовым серебром Джонса. Эти почечные биопсии будет оценивать центральный читатель, слепой в отношении назначения лечения, на основании либо слайдов, либо электронных изображений высокого разрешения.

[0138] Центральный читатель определит степень активности и хроничности заболевания.

Статистические способы

Демографические и исходные характеристики

[0139] Все исходные характеристики пациентов и демографические данные (возраст, пол, раса, этническая принадлежность, вес, рост, индекс массы тела, результаты вирусных тестов, длительность заболевания С3-гломерулопатией (с момента постановки первого диагноза на основании биопсии почек), значение eGFR, протеинурия (PCR), уровни маркеров комплемента, соотношение MCP-1:креатинин в моче, отклонения от нормы при физическом обследовании, история болезни, предыдущие (в течение 6 месяцев после скрининга) и сопутствующие лекарственные препараты (включая другие способы лечения С3-гломерулопатии) на момент начала исследования будут перечислены по центрам исследования и номерам пациентов, а также обобщены.

Анализ эффективности

- [0140] Первичной конечной точкой эффективности является процентное изменение с исходного уровня до недели 26 гистологического индекса C3G (CHI), отражающего активность заболевания. Группы соединения 1 и плацебо будут сравнивать способом ANCOVA с группой лечения и стратами рандомизации (C3GN или DDD, трансплантация почки или нет) в качестве факторов, и исходный уровень применяют в качестве ковариаты. Точечные оценки и соответствующие 95% доверительные интервалы будут оценены для разницы между группой контроля соединения 1 и плацебо.
- [0141] Поскольку группа плацебо будет получать соединение 1 в течение вторых 26 недель исследования, изменение СНІ с недели 26 по неделю 52 в контрольной группе плацебо будут сравнивать с изменением от исходного уровня до недели 26 в этой группе. Этот анализ будет проведен с помощью парного t-теста. Точечные оценки и соответствующие 95% доверительные интервалы будут рассчитаны для разницы между вторыми 26 неделями (лечение соединением 1) и первыми 26 неделями (лечение плацебо).
- [0142] Изменение показателя СНІ от исходного уровня до недели 52 также будут сравнивать с изменением от исходного уровня до недели 26 в контрольной группе плацебо по методике, аналогичной описанной для первичной конечной точки эффективности.

Другие конечные точки эффективности включают:

- 1. процентное изменение по сравнению с исходным уровнем в показателе СНІ для хронической формы заболевания за 26-недельное плацебо-контролируемое лечение;
- 2. изменение и процентное изменение значения eGFR по сравнению с исходным уровнем в течение 26-недельного плацебо-контролируемого периода лечения;
- 3. процентное изменение по сравнению с исходным уровнем PCR в моче в течение 26-недельного плацебо-контролируемого периода лечения;
- 4. процентное изменение от исходного уровня соотношения MCP-1: креатинин в моче в течение 26 недель плацебо-контролируемого периода лечения;
 - 5. изменение по сравнению с исходным уровнем показателей опросников EQ-5D-

5L и SF-36 вер. 2 (оценки доменов и компонентов) в течение 26 недель плацебоконтролируемого периода лечения.

[0143] Непрерывные переменные, включая значения eGFR, PCR в моче, соотношение MCP-1:креатинин в моче, результаты опросников EQ-5D-5L и SF-36 вер. 2, будут проанализированы с помощью модели смешанных эффектов для повторных мер (MMRM) с группой лечения, визитом, взаимодействием лечения и визита, стратами рандомизации (C3GN или DDD, трансплантация почки или нет) в качестве факторов и исходным уровнем в качестве ковариаты. Пациентов будут рассматривать как повторяющиеся единицы измерения в течение визитов. Точечные оценки и соответствующие 95% доверительные интервалы будут оценены для разницы между группой соединения 1 и контрольной группой в течение 26 недель с помощью простого контраста из модели. Как и в случае с первичной конечной точкой, вторые 26 недель будут сравнивать с первыми 26 неделями в группе плацебо.

[0144] Изменение и процентное изменение параметров эффективности в течение 8недельного периода наблюдения также будут оценивать для определения эффекта вне лечения.

[0145] Будет сообщено об изменении по сравнению с исходным уровнем маркеров альтернативной активации пути комплемента.

[0146] Для каждой из конечных точек эффективности будет рассчитана сводная статистика. Для непрерывных переменных будут рассчитаны числа, средние значения, медианы, диапазоны, стандартные отклонения, стандартные ошибки и 95% доверительные интервалы. Геометрические средние будут рассчитаны для значения PCR мочи и МСР-1:креатинин, а также для других измерений, которые не являются нормально распределенными.

Анализ безопасности

[0147] Конечные точки безопасности предусматривают:

- 1. частоту серьезных нежелательных явлений, вызванных лечением, нежелательных явлений и отмены препарата вследствие нежелательных явлений;
- 2. изменение от исходного уровня и сдвиги от исходного уровня всех лабораторных параметров безопасности;
 - 3. изменение жизненно важных показателей по сравнению с исходным уровнем.
- [0148] Все пациенты, рандомизированные и получившие хотя бы одну дозу исследуемого лекарственного препарата, будут включены в популяцию безопасности.
- [0149] Все клинические данные по безопасности и переносимости будут перечислены по группам лечения и по пациентам, а также будут обобщены по группам лечения.
- [0150] Все зарегистрированные нежелательные явления будут закодированы с помощью MedDRA и перечислены по классам системных органов, предпочтительным терминам и дословным терминам.
 - [0151] Нежелательные явления, вызванные лечением, будут перечислены и

обобщены по группам лечения в разбивке по классам системных органов, по степени связанности и максимальной тяжести.

[0152] Серьезные нежелательные явления, вызванные лечением, и нежелательные явления, приведшие к отмене препарата, будут обобщены по группам лечения.

[0153] Индивидуальные жизненные показатели и изменения жизненных показателей по сравнению с исходным уровнем будут перечислены по группам лечения, пациентам и посещениям исследования и обобщены по группам лечения.

[0154] Лабораторные данные (фактические значения и изменения по сравнению с исходным уровнем) будут перечислены по группам лечения, пациентам и посещениям исследования. Ненормальные лабораторные показатели будут отмечены. Лабораторные данные также будут обобщены по группам лечения и посещениям исследования. Будут составлены таблицы сдвигов лабораторных параметров по посещениям исследования.

Анализ фармакокинетических и фармакодинамических маркеров

[0155] Образцы плазмы будут собирать в течение исследования для определения профиля РК соединения 1 (и метаболитов). Индивидуальные концентрации соединения 1 (и метаболитов) в плазме крови будут перечислены, построены графики и обобщены описательно и графически. Параметры РК будут рассчитывать на основе концентрации соединения 1 в плазме крови на момент взятия образца по отношению ко времени приема последней дозы исследуемого лекарственного препарата. Также могут быть рассчитаны параметры РК значимых метаболитов.

[0156] Маркеры PD в плазме крови и моче будут обобщены и могут быть проанализированы способами, аналогичными параметрам эффективности. Следующие параметры будут определять, по возможности, у пациентов в возрасте 12-17 лет.

Стах Максимальная концентрация в плазме крови.

tmax Время максимальной концентрации в плазме крови.

 AUC_{0-6} Площадь под кривой зависимости концентрации в плазме крови от времени от момента времени 0 до часа 6 в день 1.

Cmin Концентрация в плазме крови на нижнем уровне при посещении после дня 1 лечения.

[0157] Будет оценена связь между параметрами РК и функцией почек, основанная на показателе eGFR. Эти данные также могут быть использованы для оценки соотношения РК/PD лечения соединением 1. С этой целью в качестве маркеров PD можно использовать изменение и/или процентное изменение по сравнению с исходным уровнем PCR в моче, значение eGFR, соотношение MCP-1:креатинин в моче и другие биомаркеры.

Пример 3. Обобщение основных результатов исследования фазы II

[0158] Первичной конечной точкой исследования было изменение от исходного уровня до недели 26 гистологического индекса активности заболевания СЗG, сравнивая изменения в гистологии почек из биоптатов, взятых у пациентов с повышенным уровнем маркеров комплемента С5b-9 в крови на момент начала исследования (исходный уровень). Биоптаты, взятые на исходном уровне и после 26 недель лечения, показали, что в группе

плацебо показатель активности C3G ухудшился в среднем на 38%, а в группе авакопана улучшился в среднем на 2%. Эта средняя разница между двумя направлениями лечения, составляющая приблизительно 40%, не является статистически значимой по причине высокой вариабельности между пациентами. Сравнение показателей активности C3G всех субъектов с C3G (в том числе как тех, у кого повышен уровень C5b-9, так и тех, у кого нормальный уровень C5b-9) дало схожие результаты: в группе плацебо показатели активности C3G ухудшились в среднем на 26%, в то время как терапия авакопаном привела к улучшению в среднем на 6%.

[0159] Важно отметить, что у пациентов, получавших авакопан, наблюдали значительные преимущества в отношении функции почек и других параметров по сравнению с теми, кто получал плацебо. Эти преимущества, оцениваемые как предварительно определенные вторичные конечные точки, предусматривают приведенное ниже.

Замедление прогрессирования фиброза

[0160] Терапия авакопаном продемонстрировала доказательства значительного замедления прогрессирования фиброза, оцененного по гистологическому индексу хроничности заболевания СЗБ. В целом в группе плацебо изменение индекса хроничности заболевания СЗБ от исходного уровня до недели 26 было на 26 процентных пунктов выше, чем в группе авакопана (58% против 32%, соответственно), что свидетельствует об ухудшении хроничности заболевания. Среднее изменение от исходного уровня до недели 26 составило 1,6 для плацебо против 0,8 для авакопана (Р<0,05). Более низкое увеличение, связанное с авакопаном, примечательно тем, что, согласно опубликованным литературным данным, каждое увеличение на 1 единицу гистологического индекса хронической болезни СЗБ по сравнению с исходным уровнем увеличивает на 59% (Р < 0,001) риск удвоения креатинина, перехода в хроническую болезнь почек 5 стадии, ESRD, требующей диализа или трансплантации, или летальный исход. 1

Улучшение функции почек

[0161] Группа авакопана продемонстрировала статистически значимое улучшение значения еGFR от исходного уровня до недели 26. В целом, значение еGFR в группе авакопана улучшилось в среднем на 5% по сравнению с исходным уровнем, тогда как в группе плацебо ухудшилось на 6% (P=0,0221). Почечное улучшение было особенно выражено у испытуемых C3G со значением eGFR < 60 мл/мин/1,73 м² на исходном уровне, так как их eGFR в среднем увеличился по сравнению с плацебо почти на 20% через 26 недель (13% улучшения для авакопана против 6% ухудшения от исходного уровня для плацебо, P=0,0199). Это было эквивалентно среднему увеличению приблизительно на 5 мл/мин/1,73 м² при приеме авакопана против снижения на 1,4 мл/мин/1,73 м² в группе плацебо. Значительное улучшение значений eGFR при слепом сравнении в течение 26 недель не было отмечено в исследованиях C3G до этого.

[0162] Другие показатели функции почек предусматривают значение UPCR (протеинурию), где высокое значение UPCR, как известно, связано с повышенным риском

ESRD при C3G, а также других почечных заболеваниях, и соотношение креатинина в моче MCP-1, маркер клубочкового воспаления.

[0163] В исследовании ACCOLADE терапия авакопаном была связана с быстрым снижением значения UPCR (протеинурии). Начиная от исходного уровня, в группе авакопана наблюдали прогрессирующее снижение значения протеинурии: на неделе 16 среднее снижение значения UPCR при применении авакопана составило 35% против снижения на 1% в группе плацебо (Р < 0,05), а в конце недели 26 значение UPCR снизилось на 26% в группе авакопана против 14% в группе плацебо.

[0164] Аналогичное снижение соотношения креатинина к MCP-1 в моче наблюдали в группе авакопана по сравнению с группой плацебо на протяжении всего 26-недельного периода лечения, причем в группе авакопана постоянно наблюдали снижение уровня маркера воспаления почек в моче.

	Плацебо	Группа
	Группа	авакопана
Соотношение МСР-1:креатинин в моче, процентное	1%	-12%
изменение по сравнению с исходным уровнем		
Соотношение белок: креатинин в моче (протеинурия),	-14%	-26%
процентное изменение по сравнению с исходным уровнем		

[0165] Авакопан также оказался безопасным и хорошо переносимым у пациентов с C3G.

[0166] Хотя вышеизложенное изобретение было описано довольно подробно посредством иллюстрации и примера в целях ясности понимания, специалисту в данной области будет понятно, что определенные изменения и модификации могут быть осуществлены в пределах объема прилагаемой формулы изобретения. В дополнение, каждая ссылка, представленная в данном документе, включена посредством ссылки во всей своей полноте в той степени, как если бы каждая ссылка была индивидуально включена посредством ссылки. Если существует конфликт между настоящей заявкой и ссылкой, представленной в данном документе, настоящая заявка будет преобладать.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения человека, страдающего связанной с комплементом 3 гломерулопатией или склонного к ней, включающий введение человеку эффективного количества соединения, характеризующегося формулой (I),

или его фармацевтически приемлемой соли, где указанное терапевтически эффективное количество составляет приблизительно 10 мг или 30 мг соединения два раза в день, где

каждый R^1 независимо выбран из группы, состоящей из CH_3 , CF_3 , CH_2CH_3 , CI, 1-пирролидина, -O-CH(CH_3) $_2$ и CH_2OH ; и

каждый \mathbb{R}^2 независимо выбран из группы, состоящей из \mathbb{CH}_3 и \mathbb{F} .

- 2. Способ по п. 1, где у людей, характеризующихся на исходном уровне значением eGFR, составляющим меньше 60 мл/мин/1,73 м², наблюдают значительное улучшение функции почек по сравнению с плацебо.
- 3. Способ по п. 2, где изменение значения eGFR от исходного уровня до конца недели 26 у людей, получающих соединение формулы I, улучшается по меньшей мере на 10%.
- 4. Способ по п. 2 или 3, где изменение значения eGFR от исходного уровня до конца недели 26 у людей, получающих плацебо, ухудшается по меньшей мере на 5%.
- 5. Способ по п. 1, где у человека исходная концентрация C5b-9 в плазме крови составляет больше 244 нг/мл.
- 6. Способ по п. 1, где у человека исходная концентрация C5b-9 в плазме крови меньше или равняется 244 нг/мл.
- 7. Способ по п. 1, где человек характеризуется высоким исходным уровнем С3, C3d, C3c, C3adesArg или С4 в плазме крови.
- 8. Способ по п. 1, где человек характеризуется низким исходным уровнем С3, С3d, С3c, С3adesArg или С4 в плазме крови.
- 9. Способ по п. 1, где человек характеризуется высоким исходным уровнем нефритического фактора С3 в плазме крови.
- 10. Способ по п. 1, где человек характеризуется низким исходным уровнем нефритического фактора С3 в плазме крови.
- 11. Способ по п. 1, где человек характеризуется высоким исходным уровнем нефритического фактора C5, C5a, C5b-9 или C5adesArg в плазме крови.
 - 12. Способ по п. 1, где человек характеризуется низким исходным уровнем С5, С5а,

C5b-9 или C5adesArg в плазме крови.

- 13. Способ по п. 1, где человек характеризуется высоким исходным уровнем сывороточного фактора Н комплемента или сывороточного фактора В комплемента в плазме крови.
- 14. Способ по п. 1, где человек характеризуется низким исходным уровнем сывороточного фактора Н комплемента или сывороточного фактора В комплемента в плазме крови.
- 15. Способ по п. 1, где человек характеризуется высоким исходным уровнем сывороточного парапротеина в плазме крови.
- 16. Способ по п. 1, где человек характеризуется низким исходным уровнем сывороточного парапротеина в плазме крови.
- 17. Способ по п. 1, где человек характеризуется высоким исходным уровнем родственного фактору Н комплемента белка 5 (CFHR5) в плазме крови.
- 18. Способ по п. 1, где человек характеризуется низким исходным уровнем родственного фактору Н комплемента белка 5 (CFHR5) в плазме крови.
- 19. Способ по любому из пп. 7, 9, 11, 13, 15 или 17, где указанный высокий исходный уровень белка в плазме крови предусматривает 20% или больше эталонного белка в плазме крови человека по сравнению с пороговым значением.
- 20. Способ по любому из пп. 8, 10, 12, 14, 16 или 18, где указанный низкий исходный уровень белка плазмы крови предусматривает увеличение значения эталонного белка в плазме крови человека менее 20% по сравнению с пороговым значением или меньшее количество эталонного белка в плазме крови человека.
- 21. Способ по п. 1, где человек характеризуется исходным уровнем белка комплемента в плазме крови, который составляет 20% или еще ниже среднего уровня белка комплемента в плазме крови здоровых людей, у которых не диагностирована СЗG.
- 22. Способ по п. 21, где белок комплемента выбран из группы, состоящей из С2, С3, С3d, С3c, С3adesArg, С4, С5a, С5b-9 и С5adesArg.
 - 23. Способ по п. 21, где белок комплемента представляет собой С4.
 - 24. Способ по любому из пп. 1-23, где соединение представляет собой

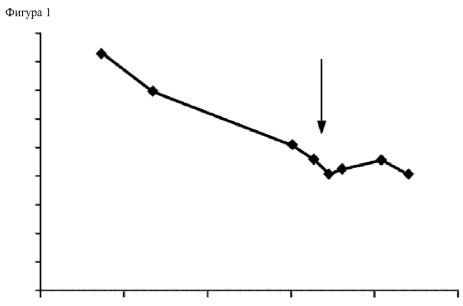
или его фармацевтически приемлемую соль.

25. Способ по любому из пп. 1-23, где соединение представляет собой

или его фармацевтически приемлемую соль.

- 26. Способ по любому из пп. 1-25, где человек страдает связанным с комплементом 3 гломерулонефритом.
- 27. Способ по любому из пп. 1-25, где человек страдает прогрессирующим связанным с комплементом 3 гломерулонефритом.
- 28. Способ по любому из пп. 1-25, где человек страдает рецидивирующим связанным с комплементом 3 гломерулонефритом после пересадки почки.
 - 29. Способ по любому из пп. 1-25, где человек страдает болезнью плотных осадков.
- 30. Способ по любому из пп. 1-25, где связанная с комплементом 3 гломерулопатия является рефрактерной к другому лечению.
- 31. Способ по любому из пп. 1-25, где у человека имеется заболевание, рефрактерное к иммуносупрессивным лекарственным средствам.
- 32. Способ по любому из пп. 1-25, где у человека имеется заболевание, рефрактерное к одному или нескольким из ритуксимаба, циклофосфамида, микофенолата мофетила, такролимуса и стероидов.
 - 33. Способ по любому из пп. 1-32, где соединение вводят перорально.
 - 34. Способ по любому из пп. 1-33, где соединение вводят два раза в день.
- 35. Способ по любому из пп. 1-33, где человек получает 30 мг соединения два раза в день.
- 36. Способ по любому из пп. 1-33, где человек получает 20 мг соединения два раза в день.
- 37. Способ по любому из пп. 1-33, где человек получает 10 мг соединения два раза в день.
- 38. Способ по любому из пп. 1-37, где человек имеет мутацию родственного фактору комплемента H белка 5 (CFHR5).
- 39. Способ по любому из пп. 1-38, где человек получает лечение в течение 12 недель.
- 40. Способ по любому из пп. 1-38, где человек получает лечение в течение 26 недель.
- 41. Способ по любому из пп. 1-38, где человек получает лечение в течение 52 недель.

1/1



Фигура 2 На фигуре 2 представлено улучшение на гистопатологическом уровне после лечения соединением 1.

