

Nyhedsbrev 12. april 2022

Kære kapitalejer,

Det er med tilfredshed, at Selskabet kan oplyse, at det terapeutiske konjugat til målretning af aktive stoffer til nyren for behandling af akut nyresvigt er blevet afprøvet for stabilitet i museplasma og har vist sig stabilt langt ud over det forudbestemte minimumskrav. Stabilitet i plasma (dvs., at det aktive stof ikke udløses i kredsløbet) er en forudsætning for en effektiv målretning, således at det aktive stof ikke går til spilde ved præmatur udløsning og påvirker andre væv, med uønskede bivirkninger til følge. En meget vigtig og central milepæl er herved opnået. Banen er således klar til at påvise optag af konjugatet, udløsning af det aktive stof i nyreceller, samt direkte afprøvning i modeller for akut nyreskade.

Stabilitet af det terapeutiske konjugat i museplasma er nu bekræftet

Stabiliteten af det terapeutiske konjugat, S89C-mus-NGAL/CsA (cyklosporin A) i museplasma er nu blevet undersøgt og bekræftet. Ved stabilitet menes ingen eller stærkt begrænset udløsning af frit cyklosporin fra konjugatet. Western blot analyse af konjugatet og NGAL med antistoffer mod NGAL og CsA er påvist at kunne skelne mellem konjugatet og frit NGAL, men metoden er mindre effektiv til bestemmelse af frigivet CsA pga. af dette stofs relativt lave molekulvægt. Derfor er der etableret en højteknologisk metode til bestemmelse af frit CsA i biologiske væsker, der indebærer identificering og kvantificering af CsA ved HPLC og massespektrografi. Bestemmelse af CsA i fx plasma fra behandlede transplantationspatienter er en relativ sjældenhed pga. disse teknologiske krav. Den anvendte metode er kalibreret og internt valideret med en kvantificeringsgrænse så lav som 5 ng/ml.

På basis af et estimat om, at injiceret konjugatet ville optages af nyrene inden for en time, blev minimumskravet for konjugatets stabilitet i museplasma bestemt til mindre en 5 % udløsning af det indeholdte CsA ved 1 time a 37°C. I de udførte forsøg blev der ikke fundet nogen udløsning af CsA, der oversteg kvantificeringsgrænsen, selv efter 4 timers inkubation ved 37°C. Stabilitetskravet for konjugatet er således blevet fuldt ud opfyldt.

Den udviklede analyse vil efterfølgende anvendes til bestemmelse af frit CsA i celler og kultur supernatanter fra *in-vitro* forsøgene angående optag af konjugat og udløsning af CsA i nyrecellekulturer. Ligeledes kan metodikken anvendes til bestemmelse af CsA niveauer i *in-vivo* forsøg angående akut nyreskade og toksikologi.

IP-status

Som bekendt er principperne bag udviklingen af et konjugat, der retter et potentielt aktivt stof specifikt mod nyrene til behandling af akut nyresvigt, søgt beskyttet ved patentansøgningen WO 2018/234372 "Compositions for the prevention and treatment of acute renal injury", udgivet 2018-12-27. Da produkterne betragtes med et kæmpe markedspotentiale og som potentielt vigtige på verdensplan, er der søgt beskyttelse i Japan, Israel og Rusland, såvel som i Europa og USA. Substantiv behandling i den regionale/nationale fase ved at begynde. Der forberedes nu en ny patentansøgning, der supplerer den oprindelige ved at beskrive syntesen og *in-vitro* afprøvningen af det nuværende specifikke konjugat som et "first-in-class" nyt lægemiddel til dette formål. Dette beskytter AKI Therapeutics' udvikling fra en anden vinkel og styrker den samlede beskyttelse af selskabets forventede lægemiddel for akut nyreskade. Samtidigt danner udviklingen et paradigme for syntesen af andre lægemidler, hvori andre aktive stoffer konjugeres med NGAL ved samme metode for at målrette deres virkning til nyrene.

Konklusion

Med dette tilfredsstillende udfald af konjugatets stabilitetsafprøvning i museplasma er en vigtig milepæl eller "key performance indicator" opnået. Det åbner vejen for de planlagte *in-vitro* forsøg angående konjugatets optagelse og det aktive stofs udløsning i nyreceller, samt også indledende afprøvning i *in-vivo* modeller for akut nyreskade.

Fortsætter den positive udvikling skønnes det sandsynligt, at de første kliniske fase 1 forsøg vil kunne gennemføres H2 2022 / H1 2023.

Husk at besøge Selskabets hjemmeside på www.akitherapeutics.com.

God påske

Hørsholm, 12. april 2022

AKI Therapeutics ApS