

TITULO DE LA INVENCION

ADMINISTRACIÓN DE PROTEÍNAS DE UNIÓN A C5

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

[0001] La presente solicitud reivindica el beneficio de la prioridad de la solicitud de patente provisional de EE.UU. n° 63/274.480 presentada el 1 de noviembre de 2021, cuyo contenido se incorpora por referencia en su totalidad.

LISTADO DE SECUENCIAS

[0002] La presente solicitud contiene un Listado de Secuencias que ha sido presentado electrónicamente en formato de archivo XML y que por la presente se incorpora por referencia en su totalidad. Dicho archivo XML, creado el 31 de octubre de 2022, se denomina ST26 - IPC.003.WO1 - Oct 31.xml y tiene un tamaño de 1983 bytes.

INCORPORACIÓN POR REFERENCIA

[0003] Únicamente a efectos de las jurisdicciones que permiten la incorporación por referencia, todas las referencias citadas en esta divulgación se incorporan por referencia en su totalidad. Además, se incorporan por referencia todas las instrucciones o catálogos de los fabricantes de los productos o agentes activos citados o mencionados en el presente documento. Los documentos incorporados por referencia a este texto, o cualquier enseñanza o divulgación de estos, pueden utilizarse en la práctica de la presente invención.

ANTECEDENTES

[0004] El sistema del complemento es una parte instrumental del sistema inmunitario innato que proporciona una línea de defensa inmediata contra los microorganismos sin exposición previa. La cascada del complemento es activada por superficies exógenas y patrones moleculares asociados a peligros y patógenos, así como por anticuerpos/complejos inmunitarios a través de 3 vías separadas, la clásica, la de las lectinas y la alternativa, que convergen a nivel del componente del complemento C3. La escisión del C3 en C3a y C3b conduce a la formación de una convertasa que a su vez escinde el componente del complemento C5 en C5a y C5b. Las anafilatoxinas C5a y C3a impulsan la inflamación mientras que la C5b se ensambla con los componentes del complemento C6, C7, C8 y C9 (C5b-9) para formar el complejo de ataque de membrana (MAC) que lisan las células formando un poro a través de la pared/membrana celular. La formación del MAC es especialmente importante en la defensa contra las bacterias encapsuladas, por ejemplo, la *Neisseria meningitidis*. Además, tras su activación, los fragmentos del complemento (principalmente de C3 y C4) opsonizan las superficies para su posterior reconocimiento por los receptores del complemento en las células fagocíticas y los eritrocitos, permitiendo así la eliminación eficaz de los microorganismos opsonizados, los complejos inmunes y los desechos (Chen et al., “*The complement system in systemic autoimmune disease*”, J. Autoimmun. 2010;34(3): J276-J286; Walport, “*Complemento. Primera de dos partes*”. N. Engl. J. Med. 2001;344(14):1058 1066; Walport, “*Complemento. Segunda de dos partes*”. N. Engl. J. Med. 2001;344(15):1140 1144). El sistema del complemento está implicado en la patología de varios trastornos en diferentes áreas de la enfermedad. Entre las enfermedades con una importante implicación del complemento se encuentran las enfermedades autoinmunes. Además, las mutaciones en las proteínas del complemento o la regulación disfuncional del complemento son causantes en varias afecciones raras (o ultra raras), en las que la hemólisis es un componente en la patología. El componente del complemento C5 es común a todas las vías de activación del complemento y el bloqueo del C5 inhibe la progresión de la cascada terminal del complemento (corriente abajo del C5) independientemente del estímulo. Así pues, la inhibición del C5 tiene el potencial de evitar las propiedades deletéreas de la activación terminal del complemento dejando intactas las funciones esenciales de la cascada proximal del complemento, es decir, la opsonización de los microorganismos y la eliminación de los complejos inmunitarios.

[0005] Se han realizado esfuerzos significativos para modular la actividad de la vía del complemento con el fin de tratar las enfermedades mediadas por el complemento. Por ejemplo, se han desarrollado varios anticuerpos contra el C5 para el tratamiento de diversas enfermedades relacionadas con el complemento. Sin embargo, estas terapias basadas en anticuerpos requieren la administración de dosis elevadas y deben administrarse mediante infusión intravenosa (IV) (véase, por ejemplo, Lee et al., “*Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in adult patients with PNH naive to complement inhibitors: the 301 study*”; Blood. 2019 Feb 7; 133(6): 530-539). También existen terapias con péptidos anti-C5 en desarrollo clínico. Sin embargo, cuando se administran por vía subcutánea, estas terapias peptídicas requieren una administración diaria (véase, por ejemplo, Sadik et al., “*Evaluation of Nomaticopan for Treatment of Bullous Pemphigoid A Phase 2a Nonrandomized Controlled Trial*”;

JAMA Dermatol. 2022; 158(6):641-649; y Howard et al., “*Clinical Effects of the Self-administered Subcutaneous Complement Inhibitor Zilucoplan in Patients with Moderate to Severe Generalized Myasthenia Gravis: Resultados de un ensayo clínico de fase 2 aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y multicéntrico*”. JAMA Neurol. 2020; 77(5):582-592).

[0006] Por consiguiente, existe una necesidad en la técnica de terapias nuevas y mejoradas con inhibidores de C5, incluidas las que requieren dosis más bajas y pueden administrarse por vías más cómodas, como inyecciones subcutáneas de pequeño volumen, y las que no requieren una administración diaria. La presente invención aborda esta necesidad.

RESUMEN DE LA INVENCION

[0007] A continuación se resumen algunos de los aspectos principales de la presente invención. Otros aspectos se describen en las secciones Descripción detallada de la invención, Ejemplos y Reivindicaciones de la presente divulgación de patente. La descripción de cada sección de esta divulgación de patente debe leerse juntamente con las demás secciones. Además, las diversas realizaciones descritas en cada sección de la presente divulgación pueden combinarse de diversas maneras, independientemente de los encabezamientos o subencabezamientos, y todas esas combinaciones están comprendidas en el ámbito de la presente invención.

[0008] La presente invención se refiere a una proteína de unión a C5 de una clase de proteínas de ingeniería, comúnmente denominadas aficuerpos, que derivan del dominio B de la región de unión a inmunoglobulinas de la proteína A estafilocócica (véase Lofblom J, Feldwisch J, Tolmachev V, et al. “*Moléculas de aficuerpo: proteínas de ingeniería para aplicaciones terapéuticas, diagnósticas y biotecnológicas*”; FEBS Lett. 2010;584 (12) :2670-2680). Al igual que los anticuerpos, estas proteínas pueden diseñarse y/o seleccionarse para que tengan afinidad por una proteína de interés determinada, por ejemplo, mediante el uso de bibliotecas basadas en la visualización de fagos. La presente invención se refiere a una proteína de aficuerpo modificada que tiene actividad de unión a C5. En particular, la presente invención proporciona varios métodos para administrar esta proteína de unión a C5 a sujetos humanos. Es importante destacar que, como se describe con más detalle en la sección Ejemplos de esta divulgación de patente, los datos de ensayos clínicos obtenidos hasta la fecha muestran que, cuando se administra por vía subcutánea a sujetos humanos, una composición que contiene esta proteína de unión a C5 conduce a una reducción clínicamente significativa de los niveles de C5 libre en el suero sin que se produzca ningún acontecimiento adverso grave. Esto es particularmente significativo dado que un ensayo clínico previo, en el que se administró a pacientes un producto que contenía una molécula de aficuerpo de unión a C5 diferente, se dio por finalizado como resultado de acontecimientos adversos sin que se informara de ninguna evidencia de actividad farmacológica o eficacia objetivo (véase, el ensayo clínico estadounidense identificador n°. NCT02083666, véase también Berglund & Strömberg; 2016; “The clinical potential of Affibody based inhibitors of C5 for therapeutic complement disruption”; Expert Review of Proteomics, 13:3,

241-243). Además, los datos de los ensayos clínicos obtenidos hasta la fecha muestran que la proteína de unión a C5 aquí descrita presenta propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas deseables a dosis muy inferiores a las requeridas para la terapéutica con anticuerpos anti-C5 y que permiten administrar dosis clínicamente eficaces en inyecciones subcutáneas de bajo volumen. Además, los resultados aquí presentados muestran que las concentraciones séricas de la proteína de unión a C5 son relativamente estables durante al menos 3 días tras la administración, teniendo una semivida terminal en suero superior a 300 horas. La combinación de estas características clínicas proporciona numerosas ventajas de la presente proteína de unión a C5 sobre las terapias con anticuerpos anti-C5 que requieren administración intravenosa y las terapias con péptidos anti-C5 que requieren administración diaria.

[0009] En consecuencia, en algunas realizaciones la presente invención proporciona métodos de administración de una proteína de unión a C5 a un sujeto, dichos métodos comprenden la administración al sujeto de una composición farmacéutica que comprende una proteína de unión a C5 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO. 1, en la que la composición farmacéutica se administra al sujeto por vía subcutánea.

[0010] En algunas realizaciones, los métodos de la presente invención implican la administración de una dosis única de la composición farmacéutica al sujeto. En otras realizaciones, los métodos de la presente invención implican la administración de una serie de dosis múltiples (dos o más) de la composición farmacéutica al sujeto.

[0011] En algunas de esas realizaciones en las que se administra al sujeto una serie de dos o más dosis de la composición farmacéutica, las dosis se administran al sujeto a intervalos aproximadamente semanales (QW).

[0012] En algunas de esas realizaciones en las que se administra al sujeto una serie de dos o más dosis de la composición farmacéutica, los métodos comprenden la administración de una o más dosis de inducción de la composición farmacéutica y una o más dosis de mantenimiento de la composición farmacéutica. En algunas realizaciones, la una o más dosis de mantenimiento se administran a intervalos semanales (QW). En algunas realizaciones se administran al sujeto cuatro o más dosis de mantenimiento, cada una a un intervalo semanal (QW). En algunas realizaciones, se administra una dosis de inducción de la composición farmacéutica, y el día en que se administra la dosis de inducción se denomina en el presente documento Día 1. En algunas realizaciones se administran dos dosis de inducción de la composición farmacéutica, por ejemplo, con la primera dosis de inducción administrada el Día 1 y la segunda dosis de inducción administrada el Día 4. En algunas realizaciones se administran tres dosis de inducción de la composición farmacéutica, por ejemplo, con la primera dosis de inducción administrada el Día 1, la segunda dosis de inducción administrada el Día 3 y la tercera dosis de inducción administrada el Día 5.

[0013] En algunas realizaciones, la dosis administrada al sujeto (ya sea la única dosis administrada, una dosis única dentro de una serie o múltiples dosis, una dosis de inducción o una dosis de mantenimiento) consiste en

entre 2 mg y aproximadamente 500 mg de la proteína de unión a C5. En algunas realizaciones, la dosis administrada consiste en de unos 50 mg a unos 450 mg de la proteína de unión a C5. En algunas realizaciones la dosis administrada consiste en de unos 100 mg a unos 450 mg de la proteína de unión a C5. En algunas realizaciones, la dosis administrada de la proteína de unión a C5 es de unos 30 mg. En algunas realizaciones la dosis de la proteína de unión a C5 administrada es de unos 40 mg. En algunas realizaciones la dosis de la proteína de unión a C5 administrada es de unos 50 mg. En algunas realizaciones la dosis de proteína de unión a C5 administrada es de unos 60 mg. En algunas realizaciones la dosis de la proteína de unión a C5 administrada es de unos 70 mg. En algunas realizaciones la dosis de la proteína de unión a C5 administrada es de unos 75 mg. En algunas realizaciones la dosis de la proteína de unión a C5 administrada es de unos 80 mg. En algunas realizaciones la dosis de la proteína de unión a C5 administrada es de unos 90 mg. En algunas realizaciones la dosis de la proteína de unión a C5 administrada es de unos 100 mg. En algunas realizaciones la dosis de la proteína de unión a C5 administrada es de unos 125 mg. En algunas realizaciones la dosis de la proteína de unión a C5 administrada es de unos 150 mg. En algunas realizaciones la dosis de la proteína de unión a C5 administrada es de unos 200 mg. En algunas realizaciones, la dosis de la proteína de unión a C5 administrada es de unos 250 mg. En algunas realizaciones la dosis de la proteína de unión a C5 administrada es de unos 300 mg.

[0014] En algunas realizaciones, la proteína de unión a C5 se administra al sujeto en una cantidad y/o frecuencia eficaz para reducir la cantidad de C5 libre en el sujeto. En algunas de dichas realizaciones, la proteína de unión a C5 se administra al sujeto en una cantidad y/o frecuencia eficaz para reducir la concentración sérica de C5 libre en el sujeto a unos 0,5 microgramos/mL o menos. En algunas realizaciones, la proteína de unión a C5 se administra al sujeto en una cantidad y/o frecuencia eficaz para reducir la concentración de C5 libre en suero en el sujeto en aproximadamente un 99% o más en comparación con la concentración de C5 libre en suero de referencia en el sujeto antes de la administración de la proteína de unión a C5.

[0015] En algunas realizaciones, la proteína de unión a C5 se administra al sujeto en una cantidad y/o frecuencia eficaz para inhibir la activación de la vía terminal del complemento en el sujeto.

[0016] En algunas realizaciones, la proteína de unión a C5 se administra al sujeto en una cantidad y/o frecuencia eficaz para alcanzar un C_{valle} de la proteína de unión a C5 de aproximadamente 0,5 micromolar o más, o de aproximadamente 1,0 micromolar o más, o de aproximadamente 1,5 micromolar o más, o de aproximadamente 2,0 micromolar o más.

[0017] En algunas realizaciones, la proteína de unión a C5 se administra al sujeto en cualquiera de las cantidades y/o frecuencias descritas en la sección Ejemplos de esta divulgación de patente.

[0018] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden una proteína de unión a C5 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO. 1. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas comprenden una proteína de unión a C5 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO. 1 y al menos un componente adicional farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas comprenden uno o más componentes adicionales seleccionados del grupo que consiste en: histidina, arginina, polisorbato 20 y agua. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas comprenden cada una de histidina, arginina, polisorbato 20 y agua. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas comprenden aproximadamente 20mM de histidina, aproximadamente 150mM de arginina, aproximadamente 0,05% de polisorbato 20 y agua. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas comprenden aproximadamente 100 mg/ml de la proteína de unión a C5. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas tienen un pH de aproximadamente 7,0. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas son estables cuando se almacenan entre 20C y 80C. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas son estables cuando se almacenan entre 20C y 80C durante 18 meses o más. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas son estables cuando se almacenan entre 150C y 250C. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas son estables cuando se almacenan a una temperatura de entre 150C y 250C durante 36 horas o más.

[0019] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un dispositivo autoinyector que comprende una composición farmacéutica tal como se describe en el presente documento. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un dispositivo autoinyector que comprende un volumen de una composición farmacéutica como la descrita en el presente documento suficiente para la administración de una dosis única de la proteína de unión a C5 a un sujeto. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un dispositivo autoinyector que comprende un volumen de una composición farmacéutica como la descrita en el presente documento suficiente para la administración de múltiples dosis de la proteína de unión a C5 a un sujeto. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un dispositivo autoinyector que comprende una composición farmacéutica que incluye la proteína de unión a C5 a una concentración de aproximadamente 100 mg/mL.

[0020] Otros aspectos, características y ventajas de la presente invención se apreciarán mejor tras la lectura de las siguientes secciones de Descripción Detallada, Ejemplos y Reivindicaciones de esta divulgación de patente.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0021] Fig. 1. Gráfico que muestra los datos de inhibición hemolítica ex vivo de la proteína de unión a C5 aquí descrita. La proteína de unión a C5 (a 0,0625, 0,125, 0,25, 0,5, 1 y 2 μ M) se incubó ex vivo con suero humano y se determinó el % de hemólisis mediante un ensayo estándar. La inhibición hemolítica completa se alcanzó

con concentraciones de la proteína de unión a C5 de 0,5 μM (y superiores). El porcentaje de actividad hemolítica se muestra en el eje vertical y la concentración de la proteína de unión a C5 en el eje horizontal.

[0022] Fig. 2. Gráfico que muestra los datos farmacocinéticos (PK) de las cohortes 1-4 de participantes sanos del ensayo clínico descrito en los Ejemplos 2 y 3. El eje vertical muestra la concentración de la proteína de unión a C5 en el suero en unidades micromolares (μM) y el eje horizontal muestra el tiempo posterior a la administración/tratamiento (“TPT”) en horas.

[0023] Fig. 3. Gráfico que muestra los datos farmacocinéticos (PK) de la cohorte 4 de participantes sanos del ensayo clínico descrito en los Ejemplos 2 y 3. El eje vertical muestra la concentración de la proteína de unión a C5 en el suero en unidades micromolares (μM) y el eje horizontal muestra el tiempo posterior a la administración / tratamiento (“TPT”) en horas.

[0024] Fig. 4 A-B. Datos farmacodinámicos (PD) de participantes sanos de las cohortes 2-4 del ensayo clínico descrito en los Ejemplos 2 y 3. La **Fig. 4A** y la **Fig. 4B** muestran gráficos en los que la concentración medida de C5 libre en el suero en ng/mL en el eje vertical se traza frente a la concentración medida de la proteína de unión a C5 en el suero en unidades micromolares (μM) en el eje horizontal. La **Fig. 4A** contiene datos de 18 sujetos. Cada punto de datos trazado en la **Fig. 4A** (representado por un círculo abierto) son datos promediados (medios) de 6 sujetos y cada punto de datos representa datos medios obtenidos tras la administración de una dosis específica de la proteína de unión a C5 (ya sea 10 mg, 30 mg o 100 mg) y en un momento específico tras la administración (ya sea 0, 2, 4, 12, 24 o 72 horas tras la administración). En la **Fig. 4B**, cada punto de datos trazado (representado por un círculo abierto) son datos promediados (medios) de 6 sujetos obtenidos tras la administración de una dosis de 100 mg de la proteína de unión a C5 y en un momento específico tras la administración (ya sea 0, 2, 4, 12, 24 o 72 horas tras la administración). Estos datos muestran que, a medida que aumenta la concentración de la proteína de unión a C5 en el suero, disminuye la concentración de C5 libre en el suero.

[0025] Las Figs. 5 A-E son gráficos de la concentración de la proteína de unión a C5 en el suero en unidades micromolares (μM) (en el eje vertical) trazados frente al tiempo en horas (en el eje horizontal) para administraciones múltiples de 100 mg (Figs. 5A-D) o 150 mg (Fig. 5E) de la proteína de unión a C5. Los gráficos muestran los datos de modelización obtenidos utilizando como entrada los datos de ensayos clínicos de dosis única. El esquema de administración modelizado se indica encima de cada gráfico. La línea horizontal trazada en cada uno de los gráficos indica una concentración 2 μM de la proteína de unión a C5 en el suero. En cada gráfico, la línea superior punteada representa el percentil 97,5 de la concentración de la proteína de unión a C5, la línea central punteada representa el percentil 50 de la concentración de la proteína de unión a C5 y la línea inferior punteada representa el percentil 2,5 de la concentración de la proteína de unión a C5.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

[0026] La presente invención se refiere a una proteína de unión a C5, a composiciones farmacéuticas que comprenden la proteína de unión a C5 y a diversos métodos que implican la administración de la proteína de unión a C5 (o de composiciones farmacéuticas que comprenden la proteína de unión a C5) a sujetos, como se describe con más detalle en la sección Descripción detallada de la presente divulgación de patente, así como en las secciones Resumen de la invención, Ejemplos y Reivindicaciones de la presente divulgación de patente. Las diversas realizaciones descritas en la presente Descripción Detallada pueden combinarse de diversas maneras, independientemente de los encabezamientos o subencabezamientos que figuren en ella.

[0027] La práctica de la presente invención empleará, a menos que se indique lo contrario, técnicas convencionales de farmacia, ciencia de la formulación, inmunología, hematología, biología celular, biología molecular, farmacología y práctica clínicas, que están dentro de la habilidad de la técnica.

[0028] Todas las referencias citadas en esta divulgación se incorporan por el presente documento en su totalidad. Además, se incorporan por referencia todas las instrucciones o catálogos de los fabricantes de los productos citados o mencionados en el presente documento. Los documentos incorporados por referencia a este texto, o cualquier enseñanza de estos, pueden utilizarse en la práctica de la presente invención. La identificación de referencias u otros documentos en el presente documento, o la incorporación por referencia de cualquiera de ellos, no constituye una admisión del estado de la técnica de ninguna de dichas referencias o documentos.

[0029] Para facilitar la comprensión de la presente invención, a continuación, se definen algunos términos. A lo largo de la divulgación se incluyen definiciones adicionales. A menos que se definan de otro modo en el presente documento, todos los términos técnicos y científicos utilizados en el mismo tienen el mismo significado que comúnmente entiende una persona con conocimientos ordinarios en la técnica con la que está relacionada esta invención.

Definiciones

[0030] La fraseología o terminología de esta divulgación tiene un propósito descriptivo y no taxativo, de modo que la terminología o fraseología de la presente especificación debe ser interpretada por el artesano experto a la luz de las enseñanzas y orientaciones aquí proporcionadas.

[0031] Tal como se utilizan en esta especificación y en las reivindicaciones anexas, las formas singulares “un”, “una” y “el” incluyen referentes plurales, a menos que el contexto dicte claramente lo contrario. Los términos “un” (o “una”) así como los términos “uno o más” y “al menos uno” pueden utilizarse indistintamente.

[0032] Además, y/o debe tomarse como una divulgación específica de cada una de las dos características o componentes especificados con o sin la otra. Así, el término “y/o” tal y como se utiliza en una frase como “A y/o B” pretende incluir A y B, A o B, A (solo) y B (solo). Asimismo, el término “y/o” utilizado en una frase como “A, B y/o C” pretende incluir A, B y C; A, B o C; A o B; A o C; B o C; A y B; A y C; B y C; A (solo); B (solo) y C (solo).

[0033] Siempre que las realizaciones se describan con el lenguaje “que comprenda” o “que tenga”, se incluirán realizaciones análogas descritas en términos de “que consista en” y/o “que consista esencialmente en”.

[0034] Las unidades, prefijos y símbolos se denotan en su forma aceptada por el Sistema Internacional de Unidades (SI).

[0035] Los rangos numéricos incluyen los números que definen el rango, y cualquier valor individual aquí proporcionado puede servir como punto final de un rango que incluya otros valores individuales aquí proporcionados. Por ejemplo, un conjunto de valores como 1, 2, 3, 8, 9 y 10 es también una revelación de un rango de números del 1 al 10, del 1 al 8, del 3 al 9, y así sucesivamente. Del mismo modo, un rango divulgado es una divulgación de cada valor individual abarcado por el rango. Por ejemplo, un rango declarado de 5-10 es también una divulgación de 5, 6, 7, 8, 9 y 10.

Definiciones

[0030] La fraseología o terminología de esta divulgación tiene un propósito descriptivo y no limitativo, de modo que la terminología o fraseología de la presente especificación debe ser interpretada por el artesano experto a la luz de las enseñanzas y orientaciones aquí proporcionadas.

[0031] Tal como se utilizan en esta especificación y en las reivindicaciones anexas, las formas singulares “un”, “una” y “el” incluyen referentes plurales, a menos que el contexto dicte claramente lo contrario. Los términos “un” (o “una”) así como los términos “uno o más” y “al menos uno” pueden utilizarse indistintamente.

[0032] Además, y/o debe tomarse como una divulgación específica de cada una de las dos características o componentes especificados con o sin la otra. Así, el término “y/o” tal y como se utiliza en una frase como “A y/o B” pretende incluir A y B, A o B, A (solo) y B (solo). Asimismo, el término “y/o” utilizado en una frase como “A, B y/o C” pretende incluir A, B y C; A, B o C; A o B; A o C; B o C; A y B; A y C; B y C; A (solo); B (solo) y C (solo).

[0033] Siempre que las realizaciones se describan con el lenguaje “que comprenda” o “que tenga”, se incluirán realizaciones análogas descritas en términos de “que consista en” y/o “que consista esencialmente en”.

[0034] Las unidades, prefijos y símbolos se denotan en su forma aceptada por el Sistema Internacional de Unidades (SI).

[0035] Los rangos numéricos incluyen los números que definen el rango, y cualquier valor individual aquí proporcionado puede servir como punto final de un rango que incluya otros valores individuales aquí proporcionados. Por ejemplo, un conjunto de valores como 1, 2, 3, 8, 9 y 10 es también una revelación de un rango de números del 1 al 10, del 1 al 8, del 3 al 9, y así sucesivamente. Del mismo modo, un rango divulgado es una divulgación de cada valor individual abarcado por el rango. Por ejemplo, un rango declarado de 5-10 es también una divulgación de 5, 6, 7, 8, 9 y 10.

[0036] Cuando un término numérico va precedido del calificativo sobre, el término incluye el número indicado y los valores $\pm 10\%$ del número indicado. Por ejemplo, una concentración de aproximadamente 1 mg/mL incluye de 0,9 mg/mL a 1,1 mg/mL. Además, siempre que un término numérico vaya precedido del calificativo “aproximadamente”, las realizaciones que tengan el valor numérico preciso indicado sin el calificativo “aproximadamente” también se contemplan y entran dentro del ámbito de la presente invención. A la inversa, siempre que una realización de la presente invención se refiera a un término numérico específico, las realizaciones análogas con un calificativo “sobre” también se contemplan y entran dentro del ámbito de la presente invención. A menos que se indique lo contrario, el término “sobre” que precede a una serie o lista de elementos debe entenderse referido a cada elemento de la serie o lista. Del mismo modo, a menos que se indique lo contrario, los términos “al menos” y “hasta” que preceden a una serie o lista de elementos debe entenderse que se refieren a cada elemento de la serie.

[0037] La seguridad de los fármacos (que, tal como se utilizan aquí, incluyen los agentes biológicos) y de los métodos de administración de fármacos, se determina basándose en una evaluación de parámetros como eventos adversos, constantes vitales, valores de laboratorio clínico y hallazgos en el electrocardiograma (ECG). Los términos “evento adverso” y “evento adverso grave” se utilizan aquí de acuerdo con sus significados aceptados en la técnica y de acuerdo con su uso por la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE.UU. (FDA). Por consiguiente, tal como se utiliza aquí, el término “evento adverso” (“EA”) se refiere a cualquier signo desfavorable y no intencionado (por ejemplo, un hallazgo anormal de laboratorio) o síntoma asociado temporalmente con el uso de un medicamento, se considere o no relacionado con el medicamento. Un evento adverso “leve” es un EA en el que se perciben síntomas que se toleran fácilmente, causan molestias mínimas y no interfieren con las actividades cotidianas. Un evento adverso “moderado” es un EA en el que existe una molestia suficiente como para interferir en las actividades cotidianas. Un evento adverso “grave” es más significativo desde el punto de vista médico que un evento adverso leve o moderado, pero no alcanza el nivel de evento adverso “serio”. Un “evento adverso grave” (“EAG”) se refiere a un evento que es mortal o que pone en peligro la vida de forma inmediata; que requiere hospitalización o prolongación de la hospitalización

existente; que provoca una discapacidad/incapacidad persistente; o que es una anomalía congénita/defecto de nacimiento; u otro evento grave médicamente importante que puede poner en peligro al sujeto o requerir una intervención médica o quirúrgica para prevenir uno de los otros resultados enumerados en esta definición.

[0038] Los términos “afinidad” y “afinidad de unión” se refieren generalmente a la fuerza de la suma total de interacciones no covalentes entre un único sitio de unión de una molécula y su pareja de unión (por ejemplo, entre el agente activo de la presente invención y la proteína del complemento humano C5). La afinidad de una molécula X por su pareja Y puede representarse generalmente por la constante de disociación (KD). La afinidad puede medirse por métodos comunes conocidos en la técnica, por ejemplo, citometría de flujo, ensayo de inmunoabsorción ligado a enzima (ELISA), radioinmunoensayo (RIA) o análisis cinético (por ejemplo, análisis KINEXA® o BIACORE u OCTET®). Pueden emplearse fácilmente ensayos de unión directa, así como formatos de ensayos de unión competitiva. La afinidad medida de una determinada interacción de pares de unión puede variar si se mide en condiciones diferentes (por ejemplo, concentración de sal, pH, temperatura). Por lo tanto, las mediciones de afinidad y otros parámetros de unión (por ejemplo, KD o Kd, Kon, Koff) se realizan típicamente con soluciones estandarizadas de parejas de unión y un tampón estandarizado, como se conoce en la técnica.

[0039] “Unión” se refiere generalmente a la interacción no covalente entre un único sitio de unión de una molécula y su compañero de unión (por ejemplo, entre el agente activo de la presente invención -que es una proteína de unión a C5- y la proteína del complemento humano C5).

[0040] Los términos “C5”, “proteína C5”, “complemento C5” y “proteína del complemento C5” y “proteína del complemento C5” se utilizan indistintamente en el presente documento. La proteína C5, así como su estructura y función biológica, son bien conocidas en la técnica. La proteína C5 es un componente del sistema del complemento y es común a todas las vías de activación del complemento. El bloqueo de la C5 (por ejemplo, mediante un inhibidor de la C5) inhibe la activación terminal del complemento al tiempo que deja intactas las funciones esenciales de la cascada proximal del complemento (como la opsonización de microorganismos y la eliminación de complejos inmunes). Por ejemplo, los inhibidores del C5 pueden inhibir la escisión del C5 en C5a y C5b, impidiendo la generación de la potente anafilotoxina proinflamatoria C5a e inhibiendo el ensamblaje de las moléculas nacientes C5b, C6, C7, C8 y C9 en el complejo de ataque de membrana.

[0041] Una “cantidad eficiente” (por ejemplo, de un agente activo o una composición farmacéutica) es una cantidad suficiente para efectuar un propósito específicamente establecido o un resultado o respuesta biológica o medicinal en un sujeto.

[0042] Los términos "dosis de inducción", "fase de inducción", "dosis de mantenimiento" y "fase de mantenimiento" son términos estándar en farmacocinética y se utilizan aquí de forma coherente con sus

significados aceptados en la técnica. Típicamente, las dosis de inducción son dosis administradas durante la fase inicial (fase de inducción) de un curso de tratamiento de dosis múltiples y constituyen o bien la administración de dosis más altas del agente activo que las que se administran durante la fase de mantenimiento posterior o bien la administración más frecuente del agente activo que durante la fase de mantenimiento posterior. Típicamente, las dosis de inducción se utilizan para aumentar la velocidad con la que se alcanza una concentración eficaz de un agente activo, por ejemplo, en el caso de la presente invención, para aumentar la velocidad con la que se alcanza una concentración de la proteína de unión a C5 que sea eficaz para reducir los niveles séricos de C5 libre a un grado clínicamente significativo. Normalmente, durante la fase de mantenimiento, la concentración de un agente activo (por ejemplo, en el suero) permanece relativamente constante a lo largo del tiempo (es decir, se mantiene) con cierta variación cíclica entre las concentraciones máximas ($C_{\text{máx}}$) y mínimas (C_{valle}).

[0043] Los términos "inhibir", "bloquear", "reducir" y "suprimir" se utilizan indistintamente y se refieren a cualquier disminución estadísticamente significativa de la aparición o actividad declarada, incluido el bloqueo total de la aparición o actividad. Por ejemplo, "inhibición" puede referirse a una disminución de aproximadamente el 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99% o 100% en la actividad o suceso declarado. La determinación de si existe una disminución estadísticamente significativa en una ocurrencia o actividad declarada, o la determinación del grado de cualquier disminución en una ocurrencia o actividad declarada, puede evaluarse en relación con cualquier comparador o control adecuado, por ejemplo, en relación con la situación antes de que se produjera la disminución y/o en ausencia de un agente que causó que se produjera la disminución.

[0044] El término "inhibidor" se refiere a un agente activo que inhibe una ocurrencia o actividad declarada. El agente activo de la presente invención se une a C5 (y por ello puede denominarse proteína de unión a C5) e inhibe la activación de la cascada terminal del complemento corriente abajo de C5 (y por ello puede denominarse inhibidor del complemento o inhibidor de C5).

[0045] El término "composición farmacéutica" se refiere a una preparación que tiene una forma tal que permite que la actividad biológica del agente activo que contiene sea eficaz y que no contiene componentes adicionales que sean inaceptablemente tóxicos para un sujeto al que se le administraría la composición. Dicha composición puede ser estéril y comprender un portador farmacéuticamente aceptable, como agua (por ejemplo, agua para inyección) o una solución salina fisiológica. Las composiciones farmacéuticas adecuadas pueden comprender uno o más de un tampón (p. ej., tampón de acetato, fosfato o citrato), un tensioactivo (p. ej., polisorbato), un agente estabilizador (p. ej., poliol o aminoácido), un conservante (p. ej., benzoato sódico) y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes convencionales.

[0046] Por "farmacodinámica" o "PD" se entiende el estudio de los efectos moleculares, bioquímicos, fisiológicos y otros efectos biológicos de los agentes activos en el organismo de los sujetos. En el caso de los inhibidores de C5, la farmacodinámica puede evaluarse utilizando métricas relativas a los efectos de los agentes administrados sobre, por ejemplo, la cantidad de C5 unido (es decir, C5 unido por el agente activo), la cantidad de C5 libre (es decir, C5 no unido por el agente activo), cantidad de C5 total (C5 unido más C5 libre), proporción de C5 total que es C5 libre, escisión de C5 por la C5 convertasa, producción de C5a, producción de C5b, producción de otros componentes del complemento corriente abajo de C5 en la vía del complemento, actividad terminal de la vía del complemento, etc. Cuando en el presente documento se proporcionan valores numéricos específicos para parámetros de PD, y a menos que se indique lo contrario, los valores proporcionados son para suero (típicamente tal como se miden en una muestra de suero preparada a partir de una muestra de sangre obtenida de un sujeto). Sin embargo, puede ser posible obtener mediciones de dichos parámetros de PD a partir de plasma, sangre o muestras derivadas de la sangre de un sujeto. Por lo tanto, cuando se proporcionan valores numéricos específicos de PD en suero, los valores numéricos de PD equivalentes o comparables, como los que podrían obtenerse a partir de plasma, sangre u otras muestras derivadas de la sangre, también entran dentro del ámbito de la descripción. Varias de las realizaciones de la presente invención implican el parámetro PD de C5 libre en suero. Los métodos para medir el C5 libre en suero son conocidos en la técnica. En algunas realizaciones se especifican concentraciones específicas de C5 libre en suero, por ejemplo, una concentración de C5 libre en suero de 0,5 microgramos/mL o menos. En algunas realizaciones, en lugar de referirse a una concentración específica de C5 libre en el suero, se hace referencia a la cantidad de C5 libre en el suero en términos relativos, típicamente como un % de una concentración basal de C5 libre que estaba presente en el suero antes de la administración de la proteína de unión a C5, por ejemplo, una cantidad de C5 libre en el suero que represente una reducción del 99% o más en comparación con la concentración basal de C5 libre en el suero antes de la administración de la proteína de unión a C5. En algunas realizaciones, la cantidad de C5 libre en el suero (ya se describa como una concentración o como un % de una concentración basal) es la cantidad en un momento determinado tras la administración de una proteína de unión a C5, como, por ejemplo, a los 12, o 24, o 36, o 48 o 72 horas después de la administración de la proteína de unión a C5. En las realizaciones en las que se administra una serie de dosis múltiples de la proteína de unión a C5 a un sujeto, la cantidad de C5 libre en el suero (ya se describa como una concentración o como un % de una concentración basal) se refiere típicamente a la cantidad alcanzada durante la fase de mantenimiento del protocolo de administración. En realizaciones preferidas, la cantidad especificada de C5 libre en el suero (ya se describa como una concentración o como un % de una concentración basal) se refiere a una cantidad umbral (por ejemplo, 0,5 microgramos/mL o menos, o una reducción del 99% o más) que se consigue durante la fase de mantenimiento, a pesar de cierta variación en la concentración de la proteína de unión a C5 en el suero entre $C_{\text{máx}}$ y C_{valle} .

[0047] "Farmacocinética" o "FC" se refiere al estudio de cómo un agente activo administrado es procesado por el organismo de un sujeto. Las determinaciones de la FC incluyen el modo en que el agente entra en la circulación sanguínea (absorción), se dispersa o disemina por los fluidos y tejidos del organismo

(distribución), es reconocido y transformado por el organismo (metabolismo), y/o es eliminado del organismo (excreción). La farmacocinética puede evaluarse utilizando diversas métricas bien conocidas, muchas de las cuales se calculan a partir de la cantidad del agente activo en el organismo (o en una muestra biológica obtenida o procesada del organismo) en diversos puntos temporales tras la administración del agente activo. Por ejemplo, el "AUC" o "área bajo la curva" (o área bajo la curva de concentración-tiempo) es una métrica farmacocinética que describe la variación de la concentración de un agente activo, normalmente en suero o plasma, en función del tiempo. El AUC puede calcularse para distintos periodos de tiempo, por ejemplo, desde el tiempo cero hasta un tiempo específico t (AUC_t o AUC_{0-t}), desde el tiempo cero hasta el infinito (AUC_{∞} o $AUC_{0-\infty}$), etc. " $C_{\max}$ " es la concentración máxima de un agente activo, normalmente en suero o plasma, tras su administración. " C_{valle} " es la concentración más baja de un agente activo, típicamente en suero o plasma, tras la administración (típicamente la concentración al final de un intervalo de dosificación, es decir, la concentración tras la administración de una dosis determinada de una serie de dosis y justo antes de la administración de la siguiente dosis de la serie). El tiempo tras la administración puede medirse a partir de T_0 , que es el momento en que se administra el agente activo. " $T_{\max}$ " se refiere al tiempo de después de la administración (que se produce en T_0) para que el agente activo alcance su concentración máxima ($C_{\max}$). " $T_{1/2}$ " se refiere a la semivida del agente activo, es decir, el tiempo necesario para que la concentración del agente activo alcance la mitad de su valor original. "CL" es el aclaramiento sistémico del agente. V_d es el volumen de distribución del agente. Cuando en el presente documento se proporcionan valores numéricos específicos para los parámetros de PK, y a menos que se indique lo contrario, los valores proporcionados son para el suero (típicamente tal y como se miden en una muestra de suero preparada a partir de una muestra de sangre obtenida de un sujeto). Sin embargo, puede ser posible obtener mediciones de dichos parámetros PK a partir de plasma, sangre o muestras derivadas de la sangre de un sujeto. Así, cuando se proporcionan valores numéricos específicos de PK en suero, los valores numéricos de PK equivalentes o comparables, como los que podrían obtenerse a partir de plasma, sangre u otras muestras derivadas de la sangre, también entran dentro del ámbito de la descripción.

[0048] Los términos "polipéptido", "péptido" y "proteína" se utilizan indistintamente para referirse a polímeros de aminoácidos y sus sales. Las abreviaturas estándar de aminoácidos de tres letras o de una letra utilizadas en la técnica pueden emplearse en el presente documento para representar los residuos de aminoácidos. Las cadenas de abreviaturas de aminoácidos se utilizan para representar péptidos por su secuencia de aminoácidos. A menos que se indique lo contrario, las proteínas se indican con el N-terminal a la izquierda y la secuencia se escribe del N-terminal al C-terminal. Los términos "polipéptido", "péptido" y "proteína" -tal y como se utilizan aquí- incluyen las formas monoméricas y multiméricas (por ejemplo, diméricas) de los polímeros de aminoácidos.

[0049] Un "sujeto" o "paciente" es un individuo, en particular un individuo mamífero, para el que se desea, necesita o realiza una profilaxis o un tratamiento (por ejemplo, utilizando un agente activo, una composición farmacéutica o un método como los aquí descritos). Un sujeto "necesitado de este" es un sujeto del que

razonablemente cabría esperar que se beneficiara de la profilaxis o el tratamiento mediante un agente activo, una composición farmacéutica o un método como los descritos en el presente documento, por ejemplo, según determine un profesional médico. En algunas realizaciones de la presente invención, el sujeto es cualquier mamífero, incluidos los seres humanos, los animales domésticos, los animales de granja, los animales deportivos y los animales de laboratorio, incluidos, *por ejemplo*, los seres humanos, los primates no humanos, los caninos, los felinos, los porcinos, los bovinos, los equinos, los roedores, incluidas las ratas y los ratones, los conejos, etc. En realizaciones preferidas, el sujeto es un ser humano.

Agente activo

[0050] La presente invención se refiere a un agente activo que es una proteína de unión a C5. Se trata de una proteína recombinante que comprende un dominio Z de aficuerpo y un dominio de unión a albúmina conectados por una secuencia enlazadora. La proteína de unión a C5 tiene un peso molecular teórico de aproximadamente 11,9 kDa y un punto isoelectrónico teórico (pI) de 4,42. La secuencia de aminoácidos de la proteína de unión a C5, es la siguiente:

Tabla 1 - Secuencia de aminoácidos de la proteína de unión a C5

SEQ ID N° 1	AEAKYAKEVLEAWDEIDRLPNLTIEQWLAFINKLDDDPQSSELLSE AKKLSSESQAPKVEGSLAEAKEAANAELDSYGVSDFYKRLIDKAKTV EGVEALKDAILAALP
-------------	--

[0051] La proteína de unión a C5 se une a la proteína humana del complemento C5 con gran afinidad e inhibe la función de la vía del complemento y la activación terminal del complemento.

[0052] La proteína de unión a C5 puede producirse utilizando métodos estándar conocidos en la técnica para la producción de proteínas recombinantes. En algunas realizaciones, la proteína de unión a C5 puede producirse sintéticamente, por ejemplo, mediante síntesis en fase sólida. En algunas realizaciones, la proteína de unión a C5 puede expresarse a partir de una molécula de ácido nucleico recombinante que codifica SEQ ID NO. 1 en cualquier célula(s) huésped adecuada(s). En algunas realizaciones, las células huésped son células de mamífero. En algunas realizaciones, las células huésped son células vegetales. En algunas realizaciones, las células huésped son células de insecto. En algunas realizaciones, las células huésped son células de levadura. En algunas realizaciones, las células huésped son células bacterianas. En algunas realizaciones, la proteína de unión a C5 puede producirse por expresión en células *escherichia coli*. En algunas realizaciones, una secuencia de nucleótidos que codifica SEQ ID NO. 1 puede estar optimizada en codones para su expresión en el tipo de célula huésped seleccionada. Por ejemplo, en algunas realizaciones, una secuencia de nucleótidos que codifica la SEQ ID NO. 1 puede estar optimizada en codones para la expresión bacteriana. Una vez expresado, el agente

activo puede purificarse mediante cualquier método adecuado conocido en la técnica, incluidos, entre otros, los métodos basados en la cromatografía.

[0053] Se ofrecen más detalles sobre la generación del agente activo en el documento WO2015/028558 y en la patente estadounidense n° 9.994.626, cuyo contenido se incorpora por referencia.

Composiciones farmacéuticas

[0054] El agente activo de la presente invención puede formularse en una composición farmacéutica que comprenda el agente activo y uno o más componentes adicionales farmacéuticamente aceptables.

[0055] En algunas realizaciones, la composición farmacéutica puede comprender uno o más portadores, diluyentes, excipientes u otros aditivos. Por ejemplo, en algunas realizaciones la composición farmacéutica comprende uno o más agentes estabilizantes, uno o más tampones uno o más agentes de ajuste del pH, uno o más tensioactivos, y/o uno o más diluyentes (por ejemplo, agua, solución salina fisiológica). En algunas realizaciones, la composición farmacéutica no comprende un conservante.

[0056] En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende histidina. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende arginina. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende polisorbato 20. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende histidina, arginina, polisorbato 20 y agua (agua para inyección). En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende el agente activo, aproximadamente 20 mM de histidina, aproximadamente 150 mM de arginina y aproximadamente 0,05% de polisorbato 20 (v/v), en agua (por ejemplo, agua para inyección).

[0057] En algunas realizaciones, el pH de la composición está comprendido entre aproximadamente 5,0 y aproximadamente 9,0. En algunas realizaciones, el pH de la composición está entre aproximadamente 6,0 y aproximadamente 8,0. En algunas realizaciones, el pH de la composición está entre aproximadamente 6,5 y aproximadamente 7,5. En algunas realizaciones, el pH de la composición es de aproximadamente 7,0.

[0058] En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende el agente activo, aproximadamente 20 mM de histidina, aproximadamente 150 mM de arginina y aproximadamente 0,05% de polisorbato 20 (v/v), en agua y tiene un pH de aproximadamente 7,0.

[0059] En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende el agente activo en una concentración de aproximadamente 50 mg/mL a 150 mg/mL. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende el agente activo en una concentración de aproximadamente 60 mg/mL a 140 mg/mL. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende el agente activo en una concentración de

aproximadamente 70 mg/mL a 130 mg/mL. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende el agente activo en una concentración de aproximadamente 80 mg/mL a 120 mg/mL. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende el agente activo en una concentración de aproximadamente 90 mg/mL a 110 mg/mL. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende el agente activo en una concentración de aproximadamente 100 mg/mL.

[0060] En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende el agente activo en una concentración de aproximadamente 100 mg/mL, aproximadamente 20 mM de histidina, aproximadamente 150 mM de arginina y aproximadamente 0,05% de polisorbato 20 (v/v), en agua y tiene un pH de aproximadamente 7,0.

[0061] En algunas realizaciones, la composición farmacéutica es estable cuando se almacena entre aproximadamente 20C y aproximadamente 80C. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica es estable cuando se almacena entre 20C y 80C durante un periodo de 1 semana, o 2 semanas, o 1 mes, o 2 meses, o 3 meses, o 6 meses, o 9 meses, o 12 meses, o 18 meses, o 24 meses, o 30 meses, o 36 meses, o más.

[0062] En algunas realizaciones, la composición farmacéutica es estable cuando se almacena entre aproximadamente 150C a aproximadamente 250C. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica es estable cuando se almacena entre 150C y 250C durante un periodo de 12 horas, o 24 horas, o 36 horas, o 48 horas, o 3 días, o 4 días, o 5 días, o 6 días, o 1 semana, o más de 1 semana.

Métodos de administración

[0063] La presente invención proporciona diversos métodos que implican la administración del agente activo aquí descrito (la proteína de unión a C5) a sujetos. En dichos métodos, el agente activo se administra a un sujeto en una composición farmacéutica (cuyos detalles también se describen en el presente documento). Así pues, siempre que en el presente documento se proporcione cualquier descripción que haga referencia al agente activo (por ejemplo, en relación con los métodos de administración, las cantidades que deben administrarse, los calendarios de dosificación/administración, las vías de administración y similares), deberá entenderse que dicha descripción también hace referencia a una composición farmacéutica que comprende el agente activo.

[0064] En algunas realizaciones, los sujetos a los que se administran los agentes activos son sujetos mamíferos. En algunas realizaciones, los sujetos a los que se administran los agentes activos son sujetos humanos.

[0065] En algunas realizaciones, los métodos aquí descritos se llevan a cabo para lograr determinados efectos biológicos en el sujeto. En algunas realizaciones tales métodos implican la administración de ciertas cantidades del agente activo. En algunas realizaciones tales métodos implican la administración de un cierto número de dosis del agente activo. En algunas realizaciones tales métodos implican la administración del agente activo

según un cierto programa de dosificación. En algunas realizaciones, dichos métodos implican la administración del agente activo utilizando determinadas vías de administración.

[0066] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona métodos que logran ciertos efectos biológicos. Por ejemplo, en algunas realizaciones la presente invención proporciona métodos que inhiben la actividad C5 en un sujeto. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona métodos que inhiben la escisión de C5 en C5a y C5b en un sujeto. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona métodos que inhiben la activación de la vía terminal del complemento en un sujeto. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona métodos que reducen la cantidad de uno o más componentes de la vía del complemento terminal en un sujeto. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona métodos que reducen la cantidad de un componente de la vía terminal del complemento seleccionado entre C5a, C5b, C6, C7, C8 y C9 en un sujeto. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona métodos que reducen la cantidad de C5a en un sujeto. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona métodos que reducen la cantidad de C5b en un sujeto.

[0067] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona métodos que reducen la cantidad de C5 libre en un sujeto. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona métodos que reducen la concentración de C5 libre en suero a aproximadamente 1,0 microgramos/mL o menos. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona métodos que reducen la concentración de C5 libre en suero a unos 0,9 microgramos/mL o menos. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona métodos que reducen la concentración de C5 libre en suero a unos 0,8 microgramos/mL o menos. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona métodos que reducen la concentración de C5 libre en suero a aproximadamente 0,7 microgramos/mL o menos. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona métodos que reducen la concentración de C5 libre en suero a unos 0,6 microgramos/mL o menos. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona métodos que reducen la concentración de C5 libre en suero a aproximadamente 0,5 microgramos/mL o menos. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona métodos que reducen la concentración de C5 libre en suero a aproximadamente 0,4 microgramos/mL o menos. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona métodos que reducen la concentración de C5 libre en suero a aproximadamente 0,3 microgramos/mL o menos. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona métodos que reducen la concentración de C5 libre en suero a aproximadamente 0,2 microgramos/mL o menos. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona métodos que reducen la concentración de C5 libre en suero a aproximadamente 0,1 microgramos/mL o menos. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona métodos que reducen la concentración de C5 libre en suero a aproximadamente 0,05 microgramos/mL o menos. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona métodos que reducen la concentración de C5 libre en suero a aproximadamente 0,01 microgramos/mL o menos. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona métodos que reducen la concentración de C5 libre en suero a aproximadamente 0,005 microgramos/mL o menos. En algunas realizaciones, la presente invención

proporciona métodos que reducen la concentración de C5 libre en suero a aproximadamente 0,001 microgramos/mL o menos.

[0068] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona métodos que implican la administración de ciertas cantidades del agente activo de la presente invención a sujetos. Estas cantidades del agente activo se administran a los sujetos en una composición farmacéutica.

[0069] En algunas realizaciones, dichas cantidades se administran a un sujeto una sola vez, es decir, se administra una dosis de cierta cantidad del agente activo a un sujeto. En otras realizaciones, dichas cantidades se administran a los sujetos más de una vez, es decir, se administra a un sujeto una serie de dosis múltiples (dos o más), como se describe más adelante.

[0070] En aquellas realizaciones en las que se administra una serie de dosis múltiples a un sujeto, las dosis pueden administrarse según un determinado programa de dosificación, por ejemplo, con ciertos intervalos de tiempo especificados entre las dosis individuales de la serie de dosis. En algunas realizaciones, la cantidad administrada a un sujeto en cada dosis dentro de la serie de dosis es la misma (es decir, cada dosis dentro de la serie de dosis contiene la misma cantidad del agente activo). En otras realizaciones, la cantidad administrada al sujeto en cada dosis dentro de la serie de dosis no es la misma (es decir, las dosis individuales dentro de la serie de dosis pueden contener cantidades diferentes del agente activo).

[0071] En algunas realizaciones, la cantidad del agente activo que se administra a un sujeto es de unos 2 mg. En algunas realizaciones, la cantidad administrada es de unos 10 mg. En algunas realizaciones la cantidad administrada es de unos 20mg. En algunas realizaciones, la cantidad administrada es de unos 30 mg. En algunas realizaciones, la cantidad administrada es de unos 40 mg. En algunas realizaciones, la cantidad administrada es de unos 50 mg. En algunas realizaciones, la cantidad administrada es de unos 60 mg. En algunas realizaciones la cantidad administrada es de unos 70 mg. En algunas realizaciones, la cantidad administrada es de unos 80 mg. En algunas realizaciones la cantidad administrada es de unos 90 mg. En algunas realizaciones, la cantidad administrada es de unos 100 mg. En algunas realizaciones, la cantidad administrada es de unos 110 mg. En algunas realizaciones, la cantidad administrada es de unos 120 mg. En algunas realizaciones, la cantidad administrada es de aproximadamente 130 mg. En algunas realizaciones la cantidad administrada es de unos 140 mg. En algunas realizaciones la cantidad administrada es de unos 150 mg. En algunas realizaciones la cantidad administrada es de unos 160 mg. En algunas realizaciones la cantidad administrada es de unos 170 mg. En algunas realizaciones la cantidad administrada es de unos 180 mg. En algunas realizaciones la cantidad administrada es de unos 190 mg. En algunas realizaciones, la cantidad administrada es de unos 200 mg. En algunas realizaciones la cantidad administrada es de unos 210 mg. En algunas realizaciones, la cantidad administrada es de unos 220 mg. En algunas realizaciones la cantidad administrada es de unos 230 mg. En algunas realizaciones, la cantidad administrada es de unos 240 mg. En algunas realizaciones, la cantidad

administrada es de unos 250 mg. En algunas realizaciones la cantidad administrada es de unos 260 mg. En algunas realizaciones, la cantidad administrada es de unos 270 mg. En algunas realizaciones, la cantidad administrada es de unos 280 mg. En algunas realizaciones, la cantidad administrada es de aproximadamente 290 mg. En algunas realizaciones, la cantidad administrada es de unos 300 mg. En algunas realizaciones, la cantidad administrada es de 325 mg aproximadamente. En algunas realizaciones la cantidad administrada es de unos 350 mg. En algunas realizaciones, la cantidad administrada es de aproximadamente 375 mg. En algunas realizaciones, la cantidad administrada es de unos 400 mg. En algunas realizaciones, la cantidad administrada es de aproximadamente 425 mg. En algunas realizaciones la cantidad administrada es de unos 450 mg. En algunas realizaciones, la cantidad administrada es de aproximadamente 475 mg. En algunas realizaciones la cantidad administrada es de unos 500 mg. En algunas realizaciones la cantidad administrada es de unos 600 mg. En algunas realizaciones, la cantidad administrada es de unos 700 mg. En algunas realizaciones la cantidad administrada es de unos 800 mg. En algunas realizaciones, la cantidad administrada es de unos 900 mg. En algunas realizaciones, la cantidad administrada es de aproximadamente 1000 mg. En algunas realizaciones la cantidad administrada es de hasta unos 2000 mg. En algunas realizaciones la cantidad administrada es de hasta unos 3000 mg. En algunas realizaciones la cantidad administrada es hasta el "nivel sin efectos adversos observados" (NOAEL). Estas cantidades también pueden servir como puntos finales para un rango de cantidades a administrar, en cualquier combinación. Por ejemplo, una cantidad de aproximadamente 2 a aproximadamente 1000mg, o de aproximadamente 100 a aproximadamente 500mg, y similares.

[0072] En algunas realizaciones, la cantidad administrada es de unos 2 mg a unos 500 mg. En algunas realizaciones, la cantidad administrada es de unos 10 mg a unos 500 mg. En algunas realizaciones, la cantidad administrada es de unos 30 mg a unos 500 mg. En algunos casos, la cantidad administrada oscila entre 50 mg y 500 mg. En algunos casos, la cantidad administrada oscila entre 100 mg y 500 mg. En algunos casos, la cantidad administrada oscila entre 100 mg y 400 mg. En algunos casos, la cantidad administrada oscila entre 100 mg y 300 mg. En algunos casos, la cantidad administrada oscila entre 100 mg y 200 mg. En algunos casos, la cantidad administrada es de 150 mg a 500 mg. En otros, la cantidad administrada es de 150 mg a 400 mg. En algunos casos, la cantidad administrada oscila entre 150 mg y 300 mg. En algunos casos, la cantidad administrada oscila entre 150 mg y 200 mg. En algunos casos, la cantidad administrada oscila entre 30 mg y 300 mg. En algunos casos, la cantidad administrada oscila entre 30 mg y 200 mg. En algunos casos, la cantidad administrada oscila entre 30 mg y 150 mg. En algunos casos, la cantidad administrada oscila entre 30 mg y 100 mg. En algunas realizaciones la cantidad administrada es de unos 50 mg a unos 300 mg. En algunos casos, la cantidad administrada oscila entre 50 mg y 200 mg. En algunas realizaciones la cantidad administrada es de unos 50 mg a unos 150 mg. En algunas realizaciones, la cantidad administrada es de unos 50 mg a unos 100 mg. En algunas realizaciones, la cantidad administrada es de aproximadamente 75 mg a aproximadamente 300 mg. En algunos casos, la cantidad administrada oscila entre 75 mg y 200 mg. En algunas realizaciones, la cantidad administrada es de 75 mg a 150 mg aproximadamente. En algunas realizaciones la cantidad administrada es de unos 75 mg a unos 100 mg. Las cantidades anteriores se describen como cantidades absolutas

en miligramos, basadas en cantidades que pueden administrarse a un sujeto humano adulto medio de unos 70 kg de peso. Estas cantidades absolutas en mg pueden convertirse en cantidades en mg/kg de peso corporal multiplicando las cantidades proporcionadas anteriormente por un factor de aproximadamente 0,015 (es decir, una cantidad de 1mg anterior corresponde a una cantidad de 0,015 mg/kg de peso corporal).

[0073] Por ejemplo, en algunas realizaciones la cantidad administrada puede ser de aproximadamente 0,03 mg/kg de peso corporal. En algunas realizaciones, la cantidad administrada puede ser de aproximadamente 0,14 mg/kg de peso corporal. En algunas realizaciones, la cantidad administrada puede ser de aproximadamente 0,43 mg/kg de peso corporal. En algunas realizaciones, la cantidad administrada puede ser de aproximadamente 1,4 mg/kg de peso corporal. En algunas realizaciones, la cantidad administrada puede ser de aproximadamente 2,2 mg/kg de peso corporal. En algunas realizaciones, la cantidad administrada puede ser de aproximadamente 2,7 mg/kg de peso corporal. En algunas realizaciones, la cantidad administrada puede ser de aproximadamente 4,3 mg/kg de peso corporal. En algunas realizaciones, la cantidad administrada puede ser de aproximadamente 5,4 mg/kg de peso corporal. En algunas realizaciones, la cantidad administrada puede ser de aproximadamente 6,75 mg/kg de peso corporal. Estas cantidades también pueden servir como puntos finales para una gama de cantidades a administrar, en cualquier combinación. Por ejemplo, una cantidad de aproximadamente 0,03 mg/kg a aproximadamente 6,75 mg/kg, o una cantidad de aproximadamente 1,4 mg/kg a aproximadamente 6,75 mg/kg, o una cantidad de aproximadamente 1,4 mg/kg a aproximadamente 4,3 mg/kg, y similares.

[0074] En algunas realizaciones, las cantidades anteriores del agente activo se administran a los sujetos una sola vez, como dosis única. Sin embargo, más típicamente, las cantidades anteriores del agente activo se administran a los sujetos más de una vez - es decir, en una serie de dosis múltiples (dos o más). La cantidad del agente activo en cada dosis individual dentro de dicha serie de dosis múltiples puede ser cualquiera de las cantidades descritas anteriormente.

[0075] En algunas realizaciones se administra una serie de 2 o más dosis a un sujeto. En algunas realizaciones se administra a un sujeto una serie de 3 o más dosis. En algunas realizaciones se administra a un sujeto una serie de 4 o más dosis. En algunas realizaciones se administra a un sujeto una serie de 5 o más dosis. En algunas realizaciones se administra a un sujeto una serie de 6 o más dosis. En algunas realizaciones se administra a un sujeto una serie de 7 o más dosis. En algunas realizaciones se administra a un sujeto una serie de 8 o más dosis. En algunas realizaciones se administra a un sujeto una serie de 9 o más dosis. En algunas realizaciones se administra a un sujeto una serie de 10 o más.

[0076] En algunas realizaciones, las dosis individuales de una serie de dosis múltiples se administran en un intervalo de tiempo de aproximadamente cada 2 días (Q2D). En algunas realizaciones, las dosis individuales de una serie de dosis múltiples se administran en un intervalo de tiempo de aproximadamente cada 3 días (Q3D). En algunas realizaciones, las dosis individuales de una serie de dosis múltiples se administran en un intervalo

de aproximadamente cada 4 días (Q4D). En algunas realizaciones, las dosis individuales de una serie de dosis múltiples se administran en un intervalo de aproximadamente cada 5 días (Q5D). En algunas realizaciones, las dosis individuales de una serie de dosis múltiples se administran en un intervalo de aproximadamente cada 6 días (Q6D). En algunas realizaciones, las dosis individuales de una serie de dosis múltiples se administran en un intervalo de aproximadamente cada 7 días (Q7D / QW). En algunas realizaciones, las dosis individuales de una serie de dosis múltiples se administran a un sujeto en un intervalo de aproximadamente cada 8 días (Q8D). En algunas realizaciones, las dosis individuales de una serie de dosis múltiples se administran a un sujeto en un intervalo de aproximadamente cada 9 días (Q9D). En algunas realizaciones, las dosis individuales de una serie de dosis múltiples se administran a un sujeto en un intervalo de aproximadamente cada 10 días (Q10D). En algunas realizaciones, las dosis individuales de una serie de dosis múltiples se administran a un sujeto en un intervalo de aproximadamente cada 11 días (Q11D). En algunas realizaciones, las dosis individuales de una serie de dosis múltiples se administran a un sujeto en un intervalo de aproximadamente cada 12 días (Q12D). En algunas realizaciones, las dosis individuales de una serie de dosis múltiples se administran a un sujeto en un intervalo de aproximadamente cada 13 días (Q13D). En algunas realizaciones, las dosis individuales de una serie de dosis múltiples se administran a un sujeto en un intervalo de aproximadamente cada 14 días (Q14D / Q2W).

[0077] En algunas de las realizaciones en las que se administra una serie de dosis múltiples a un sujeto, las dosis se administran en dos fases: una fase inicial de "inducción" (que también puede denominarse fase de carga) seguida de una fase posterior de "mantenimiento". Las dosis administradas durante la fase de inducción pueden denominarse dosis de inducción. Del mismo modo, las dosis administradas durante la fase de mantenimiento pueden denominarse dosis de mantenimiento.

[0078] En algunas realizaciones, la frecuencia con la que las dosis individuales se administran al sujeto es mayor durante la fase de inducción en comparación con la fase de mantenimiento. Dicho de otro modo, el intervalo de tiempo entre la administración de las dosis individuales es menor durante la fase de inducción en comparación con la fase de mantenimiento. Por ejemplo, en una realización las dosis individuales pueden administrarse a un sujeto aproximadamente cada 2 días (Q2D) durante la fase de inducción y después aproximadamente cada semana (QW / Q7D) durante la fase de mantenimiento. Del mismo modo, en una realización pueden administrarse dosis individuales a un sujeto aproximadamente cada 3 días (Q3D) durante la fase de inducción y después aproximadamente cada semana (QW / Q7D) durante la fase de mantenimiento. En otras realizaciones, las dosis individuales pueden administrarse a un sujeto en cualquiera de los intervalos/frecuencias establecidos anteriormente durante la fase de inducción en cualquiera de los intervalos/frecuencias establecidos anteriormente durante la fase de mantenimiento, siempre que los intervalos de tiempo entre las dosis sean menores durante la fase de inducción que durante la fase de mantenimiento.

[0079] En algunas realizaciones, la cantidad de agente activo administrada en una dosis individual durante la fase de inducción es mayor que la cantidad administrada en una dosis individual durante la fase de mantenimiento. Por ejemplo, en algunas realizaciones las dosis individuales administradas durante la fase de inducción contienen aproximadamente 1,5 veces, o aproximadamente el doble, o aproximadamente el triple, o aproximadamente el cuádruple, o aproximadamente 5 veces la cantidad de agente activo administrada en una dosis individual durante la fase de mantenimiento. En algunas de estas realizaciones, la frecuencia con la que se administran las dosis individuales al sujeto es la misma durante la fase de inducción que durante la de mantenimiento, es decir, la cantidad administrada en una dosis individual es mayor durante la fase de inducción que durante la de mantenimiento, pero la frecuencia de dosificación es la misma.

[0080] En algunas realizaciones, tanto la cantidad administrada en una dosis individual como la frecuencia con la que se administran las dosis individuales es mayor durante la fase de inducción en comparación con la fase de mantenimiento.

[0081] La siguiente tabla incluye ejemplos no limitantes de métodos según la presente invención que incluyen tanto una fase de inducción como una fase de mantenimiento para la administración del agente activo. Otros numerosos ejemplos de métodos según la presente invención que incluyen tanto una fase de inducción como una fase de mantenimiento se proporcionan en otras partes del presente documento, incluida la sección Ejemplos de esta especificación de patente.

Tabla 2 - Ejemplos de protocolos con fases de inducción y mantenimiento

Fase	Día	Ejemplos de protocolos					
Fase de inducción	Día 1	300 mg	450 mg	150 mg	150 mg	150 mg	150 mg
	Día 3				150 mg		150 mg
	Día 4			150 mg		150 mg	
	Día 5				150 mg		
Fase de mantenimiento	Día 8	150 mg	150 mg	150 mg	150 mg	300 mg	300 mg
	Día 15	150 mg	150 mg	150 mg	150 mg	300 mg	300 mg
	Día 22	150 mg	150 mg	150 mg	150 mg	300 mg	300 mg
	Día 29	150 mg	150 mg	150 mg	150 mg	300 mg	300 mg

[0082] En algunas realizaciones, la duración total de la fase de inducción es de aproximadamente 1 semana. En algunas realizaciones, la duración total de la fase de inducción es de unas 2 semanas. En algunas realizaciones, la duración total de la fase de inducción es de unas 3 semanas.

[0083] La duración total de la fase de mantenimiento puede ser tan larga como se desee, por ejemplo, mientras el sujeto experimente beneficios del método de administración, incluso indefinidamente. En algunas realizaciones, la duración total de la fase de mantenimiento es de unas 4 semanas. En algunas realizaciones, la duración total de la fase de mantenimiento es de unos 2 meses. En algunas realizaciones, la duración total de la fase de mantenimiento es de unos 3 meses. En algunas realizaciones, la duración total de la fase de mantenimiento es de unos 6 meses. En algunas realizaciones, la duración total de la fase de mantenimiento es de unos 9 meses. En algunas realizaciones, la duración total de la fase de mantenimiento es de aproximadamente 1 año, o más.

[0084] En algunas realizaciones, el agente activo se administra en una cantidad y/o frecuencia eficaz para reducir la concentración de C5 libre en suero a unos 0,5 microgramos/mL o menos. En algunas realizaciones, el agente activo se administra en una cantidad y/o frecuencia eficaz para reducir la concentración de C5 libre en suero a unos 0,1 microgramos/mL o menos. En algunas realizaciones, el agente activo se administra en una cantidad y/o frecuencia eficaz para reducir la concentración de C5 libre en suero a unos 0,05 microgramos/mL o menos. En algunas realizaciones, el agente activo se administra en una cantidad y/o frecuencia eficaz para reducir la concentración de C5 libre en suero a unos 0,01 microgramos/mL o menos. En algunas realizaciones, el agente activo se administra en una cantidad y/o frecuencia eficaz para reducir la concentración de C5 libre en suero a unos 0,005 microgramos/mL o menos. En algunas realizaciones, el agente activo se administra en una cantidad y/o frecuencia eficaz para reducir la concentración de C5 libre en suero a unos 0,001 microgramos/mL o menos.

[0085] En algunas realizaciones, el agente activo se administra en una cantidad y/o frecuencia eficaz para reducir la concentración de C5 libre en suero en aproximadamente un 90%, o en al menos un 90%, en comparación con la concentración de C5 libre en suero basal previa a la administración del agente activo. En algunas realizaciones, el agente activo se administra en una cantidad y/o frecuencia eficaz para reducir la concentración de C5 libre en suero en aproximadamente un 95%, o en al menos un 95%, en comparación con la concentración de C5 libre en suero basal previa a la administración del agente activo. En algunas realizaciones, el agente activo se administra en una cantidad y/o frecuencia eficaz para reducir la concentración de C5 libre en suero en aproximadamente un 96%, o en al menos un 96%, en comparación con la concentración de C5 libre en suero basal previa a la administración del agente activo. En algunas realizaciones, el agente activo se administra en una cantidad y/o frecuencia eficaz para reducir la concentración de C5 libre en suero en aproximadamente un 97%, o en al menos un 97%, en comparación con la concentración de C5 libre en suero basal previa a la administración del agente activo. En algunas realizaciones, el agente activo se administra en una cantidad y/o frecuencia eficaz para reducir la concentración de C5 libre en suero en aproximadamente un 98%, o en al menos un 98%, en comparación con la concentración de C5 libre en suero basal previa a la administración del agente activo. En algunas realizaciones, el agente activo se administra en una cantidad y/o frecuencia eficaz para reducir la concentración de C5 libre en suero en aproximadamente un 99%, o en al menos

un 99%, en comparación con la concentración de C5 libre en suero basal previa a la administración del agente activo. En algunas realizaciones, el agente activo se administra en una cantidad y/o frecuencia eficaz para reducir la concentración de C5 libre en suero en aproximadamente un 99,5%, o en al menos un 99,5%, en comparación con la concentración de C5 libre en suero basal previa a la administración del agente activo. En algunas realizaciones, el agente activo se administra en una cantidad y/o frecuencia eficaz para reducir la concentración de C5 libre en suero en aproximadamente un 99,9%, o en al menos un 99,9%, en comparación con la concentración de C5 libre en suero de referencia antes de la administración del agente activo.

[0086] En algunas realizaciones, el agente activo se administra en una cantidad y/o frecuencia eficaz para alcanzar una $C_{\text{máx}}$ del agente activo de aproximadamente 0,1 micromolar a aproximadamente 10,0 micromolar. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el agente activo se administra en una cantidad y/o frecuencia eficaz para lograr una $C_{\text{máx}}$ del agente activo de aproximadamente 1,0 micromolar a aproximadamente 5,0 micromolar. En algunas realizaciones, el agente activo se administra en una cantidad y/o frecuencia eficaz para alcanzar una $C_{\text{máx}}$ del agente activo de aproximadamente 1,0 micromolar, o de aproximadamente 2,0 micromolar, o de aproximadamente 3,0 micromolar, o de aproximadamente 4,0 micromolar, o de aproximadamente 5,0 micromolar, o de aproximadamente 6,0 micromolar, o de aproximadamente 7,0 micromolar, o de aproximadamente 8,0 micromolar, o de aproximadamente 9,0 micromolar, o de aproximadamente 10,0 micromolar.

[0087] En algunas realizaciones, el agente activo se administra en una cantidad y/o frecuencia eficaz para lograr un C_{valle} del agente activo de entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 10 micromolar. En algunas realizaciones, el agente activo se administra en una cantidad y/o frecuencia eficaz para lograr un C_{valle} del agente activo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 5,0 micromolar. En algunas realizaciones, el agente activo se administra en una cantidad y/o frecuencia eficaz para lograr un C_{valle} de 0,5 micromolar o superior. En algunas realizaciones, el agente activo se administra en una cantidad y/o frecuencia eficaz para lograr un C_{valle} de 0,6 micromolar o superior. En algunas realizaciones, el agente activo se administra en una cantidad y/o frecuencia eficaz para lograr un C_{valle} de 0,7 micromolar o superior. En algunas realizaciones, el agente activo se administra en una cantidad y/o frecuencia eficaz para lograr un C_{valle} de 0,8 micromolar o superior. En algunas realizaciones, el agente activo se administra en una cantidad y/o frecuencia eficaz para lograr un C_{valle} de 0,9 micromolar o superior. En algunas realizaciones, el agente activo se administra en una cantidad y/o frecuencia eficaz para lograr un C_{valle} de 1,0 micromolar o superior. En algunas realizaciones, el agente activo se administra en una cantidad y/o frecuencia eficaz para lograr un C_{valle} de 1,1 micromolar o superior. En algunas realizaciones, el agente activo se administra en una cantidad y/o frecuencia eficaz para lograr un C_{valle} de 1,2 micromolar o superior. En algunas realizaciones, el agente activo se administra en una cantidad y/o frecuencia eficaz para lograr un C_{valle} de 1,3 micromolar o superior. En algunas realizaciones, el agente activo se administra en una cantidad y/o frecuencia eficaz para lograr un C_{valle} de 1,4 micromolar o superior. En algunas realizaciones, el agente activo se administra en una cantidad y/o frecuencia eficaz para lograr un C_{valle} de 1,5

micromolar o superior. En algunas realizaciones, el agente activo se administra en una cantidad y/o frecuencia eficaz para lograr un C_{valle} de 1,6 micromolar o superior. En algunas realizaciones, el agente activo se administra en una cantidad y/o frecuencia eficaz para lograr un C_{valle} de 1,7 micromolar o superior. En algunas realizaciones, el agente activo se administra en una cantidad y/o frecuencia eficaz para lograr un C_{valle} de 1,8 micromolar o superior. En algunas realizaciones, el agente activo se administra en una cantidad y/o frecuencia eficaz para lograr un C_{valle} de 1,9 micromolar o superior. En algunas realizaciones, el agente activo se administra en una cantidad y/o frecuencia eficaz para lograr un C_{valle} de 2,0 micromolar o superior. En algunas realizaciones, el agente activo se administra en una cantidad y/o frecuencia eficaz para lograr un C_{valle} de 2,5 micromolar o superior. En algunas realizaciones, el agente activo se administra en una cantidad y/o frecuencia eficaz para lograr un C_{valle} de 3,0 micromolar o superior. En algunas realizaciones, el agente activo se administra en una cantidad y/o frecuencia eficaz para lograr un C_{valle} de 3,5 micromolar o superior. En algunas realizaciones, el agente activo se administra en una cantidad y/o frecuencia eficaz para lograr un C_{valle} de 4,0 micromolar o superior. En algunas realizaciones, el agente activo se administra en una cantidad y/o frecuencia eficaz para lograr un C_{valle} de 4,5 micromolar o superior. En algunas realizaciones, el agente activo se administra en una cantidad y/o frecuencia eficaz para lograr un C_{valle} de 5,0 micromolar o superior.

[0088] En algunas realizaciones, el agente activo se administra en una cantidad y/o frecuencia eficaz para alcanzar una $T_{\text{máx}}$ del agente activo de unas 24-72 horas. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el agente activo se administra en una cantidad y/o frecuencia eficaz para lograr una $T_{\text{máx}}$ del agente activo de unas 24 horas. En algunas realizaciones, el agente activo se administra en una cantidad y/o frecuencia eficaz para lograr una $T_{\text{máx}}$ del agente activo de unas 48 horas. En algunas realizaciones, el agente activo se administra en una cantidad y/o frecuencia eficaz para lograr una $T_{\text{máx}}$ del agente activo de unas 72 horas.

[0089] En algunas realizaciones, el agente activo se administra en una cantidad y/o frecuencia eficaz para lograr un $T_{1/2}$ del agente activo de unas 300-400 horas. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el agente activo se administra en una cantidad y/o frecuencia eficaz para lograr un $T_{1/2}$ del agente activo de unas 350 horas.

[0090] En algunas realizaciones, los agentes activos se administran a los sujetos en cualquiera de las cantidades y/o según cualquiera de los calendarios de dosificación descritos en la sección Ejemplos de esta divulgación de patente.

[0091] En algunas realizaciones, los agentes activos de la presente invención se administran a los sujetos por vía parenteral. Las vías parenterales de administración incluyen la administración intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, intratecal y subcutánea. En realizaciones preferidas, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se administran por vía subcutánea. En algunas realizaciones, las composiciones

farmacéuticas de la presente invención se administran como inyección subcutánea de bajo volumen. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se administran en forma de inyección subcutánea con un volumen de 2,5 ml o menos. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se administran como una inyección subcutánea que tiene un volumen de 2,25 mL o menos. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se administran como una inyección subcutánea que tiene un volumen de 2,0 mL o menos. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se administran como una inyección subcutánea que tiene un volumen de 1,75 mL o menos. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se administran como una inyección subcutánea que tiene un volumen de 1,5 mL o menos. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se administran como una inyección subcutánea que tiene un volumen de 1 mL o menos. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se administran como una inyección subcutánea que tiene un volumen de 0,75 mL o menos. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se administran como una inyección subcutánea que tiene un volumen de 0,5 ml o menos. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se administran como una inyección subcutánea que tiene un volumen de unos 2,5 mL. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se administran como una inyección subcutánea que tiene un volumen de aproximadamente 2,25 ml. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se administran como una inyección subcutánea que tiene un volumen de aproximadamente 2,0 ml. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se administran como una inyección subcutánea que tiene un volumen de aproximadamente 1,75 ml. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se administran como una inyección subcutánea que tiene un volumen de aproximadamente 1,5 ml. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se administran como una inyección subcutánea que tiene un volumen de aproximadamente 1 mL. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se administran como una inyección subcutánea que tiene un volumen de aproximadamente 0,75 ml. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se administran como una inyección subcutánea con un volumen de aproximadamente 0,5 ml.

[0092] En algunas realizaciones, los agentes activos de la presente invención son administrados a los sujetos por un profesional sanitario. En algunas realizaciones, los agentes activos de la presente invención son administrados a un sujeto por alguien que no es un profesional sanitario, por ejemplo, el propio sujeto, un familiar, un cuidador y similares. En algunas realizaciones, los agentes activos de la presente invención son autoadministrados. En algunas realizaciones, los agentes activos de la presente invención se administran utilizando un autoinyector.

[0093] En algunas realizaciones, el agente activo de la presente invención se suministra en un dispositivo autoinyector. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un dispositivo autoinyector que

comprende una composición farmacéutica según la presente invención. En algunas de tales realizaciones, la cantidad de la composición farmacéutica o del agente activo en el dispositivo autoinyector puede ser cualquiera de las cantidades descritas en el presente documento, por ejemplo, una cantidad adecuada para la administración como dosis única (como una dosis única en una serie de dosis múltiples) o una cantidad adecuada para la administración de más de una dosis. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un dispositivo autoinyector que comprende una composición farmacéutica que comprende una proteína de unión a C5 a una concentración de aproximadamente 100 mg/mL.

[0094] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un kit que contiene una composición farmacéutica que comprende el agente activo de la presente invención e instrucciones para el uso de la misma. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un kit que contiene una composición farmacéutica que comprende el agente activo de la presente invención en un dispositivo autoinyector e instrucciones para el uso de este. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un kit que contiene una composición farmacéutica que comprende el agente activo de la presente invención, un dispositivo autoinyector e instrucciones para el uso de este.

[0095] En algunas realizaciones, el agente activo y las composiciones farmacéuticas aquí proporcionadas pueden administrarse a un sujeto sin inducir eventos adversos graves (EA) o sin inducir eventos adversos graves (EAG).

[0096] Las realizaciones de la presente divulgación pueden definirse con más detalle haciendo referencia a los siguientes ejemplos no taxativos. Será evidente para los expertos en la materia que pueden practicarse muchas modificaciones, tanto en los materiales como en los métodos, sin apartarse del ámbito de la presente divulgación.

EJEMPLOS

Ejemplo 1

Farmacología no clínica

[0097] La proteína de unión a C5 de la presente invención se expresó en *Escherichia coli* a partir de un ácido nucleico recombinante que codifica SEQ ID NO. 1, se purificó y se formuló en una solución salina tamponada con fosfato (PBS).

[0098] La especificidad y afinidad de unión de la proteína de unión a C5 (73,46 mg/mL en PBS) a C5 humano in vitro se determinó midiendo la cinética de su unión a C5 humano en comparación con su unión a C3, C4 e IgG humanos mediante métodos de resonancia de plasmón superficial. La C3 y la C4 son las 2 proteínas más estrechamente relacionadas con la C5, compartiendo aproximadamente un 30% de identidad de secuencia proteica global con la C5 humana (Wetsel et al, 1988, "*Molecular Analysis of Human Complement Component C5: Localization of the Structural Gene to Chromosome 9*:" Biochemistry; Vol. 27(5): pp.1474-1482), y la IgG es el ligando original del andamio de aficuerpo a partir del cual se diseñó la porción de aficuerpo de la proteína de unión a la C5. Se observó que la proteína de unión a C5 se unía a la proteína C5 humana con una afinidad de aproximadamente 0,38 nM (KD), mientras que no se observó ninguna unión fisiológicamente relevante para C3, C4 o IgG humanas. Los resultados indican una selectividad de la proteína de unión a C5 para C5 humana sobre C3, C4 e IgG de al menos 4000 veces.

[0099] Se realizaron ensayos hemolíticos de la vía clásica del complemento con eritrocitos de oveja sensibilizados con anticuerpos con el objetivo de evaluar la actividad de la proteína de unión a C5 en el bloqueo de la activación del complemento C5. La proteína de unión a C5 (0,0625, 0,125, 0,25, 0,5, 1 y 2 μ M) se incubó ex vivo con suero humano (un pool de suero de múltiples donantes sanos) y se determinó el % de hemólisis. La actividad hemolítica alcanzó >95% de inhibición a la concentración de 0,5 μ M de la proteína de unión a C5, lo que indica que esta concentración puede ser suficiente para el bloqueo del complemento en suero humano. Los datos de inhibición hemolítica se muestran en la Fig. 1.

Ejemplo 2

Estudio de fase 1 de dosis única ascendente y dosis múltiple ascendente para evaluar la seguridad, tolerabilidad, farmacocinética y farmacodinámica de una proteína de unión a C5 en participantes sanos

[00100] Se trata de un estudio de fase 1, simple-ciego y controlado con placebo sobre la seguridad, tolerabilidad, farmacocinética (FC) y farmacodinámica (FD) de dosis subcutáneas (SC) ascendentes únicas y múltiples de una composición farmacéutica que comprende la proteína de unión a C5 de la presente invención (que puede denominarse en el presente documento "el fármaco del estudio") en sujetos humanos sanos (denominados en el presente documento "participantes en el estudio").

Tabla 3 - Objetivos y criterios de valoración

Objetivos	Criterios de valoración
Primarios	
Evaluar la seguridad y tolerabilidad de la proteína de unión a C5 en participantes sanos tras su administración única y repetida.	- tipo, gravedad e incidencia de los eventos adversos (EA) - signos vitales - valores de laboratorio clínico - electrocardiograma (ECG)
Secundarios	
Caracterizar las propiedades farmacodinámicas (PD) de la proteína de unión al C5 tras su administración única y repetida a participantes sanos.	- medición de las concentraciones de C5 - libre medición de las concentraciones totales de C5
Evaluar la inmunogenicidad de dosis únicas y múltiples de la proteína de unión a C5.	la aparición de anticuerpos antifármaco (ADA) contra la proteína de unión a C5
Establecer el perfil farmacocinético (PK) de la proteína de unión a C5 tras la administración subcutánea (SC)	- Parámetros PK de la proteína de unión a C5 - semivida ($t_{1/2}$) - concentración plasmática máxima ($C_{\text{máx}}$) - tiempo hasta la concentración plasmática máxima ($T_{\text{máx}}$)

	○ aclaramiento (CL) ○ volumen de distribución (Vd) ○ área bajo la curva de concentración-tiempo (AUC)
--	---

Diseño general

[00101] Este estudio es un estudio multicéntrico, a ciegas, controlado con placebo, de dosis ascendente, para evaluar la seguridad, tolerabilidad, FC y PD de dosis únicas (Parte A) y múltiples (Parte B) de la proteína de unión a C5 en participantes sanos.

[00102] En ambas partes del estudio, los participantes entran en un periodo de cribado de 70 días tras firmar el formulario de consentimiento informado. Los participantes elegibles se inscriben y entran en el periodo de tratamiento (que varía según la parte del estudio, de 1 día a 4 semanas). Tras la última dosis recibida, los participantes en el estudio entran en un periodo de seguimiento de 10 semanas.

Parte A

[00103] Se dosifican hasta 6 cohortes de dosis ascendentes de forma secuencial en la Parte A del estudio. Ocho participantes son tratados con una dosis única del fármaco del estudio en cada cohorte de dosis (6 participantes por nivel de dosis reciben la proteína de unión a C5 y 2 participantes reciben el placebo correspondiente). Para cada cohorte de dosis, un grupo centinela formado por 2 participantes (1 con la proteína de unión a C5 y 1 con placebo) recibe el tratamiento asignado, completa las evaluaciones programadas hasta 24 horas después de la dosis y se somete a una revisión de seguridad antes de que pueda continuar la inscripción en la cohorte de dosis. No se dosifica a más de 4 participantes en un día.

[00104] La escalada al siguiente nivel de dosis superior sólo se produce tras la finalización de una revisión de los datos de seguridad clínica por parte del Comité de Revisión de la Seguridad.

Parte B

[00105] Se inscriben hasta 5 cohortes ascendentes de dosis múltiples de forma secuencial en la Parte B del estudio. La fase de dosis múltiples se inicia después de que el Comité de Revisión de Seguridad revise los datos de seguridad de la quinta cohorte de la fase de dosis única y se llegue a un acuerdo sobre la continuación del estudio.

[00106] En cada cohorte de dosis de la Parte B, 12 participantes son tratados con el fármaco del estudio durante 4 semanas (10 participantes por cohorte reciben la proteína de unión a C5 y 2 participantes por cohorte reciben el placebo correspondiente). La escalada al siguiente nivel de dosis más alto se produce sólo después de la finalización de una revisión de la seguridad clínica y los datos PK disponibles por el Comité de Revisión de Seguridad.

Número de participantes

[00107] Se incluyen alrededor de 48 participantes sanos de ambos sexos (8 participantes en cada una de las 6 cohortes de dosis) en la Parte A y alrededor de 60 participantes sanos de ambos sexos (12 en cada una de las 5 cohortes de dosis) en la Parte B,

Criterios de elegibilidad

[00108] Los criterios de inclusión y exclusión del estudio son los siguientes:

Tabla 4 - Criterios de inclusión

1	Participantes masculinos y femeninos, de 18 a 55 años.
2	Capaces de dar su consentimiento informado por escrito.
3	Índice de masa corporal (IMC) de 18,0 a 32,0 kg/m ² .
4	Deben haber sido vacunados contra <i>N. meningitidis</i> y <i>S. pneumoniae</i> con una vacuna aprobada según la etiqueta del producto. Todos los participantes considerados aptos para la inscripción están vacunados de acuerdo con lo siguiente: • Vacunación con vacuna conjugada meningocócica de los grupos A, C, W135 y Y + vacuna antineumocócica de polisacáridos al menos 28 días antes de recibir la primera dosis de la proteína de unión C5. • Vacunación con meningococo del grupo B al menos 14 días antes de recibir la primera dosis de la proteína de unión C5.
5	Los participantes masculinos son elegibles para participar si aceptan lo siguiente durante el periodo de intervención y durante al menos 105 días después de la última dosis del fármaco del estudio: (a) Abstenerse de donar semen fresco sin lavar, y además, o bien: (i) Ser abstinentes de relaciones heterosexuales como su estilo de vida preferido y habitual (abstinente a largo plazo y de forma persistente) y aceptar permanecer abstinentes, o (ii) aceptar utilizar un preservativo masculino con el uso por parte de la pareja femenina de un método anticonceptivo adicional altamente eficaz con una tasa de fracaso < 1% al año al mantener

	relaciones sexuales con una mujer en edad fértil (WOCBP, por sus siglas en inglés) que no esté embarazada en ese momento.
6	Una participante femenina es elegible para participar si no está embarazada o amamantando, y se aplica una de las siguientes condiciones: (a) es una mujer sin potencial de procrear (WONCBP), (b) es una WOCBP y utiliza un método anticonceptivo que sea altamente eficaz durante el período de intervención del estudio y durante al menos 105 días después de la última dosis del fármaco del estudio. Una WOCBP debe tener una prueba de embarazo altamente sensible negativa (orina o suero, según lo exijan las normativas locales) en las 24 horas previas a la primera dosis de la intervención del estudio.
7	Se espera que cumpla adecuadamente con los procedimientos y restricciones requeridos del estudio.

Tabla 5 – Criterios de exclusión

1	Historial médico clínicamente significativo, enfermedad médica, psiquiátrica actual o cualquier otra afección que, en opinión del investigador, pudiera interferir con la capacidad del participante para participar en el estudio o aumentar el riesgo de participación para dicho participante.
2	Hallazgo clínicamente significativo en el electrocardiograma (ECG) o anomalía en el laboratorio/análisis de orina.
3	Uso continuado de cualquier medicación, incluidos los fármacos de venta libre (OTC) y los preparados a base de plantas, en los 7 días anteriores a la primera administración del fármaco del estudio, a excepción de la terapia hormonal sustitutiva, los anticonceptivos orales, el aerosol nasal adrenérgico de venta libre para el alivio de la congestión nasal y el paracetamol (acetaminofén) para el alivio del dolor y/o la fiebre.
4	Administración de cualquier otro fármaco en investigación en los 90 días (o 5 vidas medias del medicamento, lo que sea más largo) anteriores al cribado.
5	Antecedentes recientes o actuales de abuso de alcohol o drogas en los últimos 12 meses.
6	Participantes que fumen > 10 cigarrillos a la semana.
7	Serología positiva para el VIH o infección activa por el virus de la hepatitis B o el virus de la hepatitis C.
8	Embarazadas o en periodo de lactancia.
9	Donación o pérdida de más de 400 ml de sangre en los 56 días anteriores a la inscripción en el estudio.
10	Antecedentes de hipersensibilidad grave a cualquier fármaco, incluida la penicilina, o a las vacunas contra <i>N. meningitidis</i> o <i>S. pneumoniae</i> .
11	Antecedentes de infección por <i>N. meningitidis</i> .
12	Evidencia de tuberculosis (TB) activa o latente.

Intervención(es) del estudio

[00109] La proteína de unión a C5 (purificada tras su expresión en *Escherichia coli* a partir de un ácido nucleico recombinante que codifica la SEQ ID NO. 1) se suministra en una formulación líquida estéril, sin conservantes,

de transparente a ligeramente opalescente, que comprende 100 mg/mL de la proteína de unión a C5 tamponada a un objetivo de pH 7,0 en una formulación que contiene histidina, arginina, polisorbato 20 y Agua para inyección(es), y se suministra en viales de vidrio de borosilicato de dosis única. El placebo es una solución salina (cloruro sódico) al 0,9%. La proteína de unión a C5 se almacena entre 2 y 8 °C y se lleva a temperatura ambiente para diluirla antes de su uso y administración.

Tabla 6 - Productos para la administración

	Proteína de unión a C5	Placebo
Tipo	Biológico	Fármaco
Formulación de dosis	Solución parenteral	Cloruro sódico inyectable, 0,9% (solución salina)
Dosis unitaria	100 mg/mL	No aplicable
Nivel(es) de dosis	Ver Tabla 3	
Vía de administración	SC	
Uso	En investigación	Comparador placebo

[00110] En la Parte A, se inscriben hasta 48 participantes sanos en hasta 6 cohortes de dosis ascendentes secuenciales (8 participantes/cohorte). Los participantes reciben una dosis única de la proteína de unión a C5 (2, 10, 30, 100, 150 y 300 mg) o placebo, por vía subcutánea (SC).

[00111] En la Parte B, se inscriben hasta 60 participantes sanos en hasta 5 cohortes (12 participantes/cohorte) y reciben la proteína de unión a C5 (dosis ascendentes) o placebo, SC, como se indica a continuación:

[00112] Cohortes 1, 2 y 3: 100, 150 o 300 mg, respectivamente, una vez por semana (QW) (los días 1, 8, 15, 22 y 29)

[00113] Cohorte 4: 100 mg o 150 mg los días 1 y 4 (primera semana) y QW después (los días 8, 15, 22, 29)

[00114] Cohorte 5: 100 mg o 150 mg los días 1, 3 y 5 (primera semana) y QW después (días 8, 15, 22, 29).

[00115] Las dosis administradas de 2, 10, 30, 100, 150 y 300 mg corresponden a dosis aproximadas de 0,03, 0,14, 0,43, 1,4, 2,15, 4,3 mg/kg de peso corporal, basadas en un humano de 70 kg.

[00116] Los detalles de estas intervenciones de estudio también se ilustran en la tabla siguiente:

Tabla 7 - Grupos de intervención del estudio

Parte del estudio	Cohorte de dosis ^a					
	1	2	3	4	5	6
Parte A (dosis única)						
Día 1	2 mg SC	10 mg SC	30 mg SC	1000 SC	150 mg SC	300 mg SC
Parte B (dosis múltiple)^b						
Día 1 (o Semana 1)	100 mg SC	150 mg SC	300 mg SC	100 mg o 150 mg SC los Días 1 y 4	100 mg o 150 mg los Días 1, 3 y 5	--
Día 8	100 mg SC	150 mg SC	300 mg SC	100 mg o 150 mg SC	100 mg o 150 mg SC	--
Día 15	100 mg SC	150 mg SC	300 mg SC	100 mg o 150 mg SC	100 mg o 150 mg SC	--
Día 22	100 mg SC	150 mg SC	300 mg SC	100 mg o 150 mg SC	100 mg o 150 mg SC	--
Día 29	100 mg SC	150 mg SC	300 mg SC	100 mg o 150 mg SC	100 mg o 150 mg SC	--

SC = subcutáneo; SRC = Comité de Supervisión de Seguridad

^a El SRC aprobará los cambios de nivel de dosis, que pueden incluir la escalada a la siguiente cohorte de dosis, la desescalada a una dosis más baja, la exploración de dosis intermedias o una dosis máxima más alta; la continuación, el retraso o la finalización de la dosificación; o la repetición o ampliación de una cohorte; o la determinación de la dosis máxima tolerada (DMT) o la dosis recomendada de fase 2 (DPR2).

^b Las cohortes de dosis pueden ajustarse para la dosis seleccionada o el número de cohortes en función de datos emergentes de seguridad, tolerabilidad, farmacocinética o farmacodinámica del estudio.

Modificación de la dosis

[00117] El programa de dosificación puede ajustarse para ampliar una cohorte de dosificación a fin de evaluar más a fondo los hallazgos de seguridad, tolerabilidad, PK y/o PD a un nivel de dosis dado o para eliminar cohortes o añadir cohortes para evaluar dosis adicionales hasta la dosis máxima factible, sin superar la exposición NOAEL (área bajo la curva de tiempo de concentración [AUC] o concentración plasmática máxima [$C_{\max}$]) de 48 mg/kg. Los procedimientos del estudio para estos participantes/cohortes adicionales serán los mismos que los descritos para otros participantes/cohortes del estudio.

[00118] Por ejemplo, la cohorte 3 de la Parte B puede modificarse para administrar 50 mg o 75 mg u 80 mg o 90 mg o 125 mg o 150 mg o 200 mg una vez por semana (QW) (los días 1, 8, 15, 22, 29).

[00119] Del mismo modo, la cohorte 4 de la parte B puede modificarse para administrar 50 mg o 75 mg u 80 mg o 90 mg o 100 mg o 125 mg o 150 mg o 200 mg los días 1 y 4 (primera semana) y QW a partir de entonces (días 8, 15, 22, 29).

[00120] Asimismo, la cohorte 5 de la Parte B puede modificarse para administrar 50 mg o 75 mg u 80 mg o 90 mg o 100 mg o 125 mg o 150 mg o 200 mg en los Días 1, 3 y 5 (primera semana) y QW después (Días 8, 15, 22, 29).

Comité de Supervisión de Seguridad

[00121] A lo largo de la duración del estudio, un Comité de Supervisión de Seguridad evaluará todos los datos de forma continua y supervisará la seguridad general de los participantes en el estudio en reuniones periódicas.

Ejemplo 3

Resultados del ensayo clínico

[00122] El ensayo clínico de fase 1 descrito en el ejemplo 2 está en curso. Se ha completado la dosificación en la Parte A del estudio, con una modificación del protocolo realizada para eliminar la Cohorte 5. Se ha dosificado a los participantes de las cohortes restantes de la Parte A del estudio, que incluye la administración de dosis únicas ascendentes del fármaco del estudio, y las 4 primeras cohortes han completado su periodo de seguimiento de 10 semanas. Se han realizado análisis farmacocinéticos (PK) y farmacodinámicos (PD) para las cohortes 1-4 de la Parte A (es decir, dosis únicas de 2, 10, 30 y 100 mg). Para la Cohorte 6 de la Parte A (dosis única de 300 mg) el análisis de los datos PK y PD está en curso. La Cohorte 5 de la Parte A (150 mg de dosis única) se omitió del estudio (no se dosificó a ningún sujeto para la Cohorte 5).

[00123] Un Comité de Supervisión de Seguridad (SRC) evaluó los datos de todas las cohortes dosificadas. Se evaluó la seguridad de cada una de las cohortes 1-4 antes de iniciar la siguiente cohorte de dosis más alta. En cada caso, el Comité de Revisión de Seguridad determinó que, si bien se observaron algunos eventos adversos leves o moderados, la seguridad y la tolerabilidad eran aceptables para progresar a la cohorte subsiguiente de dosis más alta. No se notificaron eventos adversos graves relacionados con el fármaco en ninguna de las cohortes dosificadas.

Los datos PK obtenidos hasta la fecha de las cohortes 1-4 se resumen en la Tabla 8 a continuación. También se muestran datos PK adicionales en la **Fig. 2** (cohortes 1-4) y en la **Fig. 3** (cohorte 4).

Tabla 8

Cohorte	N	Dosis (mg)	R _{sq}	T _{1/2}	T _{máx}	C _{máx}	T _{last}	AUCINF_obs	V	CL
1	17	2	0.97	NA*	72	0.02	168	2.13	6.27	0.09
2	17	10	0.97	242.66	24	0.13	1008	55.02	5.34	0.02
3	16	30	0.99	299.70	52	0.46	1344	209.54	5.04	0.01
4	14	100	1.00	349.78	24	1.30	672	621.66	6.82	0.01

*Puntos de información insuficientes para determinar T_{1/2}

[00124] En la Tabla 8, los datos presentados son datos medios obtenidos a partir del número de muestras (N) indicado y R_{sq} se refiere a la medida estadística de correlación R-Cuadrado, T_{1/2}: se refiere a la semivida del fármaco de estudio en el suero en horas (es decir. el tiempo para que la concentración del fármaco de estudio en el suero disminuya en un 50%), T_{máx} se refiere al tiempo en horas después de la administración para que el fármaco de estudio alcance su concentración máxima en el suero (C_{máx}), C_{máx} se refiere a la concentración más alta del fármaco de estudio alcanzada en el suero en unidades micromolares (μM), T_{last} se refiere al tiempo en horas de la última concentración medida del fármaco en estudio en el suero, AUCINF_obs se refiere al área bajo la curva de concentración-tiempo extrapolada al infinito, V se refiere al volumen aparente de distribución en litros (L) y CL se refiere al aclaramiento en litros por hora (L/h).

[00125] El tratamiento de los sujetos con el fármaco del estudio redujo el C5 libre en suero medido de manera dependiente de la concentración (ver **Fig. 4A** y **Fig. 4B**). La Tabla 9 proporciona datos de C5 libre para la Cohorte 4 (100 mg, administrados en una inyección subcutánea de 1 mL), mostrando los niveles de C5 libre basales (preadministración) y las concentraciones de C5 libre 24 horas después de la administración en 6 sujetos. Las concentraciones medias de C5 libre se redujeron a 567ng/ml (es decir, 0,567 microgramos/ml), lo que representa una reducción media de las concentraciones de C5 libre del 99,4% en comparación con el valor basal previo al tratamiento.

Tabla 9

Participante	BL (ng/mL)	25h (ng/mL)	% de reducción
1	91300	503	99.4%
2	91300	360	99.6%
3	84600	562	99.3%
4	94800	497	99.5%
5	100000	733	99.3%

6	135000	747	99.4%
Media	99500	567	99.4%

[00126] Los datos PK obtenidos de las Cohortes 1-4 de la Parte A se utilizaron como datos de entrada para el modelado farmacocinético multidosis, que se realizó utilizando metodologías de modelado PK aceptadas. Los resultados de estos estudios de modelado para dosis de 100 mg y 150 mg, administradas usando varios regímenes de dosificación, se proporcionan en la **Fig. 5 A-E**. Estos resultados indican que, en cada caso, la proteína de unión a C5 alcanza rápidamente concentraciones séricas superiores a $2\mu\text{M}$ y que las concentraciones séricas se mantienen por encima del nivel de concentración de $2\mu\text{M}$ incluso en los niveles mínimos (C_{valle}). El nivel de concentración $2\mu\text{M}$ se indica en los gráficos de la **Fig. 5A-E**. Esto es significativo porque los datos de dosis única descritos en este Ejemplo muestran que, incluso a concentraciones séricas medias de $1,3\mu\text{M}$ de la proteína de unión a C5, las concentraciones séricas de C5 libre se reducen en más del 99%, y los datos de inhibición hemolítica descritos en el Ejemplo 1 muestran que la inhibición completa de la hemólisis se consigue a concentraciones de la proteína de unión a C5 de $0,5\mu\text{M}$ y superiores. Así pues, tanto los datos de los estudios de dosis única (que mostraron concentraciones de proteína de unión a C5 sostenidas en el tiempo y un buen control de C5) como los datos de modelado de dosis múltiples indican un perfil de PK y PD favorable para la proteína de unión a C5, con una administración semanal, o incluso menos que semanal, que resulta en una reducción eficaz de C5 libre a lo largo del tiempo.

[00127] En conclusión, los resultados de este ensayo clínico de fase 1 obtenidos hasta la fecha demuestran que la administración subcutánea de la proteína de unión a C5 proporcionada en el presente documento, a dosis que pueden administrarse en inyecciones subcutáneas de bajo volumen, proporciona una reducción de C5 libre similar a la lograda por los tratamientos anti-C5 aprobados (según lo determinado por la reducción de las concentraciones de C5 libre) y tiene propiedades farmacocinéticas coherentes con la provisión de un control sostenido de C5 a lo largo del tiempo sin necesidad de una administración frecuente (por ejemplo, diaria).

[00128] La presente invención se describe además mediante las siguientes reivindicaciones.