

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **201992832** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки
2020.05.31

(51) Int. Cl. *A61K 38/48* (2006.01)
A61P 7/02 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2014.03.13

(54) **ПОДКОЖНОЕ ВВЕДЕНИЕ ADAMTS13**

(31) 61/794,659

(32) 2013.03.15

(33) US

(62) 201591758; 2014.03.13

(71) Заявитель:

**БАКСАЛТА ИНКОРПОРЕЙТЕД
(US); БАКСАЛТА ГМБХ (СН)**

(72) Изобретатель:

**Копик Александра Натали,
Хелльригль Вернер, Плаймауэр
Барбара, Роттенштайнер Ханспетер,
Мухич Ева-Мария (АТ)**

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к способам подкожного введения составов ADAMTS13 для лечения заболевания или состояния, ассоциированного с дисфункцией ADAMTS13 и ФВ. Кроме того, в настоящем документе представлены доказательства неожиданно высокой биодоступности составов ADAMTS13 для подкожного введения.

A1

201992832

201992832

A1

ПОДКОЖНОЕ ВВЕДЕНИЕ ADAMTS13

ПЕРЕКРЕСТНЫЕ ССЫЛКИ НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] Настоящая заявка испрашивает приоритет на основании предварительной заявки на патент США под серийным № 61/794659, поданной 15 марта 2013 года, которая полностью включена в настоящий документ посредством ссылки для всех целей.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0002] Белки ADAMTS (дизинтегрин и металлопротеиназа с мотивами тромбоспондина I типа) принадлежат к семейству металлопротеиназ, содержащих ряд консервативных доменов, включая цинк-зависимый каталитический домен, богатый цистеином домен, дезинтегрин-подобный домен и по меньшей мере один (а в большинстве случаев - несколько) повторов тромбоспондина I типа (см. обзор Nicholson et al., BMC Evol Biol. 2005 Feb. 4; 5(1):11). Эти белки, эволюционно родственные семействам металлопротеиназ ADAM и MMP (Jones G C, Curr Pharm Biotechnol. 2006 February; 7(1):25-31), являются секретлируемыми ферментами, связанными с рядом заболеваний и состояний, включая тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру (ТТП) (Moake J L, Semin Hematol. 2004 January; 41(1):4-14), заболевания соединительной ткани, онкологические заболевания, воспаление (Nicholson et al.) и тяжелую малярию, вызываемую Plasmodium falciparum (Larkin et al., PLoS Pathog. 2009 March; 5(3):e1000349). Вследствие указанных связей ферменты ADAMTS считаются потенциальными терапевтическими мишенями при ряде патологических состояний (Jones G C, Curr Pharm Biotechnol. 2006 February; 7(1):25-31).

[0003] Один из членов семейства ADAMTS, ADAMTS13, расщепляет фактор Виллебранда (ФВ) между остатками Tyr 1605 и Met 1606. Потеря активности ADAMTS13 связана с рядом состояний, например, ТТП (Moake J L, Semin Hematol. 2004 January; 41(1):4-14), острым и хроническим воспалением (Chauhan et al., J Exp Med. 2008 Sep. 1; 205(9):2065-74), и, в последнее время, с тяжелой малярией, вызываемой Plasmodium falciparum (Larkin et al., PLoS Pathog. 2009 March; 5(3):e1000349).

[0004] Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП) – это расстройство, характеризующееся тромботической микроангиопатией, тромбоцитопенией и тромбозом микрососудов, что может вызвать ишемию тканей и инфаркт миокарда различной степени. Клинически у пациентов ТТП диагностируют такие симптомы, как тромбоцитопения, шизоциты (фрагменты эритроцитов) и повышенный уровень лактатдегидрогеназы (Moake J L. Thrombotic microangiopathies. N Engl J Med. 2002; 347:589-600; Moake J L. von Willebrand factor, ADAMTS-13, and thrombotic thrombocytopenic purpura. Semin Hematol. 2004; 41:4-14; Sadler J E, Moake J L, Miyata T, George J N. Recent advances in thrombotic thrombocytopenic purpura. Hematology (Am Soc Hematol Educ Program). 2004:407-423; Sadler J E. New concepts in von Willebrand disease. Annu Rev Med. 2005; 56:173-191).

[0005] Существует два основных типа ТТП: приобретенная (ненаследственная/идиопатическая) и семейная (наследственная) (Tsai H M, Lian E C. Antibodies to von Willebrand factor-cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. N Engl J. Med. 1998; 339:1585-1594; Furlan M, Lammle B. Deficiency of von Willebrand factor-cleaving protease in familial and acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. Baillieres Clin Haematol. 1998; 11:509-514). Генетические мутации в гене ADAMTS13 вызывают семейную форму ТТП, в то время как у людей с приобретенной ТТП мутации отсутствуют. Предпочтительно, приобретенная ТТП характеризуется продукцией специфических антител.

[0006] В 1982 году Moake et al. обнаружили необычно крупные мультимеры фактора Виллебранда (UL-ФВ) в плазме пациентов с хронической рецидивирующей ТТП (Moake J L, Rudy C K, Troll J H, Weinstein M J, Colannino N M, Azocar J, Seder R H, Hong S L, Deykin D. Unusually large plasma factor VIII: von Willebrand factor multimers in chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. N Engl J Med. 1982; 307:1432-1435). Наличие связи между UL-ФВ и ТТП было подтверждено данными независимых исследований Furlan et al. и Tsai и Lian, о том, что у большинства пациентов, страдающих от ТТП, наблюдается

недостаточность металлопротеазы плазмы, в настоящее время известной как ADAMTS13, расщепляющей фактор Виллебранда (Furlan M, Robles R, Solenthaler M, Wassmer M, Sandoz P, Laemmle B. Deficient activity of von Willebrand factor-cleaving protease in chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood. 1997; 89:3097-3103; Tsai H M, Sussman, I I, Ginsburg D, Lankhof H, Sixma J J, Nagel R L. Proteolytic cleavage of recombinant type 2A von Willebrand factor mutants R834W and R834Q: inhibition by doxycycline and by monoclonal antibody VP-1. Blood. 1997; 89:1954-1962; Tsai H M, Lian E C. Antibodies to von Willebrand factor-cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. N Engl J Med. 1998; 339:1585-1594).

[0007] Протеаза ADAMTS13 представляет собой гликозилированный белок размером 190 кДа, преимущественно продуцируемый в печени (Levy G G, Nichols W C, Lian E C, Foroud T, McClintick J N, McGee B M, Yang A Y, Siemieniak D R, Stark K R, Gruppo R, Sarode R, Shurin S B, Chandrasekaran V, Stabler S P, Sabio H, Bouhassira E E, Upshaw J D, Jr., Ginsburg D, Tsai H M. Mutations in a member of the ADAMTS gene family cause thrombotic thrombocytopenic purpura. Nature. 2001; 413:488-494; Fujikawa K, Suzuki H, McMullen B, Chung D. Purification of human von Willebrand factor-cleaving protease and its identification as a new member of the metalloproteinase family. Blood. 2001; 98:1662-1666; Zheng X, Chung D, Takayama T K, Majerus E M, Sadler J E, Fujikawa K. Structure of von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS13), a metalloprotease involved in thrombotic thrombocytopenic purpura. J Biol Chem. 2001; 276:41059-41063; Soejima K, Mimura N, Hirashima M, Maeda H, Hamamoto T, Nakagaki T, Nozaki C. A novel human metalloprotease synthesized in the liver and secreted into the blood: possibly, the von Willebrand factor-cleaving protease; J Biochem (Tokyo). 2001; 130:475-480; Gerritsen H E, Robles R, Lammle B, Furlan M. Partial amino acid sequence of purified von Willebrand factor-cleaving protease. Blood. 2001; 98:1654-1661).

[0008] Известно, что мутации в гене ADAMTS13 вызывают ТТП (Levy G G, Nichols W C, Lian E C, Foroud T, McClintick J N,

McGee B M, Yang A Y, Siemieniak D R, Stark K R, Gruppo R, Sarode R, Shurin S B, Chandrasekaran V, Stabler S P, Sabio H, Bouhassira E E, Upshaw J D, Jr., Ginsburg D, Tsai H M. Mutations in a member of the ADAMTS gene family cause thrombotic thrombocytopenic purpura. *Nature*. 2001; 413:488-494).

Идиопатическая ТТР, часто вызываемая аутоантителами, ингибирующими активность ADAMTS-13, является более распространенным заболеванием, которое встречается у взрослых и детей старшего возраста и может рецидивировать через регулярные промежутки времени у 11-36% пациентов (Tsai H M, Lian E C. Antibodies to von Willebrand factor-cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med*. 1998; 339:1585-1594; Furlan M, Lammle B. Deficiency of von Willebrand factor-cleaving protease in familial and acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Baillieres Clin Haematol*. 1998; 11:509-514).

[0009] Нейтрализующие аутоантитела также могут ингибировать активность ADAMTS путем индукции ее выведения из кровотока (Scheiflinger F, Knobl P, Trattner B, Plaimauer B, Mohr G, Dockal M, Dorner F, Rieger M. Nonneutralizing IgM and IgG antibodies to von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS-13) in a patient with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2003; 102:3241-3243).

Активность ADAMTS13 в плазме у здоровых взрослых людей составляет от 50% до 178% (Moake J L. Thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic uremic syndrome. *Arch Pathol Lab Med*. 2002; 126:1430-1433).

У большинства пациентов с семейной или приобретенной ТТР активность ADAMTS13 в плазме отсутствует или составляет менее 5% от нормы. В отсутствие лечения смертность превышает 90%, однако терапия плазмой снижает смертность до приблизительно 20% (Moake J L. Thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic uremic syndrome. *Arch Pathol Lab Med*. 2002; 126:1430-1433).

[00010] ФВ, синтезирующийся в мегакариоцитах и эндотелиальных клетках, хранится в гранулах тромбоцитов и тельцах Вейбеля-Палада, соответственно, в виде сверхбольшого ФВ

(UL-ФВ) (Moake J L, Rudy C K, Troll J H, Weinstein M J, Colannino N M, Azocar J, Seder R H, Hong S L, Deykin D. Unusually large plasma factor VIII: von Willebrand factor multimers in chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med.* 1982; 307:1432-1435; Wagner D D, Olmsted J B, Marder V J. Immunolocalization of von Willebrand protein in Weibel-Palade bodies of human endothelial cells. *J Cell Biol.* 1982; 95:355-360; Wagner D D, Bonfanti R. von Willebrand factor and the endothelium. *Mayo Clin Proc.* 1991; 66:621-627; Sporn L A, Marder V J, Wagner D D. von Willebrand factor released from Weibel-Palade bodies binds more avidly to extracellular matrix than that secreted constitutively. *Blood.* 1987; 69:1531-1534; Tsai H M, Nagel R L, Hatcher V B, Sussman, I I. Endothelial cell-derived high molecular weight von Willebrand factor is converted into the plasma multimer pattern by granulocyte proteases. *Biochem Biophys Res Commun.* 1989; 158:980-985; Tsai H M, Nagel R L, Hatcher V B, Sussman, I I. Multimeric composition of endothelial cell-derived von Willebrand factor. *Blood.* 1989; 73:2074-2076). После секреции из эндотелиальных клеток указанные мультимеры UL-ФВ расщепляются ADAMTS13 в кровотоке до ряда мультимеров меньшего размера по специфическим сайтам расщепления в пределах молекулы ФВ (Tsai H M, Nagel R L, Hatcher V B, Sussman, I I. Endothelial cell-derived high molecular weight von Willebrand factor is converted into the plasma multimer pattern by granulocyte proteases. *Biochem Biophys Res Commun.* 1989; 158:980-985; Dent J A, Galbusera M, Ruggeri Z M. Heterogeneity of plasma von Willebrand factor multimers resulting from proteolysis of the constituent subunit. *J Clin Invest.* 1991; 88:774-782; Furlan M, Robles R, Affolter D, Meyer D, Baillo P, Lammler B. Triplet structure of von Willebrand factor reflects proteolytic degradation of high molecular weight multimers. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1993; 90:7503-7507).

[00011] ADAMTS13 расщепляет связь Tyr842-Met843 в центральном домене A2 зрелой субъединицы ФВ; при этом для активности ADAMTS13 необходим цинк или кальций (Dent J A, Berkowitz S D, Ware J, Kasper C K, Ruggeri Z M. Identification

of a cleavage site directing the immunochemical detection of molecular abnormalities in type IIA von Willebrand factor. Proc Natl Acad Sci USA. 1990; 87: 6306-6310). ФВ существует в форме «клубка из нити» и в филаментозной форме, как видно с помощью электронной микроскопии (Slayter H, Loscalzo J, Bockenstedt P, Handin R I. Native conformation of human von Willebrand protein. Analysis by electron microscopy and quasi-elastic light scattering. J Biol. Chem. 1985; 260:8559-8563). Кроме того, атомно-силовая микроскопия подтверждает, что в статических условиях ФВ существует в глобулярной конформации и в развернутом филаментозном состоянии после воздействия напряжения сдвига (Siedlecki C A, Lestini B J, Kottke-Marchant K K, Eppell S J, Wilson D L, Marchant R E. Shear-dependent changes in the three-dimensional structure of human von Willebrand factor. Blood. 1996; 88:2939-2950). Это может произойти и *in vivo*, в случае если один конец филамента ФВ прикрепляется к поверхности.

[00012] Тромбы у пациентов с ТТП состоят из небольшого количества фибрина и главным образом из ФВ и тромбоцитов, что указывает на ФВ-опосредованную агрегацию тромбоцитов как причину тромбоза (Asada Y, Sumiyoshi A, Hayashi T, Suzumiya J, Kaketani K. Immunohistochemistry of vascular lesion in thrombotic thrombocytopenic purpura, with special reference to factor VIII related antigen. Thromb Res. 1985; 38:469-479). В плазме пациентов с рецидивирующей ТТП присутствуют сверхбольшие мультимеры. Мультимеры UL-vWF накапливаются со временем, поскольку постоянное присутствие ингибитора (антител против ADAMTS 13) снижает активность ADAMTS13. Мультимеры UL-vWF гиперактивны и разворачиваются в результате напряжения сдвига, что приводит к агрегации тромбоцитов и внутрисосудистому тромбозу (Tsai H M. Von Willebrand factor, ADAMTS13, and thrombotic thrombocytopenic purpura. J Mol Med. 2002; 80:639-647; Tsai H M. Deficiency of ADAMTS-13 in thrombotic and thrombocytopenic purpura. J Thromb Haemost. 2003; 1:2038-2040; обсуждение 2040-2035).

[00013] Считается, что наличие гиперреактивных мультимеров UL-ФВ в плазме, обусловленное недостаточностью ADAMTS13, может

ассоциироваться с повышенным риском артериального тромбоза, связанного с коронарной болезнью сердца. Кроме того, ADAMTS13 связана с церебральным инфарктом, инфарктом миокарда, ишемическим/реперфузионным повреждением, тромбозом глубоких вен и диссеминированным внутрисосудистым свертыванием. Соответственно, существует потребность в фармацевтических составах на основе белка ADAMTS13, пригодных для лечения различных заболеваний и состояний, связанных с дисфункцией ADAMTS13 и ФВ.

[00014] Вместе с тем, фармацевтические составы, содержащие очень крупные и неустойчивые молекулы, такие как ADAMTS13, обычно можно вводить только внутривенно. Это вызвано тем, что такие фармацевтические составы обычно обладают очень низкой биодоступностью из-за недостаточного всасывания и сильного разложения при подкожном, внутримышечном и внутрикожном введении. Соответственно, из-за низкой биодоступности крупные и неустойчивые белки, как правило, вводят внутривенно, чтобы обеспечить прямой доступ в кровоток.

[00015] Хотя ADAMTS13 можно вводить внутривенно для лечения различных заболеваний и состояний, связанных с дисфункцией ADAMTS13 и ФВ, это неудобно и непросто для пациентов. В частности, составы ADAMTS13 часто требуется регулярно вводить в течение всей жизни пациента. Например, пациенты с семейной (наследственной) ТТП начинают лечение с применением внутривенного введения ADAMTS13 в первый год своей жизни. Соответственно, желательно вводить фармацевтическую композицию ADAMTS13 подкожно. Однако низкая биодоступность составов крупных и неустойчивых белков при подкожном введении мешает разработке таких составов для подкожного введения.

[00016] В предыдущих исследованиях сообщалось, что некоторые факторы свертывания VII, VIII и IX подходят для подкожного введения. Например, в PCT/SE95/00348 сообщалось о высокоочищенном составе фактора VIII, который содержит такие добавки, как гидролизованный желатин, гиалуроновую кислоту и эмульсию соевого масла. Очистка и наличие добавок позволили разработать состав фактора VIII с высокой концентрацией. Этот

состав с высокой концентрацией обладал по меньшей мере приблизительно 15% и предпочтительно по меньшей мере приблизительно 30% биодоступностью после подкожного, внутримышечного или внутрикожного введения по сравнению с биодоступностью после внутривенного введения. Тем не менее, 15-30% биодоступность при подкожном введении по сравнению с внутривенным введением по-прежнему является очень низким показателем и будет неэффективной при лечении расстройств ADAMTS13.

[00017] Кроме того, предыдущие исследования не представили общий принцип подкожного введения крупных и неустойчивых белков. Скорее в предыдущих исследованиях представлены доказательства того, что фармацевтические композиции больших и неустойчивых белков для подкожного введения сложны в изготовлении, поскольку эти композиции не обладают биодоступностью, необходимой для подкожного введения.

[00018] В настоящем документе описан способ подкожного введения состава ADAMTS13 для лечения заболевания или состояния, ассоциированного с дисфункцией ADAMTS13 и ФВ. В частности, в настоящем документе представлены доказательства неожиданно высокой биодоступности составов ADAMTS13 для подкожного введения, составляющей до приблизительно 70%.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[00019] В одном аспекте настоящего описания предложен способ лечения расстройства свертывания крови у млекопитающих, включающий подкожное введение терапевтически эффективного количества композиции, содержащей выделенную ADAMTS13 млекопитающему, нуждающемуся в этом, где терапевтически эффективное количество ADAMTS13 содержит 20-4000 единиц активности на килограмм.

[00020] В одном варианте реализации способов, предложенных в настоящем документе, расстройство свертывания выбрано из группы, состоящей из наследственной ТТП, приобретенной ТТП, церебрального инфаркта, инфаркта миокарда. ишемического/реперфузионного повреждения, тромбоза глубоких вен и диссеминированного внутрисосудистого свертывания, связанного с

сепсисом.

[00021] В одном варианте реализации способов, предложенных в настоящем документе, биодоступность ADAMTS13 после подкожного введения составляет 50-80% по сравнению с внутривенным введением, нормированным по аналогичной дозе.

[00022] В одном варианте реализации способов, предложенных в настоящем документе, биодоступность ADAMTS13 после подкожного введения составляет по меньшей мере 50% по сравнению с внутривенным введением, нормированным по аналогичной дозе.

[00023] В одном варианте реализации способов, предложенных в настоящем документе, биодоступность ADAMTS13 после подкожного введения составляет по меньшей мере 55% по сравнению с внутривенным введением, нормированным по аналогичной дозе.

[00024] В одном варианте реализации способов, предложенных в настоящем документе, биодоступность ADAMTS13 после подкожного введения составляет по меньшей мере 60% по сравнению с внутривенным введением, нормированным по аналогичной дозе.

[00025] В одном варианте реализации способов, предложенных в настоящем документе, биодоступность ADAMTS13 после подкожного введения составляет по меньшей мере 65% по сравнению с внутривенным введением, нормированным по аналогичной дозе.

[00026] В одном варианте реализации способов, предложенных в настоящем документе, биодоступность ADAMTS13 после подкожного введения составляет по меньшей мере 70% по сравнению с внутривенным введением, нормированным по аналогичной дозе.

[00027] В одном варианте реализации способов, предложенных в настоящем документе, биодоступность ADAMTS13 после подкожного введения составляет по меньшей мере 75% по сравнению с внутривенным введением, нормированным по аналогичной дозе.

[00028] В одном варианте реализации способов, предложенных в настоящем документе, биодоступность ADAMTS13 после подкожного введения составляет по меньшей мере 80% по сравнению с внутривенным введением, нормированным по аналогичной дозе.

[00029] В одном варианте реализации способов, предложенных в настоящем документе, эпизод кровотечения представляет собой наследственную ТТП.

[00030] В одном варианте реализации способов, предложенных в настоящем документе, терапевтически эффективное количество содержит по меньшей мере 20-160 единиц активности на килограмм.

[00031] В одном варианте реализации способов, предложенных в настоящем документе, эпизод кровотечения представляет собой приобретенную ТП.

[00032] В одном варианте реализации способов, предложенных в настоящем документе, терапевтически эффективное количество содержит по меньшей мере 40-2000 единиц активности на килограмм массы тела.

[00033] В одном варианте реализации способов, предложенных в настоящем документе, эпизод кровотечения представляет собой церебральный инфаркт и/или ишемическое реперфузионное повреждение.

[00034] В одном варианте реализации способов, предложенных в настоящем документе, терапевтически эффективное количество содержит по меньшей мере 40-4000 единиц активности на килограмм массы тела.

[00035] В одном варианте реализации способов, предложенных в настоящем документе, эпизод кровотечения представляет собой инфаркт миокарда и/или ишемическое реперфузионное повреждение.

[00036] В одном варианте реализации способов, предложенных в настоящем документе, терапевтически эффективное количество содержит по меньшей мере 40-2000 единиц активности на килограмм.

[00037] В одном варианте реализации способов, предложенных в настоящем документе, ADAMTS13 вводят в виде разовой болюсной инъекции, ежемесячно, раз в две недели, раз в неделю, два раза в неделю, каждый день, каждые 12 часов, каждые 8 часов, каждые шесть часов, каждые четыре часа или каждые два часа.

[00038] В одном варианте реализации способов, предложенных в настоящем документе, ADAMTS13 является рекомбинантной.

[00039] В одном варианте реализации способов, предложенных в настоящем документе, ADAMTS13 получают из плазмы.

[00040] В одном варианте реализации способов, предложенных в настоящем документе, указанная ADAMTS13 является ADAMTS13 человека, и млекопитающее является человеком.

[00041] В одном варианте реализации способов, предложенных в настоящем документе, композиция представляет собой стабильный водный раствор, готовый для введения.

[00042] В одном варианте реализации способов, предложенных в настоящем документе, композиция является лиофилизированной.

[00043] В одном варианте реализации способов, предложенных в настоящем документе, композицию восстанавливают фармацевтически приемлемым носителем, подходящим для инъекций.

[00044] В одном аспекте настоящего описания предложен способ лечения эпизода кровотечения у млекопитающих, включающий подкожное введение терапевтически эффективного количества композиции, содержащей выделенную ADAMTS13 млекопитающему, нуждающемуся в указанном введении, где терапевтически эффективное количество ADAMTS13 содержит по меньшей мере 120-300% от количества стандартной внутривенной дозы согласно специфическому показанию к применению, измеренного в единицах активности на килограмм массы тела.

[00045] В одном варианте реализации способов, предложенных в настоящем документе, специфическое показание к применению представляет собой наследственную ТТП, а стандартная внутривенная доза составляет 10-80 единиц активности на килограмм массы тела.

[00046] В одном варианте реализации способов, предложенных в настоящем документе, специфическое показание к применению представляет собой приобретенную ТТП, а стандартная внутривенная доза составляет 20-1000 единиц активности на килограмм массы тела.

[00047] В одном варианте реализации способов, предложенных в настоящем документе, специфическое показание к применению представляет собой инфаркт миокарда и/или ишемическое реперфузионное повреждение, а стандартная внутривенная доза составляет 20-2000 единиц активности на килограмм массы тела.

[00048] В одном варианте реализации способов, предложенных в настоящем документе, специфическое показание к применению представляет собой церебральный инфаркт и/или ишемическое реперфузионное повреждение, а стандартная внутривенная доза

составляет 20–2000 единиц активности на килограмм массы тела.

[00049] В одном варианте реализации способов, предложенных в настоящем документе, биодоступность ADAMTS13 после подкожного введения составляет 50–80% по сравнению с внутривенным введением, нормированным по аналогичной дозе.

[00050] В одном варианте реализации способов, предложенных в настоящем документе, биодоступность ADAMTS13 после подкожного введения составляет по меньшей мере 50% по сравнению с внутривенным введением, нормированным по аналогичной дозе.

[00051] В одном варианте реализации способов, предложенных в настоящем документе, биодоступность ADAMTS13 после подкожного введения составляет по меньшей мере 55% по сравнению с внутривенным введением, нормированным по аналогичной дозе.

[00052] В одном варианте реализации способов, предложенных в настоящем документе, биодоступность ADAMTS13 после подкожного введения составляет по меньшей мере 60% по сравнению с внутривенным введением, нормированным по аналогичной дозе.

[00053] В одном варианте реализации способов, предложенных в настоящем документе, биодоступность ADAMTS13 после подкожного введения составляет по меньшей мере 65% по сравнению с внутривенным введением, нормированным по аналогичной дозе.

[00054] В одном варианте реализации способов, предложенных в настоящем документе, биодоступность ADAMTS13 после подкожного введения составляет по меньшей мере 70% по сравнению с внутривенным введением, нормированным по аналогичной дозе.

[00055] В одном варианте реализации способов, предложенных в настоящем документе, биодоступность ADAMTS13 после подкожного введения составляет по меньшей мере 75% по сравнению с внутривенным введением, нормированным по аналогичной дозе.

[00056] В одном варианте реализации способов, предложенных в настоящем документе, биодоступность ADAMTS13 после подкожного введения составляет по меньшей мере 80% по сравнению с внутривенным введением, нормированным по аналогичной дозе.

[00057] В одном варианте реализации способов, предложенных в настоящем документе, ADAMTS13 вводят в виде разовой болюсной инъекции, ежемесячно, раз в две недели, раз в неделю, два раза в

неделю, каждый день, каждые 12 часов, каждые 8 часов, каждые шесть часов, каждые четыре часа или каждые два часа.

[00058] В одном варианте реализации способов, предложенных в настоящем документе, ADAMTS13 является рекомбинантной.

[00059] В одном варианте реализации способов, предложенных в настоящем документе, ADAMTS13 получают из плазмы.

[00060] В одном варианте реализации способов, предложенных в настоящем документе, указанная ADAMTS13 является ADAMTS13 человека, и млекопитающее является человеком.

[00061] В одном варианте реализации способов, предложенных в настоящем документе, композиция представляет собой стабильный водный раствор, готовый для введения.

[00062] В одном варианте реализации способов, предложенных в настоящем документе, композиция является лиофилизированной.

[00063] В одном варианте реализации способов, предложенных в настоящем документе, композицию восстанавливают фармацевтически приемлемым носителем, подходящим для инъекций.

[00064] КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

[00065] ФИГУРА 1. На фигуре 1 показаны средние концентрации активности ADAMTS13 в плазме. Медиана $T_{\text{макс}}$ для активности ADAMTS13 после п/к введения составила 24 ч.

[00066] ФИГУРА 2. На фигуре 2 показаны средние концентрации активности ADAMTS13 в плазме. Медиана $T_{\text{макс}}$ для антигена ADAMTS13 после п/к введения составила 28 ч.

[00067] ФИГУРА 3. На фигуре 3 показаны наблюдаемые (круги) и прогнозируемые концентрации (сплошные линии) для отдельных животных. Концентрации после в/в введения рассчитывали с использованием двухкомпонентной модели, в то время как концентрация после п/к введения рассчитывали с использованием однокомпонентной модели с поглощением первого порядка и выведением первого порядка. Обе модели модифицировали путем включения дополнительной независимой переменной для моделирования предполагаемой постоянной эндогенной активности ADAMTS13.

[00068] ФИГУРА 4. На фигуре 4 показаны наблюдаемые концентрации с поправкой на граничные значения и соответствующие

прогнозируемые концентрации для отдельных животных. Концентрации после в/в введения прогнозировали с использованием двухкомпонентной модели, в то время как концентрация после п/к введения прогнозировали с использованием однокомпонентной модели с поглощением первого порядка и выведением первого порядка.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

I. ВВЕДЕНИЕ

[00069] ADAMTS13 (A13) - металлопротеаза плазмы, которая расщепляет мультимеры фактора Виллебранда (ФВ) и подавляет их активность по отношению к агрегации тромбоцитов. ADAMTS13 ассоциирована с расстройствами свертывания крови, например, наследственной тромботической тромбоцитопенической пурпурой (ТТП), приобретенной ТТП, церебральным инфарктом, инфарктом миокарда, ишемическим/реперфузионным повреждением, тромбозом глубоких вен и диссеминированным внутрисосудистым свертыванием (ДВС), например, ДВС, связанным с сепсисом.

[00070] Современное лечение этих расстройств свертывания включает внутривенное введение составов ADAMTS13. Лечение в настоящее время ограничено внутривенным введением, поскольку ADAMTS13 представляет собой крупный белок, а крупные белки, как правило, нестабильны в составах с высокой биодоступностью, подходящих для подкожного введения. Зрелая ADAMTS13 имеет расчетную молекулярную массу около 145 кДа, тогда как очищенная плазменная ADAMTS13 имеет кажущуюся молекулярную массу около 180 кДа, вероятно из-за посттрансляционных модификаций, обусловленных присутствием консенсусных последовательностей 10 потенциальных сайтов N-гликозилирования, нескольких сайтов O-гликозилирования и одного сайта C-маннозилирования в области TSP1-повторов.

[00071] Применение крупных и неустойчивых белков и молекул, например, ADAMTS13, как правило, ограничено внутривенным введением из-за низкой биодоступности составов при подкожном введении. Например, в предыдущих исследованиях сообщалось, что фактор VIII, белок размером 170-300 кДа, обычно вводят внутривенно, поскольку составы фактора VIII обычно обладают очень низкой биодоступностью из-за недостаточного всасывания и

сильного разложения при подкожном, внутримышечном или внутрикожном введении. См. PCT/SE95/00348.

[00072] Например, сообщалось, что концентрата фактора VIII при внутримышечном введении позволил получить максимальный уровень в кровотоке, равный лишь 1,4% от нормального уровня в плазме с добавлением цитрата натрия для предотвращения разложения и усиления всасывания или без него (Pool et al, New England J. Medicine, vol. 275, no. 10, p. 547-548, 1966). Дальнейшие исследования показали, что существенные различия в активности фермента в кровотоке отсутствуют независимо от добавления цитрата в препарат. В более позднем исследовании высокоочищенный фактор VIII вводили внутримышечно собакам и людям-добровольцам с гемофилией (Johnson et al, Br. J. Hematology, vol. 21, p. 21-41, 1971). Хотя дозы были гораздо больше, чем ранее в работах Pool et al., ни у собак, ни у добровольцев не отмечалось существенного роста уровня фактора VIII в плазме. Фактически, концентрация фактора VIII в плазме людей-добровольцев с гемофилией оставалась ниже 1% от обычного уровня в плазме, т.е. тяжелая гемофилия А имела место даже после введения в отсутствие добавки, повышающей биодоступность.

[00073] Существуют некоторые достижения при подкожной доставке небольших белков, например, фактора IX, которые не разлагаются и не агрегируют, как крупные неустойчивые белки, например, фактор VIII и ADAMTS13. Например, подкожное введение фактора IX без добавок известно из работы Berettini et al., «Subcutaneous factor IX administration to patients with hemophilia B», Am. J. Hematology, 47(1):61-62, 1994. Однако даже фактор IX, размер которого составляет всего 56 кДа, характеризовался слабо выраженным и очень медленным транспортом в кровотоки.

[00074] Из-за низкой биодоступности таких белков, как вышеописанные факторы VIII и IX, способы подкожной доставки крупных и неустойчивых белков обычно вообще не осуществляются. Вместо этого обычно такие белки вводят внутривенно, чтобы обеспечить составу непосредственный доступ в кровотоки. Вместе с тем желательно иметь возможность подкожного введения

медикамента, поскольку подкожное введение представляет собой минимально инвазивный способ. Подкожное введение также является наиболее универсальным способом введения, который можно применять для краткосрочной и долгосрочной терапии. Подкожное введение можно осуществлять путем инъекции или имплантации устройства для длительного или запланированного высвобождения под поверхность кожи. Область инъекции или устройство можно менять при необходимости нескольких инъекций или устройств.

[00075] Соответственно, составы для подкожного введения значительно проще в обращении для пациента, особенно поскольку может быть необходимость регулярного приема состава в течение всей жизни (например, начиная уже с первого года жизни ребенка). Кроме того, простая и быстрая подкожная доставка позволяет повысить соблюдение пациентом режима лечения и при необходимости обеспечивает более быстрый доступ к лекарственному средству. Таким образом, существуют преимущества и потребность в составах ADAMTS13 для подкожного введения.

[00076] Настоящее изобретение основано на неожиданном открытии успешного способа подкожного введения жидких и лиофилизированных составов очищенных белков ADAMTS.

II. ОПРЕДЕЛЕНИЯ

[00077] В настоящем документе термины «ADAMTS13» или «A13» относятся к металлопротеазе семейства ADAMTS (дизинтегрин и металлопротеиназа с мотивами тромбоспондина I типа), расщепляющей фактор Виллебранда (ФВ) между остатками Tyr 1605 и Met 1606. В контексте настоящего изобретения «белок ADAMTS13» охватывает любые белки ADAMTS13, например, ADAMTS13 млекопитающего, например, примата, человека (NP620594), обезьяны, кролика, свиньи, крупного рогатого скота (XP610784), грызуна, мыши (NP001001322), крысы (XP342396), хомяка, песчанки, собаки, кошки, лягушки (NP001083331), курицы (XP415435) и их биологически активные производные. В настоящем документе «белки ADAMTS13» относятся к рекомбинантным и плазменным белкам ADAMTS13. Этот термин также включает мутантные и вариантыные белки ADAMTS13, обладающие активностью, например, функциональные фрагменты и гибридные белки ADAMTS13. Кроме того, белки ADAMTS13

согласно изобретению также могут содержать маркеры, облегчающие очистку и/или обнаружение. Белки ADAMTS13, описанные в настоящем документе, можно модифицировать терапевтической группой или группой, подходящей для визуализации *in vitro* или *in vivo*.

[00078] Белки ADAMTS13 человека включают, без ограничения, полипептиды, содержащие аминокислотную последовательность под номером досупа GenBank NP 620594, или указанные полипептиды после процессинга, например, полипептид с удаленным сигнальным пептидом (аминокислоты 1-29) и/или пропептидом (аминокислоты 30-74). В данной области техники известны различные природные варианты ADAMTS13 человека, которые входят в составы согласно настоящему изобретению; некоторые из них содержат мутации, выбранные из R7W, V88M, H96D, R102C, R193W, T196I, H234Q, A250V, R268P, W390C, R398H, Q448E, Q456H, P457L, P475S, C508Y, R528G, P618A, R625H, I673F, R692C, A732V, E740K, A900V, S903L, C908Y, C951G, G982R, C1024G, A1033T, R1095W, R1095W, R1123C, C1213Y, T1226I, G1239V и R1336W. Кроме того, белки ADAMTS13 включают природные и рекомбинантные мутантные белки, например, содержащие одну или более консервативную мутацию в положении несущественной аминокислоты. Предпочтительно, ароматические аминокислоты, важные для ферментативной активности ADAMTS13, не подвергаются мутациям. К ним относятся, например, остатки, заведомо или предположительно важные для связывания с атомом металла, например, остатки 83, 173, 224, 228, 234, 281 и 284, и остатки, находящиеся в активном центре фермента, например, остаток 225. Аналогичным образом, в контексте настоящего изобретения белки ADAMTS13 включают альтернативные изоформы, например, изоформы без аминокислот 275-305 и/или 1135-1190 полноразмерного белка человека.

[00079] Аналогичным образом, белки ADAMTS13 можно подвергать дальнейшей модификации, например, посттрансляционным модификациям (например, гликозилированию по одной или нескольким аминокислотам, выбранным из остатков 142, 146, 552, 579, 614, 667, 707, 828, 1235, 1354 белка человека, или любому другому природному или рекомбинантному сайту модификации) или химическим или ферментативным модификациям *ex vivo*, включая, без

ограничений, гликозилирование, модификацию водорастворимыми полимерами (например, ПЭГилирование, сиалирование, модификацию ГЭК и т.д.), присоединение маркеров и т.п.

[00080] В настоящем документе «расстройство свертывания крови» определяют как расстройство, включающее рекрутинг дефектных тромбоцитов, а также рекрутинг дефектных нейтрофилов. Неограничивающие примеры «расстройства свертывания крови» включают наследственную тромбоцитическую тромбоцитопеническую пурпуру (ТТП), приобретенную ТТП, церебральный инфаркт, инфаркт миокарда, ишемическое/реперфузионное повреждение, тромбоз глубоких вен и диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС), например, ДВС, связанное с сепсисом.

[00081] В настоящем документе термин «одна единица активности ADAMTS13» определяют как количество активности в 1 мл пула нормальной человеческой плазмы, независимо от используемого анализа. Например, одна единица активности ADAMTS13 FRETs-VWF73 представляет собой количество активности, необходимое для расщепления такого же количества субстрата FRETs-VWF73 (Kokame et al., Br J Haematol. 2005 April;129(1):93-100), которое расщепляет один мл пула нормальной человеческой плазмы. Для определения активности одной единицы ADAMTS13 можно применять дополнительные анализы активности. Например, можно выполнить прямой анализ активности ADAMTS13 с целью обнаружения расщепления полноразмерной молекулы или фрагментов ФВ с использованием гель-электрофореза в ДСН-агарозе и непрямого обнаружения активности ADAMTS13 с использованием анализа связывания коллагена.

[00082] В настоящем документе термины «ADAMTS13» и «биологически активное производное», соответственно, также включают полипептиды, полученные с помощью технологии рекомбинантных ДНК. В качестве альтернативы, ADAMTS13 может также относиться к ADAMTS13, полученной из плазмы, очищенной из пула крови человека. Рекомбинантную ADAMTS13 («rADAMTS13»), например, рекомбинантную ADAMTS13 человека («r-hu-ADAMTS13») можно получить любым способом, известным в данной области техники. Один из конкретных примеров, включенный в настоящий

документ посредством ссылки по отношению к способу продукции рекомбинантной ADAMTS13, описан в WO 02/42441. Данные способы включают любой способ, известный в данной области техники для (i) получения рекомбинантной ДНК с помощью генной инженерии, например, посредством обратной транскрипции РНК и/или амплификации ДНК, (ii) внедрения рекомбинантной ДНК в прокариотические или эукариотические клетки путем трансфекции, т.е. посредством электропорации или микроинъекции, (iii) культивирования указанных трансформированных клеток, например, в непрерывном или периодическом режиме, (iv) экспрессии ADAMTS13, например, конститутивно или при индукции, и (v) выделения указанной ADAMTS13, например, из культуральной среды или путем сбора трансформированных клеток, с целью (vi) получения практически очищенной ADAMTS13, например, путем анионообменной хроматографии или аффинной хроматографии. Термин «биологически активное производное» включает также химерные молекулы, например, ADAMTS13 (или их биологически активное производное) в сочетании с Ig для улучшения биологических/фармакологических свойств, например, времени полувыведения ADAMTS13 в кровотоке млекопитающего, в частности, человека. Ig может также содержать сайт связывания необязательно мутированного Fc-рецептора.

[00083] В настоящем документе термин «тромб» относится к сгустку крови, особенно к тромбоцит-содержащему сгустку крови, микротромбу и/или эмболу. Указанный тромб может быть прикреплен или не прикреплен к артериальному или венозному кровеносному сосуду, и может частично или полностью блокировать кровоток в артериальном или венозном кровеносном сосуде.

[00084] В настоящем документе термин «терапевтически эффективное количество или доза» или «достаточное количество или доза» относится к дозе, которая производит действие, для которого ее вводят. Точная доза зависит от цели лечения и устанавливается специалистом в данной области техники с помощью известных методик (см., например, Lieberman, *Pharmaceutical Dosage Forms* (vols. 1-3, 1992); Lloyd, *The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding* (1999); Pickar, *Dosage Calculations* (1999); and Remington: *The Science and Practice of*

Pharmacy, 20th Edition, 2003, Gennaro, Ed., Lippincott, Williams & Wilkins).

[00085] В настоящем документе «физиологическая концентрация» соли относится к концентрации фармацевтически приемлемой соли в диапазоне от приблизительно 100 мМ до приблизительно 200 мМ. Неограничивающие примеры фармацевтически приемлемой соли включают, без ограничения, хлориды натрия и калия, ацетаты натрия и калия, цитраты натрия и калия, фосфаты натрия и калия.

[00086] В настоящем документе «субфизиологическая концентрация» соли относится к концентрации фармацевтически приемлемой соли менее приблизительно 100 мМ. В предпочтительных вариантах реализации субфизиологическая концентрация соли относится к концентрации фармацевтической соли менее приблизительно 80 мМ. В еще одном предпочтительном варианте реализации субфизиологическая концентрация фармацевтической соли составляет менее приблизительно 60 мМ.

[00087] В настоящем документе термин «приблизительно» означает приблизительный диапазон плюс-минус 10% от указанного значения. Например, выражение «приблизительно 20%» охватывает диапазон 18-22%. В настоящем документе «приблизительно» также включает точное количество. Таким образом, «приблизительно 20%» означает «приблизительно 20%», а также «20%».

III. КОМПОЗИЦИИ И СОСТАВЫ ADAMTS13

[00088] В одном аспекте настоящего изобретения предложены стабилизированные составы плазменного белка ADAMTS13 и рекомбинантного белка ADAMTS13 (rADAMTS13), как описано в публикации заявки на патент США № 2011/0229455. В других вариантах реализации составы, предлагаемые в настоящем документе, сохраняют значительную активность ADAMTS13 при хранении в течение длительного времени. В других вариантах реализации составы согласно настоящему изобретению снижают или замедляют димеризацию, олигомеризацию или агрегацию белка ADAMTS13.

[00089] В одном варианте реализации настоящего изобретения предложены составы ADAMTS13, содержащие терапевтически

эффективное количество или дозу белка ADAMTS13, субфизиологическую или физиологическую концентрацию фармацевтически приемлемой соли, стабилизирующую концентрацию одного или более сахара или сахароспирта, неионогенное ПАВ, буферный агент, обеспечивающий нейтральный pH состава, и, при необходимости, соль кальция и/или цинка. В общем случае стабилизированные составы ADAMTS13, предложенные в настоящем документе, подходят для фармацевтического введения. В предпочтительном варианте реализации белок ADAMTS13 представляет собой ADAMTS13 человека или ее биологически активное производное или фрагмент, как описано в публикации заявки на патент США № 2011/0229455.

[00090] В некоторых вариантах реализации составы ADAMTS13 являются жидкими составами. В других вариантах реализации составы ADAMTS13 являются составами, лиофилизированными из жидкого состояния, как описано в публикации заявки на патент США № 2011/0229455. В некоторых вариантах реализации составов, предложенных в настоящем документе, белок ADAMTS13 является ADAMTS13 человека или рекомбинантной ADAMTS13 человека или ее биологически активным производным или фрагментом, как описано в публикации заявки на патент США № 2011/0229455.

[00091] В некоторых вариантах реализации ADAMTS13 представлена в терапевтически эффективной дозе в диапазоне от приблизительно 0,05 мг/мл до приблизительно 10 мг/мл. В других вариантах реализации ADAMTS13 присутствует в диапазоне концентраций от приблизительно 0,1 мг/мл до приблизительно 10 мг/мл. В других вариантах реализации ADAMTS13 присутствует в диапазоне концентраций от приблизительно 0,1 мг/мл до приблизительно 5 мг/мл. В еще одном варианте реализации ADAMTS13 присутствует в диапазоне концентраций от приблизительно 0,1 мг/мл до приблизительно 2 мг/мл. В других вариантах реализации ADAMTS13 может присутствовать в концентрации приблизительно 0,01 мг/мл или приблизительно 0,02 мг/мл, 0,03 мг/мл, 0,04 мг/мл, 0,05 мг/мл, 0,06 мг/мл, 0,07 мг/мл, 0,08 мг/мл, 0,09 мг/мл, 0,1 мг/мл, 0,2 мг/мл, 0,3 мг/мл, 0,4 мг/мл, 0,5 мг/мл, 0,6 мг/мл, 0,7 мг/мл, 0,8 мг/мл, 0,9 мг/мл, 1,0 мг/мл, 1,1 мг/мл, 1,2

мг/мл, 1,3 мг/мл, 1,4 мг/мл, 1,5 мг/мл, 1,6 мг/мл, 1,7 мг/мл, 1,8 мг/мл, 1,9 мг/мл, 2,0 мг/мл, 2,5 мг/мл, 3,0 мг/мл, 3,5 мг/мл, 4,0 мг/мл, 4,5 мг/мл, 5,0 мг/мл, 5,5 мг/мл, 6,0 мг/мл, 6,5 мг/мл, 7,0 мг/мл, 7,5 мг/мл, 8,0 мг/мл, 8,5 мг/мл, 9,0 мг/мл, 9,5 мг/мл, 10,0 мг/мл или в более высокой концентрации. В одном варианте реализации концентрацию относительно чистой ADAMTS13 в составе можно определить посредством спектроскопии (т.е. измерением общего белка при A280) или с помощью других способов определения (например, анализа Брэдфорда, окрашивания серебром, взвешивания лиофилизированного порошка и т.д.). В других вариантах реализации концентрацию ADAMTS13 можно определить с помощью твердофазного ИФА ADAMTS13 (например, в мг/мл антигена).

[00092] В других вариантах реализации концентрацию ADAMTS13 в составе, предложенном в настоящем изобретении, можно выражать в виде уровня ферментативной активности. Например, в одном варианте реализации состав ADAMTS13 может содержать от приблизительно 10 единиц активности FRETС-VWF73 до приблизительно 10000 единиц активности FRETС-VWF73 или другое подходящее количество единиц фермента (ME) ADAMTS13. В других вариантах реализации состав может содержать от приблизительно 20 единиц активности FRETС-VWF73 (Ед_{FV73}) до приблизительно 8000 единиц активности FRETС-VWF73 или от приблизительно 30 Ед_{FV73} до приблизительно 6000 Ед_{FV73} , или от приблизительно 40 Ед_{FV73} до приблизительно 4000 Ед_{FV73} , или от приблизительно 50 Ед_{FV73} до приблизительно 3000 Ед_{FV73} , или от приблизительно 75 Ед_{FV73} до приблизительно 2500 Ед_{FV73} , или от приблизительно 100 Ед_{FV73} до приблизительно 2000 Ед_{FV73} , или от приблизительно 200 Ед_{FV73} до приблизительно 1500 Ед_{FV73} , или количество фермента из другого диапазона. В предпочтительном варианте реализации состав ADAMTS13, предложенный в настоящем документе, содержит от приблизительно 20 до приблизительно 10000 Ед_{FV73} . В некоторых вариантах реализации состав содержит приблизительно 10 единиц активности FRETС-VWF73 или приблизительно 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700,

1800, 1900, 2000, 2100, 2200, 2300, 2400, 2500, 2600, 2700,
2800, 2900, 3000, 3100, 3200, 3300, 3400, 3500, 3600, 3700,
3800, 3900, 4000, 4100, 4200, 4300, 4400, 4500, 4600, 4700,
4800, 4900, 5000, 5100, 5200, 5300, 5400, 5500, 5600, 5700,
5800, 5900, 6000, 6100, 6200, 6300, 6400, 6500, 6600, 6700,
6800, 6900, 7000, 7100, 7200, 7300, 7400, 7500, 7600, 7700,
7800, 7900, 8000, 8100, 8200, 8300, 8400, 8500, 8600, 8700,
8800, 8900, 9000, 9100, 9200, 9300, 9400, 9500, 9600, 9700,
9800, 9900, 10000 или более единиц активности FRET5-VWF73.

[0093] Аналогичным образом, в некоторых вариантах реализации концентрацию ADAMTS13 можно выражать в виде ферментативной активности на единицу объема, например, в единицах фермента ADAMTS13 на мл (МЕ/мл). Например, в одном варианте реализации состав ADAMTS13 может содержать от приблизительно 10 МЕ/мл до приблизительно 10000 МЕ/мл. В других вариантах реализации состав может содержать от приблизительно 20 МЕ/мл до приблизительно 10000 МЕ/мл, или от приблизительно 20 МЕ/мл до приблизительно 8000 МЕ/мл, или от приблизительно 30 МЕ/мл до приблизительно 6000 МЕ/мл, или от приблизительно 40 МЕ/мл до приблизительно 4000 МЕ/мл, или от приблизительно 50 МЕ/мл до приблизительно 3000 МЕ/мл, или от приблизительно 75 МЕ/мл до приблизительно 2500 МЕ/мл, или от приблизительно 100 МЕ/мл до приблизительно 2000 МЕ/мл, или от приблизительно 200 МЕ/мл до приблизительно 1500 МЕ/мл, или количество фермента из другого диапазона. В предпочтительном варианте реализации состав ADAMTS13, предложенный в настоящем документе, содержит от приблизительно 150 МЕ/мл до приблизительно 600 МЕ/мл. В еще одном предпочтительном варианте реализации состав ADAMTS13, предложенный в настоящем документе, содержит от приблизительно 100 МЕ/мл до приблизительно 1000 МЕ/мл. В некоторых вариантах реализации состав содержит приблизительно 10 МЕ/мл или приблизительно 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900, 2000, 2100, 2200, 2300, 2400, 2500, 2600, 2700, 2800, 2900, 3000, 3100, 3200, 3300, 3400, 3500, 3600, 3700, 3800, 3900, 4000, 4100,

4200, 4300, 4400, 4500, 4600, 4700, 4800, 4900, 5000, 5100, 5200, 5300, 5400, 5500, 5600, 5700, 5800, 5900, 6000, 6100, 6200, 6300, 6400, 6500, 6600, 6700, 6800, 6900, 7000, 7100, 7200, 7300, 7400, 7500, 7600, 7700, 7800, 7900, 8000, 8100, 8200, 8300, 8400, 8500, 8600, 8700, 8800, 8900, 9000, 9100, 9200, 9300, 9400, 9500, 9600, 9700, 9800, 9900, 10000 или более МЕ/мл.

[00094] В некоторых вариантах реализации составы ADAMTS13, предложенные в настоящем документе, могут дополнительно содержать одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, носителей и/или разбавителей, как описано в заявке на патент США № 20110229455. Кроме того, в одном варианте реализации составы ADAMTS13, предложенные в настоящем документе, обладают тоничностью в диапазоне, описанном в публикации заявки на патент США № 2011/0229455.

[00095] В дополнительных вариантах реализации настоящего изобретения предложены составы ADAMTS13, включающие типичные составы, описанные в разделе III («Композиции и составы ADAMTS13») публикации заявки на патент США № 2011/0229455.

[00096] В некоторых вариантах реализации полученные составы ADAMTS13 содержат добавки. Способы продукции ADAMTS13 и ее композиции, описанные в разделах IV и V публикации заявки на патент США № 2011/0229455, включены в настоящий документ посредством ссылки.

IV. СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ

[00097] Составы, описанные в настоящем документе, пригодны для подкожного введения в терапевтических или профилактических целях. Как правило, для терапевтического применения составы вводят субъекту с заболеванием или состоянием, ассоциированным с дисфункцией ADAMTS13 или ФВ, или нуждающемуся в этом по иной причине в «терапевтически эффективной дозе». Составы и количество, эффективное для этих целей, зависят от тяжести заболевания или состояния и общего состояния здоровья пациента. Составы можно вводить однократно или многократно в зависимости от требуемой и переносимой пациентом дозировки и частоты.

[00098] «Пациент» или «субъект» для целей настоящего

изобретения включает людей и других животных, в частности, млекопитающих. Таким образом, композиции, составы и способы можно применять как в медицинских, так и в ветеринарных целях. В конкретном варианте реализации пациент является млекопитающим, а в одном варианте реализации - человеком. В сочетании с составами и способами, предложенными в настоящем изобретении, можно применять другие известные способы и средства лечения состояний, ассоциированных с дисфункцией ADAMTS13 или ФВ.

[00099] В некоторых вариантах реализации состав ADAMTS13 для подкожного введения вводят путем подкожной инъекции. В конкретных вариантах реализации состав ADAMTS13 для подкожного введения вводят посредством подкожной инъекции в одну и ту же область тела пациента (например, в плечо, переднюю поверхность бедра, нижнюю часть живота или верхнюю часть спины) при повторных или непрерывных инъекциях. В других вариантах реализации состав ADAMTS13 для подкожного введения вводят посредством подкожной инъекции в различные области тела пациента или попеременно с разных сторон. В некоторых вариантах реализации состав ADAMTS13 для подкожного введения вводят с помощью устройства, имплантированного под кожу. В некоторых вариантах реализации имплантированное устройство обеспечивает высвобождение состава ADAMTS13 в определенное время. В некоторых вариантах реализации имплантированное устройство обеспечивает непрерывное высвобождение состава ADAMTS13.

[000100] В некоторых вариантах реализации состав ADAMTS13, описанный в настоящем документе, применяют для лечения и профилактики дисфункции ADAMTS13 и ФВ. В некоторых вариантах реализации состав ADAMTS13, описанный в настоящем документе, применяют для лечения и профилактики тромботических заболеваний и состояний. В некоторых вариантах реализации состав ADAMTS13, описанный в настоящем документе, применяют для лечения и профилактики инфаркта.

[000101] В одном варианте реализации ADAMTS13 вводят в дозе от 20 Ед_{FV73}/кг массы тела до 4000 Ед_{FV73}/кг массы тела. В одном варианте реализации ADAMTS13 вводят в дозе от 20 Ед_{FV73}/кг массы тела до 2000 Ед_{FV73}/кг массы тела. В одном варианте реализации

ADAMTS13 вводят в дозе от 20 Ед_{FV73}/кг массы тела до 1000 Ед_{FV73}/кг массы тела. В одном варианте реализации ADAMTS13 вводят в дозе от 20 Ед_{FV73}/кг массы тела до 500 Ед_{FV73}/кг массы тела. В одном варианте реализации ADAMTS13 вводят в дозе от 20 Ед_{FV73}/кг массы тела до 200 Ед_{FV73}/кг массы тела. В одном варианте реализации ADAMTS13 вводят в дозе от 20 Ед_{FV73}/кг массы тела до 100 Ед_{FV73}/кг массы тела. В одном варианте реализации ADAMTS13 вводят в дозе от 40 Ед_{FV73}/кг массы тела до 200 Ед_{FV73}/кг массы тела. В одном варианте реализации ADAMTS13 вводят в дозе от 40 Ед_{FV73}/кг массы тела до 100 Ед_{FV73}/кг массы тела. В других вариантах реализации ADAMTS13 вводят в количестве приблизительно 20 Ед_{FV73}/кг массы тела, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900, 2000, 2100, 2200, 2300, 2400, 2500, 2600, 2700, 2800, 2900, 3000, 3100, 3200, 3300, 3400, 3500, 3600, 3700, 3800, 3900, 4000 Ед_{FV73}/кг массы тела, или в промежуточной концентрации или диапазоне концентраций.

[000102] В общем случае доза ADAMTS13, вводимая млекопитающему, зависит, среди прочих факторов, от заболевания или состояния, подлежащего лечению, вида млекопитающего, возраста млекопитающего и общего состояния здоровья млекопитающего. Специалист в данной области легко сможет пересчитать дозировки для различных млекопитающих, например, дозу для мыши в дозу для человека. Одно из средств для экстраполяции дозы для человека из дозы для животного включает использование площади поверхности тела, которая, как известно, хорошо коррелирует с несколькими параметрами метаболизма, например, объемом крови, циркулирующей плазмой и функцией почек у различных млекопитающих. Таким образом, коэффициент преобразования (например, K_m), устанавливающий корреляцию средней массы млекопитающего со средней площадью поверхности тела, можно применять для корреляции дозировки препарата (например, дозировки ADAMTS13), выраженной в единицах белка (например, массы или активности) на единицу массы тела млекопитающего (например, кг), применяемой для первого вида млекопитающего (например, мыши), и соответствующей дозы для второго вида

млекопитающего (например, человека). См. обзор Reagan-Shaw et al., FASEB, 22:659-62 (2007). Например, это можно сделать путем первоначального умножения дозы лекарственного средства, вводимого млекопитающему первого вида, на коэффициент преобразования, установленный для этого млекопитающего, а затем деления результата на коэффициент преобразования, установленный для второго вида млекопитающего. Примеры таких коэффициентов преобразования приведены ниже в таблице 1, взятой из руководства министерства здравоохранения и социальных служб США, для оценки максимальной безопасной начальной дозы в начальной стадии клинических исследований терапевтических средств у взрослых здоровых добровольцев.

Преобразование доз для животных в эквивалентные дозы для человека на основе площади поверхности тела

Species	To Convert Animal Dose in mg/kg to Dose in mg/m ² . Multiply by k _m	To Convert Animal Dose in mg/kg to HED ^a in mg/kg. Either:	
		Divide Animal Dose By	Multiply Animal Dose By
Human	37	---	---
Child (20 kg) ^b	25	---	---
Mouse	3	12.3	0.08
Hamster	5	7.4	0.13
Rat	6	6.2	0.16
Ferret	7	5.3	0.19
Guinea pig	8	4.6	0.22
Rabbit	12	3.1	0.32
Dog	20	1.8	0.54
Primates:			
Monkeys ^c	12	3.1	0.32
Marmoset	6	6.2	0.16
Squirrel monkey	7	5.3	0.19
Baboon	20	1.8	0.54
Micro-pig	27	1.4	0.73
Mini-pig	35	1.1	0.95

^a Assumes 60 kg human. For species not listed or for weights outside the standard ranges. HED can be calculated from the following formula:

$$\text{HED} = \text{animal dose in mg/kg} \times (\text{animal weight in kg} / \text{human weight in kg})^{0.33}$$

^b This k_m value is provided for reference only since healthy children will rarely be volunteers for phase 1 trials.

^c For example, cynomolgus, rhesus, and stumptail.

[000103] В одном варианте реализации биодоступность ADAMTS13 после подкожного введения составляет от по меньшей мере 50% до по меньшей мере 80% по сравнению с внутривенным введением, нормированным по аналогичной дозе. В одном варианте реализации биодоступность ADAMTS13 после подкожного введения составляет от по меньшей мере 60% до по меньшей мере 80% по сравнению с внутривенным введением, нормированным по аналогичной дозе. В одном варианте реализации биодоступность ADAMTS13 после подкожного введения составляет от по меньшей мере 50% до 70% по

сравнению с внутривенным введением, нормированным по аналогичной дозе. В одном варианте реализации биодоступность ADAMTS13 после подкожного введения составляет от по меньшей мере 55% до 65% по сравнению с внутривенным введением, нормированным по аналогичной дозе. В другом варианте реализации биодоступность ADAMTS13 после подкожного введения составляет от по меньшей мере 55% до 70% по сравнению с внутривенным введением, нормированным по аналогичной дозе.

[000104] В некоторых вариантах реализации биодоступность ADAMTS13 после подкожного введения составляет по меньшей мере 40%, или по меньшей мере 45%, или по меньшей мере 50%, или по меньшей мере 51%, или по меньшей мере 52%, или по меньшей мере 53%, или по меньшей мере 54%, или по меньшей мере 55%, или по меньшей мере 56%, или по меньшей мере 57%, или по меньшей мере 58%, или по меньшей мере 59%, или по меньшей мере 60%, или по меньшей мере 61%, или по меньшей мере 62%, или по меньшей мере 63%, или по меньшей мере 64%, или по меньшей мере 65%, или по меньшей мере 66%, или по меньшей мере 67%, или по меньшей мере 68%, или по меньшей мере 69%, или по меньшей мере 70%, или по меньшей мере 71%, или по меньшей мере 72%, или по меньшей мере 73%, или по меньшей мере 74%, или по меньшей мере 75%, или по меньшей мере 76%, или по меньшей мере 77%, или по меньшей мере 78%, или по меньшей мере 79%, или по меньшей мере 80%, или по меньшей мере 81%, или по меньшей мере 82%, или по меньшей мере 83%, или по меньшей мере 84%, или по меньшей мере 85% по сравнению с внутривенным введением, нормированным по аналогичной дозе.

[000105] В некоторых вариантах реализации состав ADAMTS13 вводят путем подкожного введения в виде разовой болюсной инъекции. В некоторых вариантах реализации состав ADAMTS13 вводят путем подкожного введения раз в месяц. В некоторых вариантах реализации состав ADAMTS13 вводят путем подкожного введения раз в две недели. В некоторых вариантах реализации состав ADAMTS13 вводят путем подкожного введения раз в неделю. В некоторых вариантах реализации состав ADAMTS13 вводят путем подкожного введения два раза в неделю. В некоторых вариантах

реализации состав ADAMTS13 вводят путем подкожного введения раз в день. В некоторых вариантах реализации состав ADAMTS13 вводят путем подкожного введения раз в 12 часов. В некоторых вариантах реализации состав ADAMTS13 вводят путем подкожного введения раз в 8 часов. В некоторых вариантах реализации состав ADAMTS13 вводят путем подкожного введения раз в шесть часов. В некоторых вариантах реализации состав ADAMTS13 вводят путем подкожного введения раз в четыре часа. В некоторых вариантах реализации состав ADAMTS13 вводят путем подкожного введения раз в два часа.

[000106] В одном варианте реализации состав ADAMTS13 вводят путем подкожного введения при сочетании дозы и частоты, выбранном из вариантов 1-1133 в таблице 2. В общем случае доза и частота ADAMTS13, вводимой млекопитающему, зависит, среди прочих факторов, от заболевания или состояния, подлежащего лечению, вида млекопитающего, возраста млекопитающего и общего состояния здоровья млекопитающего.

Таблица 2

Полезные комбинации дозировки и частоты ADAMTS13 для подкожного введения

Доза (ЕдFV73/ кг массы тела)	Раз в месяц	Два раза в месяц	Три раза в месяц	Раз в неделю	Два раза в неделю	Через день	Раз в день	Два раза в день	Три раза в день	Четыр е раза в день	Шесть раз в день
	Вар. 1	Вар. 104	Вар. 207	Вар. 310	Вар. 413	Вар. 516	Вар. 619	Вар. 722	Вар. 825	Вар. 928	Вар. 1031
	Вар. 2	Вар. 105	Вар. 208	Вар. 311	Вар. 414	Вар. 517	Вар. 620	Вар. 723	Вар. 826	Вар. 929	Вар. 1032
	Вар. 3	Вар. 106	Вар. 209	Вар. 312	Вар. 415	Вар. 518	Вар. 621	Вар. 724	Вар. 827	Вар. 930	Вар. 1033
	Вар. 4	Вар. 107	Вар. 210	Вар. 313	Вар. 416	Вар. 519	Вар. 622	Вар. 725	Вар. 828	Вар. 931	Вар. 1034
	Вар. 5	Вар. 108	Вар. 211	Вар. 314	Вар. 417	Вар. 520	Вар. 623	Вар. 726	Вар. 829	Вар. 932	Вар. 1035
	Вар. 6	Вар. 109	Вар. 212	Вар. 315	Вар. 418	Вар. 521	Вар. 624	Вар. 727	Вар. 830	Вар. 933	Вар. 1036

	Bap. 7	Bap. 110	Bap. 213	Bap. 316	Bap. 419	Bap. 522	Bap. 625	Bap. 728	Bap. 831	Bap. 934	Bap. 1037
	Bap. 8	Bap. 111	Bap. 214	Bap. 317	Bap. 420	Bap. 523	Bap. 626	Bap. 729	Bap. 832	Bap. 935	Bap. 1038
	Bap. 9	Bap. 112	Bap. 215	Bap. 318	Bap. 421	Bap. 524	Bap. 627	Bap. 730	Bap. 833	Bap. 936	Bap. 1039
	Bap. 10	Bap. 113	Bap. 216	Bap. 319	Bap. 422	Bap. 525	Bap. 628	Bap. 731	Bap. 834	Bap. 937	Bap. 1040
	Bap. 11	Bap. 114	Bap. 217	Bap. 320	Bap. 423	Bap. 526	Bap. 629	Bap. 732	Bap. 835	Bap. 938	Bap. 1041
	Bap. 12	Bap. 115	Bap. 218	Bap. 321	Bap. 424	Bap. 527	Bap. 630	Bap. 733	Bap. 836	Bap. 939	Bap. 1042
	Bap. 13	Bap. 116	Bap. 219	Bap. 322	Bap. 425	Bap. 528	Bap. 631	Bap. 734	Bap. 837	Bap. 940	Bap. 1043
	Bap. 14	Bap. 117	Bap. 220	Bap. 323	Bap. 426	Bap. 529	Bap. 632	Bap. 735	Bap. 838	Bap. 941	Bap. 1044
	Bap. 15	Bap. 118	Bap. 221	Bap. 324	Bap. 427	Bap. 530	Bap. 633	Bap. 736	Bap. 839	Bap. 942	Bap. 1045
	Bap. 16	Bap. 119	Bap. 222	Bap. 325	Bap. 428	Bap. 531	Bap. 634	Bap. 737	Bap. 840	Bap. 943	Bap. 1046
	Bap. 17	Bap. 120	Bap. 223	Bap. 326	Bap. 429	Bap. 532	Bap. 635	Bap. 738	Bap. 841	Bap. 944	Bap. 1047
	Bap. 18	Bap. 121	Bap. 224	Bap. 327	Bap. 430	Bap. 533	Bap. 636	Bap. 739	Bap. 842	Bap. 945	Bap. 1048
	Bap. 19	Bap. 122	Bap. 225	Bap. 328	Bap. 431	Bap. 534	Bap. 637	Bap. 740	Bap. 843	Bap. 946	Bap. 1049
	Bap. 20	Bap. 123	Bap. 226	Bap. 329	Bap. 432	Bap. 535	Bap. 638	Bap. 741	Bap. 844	Bap. 947	Bap. 1050
	Bap. 21	Bap. 124	Bap. 227	Bap. 330	Bap. 433	Bap. 536	Bap. 639	Bap. 742	Bap. 845	Bap. 948	Bap. 1051
	Bap. 22	Bap. 125	Bap. 228	Bap. 331	Bap. 434	Bap. 537	Bap. 640	Bap. 743	Bap. 846	Bap. 949	Bap. 1052
	Bap. 23	Bap. 126	Bap. 229	Bap. 332	Bap. 435	Bap. 538	Bap. 641	Bap. 744	Bap. 847	Bap. 950	Bap. 1053
	Bap. 24	Bap. 127	Bap. 230	Bap. 333	Bap. 436	Bap. 539	Bap. 642	Bap. 745	Bap. 848	Bap. 951	Bap. 1054

	Bap. 25	Bap. 128	Bap. 231	Bap. 334	Bap. 437	Bap. 540	Bap. 643	Bap. 746	Bap. 849	Bap. 952	Bap. 1055
	Bap. 26	Bap. 129	Bap. 232	Bap. 335	Bap. 438	Bap. 541	Bap. 644	Bap. 747	Bap. 850	Bap. 953	Bap. 1056
	Bap. 27	Bap. 130	Bap. 233	Bap. 336	Bap. 439	Bap. 542	Bap. 645	Bap. 748	Bap. 851	Bap. 954	Bap. 1057
	Bap. 28	Bap. 131	Bap. 234	Bap. 337	Bap. 440	Bap. 543	Bap. 646	Bap. 749	Bap. 852	Bap. 955	Bap. 1058
	Bap. 29	Bap. 132	Bap. 235	Bap. 338	Bap. 441	Bap.54 4	Bap. 647	Bap. 750	Bap. 853	Bap. 956	Bap. 1059
	Bap. 30	Bap. 133	Bap. 236	Bap. 339	Bap. 442	Bap. 545	Bap. 648	Bap. 751	Bap. 854	Bap. 957	Bap. 1060
	Bap. 31	Bap. 134	Bap. 237	Bap. 340	Bap. 443	Bap. 546	Bap. 649	Bap. 752	Bap. 855	Bap. 958	Bap. 1061
	Bap. 32	Bap. 135	Bap. 238	Bap. 341	Bap. 444	Bap. 547	Bap. 650	Bap. 753	Bap. 856	Bap. 959	Bap. 1062
	Bap. 33	Bap. 136	Bap. 239	Bap. 342	Bap. 445	Bap. 548	Bap. 651	Bap. 754	Bap. 857	Bap. 960	Bap. 1063
	Bap. 34	Bap. 137	Bap. 240	Bap. 343	Bap. 446	Bap. 549	Bap. 652	Bap. 755	Bap. 858	Bap. 961	Bap. 1064
	Bap. 35	Bap. 138	Bap. 241	Bap. 344	Bap. 447	Bap. 550	Bap. 653	Bap. 756	Bap. 859	Bap. 962	Bap. 1065
	Bap. 36	Bap. 139	Bap. 242	Bap. 345	Bap. 448	Bap. 551	Bap. 654	Bap. 757	Bap. 860	Bap. 963	Bap. 1066
	Bap. 37.	Bap. 140	Bap. 243	Bap. 346	Bap. 449	Bap. 552	Bap. 655	Bap. 758	Bap. 861	Bap. 964	Bap. 1067
	Bap. 38	Bap. 141	Bap. 244	Bap. 347	Bap. 450	Bap. 553	Bap. 656	Bap. 759	Bap. 862	Bap. 965	Bap. 1068
	Bap. 39	Bap. 142	Bap. 245	Bap. 348	Bap. 451	Bap. 554	Bap. 657	Bap. 760	Bap. 863	Bap. 966	Bap. 1069
	Bap. 40	Bap. 143	Bap. 246	Bap. 349	Bap. 452	Bap. 555	Bap. 658	Bap. 761	Bap. 864	Bap. 967	Bap. 1070
	Bap. 41	Bap. 144	Bap. 247	Bap. 350	Bap. 453	Bap. 556	Bap. 659	Bap. 762	Bap. 865	Bap. 968	Bap. 1071
	Bap. 42	Bap. 145	Bap. 248	Bap. 351	Bap. 454	Bap. 557	Bap. 660	Bap. 763	Bap. 866	Bap. 969	Bap. 1072

	Bap. 43	Bap. 146	Bap. 249	Bap. 352	Bap. 455	Bap. 558	Bap. 661	Bap. 764	Bap. 867	Bap. 970	Bap. 1073
	Bap. 44	Bap. 147	Bap. 250	Bap. 353	Bap. 456	Bap. 559	Bap. 662	Bap. 765	Bap. 868	Bap. 971	Bap. 1074
	Bap. 45	Bap. 148	Bap. 251	Bap. 354	Bap. 457	Bap. 560	Bap. 663	Bap. 766	Bap. 869	Bap. 972	Bap. 1075
	Bap. 46	Bap. 149	Bap. 252	Bap. 355	Bap. 458	Bap. 561	Bap. 664	Bap. 767	Bap. 870	Bap. 973	Bap. 1076
	Bap. 47	Bap. 150	Bap. 253	Bap. 356	Bap. 459	Bap. 562	Bap. 665	Bap. 768	Bap. 871	Bap. 974	Bap. 1077
	Bap. 48	Bap. 151	Bap. 254	Bap. 357	Bap. 460	Bap. 563	Bap. 666	Bap. 769	Bap. 872	Bap. 975	Bap. 1078
	Bap. 49	Bap. 152	Bap. 255	Bap. 358	Bap. 461	Bap. 564	Bap. 667	Bap. 770	Bap. 873	Bap. 976	Bap. 1079
	Bap. 50	Bap. 153	Bap. 256	Bap. 359	Bap. 462	Bap. 565	Bap. 668	Bap. 771	Bap. 874	Bap. 977	Bap. 1080
	Bap. 51	Bap. 154	Bap. 257	Bap. 360	Bap. 463	Bap. 566	Bap. 669	Bap. 772	Bap. 875	Bap. 978	Bap. 1081
	Bap. 52	Bap. 155	Bap. 258	Bap. 361	Bap. 464	Bap. 567	Bap. 670	Bap. 773	Bap. 876	Bap. 979	Bap. 1082
	Bap. 53	Bap. 156	Bap. 259	Bap. 362	Bap. 465	Bap. 568	Bap. 671	Bap. 774	Bap. 877	Bap. 980	Bap. 1083
	Bap. 54	Bap. 157	Bap. 260	Bap. 363	Bap. 466	Bap. 569	Bap. 672	Bap. 775	Bap. 878	Bap. 981	Bap. 1084
	Bap. 55	Bap. 158	Bap. 261	Bap. 364	Bap. 467	Bap. 570	Bap. 673	Bap. 776	Bap. 879	Bap. 982	Bap. 1085
	Bap. 56	Bap. 159	Bap. 262	Bap. 365	Bap. 468	Bap. 571	Bap. 674	Bap. 777	Bap. 880	Bap. 983	Bap. 1086
	Bap. 57	Bap. 160	Bap. 263	Bap. 366	Bap. 469	Bap. 572	Bap. 675	Bap. 778	Bap. 881	Bap. 984	Bap. 1087
	Bap. 58	Bap. 161	Bap. 264	Bap. 367	Bap. 470	Bap. 573	Bap. 676	Bap. 779	Bap. 882	Bap. 985	Bap. 1088
	Bap. 59	Bap. 162	Bap. 265	Bap. 368	Bap. 471	Bap. 574	Bap. 677	Bap. 780	Bap. 883	Bap. 986	Bap. 1089
	Bap. 60	Bap. 163	Bap. 266	Bap. 369	Bap. 472	Bap. 575	Bap. 678	Bap. 781	Bap. 884	Bap. 987	Bap. 1090

	Bap. 61	Bap. 164	Bap. 267	Bap. 370	Bap. 473	Bap. 576	Bap. 679	Bap. 782	Bap. 885	Bap. 988	Bap. 1091
	Bap. 62	Bap. 165	Bap. 268	Bap. 371	Bap. 474	Bap. 577	Bap. 680	Bap. 783	Bap. 886	Bap. 989	Bap. 1092
	Bap. 63	Bap. 166	Bap. 269	Bap. 372	Bap. 475	Bap. 578	Bap. 681	Bap. 784	Bap. 887	Bap. 990	Bap. 1093
	Bap. 64	Bap. 167	Bap. 270	Bap. 373	Bap. 476	Bap. 579	Bap. 682	Bap. 785	Bap. 888	Bap. 991	Bap. 1094
	Bap. 65	Bap. 168	Bap. 271	Bap. 374	Bap. 477	Bap. 580	Bap. 683	Bap. 786	Bap. 889	Bap. 992	Bap. 1095
	Bap. 66	Bap. 169	Bap. 272	Bap. 375	Bap. 478	Bap. 581	Bap. 684	Bap. 787	Bap. 890	Bap. 993	Bap. 1096
	Bap. 67	Bap. 170	Bap. 273	Bap. 376	Bap. 479	Bap. 582	Bap. 685	Bap. 788	Bap. 891	Bap. 994	Bap. 1097
	Bap. 68	Bap. 171	Bap. 274	Bap. 377	Bap. 480	Bap. 583	Bap. 686	Bap. 789	Bap. 892	Bap. 995	Bap. 1098
	Bap. 69	Bap. 172	Bap. 275	Bap. 378	Bap. 481	Bap. 584	Bap. 687	Bap. 790	Bap. 893	Bap. 996	Bap. 1099
	Bap. 70	Bap. 173	Bap. 276	Bap. 379	Bap. 482	Bap. 585	Bap. 688	Bap. 791	Bap. 894	Bap. 997	Bap. 1100
	Bap. 71	Bap. 174	Bap. 277	Bap. 380	Bap. 483	Bap. 586	Bap. 689	Bap. 792	Bap. 895	Bap. 998	Bap. 1101
	Bap. 72	Bap. 175	Bap. 278	Bap. 381	Bap. 484	Bap. 587	Bap. 690	Bap. 793	Bap. 896	Bap. 999	Bap. 1102
	Bap. 73	Bap. 176	Bap. 279	Bap. 382	Bap. 485	Bap. 588	Bap. 691	Bap. 794	Bap. 897	Bap. 1000	Bap. 1103
	Bap. 74	Bap. 177	Bap. 280	Bap. 383	Bap. 486	Bap. 589	Bap. 692	Bap. 795	Bap. 898	Bap. 1001	Bap. 1104
	Bap. 75	Bap. 178	Bap. 281	Bap. 384	Bap. 487	Bap. 590	Bap. 693	Bap. 796	Bap. 899	Bap. 1002	Bap. 1105
	Bap. 76	Bap. 179	Bap. 282	Bap. 385	Bap. 488	Bap. 591	Bap. 694	Bap. 797	Bap. 900	Bap. 1003	Bap. 1106
	Bap. 77	Bap. 180	Bap. 283	Bap. 386	Bap. 489	Bap. 592	Bap. 695	Bap. 798	Bap. 901	Bap. 1004	Bap. 1107
	Bap. 78	Bap. 181	Bap. 284	Bap. 387	Bap. 490	Bap. 593	Bap. 696	Bap. 799	Bap. 902	Bap. 1005	Bap. 1108

	Bap. 79	Bap. 182	Bap. 285	Bap. 388	Bap. 491	Bap. 594	Bap. 697	Bap. 800	Bap. 903	Bap. 1006	Bap. 1109
	Bap. 80	Bap. 183	Bap. 286	Bap. 389	Bap. 492	Bap. 595	Bap. 698	Bap. 801	Bap. 904	Bap. 1007	Bap. 1110
	Bap. 81	Bap. 184	Bap. 287	Bap. 390	Bap. 493	Bap. 596	Bap. 699	Bap. 802	Bap. 905	Bap. 1008	Bap. 1111
	Bap. 82	Bap. 185	Bap. 288	Bap. 391	Bap. 494	Bap. 597	Bap. 700	Bap. 803	Bap. 906	Bap. 1009	Bap. 1112
	Bap. 83	Bap. 186	Bap. 289	Bap. 392	Bap. 495	Bap. 598	Bap. 701	Bap. 804	Bap. 907	Bap. 1010	Bap. 1113
	Bap. 84	Bap. 187	Bap. 290	Bap. 393	Bap. 496	Bap. 599	Bap. 702	Bap. 805	Bap. 908	Bap. 1011	Bap. 1114
	Bap. 85	Bap. 188	Bap. 291	Bap. 394	Bap. 497	Bap. 600	Bap. 703	Bap. 806	Bap. 909	Bap. 1012	Bap. 1115
	Bap. 86	Bap. 189	Bap. 292	Bap. 395	Bap. 498	Bap. 601	Bap. 704	Bap. 807	Bap. 910	Bap. 1013	Bap. 1116
	Bap. 87	Bap. 190	Bap. 293	Bap. 396	Bap. 499	Bap. 602	Bap. 705	Bap. 808	Bap. 911	Bap. 1014	Bap. 1117
	Bap. 88	Bap. 191	Bap. 294	Bap. 397	Bap. 500	Bap. 603	Bap. 706	Bap. 809	Bap. 912	Bap. 1015	Bap. 1118
	Bap. 89	Bap. 192	Bap. 295	Bap. 398	Bap. 501	Bap. 604	Bap. 707	Bap. 810	Bap. 913	Bap. 1016	Bap. 1119
	Bap. 90	Bap. 193	Bap. 296	Bap. 399	Bap. 502	Bap. 605	Bap. 708	Bap. 811	Bap. 914	Bap. 1017	Bap. 1120
	Bap. 91	Bap. 194	Bap. 297	Bap. 400	Bap. 503	Bap. 606	Bap. 709	Bap. 812	Bap. 915	Bap. 1018	Bap. 1121
	Bap. 92	Bap. 195	Bap. 298	Bap. 401	Bap. 504	Bap. 607	Bap. 710	Bap. 813	Bap. 916	Bap. 1019	Bap. 1122
	Bap. 93	Bap. 196	Bap. 299	Bap. 402	Bap. 505	Bap. 608	Bap. 711	Bap. 814	Bap. 917	Bap. 1020	Bap. 1123
	Bap. 94	Bap. 197	Bap. 300	Bap. 403	Bap. 506	Bap. 609	Bap. 712	Bap. 815	Bap. 918	Bap. 1021	Bap. 1124
	Bap. 95	Bap. 198	Bap. 301	Bap. 404	Bap. 507	Bap. 610	Bap. 713	Bap. 816	Bap. 919	Bap. 1022	Bap. 1125
	Bap. 96	Bap. 199	Bap. 302	Bap. 405	Bap. 508	Bap. 611	Bap. 714	Bap. 817	Bap. 920	Bap. 1023	Bap. 1126

	Вар. 97	Вар. 200	Вар. 303	Вар. 406	Вар. 509	Вар. 612	Вар. 715	Вар. 818	Вар. 921	Вар. 1024	Вар. 1127
	Вар. 98	Вар. 201	Вар. 304	Вар. 407	Вар. 510	Вар. 613	Вар. 716	Вар. 819	Вар. 922	Вар. 1025	Вар. 1128
	Вар. 99	Вар. 202	Вар. 305	Вар. 408	Вар. 511	Вар. 614	Вар. 717	Вар. 820	Вар. 923	Вар. 1026	Вар. 1129
	Вар. 100	Вар. 203	Вар. 306	Вар. 409	Вар. 512	Вар. 615	Вар. 718	Вар. 821	Вар. 924	Вар. 1027	Вар. 1130
	Вар. 101	Вар. 204	Вар. 307	Вар. 410	Вар. 513	Вар. 616	Вар. 719	Вар. 822	Вар. 925	Вар. 1028	Вар. 1131
	Вар. 102	Вар. 205	Вар. 308	Вар. 411	Вар. 514	Вар. 617	Вар. 720	Вар. 823	Вар. 926	Вар. 1029	Вар. 1132
	Вар. 103	Вар. 206	Вар. 309	Вар. 412	Вар. 515	Вар. 618	Вар. 721	Вар. 824	Вар. 927	Вар. 1030	Вар. 1133

[000107] В некоторых вариантах реализации подкожно вводят приблизительно 120–300% от количества стандартной внутривенной дозы состава ADAMTS13 для конкретного показания, измеренного в единицах активности на килограмм. В конкретном варианте реализации подкожно вводят приблизительно 120% от количества стандартной внутривенной дозы состава ADAMTS13 для конкретного показания, измеренного в единицах активности на килограмм. В конкретном варианте реализации подкожно вводят приблизительно 130% от количества стандартной внутривенной дозы состава ADAMTS13 для конкретного показания, измеренного в единицах активности на килограмм. В конкретном варианте реализации подкожно вводят приблизительно 140% от количества стандартной внутривенной дозы состава ADAMTS13 для конкретного показания, измеренного в единицах активности на килограмм. В конкретном варианте реализации подкожно вводят приблизительно 150% от количества стандартной внутривенной дозы состава ADAMTS13 для конкретного показания, измеренного в единицах активности на килограмм. В конкретном варианте реализации подкожно вводят приблизительно 160% от количества стандартной внутривенной дозы состава ADAMTS13 для конкретного показания, измеренного в единицах активности на килограмм. В конкретном варианте реализации подкожно вводят приблизительно 170% от количества

активности на килограмм. В конкретном варианте реализации подкожно вводят приблизительно 280% от количества стандартной внутривенной дозы состава ADAMTS13 для конкретного показания, измеренного в единицах активности на килограмм. В конкретном варианте реализации подкожно вводят приблизительно 290% от количества стандартной внутривенной дозы состава ADAMTS13 для конкретного показания, измеренного в единицах активности на килограмм. В конкретном варианте реализации подкожно вводят приблизительно 300% от количества стандартной внутривенной дозы состава ADAMTS13 для конкретного показания, измеренного в единицах активности на килограмм.

[000109] В некоторых вариантах реализации подкожно вводят приблизительно 120%, приблизительно 122%, приблизительно 125%, приблизительно 127%, приблизительно 130%, приблизительно 132%, приблизительно 135%, приблизительно 137%, приблизительно 140%, приблизительно 142%, приблизительно 145%, приблизительно 147%, приблизительно 150%, приблизительно 152%, приблизительно 155%, приблизительно 157%, приблизительно 160%, приблизительно 162%, приблизительно 165%, приблизительно 167%, приблизительно 170%, приблизительно 172%, приблизительно 175%, приблизительно 177%, приблизительно 180%, приблизительно 182%, приблизительно 185%, приблизительно 187%, приблизительно 190%, приблизительно 192%, приблизительно 195%, приблизительно 97%, приблизительно 200%, приблизительно 202%, приблизительно 205%, приблизительно 207%, приблизительно 210%, приблизительно 212%, приблизительно 215%, приблизительно 217%, приблизительно 220%, приблизительно 222%, приблизительно 225%, приблизительно 227%, приблизительно 230%, приблизительно 232%, приблизительно 235%, приблизительно 237%, приблизительно 240%, приблизительно 242%, приблизительно 245%, приблизительно 247%, приблизительно 250%, приблизительно 252%, приблизительно 255%, приблизительно 257%, приблизительно 260%, приблизительно 262%, приблизительно 265%, приблизительно 267%, приблизительно 270%, приблизительно 272%, приблизительно 275%, приблизительно 277%, приблизительно 280%, приблизительно 282%, приблизительно 285%, приблизительно 287%, приблизительно 290%, приблизительно 292%, приблизительно 295%, приблизительно 297%

или приблизительно 300% от количества стандартной внутривенной дозы состава ADAMTS13 для конкретного показания, измеренного в единицах активности на килограмм.

[000110] В одном варианте реализации состав ADAMTS13 вводят путем подкожного введения для уменьшения воспаления, вызванного расстройством свертывания (например, инфарктом), тем самым предотвращая или уменьшая повреждение ткани (например, повреждение головного мозга) и/или для уменьшения реперфузионного повреждения за счет предотвращения инфильтрации и повреждающего действия лейкоцитов. В одном варианте реализации состав ADAMTS13 вводят путем подкожного введения для защиты от вторичного повреждения ткани в области инфаркта (например, ткани головного мозга и ткани миокарда), вызванного реперфузией.

НАСЛЕДСТВЕННАЯ ТТП

[000111] В одном варианте реализации состав ADAMTS13, описанный в настоящем документе, применяют для лечения и профилактики наследственной ТТП. Наследственная ТТП обусловлена генетическими мутациями гена ADAMTS13. Наследственная ТТП может приводить к неврологическим проявлениям (например, изменению психического состояния, инсульту, судорогам, гемиплегии, парестезии, нарушениям зрения и афазии), усталости и тяжелому кровотечению. При отсутствии лечения приобретенная ТТП может привести к смерти или продолжительному физиологическому нарушению. Кроме того, поскольку наследственная ТТП обусловлена генетической мутацией, требуется пожизненное лечение и соблюдение пациентом режима лечения. Хотя внутривенная доставка составов ADAMTS13 эффективна при лечении наследственной ТТП, внутривенное введение лекарств вызывает сложности у пациентов (особенно у детей с наследственной ТТП) и снижает приверженность пациента лечению. Соответственно, желательно разработать состав ADAMTS13 для подкожного введения и способ подкожной доставки ADAMTS13.

[000112] В одном варианте реализации настоящего описания предложен способ лечения наследственной ТТП у млекопитающего, нуждающегося в этом, включающий подкожное введение терапевтически эффективного количества композиции, содержащей

выделенную ADAMTS13 млекопитающему, где терапевтически эффективное количество ADAMTS13 содержит от 20 до 4000 единиц активности FRETTS-VWF73 на килограмм массы тела млекопитающего ($\text{Ед}_{\text{FV73}}/\text{кг}$). В конкретном варианте реализации млекопитающее является человеком. В одном варианте реализации от 20 Ед_{FV73} до 4000 $\text{Ед}_{\text{FV73}}/\text{кг}$ ADAMTS13 вводят приблизительно раз в месяц. В одном варианте реализации от 20 до 4000 $\text{Ед}_{\text{FV73}}/\text{кг}$ ADAMTS13 вводят приблизительно два раза в месяц. В одном варианте реализации от 20 до 4000 $\text{Ед}_{\text{FV73}}/\text{кг}$ ADAMTS13 вводят приблизительно раз в неделю. В одном варианте реализации от 20 до 4000 $\text{Ед}_{\text{FV73}}/\text{кг}$ ADAMTS13 вводят приблизительно два раза в неделю. В одном варианте реализации от 20 до 4000 $\text{Ед}_{\text{FV73}}/\text{кг}$ ADAMTS13 вводят приблизительно раз в 48 часов. В одном варианте реализации от 20 до 4000 $\text{Ед}_{\text{FV73}}/\text{кг}$ ADAMTS13 вводят приблизительно раз в 24 часа. В одном варианте реализации от 20 до 4000 $\text{Ед}_{\text{FV73}}/\text{кг}$ ADAMTS13 вводят приблизительно раз в 12 часов.

[000113] В одном варианте реализации настоящего описания предложен способ лечения наследственной ТТП у млекопитающего, нуждающегося в этом, включающий подкожное введение терапевтически эффективного количества композиции, содержащей выделенную ADAMTS13 млекопитающему, где терапевтически эффективное количество ADAMTS13 содержит от 20 до 2000 единиц активности FRETTS-VWF73 на килограмм массы тела млекопитающего ($\text{Ед}_{\text{FV73}}/\text{кг}$). В конкретном варианте реализации млекопитающее является человеком. В одном варианте реализации от 20 Ед_{FV73} до 2000 $\text{Ед}_{\text{FV73}}/\text{кг}$ ADAMTS13 вводят приблизительно раз в месяц. В одном варианте реализации от 20 до 2000 $\text{Ед}_{\text{FV73}}/\text{кг}$ ADAMTS13 вводят приблизительно два раза в месяц. В одном варианте реализации от 20 до 2000 $\text{Ед}_{\text{FV73}}/\text{кг}$ ADAMTS13 вводят приблизительно раз в неделю. В одном варианте реализации от 20 до 2000 $\text{Ед}_{\text{FV73}}/\text{кг}$ ADAMTS13 вводят приблизительно два раза в неделю. В одном варианте реализации от 20 до 2000 $\text{Ед}_{\text{FV73}}/\text{кг}$ ADAMTS13 вводят приблизительно раз в 48 часов. В одном варианте реализации от 20 до 2000 $\text{Ед}_{\text{FV73}}/\text{кг}$ ADAMTS13 вводят приблизительно раз в 24 часа. В одном варианте реализации от 20 до 2000 $\text{Ед}_{\text{FV73}}/\text{кг}$ ADAMTS13 вводят приблизительно раз в 12 часов.

[000114] В одном варианте реализации настоящего описания предложен способ лечения наследственной ТТП у млекопитающего, нуждающегося в этом, включающий подкожное введение терапевтически эффективного количества композиции, содержащей выделенную ADAMTS13 млекопитающему, где терапевтически эффективное количество ADAMTS13 содержит от 20 до 1000 единиц активности FRETС-VWF73 на килограмм массы тела млекопитающего ($\text{Ед}_{\text{FV73}}/\text{кг}$). В конкретном варианте реализации млекопитающее является человеком. В одном варианте реализации от 20 Ед_{FV73} до 1000 $\text{Ед}_{\text{FV73}}/\text{кг}$ ADAMTS13 вводят приблизительно раз в месяц. В одном варианте реализации от 20 до 1000 $\text{Ед}_{\text{FV73}}/\text{кг}$ ADAMTS13 вводят приблизительно два раза в месяц. В одном варианте реализации от 20 до 1000 $\text{Ед}_{\text{FV73}}/\text{кг}$ ADAMTS13 вводят приблизительно раз в неделю. В одном варианте реализации от 20 до 1000 $\text{Ед}_{\text{FV73}}/\text{кг}$ ADAMTS13 вводят приблизительно два раза в неделю. В одном варианте реализации от 20 до 1000 $\text{Ед}_{\text{FV73}}/\text{кг}$ ADAMTS13 вводят приблизительно раз в 48 часов. В одном варианте реализации от 20 до 1000 $\text{Ед}_{\text{FV73}}/\text{кг}$ ADAMTS13 вводят приблизительно раз в 24 часа. В одном варианте реализации от 20 до 1000 $\text{Ед}_{\text{FV73}}/\text{кг}$ ADAMTS13 вводят приблизительно раз в 12 часов.

[000115] В одном варианте реализации настоящего описания предложен способ лечения наследственной ТТП у млекопитающего, нуждающегося в этом, включающий подкожное введение терапевтически эффективного количества композиции, содержащей выделенную ADAMTS13 млекопитающему, где терапевтически эффективное количество ADAMTS13 содержит от 20 до 500 единиц активности FRETС-VWF73 на килограмм массы тела млекопитающего ($\text{Ед}_{\text{FV73}}/\text{кг}$). В конкретном варианте реализации млекопитающее является человеком. В одном варианте реализации от 20 Ед_{FV73} до 500 $\text{Ед}_{\text{FV73}}/\text{кг}$ ADAMTS13 вводят приблизительно раз в месяц. В одном варианте реализации от 20 до 500 $\text{Ед}_{\text{FV73}}/\text{кг}$ ADAMTS13 вводят приблизительно два раза в месяц. В одном варианте реализации от 20 до 500 $\text{Ед}_{\text{FV73}}/\text{кг}$ ADAMTS13 вводят приблизительно раз в неделю. В одном варианте реализации от 20 до 500 $\text{Ед}_{\text{FV73}}/\text{кг}$ ADAMTS13 вводят приблизительно два раза в неделю. В одном варианте реализации от 20 до 500 $\text{Ед}_{\text{FV73}}/\text{кг}$ ADAMTS13 вводят приблизительно раз в 48 часов.

В одном варианте реализации от 20 до 500 Ед_{FV73}/кг ADAMTS13 вводят приблизительно раз в 24 часа. В одном варианте реализации от 20 до 500 Ед_{FV73}/кг ADAMTS13 вводят приблизительно раз в 12 часов.

[000116] В одном варианте реализации настоящего описания предложен способ лечения наследственной ТТП у млекопитающего, нуждающегося в этом, включающий подкожное введение терапевтически эффективного количества композиции, содержащей выделенную ADAMTS13 млекопитающему, где терапевтически эффективное количество ADAMTS13 содержит от 20 до 200 единиц активности FRETС-VWF73 на килограмм массы тела млекопитающего (Ед_{FV73}/кг). В конкретном варианте реализации млекопитающее является человеком. В одном варианте реализации от 20 Ед_{FV73} до 200 Ед_{FV73}/кг ADAMTS13 вводят приблизительно раз в месяц. В одном варианте реализации от 20 до 200 Ед_{FV73}/кг ADAMTS13 вводят приблизительно два раза в месяц. В одном варианте реализации от 20 до 200 Ед_{FV73}/кг ADAMTS13 вводят приблизительно раз в неделю. В одном варианте реализации от 20 до 200 Ед_{FV73}/кг ADAMTS13 вводят приблизительно два раза в неделю. В одном варианте реализации от 20 до 200 Ед_{FV73}/кг ADAMTS13 вводят приблизительно раз в 48 часов. В одном варианте реализации от 20 до 200 Ед_{FV73}/кг ADAMTS13 вводят приблизительно раз в 24 часа. В одном варианте реализации от 20 до 200 Ед_{FV73}/кг ADAMTS13 вводят приблизительно раз в 12 часов.

[000117] В одном варианте реализации настоящего описания предложен способ лечения наследственной ТТП у млекопитающего, нуждающегося в этом, включающий подкожное введение терапевтически эффективного количества композиции, содержащей выделенную ADAMTS13 млекопитающему, где терапевтически эффективное количество ADAMTS13 содержит от 20 до 100 единиц активности FRETС-VWF73 на килограмм массы тела млекопитающего (Ед_{FV73}/кг). В конкретном варианте реализации млекопитающее является человеком. В одном варианте реализации от 20 Ед_{FV73} до 100 Ед_{FV73}/кг ADAMTS13 вводят приблизительно раз в месяц. В одном варианте реализации от 20 до 100 Ед_{FV73}/кг ADAMTS13 вводят приблизительно два раза в месяц. В одном варианте реализации от 20 до 100 Ед_{FV73}/кг ADAMTS13 вводят приблизительно раз в неделю. В одном варианте реализации от 20 до 100 Ед_{FV73}/кг ADAMTS13 вводят

приблизительно два раза в неделю. В одном варианте реализации от 20 до 100 Ед_{FV73}/кг ADAMTS13 вводят приблизительно раз в 48 часов. В одном варианте реализации от 20 до 100 Ед_{FV73}/кг ADAMTS13 вводят приблизительно раз в 24 часа. В одном варианте реализации от 20 до 100 Ед_{FV73}/кг ADAMTS13 вводят приблизительно раз в 12 часов.

[000118] В одном варианте реализации настоящего описания предложен способ лечения наследственной ТТП у млекопитающего, нуждающегося в этом, включающий подкожное введение терапевтически эффективного количества композиции, содержащей выделенную ADAMTS13 млекопитающему, где терапевтически эффективное количество ADAMTS13 содержит от 40 до 200 единиц активности FRET5-VWF73 на килограмм массы тела млекопитающего (Ед_{FV73}/кг). В конкретном варианте реализации млекопитающее является человеком. В одном варианте реализации от 40 Ед_{FV73} до 200 Ед_{FV73}/кг ADAMTS13 вводят приблизительно раз в месяц. В одном варианте реализации от 40 до 200 Ед_{FV73}/кг ADAMTS13 вводят приблизительно два раза в месяц. В одном варианте реализации от 40 до 200 Ед_{FV73}/кг ADAMTS13 вводят приблизительно раз в неделю. В одном варианте реализации от 40 до 200 Ед_{FV73}/кг ADAMTS13 вводят приблизительно два раза в неделю. В одном варианте реализации от 40 до 200 Ед_{FV73}/кг ADAMTS13 вводят приблизительно раз в 48 часов. В одном варианте реализации от 40 до 200 Ед_{FV73}/кг ADAMTS13 вводят приблизительно раз в 24 часа. В одном варианте реализации от 40 до 200 Ед_{FV73}/кг ADAMTS13 вводят приблизительно раз в 12 часов.

[000119] В одном варианте реализации настоящего описания предложен способ лечения наследственной ТТП у млекопитающего, нуждающегося в этом, включающий подкожное введение терапевтически эффективного количества композиции, содержащей выделенную ADAMTS13 млекопитающему, где терапевтически эффективное количество ADAMTS13 и частота приема выбраны из вариантов 1-1133 в таблице 2. В конкретном варианте реализации млекопитающее является человеком.

ПРИБРЕТЕННАЯ ТТП

[000120] В специфических вариантах реализации состав ADAMTS13, описанный в настоящем документе, применяют для лечения и профилактики приобретенной ТТП. При приобретенной ТТП пациенты

характеризуются низкой активностью ADAMTS13 в связи с образованием аутоиммунных антител против ADAMTS13. ADAMTS13 в составе иммунных комплексов инактивируется, нейтрализуется и/или выводится из кровотока и плазмы пациента. Пониженная активность ADAMTS13 приводит к накоплению крупных нерасщепленных мультимеров ФВ, которые могут самопроизвольно присоединяться к тромбоцитам и приводят к образованию тромбов с высоким содержанием тромбоцитов и ФВ в микроциркуляторном русле. Как и наследственная ТТП, приобретенная ТТП также может приводить к неврологическим проявлениям (например, изменению психического состояния, инсульту, судорогам, гемиплегии, парестезии, нарушениям зрения и афазии), усталости и тяжелому кровотечению. При отсутствии лечения приобретенная ТТП может привести к смерти или продолжительному физиологическому нарушению. Соответственно, для предотвращения необратимых повреждений и возможного фатального исхода необходимо соблюдение пациентом режима приема ADAMTS13. Таким образом, желательно разработать состав ADAMTS13 для подкожного введения и способ подкожной доставки ADAMTS13 для уменьшения сложностей и повышения приверженности пациента лечению, как описано выше.

[000121] В одном варианте реализации настоящего описания предложен способ лечения приобретенной ТТП у млекопитающего, нуждающегося в этом, включающий подкожное введение терапевтически эффективного количества композиции, содержащей выделенную ADAMTS13 млекопитающему, где терапевтически эффективное количество ADAMTS13 содержит от 20 до 4000 единиц активности FRET5-VWF73 на килограмм массы тела млекопитающего ($\text{Ед}_{\text{FV73}}/\text{кг}$). В конкретном варианте реализации млекопитающее является человеком. В одном варианте реализации от 20 Ед_{FV73} до 4000 $\text{Ед}_{\text{FV73}}/\text{кг}$ ADAMTS13 вводят приблизительно раз в месяц. В одном варианте реализации от 20 до 4000 $\text{Ед}_{\text{FV73}}/\text{кг}$ ADAMTS13 вводят приблизительно два раза в месяц. В одном варианте реализации от 20 до 4000 $\text{Ед}_{\text{FV73}}/\text{кг}$ ADAMTS13 вводят приблизительно раз в неделю. В одном варианте реализации от 20 до 4000 $\text{Ед}_{\text{FV73}}/\text{кг}$ ADAMTS13 вводят приблизительно два раза в неделю. В одном варианте реализации от 20 до 4000 $\text{Ед}_{\text{FV73}}/\text{кг}$ ADAMTS13 вводят приблизительно

раз в 48 часов. В одном варианте реализации от 20 до 4000 Ед_{FV73}/кг ADAMTS13 вводят приблизительно раз в 24 часа. В одном варианте реализации от 20 до 4000 Ед_{FV73}/кг ADAMTS13 вводят приблизительно раз в 12 часов.

[000122] В одном варианте реализации настоящего описания предложен способ лечения приобретенной ТТП у млекопитающего, нуждающегося в этом, включающий подкожное введение терапевтически эффективного количества композиции, содержащей выделенную ADAMTS13 млекопитающему, где терапевтически эффективное количество ADAMTS13 содержит от 20 до 2000 единиц активности FRETС-VWF73 на килограмм массы тела млекопитающего (Ед_{FV73}/кг). В конкретном варианте реализации млекопитающее является человеком. В одном варианте реализации от 20 Ед_{FV73} до 2000 Ед_{FV73}/кг ADAMTS13 вводят приблизительно раз в месяц. В одном варианте реализации от 20 до 2000 Ед_{FV73}/кг ADAMTS13 вводят приблизительно два раза в месяц. В одном варианте реализации от 20 до 2000 Ед_{FV73}/кг ADAMTS13 вводят приблизительно раз в неделю. В одном варианте реализации от 20 до 2000 Ед_{FV73}/кг ADAMTS13 вводят приблизительно два раза в неделю. В одном варианте реализации от 20 до 2000 Ед_{FV73}/кг ADAMTS13 вводят приблизительно раз в 48 часов. В одном варианте реализации от 20 до 2000 Ед_{FV73}/кг ADAMTS13 вводят приблизительно раз в 24 часа. В одном варианте реализации от 20 до 2000 Ед_{FV73}/кг ADAMTS13 вводят приблизительно раз в 12 часов.

[000123] В одном варианте реализации настоящего описания предложен способ лечения приобретенной ТТП у млекопитающего, нуждающегося в этом, включающий подкожное введение терапевтически эффективного количества композиции, содержащей выделенную ADAMTS13 млекопитающему, где терапевтически эффективное количество ADAMTS13 содержит от 20 до 1000 единиц активности FRETС-VWF73 на килограмм массы тела млекопитающего (Ед_{FV73}/кг). В конкретном варианте реализации млекопитающее является человеком. В одном варианте реализации от 20 Ед_{FV73} до 1000 Ед_{FV73}/кг ADAMTS13 вводят приблизительно раз в месяц. В одном варианте реализации от 20 до 1000 Ед_{FV73}/кг ADAMTS13 вводят приблизительно два раза в месяц. В одном варианте реализации от

20 до 1000 Ед_{FV73}/кг ADAMTS13 вводят приблизительно раз в неделю. В одном варианте реализации от 20 до 1000 Ед_{FV73}/кг ADAMTS13 вводят приблизительно два раза в неделю. В одном варианте реализации от 20 до 1000 Ед_{FV73}/кг ADAMTS13 вводят приблизительно раз в 48 часов. В одном варианте реализации от 20 до 1000 Ед_{FV73}/кг ADAMTS13 вводят приблизительно раз в 24 часа. В одном варианте реализации от 20 до 1000 Ед_{FV73}/кг ADAMTS13 вводят приблизительно раз в 12 часов.

[000124] В одном варианте реализации настоящего описания предложен способ лечения приобретенной ТТП у млекопитающего, нуждающегося в этом, включающий подкожное введение терапевтически эффективного количества композиции, содержащей выделенную ADAMTS13 млекопитающему, где терапевтически эффективное количество ADAMTS13 содержит от 20 до 500 единиц активности FRETС-VWF73 на килограмм массы тела млекопитающего (Ед_{FV73}/кг). В конкретном варианте реализации млекопитающее является человеком. В одном варианте реализации от 20 Ед_{FV73} до 500 Ед_{FV73}/кг ADAMTS13 вводят приблизительно раз в месяц. В одном варианте реализации от 20 до 500 Ед_{FV73}/кг ADAMTS13 вводят приблизительно два раза в месяц. В одном варианте реализации от 20 до 500 Ед_{FV73}/кг ADAMTS13 вводят приблизительно раз в неделю. В одном варианте реализации от 20 до 500 Ед_{FV73}/кг ADAMTS13 вводят приблизительно два раза в неделю. В одном варианте реализации от 20 до 500 Ед_{FV73}/кг ADAMTS13 вводят приблизительно раз в 48 часов. В одном варианте реализации от 20 до 500 Ед_{FV73}/кг ADAMTS13 вводят приблизительно раз в 24 часа. В одном варианте реализации от 20 до 500 Ед_{FV73}/кг ADAMTS13 вводят приблизительно раз в 12 часов.

[000125] В одном варианте реализации настоящего описания предложен способ лечения приобретенной ТТП у млекопитающего, нуждающегося в этом, включающий подкожное введение терапевтически эффективного количества композиции, содержащей выделенную ADAMTS13 млекопитающему, где терапевтически эффективное количество ADAMTS13 содержит от 20 до 200 единиц активности FRETС-VWF73 на килограмм массы тела млекопитающего (Ед_{FV73}/кг). В конкретном варианте реализации млекопитающее является человеком. В одном варианте реализации от 20 Ед_{FV73} до

200 Ед_{FV73}/кг ADAMTS13 вводят приблизительно раз в месяц. В одном варианте реализации от 20 до 200 Ед_{FV73}/кг ADAMTS13 вводят приблизительно два раза в месяц. В одном варианте реализации от 20 до 200 Ед_{FV73}/кг ADAMTS13 вводят приблизительно раз в неделю. В одном варианте реализации от 20 до 200 Ед_{FV73}/кг ADAMTS13 вводят приблизительно два раза в неделю. В одном варианте реализации от 20 до 200 Ед_{FV73}/кг ADAMTS13 вводят приблизительно раз в 48 часов. В одном варианте реализации от 20 до 200 Ед_{FV73}/кг ADAMTS13 вводят приблизительно раз в 24 часа. В одном варианте реализации от 20 до 200 Ед_{FV73}/кг ADAMTS13 вводят приблизительно раз в 12 часов.

[000126] В одном варианте реализации настоящего описания предложен способ лечения приобретенной ТТП у млекопитающего, нуждающегося в этом, включающий подкожное введение терапевтически эффективного количества композиции, содержащей выделенную ADAMTS13 млекопитающему, где терапевтически эффективное количество ADAMTS13 содержит от 20 до 100 единиц активности FRETС-VWF73 на килограмм массы тела млекопитающего (Ед_{FV73}/кг). В конкретном варианте реализации млекопитающее является человеком. В одном варианте реализации от 20 Ед_{FV73} до 100 Ед_{FV73}/кг ADAMTS13 вводят приблизительно раз в месяц. В одном варианте реализации от 20 до 100 Ед_{FV73}/кг ADAMTS13 вводят приблизительно два раза в месяц. В одном варианте реализации от 20 до 100 Ед_{FV73}/кг ADAMTS13 вводят приблизительно раз в неделю. В одном варианте реализации от 20 до 100 Ед_{FV73}/кг ADAMTS13 вводят приблизительно два раза в неделю. В одном варианте реализации от 20 до 100 Ед_{FV73}/кг ADAMTS13 вводят приблизительно раз в 48 часов. В одном варианте реализации от 20 до 100 Ед_{FV73}/кг ADAMTS13 вводят приблизительно раз в 24 часа. В одном варианте реализации от 20 до 100 Ед_{FV73}/кг ADAMTS13 вводят приблизительно раз в 12 часов.

[000127] В одном варианте реализации настоящего описания предложен способ лечения приобретенной ТТП у млекопитающего, нуждающегося в этом, включающий подкожное введение терапевтически эффективного количества композиции, содержащей выделенную ADAMTS13 млекопитающему, где терапевтически эффективное количество ADAMTS13 содержит от 40 до 200 единиц активности FRETС-VWF73 на килограмм массы тела млекопитающего

(Ед_{FV73}/кг). В конкретном варианте реализации млекопитающее является человеком. В одном варианте реализации от 40 Ед_{FV73} до 200 Ед_{FV73}/кг ADAMTS13 вводят приблизительно раз в месяц. В одном варианте реализации от 40 до 200 Ед_{FV73}/кг ADAMTS13 вводят приблизительно два раза в месяц. В одном варианте реализации от 40 до 200 Ед_{FV73}/кг ADAMTS13 вводят приблизительно раз в неделю. В одном варианте реализации от 40 до 200 Ед_{FV73}/кг ADAMTS13 вводят приблизительно два раза в неделю. В одном варианте реализации от 40 до 200 Ед_{FV73}/кг ADAMTS13 вводят приблизительно раз в 48 часов. В одном варианте реализации от 40 до 200 Ед_{FV73}/кг ADAMTS13 вводят приблизительно раз в 24 часа. В одном варианте реализации от 40 до 200 Ед_{FV73}/кг ADAMTS13 вводят приблизительно раз в 12 часов.

[000128] В одном варианте реализации настоящего описания предложен способ лечения приобретенной ТТП у млекопитающего, нуждающегося в этом, включающий подкожное введение терапевтически эффективного количества композиции, содержащей выделенную ADAMTS13 млекопитающему, где терапевтически эффективное количество ADAMTS13 и частота приема выбраны из вариантов 1-1133 в таблице 2. В конкретном варианте реализации млекопитающее является человеком.

ИНФАРКТ МИОКАРДА И РЕПЕРФУЗИОННОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ

[000129] В специфических вариантах реализации состав ADAMTS13, описанный в настоящем документе, применяют для лечения и профилактики инфаркта миокарда. В специфических вариантах реализации состав ADAMTS13, описанный в настоящем документе, применяют для лечения и профилактики ишемического реперфузионного повреждения. Реперфузия представляет собой восстановление кровоснабжения тканей, подвергшихся ишемии за счет уменьшения кровоснабжения. Реперфузия представляет собой процедуру для лечения инфаркта (например, инфаркта миокарда и церебрального инфаркта) или другой ишемии, обеспечивающую восстановление жизнеспособной ишемической ткани, тем самым ограничивая дальнейший некроз. Тем не менее, реперфузия сама по себе может привести к дальнейшему повреждению ишемической ткани, вызывая реперфузионное повреждение. Например, острый инфаркт миокарда (AMI) обусловлен тромботической окклюзией коронарной

артерии. В дополнение к непосредственному повреждению, которое происходит во время потери кровотока, ишемическое/реперфузионное повреждение включает повреждение ткани, возникающее после восстановления кровотока за счет реперфузии.

[000130] Кроме того, сообщалось, что ADAMTS13 оказывает противовоспалительное действие, которое предотвращает или снижает вторичное повреждение во время ишемической реперфузии. De Meyer et al. («Protective anti-inflammatory effect of ADAMTS13 on myocardial ischemia/reperfusion injury in mice», *Blood*, 2012, 120(26):5217-5223). Как описано De Meyer et al., ФВ и ADAMTS13 участвуют в адгезии тромбоцитов и тромбообразовании, поскольку ADAMTS13 расщепляет наиболее тромбогенные мультимеры ФВ на небольшие и менее гемостатически активные фрагменты ФВ. De Meyer et al. также описывают роль ADAMTS в подавлении воспалительных реакций. Кроме того, показано, что ADAMTS13 может снижать тромбоз и воспаление (например, атеросклероз). Chauhan et al. («ADAMTS13: a new link between thrombosis and inflammation», *J Exp Med.*, 2008, 205:2065-2074); Chauhan et al. («Systemic antithrombotic effects of ADAMTS13», *J Exp Med.*, 2006, 203:767-776; Gandhi et al. («ADAMTS13 reduces vascular inflammation and the development of early atherosclerosis in mice», *Blood*, 2012, 119(10):2385-2391.

[000131] De Meyer et al. предполагают, что ADAMTS13 предотвращает избыточный ФВ-опосредованный рекрутинг тромбоцитов и лейкоцитов в ишемизированном миокарде путем расщепления ФВ. На основании этой гипотезы De Meyer et al. показали, что инфильтрация миокарда нейтрофилами у животных с индуцированным инфарктом миокарда была в девять раз ниже при обработке животных ADAMTS13. Соответственно, De Meyer et al. показали, что ADAMTS13 снижает воспалительные реакции в ишемизированном миокарде. Это снижение воспаления также уменьшает реперфузионное повреждение, предотвращая инфильтрацию лейкоцитов и повреждение, вызываемое ими. Таким образом, желательно подкожно вводить составы ADAMTS13 пациентам с целью избежать воспаления, приводящего к повреждению тканей во время инфаркта (например, инфаркта миокарда и церебрального инфаркта) и реперфузии, поскольку подкожное

введение осуществляется легче и быстрее, чем введение внутривенных композиций, которые, как правило, вводит медицинский работник.

[000132] В некоторых вариантах реализации фармацевтическую композицию для лечения инфаркта и/или реперфузионного повреждения вводят непосредственно после обнаружения инфаркта миокарда, например, в течение 5 минут, 10 минут, 15 минут, 20 минут, 25 минут, 30 минут, 35 минут, 40 минут, 45 минут, 50 минут, 55 минут, 60 минут, 90 минут, 110 минут, 120 минут, 3 часов, 4 часов, 5 часов, 6 часов, 7 часов, 8 часов, 9 часов, 10 часов, 11 часов, 12 часов, 13 часов, 14 часов, 15 часов, 16 часов, 17 часов, 18 часов, 19 часов, 20 часов, 21 часа, 22 часов, 23 часов, 24 часов, 25 часов и более, или любой их комбинации. Соответственно, важно иметь фармацевтическую композицию, которую можно быстро и легко вводить.

[000133] В одном варианте реализации настоящего описания предложен способ лечения инфаркта миокарда у млекопитающего, нуждающегося в этом, включающий подкожное введение терапевтически эффективного количества композиции, содержащей выделенную ADAMTS13 млекопитающему, где терапевтически эффективное количество ADAMTS13 содержит от 20 до 4000 единиц активности FRET5-VWF73 на килограмм массы тела млекопитающего ($\text{Ед}_{\text{FV73}}/\text{кг}$). В конкретном варианте реализации млекопитающее является человеком. В одном варианте реализации от 20 Ед_{FV73} до 4000 $\text{Ед}_{\text{FV73}}/\text{кг}$ ADAMTS13 вводят в течение 10 минут с момента обнаружения инфаркта миокарда у млекопитающего. В одном варианте реализации от 20 до 4000 $\text{Ед}_{\text{FV73}}/\text{кг}$ ADAMTS13 вводят в течение 30 минут с момента обнаружения инфаркта миокарда у млекопитающего. В одном варианте реализации от 20 до 4000 $\text{Ед}_{\text{FV73}}/\text{кг}$ ADAMTS13 вводят в течение 60 минут с момента обнаружения инфаркта миокарда у млекопитающего. В одном варианте реализации от 20 до 4000 $\text{Ед}_{\text{FV73}}/\text{кг}$ ADAMTS13 вводят в течение 4 часов с момента обнаружения инфаркта миокарда у млекопитающего. В одном варианте реализации от 20 до 4000 $\text{Ед}_{\text{FV73}}/\text{кг}$ ADAMTS13 вводят в течение 12 часов с момента обнаружения инфаркта миокарда у млекопитающего. В одном варианте реализации от 20 до 4000 $\text{Ед}_{\text{FV73}}/\text{кг}$ ADAMTS13

вводят в течение 24 часов с момента обнаружения инфаркта миокарда у млекопитающего.

[000134] В одном варианте реализации настоящего описания предложен способ лечения инфаркта миокарда у млекопитающего, нуждающегося в этом, включающий подкожное введение терапевтически эффективного количества композиции, содержащей выделенную ADAMTS13 млекопитающему, где терапевтически эффективное количество ADAMTS13 содержит от 20 до 2000 единиц активности FRETС-VWF73 на килограмм массы тела млекопитающего ($\text{Ед}_{\text{FV73}}/\text{кг}$). В конкретном варианте реализации млекопитающее является человеком. В одном варианте реализации от 20 Ед_{FV73} до 2000 $\text{Ед}_{\text{FV73}}/\text{кг}$ ADAMTS13 вводят в течение 10 минут с момента обнаружения инфаркта миокарда у млекопитающего. В одном варианте реализации от 20 до 2000 $\text{Ед}_{\text{FV73}}/\text{кг}$ ADAMTS13 вводят в течение 30 минут с момента обнаружения инфаркта миокарда у млекопитающего. В одном варианте реализации от 20 до 2000 $\text{Ед}_{\text{FV73}}/\text{кг}$ ADAMTS13 вводят в течение 60 минут с момента обнаружения инфаркта миокарда у млекопитающего. В одном варианте реализации от 20 до 2000 $\text{Ед}_{\text{FV73}}/\text{кг}$ ADAMTS13 вводят в течение 4 часов с момента обнаружения инфаркта миокарда у млекопитающего. В одном варианте реализации от 20 до 2000 $\text{Ед}_{\text{FV73}}/\text{кг}$ ADAMTS13 вводят в течение 12 часов с момента обнаружения инфаркта миокарда у млекопитающего. В одном варианте реализации от 20 до 2000 $\text{Ед}_{\text{FV73}}/\text{кг}$ ADAMTS13 вводят в течение 24 часов с момента обнаружения инфаркта миокарда у млекопитающего.

[000135] В одном варианте реализации настоящего описания предложен способ лечения инфаркта миокарда у млекопитающего, нуждающегося в этом, включающий подкожное введение терапевтически эффективного количества композиции, содержащей выделенную ADAMTS13 млекопитающему, где терапевтически эффективное количество ADAMTS13 содержит от 20 до 1000 единиц активности FRETС-VWF73 на килограмм массы тела млекопитающего ($\text{Ед}_{\text{FV73}}/\text{кг}$). В конкретном варианте реализации млекопитающее является человеком. В одном варианте реализации от 20 Ед_{FV73} до 1000 $\text{Ед}_{\text{FV73}}/\text{кг}$ ADAMTS13 вводят в течение 10 минут с момента обнаружения инфаркта миокарда у млекопитающего. В одном варианте

реализации от 20 до 1000 Ед_{FV73}/кг ADAMTS13 вводят в течение 30 минут с момента обнаружения инфаркта миокарда у млекопитающего. В одном варианте реализации от 20 до 1000 Ед_{FV73}/кг ADAMTS13 вводят в течение 60 минут с момента обнаружения инфаркта миокарда у млекопитающего. В одном варианте реализации от 20 до 1000 Ед_{FV73}/кг ADAMTS13 вводят в течение 4 часов с момента обнаружения инфаркта миокарда у млекопитающего. В одном варианте реализации от 20 до 1000 Ед_{FV73}/кг ADAMTS13 вводят в течение 12 часов с момента обнаружения инфаркта миокарда у млекопитающего. В одном варианте реализации от 20 до 1000 Ед_{FV73}/кг ADAMTS13 вводят в течение 24 часов с момента обнаружения инфаркта миокарда у млекопитающего.

[000136] В одном варианте реализации настоящего описания предложен способ лечения инфаркта миокарда у млекопитающего, нуждающегося в этом, включающий подкожное введение терапевтически эффективного количества композиции, содержащей выделенную ADAMTS13 млекопитающему, где терапевтически эффективное количество ADAMTS13 содержит от 20 до 500 единиц активности FRET5-VWF73 на килограмм массы тела млекопитающего (Ед_{FV73}/кг). В конкретном варианте реализации млекопитающее является человеком. В одном варианте реализации от 20 Ед_{FV73} до 500 Ед_{FV73}/кг ADAMTS13 вводят в течение 10 минут с момента обнаружения инфаркта миокарда у млекопитающего. В одном варианте реализации от 20 до 500 Ед_{FV73}/кг ADAMTS13 вводят в течение 30 минут с момента обнаружения инфаркта миокарда у млекопитающего. В одном варианте реализации от 20 до 500 Ед_{FV73}/кг ADAMTS13 вводят в течение 60 минут с момента обнаружения инфаркта миокарда у млекопитающего. В одном варианте реализации от 20 до 500 Ед_{FV73}/кг ADAMTS13 вводят в течение 4 часов с момента обнаружения инфаркта миокарда у млекопитающего. В одном варианте реализации от 20 до 500 Ед_{FV73}/кг ADAMTS13 вводят в течение 12 часов с момента обнаружения инфаркта миокарда у млекопитающего. В одном варианте реализации от 20 до 500 Ед_{FV73}/кг ADAMTS13 вводят в течение 24 часов с момента обнаружения инфаркта миокарда у млекопитающего.

[000137] В одном варианте реализации настоящего описания предложен способ лечения инфаркта миокарда у млекопитающего,

нуждающегося в этом, включающий подкожное введение терапевтически эффективного количества композиции, содержащей выделенную ADAMTS13 млекопитающему, где терапевтически эффективное количество ADAMTS13 содержит от 20 до 200 единиц активности FRETС-VWF73 на килограмм массы тела млекопитающего ($\text{Ед}_{\text{FV73}}/\text{кг}$). В конкретном варианте реализации млекопитающее является человеком. В одном варианте реализации от 20 Ед_{FV73} до 200 $\text{Ед}_{\text{FV73}}/\text{кг}$ ADAMTS13 вводят в течение 10 минут с момента обнаружения инфаркта миокарда у млекопитающего. В одном варианте реализации от 20 до 200 $\text{Ед}_{\text{FV73}}/\text{кг}$ ADAMTS13 вводят в течение 30 минут с момента обнаружения инфаркта миокарда у млекопитающего. В одном варианте реализации от 20 до 200 $\text{Ед}_{\text{FV73}}/\text{кг}$ ADAMTS13 вводят в течение 60 минут с момента обнаружения инфаркта миокарда у млекопитающего. В одном варианте реализации от 20 до 200 $\text{Ед}_{\text{FV73}}/\text{кг}$ ADAMTS13 вводят в течение 4 часов с момента обнаружения инфаркта миокарда у млекопитающего. В одном варианте реализации от 20 до 200 $\text{Ед}_{\text{FV73}}/\text{кг}$ ADAMTS13 вводят в течение 12 часов с момента обнаружения инфаркта миокарда у млекопитающего. В одном варианте реализации от 20 до 200 $\text{Ед}_{\text{FV73}}/\text{кг}$ ADAMTS13 вводят в течение 24 часов с момента обнаружения инфаркта миокарда у млекопитающего.

[000138] В одном варианте реализации настоящего описания предложен способ лечения инфаркта миокарда у млекопитающего, нуждающегося в этом, включающий подкожное введение терапевтически эффективного количества композиции, содержащей выделенную ADAMTS13 млекопитающему, где терапевтически эффективное количество ADAMTS13 содержит от 20 до 100 единиц активности FRETС-VWF73 на килограмм массы тела млекопитающего ($\text{Ед}_{\text{FV73}}/\text{кг}$). В конкретном варианте реализации млекопитающее является человеком. В одном варианте реализации от 20 Ед_{FV73} до 100 $\text{Ед}_{\text{FV73}}/\text{кг}$ ADAMTS13 вводят в течение 10 минут с момента обнаружения инфаркта миокарда у млекопитающего. В одном варианте реализации от 20 до 100 $\text{Ед}_{\text{FV73}}/\text{кг}$ ADAMTS13 вводят в течение 30 минут с момента обнаружения инфаркта миокарда у млекопитающего. В одном варианте реализации от 20 до 100 $\text{Ед}_{\text{FV73}}/\text{кг}$ ADAMTS13 вводят в течение 60 минут с момента обнаружения инфаркта миокарда у млекопитающего. В одном варианте реализации от 20 до 100 $\text{Ед}_{\text{FV73}}/\text{кг}$

ADAMTS13 вводят в течение 4 часов с момента обнаружения инфаркта миокарда у млекопитающего. В одном варианте реализации от 20 до 100 Ед_{FV73}/кг ADAMTS13 вводят в течение 12 часов с момента обнаружения инфаркта миокарда у млекопитающего. В одном варианте реализации от 20 до 100 Ед_{FV73}/кг ADAMTS13 вводят в течение 24 часов с момента обнаружения инфаркта миокарда у млекопитающего.

[000139] В одном варианте реализации настоящего описания предложен способ лечения инфаркта миокарда у млекопитающего, нуждающегося в этом, включающий подкожное введение терапевтически эффективного количества композиции, содержащей выделенную ADAMTS13 млекопитающему, где терапевтически эффективное количество ADAMTS13 содержит от 40 до 200 единиц активности FRET5-VWF73 на килограмм массы тела млекопитающего (Ед_{FV73}/кг). В конкретном варианте реализации млекопитающее является человеком. В одном варианте реализации от 40 Ед_{FV73} до 200 Ед_{FV73}/кг ADAMTS13 вводят в течение 10 минут с момента обнаружения инфаркта миокарда у млекопитающего. В одном варианте реализации от 40 до 200 Ед_{FV73}/кг ADAMTS13 вводят в течение 30 минут с момента обнаружения инфаркта миокарда у млекопитающего. В одном варианте реализации от 40 до 200 Ед_{FV73}/кг ADAMTS13 вводят в течение 60 минут с момента обнаружения инфаркта миокарда у млекопитающего. В одном варианте реализации от 40 до 200 Ед_{FV73}/кг ADAMTS13 вводят в течение 4 часов с момента обнаружения инфаркта миокарда у млекопитающего. В одном варианте реализации от 40 до 200 Ед_{FV73}/кг ADAMTS13 вводят в течение 12 часов с момента обнаружения инфаркта миокарда у млекопитающего. В одном варианте реализации от 40 до 200 Ед_{FV73}/кг ADAMTS13 вводят в течение 24 часов с момента обнаружения инфаркта миокарда у млекопитающего.

ЦЕРЕБРАЛЬНЫЙ ИНФАРКТ

[000140] В одном варианте реализации состав ADAMTS13, описанный в настоящем документе, применяют для лечения и/или профилактики церебрального инфаркта. Церебральный инфаркт, обычно называемый инсультом, происходит при блокировании притока крови к части головного мозга. Церебральный инфаркт может произойти, например, при блокировании тромбом кровеносного сосуда, снабжающего головной мозг кровью. Церебральный инфаркт

также может произойти вследствие травмы от удара тупым предметом и механической травмы. Он может быть вызван тромбом в артерии головного мозга (тромботический инсульт) или тромбом из другой части тела, перенесенным в головной мозг (эмболический инсульт). Соответственно, в некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ улучшения восстановления (или уменьшения повреждения) сенсорной и/или моторной функции у пациента после церебрального инфаркта, включающий этап введения указанному индивиду фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество белка ADAMTS13 или его биологически активного производного, тем самым улучшая восстановление (или уменьшая повреждение) сенсорной и/или моторной функции у индивида после церебрального инфаркта.

[000141] В некоторых вариантах реализации фармацевтическую композицию вводят непосредственно после обнаружения церебрального инфаркта, например, в течение 5 минут, 10 минут, 15 минут, 20 минут, 25 минут, 30 минут, 35 минут, 40 минут, 45 минут, 50 минут, 55 минут, 60 минут, 90 минут, 110 минут, 120 минут, 3 часов, 4 часов, 5 часов, 6 часов, 7 часов, 8 часов, 9 часов, 10 часов, 11 часов, 12 часов, 13 часов, 14 часов, 15 часов, 16 часов, 17 часов, 18 часов, 19 часов, 20 часов, 21 часа, 22 часов, 23 часов, 24 часов, 25 часов и более, или любой их комбинации. Соответственно, важно иметь фармацевтическую композицию, которую можно быстро и легко вводить.

[000142] В одном варианте реализации настоящего описания предложен способ лечения церебрального инфаркта у млекопитающего, нуждающегося в этом, включающий подкожное введение терапевтически эффективного количества композиции, содержащей выделенную ADAMTS13 млекопитающему, где терапевтически эффективное количество ADAMTS13 содержит от 20 до 4000 единиц активности FRETС-VWF73 на килограмм массы тела млекопитающего ($\text{Ед}_{\text{FV73}}/\text{кг}$). В конкретном варианте реализации млекопитающее является человеком. В одном варианте реализации от 20 Ед_{FV73} до 4000 $\text{Ед}_{\text{FV73}}/\text{кг}$ ADAMTS13 вводят в течение 10 минут с момента обнаружения церебрального инфаркта у млекопитающего. В одном варианте реализации от 20 до 4000 $\text{Ед}_{\text{FV73}}/\text{кг}$ ADAMTS13 вводят

в течение 30 минут с момента обнаружения церебрального инфаркта у млекопитающего. В одном варианте реализации от 20 до 4000 Ед_{FV73}/кг ADAMTS13 вводят в течение 60 минут с момента обнаружения церебрального инфаркта у млекопитающего. В одном варианте реализации от 20 до 4000 Ед_{FV73}/кг ADAMTS13 вводят в течение 4 часов с момента обнаружения церебрального инфаркта у млекопитающего. В одном варианте реализации от 20 до 4000 Ед_{FV73}/кг ADAMTS13 вводят в течение 12 часов с момента обнаружения церебрального инфаркта у млекопитающего. В одном варианте реализации от 20 до 4000 Ед_{FV73}/кг ADAMTS13 вводят в течение 24 часов с момента обнаружения церебрального инфаркта у млекопитающего.

[000143] В одном варианте реализации настоящего описания предложен способ лечения церебрального инфаркта у млекопитающего, нуждающегося в этом, включающий подкожное введение терапевтически эффективного количества композиции, содержащей выделенную ADAMTS13 млекопитающему, где терапевтически эффективное количество ADAMTS13 содержит от 20 до 2000 единиц активности FRET5-VWF73 на килограмм массы тела млекопитающего (Ед_{FV73}/кг). В конкретном варианте реализации млекопитающее является человеком. В одном варианте реализации от 20 Ед_{FV73} до 2000 Ед_{FV73}/кг ADAMTS13 вводят в течение 10 минут с момента обнаружения церебрального инфаркта у млекопитающего. В одном варианте реализации от 20 до 2000 Ед_{FV73}/кг ADAMTS13 вводят в течение 30 минут с момента обнаружения церебрального инфаркта у млекопитающего. В одном варианте реализации от 20 до 2000 Ед_{FV73}/кг ADAMTS13 вводят в течение 60 минут с момента обнаружения церебрального инфаркта у млекопитающего. В одном варианте реализации от 20 до 2000 Ед_{FV73}/кг ADAMTS13 вводят в течение 4 часов с момента обнаружения церебрального инфаркта у млекопитающего. В одном варианте реализации от 20 до 2000 Ед_{FV73}/кг ADAMTS13 вводят в течение 12 часов с момента обнаружения церебрального инфаркта у млекопитающего. В одном варианте реализации от 20 до 2000 Ед_{FV73}/кг ADAMTS13 вводят в течение 24 часов с момента обнаружения церебрального инфаркта у млекопитающего.

[000144] В одном варианте реализации настоящего описания предложен способ лечения церебрального инфаркта у млекопитающего, нуждающегося в этом, включающий подкожное введение терапевтически эффективного количества композиции, содержащей выделенную ADAMTS13 млекопитающему, где терапевтически эффективное количество ADAMTS13 содержит от 20 до 1000 единиц активности FRETС-VWF73 на килограмм массы тела млекопитающего (Ед_{FV73}/кг). В конкретном варианте реализации млекопитающее является человеком. В одном варианте реализации от 20 Ед_{FV73} до 1000 Ед_{FV73}/кг ADAMTS13 вводят в течение 10 минут с момента обнаружения церебрального инфаркта у млекопитающего. В одном варианте реализации от 20 до 1000 Ед_{FV73}/кг ADAMTS13 вводят в течение 30 минут с момента обнаружения церебрального инфаркта у млекопитающего. В одном варианте реализации от 20 до 1000 Ед_{FV73}/кг ADAMTS13 вводят в течение 60 минут с момента обнаружения церебрального инфаркта у млекопитающего. В одном варианте реализации от 20 до 1000 Ед_{FV73}/кг ADAMTS13 вводят в течение 4 часов с момента обнаружения церебрального инфаркта у млекопитающего. В одном варианте реализации от 20 до 1000 Ед_{FV73}/кг ADAMTS13 вводят в течение 12 часов с момента обнаружения церебрального инфаркта у млекопитающего. В одном варианте реализации от 20 до 1000 Ед_{FV73}/кг ADAMTS13 вводят в течение 24 часов с момента обнаружения церебрального инфаркта у млекопитающего.

[000145] В одном варианте реализации настоящего описания предложен способ лечения церебрального инфаркта у млекопитающего, нуждающегося в этом, включающий подкожное введение терапевтически эффективного количества композиции, содержащей выделенную ADAMTS13 млекопитающему, где терапевтически эффективное количество ADAMTS13 содержит от 20 до 500 единиц активности FRETС-VWF73 на килограмм массы тела млекопитающего (Ед_{FV73}/кг). В конкретном варианте реализации млекопитающее является человеком. В одном варианте реализации от 20 Ед_{FV73} до 500 Ед_{FV73}/кг ADAMTS13 вводят в течение 10 минут с момента обнаружения церебрального инфаркта у млекопитающего. В одном варианте реализации от 20 до 500 Ед_{FV73}/кг ADAMTS13 вводят в

течение 30 минут с момента обнаружения церебрального инфаркта у млекопитающего. В одном варианте реализации от 20 до 500 Ед_{FV73}/кг ADAMTS13 вводят в течение 60 минут с момента обнаружения церебрального инфаркта у млекопитающего. В одном варианте реализации от 20 до 500 Ед_{FV73}/кг ADAMTS13 вводят в течение 4 часов с момента обнаружения церебрального инфаркта у млекопитающего. В одном варианте реализации от 20 до 500 Ед_{FV73}/кг ADAMTS13 вводят в течение 12 часов с момента обнаружения церебрального инфаркта у млекопитающего. В одном варианте реализации от 20 до 500 Ед_{FV73}/кг ADAMTS13 вводят в течение 24 часов с момента обнаружения церебрального инфаркта у млекопитающего.

[000146] В одном варианте реализации настоящего описания предложен способ лечения церебрального инфаркта у млекопитающего, нуждающегося в этом, включающий подкожное введение терапевтически эффективного количества композиции, содержащей выделенную ADAMTS13 млекопитающему, где терапевтически эффективное количество ADAMTS13 содержит от 20 до 200 единиц активности FRETС-VWF73 на килограмм массы тела млекопитающего (Ед_{FV73}/кг). В конкретном варианте реализации млекопитающее является человеком. В одном варианте реализации от 20 Ед_{FV73} до 200 Ед_{FV73}/кг ADAMTS13 вводят в течение 10 минут с момента обнаружения церебрального инфаркта у млекопитающего. В одном варианте реализации от 20 до 200 Ед_{FV73}/кг ADAMTS13 вводят в течение 30 минут с момента обнаружения церебрального инфаркта у млекопитающего. В одном варианте реализации от 20 до 200 Ед_{FV73}/кг ADAMTS13 вводят в течение 60 минут с момента обнаружения церебрального инфаркта у млекопитающего. В одном варианте реализации от 20 до 200 Ед_{FV73}/кг ADAMTS13 вводят в течение 4 часов с момента обнаружения церебрального инфаркта у млекопитающего. В одном варианте реализации от 20 до 200 Ед_{FV73}/кг ADAMTS13 вводят в течение 12 часов с момента обнаружения церебрального инфаркта у млекопитающего. В одном варианте реализации от 20 до 200 Ед_{FV73}/кг ADAMTS13 вводят в течение 24 часов с момента обнаружения церебрального инфаркта у млекопитающего.

[000147] В одном варианте реализации настоящего описания предложен способ лечения церебрального инфаркта у млекопитающего, нуждающегося в этом, включающий подкожное введение терапевтически эффективного количества композиции, содержащей выделенную ADAMTS13 млекопитающему, где терапевтически эффективное количество ADAMTS13 содержит от 20 до 100 единиц активности FRETС-VWF73 на килограмм массы тела млекопитающего (Ед_{FV73}/кг). В конкретном варианте реализации млекопитающее является человеком. В одном варианте реализации от 20 Ед_{FV73} до 100 Ед_{FV73}/кг ADAMTS13 вводят в течение 10 минут с момента обнаружения церебрального инфаркта у млекопитающего. В одном варианте реализации от 20 до 100 Ед_{FV73}/кг ADAMTS13 вводят в течение 30 минут с момента обнаружения церебрального инфаркта у млекопитающего. В одном варианте реализации от 20 до 100 Ед_{FV73}/кг ADAMTS13 вводят в течение 60 минут с момента обнаружения церебрального инфаркта у млекопитающего. В одном варианте реализации от 20 до 100 Ед_{FV73}/кг ADAMTS13 вводят в течение 4 часов с момента обнаружения церебрального инфаркта у млекопитающего. В одном варианте реализации от 20 до 100 Ед_{FV73}/кг ADAMTS13 вводят в течение 12 часов с момента обнаружения церебрального инфаркта у млекопитающего. В одном варианте реализации от 20 до 100 Ед_{FV73}/кг ADAMTS13 вводят в течение 24 часов с момента обнаружения церебрального инфаркта у млекопитающего.

[000148] В одном варианте реализации настоящего описания предложен способ лечения церебрального инфаркта у млекопитающего, нуждающегося в этом, включающий подкожное введение терапевтически эффективного количества композиции, содержащей выделенную ADAMTS13 млекопитающему, где терапевтически эффективное количество ADAMTS13 содержит от 40 до 200 единиц активности FRETС-VWF73 на килограмм массы тела млекопитающего (Ед_{FV73}/кг). В конкретном варианте реализации млекопитающее является человеком. В одном варианте реализации от 40 Ед_{FV73} до 200 Ед_{FV73}/кг ADAMTS13 вводят в течение 10 минут с момента обнаружения церебрального инфаркта у млекопитающего. В одном варианте реализации от 40 до 200 Ед_{FV73}/кг ADAMTS13 вводят в

течение 30 минут с момента обнаружения церебрального инфаркта у млекопитающего. В одном варианте реализации от 40 до 200 Ед_{FV73}/кг ADAMTS13 вводят в течение 60 минут с момента обнаружения церебрального инфаркта у млекопитающего. В одном варианте реализации от 40 до 200 Ед_{FV73}/кг ADAMTS13 вводят в течение 4 часов с момента обнаружения церебрального инфаркта у млекопитающего. В одном варианте реализации от 40 до 200 Ед_{FV73}/кг ADAMTS13 вводят в течение 12 часов с момента обнаружения церебрального инфаркта у млекопитающего. В одном варианте реализации от 40 до 200 Ед_{FV73}/кг ADAMTS13 вводят в течение 24 часов с момента обнаружения церебрального инфаркта у млекопитающего.

ТРОМБОЗ ГЛУБОКИХ ВЕН

[000149] В одном варианте реализации состав ADAMTS13, описанный в настоящем документе, применяют для лечения и/или профилактики тромбоза глубоких вен (ТГВ). ТГВ представляет собой сгусток крови, образующийся в вене внутри организма. Хотя большинство тромбов глубоких вен возникают в голени или бедре, они могут образовываться во всем теле. ТГВ является особо опасным заболеванием, поскольку тромб может оторваться и перенестись с кровотоком (эмбол), например, в сердце, легкие или головной мозг. Такая эмболия может привести к повреждению органов и к смерти. Соответственно, как описано выше, составы ADAMTS13 можно применять для лечения ТГВ и возникающей за его счет эмболии. Кроме того, поскольку ТГВ может быстро развиваться и вызывать повреждения, важно иметь фармацевтическую композицию, которую можно быстро и легко вводить. Таким образом, желательно разработать состав ADAMTS13 для подкожного введения и способ подкожной доставки ADAMTS13.

[000150] В некоторых вариантах реализации фармацевтическую композицию ADAMTS13 вводят непосредственно после обнаружения тромбоза глубоких вен, например, в течение 5 минут, 10 минут, 15 минут, 20 минут, 25 минут, 30 минут, 35 минут, 40 минут, 45 минут, 50 минут, 55 минут, 60 минут, 90 минут, 110 минут, 120 минут, 3 часов, 4 часов, 5 часов, 6 часов, 7 часов, 8 часов, 9 часов, 10 часов, 11 часов, 12 часов, 13 часов, 14 часов, 15

часов, 16 часов, 17 часов, 18 часов, 19 часов, 20 часов, 21 часа, 22 часов, 23 часов, 24 часов, 25 часов и более, или любой их комбинации. Соответственно, важно иметь фармацевтическую композицию, которую можно быстро и легко вводить.

[000151] В одном варианте реализации настоящего описания предложен способ лечения тромбоза глубоких вен у млекопитающего, нуждающегося в этом, включающий подкожное введение терапевтически эффективного количества композиции, содержащей выделенную ADAMTS13 млекопитающему, где терапевтически эффективное количество ADAMTS13 содержит от 20 до 4000 единиц активности FRETС-VWF73 на килограмм массы тела млекопитающего ($\text{Ед}_{\text{FV73}}/\text{кг}$). В конкретном варианте реализации млекопитающее является человеком. В одном варианте реализации от 20 Ед_{FV73} до 4000 $\text{Ед}_{\text{FV73}}/\text{кг}$ ADAMTS13 вводят в течение 10 минут с момента обнаружения тромбоза глубоких вен у млекопитающего. В одном варианте реализации от 20 до 4000 $\text{Ед}_{\text{FV73}}/\text{кг}$ ADAMTS13 вводят в течение 30 минут с момента обнаружения тромбоза глубоких вен у млекопитающего. В одном варианте реализации от 20 до 4000 $\text{Ед}_{\text{FV73}}/\text{кг}$ ADAMTS13 вводят в течение 60 минут с момента обнаружения тромбоза глубоких вен у млекопитающего. В одном варианте реализации от 20 до 4000 $\text{Ед}_{\text{FV73}}/\text{кг}$ ADAMTS13 вводят в течение 4 часов с момента обнаружения тромбоза глубоких вен у млекопитающего. В одном варианте реализации от 20 до 4000 $\text{Ед}_{\text{FV73}}/\text{кг}$ ADAMTS13 вводят в течение 12 часов с момента обнаружения тромбоза глубоких вен у млекопитающего. В одном варианте реализации от 20 до 4000 $\text{Ед}_{\text{FV73}}/\text{кг}$ ADAMTS13 вводят в течение 24 часов с момента обнаружения тромбоза глубоких вен у млекопитающего.

[000152] В одном варианте реализации настоящего описания предложен способ лечения тромбоза глубоких вен у млекопитающего, нуждающегося в этом, включающий подкожное введение терапевтически эффективного количества композиции, содержащей выделенную ADAMTS13 млекопитающему, где терапевтически эффективное количество ADAMTS13 содержит от 20 до 2000 единиц активности FRETС-VWF73 на килограмм массы тела млекопитающего ($\text{Ед}_{\text{FV73}}/\text{кг}$). В конкретном варианте реализации млекопитающее

является человеком. В одном варианте реализации от 20 Ед_{FV73} до 2000 Ед_{FV73}/кг ADAMTS13 вводят в течение 10 минут с момента обнаружения тромбоза глубоких вен у млекопитающего. В одном варианте реализации от 20 до 2000 Ед_{FV73}/кг ADAMTS13 вводят в течение 30 минут с момента обнаружения тромбоза глубоких вен у млекопитающего. В одном варианте реализации от 20 до 2000 Ед_{FV73}/кг ADAMTS13 вводят в течение 60 минут с момента обнаружения тромбоза глубоких вен у млекопитающего. В одном варианте реализации от 20 до 2000 Ед_{FV73}/кг ADAMTS13 вводят в течение 4 часов с момента обнаружения тромбоза глубоких вен у млекопитающего. В одном варианте реализации от 20 до 2000 Ед_{FV73}/кг ADAMTS13 вводят в течение 12 часов с момента обнаружения тромбоза глубоких вен у млекопитающего. В одном варианте реализации от 20 до 2000 Ед_{FV73}/кг ADAMTS13 вводят в течение 24 часов с момента обнаружения тромбоза глубоких вен у млекопитающего.

[000153] В одном варианте реализации настоящего описания предложен способ лечения тромбоза глубоких вен у млекопитающего, нуждающегося в этом, включающий подкожное введение терапевтически эффективного количества композиции, содержащей выделенную ADAMTS13 млекопитающему, где терапевтически эффективное количество ADAMTS13 содержит от 20 до 1000 единиц активности FRET-S-VWF73 на килограмм массы тела млекопитающего (Ед_{FV73}/кг). В конкретном варианте реализации млекопитающее является человеком. В одном варианте реализации от 20 Ед_{FV73} до 1000 Ед_{FV73}/кг ADAMTS13 вводят в течение 10 минут с момента обнаружения тромбоза глубоких вен у млекопитающего. В одном варианте реализации от 20 до 1000 Ед_{FV73}/кг ADAMTS13 вводят в течение 30 минут с момента обнаружения тромбоза глубоких вен у млекопитающего. В одном варианте реализации от 20 до 1000 Ед_{FV73}/кг ADAMTS13 вводят в течение 60 минут с момента обнаружения тромбоза глубоких вен у млекопитающего. В одном варианте реализации от 20 до 1000 Ед_{FV73}/кг ADAMTS13 вводят в течение 4 часов с момента обнаружения тромбоза глубоких вен у млекопитающего. В одном варианте реализации от 20 до 1000 Ед_{FV73}/кг ADAMTS13 вводят в течение 12 часов с момента обнаружения

тромбоза глубоких вен у млекопитающего В одном варианте реализации от 20 до 1000 Ед_{FV73}/кг ADAMTS13 вводят в течение 24 часов с момента обнаружения тромбоза глубоких вен у млекопитающего.

[000154] В одном варианте реализации настоящего описания предложен способ лечения тромбоза глубоких вен у млекопитающего, нуждающегося в этом, включающий подкожное введение терапевтически эффективного количества композиции, содержащей выделенную ADAMTS13 млекопитающему, где терапевтически эффективное количество ADAMTS13 содержит от 20 до 500 единиц активности FRETС-VWF73 на килограмм массы тела млекопитающего (Ед_{FV73}/кг). В конкретном варианте реализации млекопитающее является человеком. В одном варианте реализации от 20 Ед_{FV73} до 500 Ед_{FV73}/кг ADAMTS13 вводят в течение 10 минут с момента обнаружения тромбоза глубоких вен у млекопитающего. В одном варианте реализации от 20 до 500 Ед_{FV73}/кг ADAMTS13 вводят в течение 30 минут с момента обнаружения тромбоза глубоких вен у млекопитающего В одном варианте реализации от 20 до 500 Ед_{FV73}/кг ADAMTS13 вводят в течение 60 минут с момента обнаружения тромбоза глубоких вен у млекопитающего В одном варианте реализации от 20 до 500 Ед_{FV73}/кг ADAMTS13 вводят в течение 4 часов с момента обнаружения тромбоза глубоких вен у млекопитающего В одном варианте реализации от 20 до 500 Ед_{FV73}/кг ADAMTS13 вводят в течение 12 часов с момента обнаружения тромбоза глубоких вен у млекопитающего В одном варианте реализации от 20 до 500 Ед_{FV73}/кг ADAMTS13 вводят в течение 24 часов с момента обнаружения тромбоза глубоких вен у млекопитающего.

[000155] В одном варианте реализации настоящего описания предложен способ лечения тромбоза глубоких вен у млекопитающего, нуждающегося в этом, включающий подкожное введение терапевтически эффективного количества композиции, содержащей выделенную ADAMTS13 млекопитающему, где терапевтически эффективное количество ADAMTS13 содержит от 20 до 200 единиц активности FRETС-VWF73 на килограмм массы тела млекопитающего (Ед_{FV73}/кг). В конкретном варианте реализации млекопитающее

является человеком. В одном варианте реализации от 20 Ед_{FV73} до 200 Ед_{FV73}/кг ADAMTS13 вводят в течение 10 минут с момента обнаружения тромбоза глубоких вен у млекопитающего. В одном варианте реализации от 20 до 200 Ед_{FV73}/кг ADAMTS13 вводят в течение 30 минут с момента обнаружения тромбоза глубоких вен у млекопитающего. В одном варианте реализации от 20 до 200 Ед_{FV73}/кг ADAMTS13 вводят в течение 60 минут с момента обнаружения тромбоза глубоких вен у млекопитающего. В одном варианте реализации от 20 до 200 Ед_{FV73}/кг ADAMTS13 вводят в течение 4 часов с момента обнаружения тромбоза глубоких вен у млекопитающего. В одном варианте реализации от 20 до 200 Ед_{FV73}/кг ADAMTS13 вводят в течение 12 часов с момента обнаружения тромбоза глубоких вен у млекопитающего. В одном варианте реализации от 20 до 200 Ед_{FV73}/кг ADAMTS13 вводят в течение 24 часов с момента обнаружения тромбоза глубоких вен у млекопитающего.

[000156] В одном варианте реализации настоящего описания предложен способ лечения тромбоза глубоких вен у млекопитающего, нуждающегося в этом, включающий подкожное введение терапевтически эффективного количества композиции, содержащей выделенную ADAMTS13 млекопитающему, где терапевтически эффективное количество ADAMTS13 содержит от 20 до 100 единиц активности FRETTS-VWF73 на килограмм массы тела млекопитающего (Ед_{FV73}/кг). В конкретном варианте реализации млекопитающее является человеком. В одном варианте реализации от 20 Ед_{FV73} до 100 Ед_{FV73}/кг ADAMTS13 вводят в течение 10 минут с момента обнаружения тромбоза глубоких вен у млекопитающего. В одном варианте реализации от 20 до 100 Ед_{FV73}/кг ADAMTS13 вводят в течение 30 минут с момента обнаружения тромбоза глубоких вен у млекопитающего. В одном варианте реализации от 20 до 100 Ед_{FV73}/кг ADAMTS13 вводят в течение 60 минут с момента обнаружения тромбоза глубоких вен у млекопитающего. В одном варианте реализации от 20 до 100 Ед_{FV73}/кг ADAMTS13 вводят в течение 4 часов с момента обнаружения тромбоза глубоких вен у млекопитающего. В одном варианте реализации от 20 до 100 Ед_{FV73}/кг ADAMTS13 вводят в течение 12 часов с момента обнаружения

тромбоза глубоких вен у млекопитающего В одном варианте реализации от 20 до 100 Ед_{FV73}/кг ADAMTS13 вводят в течение 24 часов с момента обнаружения тромбоза глубоких вен у млекопитающего.

[000157] В одном варианте реализации настоящего описания предложен способ лечения тромбоза глубоких вен у млекопитающего, нуждающегося в этом, включающий подкожное введение терапевтически эффективного количества композиции, содержащей выделенную ADAMTS13 млекопитающему, где терапевтически эффективное количество ADAMTS13 содержит от 40 до 200 единиц активности FRETС-VWF73 на килограмм массы тела млекопитающего (Ед_{FV73}/кг). В конкретном варианте реализации млекопитающее является человеком. В одном варианте реализации от 40 Ед_{FV73} до 200 Ед_{FV73}/кг ADAMTS13 вводят в течение 10 минут с момента обнаружения тромбоза глубоких вен у млекопитающего. В одном варианте реализации от 40 до 200 Ед_{FV73}/кг ADAMTS13 вводят в течение 30 минут с момента обнаружения тромбоза глубоких вен у млекопитающего В одном варианте реализации от 40 до 200 Ед_{FV73}/кг ADAMTS13 вводят в течение 60 минут с момента обнаружения тромбоза глубоких вен у млекопитающего В одном варианте реализации от 40 до 200 Ед_{FV73}/кг ADAMTS13 вводят в течение 4 часов с момента обнаружения тромбоза глубоких вен у млекопитающего В одном варианте реализации от 40 до 200 Ед_{FV73}/кг ADAMTS13 вводят в течение 12 часов с момента обнаружения тромбоза глубоких вен у млекопитающего В одном варианте реализации от 40 до 200 Ед_{FV73}/кг ADAMTS13 вводят в течение 24 часов с момента обнаружения тромбоза глубоких вен у млекопитающего

[000158] В одном варианте реализации настоящего описания предложен способ профилактического лечения млекопитающего, подвергающегося риску тромбоза глубоких вен, включающий подкожное введение терапевтически эффективного количества композиции, содержащей выделенную ADAMTS13, млекопитающему, нуждающемуся в этом, где терапевтически эффективное количество ADAMTS13 содержит от 20 до 4000 единиц активности FRETС-VWF73 на килограмм массы тела млекопитающего (Ед_{FV73}/кг). В конкретном

варианте реализации млекопитающее является человеком. В одном варианте реализации от 20 ЕдFV73 до 4000 ЕдFV73/кг ADAMTS13 вводят приблизительно раз в месяц. В одном варианте реализации от 20 до 4000 ЕдFV73/кг ADAMTS13 вводят приблизительно два раза в месяц. В одном варианте реализации от 20 до 4000 ЕдFV73/кг ADAMTS13 вводят приблизительно раз в неделю. В одном варианте реализации от 20 до 4000 ЕдFV73/кг ADAMTS13 вводят приблизительно два раза в неделю. В одном варианте реализации от 20 до 4000 ЕдFV73/кг ADAMTS13 вводят приблизительно раз в 48 часов. В одном варианте реализации от 20 до 4000 ЕдFV73/кг ADAMTS13 вводят приблизительно раз в 24 часа. В одном варианте реализации от 20 до 4000 ЕдFV73/кг ADAMTS13 вводят приблизительно раз в 12 часов.

[000159] В одном варианте реализации настоящего описания предложен способ профилактического лечения млекопитающего, подвергающегося риску тромбоза глубоких вен, включающий подкожное введение терапевтически эффективного количества композиции, содержащей выделенную ADAMTS13, млекопитающему, нуждающемуся в этом, где терапевтически эффективное количество ADAMTS13 содержит от 20 до 2000 единиц активности FRETС-VWF73 на килограмм массы тела млекопитающего (ЕдFV73/кг). В конкретном варианте реализации млекопитающее является человеком. В одном варианте реализации от 20 ЕдFV73 до 2000 ЕдFV73/кг ADAMTS13 вводят приблизительно раз в месяц. В одном варианте реализации от 20 до 2000 ЕдFV73/кг ADAMTS13 вводят приблизительно два раза в месяц. В одном варианте реализации от 20 до 2000 ЕдFV73/кг ADAMTS13 вводят приблизительно раз в неделю. В одном варианте реализации от 20 до 2000 ЕдFV73/кг ADAMTS13 вводят приблизительно два раза в неделю. В одном варианте реализации от 20 до 2000 ЕдFV73/кг ADAMTS13 вводят приблизительно раз в 48 часов. В одном варианте реализации от 20 до 2000 ЕдFV73/кг ADAMTS13 вводят приблизительно раз в 24 часа. В одном варианте реализации от 20 до 2000 ЕдFV73/кг ADAMTS13 вводят приблизительно раз в 12 часов.

[000160] В одном варианте реализации настоящего описания предложен способ профилактического лечения млекопитающего,

подвергающегося риску тромбоза глубоких вен, включающий подкожное введение терапевтически эффективного количества композиции, содержащей выделенную ADAMTS13, млекопитающему, нуждающемуся в этом, где терапевтически эффективное количество ADAMTS13 содержит от 20 до 1000 единиц активности FRETС-VWF73 на килограмм массы тела млекопитающего (ЕдFV73/кг). В конкретном варианте реализации млекопитающее является человеком. В одном варианте реализации от 20 ЕдFV73 до 1000 ЕдFV73/кг ADAMTS13 вводят приблизительно раз в месяц. В одном варианте реализации от 20 до 1000 ЕдFV73/кг ADAMTS13 вводят приблизительно два раза в месяц. В одном варианте реализации от 20 до 1000 ЕдFV73/кг ADAMTS13 вводят приблизительно раз в неделю. В одном варианте реализации от 20 до 1000 ЕдFV73/кг ADAMTS13 вводят приблизительно два раза в неделю. В одном варианте реализации от 20 до 1000 ЕдFV73/кг ADAMTS13 вводят приблизительно раз в 48 часов. В одном варианте реализации от 20 до 1000 ЕдFV73/кг ADAMTS13 вводят приблизительно раз в 24 часа. В одном варианте реализации от 20 до 1000 ЕдFV73/кг ADAMTS13 вводят приблизительно раз в 12 часов.

[000161] В одном варианте реализации настоящего описания предложен способ профилактического лечения млекопитающего, подвергающегося риску тромбоза глубоких вен, включающий подкожное введение терапевтически эффективного количества композиции, содержащей выделенную ADAMTS13, млекопитающему, нуждающемуся в этом, где терапевтически эффективное количество ADAMTS13 содержит от 20 до 500 единиц активности FRETС-VWF73 на килограмм массы тела млекопитающего (ЕдFV73/кг). В конкретном варианте реализации млекопитающее является человеком. В одном варианте реализации от 20 ЕдFV73 до 500 ЕдFV73/кг ADAMTS13 вводят приблизительно раз в месяц. В одном варианте реализации от 20 до 500 ЕдFV73/кг ADAMTS13 вводят приблизительно два раза в месяц. В одном варианте реализации от 20 до 500 ЕдFV73/кг ADAMTS13 вводят приблизительно раз в неделю. В одном варианте реализации от 20 до 500 ЕдFV73/кг ADAMTS13 вводят приблизительно два раза в неделю. В одном варианте реализации от 20 до 500 ЕдFV73/кг ADAMTS13 вводят приблизительно раз в 48 часов. В одном

варианте реализации от 20 до 500 ЕдFV73/кг ADAMTS13 вводят приблизительно раз в 24 часа. В одном варианте реализации от 20 до 500 ЕдFV73/кг ADAMTS13 вводят приблизительно раз в 12 часов.

[000162] В одном варианте реализации настоящего описания предложен способ профилактического лечения млекопитающего, подвергающегося риску тромбоза глубоких вен, включающий подкожное введение терапевтически эффективного количества композиции, содержащей выделенную ADAMTS13, млекопитающему, нуждающемуся в этом, где терапевтически эффективное количество ADAMTS13 содержит от 20 до 200 единиц активности FRETС-VWF73 на килограмм массы тела млекопитающего (ЕдFV73/кг). В конкретном варианте реализации млекопитающее является человеком. В одном варианте реализации от 20 ЕдFV73 до 200 ЕдFV73/кг ADAMTS13 вводят приблизительно раз в месяц. В одном варианте реализации от 20 до 200 ЕдFV73/кг ADAMTS13 вводят приблизительно два раза в месяц. В одном варианте реализации от 20 до 200 ЕдFV73/кг ADAMTS13 вводят приблизительно раз в неделю. В одном варианте реализации от 20 до 200 ЕдFV73/кг ADAMTS13 вводят приблизительно два раза в неделю. В одном варианте реализации от 20 до 200 ЕдFV73/кг ADAMTS13 вводят приблизительно раз в 48 часов. В одном варианте реализации от 20 до 200 ЕдFV73/кг ADAMTS13 вводят приблизительно раз в 24 часа. В одном варианте реализации от 20 до 200 ЕдFV73/кг ADAMTS13 вводят приблизительно раз в 12 часов.

[000163] В одном варианте реализации настоящего описания предложен способ профилактического лечения млекопитающего, подвергающегося риску тромбоза глубоких вен, включающий подкожное введение терапевтически эффективного количества композиции, содержащей выделенную ADAMTS13, млекопитающему, нуждающемуся в этом, где терапевтически эффективное количество ADAMTS13 содержит от 20 до 100 единиц активности FRETС-VWF73 на килограмм массы тела млекопитающего (ЕдFV73/кг). В конкретном варианте реализации млекопитающее является человеком. В одном варианте реализации от 20 ЕдFV73 до 100 ЕдFV73/кг ADAMTS13 вводят приблизительно раз в месяц. В одном варианте реализации от 20 до 100 ЕдFV73/кг ADAMTS13 вводят приблизительно два раза в месяц. В одном варианте реализации от 20 до 100 ЕдFV73/кг

ADAMTS13 вводят приблизительно раз в неделю. В одном варианте реализации от 20 до 100 ЕдFV73/кг ADAMTS13 вводят приблизительно два раза в неделю. В одном варианте реализации от 20 до 100 ЕдFV73/кг ADAMTS13 вводят приблизительно раз в 48 часов. В одном варианте реализации от 20 до 100 ЕдFV73/кг ADAMTS13 вводят приблизительно раз в 24 часа. В одном варианте реализации от 20 до 100 ЕдFV73/кг ADAMTS13 вводят приблизительно раз в 12 часов.

[000164] В одном варианте реализации настоящего описания предложен способ профилактического лечения млекопитающего, подвергающегося риску тромбоза глубоких вен, включающий подкожное введение терапевтически эффективного количества композиции, содержащей выделенную ADAMTS13, млекопитающему, нуждающемуся в этом, где терапевтически эффективное количество ADAMTS13 содержит от 40 до 200 единиц активности FRETС-VWF73 на килограмм массы тела млекопитающего (ЕдFV73/кг). В конкретном варианте реализации млекопитающее является человеком. В одном варианте реализации от 40 ЕдFV73 до 200 ЕдFV73/кг ADAMTS13 вводят приблизительно раз в месяц. В одном варианте реализации от 40 до 200 ЕдFV73/кг ADAMTS13 вводят приблизительно два раза в месяц. В одном варианте реализации от 40 до 200 ЕдFV73/кг ADAMTS13 вводят приблизительно раз в неделю. В одном варианте реализации от 40 до 200 ЕдFV73/кг ADAMTS13 вводят приблизительно два раза в неделю. В одном варианте реализации от 40 до 200 ЕдFV73/кг ADAMTS13 вводят приблизительно раз в 48 часов. В одном варианте реализации от 40 до 200 ЕдFV73/кг ADAMTS13 вводят приблизительно раз в 24 часа. В одном варианте реализации от 40 до 200 ЕдFV73/кг ADAMTS13 вводят приблизительно раз в 12 часов.

[000165] В одном варианте реализации настоящего описания предложен способ профилактического лечения млекопитающего, подвергающегося риску тромбоза глубоких вен, включающий подкожное введение терапевтически эффективного количества композиции, содержащей выделенную ADAMTS13, млекопитающему, где терапевтически эффективное количество ADAMTS13 и частота приема выбраны из вариантов 1-1133 в таблице 2. В конкретном варианте реализации млекопитающее является человеком.

[000166] В специфических вариантах реализации состав ADAMTS13, описанный в настоящем документе, применяют для лечения и профилактики диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС), конкретнее, ДВС, связанного с сепсисом. ДВС представляет собой состояние, при котором в мелких кровеносных сосудах всего организма образуются сгустки крови. Эти сгустки крови могут снижать или блокировать кровоток во всем организме и приводить к повреждению тканей и органов. Сгустки крови в мелких кровеносных сосудах возникают вследствие увеличения активности тромбообразования. Это увеличение активности вызывает избыточную нагрузку на тромбоциты и факторы свертывания, тем самым повышая вероятность серьезных внутренних и внешних кровотечений за счет истощения доступных источников тромбоцитов и факторов свертывания крови. Соответственно, пациенты с ДВС часто страдают от тромбов и расстройств, сопровождающихся тяжелыми кровотечениями.

[000167] Некоторые заболевания, например, сепсис, хирургические операции/травмы, рак, осложнения родов/беременности, укусы ядовитых змей (гремучих змей и гадюковых), обморожения и ожоги могут вызвать гиперактивность факторов свертывания и привести к ДВС. ДВС может быть острым (быстро развивающимся в течение нескольких часов или дней) или хроническим (развивающимся в течение нескольких недель или месяцев). Хотя оба типа ДВС требуют лечения, острый ДВС необходимо лечить немедленно для предотвращения избыточного свертывания крови в мелких кровеносных сосудах, которое быстро приводит к тяжелому кровотечению. Соответственно, важно иметь фармацевтическую композицию, которую можно быстро и легко вводить для лечения ДВС, особенно острого ДВС, например, ДВС, связанного с сепсисом. Таким образом, желательно разработать состав ADAMTS13 для подкожного введения и способ подкожной доставки ADAMTS13.

[000168] В некоторых вариантах реализации фармацевтическую композицию вводят непосредственно после обнаружения диссеминированного внутрисосудистого свертывания, например, в течение 5 минут, 10 минут, 15 минут, 20 минут, 25 минут, 30

минут, 35 минут, 40 минут, 45 минут, 50 минут, 55 минут, 60 минут, 90 минут, 110 минут, 120 минут, 3 часов, 4 часов, 5 часов, 6 часов, 7 часов, 8 часов, 9 часов, 10 часов, 11 часов, 12 часов, 13 часов, 14 часов, 15 часов, 16 часов, 17 часов, 18 часов, 19 часов, 20 часов, 21 часа, 22 часов, 23 часов, 24 часов, 25 часов и более, или любой их комбинации. Соответственно, важно иметь фармацевтическую композицию, которую можно быстро и легко вводить.

[000169] В одном варианте реализации настоящего описания предложен способ лечения диссеминированного внутрисосудистого свертывания у млекопитающего, нуждающегося в этом, включающий подкожное введение терапевтически эффективного количества композиции, содержащей выделенную ADAMTS13 млекопитающему, где терапевтически эффективное количество ADAMTS13 содержит от 20 до 4000 единиц активности FRETС-VWF73 на килограмм массы тела млекопитающего ($\text{Ед}_{\text{FV73}}/\text{кг}$). В конкретном варианте реализации млекопитающее является человеком. В одном варианте реализации от 20 Ед_{FV73} до 4000 $\text{Ед}_{\text{FV73}}/\text{кг}$ ADAMTS13 вводят в течение 10 минут с момента обнаружения диссеминированного внутрисосудистого свертывания у млекопитающего. В одном варианте реализации от 20 до 4000 $\text{Ед}_{\text{FV73}}/\text{кг}$ ADAMTS13 вводят в течение 30 минут с момента обнаружения диссеминированного внутрисосудистого свертывания у млекопитающего. В одном варианте реализации от 20 до 4000 $\text{Ед}_{\text{FV73}}/\text{кг}$ ADAMTS13 вводят в течение 60 минут с момента обнаружения диссеминированного внутрисосудистого свертывания у млекопитающего. В одном варианте реализации от 20 до 4000 $\text{Ед}_{\text{FV73}}/\text{кг}$ ADAMTS13 вводят в течение 4 часов с момента обнаружения диссеминированного внутрисосудистого свертывания у млекопитающего. В одном варианте реализации от 20 до 4000 $\text{Ед}_{\text{FV73}}/\text{кг}$ ADAMTS13 вводят в течение 12 часов с момента обнаружения диссеминированного внутрисосудистого свертывания у млекопитающего. В одном варианте реализации от 20 до 4000 $\text{Ед}_{\text{FV73}}/\text{кг}$ ADAMTS13 вводят в течение 24 часов с момента обнаружения диссеминированного внутрисосудистого свертывания у млекопитающего.

[000170] В одном варианте реализации настоящего описания

предложен способ лечения диссеминированного внутрисосудистого свертывания у млекопитающего, нуждающегося в этом, включающий подкожное введение терапевтически эффективного количества композиции, содержащей выделенную ADAMTS13 млекопитающему, где терапевтически эффективное количество ADAMTS13 содержит от 20 до 2000 единиц активности FRETС-VWF73 на килограмм массы тела млекопитающего ($\text{Ед}_{\text{FV73}}/\text{кг}$). В конкретном варианте реализации млекопитающее является человеком. В одном варианте реализации от 20 Ед_{FV73} до 2000 $\text{Ед}_{\text{FV73}}/\text{кг}$ ADAMTS13 вводят в течение 10 минут с момента обнаружения диссеминированного внутрисосудистого свертывания у млекопитающего. В одном варианте реализации от 20 до 2000 $\text{Ед}_{\text{FV73}}/\text{кг}$ ADAMTS13 вводят в течение 30 минут с момента обнаружения диссеминированного внутрисосудистого свертывания у млекопитающего. В одном варианте реализации от 20 до 2000 $\text{Ед}_{\text{FV73}}/\text{кг}$ ADAMTS13 вводят в течение 60 минут с момента обнаружения диссеминированного внутрисосудистого свертывания у млекопитающего. В одном варианте реализации от 20 до 2000 $\text{Ед}_{\text{FV73}}/\text{кг}$ ADAMTS13 вводят в течение 4 часов с момента обнаружения диссеминированного внутрисосудистого свертывания у млекопитающего. В одном варианте реализации от 20 до 2000 $\text{Ед}_{\text{FV73}}/\text{кг}$ ADAMTS13 вводят в течение 12 часов с момента обнаружения диссеминированного внутрисосудистого свертывания у млекопитающего. В одном варианте реализации от 20 до 2000 $\text{Ед}_{\text{FV73}}/\text{кг}$ ADAMTS13 вводят в течение 24 часов с момента обнаружения диссеминированного внутрисосудистого свертывания у млекопитающего.

[000171] В одном варианте реализации настоящего описания предложен способ лечения диссеминированного внутрисосудистого свертывания у млекопитающего, нуждающегося в этом, включающий подкожное введение терапевтически эффективного количества композиции, содержащей выделенную ADAMTS13 млекопитающему, где терапевтически эффективное количество ADAMTS13 содержит от 20 до 1000 единиц активности FRETС-VWF73 на килограмм массы тела млекопитающего ($\text{Ед}_{\text{FV73}}/\text{кг}$). В конкретном варианте реализации млекопитающее является человеком. В одном варианте реализации от 20 Ед_{FV73} до 1000 $\text{Ед}_{\text{FV73}}/\text{кг}$ ADAMTS13 вводят в течение 10 минут с

момента обнаружения диссеминированного внутрисосудистого свертывания у млекопитающего. В одном варианте реализации от 20 до 1000 Ед_{FV73}/кг ADAMTS13 вводят в течение 30 минут с момента обнаружения диссеминированного внутрисосудистого свертывания у млекопитающего. В одном варианте реализации от 20 до 1000 Ед_{FV73}/кг ADAMTS13 вводят в течение 60 минут с момента обнаружения диссеминированного внутрисосудистого свертывания у млекопитающего. В одном варианте реализации от 20 до 1000 Ед_{FV73}/кг ADAMTS13 вводят в течение 4 часов с момента обнаружения диссеминированного внутрисосудистого свертывания у млекопитающего. В одном варианте реализации от 20 до 1000 Ед_{FV73}/кг ADAMTS13 вводят в течение 12 часов с момента обнаружения диссеминированного внутрисосудистого свертывания у млекопитающего. В одном варианте реализации от 20 до 1000 Ед_{FV73}/кг ADAMTS13 вводят в течение 24 часов с момента обнаружения диссеминированного внутрисосудистого свертывания у млекопитающего.

[000172] В одном варианте реализации настоящего описания предложен способ лечения диссеминированного внутрисосудистого свертывания у млекопитающего, нуждающегося в этом, включающий подкожное введение терапевтически эффективного количества композиции, содержащей выделенную ADAMTS13 млекопитающему, где терапевтически эффективное количество ADAMTS13 содержит от 20 до 500 единиц активности FRETs-VWF73 на килограмм массы тела млекопитающего (Ед_{FV73}/кг). В конкретном варианте реализации млекопитающее является человеком. В одном варианте реализации от 20 Ед_{FV73} до 500 Ед_{FV73}/кг ADAMTS13 вводят в течение 10 минут с момента обнаружения диссеминированного внутрисосудистого свертывания у млекопитающего. В одном варианте реализации от 20 до 500 Ед_{FV73}/кг ADAMTS13 вводят в течение 30 минут с момента обнаружения диссеминированного внутрисосудистого свертывания у млекопитающего. В одном варианте реализации от 20 до 500 Ед_{FV73}/кг ADAMTS13 вводят в течение 60 минут с момента обнаружения диссеминированного внутрисосудистого свертывания у млекопитающего. В одном варианте реализации от 20 до 500 Ед_{FV73}/кг ADAMTS13 вводят в течение 4 часов с момента обнаружения

диссеминированного внутрисосудистого свертывания у млекопитающего. В одном варианте реализации от 20 до 500 Ед_{FV73}/кг ADAMTS13 вводят в течение 12 часов с момента обнаружения диссеминированного внутрисосудистого свертывания у млекопитающего. В одном варианте реализации от 20 до 500 Ед_{FV73}/кг ADAMTS13 вводят в течение 24 часов с момента обнаружения диссеминированного внутрисосудистого свертывания у млекопитающего.

[000173] В одном варианте реализации настоящего описания предложен способ лечения диссеминированного внутрисосудистого свертывания у млекопитающего, нуждающегося в этом, включающий подкожное введение терапевтически эффективного количества композиции, содержащей выделенную ADAMTS13 млекопитающему, где терапевтически эффективное количество ADAMTS13 содержит от 20 до 200 единиц активности FRETС-VWF73 на килограмм массы тела млекопитающего (Ед_{FV73}/кг). В конкретном варианте реализации млекопитающее является человеком. В одном варианте реализации от 20 Ед_{FV73} до 200 Ед_{FV73}/кг ADAMTS13 вводят в течение 10 минут с момента обнаружения диссеминированного внутрисосудистого свертывания у млекопитающего. В одном варианте реализации от 20 до 200 Ед_{FV73}/кг ADAMTS13 вводят в течение 30 минут с момента обнаружения диссеминированного внутрисосудистого свертывания у млекопитающего. В одном варианте реализации от 20 до 200 Ед_{FV73}/кг ADAMTS13 вводят в течение 60 минут с момента обнаружения диссеминированного внутрисосудистого свертывания у млекопитающего. В одном варианте реализации от 20 до 200 Ед_{FV73}/кг ADAMTS13 вводят в течение 4 часов с момента обнаружения диссеминированного внутрисосудистого свертывания у млекопитающего. В одном варианте реализации от 20 до 200 Ед_{FV73}/кг ADAMTS13 вводят в течение 12 часов с момента обнаружения диссеминированного внутрисосудистого свертывания у млекопитающего. В одном варианте реализации от 20 до 200 Ед_{FV73}/кг ADAMTS13 вводят в течение 24 часов с момента обнаружения диссеминированного внутрисосудистого свертывания у млекопитающего.

[000174] В одном варианте реализации настоящего описания

предложен способ лечения диссеминированного внутрисосудистого свертывания у млекопитающего, нуждающегося в этом, включающий подкожное введение терапевтически эффективного количества композиции, содержащей выделенную ADAMTS13 млекопитающему, где терапевтически эффективное количество ADAMTS13 содержит от 20 до 100 единиц активности FRETС-VWF73 на килограмм массы тела млекопитающего ($\text{Ед}_{\text{FV73}}/\text{кг}$). В конкретном варианте реализации млекопитающее является человеком. В одном варианте реализации от 20 Ед_{FV73} до 100 $\text{Ед}_{\text{FV73}}/\text{кг}$ ADAMTS13 вводят в течение 10 минут с момента обнаружения диссеминированного внутрисосудистого свертывания у млекопитающего. В одном варианте реализации от 20 до 100 $\text{Ед}_{\text{FV73}}/\text{кг}$ ADAMTS13 вводят в течение 30 минут с момента обнаружения диссеминированного внутрисосудистого свертывания у млекопитающего. В одном варианте реализации от 20 до 100 $\text{Ед}_{\text{FV73}}/\text{кг}$ ADAMTS13 вводят в течение 60 минут с момента обнаружения диссеминированного внутрисосудистого свертывания у млекопитающего. В одном варианте реализации от 20 до 100 $\text{Ед}_{\text{FV73}}/\text{кг}$ ADAMTS13 вводят в течение 4 часов с момента обнаружения диссеминированного внутрисосудистого свертывания у млекопитающего. В одном варианте реализации от 20 до 100 $\text{Ед}_{\text{FV73}}/\text{кг}$ ADAMTS13 вводят в течение 12 часов с момента обнаружения диссеминированного внутрисосудистого свертывания у млекопитающего. В одном варианте реализации от 20 до 100 $\text{Ед}_{\text{FV73}}/\text{кг}$ ADAMTS13 вводят в течение 24 часов с момента обнаружения диссеминированного внутрисосудистого свертывания у млекопитающего.

[000175] В одном варианте реализации настоящего описания предложен способ лечения диссеминированного внутрисосудистого свертывания у млекопитающего, нуждающегося в этом, включающий подкожное введение терапевтически эффективного количества композиции, содержащей выделенную ADAMTS13 млекопитающему, где терапевтически эффективное количество ADAMTS13 содержит от 40 до 200 единиц активности FRETС-VWF73 на килограмм массы тела млекопитающего ($\text{Ед}_{\text{FV73}}/\text{кг}$). В конкретном варианте реализации млекопитающее является человеком. В одном варианте реализации от 40 Ед_{FV73} до 200 $\text{Ед}_{\text{FV73}}/\text{кг}$ ADAMTS13 вводят в течение 10 минут с

момента обнаружения диссеминированного внутрисосудистого свертывания у млекопитающего. В одном варианте реализации от 40 до 200 Ед_{FV73}/кг ADAMTS13 вводят в течение 30 минут с момента обнаружения диссеминированного внутрисосудистого свертывания у млекопитающего. В одном варианте реализации от 40 до 200 Ед_{FV73}/кг ADAMTS13 вводят в течение 60 минут с момента обнаружения диссеминированного внутрисосудистого свертывания у млекопитающего. В одном варианте реализации от 40 до 200 Ед_{FV73}/кг ADAMTS13 вводят в течение 4 часов с момента обнаружения диссеминированного внутрисосудистого свертывания у млекопитающего. В одном варианте реализации от 40 до 200 Ед_{FV73}/кг ADAMTS13 вводят в течение 12 часов с момента обнаружения диссеминированного внутрисосудистого свертывания у млекопитающего. В одном варианте реализации от 40 до 200 Ед_{FV73}/кг ADAMTS13 вводят в течение 24 часов с момента обнаружения диссеминированного внутрисосудистого свертывания у млекопитающего.

V. НАБОРЫ НА ОСНОВЕ ADAMTS13

[000176] В еще одном аспекте предложены наборы для лечения заболевания или состояния, связанного с дисфункцией ADAMTS13 или ФВ. В одном варианте реализации набор содержит состав rADAMTS13. В некоторых вариантах реализации наборы, предложенные в настоящем документе, могут содержать одну или более доз жидкого или лиофилизированного состава, предлагаемого в настоящем документе. Если наборы содержат лиофилизированный состав rADAMTS13, наборы, как правило, должны также содержать подходящую жидкость для восстановления жидкого состава, например, стерильную воду или фармацевтически приемлемый буфер. В некоторых вариантах реализации набор содержит состав ADAMTS13, расфасованный в шприцы для подкожного введения медицинским работником или для домашнего использования.

[000177] В одном варианте реализации предложен набор, содержащий от приблизительно 10 единиц активности FRET5-VWF73 до приблизительно 10000 единиц активности FRET5-VWF73. В других вариантах реализации набор может содержать, например, от приблизительно 20 единиц активности FRET5-VWF73 (Ед_{FV73}) до

приблизительно 8000 единиц активности FRETС-VWF73 или от приблизительно 30 Ед_{FV73} до приблизительно 6000 Ед_{FV73}, или от приблизительно 40 Ед_{FV73} до приблизительно 4000 Ед_{FV73}, или от приблизительно 50 Ед_{FV73} до приблизительно 3000 Ед_{FV73}, или от приблизительно 75 Ед_{FV73} до приблизительно 2500 Ед_{FV73}, или от приблизительно 100 Ед_{FV73} до приблизительно 2000 Ед_{FV73}, или от приблизительно 200 Ед_{FV73} до приблизительно 1500 Ед_{FV73}, или количество фермента из другого диапазона. В некоторых вариантах реализации набор может содержать приблизительно 10 единиц активности FRETС-VWF73 или приблизительно 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900, 2000, 2100, 2200, 2300, 2400, 2500, 2600, 2700, 2800, 2900, 3000, 3100, 3200, 3300, 3400, 3500, 3600, 3700, 3800, 3900, 4000, 4100, 4200, 4300, 4400, 4500, 4600, 4700, 4800, 4900, 5000, 5100, 5200, 5300, 5400, 5500, 5600, 5700, 5800, 5900, 6000, 6100, 6200, 6300, 6400, 6500, 6600, 6700, 6800, 6900, 7000, 7100, 7200, 7300, 7400, 7500, 7600, 7700, 7800, 7900, 8000, 8100, 8200, 8300, 8400, 8500, 8600, 8700, 8800, 8900, 9000, 9100, 9200, 9300, 9400, 9500, 9600, 9700, 9800, 9900, 10000, 11000, 12000, 13000, 14000, 15000, 16000, 17000, 18000, 19000, 20000 или более единиц активности FRETС-VWF73.

[000178] В некоторых вариантах реализации набор предназначен для однократного введения или дозы ADAMTS13. В других вариантах реализации набор может содержать несколько доз ADAMTS13 для подкожного введения. В одном варианте реализации набор может содержать состав ADAMTS13, расфасованный в шприцы для подкожного введения медицинским работником или для домашнего использования.

VI. ПРИМЕРЫ

Пример 1: Фармакокинетические свойства rADAMTS13 при внутривенном и подкожном введении

[000179] Данное исследование проводили для оценки фармакокинетических свойств рекомбинантной ADAMTS13 у геттингенских карликовых свиней после внутривенного (в/в) или

подкожного (п/к) введения. В данном исследовании 4 самцам геттингенских карликовых свиней вводили ADMTS13 в/в («внутривенная группа») и 4 самцам геттингенских карликовых свиней вводили ADMTS13 п/к («подкожная группа»).

[000180] Самцов геттингенских карликовых свиней перед началом исследования приучали сотрудничать при процедурах исследования. Таким образом, при введении анестетиков или тестовых образцов и отборе образцов крови животных не обездвигивали.

[000181] Животных анестезировали для имплантации катетера с использованием смеси Zoletil, состоящей из 1,11 мг/кг тилетамина, 1,11 мг/кг золазепамы, 0,56 мг/кг ксилазина, 0,56 мг/кг кетамина и 0,11 мг/кг буторфанола (в/м). При необходимости для поддержания анестезии применяли изофлюран. Во время хирургической операции животные получали чистый кислород через маску или эндотрахеальную трубку. Яремную область выбривали и дезинфицировали. Центральный катетер вводили в черепную полую вену по Сельдингеру. Перед восстановлением после анестезии для обезболивания вводили 4 мг/кг карпрофена.

[000182] Внутривенная группа получила номинальную дозу 200 FRETs-Ед/кг rADAMTS13 в/в (0,085 мл/кг). Подкожная группа получила номинальную дозу 1000 FRETs-Ед/кг rADAMTS13 п/к (0,456 мл/кг). Отбор образцов крови выполняли через центральный венозный катетер перед введением тестируемого образца и через 5 мин, 1 ч, 3 ч, 6 ч, 9 ч, 24 ч, 32 ч, 48 ч, 56 ч и 72 ч после введения тестируемого образца. Образцы крови получали следующим образом: первые 0,5-0,7 мл выбрасывали, чтобы избежать разбавления раствором для заполнения катетера (физиологическим раствором). Затем собирали 0,8 мл крови и смешивали с 0,2 мл цитрата натрия. Образец крови центрифугировали при 5700 оборотах в минуту (1x 10 мин, 1x 5 мин). Плазму хранили при температуре ниже -60°C.

[000183] Активность ADAMTS13 определяли путем анализа FRETs и обнаружения антигена с помощью твердофазного ИФА. Кроме того, оценивали потенциальное образование связывающих антител против

rADAMTS13 человека и влияние rADAMTS13 на картину мультимеров эндогенного ФВ.

[000184] Как и ожидалось, после в/в введения медиана Tмакс (время достижения Cмакс) составляла 5 мин, что указывало на непосредственную биодоступность. Медиана Tмакс после п/к введения составила 24 ч для активности ADAMTS13 и 28 ч для антигена ADAMTS13. Средние концентрации активности ADAMTS13 в плазме приведены на фигуре 1, а усредненные концентрации антигена ADAMTS13 приведены на фигуре 2.

[000185] ППК0-тпосл [$\text{ч} \cdot \text{Ед}/\text{мл}/\text{Ед}/\text{кг}$ и $\text{ч} \cdot \text{мкг}/\text{мл}/\text{мкг}/\text{кг}$] с поправкой на дозу после в/в введения составила 0,306 для активности и 0,373 для антигена. ППК0-тпосл рассчитывали с использованием правила трапеции с момента времени 0 до момента последнего пробоотбора (тпосл) (Hauschke et al. 2007). ППК0-тпосл с поправкой на дозу после п/к введения составила 0,198 для активности и 0,243 для антигена. Таким образом, соотношение ППК0-тпосл с поправкой на дозу после п/к и в/в введения составило 0,646 для активности и 0,651 для антигена. IVR [%] составило 55,8 (активность) и 79,3 (антиген) после в/в введения и 13,8 (активность) и 17,3 (антиген) после п/к введения.

[000186] Поскольку уровень rADAMTS13 в плазме не снижался в достаточной степени в течение периода наблюдения, оценку конечного и начального периода полувыведения следует рассматривать с осторожностью. Таким образом, зависимые параметры (MPT, Vss, Cls, ППК0-inf) также могут быть недостоверны. Для оценки этих параметров будет проведено исследование с последующим наблюдением. Оценка связывающих антител против rADAMTS13 была отрицательной для всех образцов от всех животных.

[000187] Результаты оценки картины мультимеров ФВ у карликовых свиней указывали на крайне ограниченное расщепление эндогенного ФВ рекомбинантной ADAMTS13 (Таблица). Интенсивность сателлитной полосы, близкой к нижнему ФВ-мультимеру, незначительно увеличивалась с течением времени у животных, получавших п/к введение, но не у животных, получавших в/в введение. Высота картины мультимеров ФВ не менялась в любой

группе.

Таблица 2

Мультимерный анализ рекомбинантной ADAMTS13 в агарозных гелях
низкого и высокого разрешения

Экспериментальная группа	Кол-во животных	Расщепление ФВ
Внутривенная группа (200 МЕ/кг в/в)	1	Нет
	2	Нет
	3	Нет
	4	Нет
Подкожная группа (1000 МЕ/кг п/к)	1	Незначительное увеличение интенсивности одной сателлитной полосы
	2	Незначительное увеличение интенсивности одной сателлитной полосы
	3	Незначительное увеличение интенсивности одной сателлитной полосы
	4	Незначительное увеличение интенсивности одной сателлитной полосы

Пример 2: Фармакокинетические свойства rADAMTS13 при внутривенном и подкожном введении

[000188] Данное исследование проводили для оценки фармакокинетических свойств рекомбинантной ADAMTS13 у геттингенских карликовых свиней после внутривенного (в/в) или подкожного (п/к) введения. В данном исследовании 4 самцам геттингенских карликовых свиней вводили ADAMTS13 в/в («внутривенная группа») и 4 самцам геттингенских карликовых свиней вводили ADAMTS13 п/к («подкожная группа»).

[000189] Самцов геттингенских карликовых свиней приучали к процедурам исследования и анестезировали для имплантации катетера, как описано в примере 1.

[000190] В данном исследовании использовали 3 и 5 самцов геттингенских карликовых свиней на группу. Обе группы получили номинальную дозу 200 FRETС-Ед/кг rADAMTS13. Трех животным вводили вещество в/в, другим пяти животным – п/к. Отбор образцов крови выполняли через центральный венозный катетер перед введением тестируемого образца и через 5 мин, 1 ч, 2 ч, 6 ч, 5 ч, 23 ч, 30 ч, 47 ч, 54 ч, 71 ч, 78 ч, 95 ч и 102 ч после введения тестируемого образца.

[000191] Образцы крови получали следующим образом: Первые 0,5–0,7 мл выбрасывали, чтобы избежать разбавления раствором для заполнения катетера (физиологическим раствором). Затем собирали 0,8 мл крови и смешивали с 0,2 мл цитрата натрия. Образец крови центрифугировали при 5700 оборотах в минуту (1х 10 мин, 1х 5 мин). Плазму хранили при температуре ниже -60°C .

[000192] Активность ADAMTS13 определяли путем анализа FRETС и обнаружения антигена с помощью твердофазного ИФА.

[000193] Как и ожидалось, после в/в введения медиана Тмакс (время достижения Смакс) составляла 5 мин, что указывало на непосредственную биодоступность. Медиана Тмакс после п/к введения составила 30 ч. Средние концентрации активности ADAMTS13 в плазме приведены на фигуре 3, а усредненные концентрации антигена ADAMTS13 приведены на фигуре 4.

[000194] ППК0-тпосл Ед/мл/*ч и мкг/мл/*ч] после в/в введения составила 68,25 для активности и 39,81 для антигена. ППК0-тпосл после п/к введения составила 47,16 для активности и 26,23 для антигена. IVR [%] составило 61,0 (активность) и 45,6 (антиген) после в/в введения и 13,0 (активность) и 9,6 (антиген) после п/к введения.

[000195] Конечный период полувыведения [ч] после в/в введения составил 46,96 для активности и 48,83 для антигена. Конечный период полувыведения после п/к введения составил 56,76 для активности и 41,25 для антигена. MRT [ч] составило 64,08

(активность) и 66,26 (антиген) после в/в введения и 104,2 (активность) и 77,52 (антиген) после п/к введения.

[000196] Таким образом, биодоступность при п/к введении по сравнению с в/в введением составляла 65,9% и 69,1% для антигена ADAMTS13 и активности ADAMTS13, соответственно.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения расстройства свертывания крови у млекопитающих, указанный способ включает подкожное введение терапевтически эффективного количества композиции, содержащей выделенную ADAMTS13 млекопитающему, нуждающемуся в указанном введении, при этом терапевтически эффективное количество ADAMTS13 составляет от 20 до 4000 единиц активности на килограмм массы тела.

2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что указанное расстройство свертывания крови выбрано из группы, состоящей из наследственной ТТП, приобретенной ТТП, церебрального инфаркта, инфаркта миокарда, ишемического или реперфузионного повреждения, тромбоза глубоких вен и диссеминированного внутрисосудистого свертывания, связанного с сепсисом.

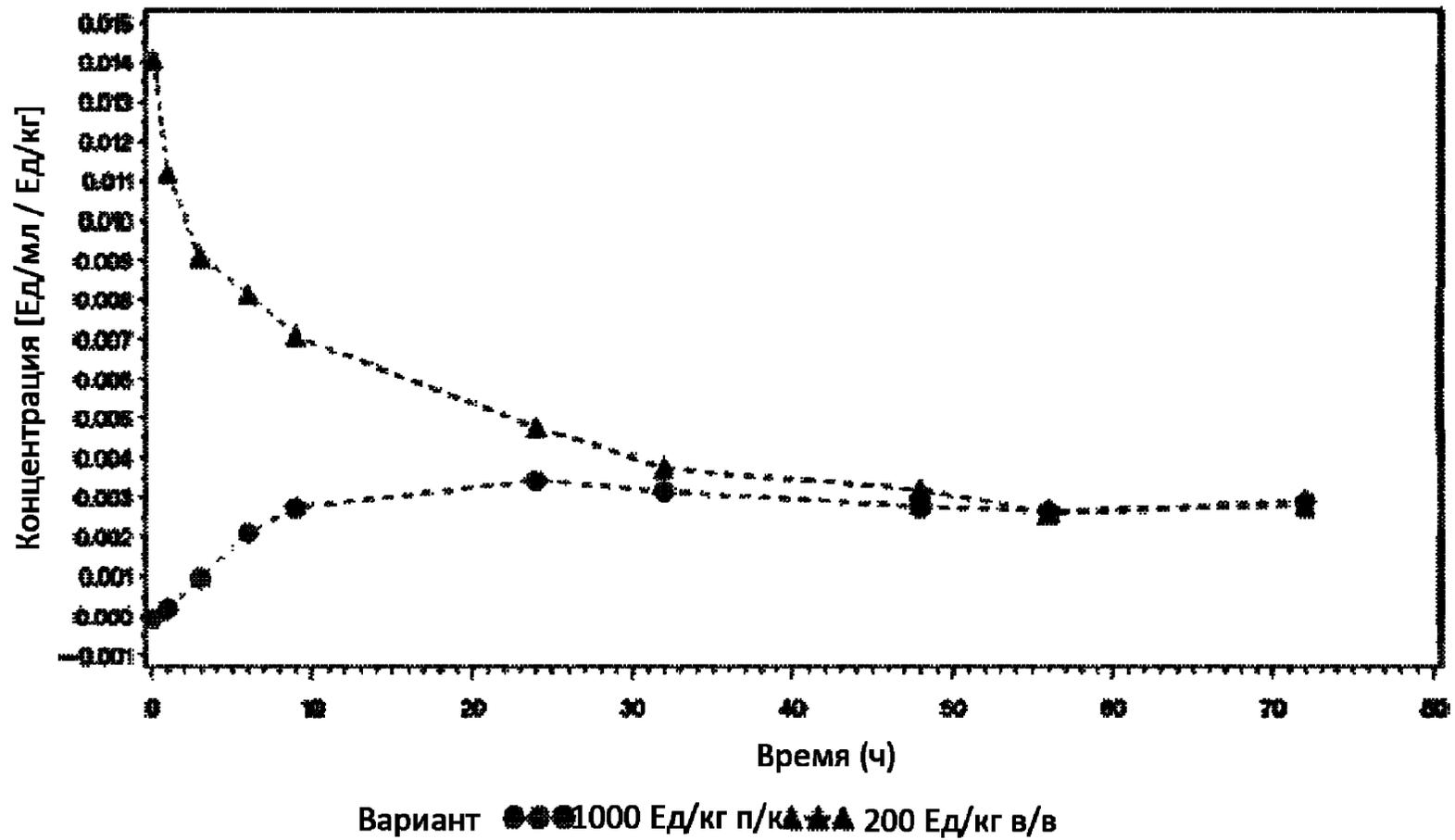
3. Способ по п. 1 или 2, отличающийся тем, что указанная биодоступность ADAMTS13 после подкожного введения составляет 50-80% по сравнению с внутривенным введением, нормированным по аналогичной дозе.

4. Способ по п. 1 или 2, отличающийся тем, что указанная биодоступность ADAMTS13 после подкожного введения составляет по меньшей мере 50% по сравнению с внутривенным введением, нормированным по аналогичной дозе.

5. Способ по п. 1 или 2, отличающийся тем, что указанная биодоступность ADAMTS13 после подкожного введения составляет по меньшей мере 55% по сравнению с внутривенным введением, нормированным по аналогичной дозе.

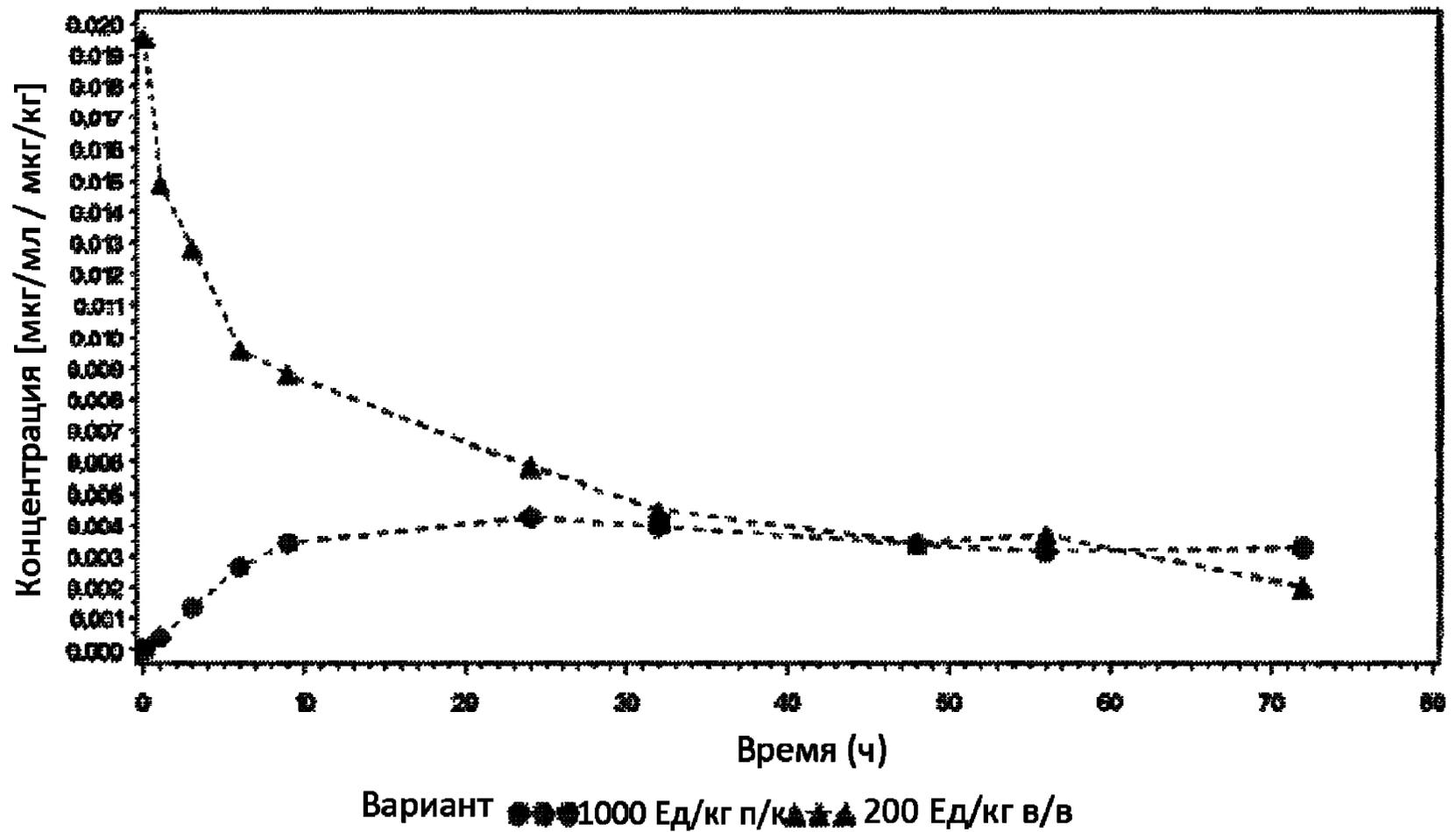
По доверенности

Временной профиль усредненной концентрации (n = 4 в каждой группе) ADAMTS13 (активность) с поправкой на исходную и фактическую дозу



ФИГ.1

Временной профиль усредненной концентрации (n = 4 в каждой группе) ADAMTS13 (антиген) с поправкой на исходную и фактическую дозу



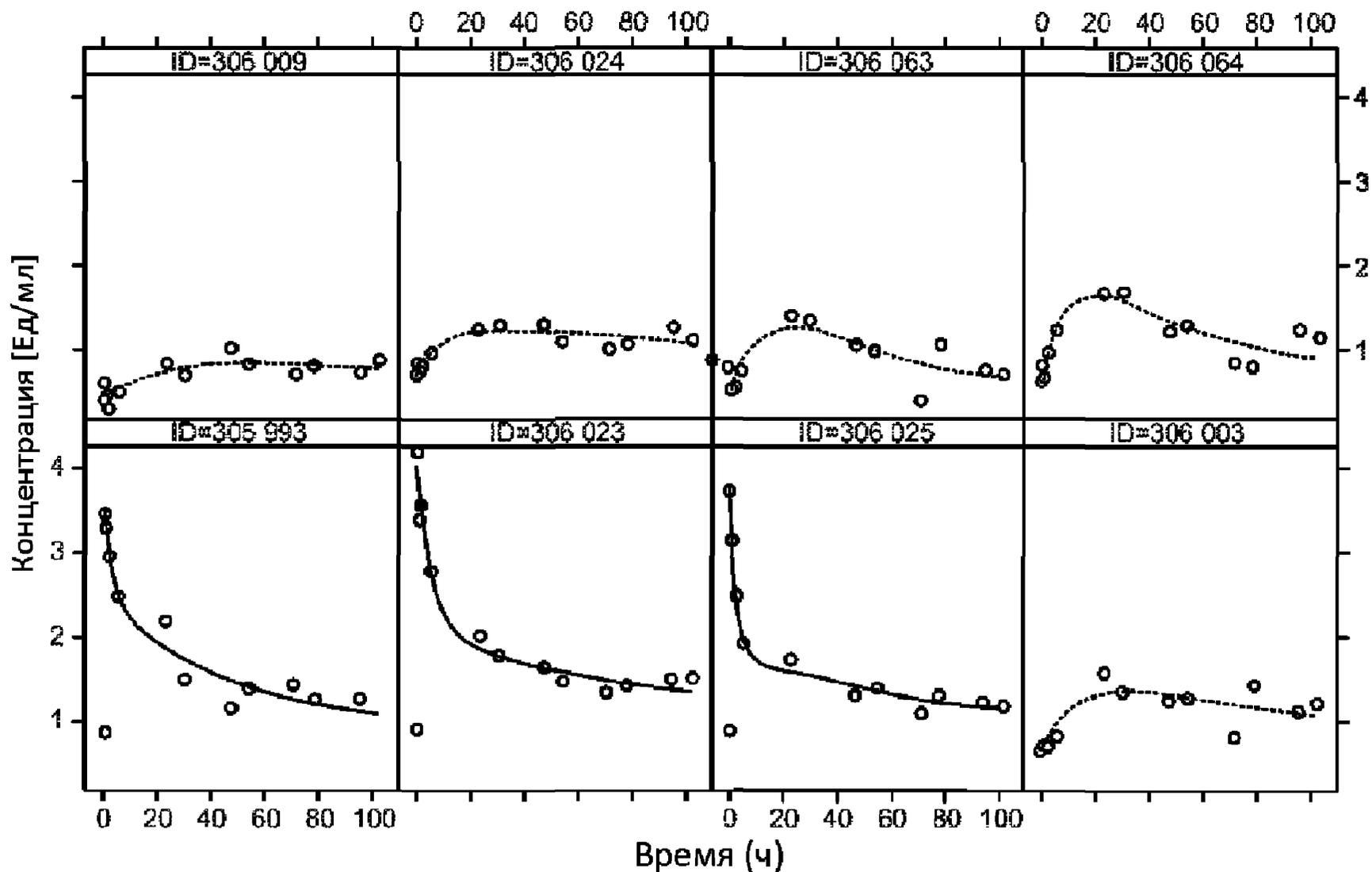
ФИГ.2

Аппроксимированные отдельные временные профили концентрации для FRET VWF73

Путь введения:

Внутривенный (в/в) —●—

Подкожный (п/к) -●-

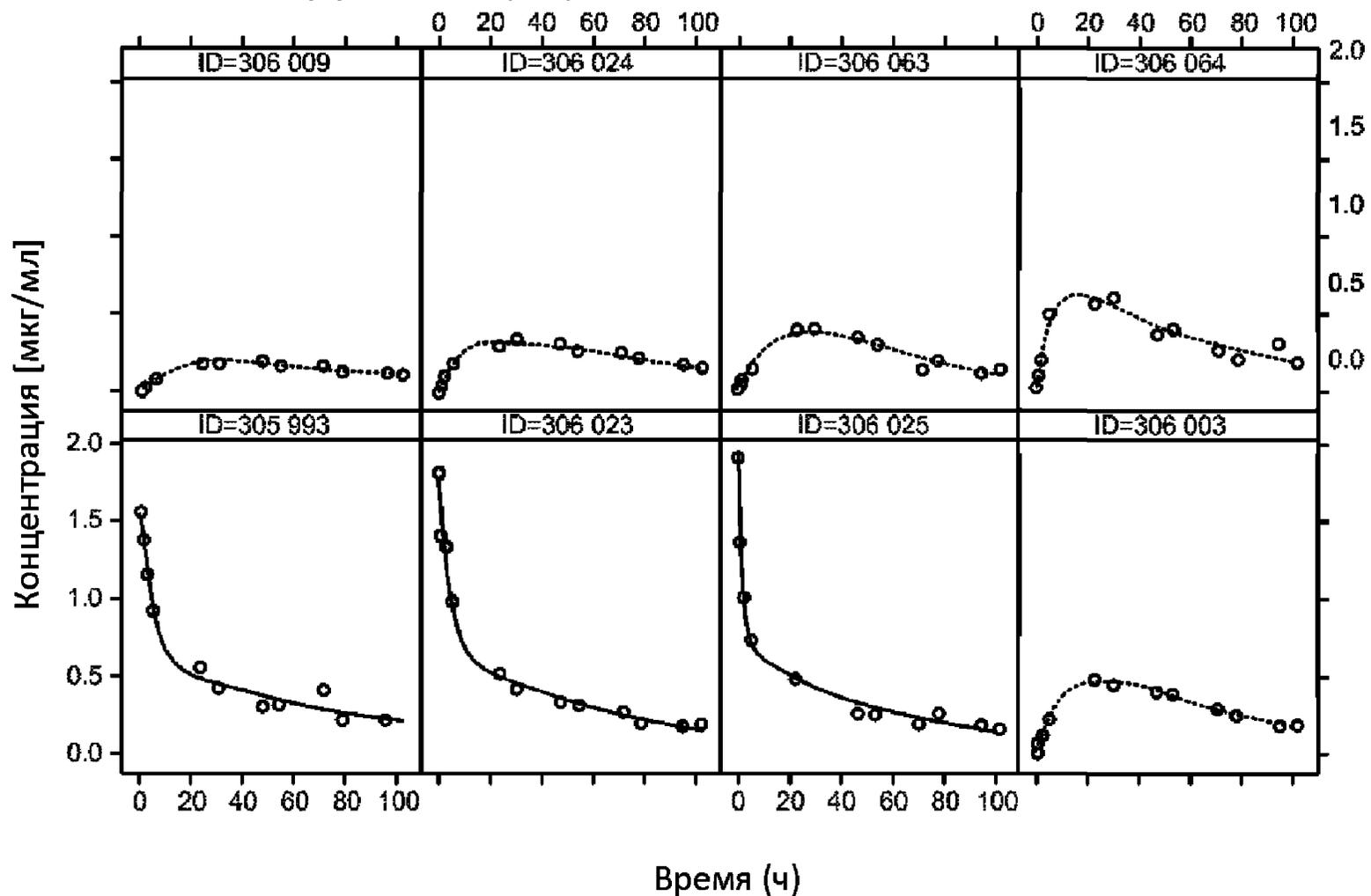


ФИГ.3

Аппроксимированные отдельные временные профили концентрации для антигена А13
(твёрдофазный ИФА)

Путь введения:

Внутривенный (в/в) — ○ Подкожный (п/к) ○



ФИГ.4

ОТЧЕТ О ПАТЕНТНОМ ПОИСКЕ

(статья 15(3) ЕАПК и правило 42 Патентной инструкции к ЕАПК)

Номер евразийской заявки:

201992832**А. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ:****A61K 38/48 (2006.01)****A61P 7/02 (2006.01)**

Согласно Международной патентной классификации (МПК)

Б. ОБЛАСТЬ ПОИСКА:

Просмотренная документация (система классификации и индексы МПК)

A61K 38/00, A61P 7/00

Электронная база данных, использовавшаяся при поиске (название базы и, если, возможно, используемые поисковые термины)

В. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ

Категория*	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
X	WO 2006/133955 A1 (BAXTER INT [US]; BAXTER HEALTHCARE SA [CH]; CBR INST FOR BIOMED RES IN) 2006-12-21	1-5
X	W0 2009/140140 A1 (IMMUNE DISEASE INST [US]; WAGNER DENISA [US]; ZHAO BING-QIAO [CN]) 2009-11-19, параграф [0001],[0007], [0010], [0065] - [0070], формула	1-5
X	US 2011/229455 A1 (MATTHIESSEN PETER [AT] ET AL) (2011-09-22, параграф [0016,] [0110] - [0115], [0237] - [0242], [0300] - [0302], формула	1-5
X	W0 2012/006591 A1 (BAXTER INT [US]; BAXTER HEALTHCARE SA [CH]; GRILLBERGER LEOPOLD [AT];) 2012-01-12, параграф [0281, [0291], [0293], [0298], [0302] - [0305]	1-5
Y	W0 03/016492 A2 (UNIV MICHIGAN [US]; GINSBURG DAVID [US]; LEVY GALLIA [US]; TSAI HAN-MO), 2003-02-27, с. 78, строчка 24 – с. 82, строчка 29, п. 32 формулы	1-5

 последующие документы указаны в продолжении

* Особые категории ссылочных документов:

«А» - документ, определяющий общий уровень техники

«D» - документ, приведенный в евразийской заявке

«E» - более ранний документ, но опубликованный на дату подачи евразийской заявки или после нее

«O» - документ, относящийся к устному раскрытию, экспонированию и т.д.

"P" - документ, опубликованный до даты подачи евразийской заявки, но после даты испрашиваемого приоритета"

«Т» - более поздний документ, опубликованный после даты приоритета и приведенный для понимания изобретения

«X» - документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий новизну или изобретательский уровень, взятый в отдельности

«Y» - документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий изобретательский уровень в сочетании с другими документами той же категории

«&» - документ, являющийся патентом-аналогом

«L» - документ, приведенный в других целях

Дата проведения патентного поиска: **24/04/2020**

Уполномоченное лицо:

Заместитель начальника Управления экспертизы

Начальник отдела химии и медицины

Согласовано в электронном виде

А.В.Чебан

КОПИЯ ВЕРНА

Начальник Управления экспертизы

Евразийского патентного ведомства
Евразийской патентной организации

А.В.Чебан

Дата 21 АПР 2020