

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202191388 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.11.01

(51) Int. Cl. C07K 16/26 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2020.01.08

(54) ЛЕЧЕНИЕ ГОЛОВНОЙ БОЛИ ПРИ ИЗБЫТОЧНОМ ПРИМЕНЕНИИ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ АНТИТЕЛАМИ К CGRP ИЛИ CGRP-R

(31) 62/789,828; 62/840,967; 62/841,585;
62/872,983

(72) Изобретатель:
Кэди Роджер К. (US), Смит Джеффри
Т.Л. (IE), Хирман Джозеф, Шэффлер
Барбара, Мехта Лахар (US)

(32) 2019.01.08; 2019.04.30; 2019.05.01;
2019.07.11

(33) US

(74) Представитель:
Гизатуллин Ш.Ф., Угрюмов В.М.,
Строкова О.В., Гизатуллина Е.М. (RU)

(86) PCT/US2020/012790

(87) WO 2020/146535 2020.07.16

(71) Заявитель:
Х. ЛУНДБЕКК А/С (DK)

(57) Предусмотрены способы лечения или предупреждения головной боли при избыточном применении лекарственных препаратов. Иллюстративные способы включают введение антитела-антагониста к CGRP пациенту, нуждающемуся в этом.

Название последова- тельности	Белковая последовательность тяжелой цепи		
	FR1	CDR1 FR2	CDR2
Ab1	QSELESGGRLVTPSTPLRLTCTVSGLDLS	SYVMQ WVRQAPKGLLEWIG	VIGINDTYASWAKG
Ab2	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGDLS	SYVMQ WVRQAPKGLLEWIG	VIGINDTYASWAKG
Ab3	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGDLS	SYVMQ WVRQAPKGLLEWIG	VIGINDTYASWAKG
Ab4	QSELESGGRLVTPSTPLRLTCTVSGLDLS	GYMNI WVRQAPKGLLEWIG	VIGINDTYASWAKG
Ab5	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGDLS	GYMNI WVRQAPKGLLEWIG	VIGINDTYASWAKG
Ab6	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGDLS	GYMNI WVRQAPKGLLEWIG	VIGINDTYASWAKG
Ab7	QSELESGGRLVTPSTPLRLTCTVSGLDLS	NYVMQ WVRQAPKGLLEWIG	VIGINDTYASWAKG
Ab8	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGDLS	NYVMQ WVRQAPKGLLEWIG	VIGINDTYASWAKG
Ab9	QSELESGGRLVTPSTPLRLTCTVSGLDLS	SYVMQ WVRQAPKGLLEWIG	VIGINDTYASWAKG
Ab10	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGDLS	SYVMQ WVRQAPKGLLEWIG	VIGINDTYASWAKG
Ab11	QSELESGGRLVTPSTPLRLTCTVSGLDLS	NYVMQ WVRQAPKGLLEWIG	VIGINDTYASWAKG
Ab12	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGDLS	NYVMQ WVRQAPKGLLEWIG	VIGINDTYASWAKG
Ab13	QSELESGGRLVTPSTPLRLTCTVSGLDLS	SNAMW WVRQAPKGLLEWIG	CYVSDGTYASWAKG
Ab14	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGDLS	SYVMQ WVRQAPKGLLEWIG	VIGINDTYASWAKG

A1

202191388

202191388

A1

ЛЕЧЕНИЕ ГОЛОВНОЙ БОЛИ ПРИ ИЗБЫТОЧНОМ ПРИМЕНЕНИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ АНТИТЕЛАМИ К CGRP ИЛИ CGRP-R

РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] Настоящая заявка испрашивает приоритет по предварительной заявке на патент США № 62/840967, поданной 30 апреля 2019 г. (номер дела патентного поверенного 1143257.008800); предварительной заявке на патент США № 62/841585, поданной 1 мая 2019 г. (номер дела патентного поверенного 1143257.008801) и предварительной заявке на патент США № 62/872983, поданной 11 июля 2019 г. (номер дела патентного поверенного 1143257.008802), все из которых включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

РАСКРЫТИЕ ПЕРЕЧНЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

[0002] Настоящая заявка содержит перечень последовательностей, который был подан в формате ASCII с помощью EFS-Web и настоящим включен посредством ссылки во всей своей полноте. Указанная ASCII-копия, созданная 11 декабря 2019 г., имеет название "1143257o008803.txt" и размер 357503 байт.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0003] Область техники

[0004] Настоящее изобретение относится к антителам и их фрагментам (включая Fab-фрагменты), которые специфически связываются с кальцитонин-ген-связанным пептидом человека (в дальнейшем "CGRP"), или антителами и их фрагментами (включая Fab-фрагменты), которые специфически связываются с рецептором кальцитонин-ген-связанного пептида человека (в дальнейшем "CGRP-R"), и способам предупреждения или лечения заболеваний и нарушений, ассоциированных с CGRP, таких как головная боль при избыточном применении лекарственных препаратов, путем введения указанных антител или их фрагментов.

[0005] Описание предшествующего уровня техники

[0006] Кальцитонин-ген-связанный пептид (CGRP) продуцируется в виде многофункционального нейропептида длиной 37 аминокислот. У человека встречаются две формы CGRP, CGRP-альфа и CGRP-бета, и они обладают аналогичной активностью. У человека CGRP-альфа и CGRP-бета отличаются тремя аминокислотами и происходят от разных генов. CGRP высвобождается из множества тканей, как, например, тройничного нерва, которые при активации высвобождают нейропептиды в пределах оболочек головного мозга, опосредуя нейрогенное воспаление, которое характеризуется расширением сосудов, проницаемостью сосудов и

разрушением тучных клеток. Durham, P.L., *New Eng. J. Med.*, 350 (11):1073-75 (2004). Биологические эффекты CGRP опосредуются рецептором CGRP (CGRP-R), который состоит из семипроходного трансмембранного компонента в сочетании с рецептор-ассоциированным мембранным белком (RAMP). CGRP-R дополнительно требует активности рецепторного белка-компонента (RCP), который необходим для эффективного сопряжения с аденилатциклазой через G-белки и продуцирования cAMP. Doods, H., *Curr. Op. Invest. Drugs*, 2(9):1261-68 (2001).

[0007] Мигрень представляет собой нейроvascularное расстройство, поражающее примерно 10% взрослого населения США, и оно, как правило, сопровождается сильными головными болями. Считается, что CGRP играет важную роль в развитии мигрени. Известно, что несколько компаний, т. е. Amgen, Eli Lilly, Teva и Alder Biopharmaceuticals (недавно приобретенная Lundbeck A/S), разработали антитела к CGRP и CGRP-R для применения в лечении или предупреждении головных болей при мигрени. Патентообладатель настоящего патента ранее подавал заявки на патенты, связанные с антителами к CGRP и путями их применения, включая опубликованную заявку согласно PCT WO/2012/162243, поданную 21 мая 2012 года, озаглавленную "ANTI-CGRP COMPOSITIONS AND USE THEREOF", опубликованную заявку согласно PCT WO/2012/162257, поданную 21 мая 2012 года, озаглавленную "USE OF ANTI-CGRP ANTIBODIES AND ANTIBODY FRAGMENTS TO PREVENT OR INHIBIT PHOTOPHOBIA OR LIGHT AVERSION IN SUBJECTS IN NEED THEREOF, ESPECIALLY MIGRAINE SUFFERERS", опубликованную заявку согласно PCT WO/2012/162253, поданную 21 мая 2012 года, озаглавленную "USE OF ANTI-CGRP OR ANTI-CGRP-R ANTIBODIES OR ANTIBODY FRAGMENTS TO TREAT OR PREVENT CHRONIC AND ACUTE FORMS OF DIARRHEA" и опубликованную заявку согласно PCT WO/2015/003122, поданную 3 июля 2014 года, озаглавленную "REGULATION OF GLUCOSE METABOLISM USING ANTI-CGRP ANTIBODIES", все из которых включены посредством ссылки во всей своей полноте.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ

[0008] В настоящем изобретении предусмотрены способы лечения или предупреждения головной боли при избыточном применении лекарственных препаратов, например, ассоциированной с избыточным применением противомигренозных лекарственных средств и/или ассоциированной с чрезмерным применением триптана, и/или спорыньи, и/или анальгетиков, включающие введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества по меньшей мере одного антитела к CGRP или фрагмента антитела, или антитела к CGRP-R или фрагмента антитела, или одного или нескольких составов, содержащих указанное антитело или фрагмент антитела, раскрытые в данном документе. Указанное антитело к CGRP или фрагмент антитела необязательно предусматривают любое из Ab1-Ab14 или их Fab-фрагмента, такое как Ab6 или его Fab-фрагмент, например, имеющие полипептидные последовательности CDR 1, 2 и 3 легкой цепи под SEQ ID NO: 224; SEQ ID NO: 226 и SEQ ID NO: 228 соответственно, и полипептидные последовательности CDR 1, 2 и 3 тяжелой цепи под SEQ ID NO: 204; SEQ ID NO: 206 и SEQ ID NO:

208; или имеющие полипептидные последовательности CDR 1, 2 и 3 легкой цепи, кодируемые SEQ ID NO: 234; SEQ ID NO: 236 и SEQ ID NO: 238 соответственно, и полипептидные последовательности CDR 1, 2 и 3 тяжелой цепи, кодируемые SEQ ID NO: 214; SEQ ID NO: 216 и SEQ ID NO: 218 соответственно. Указанное антитело к CGRP может содержать полипептид вариабельной области легкой цепи под SEQ ID NO: 222 и полипептид вариабельной области тяжелой цепи под SEQ ID NO: 202. Указанное антитело к CGRP может содержать полипептид вариабельной области легкой цепи, кодируемый SEQ ID NO: 232, и полипептид вариабельной области тяжелой цепи, кодируемый SEQ ID NO: 212. Указанное антитело к CGRP может содержать полипептид легкой цепи под SEQ ID NO: 221 и полипептид тяжелой цепи под SEQ ID NO: 201 или SEQ ID NO: 566. Указанное антитело к CGRP может содержать полипептид легкой цепи, кодируемый SEQ ID NO: 231, и полипептид тяжелой цепи, кодируемый SEQ ID NO: 211 или SEQ ID NO: 567. Указанное антитело к CGRP может предусматривать продукт экспрессии антитела, выделенный из рекомбинантных клеток, которые экспрессируют последовательности нуклеиновых кислот, кодирующие полипептид вариабельной области легкой цепи под SEQ ID NO: 222 и полипептид вариабельной области тяжелой цепи под SEQ ID NO: 202, при этом полипептиды необязательно связаны с полипептидами константной области легкой и тяжелой цепи человека соответственно, например, с константными областями IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4 человека, при этом константные области необязательно могут быть модифицированы для изменения гликозилирования или протеолиза, где указанные рекомбинантные клетки необязательно предусматривают клетки дрожжей или млекопитающих, например, клетки *Pichia pastoris* или CHO. Указанное антитело к CGRP может предусматривать продукт экспрессии антитела, выделенный из рекомбинантных клеток, которые экспрессируют последовательности нуклеиновых кислот, кодирующие легкую цепь под SEQ ID NO: 221 и полипептид тяжелой цепи под SEQ ID NO: 201 или SEQ ID NO: 566, где указанные рекомбинантные клетки необязательно предусматривают клетки дрожжей или млекопитающих, например, клетки *Pichia pastoris* или CHO, где их константные области, необязательно, могут быть модифицированы для изменения гликозилирования или протеолиза или других эффекторных функций. Любое из вышеупомянутых антител к CGRP или фрагментов антител, предпочтительно Ab6, необязательно может быть включено в состав, раскрытый в данном документе, например, содержащий гистидин (L-гистидин), сорбит, полисорбат 80, например, на объем 1 мл он содержит приблизительно 100 мг антитела к CGRP, приблизительно 3,1 мг L-гистидина, приблизительно 40,5 мг сорбита и приблизительно 0,15 мг полисорбата 80 и характеризуется рН, составляющим приблизительно 5,8. Вводимая дозировка указанного антитела может составлять от приблизительно 100 мг до приблизительно 300 мг, как, например, приблизительно 100 мг, приблизительно 300 мг, 100 мг или 300 мг. Дозировка может вводиться различными способами, например, внутривенно, например, в физиологическом растворе, таком как 0,9% раствор хлорида натрия, в подходящем объеме, таком как 100 мл.

[0009] Указанная головная боль при избыточном применении лекарственных препаратов может быть определена на основании следующих критериев: (а) головная боль, возникающая на протяжении 15 или более дней в месяц у пациента с уже существующим расстройством, сопровождающимся головной болью; и (b) избыточное применение в течение более 3 месяцев одного или нескольких лекарственных средств, которые можно принимать при неотложном и/или симптоматическом лечении головной боли.

[0010] Указанное избыточное применение может предусматривать применение алкалоида спорыньи (например, эрготамина) на протяжении 10 или более дней в месяц, применение триптана на протяжении 10 или более дней в месяц, применение одного или нескольких неопиоидных анальгетиков (таких как парацетамол (ацетаминофен), ацетилсалициловая кислота (аспирин), другое NSAID или другой неопиоидный анальгетик) на протяжении 15 или более дней в месяц, применение одного или нескольких комбинированных анальгетиков (как дополнительно описано ниже) на протяжении 10 или более дней в месяц, применение одного или более опиоидов на протяжении 10 или более дней в месяц или применение комбинации двух или более классов лекарственных средств (как дополнительно описано ниже) на протяжении 10 или более дней в месяц.

[0011] В способах, описанных в данном документе, указанный триптан может включать без ограничения любой один или любую комбинацию триптанов, таких как, среди прочего, суматриптан, золмитриптан, наратриптан, ризатриптан, элетриптан, алмотриптан и фроватриптан.

[0012] Указанная головная боль при избыточном применении лекарственных препаратов может включать головную боль при избыточном применении эрготамина, головную боль при избыточном применении триптанов, головную боль при избыточном применении неопиоидных анальгетиков, головную боль при избыточном применении опиоидов, головную боль при избыточном применении комбинированных анальгетиков, головную боль при избыточном применении лекарственных препаратов, связанную с несколькими классами лекарственных средств, которые по отдельности не применяются избыточно, головную боль при избыточном применении лекарственных препаратов, связанную с неуточненным или непроверенным избыточным применением нескольких классов лекарственных средств, или головную боль при избыточном применении лекарственных препаратов, связанную с другим лекарственным препаратом.

[0013] Указанная головная боль при избыточном применении неопиоидных анальгетиков может предусматривать головную боль при избыточном применении парацетамола (ацетаминофена), головную боль при избыточном применении нестероидных противовоспалительных лекарственных средств (NSAID), такую как головная боль при избыточном применении ацетилсалициловой кислоты (аспирина) или головная боль при избыточном применении ибупрофена, или головную боль при избыточном применении других неопиоидных анальгетиков.

[0014] Указанная головная боль при избыточном применении эрготамина может включать головную боль, возникающую на протяжении 15 или более дней в месяц у пациента с ранее существовавшей первичной головной болью и развивающуюся как следствие регулярного применения алкалоида спорыньи, такого как эрготамин, на протяжении 10 или более дней в месяц в течение более 3 месяцев.

[0015] В способах, описанных в данном документе, указанный алкалоид спорыньи может предусматривать эрготамин, ницерголин, метисергид или дигидроэрготамин.

[0016] Указанная головная боль при избыточном применении триптанов может предусматривать головную боль, возникающую на протяжении 15 или более дней в месяц у пациента с ранее существовавшей первичной головной болью и развивающуюся как следствие регулярного применения одного или нескольких триптанов на протяжении 10 или более дней в месяц в течение более 3 месяцев.

[0017] Указанная головная боль при избыточном применении неопиоидных анальгетиков может предусматривать головную боль, возникающую на протяжении 15 или более дней в месяц у пациента с ранее существовавшей первичной головной болью и развивающуюся как следствие регулярного применения одного или нескольких неопиоидных анальгетиков (таких как парацетамол (ацетаминофен), ацетилсалициловая кислота (аспирин), ибупрофен, другое NSAID или другой неопиоидный анальгетик) на протяжении 15 или более дней в месяц в течение более 3 месяцев.

[0018] В способах, описанных в данном документе, указанное NSAID может предусматривать любое NSAID или их комбинацию, включая без ограничения ибупрофен, напроксен или индометацин.

[0019] Указанная головная боль при избыточном применении комбинированных анальгетиков может предусматривать головную боль, возникающую на протяжении 15 или более дней в месяц, развивающуюся как следствие регулярного применения одного или нескольких комбинированных анальгетиков на протяжении 10 или более дней в месяц в течение более 3 месяцев. В контексте головной боли при избыточном применении лекарственных препаратов термин "комбинированный анальгетик" относится к составам, объединяющим лекарственные средства двух или более классов, каждый из которых обладает обезболивающим действием (например, парацетамол и кодеин), или анальгетики в комбинации со средствами, действующими в качестве вспомогательных средств (например, кофеин). Обычно избыточно применяемые комбинированные анальгетики объединяют неопиоидные анальгетики с по меньшей мере одним опиоидом, барбитуратом, таким как буталбитал, и/или кофеином. В иллюстративных вариантах осуществления головная боль при избыточном применении комбинированных анальгетиков обусловлена комбинацией ацетаминофена, аспирина и кофеина, например, EXCEDRIN® или EXCEDRIN MIGRAINE®. Другие известные комбинированные анальгетики предусматривают анальгетик в комбинации с по меньшей мере одним отличным от анальгетика препаратом, например, с сосудосуживающим

лекарственным средством, таким как псевдоэфедрин, в случае препаратов для лечения заболеваний носовых пазух, антигистаминным лекарственным средством, применяемым для лечения лиц, страдающих аллергией, и т. д.

[0020] Указанная головная боль при избыточном применении опиоидов может включать головную боль, возникающую на протяжении 15 или более дней/месяц у пациента с ранее существовавшей первичной головной болью и развивающуюся как следствие регулярного применения одного или нескольких опиоидов на протяжении 10 или более дней в месяц в течение более 3 месяцев.

[0021] Указанная головная боль при избыточном применении лекарственных препаратов, связанная с несколькими классами лекарственных средств, которые по отдельности не применяются избыточно, может включать головную боль, возникающую на протяжении 15 или более дней в месяц у пациента с ранее существовавшей первичной головной болью и развивающуюся в результате регулярного приема любой комбинации эрготамина, триптанов, неопиоидных анальгетиков и/или опиоидов на протяжении в общей сложности по меньшей мере 10 дней в месяц в течение более 3 месяцев без избыточного применения какого-либо одного лекарственного средства или класса лекарственных средств отдельно.

[0022] В способах, описанных в данном документе, указанный опиоид может быть любым одним или любой комбинацией опиоидных лекарственных средств, включая без ограничения оксикодон, трамадол, буторфанол, морфин, кодеин, гидрокодон, тебаин, орипавин, смешанные алкалоиды опия, такие как, среди прочего, папаверетум, диацетилморфин, никоморфин, дипропаноилморфин, диацетилдигидроморфин, ацетилпропионилморфин, дезоморфин, метилдезорфин, дибензоилморфин, этилморфин, гетерокодеин, бупренорфин, эторфин, гидроморфон, оксиморфон, фентанил, альфаметилфентанил, альфентанил, суфентанил, ремифентанил, карфентанил, омефентанил, петидин (меперидин), кетобемидон, МРРР, аллилпродин, продин, РЕРАР, промедол, дифенилпропиламин, пропоксифен, декстропропоксифен, декстроморамид, безитрамид, пиритрамид.

[0023] Указанная головная боль при избыточном применении лекарственных препаратов, связанная с неуточненным или непроверенным избыточным применением нескольких классов лекарственных средств, может предусматривать головную боль, возникающую на протяжении 15 или более дней в месяц у пациента с ранее существовавшей первичной головной болью и развивающуюся в результате регулярного приема любой комбинации эрготамина, триптанов, неопиоидных анальгетиков и/или опиоидов на протяжении по меньшей мере 10 дней в месяц в течение более 3 месяцев, при этом наименование, количество и/или характер применения или избыточного применения этих классов лекарственных средств надежно не установлены.

[0024] Указанная головная боль при избыточном применении лекарственных препаратов, связанная с другим лекарственным препаратом, может предусматривать головную боль, возникающую на протяжении 15 или более дней в месяц у пациента с ранее существовавшей

первичной головной болью и развивающуюся в результате регулярного приема одного или нескольких лекарственных препаратов, отличных от описанных выше, принимаемых для неотложного или симптоматического лечения головной боли на протяжении по меньшей мере 10 дней в месяц в течение более 3 месяцев.

[0025] Количество и продолжительность применения лекарственных препаратов могут быть определены с использованием известных способов, таких как применение, сообщаемое пациентом или родственником, дневник, медицинские записи, история покупок лекарственных средств, выполнение рецептов, биомаркеры применения лекарственных препаратов, случаи токсичности при приеме лекарственных препаратов, случаи передозировки лекарственных препаратов и/или других показателей применения лекарственных препаратов пациентом.

[0026] В настоящем изобретении предусмотрены способы лечения или предупреждения головной боли, возможно вызванной избыточным применением лекарственных препаратов, включающие введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества антитела к CGRP или фрагмента антитела к CGRP, или одного или нескольких составов, содержащих указанное антитело к CGRP или фрагмент антитела к CGRP, раскрытые в данном документе. Указанное антитело к CGRP необязательно предусматривает любое из Ab1-Ab14, такое как Ab6, например, имеющее полипептидные последовательности CDR 1, 2 и 3 легкой цепи под SEQ ID NO: 224; SEQ ID NO: 226 и SEQ ID NO: 228 соответственно, и полипептидные последовательности CDR 1, 2 и 3 тяжелой цепи под SEQ ID NO: 204; SEQ ID NO: 206 и SEQ ID NO: 208; или имеющее полипептидные последовательности CDR 1, 2 и 3 легкой цепи, кодируемые SEQ ID NO: 234; SEQ ID NO: 236 и SEQ ID NO: 238 соответственно, и полипептидные последовательности CDR 1, 2 и 3 тяжелой цепи, кодируемые SEQ ID NO: 214; SEQ ID NO: 216 и SEQ ID NO: 218 соответственно. Указанное антитело к CGRP может содержать полипептид вариабельной области легкой цепи под SEQ ID NO: 222 и полипептид вариабельной области тяжелой цепи под SEQ ID NO: 202. Указанное антитело к CGRP может содержать полипептид вариабельной области легкой цепи, кодируемый SEQ ID NO: 232, и полипептид вариабельной области тяжелой цепи, кодируемый SEQ ID NO: 212. Указанное антитело к CGRP может содержать полипептид легкой цепи под SEQ ID NO: 221 и полипептид тяжелой цепи под SEQ ID NO: 201 или SEQ ID NO: 566. Указанное антитело к CGRP может содержать полипептид легкой цепи, кодируемый SEQ ID NO: 231, и полипептид тяжелой цепи, кодируемый SEQ ID NO: 211 или SEQ ID NO: 567. Указанное антитело к CGRP может предусматривать продукт экспрессии антитела, выделенный из рекомбинантных клеток, которые экспрессируют последовательности нуклеиновых кислот, кодирующие полипептид вариабельной области легкой цепи под SEQ ID NO: 222 и полипептид вариабельной области тяжелой цепи под SEQ ID NO: 202, при этом полипептиды необязательно связаны с полипептидами константной области легкой и тяжелой цепи человека соответственно, например, с константными областями IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4 человека, при этом константные области необязательно могут быть модифицированы для изменения гликозилирования или протеолиза, где указанные рекомбинантные

клетки необязательно предусматривают клетки дрожжей или млекопитающих, например, клетки *Pichia pastoris* или CHO. Указанное антитело к CGRP может предусматривать продукт экспрессии антитела, выделенный из рекомбинантных клеток, которые экспрессируют последовательности нуклеиновых кислот, кодирующие легкую цепь под SEQ ID NO: 221 и полипептид тяжелой цепи под SEQ ID NO: 201 или SEQ ID NO: 566, где указанные рекомбинантные клетки необязательно предусматривают клетки дрожжей или млекопитающих, например, клетки *Pichia pastoris* или CHO, где их константные области, необязательно, могут быть модифицированы для изменения гликозилирования или протеолиза или других эффекторных функций. Любое из вышеупомянутых антител к CGRP или фрагментов антител, предпочтительно Ab6, необязательно может быть включено в состав, раскрытый в данном документе, например, содержащий гистидин (L-гистидин), сорбит, полисорбат 80, например, на объем 1 мл он содержит приблизительно 100 мг антитела к CGRP, приблизительно 3,1 мг L-гистидина, приблизительно 40,5 мг сорбита и приблизительно 0,15 мг полисорбата 80 и характеризуется рН, составляющим приблизительно 5,8. Вводимая доза указанного антитела может составлять от приблизительно 100 мг до приблизительно 300 мг, например приблизительно 100 мг, приблизительно 300 мг, 100 мг или 300 мг. Дозировка может вводиться различными способами, например, внутривенно, например, в физиологическом растворе, таком как 0,9% раствор хлорида натрия, в подходящем объеме, таком как 100 мл. Головная боль, возможно вызванная избыточным применением лекарственных препаратов, обозначает, что критерии (а) и (b) выполняются не полностью, например, имеется по меньшей мере 80% или по меньшей мере 90% от указанного числа дней с головной болью и/или дней применения лекарственных препаратов в месяц, и/или интервал применения составляет более короткий период времени, такой как по меньшей мере 2 месяца, необязательно при отсутствии другого диагноза согласно ICHD-3.

[0027] Указанная головная боль при избыточном применении лекарственных препаратов (такая как головная боль при избыточном применении эрготамина, головная боль при избыточном применении триптанов, головная боль при избыточном применении неопиоидных анальгетиков, головная боль при избыточном применении опиоидов, головная боль при избыточном применении комбинированных анальгетиков, головная боль при избыточном применении лекарственных препаратов, связанную с несколькими классами лекарственных средств, которые по отдельности не применяются избыточно, головная боль при избыточном применении лекарственных препаратов, связанная с неуточненным или непроверенным избыточным применением нескольких классов лекарственных средств, или головная боль при избыточном применении лекарственных препаратов, связанная с другим лекарственным препаратом) может быть диагностирована в соответствии с третьим изданием Международной классификации расстройств, сопровождающихся головной болью (ICHD-3). См. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS), The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition, Cephalalgia. 2018 Jan;38(1):1-211, которая настоящим включена посредством ссылки во всей своей полноте.

[0028] В данном документе критерий, что головная боль возникает "как следствие" избыточного применения лекарственного препарата или лекарственных препаратов, относится к явной ассоциации между избыточным применением лекарственного(-ых) препарата(-ов) и головной болью, например, что избыточное применение лекарственного(-ых) препарата(-ов) и головная боль присутствуют с указанной выше частотой, так что можно предположить наличие причинно-следственной связи.

[0029] В некоторых иллюстративных вариантах осуществления дозировка указанного антитела к CGRP может составлять 100 мг.

[0030] В других иллюстративных вариантах осуществления дозировка указанного антитела к CGRP может составлять 300 мг.

[0031] Способ может дополнительно включать внутривенное введение 100 мг указанного антитела к CGRP каждые 12 недель.

[0032] Способ может дополнительно включать внутривенное введение 300 мг указанного антитела к CGRP каждые 12 недель.

[0033] Указанный пациент может быть пациентом с хронической мигренью или пациентом с эпизодической мигренью с риском развития головной боли при избыточном применении лекарственных препаратов. Указанный пациент может принимать лекарственный препарат неотложной терапии от головной боли на протяжении по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 дней в месяц. Указанный пациент может принимать лекарственный препарат неотложной терапии от головной боли на протяжении по меньшей мере 10 дней в месяц. Необязательно, указанное применение лекарственного препарата неотложной терапии определяется в течение исходного периода, составляющего по меньшей мере 28 дней. Об указанном применении лекарственного средства неотложной терапии может сообщать пациент, лицо, осуществляющее уход, или оно регистрируется на основании записей. Указанное лекарственное средство неотложной терапии может предусматривать применение алкалоидов спорыньи, триптанов, неопиоидных анальгетиков, ацетаминофена, аспирина, NSAID, неопиоидных анальгетиков, комбинированных анальгетиков или опиоидов.

[0034] До указанного введения у пациента может наблюдаться от приблизительно 15 до приблизительно 30 дней с мигренью в месяц, как, например, от приблизительно 16 до приблизительно 28 дней с мигренью в месяц, как, например, от приблизительно 17 до приблизительно 26 дней с мигренью в месяц, как, например, приблизительно 16 дней с мигренью в месяц.

[0035] До указанного введения у пациента может наблюдаться от приблизительно 15 до приблизительно 27 дней с головной болью в месяц, как, например, от приблизительно 17 до приблизительно 24 дней с головной болью в месяц, как, например, приблизительно 20 или приблизительно 21 день с головной болью в месяц.

[0036] У указанного пациента мигрень могла быть диагностирована за по меньшей мере 10 лет до указанного введения, как, например, за по меньшей мере 15 лет до указанного введения, как, например, за по меньшей мере 18 или по меньшей мере 19 лет до указанного введения.

[0037] У указанного пациента хроническая мигрень могла быть диагностирована за по меньшей мере 5 лет до указанного введения, как, например, за по меньшей мере 8 лет до указанного введения, как, например, за по меньшей мере 11 или по меньшей мере 12 лет до указанного введения.

[0038] У указанного пациента может проявляться уменьшение числа дней с мигренью на по меньшей мере 50% за период один месяц после введения указанного антитела по сравнению с исходным числом дней с мигренью, которые испытывал данный пациент до указанного введения.

[0039] У указанного пациента может проявляться уменьшение числа дней с мигренью на по меньшей мере 75% за период один месяц после введения указанного антитела по сравнению с исходным числом дней с мигренью, которые испытывал данный пациент до указанного введения.

[0040] У указанного пациента может проявляться уменьшение числа дней с мигренью на 100% за период один месяц после введения указанного антитела по сравнению с исходным числом дней с мигренью, которые испытывал данный пациент до указанного введения.

[0041] У указанного пациента может проявляться уменьшение числа дней с мигренью на по меньшей мере 50% за период 12 недель после введения указанного антитела по сравнению с исходным числом дней с мигренью, которые испытывал данный пациент до указанного введения.

[0042] У указанного пациента может проявляться уменьшение числа дней с мигренью на по меньшей мере 75% за период 12 недель после введения указанного антитела по сравнению с исходным числом дней с мигренью, которые испытывал данный пациент до указанного введения.

[0043] У указанного пациента может проявляться уменьшение числа дней с мигренью на 100% за период 12 недель после введения указанного антитела по сравнению с исходным числом дней с мигренью, которые испытывал данный пациент до указанного введения.

[0044] Способ может дополнительно включать введение, например, внутривенно, второй дозы указанного антитела к CGRP указанному пациенту через приблизительно 12 недель или через приблизительно 3 месяца после указанного введения.

[0045] Указанное введение может предусматривать приблизительно 100 мг, приблизительно 125 мг, приблизительно 150 мг, приблизительно 175 мг, приблизительно 200 мг, приблизительно 225 мг, приблизительно 250 мг, приблизительно 275 мг или приблизительно 300 мг указанного антитела к CGRP.

[0046] Указанное антитело к CGRP может быть агликозилированным или, если оно является гликозилированным, может содержать только остатки маннозы.

[0047] Указанное антитело к CGRP может состоять из полипептида легкой цепи под SEQ ID NO: 221 и полипептида тяжелой цепи под SEQ ID NO: 201 или SEQ ID NO: 566. Указанное антитело к CGRP может состоять из полипептида легкой цепи, кодируемого SEQ ID NO: 231, и полипептида тяжелой цепи, кодируемого SEQ ID NO: 211 или SEQ ID NO: 567.

[0048] В некоторых вариантах осуществления указанное антитело к CGRP человека или фрагмент антитела содержат переменную область легкой цепи под SEQ ID NO: 222 и/или переменную область тяжелой цепи под SEQ ID NO: 202. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело к CGRP человека или фрагмент антитела содержат переменную область легкой цепи, кодируемую SEQ ID NO: 232, и/или переменную область тяжелой цепи, кодируемую SEQ ID NO: 212.

[0049] В некоторых вариантах осуществления указанное антитело к CGRP человека или фрагмент антитела содержат легкую цепь под SEQ ID NO: 221 и/или тяжелую цепь под SEQ ID NO: 201 или SEQ ID NO: 566. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело к CGRP человека или фрагмент антитела содержат легкую цепь, кодируемую SEQ ID NO: 231, и/или тяжелую цепь, кодируемую SEQ ID NO: 211 или SEQ ID NO: 567.

[0050] В некоторых вариантах осуществления указанное антитело к CGRP может предусматривать продукт экспрессии антитела, выделенный из рекомбинантных клеток, которые экспрессируют последовательности нуклеиновых кислот, кодирующие полипептид VL под SEQ ID NO: 222, и полипептид VH под SEQ ID NO: 202, при этом полипептиды необязательно связаны с полипептидами константной области легкой и тяжелой цепи человека соответственно, например, с константными областями IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4 человека, при этом константные области необязательно могут быть модифицированы для изменения гликозилирования или протеолиза, где указанные рекомбинантные клетки необязательно предусматривают клетки дрожжей или млекопитающих, например, клетки *Pichia pastoris* или CHO.

[0051] В некоторых вариантах осуществления указанное антитело к CGRP может предусматривать продукт экспрессии антитела, выделенный из рекомбинантных клеток, которые экспрессируют последовательности нуклеиновых кислот, кодирующие легкую цепь под SEQ ID NO: 221 и полипептид тяжелой цепи под SEQ ID NO: 201 или SEQ ID NO: 566, где указанные рекомбинантные клетки необязательно предусматривают клетки дрожжей или млекопитающих, например, клетки *Pichia pastoris* или CHO, где их константные области, необязательно, могут быть модифицированы для изменения гликозилирования или протеолиза или других эффекторных функций.

[0052] В некоторых вариантах осуществления любое из вышеупомянутых антител к CGRP или фрагментов антител может быть включено в состав, раскрытый в данном документе, например, содержащий гистидин (L-гистидин), сорбит, полисорбат 80, например, на объем 1 мл он содержит приблизительно 100 мг антитела к CGRP, приблизительно 3,1 мг L-гистидина, приблизительно 40,5 мг сорбита и приблизительно 0,15 мг полисорбата 80 и характеризуется pH, составляющим приблизительно 5,8. Антитело или фрагмент можно вводить различными способами, например, внутривенно, например, в физиологическом растворе, таком как 0,9% раствор хлорида натрия, в подходящем объеме, таком как 100 мл.

[0053] В некоторых вариантах осуществления вводят, например, внутривенно, приблизительно 100 мг, приблизительно 125 мг, приблизительно 150 мг, приблизительно 175 мг, приблизительно 200 мг, приблизительно 225 мг, приблизительно 250 мг, приблизительно 275 мг или приблизительно 300 мг указанного антитела к CGRP или фрагмента антитела.

[0054] В других вариантах осуществления вводят приблизительно 100 мг указанного антитела к CGRP или фрагмента антитела.

[0055] В других вариантах осуществления вводят, например, внутривенно, приблизительно 300 мг указанного антитела к CGRP или фрагмента антитела.

[0056] В иллюстративных вариантах осуществления антитело к CGRP человека или фрагмент антитела вводят, например, внутривенно с частотой, которая составляет максимум каждые 3 месяца или каждые 12 недель, где дозировку антитела вводят в одном составе или разделенную на разные составы, которые вводят с частотой, составляющей примерно каждые 3 месяца или каждые 12 недель. Фраза "дозировку антитела вводят в одном составе или разделенную на разные составы" относится к введению указанного количества антитела в пределах относительно короткого периода времени, например, в пределах периода в несколько часов, например, от 1 до 8 часов, приблизительно одного дня, в пределах приблизительно двух дней или в пределах приблизительно одной недели, что может выполняться одним и тем же или разными путями (например, внутривенно, внутримышечно и/или подкожно) в одно и то же или разные места введения. Термин "разные составы" в данном контексте относится к дозировкам антитела, которые вводят в разные моменты времени, и/или в разные места, и/или разными путями, независимо от того, являются ли дозировки одинаковыми или разными с точки зрения химической композиции фармацевтического состава в каждой вводимой дозировке; например, концентрация, вспомогательные вещества, носители, pH и т. п. могут быть одинаковыми или разными у разных вводимых дозировок.

[0057] В других иллюстративных вариантах осуществления дозировку антитела к CGRP человека или фрагмента антитела вводят в одном составе или разделяют на разные составы, которые вводят с частотой, составляющей примерно каждые 8 недель или каждые 2 месяца.

[0058] В других иллюстративных вариантах осуществления дозировку антитела к CGRP человека или фрагмента антитела вводят в одном составе или разделяют на разные составы, которые вводят с частотой, составляющей примерно каждые 12 недель или каждые 3 месяца.

[0059] В других иллюстративных вариантах осуществления дозировку антитела к CGRP человека или фрагмента антитела вводят в одном составе или разделяют на разные составы, которые вводят с частотой, составляющей примерно каждые 16 недель или каждые 4 месяца.

[0060] В других иллюстративных вариантах осуществления дозировку антитела к CGRP человека или фрагмента антитела вводят в одном составе или разделяют на разные составы, которые вводят с частотой, составляющей примерно каждые 20 недель или каждые 5 месяцев.

[0073] В других иллюстративных вариантах осуществления антитело к CGRP человека, используемое в вышеупомянутых способах, вводят системно.

[0074] В других иллюстративных вариантах осуществления антитело к CGRP человека или фрагмент антитела, используемые в вышеупомянутых способах, вводят с помощью способа введения, выбранного из внутривенного, внутримышечного, внутривенного, интратекального, внутричерепного, местного, интраназального и перорального. В предпочтительном варианте осуществления антитело к CGRP человека или фрагмент антитела, используемые в вышеупомянутых способах, вводят внутривенно.

[0075] В других иллюстративных вариантах осуществления антитело к CGRP человека, используемое в вышеупомянутых способах, характеризуется периодом полужизни *in vivo*, составляющим по меньшей мере 10 дней.

[0076] В других иллюстративных вариантах осуществления антитело к CGRP человека характеризуется периодом полужизни *in vivo*, составляющим по меньшей мере 15 дней.

[0077] В других иллюстративных вариантах осуществления антитело к CGRP человека, используемое в вышеупомянутых способах, характеризуется периодом полужизни *in vivo*, составляющим по меньшей мере 20 дней.

[0078] В других иллюстративных вариантах осуществления антитело к CGRP человека, используемое в вышеупомянутых способах, характеризуется периодом полужизни *in vivo*, составляющим по меньшей мере 20-30 дней.

[0079] В других иллюстративных вариантах осуществления антитело к CGRP человека, вводимое в дозировке, составляющей от приблизительно 100 мг до приблизительно 300 мг, характеризуется периодом полужизни *in vivo* \pm 20%, составляющим по меньшей мере приблизительно (284 \pm 44 часа).

[0080] В других иллюстративных вариантах осуществления антитело к CGRP человека, используемое в вышеупомянутых способах, связывается с α - и β -CGRP человека.

[0081] В других иллюстративных вариантах осуществления вводимая дозировка антитела к CGRP человека приводит к подавлению расширения сосудов, индуцированного местно нанесенным капсаицином, через по меньшей мере 30 дней после введения антитела.

[0082] В других иллюстративных вариантах осуществления вводимая дозировка антитела к CGRP человека приводит к подавлению расширения сосудов, индуцированного местно нанесенным капсаицином, через по меньшей мере 60 дней после введения антитела.

[0083] В других иллюстративных вариантах осуществления вводимая дозировка антитела к CGRP человека приводит к подавлению расширения сосудов, индуцированного местно нанесенным капсаицином, через по меньшей мере 90 дней после введения антитела.

[0084] В других иллюстративных вариантах осуществления вводимая дозировка антитела к CGRP человека приводит к подавлению расширения сосудов, индуцированного местно нанесенным капсаицином, через по меньшей мере 120 дней после введения антитела.

[0085] В других иллюстративных вариантах осуществления вводимая дозировка антитела к CGRP человека приводит к подавлению расширения сосудов, индуцированного местно нанесенным капсаицином, через по меньшей мере 150 дней после введения антитела.

[0086] В других иллюстративных вариантах осуществления вводимая дозировка антитела к CGRP человека приводит к подавлению расширения сосудов, индуцированного местно нанесенным капсаицином, через по меньшей мере 180 дней после введения антитела.

[0087] В других иллюстративных вариантах осуществления вводимая дозировка антитела к CGRP человека приводит к подавлению расширения сосудов, индуцированного местно нанесенным капсаицином, через более 180 дней после введения антитела.

[0088] В других иллюстративных вариантах осуществления введенная дозировка антитела к CGRP человека приводит к устойчивой фармакодинамической (PK) активности в пределах 5% от максимального ответа (I_{max}) (по сравнению с более низкими дозами антител).

[0089] В других иллюстративных вариантах осуществления введенная дозировка антитела к CGRP человека приводит к устойчивой фармакодинамической (PK) активности, которая сохраняется в течение по меньшей мере 2-3 месяцев после введения антитела, где PK-анализ антитела к CGRP человека разработан на основе концентрацией в плазме крови.

[0090] В других иллюстративных вариантах осуществления вводимая дозировка антитела к CGRP человека составляет от приблизительно 100 мг до приблизительно 300 мг или более, и ее вводятся не чаще, чем каждые 2 месяца.

[0091] Настоящее изобретение дополнительно направлено на применение специфических антител и их фрагментов, характеризующихся специфичностью связывания в отношении CGRP, в частности антител, характеризующихся требуемой эпитопной специфичностью, высокой аффинностью или авидностью и/или функциональными свойствами. Предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения направлен на применение химерных или гуманизированных антител и их фрагментов (включая Fab-фрагменты), способных связываться с CGRP и/или подавлять виды биологической активности, опосредованные связыванием CGRP с рецептором CGRP ("CGRP-R"), например, при этом такие антитела необязательно получают из рекомбинантных клеток, сконструированных для их экспрессии, необязательно, клеток дрожжей или млекопитающих, дополнительно необязательно клеток *Pichia pastoris* и CHO.

[0092] В другом предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрены полноразмерные и их Fab-фрагменты, которые подавляют продуцированием cAMP, запускаемое CGRP-альфа, CGRP-бета и CGRP крыс. В дополнительном предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрены полноразмерные антитела и их Fab-фрагменты, которые снижают расширение сосудов у реципиента после введения.

[0093] В настоящем изобретении также предусмотрено применение конъюгатов антител к CGRP и их связывающих фрагментов, конъюгированных с одним или несколькими функциональными или детектируемыми фрагментами. В настоящем изобретении также

предусмотрено применение химерных или гуманизированных антител к CGRP или к комплексу CGRP/CGRP-R и их связывающих фрагментов. В одном варианте осуществления связывающие фрагменты включают без ограничения Fab-, Fab'-, F(ab')₂-, Fv-, scFv-, SMIP- (низкомолекулярные иммунофармацевтические препараты) фрагменты, "верблюжьи" антитела, нанотела и IgNAR.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0094] На ФИГ. 1A-1F представлены полипептидные последовательности полноразмерной тяжелой цепи для антител Ab1-Ab14, при этом последовательности их каркасных областей (FR), определяющих комплементарность областей (CDR) и константных областей разграничены.

[0095] На ФИГ. 2A-2D представлены полипептидные последовательности полноразмерной легкой цепи для антител Ab1-Ab14, при этом последовательности их каркасных областей (FR), определяющих комплементарность областей (CDR) и константных областей разграничены.

[0096] На ФИГ. 3A-3P представлены иллюстративные полинуклеотидные последовательности, кодирующие полноразмерную тяжелую цепь для антител Ab1-Ab14, при этом кодирующие последовательности их каркасных областей (FR), определяющих комплементарность областей (CDR) и константных областей разграничены.

[0097] На ФИГ. 4A-4I представлены иллюстративные полинуклеотидные последовательности, кодирующие полноразмерную легкую цепь для антител Ab1-Ab14, при этом кодирующие последовательности их каркасных областей (FR), определяющих комплементарность областей (CDR) и константных областей разграничены.

[0098] На ФИГ. 5 представлены координаты полипептидных последовательностей в пределах полипептидных последовательностей полноразмерной тяжелой цепи антител Ab1-Ab14 с элементами последовательности, включающими переменную область и определяющие комплементарность области (CDR), а также SEQ ID NO каждого отдельного элемента.

[0099] На ФИГ. 6 представлены координаты полипептидных последовательностей в пределах полипептидных последовательностей полноразмерной тяжелой цепи антител Ab1-Ab14 с элементами последовательности, включающими каркасные области (FR) и константную область, а также SEQ ID NO каждого отдельного элемента.

[0100] На ФИГ. 7 представлены координаты полипептидных последовательностей в пределах полипептидных последовательностей полноразмерной легкой цепи антител Ab1-Ab14 с элементами последовательности, включающими переменную область и определяющие комплементарность области (CDR), а также SEQ ID NO каждого отдельного элемента.

[0101] На ФИГ. 8 представлены координаты полипептидных последовательностей в пределах полипептидных последовательностей полноразмерной легкой цепи антител Ab1-Ab14 с элементами последовательности, включающими каркасные области (FR) и константную область, а также SEQ ID NO каждого отдельного элемента.

[0102] На **ФИГ. 9** представлены координаты полинуклеотидных последовательностей в пределах иллюстративных полинуклеотидных последовательностей, кодирующих полипептидные последовательности полноразмерной тяжелой цепи антител Ab1-Ab14, с элементами последовательности, включающими переменную область и определяющие комплементарность области (CDR), а также SEQ ID NO каждого отдельного элемента.

[0103] На **ФИГ. 10** представлены координаты полинуклеотидных последовательностей в пределах иллюстративных полинуклеотидных последовательностей, кодирующих полипептидные последовательности полноразмерной тяжелой цепи антител Ab1-Ab14, с элементами последовательности, включающими каркасные области (FR) и константную область, а также SEQ ID NO каждого отдельного элемента.

[0104] На **ФИГ. 11** представлены координаты полинуклеотидных последовательностей в пределах иллюстративных полинуклеотидных последовательностей, кодирующих полипептидные последовательности полноразмерной легкой цепи антител Ab1-Ab14, с элементами последовательности, включающими переменную область и определяющие комплементарность области (CDR), а также SEQ ID NO каждого отдельного элемента.

[0105] На **ФИГ. 12** представлены координаты полинуклеотидных последовательностей в пределах иллюстративных полинуклеотидных последовательностей, кодирующих полипептидные последовательности полноразмерной легкой цепи антител Ab1-Ab14, с элементами последовательности, включающими каркасные области (FR) и константную область, а также SEQ ID NO каждого отдельного элемента.

[0106] На **ФИГ. 13** показано число субъектов в клиническом испытании на людях, описанном в примере 2, которые входили в группы, получавшие лечение либо с помощью Ab6 (группа лечения), либо с помощью плацебо, которые показали 50, 75 или 100% снижение мигрени в каждой контрольной точке на всем протяжении периода. Правый столбик в каждой группе соответствует пациентам, получавшим 1000 мг Ab6, а левый столбик в каждой группе соответствует сопоставимым контрольным группам плацебо. В каждой группе частоты ответа пациенты, получавшие Ab6, характеризовались значительно большей частотой ответа, чем пациенты контрольных групп, получавшие плацебо, при этом в каждой соответствующей группе, как указано, р-значения составляли 0,0155, 0,0034 и 0,0006. Вводимое антитело продуцировалось в *P. pastoris* и оно состояло из полипептида легкой цепи под SEQ ID NO: 221 и полипептида тяжелой цепи под SEQ ID NO: 201.

[0107] На **ФИГ. 14** показано медианное (\pm QR) % изменение числа дней с мигренью в месяц от исходного уровня в группах, получавших лечение с помощью плацебо и Ab6, в течение 12 недель после лечения ($p=0,0078$). Верхняя (красная) линия и нижняя (синяя) линии показывают результаты для контрольной группы, получавшей лечение плацебо, и пациентов, которым вводили 1000 мг Ab6, соответственно.

[0108] На **ФИГ. 15** показано медианное (\pm QR) % изменение числа приступов мигрени в месяц от исходного уровня в группах, получавших лечение с помощью плацебо и Аб6, в течение 12 недель после лечения. Верхняя (красная) линия и нижняя (синяя) линии показывают результаты для контрольной группы, получавшей лечение плацебо, и пациентов, которым вводили 1000 мг Аб6, соответственно.

[0109] На **ФИГ. 16** показано медианное (\pm QR) % изменение числа часов с мигренью в месяц от исходного уровня в группах, получавших лечение с помощью плацебо и Аб6, в течение 12 недель после лечения. Верхняя (красная) линия и нижняя (синяя) линии показывают результаты для контрольной группы, получавшей лечение плацебо, и пациентов, которым вводили 1000 мг Аб6, соответственно.

[0110] На **ФИГ. 17** обобщен скрининг пациентов, распределение в группу лечения и контрольную группу, а также выбывание пациентов на всем протяжении последующего наблюдения.

[0111] На **ФИГ. 18** сравнивается анализ пациентов, отвечающих на лечение согласно НПТ-6, для группы, получавших лечение с помощью Аб6, и группы плацебо на исходном уровне, неделе 4 после лечения, неделе 8 после лечения и неделе 12 после лечения.

[0112] На **ФИГ. 19** показана процентная доля пациентов, у которых анализ согласно НПТ-6 показал, что эффект головных болей был только "небольшим" или "незначительным/отсутствующим" на исходном уровне и после введения Аб6. На исходном уровне у большинства пациентов воздействие мигрени было либо "существенным", либо "сильным". В каждый последующий момент времени значительно большая процентная доля пациентов, которым вводили 1000 мг Аб6, характеризовалась только "небольшим" или "незначительным/отсутствующим" воздействием согласно НПТ-6 (левый столбик в каждой группе, окрашенный синим) по сравнению с контрольной группой плацебо (правый столбик в каждой группе, окрашенный красным).

[0113] На **ФИГ. 20** содержится фармакокинетический (ПК) профиль Аб6, введенного внутривенно в однократной дозировке 1000 мг.

[0114] На **ФИГ. 21** содержатся фармакокинетические (ПК) параметры свободного вещества в плазме крови: N (количество пациентов), среднее и стандартное отклонение (SD) для однократной внутривенной дозировки 1000 мг Аб6. Параметры, показанные в таблице, и единицы измерения: C_{\max} (мкг/мл), $AUC_{0-\infty}$ (мг*ч/мл), период полужизни (дни), V_z (л) и C_L (мл/ч).

[0115] На **ФИГ. 22** показано изменение (среднее \pm SEM) изменение числа дней с мигренью в месяц от исходного уровня для Аб6 (1000 мг внутривенно) в сравнении с плацебо, вводимых в виде однократной дозы, для исследования, описанного в примере 2.

[0116] На **ФИГ. 23** показано среднее число дней с мигренью (\pm SD) с течением времени для всей анализируемой популяции для исследования, описанного в примере 2. К интервалам визитов

применяли нормализацию, при этом электронные дневники заполняли в течение 21-27 дней, путем умножения наблюдаемой частоты на обратную величину степени заполнения.

[0117] На **ФИГ. 24** показано распределение фактических дней с мигренью и их изменения для группы лечения Ab6 в течение недель 1-4 для исследования, описанного в примере 2.

[0118] На **ФИГ. 25** показано распределение фактических дней с мигренью и их изменения для группы плацебо в течение недель 1-4 для исследования, описанного в примере 2.

[0119] На **ФИГ. 26** показано распределение фактических дней с мигренью и их изменения для группы лечения Ab6 в течение недель 5-8 для исследования, описанного в примере 2.

[0120] На **ФИГ. 27** показано распределение фактических дней с мигренью и их изменения для группы плацебо в течение недель 5-8 для исследования, описанного в примере 2.

[0121] На **ФИГ. 28** показано распределение фактических дней с мигренью и их изменения для группы лечения Ab6 в течение недель 9-12 для исследования, описанного в примере 2.

[0122] На **ФИГ. 29** показано распределение фактических дней с мигренью и их изменения для группы плацебо в течение недель 9-12 для исследования, описанного в примере 2.

[0123] На **ФИГ. 30** показана частота пациентов, отвечающих на лечение на 50%, для групп лечения Ab6 и плацебо для исследования, описанного в примере 2. Субъекты со снижением частоты мигрени на $\geq 50\%$ считались пациентом, отвечающим на лечение на 50%. К интервалам визитов применяли нормализацию, при этом электронный дневник заполняли в течение 21-27 дней, путем умножения наблюдаемой частоты на обратную величину степени заполнения.

[0124] На **ФИГ. 31** показана частота пациентов, отвечающих на лечение на 75%, для групп лечения Ab6 и плацебо для исследования, описанного в примере 2. Субъекты со снижением частоты мигрени на $\geq 75\%$ считались пациентом, отвечающим на лечение на 75%. Применяли нормализацию, как описано для **ФИГ. 30**.

[0125] На **ФИГ. 32** показана частота пациентов, отвечающих на лечение на 100%, для групп лечения Ab6 и плацебо для исследования, описанного в примере 2. Субъекты со снижением частоты мигрени на 100% считались пациентом, отвечающим на лечение на 100%. Применяли нормализацию, как описано для **ФИГ. 30**.

[0126] На **ФИГ. 33** показана средняя степень тяжести мигрени с течением времени для всей анализируемой популяции для исследования, описанного в примере 2. На используемой шкале средний балл мигрени, составляющий 3, представляет "умеренную боль".

[0127] На **ФИГ. 34** обобщено изменение измеренных характеристик от исходного уровня для групп плацебо и лечения в исследовании, описанном в примере 2.

[0128] На **ФИГ. 35** показаны процентные доли пациентов с мигренью в группах лечения 300 мг, 100 мг и плацебо в дни 1, 7, 14, 21 и 28 клинического испытания, описанного в примере 3. Самая верхняя линия показывает результаты для плацебо, самая нижняя линия показывает результаты для дозировки 300 мг, а средняя линия показывает результаты для дозировки 100 мг.

[0129] На **ФИГ. 36** показана процентная доля пациентов в группах лечения 300 мг и 100 мг, достигших 50% уменьшения числа дней с мигренью за месяц 1, в течение месяцев 1-3 (после 1-й инфузии) и в течение месяцев 4-5 (после 2-й инфузии) в клиническом испытании, описанном в примере 3. На каждом графике столбики данных слева направо показывают результаты для групп 100 мг, 300 мг и плацебо. Статистическая значимость является такой, как показано. ++ указывает на статистически значимое отличие от плацебо; + указывает на статистически значимое отличие от плацебо (нескорректированное), и § указывает на статистически значимое отличие от плацебо (апостериорное).

[0130] На **ФИГ. 37** показана процентная доля пациентов в группах лечения 300 мг и 100 мг, достигших 75% уменьшения числа дней с мигренью за месяц 1, в течение месяцев 1-3 (после 1-й инфузии) и в течение месяцев 4-5 (после 2-й инфузии) в клиническом испытании, описанном в примере 3. Порядок данных и метки статистической значимости являются такими, как указано для **ФИГ. 36**.

[0131] На **ФИГ. 38** показана процентная доля пациентов в группах лечения 300 мг и 100 мг, достигших 100% уменьшения числа дней с мигренью за месяц 1, в течение месяцев 1-3 (после 1-й инфузии) и в течение месяцев 4-5 (после 2-й инфузии) в клиническом испытании, описанном в примере 3. Порядок данных и метки статистической значимости являются такими, как указано для **ФИГ. 36**.

[0132] На **ФИГ. 39** обобщены характеристики пациентов в каждой группе лечения в клиническом испытании, описанном в примере 3. * В соответствии с директивой Американской академии неврологии/Американского общества головной боли по профилактическому лечению мигрени (лекарственные препараты, определенные при клиническом обзоре закодированных медицинских данных); SD, стандартное отклонение; BMI, индекс массы тела.

[0133] **ФИГ. 40.** Отличие от плацебо по изменению среднего числа дней с мигренью (MMD) от исходного уровня в течение месяцев 1–3 по подгруппе, выделенной на исходном уровне, в клиническом испытании на людях у пациентов с хронической мигренью. На графике точка данных относится к среднему значению, а линия показывает 95% доверительный интервал (CI) изменения относительно плацебо для группы лечения 100 мг (верхняя линия) или 300 мг (нижняя линия) для каждой подгруппы, обозначенной слева.

[0134] **ФИГ. 41.** Отличие от плацебо по изменению среднего числа дней с мигренью (MMD) от исходного уровня в течение месяцев 1–3 по подгруппе, выделенной на исходном уровне, в клиническом испытании на людях у пациентов с эпизодической мигренью. Обозначения на графике, как для **ФИГ. 40**.

[0135] **ФИГ. 42.** Изменение среднего числа дней с мигренью (MMD) от исходного уровня на всем протяжении интервала приема 2 доз у пациентов с хронической мигренью, которые на исходном уровне применяли лекарственный препарат неотложной терапии по меньшей мере 1 день

в месяц. Треугольник: плацебо (n=366). Кружок: 100 мг Ab6 на дозу (n=356). Квадратик: 300 мг Ab6 на дозу (n=350).

[0136] **ФИГ. 43.** Среднее число дней применения лекарственного препарата неотложной терапии у пациентов с хронической мигренью, которые на исходном уровне применяли лекарственный препарат неотложной терапии по меньшей мере один день в месяц. Треугольник: плацебо (n=366). Кружок: 100 мг Ab6 на дозу (n=356). Квадратик: 300 мг Ab6 на дозу (n=350).

[0137] **ФИГ. 44.** Изменение применения лекарственного препарата неотложной терапии от исходного уровня по подгруппам пациентов с хронической мигренью с разным исходным числом дней применения лекарственного препарата неотложной терапии. Сплошные линии: пациенты, применявшие лекарственный препарат неотложной терапии 10 или более дней в месяц на исходном уровне. Пунктирные линии: пациенты, применявшие лекарственный препарат неотложной терапии от по меньшей мере 1 до менее 10 дней в месяц на исходном уровне. Треугольник: плацебо. Кружок: 100 мг Ab6 на дозу. Квадратик: 300 мг Ab6 на дозу.

[0138] **ФИГ. 45.** Сводная информация о днях применения лекарственного препарата неотложной терапии по подгруппам пациентов с хронической мигренью, которые применяли лекарственный препарат неотложной лекарственной терапии на исходном уровне.

[0139] **ФИГ. 46.** Изменение среднего числа дней с мигренью (MMD) от исходного уровня на всем протяжении интервала приема 2 доз у пациентов с эпизодической мигренью, которые на исходном уровне применяли лекарственный препарат неотложной терапии по меньшей мере 1 день в месяц. Треугольник: плацебо (n=222). Кружок: 100 мг Ab6 на дозу (n=221). Квадратик: 300 мг Ab6 на дозу (n=222).

[0140] **ФИГ. 47.** Среднее число дней применения лекарственного препарата неотложной терапии у пациентов с эпизодической мигренью, которые на исходном уровне применяли лекарственный препарат неотложной терапии по меньшей мере один день в месяц. Треугольник: плацебо (n=222). Кружок: 100 мг Ab6 на дозу (n=221). Квадратик: 300 мг Ab6 на дозу (n=222).

[0141] **ФИГ. 48.** Изменение применения лекарственного препарата неотложной терапии от исходного уровня по подгруппам пациентов с эпизодической мигренью с разным исходным числом дней применения лекарственного препарата неотложной терапии. Сплошные линии: пациенты, применявшие лекарственный препарат неотложной терапии 10 или более дней в месяц на исходном уровне. Пунктирные линии: пациенты, применявшие лекарственный препарат неотложной терапии от по меньшей мере 1 до менее 10 дней в месяц на исходном уровне. Треугольник: плацебо. Кружок: 100 мг Ab6 на дозу. Квадратик: 300 мг Ab6 на дозу.

[0142] **ФИГ. 49.** Сводная информация о днях применения лекарственного препарата неотложной терапии по подгруппам пациентов с эпизодической мигренью, которые применяли лекарственный препарат неотложной лекарственной терапии на исходном уровне.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

[0143] В данном документе описано применение антител к CGRP для лечения головной боли при избыточном применении лекарственных препаратов.

[0144] Определения

[0145] Следует понимать, что настоящее изобретение не ограничивается конкретными описанными методиками, протоколами, клеточными линиями, видами или родами животных и реагентами, поскольку они могут варьироваться. Также следует понимать, что терминология, используемая в данном документе, предназначена только для целей описания конкретных вариантов осуществления и не предназначена для ограничения объема настоящего изобретения, который будет ограничиваться только прилагаемой формулой изобретения. Используемые в данном документе формы единственного числа включают ссылки на множественное число, если из контекста явно не следует иное. Таким образом, например, ссылка на "клетку" включает множество таких клеток, а ссылка на "белок" включает ссылку на один или несколько белков и их эквивалентов, известных специалистам в данной области, и так далее. Все технические и научные термины, используемые в данном документе, имеют такое же значение, которое общеизвестно среднему специалисту в области техники, к которой принадлежит настоящее изобретение, если явно не указано иное.

[0146] Используемый в данном документе термин "головная боль при избыточном применении лекарственных препаратов" относится к головной боли, которая соответствует критериям для данного состояния, определенным в ICHD-3 (Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS), The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition, Cephalalgia. 2018 Jan;38(1):1-211). Этот термин включает подтипы головной боли при избыточном применении лекарственных препаратов, определенные в ICHD-3, такие как головная боль при избыточном применении триптанов, головная боль при избыточном применении неопиоидных анальгетиков, головная боль при избыточном применении опиоидов и т. д.

[0147] Используемый в данном документе термин "хроническая мигрень" относится к состоянию, при котором у пациента наблюдается в среднем по меньшей мере 15 дней с мигренью и/или головной болью в месяц. Термин "эпизодическая мигрень" относится к состоянию, при котором у пациента наблюдается в среднем менее 15 дней с головной болью и/или мигренью в месяц.

[0148] Используемый в данном документе термин "хроническая мигрень диагностирована" относится к пациенту, соответствующему клиническим критериям хронической мигрени, независимо от того, был или не был поставлен формальный диагноз этому пациенту.

[0149] Используемый в данном документе термин "внутривенное введение" относится к способу введения, при котором вещество, например антитело, вводят непосредственно в кровоток данного пациента, чаще всего в венозный кровоток. Вещество может вводиться в жидкой среде-носителе, такой как водный раствор, например физиологический раствор. Вещество может

вводиться в одном составе или в нескольких составах при условии, что введение завершается за короткий период времени (например, в пределах 1 дня, предпочтительно в пределах 12 часов, более предпочтительно в пределах 6 часов и наиболее предпочтительно в пределах 1-2 часов).

[0150] Используемый в данном документе термин "исходное число дней с мигренью" относится к числу дней с мигренью, наблюдаемых у пациента в определенный период времени, например, до лечения. Например, исходное число дней с мигренью может быть определено за период один месяц или больше, например, путем ежедневной записи того, имела ли место мигрень или нет.

[0151] Используемый в данном документе термин "дней с мигренью в месяц" относится к числу дней в месяц, в которые пациент испытывал мигрень, т. е. в любое время в течение этого дня у пациента проявляются симптомы, которые соответствуют клиническому определению мигрени. Число дней с мигренью в месяц можно определить путем ежедневной записи того, имела ли место мигрень или нет.

[0152] Используемый в данном документе термин "дней с головной болью в месяц" относится к числу дней в месяц, в которые пациент испытывал головную боль, т. е. в любое время в течение этого дня у пациента проявляются симптомы, которые соответствуют клиническому определению головной боли. Число дней с головной болью в месяц можно определить путем ежедневной записи того, имела ли место головная боль или нет.

[0153] *Кальцитонин-ген-связанный пептид (CGRP)*. Используемый в данном документе CGRP охватывает не только следующие аминокислотные последовательности CGRP-альфа *Homo sapiens* и CGRP-бета *Homo sapiens*, доступные от компаний American Peptides (Саннивейл, Калифорния, США) и Bachem (Торранс, Калифорния, США):

[0154] CGRP-альфа: ACDTATCVTHRLAGLLSRSGGVVKNNFVPTNVGSKAF-NH₂ (SEQ ID NO: 561), где концевой фенилаланин является амидированным;

[0155] CGRP-бета: ACNTATCVTHRLAGLLSRSGGMVKSNNFVPTNVGSKAF-NH₂ (SEQ ID NO: 562), где концевой фенилаланин является амидированным; но также любые мембраносвязанные формы аминокислотных последовательностей этих CGRP, а также мутанты (мутеины), сплайс-варианты, изоформы, ортологи, гомологи и варианты этой последовательности.

[0156] *Вектор экспрессии*. Эти ДНК-векторы содержат элементы, которые облегчают действия, направленные на экспрессию чужеродного белка в пределах целевой клетки-хозяина, например, клетке дрожжей или млекопитающих, такой как клетки *Pichia pastoris* или CHO. В целях удобства действия с последовательностями и получение ДНК для трансформации сначала проводят в бактериальном хозяине, например *E. coli*, и обычно векторы будут включать последовательности для облегчения таких действий, в том числе бактериальную точку начала репликации и соответствующий маркер бактериальной селекции. Маркеры селекции кодируют белки, необходимые для выживания или роста трансформированных клеток-хозяев, выращиваемых в селективной среде для культивирования. Клетки-хозяева, не трансформированные вектором,

содержащим ген селекции, не будут выживать в среде для культивирования. Типичные гены селекции кодируют белки, которые (а) придают устойчивость к антибиотикам или другим токсинам, (b) дополняют ауксотрофные дефициты или (с) поставляют необходимые питательные вещества, не доступные в сложных средах. Иллюстративные векторы и способы трансформации дрожжей описаны, например, в Burke, D., Dawson, D., & Stearns, T. (2000). *Methods in yeast genetics: a Cold Spring Harbor Laboratory course manual*. Plainview, N.Y.: Cold Spring Harbor Laboratory Press.

[0157] Векторы экспрессии для применения в клетках дрожжей или млекопитающих обычно будут дополнительно включать последовательности, специфичные для дрожжей или млекопитающих, в том числе селектируемый ауксотрофный маркер или маркер лекарственного средства для идентификации трансформированных штаммов дрожжей или трансформированных клеток млекопитающих. Маркер лекарственного средства можно дополнительно использовать для увеличения числа копий вектора в клетке-хозяине.

[0158] Кодирующая последовательность для полипептида, представляющего интерес, функционально связана с регуляторными последовательностями транскрипции и трансляции, которые обеспечивают экспрессию полипептида в клетках-хозяевах, например, в клетках *Pichia pastoris* или СНО. Эти компоненты вектора могут включать без ограничения одно или несколько из следующего: энхансерный элемент, промотор и последовательность терминации транскрипции. Также могут быть включены последовательности для обеспечения секреции полипептида, например, сигнальная последовательность и т.п. Точка начала репликации дрожжей или млекопитающих является необязательной, поскольку векторы экспрессии зачастую интегрируются в геном клетки-хозяина. В одном варианте осуществления настоящего изобретения полипептид, представляющий интерес, функционально связан или слит с последовательностями, обеспечивающими оптимизированную секрецию полипептида из диплоидных клеток дрожжей.

[0159] Нуклеиновые кислоты являются "функционально связанными", когда находятся в функциональной связи с другой последовательностью нуклеиновой кислоты. Например, ДНК сигнальной последовательности функционально связана с ДНК полипептида, если она экспрессируется в виде белка-предшественника, который участвует в секреции полипептида; промотор или энхансер функционально связаны с кодирующей последовательностью, если они оказывают воздействие на транскрипцию последовательности. Обычно "функционально связанный" означает, что связанные последовательности ДНК являются смежными, а в случае секреторной лидерной последовательности являются смежными и находятся в пределах рамки считывания. Однако энхансеры не обязательно должны быть смежными. Связывание осуществляют путем лигирования в подходящие сайты рестрикции или, в качестве альтернативы, с помощью метода ПЦР/рекомбинации, известного специалистам в данной области техники (Gateway[®]Technology; Invitrogen, Карлсбад, Калифорния, США). Если такие сайты не существуют, используют синтетические олигонуклеотидные адаптеры или линкеры в соответствии с общепринятой практикой.

[0160] Промоторы представляют собой нетранслируемые последовательности, расположенные выше (в направлении 5'-конца) относительно стартового кодона структурного гена (обычно в пределах приблизительно 100-1000 п. о.), которые контролируют транскрипцию и трансляцию конкретных последовательностей нуклеиновых кислот, с которыми они функционально связаны. Такие промоторы делятся на несколько классов: индуцируемые, конститутивные и репрессируемые промоторы (которые повышают уровни транскрипции в ответ на отсутствие репрессора). Индуцируемые промоторы могут инициировать повышение уровней транскрипции ДНК, находящейся под их контролем, в ответ на некоторые изменения условий культивирования, например, присутствие или отсутствие питательного вещества или изменение температуры.

[0161] Промоторный фрагмент также может служить сайтом для гомологичной рекомбинации и интеграции вектора экспрессии в тот же сайт в геноме хозяина; в качестве альтернативы в качестве сайта для гомологичной рекомбинации используется селектируемый маркер. Примеры подходящих промоторов от *Pichia* включают АОХ1 и промотор (Cregg *et al.* (1989) Mol. Cell. Biol. **9**:1316-1323); промотор ICL1 (Menendez *et al.* (2003) Yeast **20**(13):1097-108); промотор глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы (GAP) (Waterham *et al.* (1997) Gene **186**(1):37-44); и промотор FLD1 (Shen *et al.* (1998) Gene **216**(1):93-102). Промотор *GAP* представляет собой сильный конститутивный промотор, а промоторы АОХ и FLD1 являются индуцируемыми.

[0162] Другие дрожжевые промоторы включают промоторы ADH1, гена алкогольдегидрогеназы II, GAL4, PHO3, PHO5, Pyc и химерные промоторы, полученные из них. Кроме того, в настоящем изобретении могут использоваться отличные от дрожжевых промоторы, такие как промоторы генов млекопитающих, насекомых, растений, рептилий, амфибий, вирусов и птиц. Чаще всего промотор будет предусматривать промотор для клеток млекопитающих (потенциально эндогенный относительно экспрессируемых генов) или будет предусматривать дрожжевой или вирусный промотор, который обеспечивает эффективную транскрипцию в дрожжевых системах.

[0163] Примеры промоторов для клеток млекопитающих включают, среди прочего, промоторы, полученные из цитомегаловируса (CMV), промоторы, полученные из гена 3-актина курицы (CBM), промоторы, полученные из гена аденоматозного полипоза кишечника (APC), промоторы гена рецептора 5, сопряженного с G-белком, содержащим богатые лейцином повторы (LGR5), промоторы CAG, промотор гена бета-актина, промотор гена фактора элонгации-1 (EF1), промотор гена 1 белка ответа на начальных стадиях роста (EGR-1), промотор гена эукариотического фактора инициации 4A (EIF4A1), ранний промотор вируса обезьян 40 (SV40), вирус опухоли молочной железы мыши (MMTV), промотор длинного концевой повтора (LTR) вируса иммунодефицита человека (HIV), промотор MoMuLV, промотор вируса лейкемии птиц, немедленно-ранний промотор вируса Эпштейна-Барр, промотор вируса саркомы Рауса, а также промоторы генов человека, такие как без ограничения промотор гена актина, промотор гена миозина, промотор гена гемоглобина и промотор гена креатинкиназы. Также можно использовать

комбинации двух или более из вышеупомянутых промоторов. Кроме того, можно использовать индуцируемые промоторы. Применение индуцируемого промотора обеспечивает молекулярный переключатель, способный включать экспрессию полинуклеотидной последовательности, с которой он функционально связан, когда такая экспрессия требуется, или отключать экспрессию, когда экспрессия не требуется. Примеры индуцируемых промоторов включают без ограничения промотор гена металлотиионеина, промотор гена глюкокортикоидного рецептора, промотор гена прогестеронового рецептора и тетрациклин-индуцируемый промотор.

[0164] Полипептиды, представляющие интерес, могут продуцироваться рекомбинантным путем не только напрямую, но также как слитый полипептид с гетерологичным полипептидом, например, сигнальной последовательностью или другим полипептидом, имеющим специфический сайт расщепления на N-конце зрелого белка или полипептида. В целом, сигнальная последовательность может быть компонентом вектора или она может быть частью кодирующей последовательности для полипептида, которая вставлена в вектор. Выбранная гетерологичная сигнальная последовательность предпочтительно представляет собой последовательность, которая распознается и процессируется в ходе одного из стандартных путей, доступных в пределах клетки-хозяина. Пре-просигнальная последовательность альфа-фактора *S. cerevisiae* доказала свою эффективность при секреции различных рекомбинантных белков из *P. pastoris*. Другие сигнальные последовательности дрожжей включают сигнальную последовательность альфа-фактора конъюгации, сигнальную последовательность инвертазы и сигнальные последовательности, полученные из других секретируемых полипептидов дрожжей. Кроме того, эти последовательности сигнальных пептидов могут быть сконструированы для обеспечения повышенной секреции в системах экспрессии на основе диплоидных дрожжей. Сигналы секреции для применения в клетках млекопитающих, а также в клетках дрожжей включают сигнальные последовательности млекопитающих, которые могут быть гетерологичными относительно подлежащего секреции белка или могут являться нативной последовательностью для подлежащего секреции белка. Сигнальные последовательности включают препептидные последовательности и в некоторых случаях могут включать пропептидные последовательности. Многие такие сигнальные последовательности известны в данной области техники, в том числе сигнальные последовательности, присутствующие в цепях иммуноглобулинов, например, последовательность препротоксина K28, РНА-Е, FАСЕ, МСР-1 человека, сигнальные последовательности сывороточного альбумина человека, тяжелой цепи Ig человека, легкой цепи Ig человека и т. п. Например, см. Hashimoto *et. al.* Protein Eng 11(2) 75 (1998); и Kobayashi *et. al.* Therapeutic Apheresis 2(4) 257 (1998).

[0165] Транскрипцию можно увеличить путем встраивания в вектор последовательности транскрипционного активатора. Эти активаторы представляют собой элементы ДНК, действующие в цис-положении, размером обычно приблизительно 10-300 п. о., которые воздействуют на промотор для повышением его транскрипции. Энхансеры транскрипции относительно независимы от ориентации и положения, они присутствуют в направлении 5'- и 3'-конца относительно единицы

транскрипции, в пределах интрона, а также в пределах самой кодирующей последовательности. Эхансер можно сплайсировать в вектор экспрессии в положении в направлении 5'- или 3'-конца от кодирующей последовательности, но предпочтительно он расположен в сайте в направлении 5'-конца от промотора.

[0166] Векторы экспрессии, используемые в эукариотических клетках-хозяевах, также могут содержать последовательности, необходимые для прекращения транскрипции и для стабилизации мРНК. Такие последовательности обычно располагаются от 3'-конца до кодона терминации трансляции в нетранслируемых областях эукариотических или вирусных ДНК или кДНК. Эти области содержат нуклеотидные сегменты, транскрибируемые как полиаденилированные фрагменты в нетранслируемой части мРНК.

[0167] Для конструирования подходящих векторов, содержащих один или несколько из перечисленных выше компонентов, используют стандартные методики лигирования или способы на основе ПЦР/рекомбинации. Выделенные плазмиды или фрагменты ДНК расщепляют, адаптируют и повторно лигируют в форме, требуемой для получения необходимых плазмид, или с помощью способов рекомбинации. Чтобы провести анализ для подтверждения правильности последовательностей в сконструированных плазидах для трансформации клеток-хозяев используют смеси для лигирования и, при необходимости, успешных трансформантов отбирают по устойчивости к антибиотикам (например, ампициллину или зеоцину). Плазмиды получают из трансформантов, анализируют с расщеплением рестрикционной эндонуклеазой и/или секвенируют.

[0168] В качестве альтернативы рестрикции и лигированию фрагментов для вставки последовательностей ДНК в вектор можно использовать способы рекомбинации на основе att-сайтов и ферментов рекомбинации. Такие способы описаны, например, в Landy (1989) *Ann. Rev. Biochem.* 58:913-949; и известны специалистам в данной области техники. В таких способах используют межмолекулярную рекомбинацию ДНК, которая опосредуется смесью рекомбинационных белков, кодируемых фагом лямбда и *E. coli*. Рекомбинация происходит между специфическими сайтами присоединения (*att*) на взаимодействующих молекулах ДНК. Описание att-сайтов см. в Weisberg and Landy (1983) *Site-Specific Recombination in Phage Lambda*, в *Lambda II*, Weisberg, ed. (Cold Spring Harbor, NY: Cold Spring Harbor Press), pp. 211-250. Сегменты ДНК, фланкирующие сайты рекомбинации, заменяются, вследствие чего после рекомбинации *att*-сайты представляют собой гибридные последовательности, состоящие из последовательностей, предоставленных каждым родительским вектором. Рекомбинация может происходить между молекулами ДНК любой топологии.

[0169] *Att*-сайты могут быть введены в последовательность, представляющую интерес, путем лигирования последовательности, представляющей интерес, в соответствующий вектор; получения продукта ПЦР, содержащего *attB*-сайты за счет применения специфических праймеров; создания библиотеки кДНК, клонированной в соответствующий вектор, содержащий *att*-сайты; и т. п.

[0170] Используемый в данном документе термин "фолдинг" относится к трехмерной структуре полипептидов и белков, где взаимодействия между аминокислотными остатками служат для стабилизации структуры. Правильный фолдинг, как правило, представляет собой упаковку полипептида, которая приводит к оптимальной биологической активности, и в случае антител его можно успешно контролировать с помощью анализов на активность, например, связывание антигена.

[0171] Хозяина, в котором происходит экспрессия, можно подвергать дополнительной модификации путем введения последовательностей, кодирующих один или несколько ферментов, которые улучшают фолдинг и образование дисульфидных связей, т. е. фолдаз, шаперонинов и т. д. Такие последовательности могут экспрессироваться в дрожжевой клетке-хозяине конститутивно или индуцируемо с использованием векторов, маркеров и т. д., известных в данной области техники. Предпочтительно последовательности, включая элементы для регуляции транскрипции, достаточные для требуемого характера экспрессии, стабильно интегрируют в геном дрожжей благодаря методам нацеливания.

[0172] Например, эукариотическая PDI является не только эффективным катализатором окисления цистеина белков и изомеризации дисульфидной связи, но также проявляет шаперонную активность. Совместная экспрессия с PDI может способствовать продуцированию активных белков с несколькими дисульфидными связями. Также представляет интерес экспрессия VIP (белка, связывающего тяжелую цепь иммуноглобулина); циклофилина и т. п. В одном варианте осуществления настоящего изобретения каждый из гаплоидных родительских штаммов экспрессирует отдельный фермент фолдинга, например, один штамм может экспрессировать VIP, а другой штамм может экспрессировать PDI или их комбинации.

[0173] Термины "требуемый белок" или "требуемое антитело" используются взаимозаменяемо и обычно относятся к родительскому антителу, специфическому в отношении мишени, т. е. CGRP, или химерному или гуманизованному антителу или их связывающей части, полученной из них, как описано в данном документе. Подразумевается, что термин "антитело" включает любую содержащую полипептидную цепь молекулярную структуру специфической формы, которая соответствует эпитопу и распознает его, при этом одно или несколько взаимодействий с нековалентным характером связывания стабилизируют комплекс между молекулярной структурой и эпитопом. Архетипическая молекула антитела представляет собой иммуноглобулин, и все типы иммуноглобулинов, IgG, IgM, IgA, IgE, IgD и т. д., из всех источников, например человека, грызуна, кролика, коровы, овцы, свиньи, собаки, других млекопитающих, курицы, других птиц и т. д., считаются "антителами". Предпочтительным источником продуцирования антител, применимых в качестве исходного материала согласно настоящему изобретению, являются кролики. Были описаны многочисленные кодирующие последовательности для антител; и другие последовательности могут быть получены способами, хорошо известными в данной области техники. Их примеры включают химерные антитела, человеческие антитела и антитела других

млекопитающих, отличных от человека, гуманизированные антитела, одноцепочечные антитела (такие как scFv), "верблюжьи" антитела, нанотела, IgNAR (одноцепочечные антитела, полученные от акул), малые модульные иммунофармацевтические средства (SMIP) и фрагменты антител, такие как Fab, Fab', F(ab')₂ и т. п. См. Streltsov VA, et al., Structure of a shark IgNAR antibody variable domain and modeling of an early-developmental isotype, *Protein Sci.* 2005 Nov;14(11):2901-9. Epub 2005 Sep 30; Greenberg AS, et al., A new antigen receptor gene family that undergoes rearrangement and extensive somatic diversification in sharks, *Nature.* 1995 Mar 9;374(6518):168-73; Nuttall SD, et al., Isolation of the new antigen receptor from wobbegong sharks, and use as a scaffold for the display of protein loop libraries, *Mol Immunol.* 2001 Aug;38(4):313-26; Hamers-Casterman C, et al., Naturally occurring antibodies devoid of light chains, *Nature.* 1993 Jun 3;363(6428):446-8; Gill DS, et al., Biopharmaceutical drug discovery using novel protein scaffolds, *Curr Opin Biotechnol.* 2006 Dec; 17(6):653-8. Epub 2006 Oct 19.

[0174] Например, антитела или антигенсвязывающие фрагменты можно получить с помощью генной инженерии. В этой методике, как и в других способах, антителопродуцирующие клетки сенсibiliзируют под действием требуемого антигена или иммуногена. Матричную РНК, выделенную из антителопродуцирующих клеток, используют в качестве матрицы для получения кДНК с применением ПЦР-амплификации. Библиотеку векторов, каждый из которых содержит один ген тяжелой цепи и один ген легкой цепи, сохраняющие исходную антигенную специфичность, получают путем вставки соответствующих участков амплифицированной кДНК иммуноглобулина в векторы экспрессии. Комбинаторную библиотеку конструируют путем комбинирования библиотеки генов тяжелой цепи с библиотекой генов легкой цепи. Это приводит к созданию библиотеки клонов, которые совместно экспрессируют тяжелую и легкую цепь (напоминающие Fab-фрагмент или антигенсвязывающий фрагмент молекулы антитела). Векторы, несущие эти гены, совместно трансфицируют в клетку-хозяина. Когда в трансфицированном хозяине индуцируется генный синтез антитела, белки тяжелой и легкой цепей подвергаются самосборке с образованием активных антител, которые можно обнаружить путем скрининга с помощью антигена или иммуногена.

[0175] Представляющие интерес кодирующие последовательности для антитела включают последовательности, кодируемые нативными последовательностями, а также нуклеиновые кислоты, которые из-за вырожденности генетического кода не идентичны по последовательности раскрытым нуклеиновым кислотам и их вариантам. Варианты полипептидов могут включать аминокислотные (aa) замены, добавления или делеции. Аминокислотные замены могут представлять собой консервативные аминокислотные замены или замены для удаления несущественных аминокислот, как, например, для изменения сайта гликозилирования или для сведения к минимуму неправильного фолдинга путем замены или делеции одного или нескольких остатков цистеина, которые не являются необходимыми для функции. Варианты могут быть разработаны таким образом, чтобы конкретная область белка (например, функциональный домен, каталитические аминокислотные остатки и т. д.) сохранили или обладали усиленной биологической

активностью. Варианты также включают фрагменты полипептидов, раскрытых в данном документе, в частности биологически активные фрагменты и/или фрагменты, соответствующие функциональным доменам. Известны методики для мутагенеза клонированных генов *in vitro*. В предмет настоящего изобретения также включены полипептиды, которые были модифицированы с использованием обычных методик молекулярной биологии, чтобы улучшить их устойчивости к протеолитической деградациии, или оптимизировать свойства растворимости, или сделать их более подходящими в качестве терапевтического средства.

[0176] Химерные антитела могут быть получены рекомбинантными методами путем объединения переменных областей легкой и тяжелой цепей (V_L и V_H), полученных из антителопродуцирующих клеток одного вида, с константными областями легкой и тяжелой цепей от другого вида. Как правило, в химерных антителах используют переменные области грызунов или кроликов и константные области человека, чтобы получить антитело с преимущественно человеческими доменами. Получение таких химерных антител хорошо известно в данной области техники и может быть достигнуто стандартными средствами (как описано, например, в патенте США № 5624659, включенном в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте). Также предполагается, что человеческие константные области химерных антител по настоящему изобретению могут быть выбраны из константных областей IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4.

[0177] Гуманизированные антитела конструируют так, чтобы они содержали еще больше иммуноглобулиновых доменов, подобных человеческим, и включали только определяющие комплементарность области антитела животного происхождения. Это достигается путем тщательного изучения последовательности гиперпеременных петель переменных областей моноклонального антитела и подгонки их к структуре цепей человеческого антитела. Несмотря на внешнюю сложность, на практике этот процесс прост. См., например, патент США № 6187287, полностью включенный в данный документ посредством ссылки.

[0178] В дополнение к целым иммуноглобулинам (или их рекомбинантным аналогам) можно синтезировать фрагменты иммуноглобулинов, содержащие сайт связывания эпитопа (например, Fab', F(ab')₂ или другие фрагменты). "Фрагмент" или минимальные иммуноглобулины могут быть разработаны с использованием методик получения рекомбинантных иммуноглобулинов. Например, иммуноглобулины "Fv" для применения в настоящем изобретении можно получить путем синтеза слитой переменной области легкой цепи и переменной области тяжелой цепи. Также представляют интерес комбинации антител, например, диатела, которые обладают двумя Fv с различными специфичностями. В другом варианте осуществления настоящего изобретения фрагменты иммуноглобулинов охватывают SMIP (низкомолекулярные иммунофармацевтические препараты), "верблюжья" антитела, нанотела и IgNAR.

[0179] Иммуноглобулины и их фрагменты можно модифицировать посттрансляционно, например, для добавления эффекторных фрагментов, таких как химические линкеры, детектируемых фрагментов, таких как флуоресцентные красители, ферменты, токсины, субстраты,

биоломинесцентные материалы, радиоактивные материалы, хемилуминесцентные фрагменты и т. п., или специфических связывающих фрагментов, таких как стрептавидин, авидин или биотин и т. п., что можно использовать в способах и композициях по настоящему изобретению. Примеры дополнительных эффекторных молекул приведены ниже.

[0180] Полинуклеотидная последовательность "соответствует" полипептидной последовательности, если трансляция полинуклеотидной последовательности в соответствии с генетическим кодом дает полипептидную последовательность (т. е. полинуклеотидная последовательность "кодирует" полипептидную последовательность), одна полинуклеотидная последовательность "соответствует" другой полинуклеотидной последовательности, если две последовательности кодируют одну и ту же полипептидную последовательность.

[0181] "Гетерологичная" область или домен ДНК-конструкции представляет собой идентифицируемый сегмент ДНК в пределах более крупной молекулы ДНК, который не встречается в ассоциации с более крупной молекулой в природе. Таким образом, когда гетерологичная область кодирует ген млекопитающего, ген обычно будет фланкирован ДНК, которая не фланкирует геномную ДНК млекопитающего в геноме исходного организма. Другим примером гетерологичной области является конструкция, в которой сама кодирующая последовательность не встречается в природе (например, кДНК, у которой геномная кодирующая последовательность содержит интроны, или синтетические последовательности с кодонами, отличными от нативного гена). Аллельные варианты или встречающиеся в природе мутационные события не приводят к возникновению гетерологичной области ДНК, определенной в данном документе.

[0182] "Кодирующая последовательность" представляет собой последовательность кодонов в рамке считывания, которая (с точки зрения генетического кода) соответствует последовательности белка или пептида или кодирует ее. Две кодирующие последовательности соответствуют друг другу, если последовательности или их комплементарные последовательности кодируют одинаковые аминокислотные последовательности. Кодирующую последовательность в ассоциации с соответствующими регуляторными последовательностями можно транскрибировать и транслировать в полипептид. Сигнал полиаденилирования и последовательность терминации транскрипции обычно будут расположены в направлении 3'-конца от кодирующей последовательности. "Промоторная последовательность" представляет собой регуляторную область ДНК, способную связывать РНК-полимеразу в клетке и инициировать транскрипцию кодирующей последовательности, расположенной ниже (в направлении 3'-конца). Промоторные последовательности, как правило, содержат дополнительные сайты для связывания регуляторных молекул (например, факторов транскрипции), которые воздействуют на транскрипцию кодирующей последовательности. Кодирующая последовательность находится "под управлением" промоторной последовательности или "функционально связана" с промотором, когда РНК-полимераза связывает промоторную последовательность в клетке и транскрибирует кодирующую

последовательность в мРНК, которая затем, в свою очередь, транслируется в белок, кодируемый данной кодирующей последовательностью.

[0183] Векторы используют для введения чужеродного вещества, такого как ДНК, РНК или белок, в организм или клетку-хозяина. Типичные векторы включают рекомбинантные вирусы (для полинуклеотидов) и липосомы (для полипептидов). "ДНК-вектор" представляет собой репликон, такой как плазида, фаг или космида, к которому может быть присоединен другой полинуклеотидный сегмент так, чтобы привести к репликации присоединенного сегмента. "Вектор экспрессии" представляет собой ДНК-вектор, содержащий регуляторные последовательности, которые будут управлять синтезом полипептида в соответствующей клетке-хозяине. Обычно это означает промотор, связывающий РНК-полимеразу и инициирующий транскрипцию мРНК, а также сайты связывания рибосом и сигналы инициации для непосредственной трансляции мРНК в полипептид(-ы). Встраивание полинуклеотидной последовательности в вектор экспрессии в надлежащий сайт и в правильную рамку считывания с последующей трансформацией подходящей клетки-хозяина вектором делает возможным продуцирование полипептида, кодируемого указанной полинуклеотидной последовательностью.

[0184] "Аmplификация" полинуклеотидных последовательностей представляет собой получение множественных копий конкретной последовательности нуклеиновой кислоты *in vitro*. Амплифицированная последовательность обычно имеет форму ДНК. Различные методики проведения такой амплификации описаны в обзорной статье Van Brunt (1990, *Bio/Technol.*, 8(4):291-294). Полимеразная цепная реакция или ПЦР является прототипом амплификации нуклеиновой кислоты, и в данном документе применение ПЦР следует рассматривать как иллюстрацию других подходящих методов амплификации.

[0185] Общая структура антител у позвоночных теперь хорошо изучена (Edelman, G. M., *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 190: 5 (1971)). Антитела состоят из двух идентичных полипептидных легких цепей с молекулярной массой примерно 23000 дальтон ("легкая цепь") и двух идентичных тяжелых цепей с молекулярной массой 53000-70000 ("тяжелая цепь"). Четыре цепи соединены дисульфидными связями в виде "Y"-образной конфигурации, где легкие цепи охватывают тяжелые цепи, начиная с устья "Y"-образной конфигурации. Часть в виде "ветвей" в "Y"-образной конфигурации обозначается как F_{ab}-область; стеблевая часть в "Y"-образной конфигурации обозначается как F_c-область. Ориентация аминокислотной последовательности проходит от N-терминального конца наверху "Y"-образной конфигурации до С-терминального конца внизу каждой цепи. N-терминальный конец содержит вариабельную область со специфичностью к антигену, под действием которого произошла выработка антитела, и его длина составляет примерно 100 аминокислот, при этом у разных антител существуют небольшие различия между легкой и тяжелой цепью.

[0186] В каждой цепи вариабельная область связана с константной областью, которая увеличивает остальную длину цепи и которая в пределах конкретного класса антител не зависит от

специфичности антитела (т. е. антигена под действием которого произошла выработка антитела). Существует пять известных основных классов константных областей, которые определяют класс молекулы иммуноглобулина (IgG, IgM, IgA, IgD и IgE, соответствующие константным областям тяжелой цепи γ , μ , α , δ и ϵ (гамма, мю, альфа, дельта или эpsilon)). Константная область или класс определяют последующую эффекторную функцию антитела, включая активацию комплемента (Kabat, E. A., *Structural Concepts in Immunology and Immunochemistry*, 2nd Ed., p. 413-436, Holt, Rinehart, Winston (1976)) и другие клеточные ответы (Andrews, D. W., *et al.*, *Clinical Immunobiology*, pp 1-18, W. B. Sanders (1980); Kohl, S., *et al.*, *Immunology*, 48: 187 (1983)); в то время как переменная область определяет антиген, с которым она будет вступать в реакцию. Легкие цепи классифицируются как κ (каппа) или λ (лямбда). Тяжелая цепь каждого класса может быть составлена с легкой каппа- или лямбда-цепью. Легкие и тяжелые цепи связаны друг с другом ковалентными связями, а "хвостовые" части двух тяжелых цепей связаны друг с другом ковалентными дисульфидными связями, когда иммуноглобулины вырабатываются либо гибридами, либо В-клетками.

[0187] Выражение "переменная область" или "VR" относится к доменам в пределах каждой пары легкой и тяжелой цепей антитела, которые непосредственно вовлечены в связывание антитела с антигеном. Каждая тяжелая цепь содержит на одном конце переменный домен (V_H), за которым следует ряд константных доменов. Каждая легкая цепь содержит переменный домен (V_L) на одном конце и константный домен на другом конце; причем константный домен легкой цепи выровнен с первым константным доменом тяжелой цепи, а переменный домен легкой цепи выровнен с переменным доменом тяжелой цепи.

[0188] Выражения "определяющая комплементарность область", "гиперпеременная область" или "CDR" относятся к одной или нескольким гиперпеременным или определяющим комплементарность областям (CDR), присутствующим в переменных областях легкой или тяжелой цепей антитела (см. Kabat, E. A. *et al.*, *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, National Institutes of Health, Bethesda, Md., (1987)). Эти выражения включают гиперпеременные области, определенные в Kabat *et al.* ("Sequences of Proteins of Immunological Interest," Kabat E., *et al.*, US Dept. of Health and Human Services, 1983) или гиперпеременные петли в трехмерных структурах антител (Chothia and Lesk, *J Mol. Biol.* 196 901-917 (1987)). CDR в каждой цепи удерживаются в непосредственной близости за счет каркасных областей и вместе с CDR из другой цепи участвуют в образовании антигенсвязывающего сайта. В пределах CDR есть выбранные аминокислоты, которые были описаны как определяющие селективность области (SDR), которые представляют очень важные контактные остатки, используемые CDR при взаимодействии антитело-антиген (Kashmiri, S., *Methods*, 36:25-34 (2005)). В настоящем изобретении, если на специфические аминокислотные остатки или остатки нуклеиновой кислоты антитела ссылаются по номеру, это обычно относится к их положению в пределах указанной аминокислотной

последовательности или последовательности нуклеиновой кислоты (т.е. к конкретному идентификатору последовательности) и/или согласно нумерации Kabat *et al.*

[0189] Выражения "каркасная область" или "FR" относятся к одной или нескольким каркасным областям в пределах переменных областей легкой и тяжелой цепей антитела (см. Kabat, E. A. *et al.*, Sequences of Proteins of Immunological Interest, National Institutes of Health, Bethesda, Md., (1987)). Эти выражения включают те области аминокислотной последовательности, которые расположены между CDR в пределах переменных областей легкой и тяжелой цепей антитела.

[0190] "C_{max}" относится к максимальной (или пиковой) концентрации, которую антитело или другое соединение достигает в исследуемой области (например, в сыворотке крови или другом компартменте, таком как спинномозговая жидкость) после введения лекарственного средства. Например, сывороточную C_{max} можно измерять в сыворотке крови, например, полученной путем сбора образца крови, обеспечения свертывания крови и отделения твердых компонентов за счет центрифугирования или других способов с получением сыворотки крови (крови, не содержащей ни клеток крови, ни факторов свертывания), а затем обнаружения концентрации аналита в сыворотке крови с помощью ELISA или других средств, известных в данной области техники.

[0191] "AUC" относится к площади под кривой зависимости концентрации от времени, которая выражается в единицах мг/мл*час (или эквивалентно мг*час/мл), если не указано иное. "AUC_{0-t}" относится к площади под кривой зависимости концентрации от времени, начиная от времени = 0 до последней поддающейся количественной оценке концентрации. "AUC_{0-inf}" относится к площади под кривой зависимости концентрации от времени, начиная от времени = 0, экстраполированной до бесконечности.

[0192] "I_{max}" относится к максимальному фармакодинамическому ответу, который вызывает дозировка антитела к CGRP, предпочтительно дозировка, составляющая 350 мг или больше, чаще всего по меньшей мере 750 или 1000 мг, по сравнению с ответом, который вызывают более низкие дозы антитела к CGRP, например, где такой ответ можно обнаружить по подавлению расширения сосудов после местного применения капсаицина.

[0193] Антитела к CGRP и их связывающие фрагменты, характеризующиеся специфичностью связывания в отношении CGRP

[0194] Настоящее изобретение, в частности, включает применение специфических антител к CGRP и фрагментов антител, обозначенных в данном документе как Ab1-Ab14, которые содержат полипептиды CDR, VL, VH, CL, CH, идентифицированные на ФИГ. 1A-12 или состоят из них. Полипептиды, входящие в состав особенно предпочтительного антитела к CGRP, Ab6, дополнительно описаны ниже.

[0195] Антитело Ab6

[0196] В предпочтительном иллюстративном варианте осуществления настоящее изобретение включает гуманизированные антитела, характеризующиеся специфичностью связывания с CGRP и имеющие последовательность переменной области легкой цепи, содержащую

последовательность,

изложенную

ниже:

QVLTQSPSSLSASVGDRVINCQASQSVYHNTYLAWYQQKPGKVPKQLIYDASTLASGVPSRFS
GSGSGTDFLTISLQPEDVATYYCLGSYDCTNGDCFVFGGGTKVEIKR (SEQ ID NO: 222).

[0197] Настоящее изобретение также включает гуманизированные антитела, характеризующиеся специфичностью связывания с CGRP и имеющие последовательность варибельной области легкой цепи, содержащую последовательность, изложенную ниже:
QVLTQSPSSLSASVGDRVINCQASQSVYHNTYLAWYQQKPGKVPKQLIYDASTLASGVPSRFS
GSGSGTDFLTISLQPEDVATYYCLGSYDCTNGDCFVFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQL
KSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHN
KVVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 221).

[0198] Настоящее изобретение дополнительно включает гуманизированные антитела, характеризующиеся специфичностью связывания с CGRP и имеющие последовательность варибельной области легкой цепи, содержащую последовательность, изложенную ниже:
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAIVSGIDLSGYIMNWVRQAPGKGLWVGVIGINGATYYASW
AKGRFTISRDNKSTTVYLMNSLRRAEDTAVYFCARGDIWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 202).

[0199] Настоящее изобретение также включает гуманизированные антитела, характеризующиеся специфичностью связывания с CGRP и имеющие последовательность варибельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, изложенную ниже:
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAIVSGIDLSGYIMNWVRQAPGKGLWVGVIGINGATYYASW
AKGRFTISRDNKSTTVYLMNSLRRAEDTAVYFCARGDIWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSK
STSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYI
CIVNHKPSNTKVDARVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVIV
DVSIEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN
KALPAPIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN
YKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVDFCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID
NO: 201).

[0200] В качестве альтернативы в тяжелой цепи Ab6 может отсутствовать C-концевой лизин из SEQ ID NO: 201, т. е. последовательность тяжелой цепи содержит последовательность, изложенную ниже:

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAIVSGIDLSGYIMNWVRQAPGKGLWVGVIGINGATYYASW
AKGRFTISRDNKSTTVYLMNSLRRAEDTAVYFCARGDIWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSK
STSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYI
CIVNHKPSNTKVDARVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVIV
DVSIEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN
KALPAPIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN
YKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVDFCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID
NO: 566).

[0201] В настоящем изобретении дополнительно рассматриваются антитела, содержащие одну или несколько полипептидных последовательностей под SEQ ID NO: 224; SEQ ID NO: 226 и SEQ ID NO: 228, которые соответствуют определяющим комплементарность областям (CDR или гипервариабельным областям) последовательности вариабельной области легкой цепи под SEQ ID NO: 222 или последовательности легкой цепи под SEQ ID NO: 221, и/или одну или несколько полипептидных последовательностей под SEQ ID NO: 204; SEQ ID NO: 206 и SEQ ID NO: 208, которые соответствуют определяющим комплементарность областям (CDR или гипервариабельным областям) последовательности вариабельной области тяжелой цепи под SEQ ID NO: 202 или последовательности тяжелой цепи под SEQ ID NO: 201 или SEQ ID NO: 566, или комбинации этих полипептидных последовательностей. В другом варианте осуществления настоящего изобретения антитела по настоящему изобретению или их фрагменты содержат или в качестве альтернативы состоят из комбинаций одной или нескольких CDR, последовательностей вариабельной области тяжелой и вариабельной области легкой цепей и последовательностей тяжелой и легкой цепей, изложенных выше, включая все из них.

[0202] В настоящем изобретении также рассматриваются фрагменты антитела, характеризующиеся специфичностью связывания с CGRP. В одном варианте осуществления настоящего изобретения фрагменты антител по настоящему изобретению содержат или в качестве альтернативы состоят из полипептидной последовательности под SEQ ID NO: 222 или SEQ ID NO: 221. В другом варианте осуществления настоящего изобретения фрагменты антител по настоящему изобретению содержат или в качестве альтернативы состоят из полипептидной последовательности под SEQ ID NO: 202 или SEQ ID NO: 201 или SEQ ID NO: 566.

[0203] В дополнительном варианте осуществления настоящего изобретения фрагменты антитела, характеризующиеся специфичностью связывания с CGRP, содержат или в качестве альтернативы состоят из одной или нескольких полипептидных последовательностей под SEQ ID NO: 224; SEQ ID NO: 226 и SEQ ID NO: 228, которые соответствуют определяющим комплементарность областям (CDR или гипервариабельным областям) последовательности вариабельной области легкой цепи под SEQ ID NO: 222 или последовательности легкой цепи под SEQ ID NO: 221.

[0204] В дополнительном варианте осуществления настоящего изобретения фрагменты антитела, характеризующиеся специфичностью связывания с CGRP, содержат или в качестве альтернативы состоят из одной или нескольких полипептидных последовательностей под SEQ ID NO: 204; SEQ ID NO: 206 и SEQ ID NO: 208, которые соответствуют определяющим комплементарность областям (CDR или гипервариабельным областям) последовательности вариабельной области тяжелой цепи под SEQ ID NO: 202 или последовательности тяжелой цепи под SEQ ID NO: 201 или SEQ ID NO: 566.

[0205] В настоящем изобретении также рассматриваются фрагменты антител, которые включают один или несколько фрагментов антител, описанных в данном документе. В одном

варианте осуществления настоящего изобретения фрагменты антител, характеризующиеся специфичностью связывания с CGRP, содержат или в качестве альтернативы состоят из одного, двух, трех или более, включая все из следующих фрагментов антитела: переменная область легкой цепи под SEQ ID NO: 222; переменная область тяжелой цепи под SEQ ID NO: 202; определяющие комплементарность области (SEQ ID NO: 224; SEQ ID NO: 226 и SEQ ID NO: 228) переменной области легкой цепи под SEQ ID NO: 222 и определяющие комплементарность области (SEQ ID NO: 204; SEQ ID NO: 206 и SEQ ID NO: 208) переменной области тяжелой цепи под SEQ ID NO: 202.

[0206] В особенно предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения гуманизованное антитело к CGRP представляет собой Ab6, содержащее или в качестве альтернативы состоящее из SEQ ID NO: 221 и SEQ ID NO: 201 или SEQ ID NO: 566 и характеризующееся по меньшей мере одной из биологических активностей, изложенных в данном документе.

[0207] В дополнительном особенно предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения фрагменты антител содержат или в качестве альтернативы состоят из Fab (антигенсвязывающий фрагмент)-фрагментов, характеризующихся специфичностью связывания в отношении CGRP. Что касается антитела Ab6, Fab-фрагмент включает последовательность переменной области легкой цепи под SEQ ID NO: 222 и последовательность переменной области тяжелой цепи под SEQ ID NO: 202. Этот вариант осуществления настоящего изобретения дополнительно предусматривает добавления, делеции и варианты SEQ ID NO: 222 и/или SEQ ID NO: 202 в указанном Fab при сохранении специфичности связывания в отношении CGRP.

[0208] В другом особенно предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения указанное антитело к CGRP может предусматривать продукт экспрессии антитела, выделенный из рекомбинантных клеток, которые экспрессируют последовательности нуклеиновых кислот, кодирующие полипептид переменной области легкой цепи под SEQ ID NO: 222 и полипептид переменной области тяжелой цепи под SEQ ID NO: 202, при этом полипептиды необязательно связаны с полипептидами константной области легкой и тяжелой цепи человека соответственно, например, с константными областями IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4 человека, при этом константные области необязательно могут быть модифицированы для изменения гликозилирования или протеолиза, где указанные рекомбинантные клетки необязательно предусматривают клетки дрожжей или млекопитающих, например, клетки *Pichia pastoris* или CHO.

[0209] В другом особенно предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения указанное антитело к CGRP может предусматривать продукт экспрессии антитела, выделенный из рекомбинантных клеток, которые экспрессируют последовательности нуклеиновых кислот, кодирующие легкую цепь под SEQ ID NO: 221 и полипептид тяжелой цепи под SEQ ID NO: 201 или SEQ ID NO: 566, где указанные рекомбинантные клетки необязательно предусматривают клетки дрожжей или млекопитающих, например, клетки *Pichia pastoris* или CHO, где их константные

области, необязательно, могут быть модифицированы для изменения гликозилирования или протеолиза или других эффекторных функций.

[0210] В другом особенно предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения любое из вышеупомянутых антител к CGRP или фрагментов антител необязательно может быть включено в состав, раскрытых в данном документе, например, содержащий гистидин (L-гистидин), сорбит, полисорбат 80, например, на объем 1 мл он содержит приблизительно 100 мг антитела к CGRP, приблизительно 3,1 мг L-гистидина, приблизительно 40,5 мг сорбита и приблизительно 0,15 мг полисорбата 80 и характеризуется рН, составляющим приблизительно 5,8.

[0211] В одном варианте осуществления настоящего изобретения, описанном в данном документе (ниже), Fab-фрагменты могут быть получены за счет ферментативного расщепления (например, папаином) Ab6. В другом варианте осуществления настоящего изобретения антитела к CGRP, такие как Ab6 или их Fab-фрагменты, могут быть получены путем экспрессии в клетках млекопитающих, таких как клетки CHO, NSO или HEK 293, в системах на основе клеток грибов, насекомых или микроорганизмов, таких как клетки дрожжей (например, диплоидных дрожжей, таких как диплоидные *Pichia* и другие штаммы дрожжей). Подходящие виды *Pichia* включают без ограничения *Pichia pastoris*.

[0212] В другом варианте осуществления фрагменты антител могут присутствовать в одной или нескольких из следующих неограничивающих форм: антитела в форме Fab, Fab', F(ab')₂, Fv и одноцепочечного Fv. В предпочтительном варианте осуществления антитела к CGRP, описанные в данном документе, дополнительно содержат последовательность константной области легкой каппа-цепи, содержащую последовательность, изложенную ниже:

[0213] TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE QDSKSTYLSLSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 563).

[0214] В другом предпочтительном варианте осуществления антитела к CGRP, описанные в данном документе, дополнительно содержат полипептидную последовательность константной области тяжелой гамма-1-цепи, содержащую последовательность, изложенную ниже, или такую же последовательность, но без карбоксиконцевого остатка лизина (SEQ ID NO: 564 и SEQ ID NO: 565 соответственно):

[0215] ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 564).

[0216] ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVS

VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL
VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEAL
HNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO: 565).

[0217] Для ясности предусматривается, что любое антитело, раскрытое в данном документе, включает любой вариант раскрытых последовательностей вариантов константной области, например, Ab6 может содержать константную область под SEQ ID NO: 564, содержащую С-концевой лизин, или может содержать константную область под SEQ ID NO: 565 без С-концевого лизина. Таким образом, каждое раскрытие в данном документе тяжелой цепи под SEQ ID NO: 201 также включает вариант, в котором отсутствует ее С-концевой остаток лизина, т. е. имеющий последовательность вариабельной области тяжелой цепи Ab6 (SEQ ID NO: 202) и последовательность константной области под SEQ ID NO: 565. Например, последовательность, кодирующая антитело, содержащее С-концевой лизин в тяжелой цепи, при экспрессии в клеточных линиях, таких как клетки CHO, может приводить к продуцированию антитела без указанного С-концевого лизина вследствие протеолиза или смеси тяжелых цепей, содержащих указанный С-концевой лизин или без него.

[0218] В другом варианте осуществления в настоящем изобретении рассматривается применение выделенного антитела к CGRP, содержащего полипептидную последовательность V_H , выбранную из: SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 82, SEQ ID NO: 122, SEQ ID NO: 162, SEQ ID NO: 202, SEQ ID NO: 242, SEQ ID NO: 282, SEQ ID NO: 322, SEQ ID NO: 362, SEQ ID NO: 402, SEQ ID NO: 442, SEQ ID NO: 482, или SEQ ID NO: 522 или ее варианта; и дополнительно содержащего полипептидную последовательность V_L , выбранную из: SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 62, SEQ ID NO: 102, SEQ ID NO: 142, SEQ ID NO: 182, SEQ ID NO: 222, SEQ ID NO: 262, SEQ ID NO: 302, SEQ ID NO: 342, SEQ ID NO: 382, SEQ ID NO: 422, SEQ ID NO: 462, SEQ ID NO: 502, или SEQ ID NO: 542 или ее варианта, где один или несколько каркасных остатков (FR-остатков) в указанном полипептиде V_H или V_L были заменены другим аминокислотным остатком, что приводит к антителу к CGRP, которое специфически связывает CGRP. В настоящем изобретении рассматриваются гуманизированные и химерные формы этих антител. Химерные антитела могут включать F_c , полученный из константных областей IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4.

[0219] В одном варианте осуществления настоящего изобретения антитела или полипептиды V_H или V_L происходят или отобраны из одной или нескольких популяций В-клеток кролика до начала процесса гуманизации, указанного в данном документе.

[0220] В другом варианте осуществления настоящего изобретения антитела к CGRP и их фрагменты не характеризуются специфичностью связывания в отношении CGRP-R. В дополнительном варианте осуществления настоящего изобретения антитела к CGRP и их фрагменты подавляют связывание CGRP с CGRP-R. В другом варианте осуществления настоящего изобретения антитела к CGRP и их фрагменты подавляют связывание CGRP с CGRP-R и/или его

дополнительными белками и/или мультимерами, и/или противодействуют его биологическим эффектам.

[0221] Как указано в данном документе, антитела и их фрагменты можно модифицировать посттрансляционно для добавления эффекторных фрагментов, таких как химические линкеры, детектируемых фрагментов, таких как, например, флуоресцентные красители, ферменты, субстраты, биолюминесцентные материалы, радиоактивные материалы и хемилюминесцентные фрагменты, или функциональных фрагментов, таких как, например, стрептавидин, авидин, биотин, цитотоксин, цитотоксическое средство и радиоактивные материалы.

[0222] Антитела или их фрагменты также можно модифицировать химическим путем для обеспечения дополнительных преимуществ, таких как повышенная растворимость, стабильность и время циркуляции (период полужизни *in vivo*) полипептида или пониженная иммуногенность (см. патент США № 4179337). Химические фрагменты для дериватизации можно выбрать из водорастворимых полимеров, таких как полиэтиленгликоль, сополимеры этиленгликоля/пропиленгликоля, карбоксиметилцеллюлоза, декстран, поливиниловый спирт и т. п. Антитела и их фрагменты могут быть модифицированы в случайных положениях в пределах молекулы или в заранее определенных положениях в пределах молекулы и могут включать один, два, три или более присоединенных химических фрагментов.

[0223] Полимер может иметь любую молекулярную массу и может быть разветвленным или неразветвленным. В случае полиэтиленгликоля предпочтительная молекулярная масса составляет от приблизительно 1 кДа до приблизительно 100 кДа (термин "приблизительно" указывает на то, что в препаратах полиэтиленгликоля некоторые молекулы будут весить больше, а некоторые меньше, чем заявленная молекулярная масса) для простоты использования и производства. Можно использовать другие размеры, в зависимости от требуемого терапевтического профиля (например, длительности требуемого замедленного высвобождения, эффектов в отношении биологической активности, если таковые имеются, простоты использования, степени или отсутствия антигенности и другого известного влияния полиэтиленгликоля на терапевтический белок или аналог). Например, полиэтиленгликоль может иметь среднюю молекулярную массу приблизительно 200, 500, 1000, 1500, 2000, 2500, 3000, 3500, 4000, 4500, 5000, 5500, 6000, 6500, 7000, 7500, 8000, 8500, 9000, 9500, 10,000, 10,500, 11,000, 11,500, 12,000, 12,500, 13,000, 13,500, 14,000, 14,500, 15,000, 15,500, 16,000, 16,500, 17,000, 17,500, 18,000, 18,500, 19,000, 19,500, 20,000, 25,000, 30,000, 35,000, 40,000, 50,000, 55,000, 60,000, 65,000, 70,000, 75,000, 80,000, 85,000, 90,000, 95,000, или 100,000 кДа. Разветвленные полиэтиленгликоли описаны, например, в патенте США № 5643575; Morpurgo et al., *Appl. Biochem. Biotechnol.* 56:59-72 (1996); Vorobjev et al., *Nucleosides Nucleotides* 18:2745-2750 (1999); и Caliceti et al., *Bioconj. Chem.* 10:638-646 (1999), раскрытие каждого из которых включено в данный документ посредством ссылки.

[0224] Существует целый ряд способов присоединения, доступных специалистам в данной области техники, см., например, EP 0401384, включенный в данный документ посредством ссылки

(сочетание PEG с G-CSF), см., также, Malik et al., Exp. Hematol. 20:1028-1035 (1992) (в котором сообщается о пегилировании GM-CSF с использованием трезилхлорида). Например, полиэтиленгликоль можно ковалентно связывать с аминокислотными остатками через реакционноспособную группу, такую как свободная аминогруппа или карбоксильная группа. Реакционноспособные группы представляют собой группы, с которыми может связываться молекула активированного полиэтиленгликоля. Аминокислотные остатки со свободной аминогруппой могут включать остатки лизина и N-концевые аминокислотные остатки; остатки со свободной карбоксильной группой могут включать остатки аспарагиновой кислоты, остатки глутаминовой кислоты и C-концевой аминокислотный остаток. Сульфгидрильные группы также можно использовать в качестве реакционноспособной группы для присоединения молекул полиэтиленгликоля. Для терапевтических целей предпочтительным является присоединение к аминогруппе, такое как присоединение к N-концу или группе лизина.

[0225] Как предполагалось выше, полиэтиленгликоль может присоединяться к белкам посредством связи с любым из целого ряда аминокислотных остатков. Например, полиэтиленгликоль может быть связан с полипептидами посредством ковалентных связей с остатками лизина, гистидина, аспарагиновой кислоты, глутаминовой кислоты или цистеина. Одну или несколько химических реакций можно использовать для присоединения полиэтиленгликоля к специфическим аминокислотным остаткам (например, лизину, гистидину, аспарагиновой кислоте, глутаминовой кислоте или цистеину) или к более чем одному типу аминокислотных остатков (например, лизину, гистидину, аспарагиновой кислоте, глутаминовой кислоте, цистеину и их комбинациям).

[0226] В качестве альтернативы антитела или их фрагменты могут характеризоваться увеличенным периодом полужизни *in vivo* за счет слияния с альбумином (включая без ограничения рекомбинантный сывороточный альбумин человека или его фрагменты или варианты (см., например, патент США № 5876969, выданный 2 марта 1999 года, патент EP 0413622 и патент США № 5766883, выданный 16 июня 1998 года, включенные в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте)) или другими циркулирующими белками крови, такими как трансферрин или ферритин. В предпочтительном варианте осуществления полипептиды и/или антитела по настоящему изобретению (включая их фрагменты или варианты) слиты со зрелой формой сывороточного альбумина человека (т.е. аминокислотами 1-585 сывороточного альбумина человека, как показано на ФИГ. 1 и 2 из патента EP 0322094, который включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте). Полинуклеотиды, кодирующие слитые белки по настоящему изобретению, также охватываются настоящим изобретением.

[0227] Что касается детектируемых фрагментов, дополнительные иллюстративные ферменты включают без ограничения пероксидазу хрена, ацетилхолинэстеразу, щелочную фосфатазу, бета-галактозидазу и люциферазу. Дополнительные иллюстративные флуоресцентные материалы включают без ограничения родамин, флуоресцеин, флуоресцеинизотиоцианат, умбеллиферон,

дихлортриазиниламин, фикоэритрин и дансилхлорид. Дополнительные иллюстративные хемилюминесцентные фрагменты включают без ограничения люминол. Дополнительные иллюстративные биолюминесцентные материалы включают без ограничения люциферин и экворин. Дополнительные иллюстративные радиоактивные материалы включают без ограничения йод-125 (^{125}I), углерод-14 (^{14}C), серу-35 (^{35}S), тритий (^3H) и фосфор 32 (^{32}P).

[0228] Что касается функциональных фрагментов, иллюстративные цитотоксические средства включают без ограничения метотрексат, аминоптерин, 6-меркаптопурин, 6-тиогуанин, цитарабин, 5-фторурацилдекарбазин; алкилирующие средства, такие как мехлорэтамин, тиоэпа хлорамбуцил, мелфалан, кармустин (BSNU), митомицин С, ломустин (CCNU), 1-метилнитрозомочевина, циклофосфамид, мехлорэтамин, бусульфан, дибромманнит, стрептозотоцин, митомицин С, цисдихлордиамин платина (II) (DDP), цисплатин и карбоплатин (параплатин); антрациклины включают даунорубицин (ранее дауномицин), доксорубицин (адриамицин), деторубицин, карминомицин, идарубицин, эпирубицин, митоксантрон и бисантрон; антибиотики включают дактиномицин (актиномицин D), блеомицин, калихеамицин, митрамицин и антрамицин (АМС); и антимитотические средства, такие как алкалоиды барвинка винкристин и винбластин. Другие цитотоксические средства включают паклитаксел (таксол), рицин, экзотоксин *Pseudomonas*, гемцитабин, цитохалазин В, грамицидин D, бромид этидия, эметин, этопозид, тенопозид, колхицин, дигидроксиантрациндион, 1-дегидротестостерон, глюкокортикоиды, прокаин, тетракаин, лидокаин, пропранолол, пурамицин, прокарбазин, гидроксимочевину, аспарагиназу, кортикостероиды, митотан (O,P'-(DDD)), интерфероны и смеси этих цитотоксических средств.

[0229] Дополнительные цитотоксические средства включают без ограничения химиотерапевтические средства, такие как карбоплатин, цисплатин, паклитаксел, гемцитабин, калихеамицин, доксорубицин, 5-фторурацил, митомицин С, актиномицин D, циклофосфамид, винкристин и блеомицин. Токсические ферменты растений и бактерий, такие как рицин, дифтерийный токсин и токсин *Pseudomonas*, можно конъюгировать с гуманизированными или химерными антителами или их связывающими фрагментами для создания реагентов цитолиза, специфичных в отношении определенного типа клеток (Youle, et al., Proc. Nat. 'l Acad. Sci. USA 77: 5483 (1980); Gilliland, et al., Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 77: 4539 (1980); Krolick, et al., Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 77: 5419 (1980)).

[0230] Другие цитотоксические средства включают цитотоксические рибонуклеазы, описанные Goldenberg в патенте США № 6653104. Варианты осуществления настоящего изобретения также относятся к радиоиммуноконъюгатам, в которых радионуклид, испускающий альфа- или бета-частицы, стабильно связан с антителом или его связывающими фрагментами с применением комплексообразующего средства или без него. К таким радионуклидам относятся бета-излучатели, такие как фосфор-32 (^{32}P), скандий-47 (^{47}Sc), медь-67 (^{67}Cu), галлий-67 (^{67}Ga), иттрий-88 (^{88}Y), иттрий-90 (^{90}Y), йод-125 (^{125}I), йод-131 (^{131}I), самарий-153 (^{153}Sm), лютеций-177

(¹⁷⁷Lu), рений-186 (¹⁸⁶Re) или рений-188 (¹⁸⁸Re), а также альфа-излучатели, такие как астатин-211 (²¹¹At), свинец-212 (²¹²Pb), висмут-212 (²¹²Bi) или висмут-213 (²¹³Bi) или актиний-225 (²²⁵Ac).

[0231] В данной области известны способы конъюгирования антитела или его связывающего фрагмента с детектируемым фрагментом и подобным, такие как, например, способы, описанные в Hunter et al., Nature 144:945 (1962); David et al., Biochemistry 13:1014 (1974); Pain et al., J. Immunol. Meth. 40:219 (1981) и Nygren, J., Histochem. and Cytochem. 30:407 (1982).

[0232] Варианты осуществления, описанные в данном документе, дополнительно включают варианты и эквиваленты, которые фактически гомологичны антителам, фрагментам антител, диатам, SMIP, "верблюжьим" антителам, нанотелам, IgNAR, полипептидам, вариабельным областям и CDR, изложенным в данном документе. Они могут содержать, например, мутации с консервативной заменой (т.е. замену одной или нескольких аминокислот аналогичными аминокислотами). Например, консервативная замена относится к замене аминокислоты другой в пределах того же общего класса, например, одной кислотной аминокислоты другой кислотной аминокислотой, одной основной аминокислоты другой основной аминокислотой или одной нейтральной аминокислоты другой нейтральной аминокислотой. Что именно подразумевается под консервативной аминокислотной заменой, хорошо известно в данной области техники.

[0233] В другом варианте осуществления в настоящем изобретении рассматриваются полипептидные последовательности, характеризующиеся по меньшей мере 90% или большей гомологией последовательности с любой одной или несколькими полипептидными последовательностями фрагментов антител, вариабельных областей и CDR, изложенных в данном документе. Более предпочтительно в настоящем изобретении рассматриваются полипептидные последовательности, характеризующиеся по меньшей мере 95% или большей гомологией последовательности, даже более предпочтительно по меньшей мере 98% или большей гомологией последовательности и еще более предпочтительно по меньшей мере 99% или большей гомологией последовательности с любой одной или несколькими полипептидными последовательностями фрагментов антител, вариабельных областей и CDR, изложенных в данном документе. Способы определения гомологии между последовательностями нуклеиновых кислот и аминокислотными последовательностями хорошо известны средним специалистам в данной области техники.

[0234] В другом варианте осуществления в настоящем изобретении дополнительно рассматриваются перечисленные выше полипептидные гомологи фрагментов антител, вариабельных областей и CDR, изложенных в данном документе, дополнительно характеризующиеся активностью против CGRP. Неограничивающие примеры активности против CGRP изложены в данном документе.

[0235] В настоящем изобретении также рассматриваются антитела к CGRP, содержащие замену любой из полипептидных или полинуклеотидных последовательностей, описанных в данном документе, на любую другую полинуклеотидную последовательность, описанную в данном документе. Например, без ограничения, в настоящем изобретении рассматриваются антитела,

содержащие комбинацию любой из последовательностей вариабельной области легкой цепи и вариабельной области тяжелой цепи, описанных в данном документе, и дополнительно рассматриваются антитела, полученные в результате замены любой из последовательностей CDR, описанных в данном документе, на любую другую последовательность CDR, описанную в данном документе.

[0236] Дополнительные иллюстративные варианты осуществления настоящего изобретения

[0237] В другом варианте осуществления настоящего изобретения рассматриваются способы лечения с использованием одного или нескольких антител к CGRP человека или фрагментов этих антител, которые специфически связываются с тем же перекрывающимся линейным или конформационным эпитопом(-ами) и/или конкурируют за связывание с тем же перекрывающимся линейным или конформационным эпитопом(-ами) на интактном полипептиде CGRP человека или его фрагменте, что и антитело к CGRP человека, выбранное из Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, или Ab14. В предпочтительном варианте осуществления антитело к CGRP человека или его фрагмент специфически связывается с одним(-и) и тем(-и) же перекрывающимся(-ися) линейным(-и) или конформационным(-и) эпитопом(-ами) и/или конкурирует за связывание с одним(-и) и тем(-и) же перекрывающимся(-ися) линейным(-и) или конформационным(-и) эпитопом(-ами) на интактном полипептиде CGRP человека или его фрагменте, таком как Ab3, Ab6, Ab13 или Ab14.

[0238] Предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения относится к способам лечения с использованием химерных или гуманизированных антител и их фрагментов (включая Fab-фрагменты), характеризующихся специфичностью связывания в отношении CGRP и подавляющих биологическую активность, опосредованную связыванием CGRP с рецептором CGRP. В особенно предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения химерные или гуманизированные антитела к CGRP выбраны из Ab3, Ab6, Ab13 или Ab14.

[0239] В другом варианте осуществления настоящего изобретения антитело человека к CGRP, используемое в описанных способах лечения, представляет собой антитело, которое специфически связывается с одними и теми же перекрывающимися линейными или конформационными эпитопами на интактном полипептиде CGRP или его фрагменте, который (-е) специфически связывается(-ются) Ab3, Ab6, Ab13 или Ab14, как установлено посредством эпитопного картирования с использованием перекрывающихся линейных пептидных фрагментов, которые охватывают всю длину природного полипептида CGRP человека.

[0240] Настоящее изобретение также направлено на способы лечения с использованием антитела к CGRP, которое связывается с тем же эпитопом CGRP и/или конкурирует с антителом к CGRP за связывание с CGRP в качестве антитела или фрагмента антитела, описанных в данном документе, включая без ограничения антитело к CGRP, выбранное из Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, или Ab14.

[0241] В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способам лечения с использованием выделенного антитела к CGRP или фрагмента антитела, содержащих одну или несколько CDR, содержащихся в полипептидных последовательностях V_H , выбранных из: 3, 13, 23, 33, 43, 53, 63, 73, 83, 93, 103, 113, 123 или 133 или их вариантов, и/или одной или нескольких CDR, содержащихся в полипептидных последовательностях V_L , выбранных из: 1, 11, 21, 31, 41, 51, 61, 71, 81, 91, 101, 111, 121 или 131 или их вариантов.

[0242] В одном варианте осуществления настоящего изобретения антитело человека к CGRP, обсуждаемое в двух предыдущих абзацах, содержит по меньшей мере 2 определяющие комплементарность области (CDR) в каждой из переменных областей легкой и тяжелой цепи, которые идентичны тем, что содержатся в антителе к CGRP человека, выбранном из Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, или Ab14.

[0243] В предпочтительном варианте осуществления антитело к CGRP человека, используемое в описанных способах лечения, содержит по меньшей мере 2 определяющие комплементарность области (CDR) в каждой из переменной области легкой цепи и переменной области тяжелой цепи, которые идентичны тем, которые содержатся в Ab3 или Ab6. В другом варианте осуществления все из CDR антитела к CGRP человека, обсуждаемого выше, идентичны CDR, содержащимся в антителе к CGRP человека, выбранном из Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, или Ab14. В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения все из CDR антитела к CGRP человека, обсуждаемого выше, идентичны CDR, содержащимся в антителе к CGRP человека, выбранном из Ab3 или Ab6.

[0244] В настоящем изобретении дополнительно рассматриваются способы лечения, в которых одно или несколько антител к CGRP человека, обсуждаемых выше, являются агликозилированными или, если они являются гликозилированными, содержат только маннозу; содержат Fc-область, которая была модифицирована для изменения эффекторной функции, периода полужизни, протеолиза и/или гликозилирования; являются человеческими, гуманизированными, одноцепочечными или химерными; и представляют собой гуманизированное антитело, полученное из кроличьего (исходного) антитела к CGRP человека. Иллюстративная мутация, которая нарушает гликозилирование, предусматривает мутацию остатка Asn в положении 297 константной области тяжелой цепи IgG, такого как IgG1, в другую аминокислоту, такую как Ala, как описано в патенте США № 5624821, который включен посредством ссылки во всей своей полноте.

[0245] В настоящем изобретении дополнительно рассматривается одно или несколько антител к CGRP человека, где каркасные области (FR) в переменной области легкой цепи и переменной области тяжелой цепи указанного антитела соответственно представляют собой человеческие FR, которые являются немодифицированными или которые были модифицированы путем замены одного или нескольких остатков человеческого FR в переменной области легкой или тяжелой цепи соответствующими остатками FR исходного кроличьего антитела, и где указанные человеческие FR были получены из последовательностей переменных областей тяжелой и легкой

цепи человеческих антител, которые были выбраны из библиотеки последовательностей антител зародышевой линии человека на основании их высокого уровня гомологии с соответствующими кроличьими варибельными областями тяжелой или легкой цепи по сравнению с другими последовательностями антител зародышевой линии человека, содержащихся в библиотеке.

[0246] В настоящем изобретении также рассматривается способ лечения или предупреждения головной боли при избыточном применении лекарственных препаратов, например, связанной с избыточным применением лекарственных средств против мигрени и/или связанной с избыточным применением триптана и/или алкалоидов спорыньи и/или анальгетиков, включающий введение пациенту, у которого наблюдается головная боль при избыточном применении лекарственных препаратов или имеется риск развития головной боли при избыточном применении лекарственных препаратов, терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного антитела к CGRP человека или фрагмента, описанных в данном документе. В настоящем изобретении также предусмотрено, что способ лечения может включать введение двух или более антител к CGRP или их фрагментов и раскрытых в данном документе. Если пациенту вводят более одного антитела, несколько антител можно вводить совместно или одновременно, или их введение можно проводить с перерывами. Активность против CGRP у антител к CGRP по настоящему изобретению и их фрагментов, характеризующихся специфичностью связывания с CGRP, также можно описать силой их связывания или их аффинностью с CGRP. В одном варианте осуществления настоящего изобретения антитела к CGRP по настоящему изобретению и их фрагменты, характеризующиеся специфичностью связывания с CGRP, связываются с CGRP с константой диссоциации (K_D), которая составляет 5×10^{-7} М, 10^{-7} М, 5×10^{-8} М, 10^{-8} М, 5×10^{-9} М, 10^{-9} М, 5×10^{-10} М, 10^{-10} М, 5×10^{-11} М, 10^{-11} М, 5×10^{-12} М, 10^{-12} М, 5×10^{-13} М, или 10^{-13} М или меньше. Предпочтительно антитела к CGRP и их фрагменты связывают CGRP с константой диссоциации, которая составляет 10^{-11} М, 5×10^{-12} М или 10^{-12} М или меньше. В другом варианте осуществления настоящего изобретения антитела к CGRP по настоящему изобретению и их фрагменты, характеризующиеся специфичностью связывания с CGRP, связываются с линейным или конформационным эпитопом CGRP.

[0247] В другом варианте осуществления настоящего изобретения активность против CGRP у антител к CGRP по настоящему изобретению и их фрагментов, характеризующихся специфичностью связывания с CGRP, приводит к тому, что они связываются с CGRP с показателем скорости диссоциации, который составляет 10^{-4} S^{-1} , 5×10^{-5} S^{-1} , 10^{-5} S^{-1} , 5×10^{-6} S^{-1} , 10^{-6} S^{-1} , 5×10^{-7} S^{-1} или 10^{-7} S^{-1} .

[0248] В дополнительном варианте осуществления настоящего изобретения активность против CGRP у антител к CGRP по настоящему изобретению и их фрагментов, характеризующихся специфичностью связывания с CGRP, проявляется в виде активности против CGRP, которая приводит к предупреждению, уменьшению интенсивности или снижению симптомов или в качестве альтернативы лечению заболеваний и расстройств, ассоциированных с CGRP. Неограничивающие примеры заболеваний и расстройств, ассоциированных с CGRP, изложены в данном документе и включают расстройства, сопровождающиеся головной болью и мигренью.

[0249] Полинуклеотиды, кодирующие полипептиды антител к CGRP

[0250] Как упомянуто выше, настоящее изобретение, в частности, включает применение специфических антител к CGRP и фрагментов антител, обозначенных в данном документе как Ab1-Ab14, которые содержат или состоят из полипептидов CDR, VL, VH, CL и CH, имеющих последовательности, идентифицированные на **ФИГ. 1А-12**. Последовательности нуклеиновых кислот, кодирующие вышеуказанные полипептиды VL, VH, CL и CH, входящие в состав Ab1-Ab14, также представлены на **ФИГ. 1А-12**. Последовательности нуклеиновых кислот, которые кодируют полипептиды CDR, VL, VH, CL и CH особенно предпочтительного антитела к CGRP, Ab6, дополнительно описаны ниже.

[0251] Антитело Ab6

[0252] Настоящее изобретение дополнительно направлено на полинуклеотиды, кодирующие полипептиды антител, характеризующиеся специфичностью связывания с CGRP. В одном варианте осуществления настоящего изобретения полинуклеотиды по настоящему изобретению содержат или в качестве альтернативы состоят из следующей полинуклеотидной последовательности, кодирующей полипептидную последовательность варибельной области легкой цепи под SEQ ID NO: 222:

[0253] CAAGTGCTGaccagctcctccatcctccctgtctgcatctgtaggagacagagtcaccatcAATtgcCAGGCCAGTCAGAGTGTTTATCATAACACCTACCTGGCCtggtatcagcagaaccaggaaagtcctaagCAAActgatctatGATGCATCCACTCTGGCATCTggggtcccatctcgtttcagtgagcagtgatctgggacagatttactctcaccatcagcagcctgcagcctgaagatgttgcaactattactgtCTGGGCAGTTATGATTGTAATAATGGTGATTGTTTTGTTtccggcgaggaaaccaaggtggaatcaaacgt (SEQ ID NO: 232).

[0254] В одном варианте осуществления настоящего изобретения полинуклеотиды по настоящему изобретению содержат или в качестве альтернативы состоят из следующей полинуклеотидной последовательности, кодирующей полипептидную последовательность легкой цепи под SEQ ID NO: 221:

[0255] CAAGTGCTGaccagctcctccatcctccctgtctgcatctgtaggagacagagtcaccatcAATtgcCAGGCCAGTCAGAGTGTTTATCATAACACCTACCTGGCCtggtatcagcagaaccaggaaagtcctaagCAAActgatctatGATGCATCCACTCTGGCATCTggggtcccatctcgtttcagtgagcagtgatctgggacagatttactctcaccatcagcagcctgcagcctgaagatgttgcaactattactgtCTGGGCAGTTATGATTGTAATAATGGTGATTGTTTTGTTtccggcgaggaaaccaaggtggaatcaaacgtACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGA AATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGA GAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCAACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG (SEQ ID NO: 231).

[0256] В другом варианте осуществления настоящего изобретения полинуклеотиды по настоящему изобретению содержат или в качестве альтернативы состоят из следующей

полинуклеотидной последовательности, кодирующей полипептидную последовательность
вариабельной области тяжелой цепи под SEQ ID NO: 202:

[0257] gaggtgcagctTgtggagtctggggaggcttggtccagcctggggggtccctgagactctcctgtgcaGTCtctggaATCG
ACCTCagtGGCTACTACATGAACTgggtccgtcaggctccaggaaggggctggagtgggtcGGAGTCATTGGTATT
AATGGTGCCACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCcgattcaccatctccagagacaattccaagACCACGG
TGtatcttcaaatgaacagcctgagagctgaggacactgctgtgtatTTctgtGCTAGAGGGGACATCtggggccaagggaccctcgt
caccgtcTCGAGC (SEQ ID NO: 212).

[0258] В одном варианте осуществления настоящего изобретения полинуклеотиды по
настоящему изобретению содержат или в качестве альтернативы состоят из следующей
полинуклеотидной последовательности, кодирующей полипептидную последовательность тяжелой
цепи под SEQ ID NO: 201:

[0259] gaggtgcagctTgtggagtctggggaggcttggtccagcctggggggtccctgagactctcctgtgcaGTCtctggaATCG
ACCTCagtGGCTACTACATGAACTgggtccgtcaggctccaggaaggggctggagtgggtcGGAGTCATTGGTATT
AATGGTGCCACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCcgattcaccatctccagagacaattccaagACCACGG
TGtatcttcaaatgaacagcctgagagctgaggacactgctgtgtatTTctgtGCTAGAGGGGACATCtggggccaagggaccctcgt
caccgtcTCGAGCGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCAcCCTCCTCCaAGAGCA
CCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACG
GTGTCTGTGGAАСТCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTC
CTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGA
CCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACGCGAGAGTTGAGCC
CAAATCTTGTGACAAAАСТCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGAC
CGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGaTCTCCCgGACCCCTGAGG
TCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGT
GGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACGCCAGCAC
GTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACA
AGTGCAAGGTCTCCAACAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAA
AGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAG
AACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTG
GGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAАСТACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGAC
GGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACG
TCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCC
CTGTCTCCGGGTAAATGA (SEQ ID NO: 211).

[0260] В одном варианте осуществления настоящего изобретения полинуклеотиды по
настоящему изобретению содержат или в качестве альтернативы состоят из следующей
полинуклеотидной последовательности, кодирующей полипептидную последовательность тяжелой
цепи под SEQ ID NO: 566:

gaggtgcagctTgtggagtctggggaggcttggtccagcctggggggtccctgagactctcctgtgcaGTCtctggaATCGACCTCagtG

GCTACTACATGAACTgggtccgtcaggctccaggaaggggctggagtgggtcGGAGTCATTGGTATTAATGGTGC
CACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCcgattcacatctccagagacaattccaagACCACGGTGtatcttcaat
gaacagcctgagagctgaggacactgctgtgtatTTctgtGCTAGAGGGGACATctggggccaagggaccctcgaccgctTCGA
GCGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCAcCCTCTCCaAGAGCACCTCTGGGG
GCACAGCGGCCCTGGGCTGCCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGG
AACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACT
CTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCT
GCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACGCGAGAGTTGAGCCCAAATCTTG
TGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCT
TCCTCTTCCCCCAAACCCAAGGACACCCTCATGaTCTCCc₂GACCCCTGAGGTCACATGCG
TGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGT
GGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTG
GTCAGCGTCTCACCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGG
TCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGCC
CCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTC
AGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCA
ATGGGCAGCCGGAGAACAACACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTC
TTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATG
CTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGG
GTTGA (SEQ ID NO: 567).

[0261] В дополнительном варианте осуществления настоящего изобретения полинуклеотиды, кодирующие фрагменты антитела, характеризующиеся специфичностью связывания с CGRP, содержат или в качестве альтернативы состоят из одной или нескольких полинуклеотидных последовательностей под SEQ ID NO: 234; SEQ ID NO: 236 и SEQ ID NO: 238, которые соответствуют полинуклеотидам, кодирующим определяющие комплементарность области (CDR или гипервариабельные области) последовательности вариабельной области легкой цепи под SEQ ID NO: 222 или последовательности легкой цепи под SEQ ID NO: 221.

[0262] В дополнительном варианте осуществления настоящего изобретения полинуклеотиды, кодирующие фрагменты антитела, характеризующиеся специфичностью связывания с CGRP, содержат или в качестве альтернативы состоят из одной или нескольких полинуклеотидных последовательностей под SEQ ID NO: 214; SEQ ID NO: 216 и SEQ ID NO: 218, которые соответствуют полинуклеотидам, кодирующим определяющие комплементарность области (CDR или гипервариабельные области) последовательности вариабельной области тяжелой цепи под SEQ ID NO: 202 или последовательности тяжелой цепи под SEQ ID NO: 201 или SEQ ID NO: 566.

[0263] В настоящем изобретении также рассматриваются полинуклеотидные последовательности, в том числе одна или несколько полинуклеотидных последовательностей, кодирующих фрагменты антител, описанные в данном документе. В одном варианте осуществления

настоящего изобретения полинуклеотиды, кодирующие фрагменты антител, характеризующиеся специфичностью связывания с CGRP, содержат или в качестве альтернативы состоят из одного, двух, трех или более, включая все, из следующих полинуклеотидов, кодирующих фрагменты антител: полинуклеотид под SEQ ID NO: 232, кодирующий последовательность вариабельной области легкой цепи под SEQ ID NO: 222; полинуклеотид под SEQ ID NO: 231, кодирующий последовательность легкой цепи под SEQ ID NO: 221; полинуклеотид под SEQ ID NO: 212, кодирующий последовательность вариабельной области тяжелой цепи под SEQ ID NO: 202; полинуклеотид под SEQ ID NO: 211, кодирующий последовательность тяжелой цепи под SEQ ID NO: 201; полинуклеотид под SEQ ID NO: 567, кодирующий последовательность тяжелой цепи под SEQ ID NO: 566; полинуклеотиды, кодирующие определяющие комплементарность области (SEQ ID NO: 234; SEQ ID NO: 236 и SEQ ID NO: 238) последовательности вариабельной области легкой цепи под SEQ ID NO: 222 или последовательности легкой цепи под SEQ ID NO: 221; и полинуклеотиды, кодирующие определяющие комплементарность области (SEQ ID NO: 214; SEQ ID NO: 216 и SEQ ID NO: 218) последовательности вариабельной области тяжелой цепи под SEQ ID NO: 202 или последовательности тяжелой цепи под SEQ ID NO: 201 или SEQ ID NO: 566.

[0264] В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения полинуклеотиды по настоящему изобретению содержат или в качестве альтернативы состоят из полинуклеотидов, кодирующих Fab (антигенсвязывающий фрагмент)-фрагменты, характеризующиеся специфичностью связывания в отношении CGRP. Что касается антитела Ab6, полинуклеотиды, кодирующие полноразмерное антитело Ab6, содержат или в качестве альтернативы состоят из: полинуклеотида под SEQ ID NO: 231, кодирующего последовательность легкой цепи под SEQ ID NO: 221, и полинуклеотида под SEQ ID NO: 211, кодирующего последовательность тяжелой цепи под SEQ ID NO: 201, или полинуклеотида под SEQ ID NO: 567, кодирующего последовательность тяжелой цепи под SEQ ID NO: 566.

[0265] В другом варианте осуществления настоящего изобретения рассматривается, что эти полинуклеотиды встроены в вектор экспрессии для экспрессии в клетках млекопитающих, таких как CHO, NSO, HEK-293, или в системах на основе клеток грибов, насекомых или микроорганизмов, таких как клетки дрожжей, таких как дрожжи *Pichia*. Подходящие виды *Pichia* включают без ограничения *Pichia pastoris*. В одном варианте осуществления настоящего изобретения, описанном в данном документе (ниже), Fab-фрагменты могут быть получены за счет ферментативного расщепления (например, папаином) Ab6 после экспрессии полноразмерных полинуклеотидов в подходящем хозяине. В другом варианте осуществления настоящего изобретения антитела к CGRP, такие как Ab6 или их Fab-фрагменты, могут быть получены путем экспрессии полинуклеотидов Ab6 в клетках млекопитающих, таких как клетки CHO, NSO или HEK 293, в системах на основе клеток грибов, насекомых или микроорганизмов, таких как клетки дрожжей (например, диплоидных дрожжей, таких как диплоидные *Pichia* и другие штаммы дрожжей). Подходящие виды *Pichia* включают без ограничения *Pichia pastoris*.

[0266] В одном варианте осуществления, настоящее изобретение направлено на выделенный полинуклеотид, предусматривающий полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность V_H антитела к CGRP, выбранную из SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 82, SEQ ID NO: 122, SEQ ID NO: 162, SEQ ID NO: 202, SEQ ID NO: 242, SEQ ID NO: 282, SEQ ID NO: 322, SEQ ID NO: 362, SEQ ID NO: 402, SEQ ID NO: 442, SEQ ID NO: 482, или SEQ ID NO: 522 или кодирующую его вариант, где по меньшей мере один каркасный остаток (остаток FR) заменен присутствующей аминокислотой в соответствующем положении полипептида V_H кроличьего антитела к CGRP или консервативной аминокислотной заменой.

[0267] В другом варианте осуществления настоящее изобретение направлено на выделенный полинуклеотид, содержащий полинуклеотидную последовательность, кодирующую аминокислотную последовательность V_L антитела к CGRP под SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 62, SEQ ID NO: 102, SEQ ID NO: 142, SEQ ID NO: 182, SEQ ID NO: 222, SEQ ID NO: 262, SEQ ID NO: 302, SEQ ID NO: 342, SEQ ID NO: 382, SEQ ID NO: 422, SEQ ID NO: 462, SEQ ID NO: 502, или SEQ ID NO: 542, или кодирующую ее вариант, где по меньшей мере один каркасный остаток (FR-остаток) был заменен аминокислотой, присутствующей в соответствующем положении в полипептиде V_L кроличьего антитела к CGRP, или является консервативной аминокислотной заменой.

[0268] В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к одному или нескольким гетерологичным полинуклеотидам, содержащим последовательность, кодирующую полипептиды, содержащиеся в SEQ ID NO: 22 и SEQ ID NO: 2; SEQ ID NO: 62 и SEQ ID NO: 42; SEQ ID NO: 102 и SEQ ID NO: 82; SEQ ID NO: 142 и SEQ ID NO: 122; SEQ ID NO: 182 и SEQ ID NO: 162; SEQ ID NO: 222 и SEQ ID NO: 202; SEQ ID NO: 262 и SEQ ID NO: 242; SEQ ID NO: 302 и SEQ ID NO: 282; SEQ ID NO: 342 и SEQ ID NO: 322; SEQ ID NO: 382 и SEQ ID NO: 362; SEQ ID NO: 422 и SEQ ID NO: 402; SEQ ID NO: 462 и SEQ ID NO: 442; SEQ ID NO: 502 и SEQ ID NO: 482; или SEQ ID NO: 542 и SEQ ID NO: 522.

[0269] В другом варианте осуществления настоящее изобретение направлено на выделенный полинуклеотид, который экспрессирует полипептид, содержащий по меньшей мере один полипептид CDR, полученный из антитела к CGRP, где указанный экспрессируемый полипептид сам по себе специфически связывает CGRP или специфически связывает CGRP при экспрессии в ассоциации с другой полинуклеотидной последовательностью, которая экспрессирует полипептид, содержащий по меньшей мере один полипептид CDR, полученный из антитела к CGRP, где указанная по меньшей мере одна CDR выбрана из тех, которые содержатся в полипептидах V_L или V_H под SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 62, SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 102, SEQ ID NO: 82, SEQ ID NO: 142, SEQ ID NO: 122, SEQ ID NO: 182, SEQ ID NO: 162, SEQ ID NO: 222, SEQ ID NO: 202, SEQ ID NO: 262, SEQ ID NO: 242, SEQ ID NO: 302, SEQ ID NO: 282, SEQ ID NO: 342, SEQ ID NO: 322, SEQ ID NO: 382, SEQ ID NO: 362, SEQ ID NO: 422, SEQ ID NO: 402, SEQ ID NO: 462, SEQ ID NO: 442, SEQ ID NO: 502, SEQ ID NO: 482, SEQ ID NO: 542, или SEQ ID NO: 522.

[0270] Также рассматриваются клетки-хозяева и векторы, содержащие указанные полинуклеотиды.

[0271] В настоящем изобретении дополнительно рассматриваются векторы, содержащие полинуклеотидные последовательности, кодирующие полипептидные последовательности переменных областей тяжелой и легкой цепей, а также отдельных определяющих комплементарность областей (CDR или гиперпеременных областей), изложенных в данном документе, а также клетки-хозяева, содержащие указанные векторные последовательности. В одном варианте осуществления настоящего изобретения клетка-хозяин представляет собой дрожжевую клетку. В другом варианте настоящего изобретения дрожжевая клетка-хозяин принадлежит к роду *Pichia*.

[0272] Способы получения антител и их фрагментов

[0273] В другом варианте осуществления в настоящем изобретении рассматриваются способы получения антител к CGRP и их фрагментов. Способы получения антител и их фрагментов, секретируемых полиплоидными, предпочтительно диплоидными или тетраплоидными штаммами дрожжей, способных к конъюгации, описаны, например, в публикации заявки на патент США № US 2009/0022659 авторства Olson et al. и в патенте США № 7935340 авторства Garcia-Martinez et al., раскрытие каждого из которых включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. Способы получения антител и их фрагментов в клетках млекопитающих, например, в клетках CHO, также хорошо известны в данной области техники.

[0274] Другие способы получения антител также хорошо известны средним специалистам в данной области техники. Например, способы получения химерных антител в настоящее время хорошо известны в данной области техники (см., например, патент США № 4816567 авторства Cabilly et al.; Morrison et al., P.N.A.S. USA, 81:8651-55 (1984); Neuberger, M.S. et al., Nature, 314:268-270 (1985); Boulianne, G.L. et al., Nature, 312:643-46 (1984), раскрытие каждого из которых включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте).

[0275] Аналогичным образом, другие способы получения гуманизированных антител в настоящее время хорошо известны в данной области техники (см., например, патенты США №№ 5530101, 5585089, 5693762 и 6180370 авторства Queen et al; патенты США №№ 5225539 и 6548640 авторства Winter; патенты США №№ 6054297, 6407213 и 6639055 авторства Carter et al; патент США № 6632927 авторства Adair; Jones, P.T. et al., Nature, 321:522-525 (1986); Reichmann, L., et al., Nature, 332:323-327 (1988); Verhoeven, M, et al., Science, 239:1534-36 (1988), раскрытие каждого из которых включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте).

[0276] Термин "опиоидный анальгетик" в данном документе относится ко всем лекарственным средствам, натуральным или синтетическим, с морфиноподобным действием. Синтетические и полусинтетические опиоидные анальгетики являются производными пяти химических классов соединений: фенантронов; фенилгептиламинов; фенилпиперидинов; морфинанов и бензоморфанов, все из которых подпадают под данный термин. Примеры опиоидных анальгетиков включают

кодеин, дигидрокодеин, диацетилморфин, гидрокодон, гидроморфон, леворфанол, оксиморфон, альфентанил, бупренорфин, буторфанол, фентанил, суфентанил, меперидин, метадон, налбуфин, пропоксифен и пентазоцин или их фармацевтически приемлемые соли.

[0277] Термин "NSAID" относится к нестероидному противовоспалительному соединению. NSAID классифицируются в зависимости от их способности ингибировать циклооксигеназу. Циклооксигеназа 1 и циклооксигеназа 2 являются двумя основными изоформами циклооксигеназы, и большинство стандартных NSAID являются смешанными ингибиторами этих двух изоформ. Большинство стандартных NSAID относятся к одной из следующих пяти структурных категорий: (1) производные пропионовой кислоты, такие как ибупрофен, напроксен, напросин, диклофенак и кетопрофен; (2) производные уксусной кислоты, такие как толметин и слиндак; (3) производные фенамовой кислоты, такие как мефенамовая кислота и меклофенамовая кислота; (4) производные бифенилкарбоновой кислоты, такие как дифлунизал и флуфенизал; и (5) оксикамы, такие как пироксим, судоксикам и изоксикам. Описан другой класс NSAID, которые избирательно ингибируют циклооксигеназу 2. Ингибиторы Cox-2 описаны, например, в патентах США №№ 5616601; 5604260; 5593994; 5550142; 5536752; 5521213; 5475995; 5639780; 5604253; 5552422; 5510368; 5436265; 5409944 и 5130311, все из которых настоящим включены посредством ссылки. Определенные иллюстративные ингибиторы COX-2 включают целекоксиб (SC-58635), DUP-697, флосулид (CGP-28238), мелоксикам, 6-метокси-2-нафтилуксусную кислоту (6-MNA), рофекоксиб, МК-966, набуметон (пролекарство для 6-MNA), нимесулид, NS-398, SC-5766, SC-58215, T-614 или их комбинации.

[0278] В некоторых вариантах осуществления аспирина и/или ацетаминофена можно принимать вместе с рассматриваемым антителом к CGRP или фрагментом. Аспирин представляет собой еще один тип нестероидного противовоспалительного соединения.

[0279] Субъектом, которому вводят фармацевтический состав, может быть, например, любой человек или отличное от человека животное, которые нуждаются в таком лечении, предупреждении и/или уменьшении интенсивности, или которые иным образом будут получать пользу от подавления или ослабления головной боли при избыточном применении лекарственных препаратов. Например, субъектом может быть индивидуум, которому поставлен диагноз головной боли при избыточном применении лекарственных препаратов, или который, как считается, подвержен риску ее возникновения. Настоящее изобретение дополнительно включает применение любого из фармацевтических составов, раскрытых в данном документе, при изготовлении лекарственного препарата для лечения, предупреждения и/или уменьшения интенсивности головной боли при избыточном применении лекарственных препаратов.

[0280] Введение

[0281] В одном варианте осуществления настоящего изобретения антитела к CGRP, описанные в данном документе, или их CGRP-связывающие фрагменты, а также комбинации указанных антител или фрагментов антител вводят субъекту в концентрации, составляющей от

приблизительно 0,1 до 100,0 мг/кг массы тела субъекта-реципиента. В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения антитела к CGRP, описанные в данном документе, или их CGRP-связывающие фрагменты, а также комбинации указанных антител или фрагментов антител вводят субъекту в концентрации, составляющей приблизительно 0,4 мг/кг массы тела субъекта-реципиента, и/или при дозировке, составляющей 100 или 300 мг. В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения антитела к CGRP, описанные в данном документе, или их CGRP-связывающие фрагменты, а также комбинации указанных антител или фрагментов антител вводят субъекту-реципиенту с частотой, составляющей один раз в двадцать шесть недель или шесть месяцев или меньше, например, один раз в шестнадцать недель или четыре месяца или меньше, один раз в восемь недель или два месяца или меньше, один раз в четыре недели или ежемесячно или меньше, один раз в две недели или два раза в месяц или меньше, один раз в неделю или меньше или один раз в день или меньше. В общем, введение последовательных доз может отличаться на плюс или минус несколько дней от вышеупомянутого графика, например, введение каждые 3 месяца или каждые 12 недель включает введение дозы, отличающейся от дня графика на плюс или минус 1, 2, 3, 4, 5, 5 или 7 дней.

[0282] Fab-фрагменты можно вводить каждые две недели или меньше, каждую неделю или меньше, один раз в день или меньше, несколько раз в день и/или каждые несколько часов. В одном варианте осуществления настоящего изобретения пациент получает Fab-фрагменты в количестве от 0,1 мг/кг до 40 мг/кг в день в виде разделенных доз 1-6 раз в день или в форме с замедленным высвобождением, что является эффективным для получения требуемых результатов.

[0283] Следует понимать, что концентрация антитела или Fab, вводимых данному пациенту, может быть больше или меньше, чем иллюстративные концентрации для введения, изложенные выше.

[0284] Специалист в данной области техники сможет определить эффективную дозировку и частоту введения с помощью обычных экспериментов, например, руководствуясь информацией, раскрытой в данном документе, и принципами, изложенными в Goodman, L. S., Gilman, A., Brunton, L. L., Lazo, J. S., & Parker, K. L. (2006). *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. New York: McGraw-Hill; Howland, R. D., Mycek, M. J., Harvey, R. A., Champe, P. C., & Mycek, M. J. (2006). *Pharmacology. Lippincott's illustrated reviews*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; и Golan, D. E. (2008). *Principles of pharmacology: the pathophysiologic basis of drug therapy*. Philadelphia, Pa., [etc.]: Lippincott Williams & Wilkins.

[0285] В другом варианте осуществления настоящего изобретения антитела к CGRP, описанные в данном документе, или их CGRP-связывающие фрагменты, а также комбинации указанных антител или фрагментов антител вводят субъекту в фармацевтическом составе.

[0286] "фармацевтическая композиция" относится к химической или биологической композиции, подходящей для введения млекопитающему. Такие композиции могут быть специально составлены для введения одним или несколькими из множества путей, включая без

ограничения буккальный, накожный, эпидуральный, ингаляционный, внутриартериальный, внутрисердечный, интрацеребровентрикулярный, внутрикожный, внутримышечный, интраназальный, внутриглазной, внутрибрюшинный, интраспинальный, интратекальный, внутривенный, пероральный, парентеральный, ректальный через клизму или суппозиторий, подкожный, субдермальный, сублингвальный, трансдермальный и чрезслизистый, предпочтительно внутривенный. Кроме того, введение может происходить с помощью инъекции, порошка, жидкости, геля, капель или других средств введения.

[0287] "Фармацевтический наполнитель" или "фармацевтически приемлемый наполнитель" представляет собой носитель, обычно жидкость, в котором составлено активное терапевтическое средство. В одном варианте осуществления настоящего изобретения активное терапевтическое средство представляет собой гуманизированное антитело, описанное в данном документе, или один или несколько его фрагментов. Вспомогательное вещество обычно не обеспечивает какую-либо фармакологическую активность состава, хотя оно может обеспечивать химическую и/или биологическую стабильность и характеристики высвобождения. Иллюстративные составы можно найти, например, в Remington's Pharmaceutical Sciences, 19th Ed., Grennaro, A., Ed., 1995, который включен посредством ссылки.

[0288] Используемые в данном документе "фармацевтически приемлемый носитель" или "вспомогательное вещество" включают все возможные растворители, дисперсионные среды, покрытия, антибактериальные и противогрибковые средства, изотонические и замедляющие всасывание средства, которые являются физиологически совместимыми. В одном варианте осуществления носитель подходит для парентерального введения. В качестве альтернативы носитель может подходить для внутривенного, внутрибрюшинного, внутримышечного или сублингвального введения. Фармацевтически приемлемые носители включают стерильные водные растворы или дисперсии и стерильные порошки для экстенпорального приготовления стерильных инъекционных растворов или дисперсий. Применение таких сред и средств для фармацевтически активных веществ хорошо известно из уровня техники. За исключением случаев, когда какие-либо общепринятые среда или средство являются несовместимыми с активным соединением, предполагается их применение в фармацевтических композициях по настоящему изобретению. В композиции также могут быть включены дополнительные активные соединения.

[0289] Фармацевтические композиции обычно должны быть стерильными и стабильными в условиях изготовления и хранения. В настоящем изобретении предполагается, что фармацевтическая композиция находится в лиофилизированной форме. Композицию можно составлять в виде раствора, микроэмульсии, липосомы или другой упорядоченной структуры, подходящей для высокой концентрации лекарственного средства. Носитель может быть растворителем или дисперсионной средой, содержащей, например, воду, этанол, полиол (например, глицерин, пропиленгликоль и жидкий полиэтиленгликоль) и их подходящие смеси. В настоящем изобретении дополнительно предполагается включение стабилизатора в фармацевтическую

композицию. Надлежащую текучесть можно поддерживать, например, путем поддержания требуемого размера частиц в случае дисперсии и путем применения поверхностно-активных веществ.

[0290] Во многих случаях будет предпочтительным включение в композицию изотонических средств, например сахаров, многоатомных спиртов, таких как маннит, сорбит, или хлорида натрия. Длительное всасывание инъекционных композиций можно обеспечить путем включения в композицию средства, которое замедляет всасывание, например, моностеаратных солей и желатина. Более того, щелочной полипептид может составлен в виде состава с замедленным высвобождением, например, в виде композиции, которая включает полимер с медленным высвобождением. Активные соединения можно составлять с носителями, которые будут защищать соединение от быстрого высвобождения, как, например, в виде состава с контролируемым высвобождением, в том числе имплантатов и микроинкапсулированных систем доставки. Можно использовать биоразлагаемые биосовместимые полимеры, такие как этиленвинилацетат, полиангидриды, полигликолевая кислота, коллаген, полиортоэферы, полимолочная кислота и сополимеры полимолочной и полигликолевой кислоты (PLG). Многие способы получения таких составов известны специалистам в данной области техники.

[0291] Иллюстративная композиция содержит антитело к CGRP или его фрагмент (например, Ab6), вспомогательное вещество, такое как гистидин, изотоническое средство, такое как сорбит, и поверхностно-активное вещество, такое как полисорбат 80, в водном растворе, состоит практически полностью из них или состоит из них. Например, композиция может содержать гистидин (L-гистидин), сорбит, полисорбат 80, состоять практически полностью из них или состоять из них, например, на объем 1 мл она содержит приблизительно 100 мг антитела к CGRP (например, Ab6), приблизительно 3,1 мг L-гистидина, приблизительно 40,5 мг сорбита и приблизительно 0,15 мг полисорбата 80, характеризуется рН, составляющим приблизительно 5,8, или имеет примерно такой состав, например, в пределах 10% от данных значений, в пределах 5% от данных значений, в пределах 1% от данных значений, в пределах 0,5% от данных значений или в пределах 0,1% от данных значений, а также содержит воду. Например, значение рН может находиться в пределах 10% от 5,8, т. е. составлять от 5,22 до 6,38. Антитело Ab6 может содержать или состоять из полипептидов переменной области легкой и тяжелой цепей под SEQ ID NO: 222 и SEQ ID NO: 202 соответственно, или полипептидов легкой и тяжелой цепей под SEQ ID NO: 221 и SEQ ID NO: 201 соответственно, или полипептидов легкой и тяжелой цепей под SEQ ID NO: 221 и SEQ ID NO: 566 соответственно. Композиция может находиться в форме водного раствора или концентрата (например, лиофилизированного), который при восстановлении, например, путем добавления воды, дает вышеуказанный состав. Иллюстративная композиция объемом 1 мл состоит из 100 мг полипептидов легкой и тяжелой цепей под SEQ ID NO: 221 и SEQ ID NO: 201 соответственно, приблизительно 3,1 мг L-гистидина, приблизительно 40,5 мг сорбита и приблизительно 0,15 мг полисорбата 80 и воды QS, или имеет примерно такой состав, например, в пределах 10% от этих

количеств, в пределах 5% от этих количеств, в пределах 1% от этих количеств, в пределах 0,5% от этих количеств или в пределах 0,1% от этих количеств. Другая иллюстративная композиция объемом мл состоит из 100 мг полипептидов легкой и тяжелой цепей под SEQ ID NO: 221 и SEQ ID NO: 566 соответственно, приблизительно 3,1 мг L-гистидина, приблизительно 40,5 мг сорбита и приблизительно 0,15 мг полисорбата 80 и воды QS, или имеет примерно такой состав, например, в пределах 10% от этих количеств, в пределах 5% от этих количеств, в пределах 1% от этих количеств, в пределах 0,5% от этих количеств или в пределах 0,1% от этих количеств. Композиция может подходить для внутривенного или подкожного введения, предпочтительно для внутривенного введения. Например, композиция может подходить для смешивания с раствором для внутривенного введения (таким как 0,9% раствор хлорида натрия) при количестве антитела, составляющем от приблизительно 100 мг до приблизительно 300 мг, которое добавлено к 100 мл раствора для внутривенного введения. Предпочтительно композиция может быть стабильной при хранении в течение по меньшей мере 1, 3, 6, 12, 18 или 24 месяцев, например, агрегаты образуют не более 5% или не более 10% антитела или фрагмента после хранения при комнатной температуре или при охлаждении до 4°C в течение указанного времени, или в испытании на ускоренное старение, которое имитирует хранение в течение данного времени.

[0292] В случае каждого из перечисленных вариантов осуществления соединения можно вводить в различных лекарственных формах. Предусмотрены любые биологически приемлемые лекарственные формы, известные средним специалистам в данной области, и их комбинации. Примеры таких лекарственных форм включают без ограничения восстанавливаемые порошки, эликсиры, жидкости, растворы, суспензии, эмульсии, порошки, гранулы, частицы, микрочастицы, диспергируемые гранулы, облатки, средства для ингаляции, средства для ингаляции аэрозолей, пластыри, средства для ингаляции частиц, имплантаты, имплантаты-депо, инъекционные растворы (в том числе для подкожных, внутримышечных, внутривенных и внутривокальных, предпочтительно внутривенных инъекций), инфузионные растворы и их комбинации.

[0293] Приведенное выше описание различных проиллюстрированных вариантов осуществления настоящего изобретения не предназначено для того, чтобы быть исчерпывающим или ограничивать настоящее изобретение точной раскрытой формой. Хотя конкретные варианты осуществления и примеры настоящего изобретения описаны в данном документе в иллюстративных целях, различные эквивалентные модификации возможны в пределах объема настоящего изобретения, как это будет понятно специалистам в соответствующей области техники. Идеи настоящего изобретения, представленные в данном документе, могут применяться для других целей, отличных от примеров, описанных выше.

[0294] Эти и другие изменения могут быть внесены в настоящее изобретение с учетом приведенного выше подробного описания. В целом, в нижеследующей формуле изобретения используемые термины не следует толковать как ограничивающие настоящее изобретение конкретными вариантами осуществления, раскрытыми в описании и формуле изобретения.

Соответственно, настоящее изобретение не ограничено настоящим раскрытием, а вместо этого объем настоящего изобретения должен полностью определяться нижеследующей формулой изобретения.

[0295] Настоящее изобретение может быть реализовано на практике способами, отличными от тех, которые конкретно описаны в предшествующем описании и примерах. Многочисленные модификации и вариации настоящего изобретения возможны с учетом вышеизложенных идей и, следовательно, находятся в пределах объема прилагаемой формулы изобретения.

[0296] Определенные полинуклеотиды и полипептиды антител к CGRP раскрыты в перечне последовательностей, сопровождающем данную документацию заявки на патент, и раскрытие указанного перечня последовательностей включено в данный документ посредством ссылки во всей его полноте.

[0297] Полное раскрытие каждого цитируемого документа (включая патенты, заявки на патент, журнальные статьи, рефераты, руководства, книги или другие раскрытия) в разделах "Предпосылки изобретения", "Подробное описание изобретения" и "Примеры" включено в данный документ посредством ссылки во всей их полноте.

[0298] Нижеследующие примеры представлены для того, чтобы предоставить средним специалистам в данной области техники полное раскрытие и описание того, как создать и применять предмет настоящего изобретения, и не предназначены для ограничения объема того, что считается настоящим изобретением. Были предприняты действия для обеспечения точности используемых чисел (например, количества, температуры, концентрации и т. д.), но следует учитывать некоторые экспериментальные ошибки и отклонения. Если не указано иное, то части являются частями по весу, молекулярная масса является средней молекулярной массой, температура представлена в градусах Цельсия, а давление является атмосферным или близким к атмосферному.

[0299] ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ИЛЛЮСТРАТИВНЫЕ ВАРИАНТЫ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

[0300] Дополнительные иллюстративные варианты осуществления настоящего изобретения представлены ниже.

[0301] S1. Применение по меньшей мере одного антитела к CGRP, или фрагмента антитела к CGRP, или антитела к CGRP-R, или фрагмента антитела к CGRP-R для изготовления средства для лечения или предупреждения головной боли при чрезмерном применении лекарственных препаратов.

[0302] S2. Применение по меньшей мере одного антитела к CGRP, или фрагмента антитела к CGRP, или антитела к CGRP-R, или фрагмента антитела к CGRP-R для изготовления средства для лечения или предупреждения головной боли, возможно вызванной чрезмерным применением лекарственных препаратов.

[0303] S3. Применение по меньшей мере одного антитела к CGRP, или фрагмента антитела к CGRP, или антитела к CGRP-R, или фрагмента антитела к CGRP-R по любому из

предыдущих вариантов осуществления, где указанное антитело к CGRP предусматривает любое из Ab1-Ab14 или его фрагмент.

[0304] S4. Применение по меньшей мере одного антитела к CGRP, или фрагмента антитела к CGRP, или антитела к CGRP-R, или фрагмента антитела к CGRP-R по любому из предыдущих вариантов осуществления, где указанное антитело к CGRP предусматривает Ab6 или его фрагмент.

[0305] S5. Применение по меньшей мере одного антитела к CGRP, или фрагмента антитела к CGRP, или антитела к CGRP-R, или фрагмента антитела к CGRP-R по любому из предыдущих вариантов осуществления, где указанное антитело к CGRP содержит полипептидные последовательности определяющих комплементарность областей (CDR) 1, 2 и 3 легкой цепи под SEQ ID NO: 224; SEQ ID NO: 226 и SEQ ID NO: 228 соответственно.

[0306] S6. Применение по меньшей мере одного антитела к CGRP, или фрагмента антитела к CGRP, или антитела к CGRP-R, или фрагмента антитела к CGRP-R по любому из предыдущих вариантов осуществления, где указанное антитело к CGRP содержит полипептидные последовательности CDR 1, 2 и 3 легкой цепи, кодируемые SEQ ID NO: 234; SEQ ID NO: 236 и SEQ ID NO: 238 соответственно.

[0307] S7. Применение по меньшей мере одного антитела к CGRP, или фрагмента антитела к CGRP, или антитела к CGRP-R, или фрагмента антитела к CGRP-R по любому из предыдущих вариантов осуществления, где указанное антитело к CGRP содержит полипептидные последовательности CDR 1, 2 и 3 тяжелой цепи под SEQ ID NO: 204; SEQ ID NO: 206 и SEQ ID NO: 208 соответственно.

[0308] S8. Применение по меньшей мере одного антитела к CGRP, или фрагмента антитела к CGRP, или антитела к CGRP-R, или фрагмента антитела к CGRP-R по любому из предыдущих вариантов осуществления, где указанное антитело к CGRP содержит полипептидные последовательности CDR 1, 2 и 3 тяжелой цепи, кодируемые SEQ ID NO: 214; SEQ ID NO: 216 и SEQ ID NO: 218 соответственно.

[0309] S9. Применение по меньшей мере одного антитела к CGRP, или фрагмента антитела к CGRP, или антитела к CGRP-R, или фрагмента антитела к CGRP-R по любому из предыдущих вариантов осуществления, где указанное антитело к CGRP содержит полипептидные последовательности CDR 1, 2 и 3 легкой цепи под SEQ ID NO: 224; SEQ ID NO: 226 и SEQ ID NO: 228 соответственно и полипептидные последовательности CDR 1, 2 и 3 тяжелой цепи под SEQ ID NO: 204; SEQ ID NO: 206 и SEQ ID NO: 208 соответственно.

[0310] S10. Применение по меньшей мере одного антитела к CGRP, или фрагмента антитела к CGRP, или антитела к CGRP-R, или фрагмента антитела к CGRP-R по любому из предыдущих вариантов осуществления, где указанное антитело к CGRP содержит полипептидные последовательности CDR 1, 2 и 3 легкой цепи, кодируемые SEQ ID NO: 234; SEQ ID NO: 236 и SEQ

ID NO: 238 соответственно, и полипептидные последовательности CDR 1, 2 и 3 тяжелой цепи, кодируемые SEQ ID NO: 214; SEQ ID NO: 216 и SEQ ID NO: 218 соответственно.

[0311] S11. Применение по меньшей мере одного антитела к CGRP, или фрагмента антитела к CGRP, или антитела к CGRP-R, или фрагмента антитела к CGRP-R по любому из предыдущих вариантов осуществления, где указанное антитело к CGRP содержит полипептид варибельной области легкой цепи под SEQ ID NO: 222.

[0312] S12. Применение по меньшей мере одного антитела к CGRP, или фрагмента антитела к CGRP, или антитела к CGRP-R, или фрагмента антитела к CGRP-R по любому из предыдущих вариантов осуществления, где указанное антитело к CGRP содержит полипептид варибельной области легкой цепи, кодируемый SEQ ID NO: 232.

[0313] S13. Применение по меньшей мере одного антитела к CGRP, или фрагмента антитела к CGRP, или антитела к CGRP-R, или фрагмента антитела к CGRP-R по любому из предыдущих вариантов осуществления, где указанное антитело к CGRP содержит полипептид варибельной области тяжелой цепи под SEQ ID NO: 202.

[0314] S14. Применение по меньшей мере одного антитела к CGRP, или фрагмента антитела к CGRP, или антитела к CGRP-R, или фрагмента антитела к CGRP-R по любому из предыдущих вариантов осуществления, где указанное антитело к CGRP содержит полипептид варибельной области тяжелой цепи, кодируемый SEQ ID NO: 212.

[0315] S15. Применение по меньшей мере одного антитела к CGRP, или фрагмента антитела к CGRP, или антитела к CGRP-R, или фрагмента антитела к CGRP-R по любому из предыдущих вариантов осуществления, где указанное антитело к CGRP содержит полипептид варибельной области легкой цепи под SEQ ID NO: 222, и полипептид варибельной области тяжелой цепи под SEQ ID NO: 202.

[0316] S16. Применение по меньшей мере одного антитела к CGRP, или фрагмента антитела к CGRP, или антитела к CGRP-R, или фрагмента антитела к CGRP-R по любому из предыдущих вариантов осуществления, где указанное антитело к CGRP содержит полипептид варибельной области легкой цепи, кодируемый SEQ ID NO: 232, и полипептид варибельной области тяжелой цепи, кодируемый SEQ ID NO: 212.

[0317] S17. Применение по меньшей мере одного антитела к CGRP, или фрагмента антитела к CGRP, или антитела к CGRP-R, или фрагмента антитела к CGRP-R по любому из предыдущих вариантов осуществления, где указанное антитело к CGRP содержит полипептид легкой цепи под SEQ ID NO: 221.

[0318] S18. Применение по меньшей мере одного антитела к CGRP, или фрагмента антитела к CGRP, или антитела к CGRP-R, или фрагмента антитела к CGRP-R по любому из предыдущих вариантов осуществления, где указанное антитело к CGRP содержит полипептид легкой цепи, кодируемый SEQ ID NO: 231.

[0319] S19. Применение по меньшей мере одного антитела к CGRP, или фрагмента антитела к CGRP, или антитела к CGRP-R, или фрагмента антитела к CGRP-R по любому из предыдущих вариантов осуществления, где указанное антитело к CGRP содержит полипептид тяжелой цепи под SEQ ID NO: 201 или SEQ ID NO: 566.

[0320] S20. Применение по меньшей мере одного антитела к CGRP, или фрагмента антитела к CGRP, или антитела к CGRP-R, или фрагмента антитела к CGRP-R по любому из предыдущих вариантов осуществления, где указанное антитело к CGRP содержит полипептид тяжелой цепи, кодируемый SEQ ID NO: 211 или SEQ ID NO: 567.

[0321] S21. Применение по меньшей мере одного антитела к CGRP, или фрагмента антитела к CGRP, или антитела к CGRP-R, или фрагмента антитела к CGRP-R по любому из предыдущих вариантов осуществления, где указанное антитело к CGRP содержит полипептид легкой цепи под SEQ ID NO: 221 и полипептид тяжелой цепи под SEQ ID NO: 201 или SEQ ID NO: 566.

[0322] S22. Применение по меньшей мере одного антитела к CGRP, или фрагмента антитела к CGRP, или антитела к CGRP-R, или фрагмента антитела к CGRP-R по любому из предыдущих вариантов осуществления, где указанное антитело к CGRP содержит полипептид легкой цепи, кодируемый SEQ ID NO: 231 и полипептид тяжелой цепи, кодируемый SEQ ID NO: 211 или SEQ ID NO: 567.

[0323] S23. Применение по меньшей мере одного антитела к CGRP, или фрагмента антитела к CGRP, или антитела к CGRP-R, или фрагмента антитела к CGRP-R по любому из предыдущих вариантов осуществления, где указанное антитело к CGRP или фрагмент антитела к CGRP экспрессируются или получены путем экспрессии в *Pichia pastoris*.

[0324] S24. Применение по меньшей мере одного антитела к CGRP, или фрагмента антитела к CGRP, или антитела к CGRP-R, или фрагмента антитела к CGRP-R по любому из предыдущих вариантов осуществления, где указанное антитело к CGRP или фрагмент антитела к CGRP экспрессируются или получены путем экспрессии в клетках CHO.

[0325] S25. Применение по меньшей мере одного антитела к CGRP, или фрагмента антитела к CGRP, или антитела к CGRP-R, или фрагмента антитела к CGRP-R по любому из предыдущих вариантов осуществления, где вводимое количество указанного антитела к CGRP составляет от приблизительно 100 мг до приблизительно 300 мг, или приблизительно 100 мг, или приблизительно 300 мг.

[0326] S26. Применение по меньшей мере одного антитела к CGRP, или фрагмента антитела к CGRP, или антитела к CGRP-R, или фрагмента антитела к CGRP-R по любому из предыдущих вариантов осуществления, где вводимое количество указанного антитела к CGRP составляет 100 мг.

[0327] S27. Применение по меньшей мере одного антитела к CGRP, или фрагмента антитела к CGRP, или антитела к CGRP-R, или фрагмента антитела к CGRP-R по любому из

предыдущих вариантов осуществления, дополнительно включающее внутривенное введение 100 мг указанного антитела к CGRP каждые 12 недель.

[0328] S28. Применение по меньшей мере одного антитела к CGRP, или фрагмента антитела к CGRP, или антитела к CGRP-R, или фрагмента антитела к CGRP-R по любому из вариантов осуществления S1-S26, дополнительно включающее внутривенное введение 300 мг указанного антитела к CGRP каждые 12 недель.

[0329] S29. Применение по меньшей мере одного антитела к CGRP, или фрагмента антитела к CGRP, или антитела к CGRP-R, или фрагмента антитела к CGRP-R по любому из предыдущих вариантов осуществления, где указанный пациент является пациентом с хронической мигренью или эпизодической мигренью или пациентом с кластерной головной болью с риском развития головной боли при избыточном применении лекарственных препаратов.

[0330] S30. Применение по меньшей мере одного антитела к CGRP, или фрагмента антитела к CGRP, или антитела к CGRP-R, или фрагмента антитела к CGRP-R в соответствии с вариантом осуществления S29, где указанный пациент принимает лекарственный препарат неотложной терапии от головной боли по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 дней в месяц, где необязательно указанное применение лекарственного препарата неотложной терапии определяется в течение исходного периода, составляющего по меньшей мере 28 дней.

[0331] S31. Применение по меньшей мере одного антитела к CGRP, или фрагмента антитела к CGRP, или антитела к CGRP-R, или фрагмента антитела к CGRP-R в соответствии с вариантом осуществления S29, где указанный пациент принимает лекарственный препарат неотложной терапии от головной боли по меньшей мере 10 дней в месяц, где необязательно указанное применение лекарственного препарата неотложной терапии определяется в течение исходного периода, составляющего по меньшей мере 28 дней.

[0332] S32. Применение по меньшей мере одного антитела к CGRP, или фрагмента антитела к CGRP, или антитела к CGRP-R, или фрагмента антитела к CGRP-R по любому из вариантов осуществления S30-S31, где указанный лекарственный препарат неотложной терапии предусматривает применение алкалоидов спорыньи, триптанов, неопиоидных анальгетиков, ацетаминофена, аспирина, NSAID, неопиоидных анальгетиков, комбинированных анальгетиков или опиоидов.

[0333] S33. Применение по меньшей мере одного антитела к CGRP, или фрагмента антитела к CGRP, или антитела к CGRP-R, или фрагмента антитела к CGRP-R по любому из предыдущих вариантов осуществления, где указанная головная боль при избыточном применении лекарственных препаратов включает (a) головную боль, возникающую у указанного пациента на протяжении 15 или более дней в месяц, где у указанного пациента уже имеется расстройство, сопровождающееся головной болью; и (b) избыточное применение указанным пациентом в течение более 3 месяцев одного или нескольких лекарственных средств, принимаемых для неотложного и/или симптоматического лечения головной боли.

[0334] S34. Применение по меньшей мере одного антитела к CGRP, или фрагмента антитела к CGRP, или антитела к CGRP-R, или фрагмента антитела к CGRP-R по любому из предыдущих вариантов осуществления, где до указанного введения у пациента наблюдается от приблизительно 15 до приблизительно 22 дней с мигренью в месяц.

[0335] S35. Применение по меньшей мере одного антитела к CGRP, или фрагмента антитела к CGRP, или антитела к CGRP-R, или фрагмента антитела к CGRP-R по любому из предыдущих вариантов осуществления, где до указанного введения у пациента наблюдается от приблизительно 15 до приблизительно 27 дней с головной болью в месяц.

[0336] S36. Применение по меньшей мере одного антитела к CGRP, или фрагмента антитела к CGRP, или антитела к CGRP-R, или фрагмента антитела к CGRP-R по любому из предыдущих вариантов осуществления, где до указанного введения у пациента наблюдается от приблизительно 17 до приблизительно 24 дней с головной болью в месяц.

[0337] S37. Применение по меньшей мере одного антитела к CGRP, или фрагмента антитела к CGRP, или антитела к CGRP-R, или фрагмента антитела к CGRP-R по любому из предыдущих вариантов осуществления, где до указанного введения у пациента наблюдается от приблизительно 15 до приблизительно 19 дней с мигренью в месяц, или приблизительно 20 или приблизительно 21 день с головной болью в месяц, или приблизительно 16 дней с мигренью в месяц.

[0338] S38. Применение по меньшей мере одного антитела к CGRP, или фрагмента антитела к CGRP, или антитела к CGRP-R, или фрагмента антитела к CGRP-R по любому из предыдущих вариантов осуществления, где у указанного пациента мигрень была диагностирована за по меньшей мере 10 лет до указанного введения.

[0339] S39. Применение по меньшей мере одного антитела к CGRP, или фрагмента антитела к CGRP, или антитела к CGRP-R, или фрагмента антитела к CGRP-R по любому из предыдущих вариантов осуществления, где у указанного пациента мигрень была диагностирована за по меньшей мере 15 лет до указанного введения.

[0340] S40. Применение по меньшей мере одного антитела к CGRP, или фрагмента антитела к CGRP, или антитела к CGRP-R, или фрагмента антитела к CGRP-R по любому из предыдущих вариантов осуществления, где у указанного пациента мигрень была диагностирована за по меньшей мере 18 или по меньшей мере 19 лет до указанного введения.

[0341] S41. Применение по меньшей мере одного антитела к CGRP, или фрагмента антитела к CGRP, или антитела к CGRP-R, или фрагмента антитела к CGRP-R по любому из предыдущих вариантов осуществления, где у указанного пациента проявляется уменьшение числа дней с мигренью на по меньшей мере 50% за период один месяц после введения указанного антитела по сравнению с исходным числом дней с мигренью, которые испытывал данный пациент до указанного введения.

[0342] S42. Применение по меньшей мере одного антитела к CGRP, или фрагмента антитела к CGRP, или антитела к CGRP-R, или фрагмента антитела к CGRP-R по любому из

предыдущих вариантов осуществления, где у указанного пациента проявляется уменьшение числа дней с мигренью на по меньшей мере 75% за период один месяц после введения указанного антитела по сравнению с исходным числом дней с мигренью, которые испытывал данный пациент до указанного введения.

[0343] S43. Применение по меньшей мере одного антитела к CGRP, или фрагмента антитела к CGRP, или антитела к CGRP-R, или фрагмента антитела к CGRP-R по любому из предыдущих вариантов осуществления, где у указанного пациента проявляется уменьшение числа дней с мигренью на 100% за период один месяц после введения указанного антитела по сравнению с исходным числом дней с мигренью, которые испытывал данный пациент до указанного введения.

[0344] S44. Применение по меньшей мере одного антитела к CGRP, или фрагмента антитела к CGRP, или антитела к CGRP-R, или фрагмента антитела к CGRP-R по любому из предыдущих вариантов осуществления, где у указанного пациента проявляется уменьшение числа дней с мигренью, на по меньшей мере 50% за период 12 недель после введения указанного антитела по сравнению с исходным числом дней с мигренью, которые испытывал данный пациент до указанного введения.

[0345] S45. Применение по меньшей мере одного антитела к CGRP, или фрагмента антитела к CGRP, или антитела к CGRP-R, или фрагмента антитела к CGRP-R по любому из предыдущих вариантов осуществления, где у указанного пациента проявляется уменьшение числа дней с мигренью, на по меньшей мере 75% за период 12 недель после введения указанного антитела по сравнению с исходным числом дней с мигренью, которые испытывал данный пациент до указанного введения.

[0346] S46. Применение по меньшей мере одного антитела к CGRP, или фрагмента антитела к CGRP, или антитела к CGRP-R, или фрагмента антитела к CGRP-R по любому из предыдущих вариантов осуществления, где у указанного пациента проявляется уменьшение числа дней с мигренью на 100% за период 12 недель после введения указанного антитела по сравнению с исходным числом дней с мигренью, которые испытывал данный пациент до указанного введения.

[0347] S47. Применение по меньшей мере одного антитела к CGRP, или фрагмента антитела к CGRP, или антитела к CGRP-R, или фрагмента антитела к CGRP-R по любому из предыдущих вариантов осуществления, дополнительно включающее введение второй дозы указанного антитела к CGRP указанному пациенту через приблизительно 12 недель или через приблизительно 3 месяца после указанного введения.

[0348] S48. Применение по меньшей мере одного антитела к CGRP, или фрагмента антитела к CGRP, или антитела к CGRP-R, или фрагмента антитела к CGRP-R по любому из предыдущих вариантов осуществления, где указанное введение включает введение приблизительно 100 мг, приблизительно 125 мг, приблизительно 150 мг, приблизительно 175 мг, приблизительно 200 мг, приблизительно 225 мг, приблизительно 250 мг, приблизительно 275 мг или приблизительно 300 мг указанного антитела к CGRP.

[0349] S49. Применение по меньшей мере одного антитела к CGRP, или фрагмента антитела к CGRP, или антитела к CGRP-R, или фрагмента антитела к CGRP-R по любому из предыдущих вариантов осуществления, где указанное антитело к CGRP или фрагмент антитела являются агликозилированными или, если они являются гликозилированными, содержат только остатки маннозы.

[0350] S50. Применение по меньшей мере одного антитела к CGRP, или фрагмента антитела к CGRP, или антитела к CGRP-R, или фрагмента антитела к CGRP-R по любому из предыдущих вариантов осуществления, где указанное антитело к CGRP состоит из полипептида легкой цепи под SEQ ID NO: 221 и полипептида тяжелой цепи под SEQ ID NO: 201 или SEQ ID NO: 566.

[0351] S51. Применение по меньшей мере одного антитела к CGRP, или фрагмента антитела к CGRP, или антитела к CGRP-R, или фрагмента антитела к CGRP-R по любому из предыдущих вариантов осуществления, где указанное антитело к CGRP состоит из полипептида легкой цепи, кодируемого SEQ ID NO: 231 и полипептида тяжелой цепи, кодируемого SEQ ID NO: 211 или SEQ ID NO: 567.

[0352] S52. Применение по меньшей мере одного антитела к CGRP, или фрагмента антитела к CGRP, или антитела к CGRP-R, или фрагмента антитела к CGRP-R по любому из предыдущих вариантов осуществления, где указанная головная боль при избыточном применении лекарственных препаратов включает (а) головную боль, возникающую у указанного пациента на протяжении 15 или более дней в месяц, где у указанного пациента уже имеется расстройство, сопровождающееся головной болью; и (б) избыточное применение указанным пациентом в течение более 3 месяцев одного или нескольких лекарственных средств, принимаемых для неотложного и/или симптоматического лечения головной боли.

[0353] S53. Применение по меньшей мере одного антитела к CGRP, или фрагмента антитела к CGRP, или антитела к CGRP-R, или фрагмента антитела к CGRP-R по любому из предыдущих вариантов осуществления, где указанное избыточное применение лекарственных препаратов включает применение эрготамина на протяжении 10 или более дней в месяц, применение триптана на протяжении 10 или более дней в месяц, применение одного или нескольких неопиоидных анальгетиков (таких как парацетамол (ацетаминофен), ацетилсалициловая кислота (аспирин), другой NSAID или другой неопиоидный анальгетик) на протяжении 15 или более дней в месяц, применение одного или нескольких комбинированных анальгетиков (как дополнительно описано ниже) на протяжении 10 или более дней в месяц, применение одного или нескольких опиоидов на протяжении 10 или более дней в месяц или применение комбинации двух или более классов лекарственных средств (как дополнительно описано ниже) на протяжении 10 или более дней в месяц, где указанное применение триптана необязательно включает применение одного или нескольких из суматриптана, золмитриптана, наратриптана, ризатриптана, элетриптана, алмотриптана и фроватриптана, и/или где указанное применение опиоидов необязательно включает

применение одного или нескольких из оксикодона, трамадола, буторфанола, морфина, кодеина и гидрокодона.

[0354] S54. Применение по меньшей мере одного антитела к CGRP, или фрагмента антитела к CGRP, или антитела к CGRP-R, или фрагмента антитела к CGRP-R по любому из предыдущих вариантов осуществления, где указанная головная боль при избыточном применении лекарственных средств включает головную боль при избыточном применении эрготамина, головную боль при избыточном применении триптана, головную боль при избыточном применении неопиоидных анальгетиков, головную боль при избыточном применении опиоидов, головную боль при избыточном применении комбинированных анальгетиков, головную боль при избыточном применении лекарственных препаратов, связанную с несколькими классами лекарственных средств, которые по отдельности не применяются избыточно, головную боль при избыточном применении лекарственных препаратов, связанную с неуточненным или непроверенным избыточным применением нескольких классов лекарственных средств, или головную боль при избыточном применении лекарственных препаратов, связанную с другим лекарственным препаратом, где указанное применение триптана необязательно включает применение одного или нескольких из суматриптана, золмитриптана, наратриптана, ризатриптана, элетриптана, алмотриптана и фроватриптана, и/или где указанное применение опиоидов необязательно включает применение одного или нескольких из оксикодона, трамадола, буторфанола, морфина, кодеина и гидрокодона.

[0355] S55. Применение по меньшей мере одного антитела к CGRP, или фрагмента антитела к CGRP, или антитела к CGRP-R, или фрагмента антитела к CGRP-R по любому из предыдущих вариантов осуществления, где указанная головная боль при избыточном применении неопиоидных анальгетиков предусматривает головную боль при избыточном применении парацетамола (ацетаминофена), головную боль при избыточном применении нестероидных противовоспалительных лекарственных средств (NSAID), такую как головная боль при избыточном применении ацетилсалициловой кислоты (аспирина), или головную боль при избыточном применении других неопиоидных анальгетиков.

[0356] S56. Применение по меньшей мере одного антитела к CGRP, или фрагмента антитела к CGRP, или антитела к CGRP-R, или фрагмента антитела к CGRP-R по любому из предыдущих вариантов осуществления, где указанная головная боль при избыточном применении эрготамина включает головную боль, возникающую на протяжении 15 или более дней в месяц, и применение эрготамина на протяжении 10 или более дней в месяц в течение более 3 месяцев.

[0357] S57. Применение по меньшей мере одного антитела к CGRP, или фрагмента антитела к CGRP, или антитела к CGRP-R, или фрагмента антитела к CGRP-R по любому из предыдущих вариантов осуществления, где указанная головная боль при избыточном применении триптана включает головную боль, возникающую на протяжении 15 или более дней в месяц, и применение одного или нескольких триптанов на протяжении 10 или более дней в месяц в течение

более 3 месяцев, где указанное применение триптана необязательно включает применение одного или нескольких из суматриптана, золмитриптана, наратриптана, ризатриптана, элетриптана, алмотриптана и фроватриптана.

[0358] S58. Применение по меньшей мере одного антитела к CGRP, или фрагмента антитела к CGRP, или антитела к CGRP-R, или фрагмента антитела к CGRP-R по любому из предыдущих вариантов осуществления, где указанная головная боль при избыточном применении неопиоидных анальгетиков включает головную боль, возникающую на протяжении 15 или более дней в месяц, и применение одного или нескольких неопиоидных анальгетиков (таких как парацетамол (ацетаминофен), ацетилсалициловая кислота (аспирин), другой NSAID или другой неопиоидный анальгетик) на протяжении 15 или более дней в месяц в течение более 3 месяцев.

[0359] S59. Применение по меньшей мере одного антитела к CGRP, или фрагмента антитела к CGRP, или антитела к CGRP-R, или фрагмента антитела к CGRP-R по любому из предыдущих вариантов осуществления, где указанная головная боль при избыточном применении комбинированных анальгетиков включает головную боль, возникающую на протяжении 15 или более дней в месяц, и применение одного или нескольких комбинированных анальгетиков на протяжении 10 или более дней в месяц в течение более 3 месяцев, где указанные комбинированные анальгетики включают лекарственные средства двух или более классов, каждое из которых обладает анальгетическим действием (например, парацетамол и кодеин) или действует в качестве вспомогательных средств (например, кофеин), где необязательно указанные комбинированные анальгетики объединяют неопиоидный анальгетик с включением по меньшей мере одного опиоида (такого как трамадол, буторфанол, морфин, кодеин, гидрокодон или любой их комбинации), барбитурата, такого как буталбитал, и/или кофеина.

[0360] S60. Применение по меньшей мере одного антитела к CGRP, или фрагмента антитела к CGRP, или антитела к CGRP-R, или фрагмента антитела к CGRP-R по любому из предыдущих вариантов осуществления, где указанная головная боль при избыточном применении опиоидных анальгетиков включает головную боль, возникающую на протяжении 15 или более дней в месяц, и применение одного или нескольких опиоидов (таких как оксикодон, трамадол, буторфанол, морфин, кодеин, гидрокодон или любой их комбинации) на протяжении 10 или более дней в месяц в течение более 3 месяцев.

[0361] S61. Применение по меньшей мере одного антитела к CGRP, или фрагмента антитела к CGRP, или антитела к CGRP-R, или фрагмента антитела к CGRP-R по любому из предыдущих вариантов осуществления, где указанная головная боль при избыточном применении лекарственных препаратов, связанная с несколькими классами лекарственных средств, которые по отдельности не применяются избыточно, включает головную боль, возникающую на протяжении 15 или более дней в месяц, и применение любой комбинации эрготамина, триптанов (таких как суматриптан, золмитриптан, наратриптан, ризатриптан, элетриптан, алмотриптан, фроватриптан или любой их комбинации), неопиоидных анальгетиков и/или опиоидов (таких как оксикодон,

трамадол, буторфанол, морфин, кодеин, гидрокодон или любой их комбинации) в общей сложности по меньшей мере 10 дней в месяц в течение более 3 месяцев.

[0362] S62. Применение по меньшей мере одного антитела к CGRP, или фрагмента антитела к CGRP, или антитела к CGRP-R, или фрагмента антитела к CGRP-R по любому из предыдущих вариантов осуществления, где указанная головная боль при избыточном применении лекарственных препаратов, связанная с неуточненным или непроверенным избыточным применением нескольких классов лекарственных средств, включает головную боль, возникающую на протяжении 15 или более дней в месяц, и применение любой комбинации эрготамина, триптанов (таких как суматриптан, золмитриптан, наратриптан, ризатриптан, элетриптан, алмотриптан, фроватриптан или любой их комбинации), неопиоидных анальгетиков и/или опиоидов (таких как оксикодон, трамадол, буторфанол, морфин, кодеин, гидрокодон или любой их комбинации) по меньшей мере 10 дней в месяц в течение более 3 месяцев, при этом наименование, количество и/или характер применения или избыточного применения этих классов лекарственных средств надежно не установлены.

[0363] S63. Применение по меньшей мере одного антитела к CGRP, или фрагмента антитела к CGRP, или антитела к CGRP-R, или фрагмента антитела к CGRP-R по любому из предыдущих вариантов осуществления, где указанная головная боль при избыточном применении лекарственных препаратов, связанная с другим лекарственным препаратом, включает головную боль, возникающую на протяжении 15 или более дней в месяц, и применение одного или нескольких лекарственных препаратов, отличных от описанных выше, принимаемых для неотложного или симптоматического лечения головной боли, по меньшей мере 10 дней в месяц в течение более 3 месяцев.

[0364] S64. Применение по меньшей мере одного антитела к CGRP, или фрагмента антитела к CGRP, или антитела к CGRP-R, или фрагмента антитела к CGRP-R по любому из предыдущих вариантов осуществления, где у указанного пациента ранее была первичная головная боль до развития указанной головной боли при избыточном применении лекарственных препаратов.

[0365] S65. Применение по меньшей мере одного антитела к CGRP, или фрагмента антитела к CGRP, или антитела к CGRP-R, или фрагмента антитела к CGRP-R по любому из предыдущих вариантов осуществления, где определяются дни с головной болью и/или дни применения лекарственных препаратов с помощью сообщения пациента или родственника, дневника, медицинских записей, истории покупок лекарственных препаратов, выполнения рецептов, биомаркеров применения лекарственных препаратов, случаев токсичности при приеме лекарственных препаратов, случаев передозировки лекарственных препаратов и/или других показателей приема лекарственных препаратов пациентом.

[0366] S66. Применение по меньшей мере одного антитела к CGRP, или фрагмента антитела к CGRP, или антитела к CGRP-R, или фрагмента антитела к CGRP-R по любому из предыдущих вариантов осуществления, где указанная головная боль при избыточном применении

лекарственных препаратов диагностируется в соответствии с третьим изданием Международной классификации расстройств, сопровождающихся головной болью, где указанная головная боль при избыточном применении лекарственных препаратов необязательно включает головную боль при избыточном применении эрготамина, головную боль при избыточном применении триптана, головную боль при избыточном применении неопиоидных анальгетиков, головную боль при избыточном применении опиоидов, головную боль при избыточном применении комбинированных анальгетиков, головную боль при избыточном применении лекарственных препаратов, связанную с несколькими классами лекарственных средств, которые по отдельности не применяются избыточно, головную боль при избыточном применении лекарственных препаратов, связанную с неуточненным или непроверенным избыточным применением нескольких классов лекарственных средств, или головную боль при избыточном применении лекарственных препаратов, связанную с другим лекарственным препаратом.

[0367] S67. Применение по меньшей мере одного антитела к CGRP, или фрагмента антитела к CGRP, или антитела к CGRP-R, или фрагмента антитела к CGRP-R по любому из предыдущих вариантов осуществления, где указанное антитело к CGRP или фрагмент антитела к CGRP входят в состав, содержащий гистидин (L-гистидин), сорбит, полисорбат 80 и воду или состоящий из них.

[0368] S68. Применение по меньшей мере одного антитела к CGRP, или фрагмента антитела к CGRP, или антитела к CGRP-R, или фрагмента антитела к CGRP-R в соответствии с вариантом осуществления S67, где на 1 мл объема указанный состав содержит 100 мг антитела к CGRP, 3,1 мг L-гистидина, 40,5 мг сорбита и 0,15 мг полисорбата 80 или состоит из них, или имеет количества каждого компонента в пределах 10% от указанных значений и характеризуется рН, составляющим 5,8 или в пределах +/- 10% от указанного значения.

[0369] S69. Применение по меньшей мере одного антитела к CGRP, или фрагмента антитела к CGRP, или антитела к CGRP-R, или фрагмента антитела к CGRP-R в соответствии с вариантом осуществления S67, где на 1 мл объема указанный состав содержит 100 мг антитела к CGRP, 3,1 мг L-гистидина, 40,5 мг сорбита и 0,15 мг полисорбата 80 или состоит из них, или имеет количества каждого компонента в пределах +/- 5% от указанных значений и/или характеризуется рН, составляющим 5,8 или в пределах +/- 5% от указанного значения.

[0370] S70. Применение по меньшей мере одного антитела к CGRP, или фрагмента антитела к CGRP, или антитела к CGRP-R, или фрагмента антитела к CGRP-R в соответствии с вариантом осуществления S67, где на 1 мл объема указанный состав содержит 100 мг антитела к CGRP, 3,1 мг L-гистидина, 40,5 мг сорбита и 0,15 мг полисорбата 80 или состоит из них, или имеет количества каждого компонента в пределах +/- 1% от указанных значений и/или характеризуется рН, составляющим 5,8 или в пределах 1% от указанного значения.

[0371] S71. Применение по меньшей мере одного антитела к CGRP, или фрагмента антитела к CGRP, или антитела к CGRP-R, или фрагмента антитела к CGRP-R в соответствии с

вариантом осуществления S67, где на 1 мл объема указанный состав содержит 100 мг антитела к CGRP, 3,1 мг L-гистидина, 40,5 мг сорбита и 0,15 мг полисорбата 80 или состоит из них, или имеет количества каждого компонента в пределах +/- 0,5% от указанных значений и/или характеризуется рН, составляющим 5,8 или в пределах 0,5% от указанного значения.

[0372] S72. Применение по меньшей мере одного антитела к CGRP, или фрагмента антитела к CGRP, или антитела к CGRP-R, или фрагмента антитела к CGRP-R в соответствии с вариантом осуществления S67, где на 1 мл объема указанный состав содержит 100 мг антитела к CGRP, 3,1 мг L-гистидина, 40,5 мг сорбита и 0,15 мг полисорбата 80 или состоит из них, или имеет количества каждого компонента в пределах +/- 0,1% от указанных значений и/или характеризуется рН, составляющим 5,8 или в пределах 0,1% от указанного значения.

[0373] S73. Фармацевтическая композиция, содержащая антитело к CGRP или фрагмент антитела к CGRP или состоящая из них, в составе, содержащем гистидин (L-гистидин), сорбит, полисорбат 80 и воду или состоящем из них.

[0374] S74. Фармацевтическая композиция в соответствии с вариантом осуществления S73, где на 1 мл объема указанный состав содержит 100 мг антитела к CGRP, 3,1 мг L-гистидина, 40,5 мг сорбита и 0,15 мг полисорбата 80 или состоит из них, или имеет количества каждого компонента в пределах 10% от указанных значений и характеризуется рН, составляющим 5,8 или в пределах +/- 10% от указанного значения в водном растворе.

[0375] S75. Фармацевтическая композиция в соответствии с вариантом осуществления S73, где на 1 мл объема указанный состав содержит 100 мг антитела к CGRP, 3,1 мг L-гистидина, 40,5 мг сорбита и 0,15 мг полисорбата 80 или состоит из них, или имеет количества каждого компонента в пределах +/- 5% от указанных значений и/или характеризуется рН, составляющим 5,8 или в пределах 5% от указанного значения в водном растворе.

[0376] S76. Фармацевтическая композиция в соответствии с вариантом осуществления S73, на 1 мл объема указанный состав содержит 100 мг антитела к CGRP, 3,1 мг L-гистидина, 40,5 мг сорбита и 0,15 мг полисорбата 80 или состоит из них, или имеет количества каждого компонента в пределах +/- 1% от указанных значений и/или характеризуется рН, составляющим 5,8 или в пределах 1% от указанного значения.

[0377] S77. Фармацевтическая композиция в соответствии с вариантом осуществления S73, где на 1 мл объема указанный состав содержит 100 мг антитела к CGRP, 3,1 мг L-гистидина, 40,5 мг сорбита и 0,15 мг полисорбата 80 или состоит из них, или имеет количества каждого компонента в пределах +/- 0,5% от указанных значений и/или характеризуется рН, составляющим 5,8 или в пределах 0,5% от указанного значения.

[0378] S78. Фармацевтическая композиция в соответствии с вариантом осуществления S73, на 1 мл объема указанный состав содержит 100 мг антитела к CGRP, 3,1 мг L-гистидина, 40,5 мг сорбита и 0,15 мг полисорбата 80 или состоит из них, или имеет количества каждого

компонента в пределах +/- 0,1% от указанных значений и/или характеризуется рН, составляющим 5,8 или в пределах 0,1% от указанного значения.

[0379] S79. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления S73-S79, где указанное антитело к CGRP содержит полипептидные последовательности CDR 1, 2 и 3 легкой цепи под SEQ ID NO: 224; SEQ ID NO: 226 и SEQ ID NO: 228 соответственно и полипептидные последовательности CDR 1, 2 и 3 тяжелой цепи под SEQ ID NO: 204; SEQ ID NO: 206 и SEQ ID NO: 208 соответственно.

[0380] S80. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления S73-S79, где указанное антитело к CGRP содержит полипептидные последовательности CDR 1, 2 и 3 легкой цепи, кодируемые SEQ ID NO: 234; SEQ ID NO: 236 и SEQ ID NO: 238 соответственно, и полипептидные последовательности CDR 1, 2 и 3 тяжелой цепи, кодируемые SEQ ID NO: 214; SEQ ID NO: 216 и SEQ ID NO: 218 соответственно.

[0381] S81. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления S73-S79, где указанное антитело к CGRP содержит полипептид варибельной области легкой цепи под SEQ ID NO: 222, и полипептид варибельной области тяжелой цепи под SEQ ID NO: 202.

[0382] S82. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления S73-S79, где указанное антитело к CGRP содержит полипептид варибельной области легкой цепи, кодируемый SEQ ID NO: 232, и полипептид варибельной области тяжелой цепи, кодируемый SEQ ID NO: 212.

[0383] S83. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления S73-S79, где указанное антитело к CGRP содержит полипептид легкой цепи под SEQ ID NO: 221 и полипептид тяжелой цепи под SEQ ID NO: 201 или SEQ ID NO: 566.

[0384] S84. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления S73-S79, где указанное антитело к CGRP содержит полипептид легкой цепи, кодируемый SEQ ID NO: 231 и полипептид тяжелой цепи, кодируемый SEQ ID NO: 211 или SEQ ID NO: 567.

[0385] S85. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления S73-S84, где указанное антитело к CGRP или фрагмент антитела к CGRP экспрессируются или получены путем экспрессии в *Pichia pastoris*.

[0386] S86. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления S73-S84, где указанное антитело к CGRP или фрагмент антитела к CGRP экспрессируются или получены путем экспрессии в клетках CHO.

[0387] S87. Применение по меньшей мере одного антитела к CGRP или фрагмента антитела к CGRP и/или применение по меньшей мере одного антитела к CGRP-R или фрагмента антитела к CGRP-R для изготовления средства для лечения или предупреждения мигрени, дополнительно включающее применение по меньшей мере одного дополнительного лекарственного препарата, принимаемого для неотложного и/или симптоматического лечения головной боли, выбранного из

группы, включающей алкалоиды спорыньи, триптаны, неопиоидные анальгетики, ацетаминофен, аспирин, NSAID, неопиоидные анальгетики, комбинированные анальгетики или опиоиды.

[0388] S88. Применение по меньшей мере одного антитела к CGRP, или фрагмента антитела к CGRP, или антитела к CGRP-R, или фрагмента антитела к CGRP-R в соответствии с вариантом осуществления S87, где комбинированное введение (i) и (ii) уменьшает симптомы, тяжесть и/или количество случаев головной боли при избыточном применении лекарственных препаратов у пациента.

[0389] S89. Применение по меньшей мере одного антитела к CGRP, или фрагмента антитела к CGRP, или антитела к CGRP-R, или фрагмента антитела к CGRP-R в соответствии с вариантом осуществления S87 или S88, где указанный лекарственный препарат, принимаемый для неотложного и/или симптоматического лечения головной боли, содержит алкалоид спорыньи.

[0390] S90. Применение по меньшей мере одного антитела к CGRP, или фрагмента антитела к CGRP, или антитела к CGRP-R, или фрагмента антитела к CGRP-R в соответствии с вариантом осуществления S89, где указанный алкалоид спорыньи выбран из эрготамина, ницерголина, метисергида, дигидроэрготамина и их комбинаций.

[0391] S91. Применение по меньшей мере одного антитела к CGRP, или фрагмента антитела к CGRP, или антитела к CGRP-R, или фрагмента антитела к CGRP-R в соответствии с вариантом осуществления S87 или S88, где указанный лекарственный препарат, принимаемый для неотложного и/или симптоматического лечения головной боли, содержит триптан.

[0392] S92. Применение по меньшей мере одного антитела к CGRP, или фрагмента антитела к CGRP, или антитела к CGRP-R, или фрагмента антитела к CGRP-R в соответствии с вариантом осуществления S91, где указанный триптан выбран из суматриптана, золмитриптана, наратриптана, ризатриптана, элетриптана, алмотриптана, фроватриптана и их комбинаций.

[0393] S93. Применение по меньшей мере одного антитела к CGRP, или фрагмента антитела к CGRP, или антитела к CGRP-R, или фрагмента антитела к CGRP-R в соответствии с вариантом осуществления S87 или S88, где указанный лекарственный препарат, принимаемый для неотложного и/или симптоматического лечения головной боли, содержит неопиоидный анальгетик.

[0394] S94. Применение по меньшей мере одного антитела к CGRP, или фрагмента антитела к CGRP, или антитела к CGRP-R, или фрагмента антитела к CGRP-R в соответствии с вариантом осуществления S93, где указанный неопиоидный анальгетик предусматривает парацетамол (ацетаминофен) или аспирин.

[0395] S95. Применение по меньшей мере одного антитела к CGRP, или фрагмента антитела к CGRP, или антитела к CGRP-R, или фрагмента антитела к CGRP-R в соответствии с вариантом осуществления S87 или S88, где указанный лекарственный препарат, принимаемый для неотложного и/или симптоматического лечения головной боли, содержит NSAID.

[0396] S96. Применение по меньшей мере одного антитела к CGRP, или фрагмента антитела к CGRP, или антитела к CGRP-R, или фрагмента антитела к CGRP-R в соответствии с вариантом

осуществления S95, где указанный NSAID выбран из салицилатов, производных пропионовой кислоты, производных эноловой кислоты, производных антраниловой кислоты (фенаматы), селективных ингибиторов COX-2 (коксибы), сульфонанилидов и их комбинаций.

[0397] S97. Применение по меньшей мере одного антитела к CGRP или фрагмента антитела к CGRP, или антитела к CGRP-R, или фрагмента антитела к CGRP-R в соответствии с вариантом осуществления S95, где указанный NSAID выбран из салицилатов, таких как аспирин (ацетилсалициловая кислота), дифлунисал (долобид), салициловая кислота и ее соли и сальсалат (дисальцид); производных пропионовой кислоты, таких как ибупрофен, дексипрофен, напроксен, фенпрофен, кетопрофен, декскетопрофен, флурбипрофен, оксапрозин и локсопрофен; производных уксусной кислоты, таких как индометацин, толметин, сулиндак, этодолак, кеторолак, диклофенак, ацеклофенак и набуметон, производных эноловой кислоты (оксикам), таких как пироксикам, мелоксикам, теноксикам, дроксикам, лорноксикам, изоксикам и фенилбутазон ("бут"); производных антраниловой кислоты (фенаматы), таких как мефенамовая кислота, меклофенамовая кислота, флуфенамовая кислота и толфенамовая кислота; селективных ингибиторов COX-2 (коксибы), таких как цефекоксиб, рофекоксиб, валдекоксиб, парекоксиб, люмиракоксиб, эторикоксиб и фирококсиб; сульфонанилидов, таких как нимесулид; клониксин, ликофелон, Н-гарпагид или дявольский коготь и их комбинаций.

[0398] S98. Применение по меньшей мере одного антитела к CGRP, или фрагмента антитела к CGRP, или антитела к CGRP-R, или фрагмента антитела к CGRP-R в соответствии с вариантом осуществления S87 или S88, где указанный лекарственный препарат, принимаемый для неотложного и/или симптоматического лечения головной боли, содержит неопиоидный анальгетик.

[0399] S99. Применение по меньшей мере одного антитела к CGRP, или фрагмента антитела к CGRP, или антитела к CGRP-R, или фрагмента антитела к CGRP-R в соответствии с вариантом осуществления S87 или S88, где указанный лекарственный препарат, принимаемый для неотложного и/или симптоматического лечения головной боли, содержит комбинированный анальгетик.

[0400] S100. Применение по меньшей мере одного антитела к CGRP, или фрагмента антитела к CGRP, или антитела к CGRP-R, или фрагмента антитела к CGRP-R в соответствии с вариантом осуществления S99, где указанные комбинированные анальгетики предусматривают комбинированный неопиоидный анальгетик с по меньшей мере одним опиоидом или барбитуратом, таким как буталбитал и/или кофеин, или предусматривают комбинацию ацетаминофена, аспирина и кофеина, например, EXCEDRIN® или EXCEDRIN MIGRAINE®, или предусматривают комбинированный анальгетик, предусматривающий анальгетик в комбинации с по меньшей мере одним отличным от анальгетика препаратом, например, сосудосуживающим лекарственным средством, таким как псевдоэфедрин, или антигистаминным лекарственным средством.

[0401] S101. Применение по меньшей мере одного антитела к CGRP, или фрагмента антитела к CGRP, или антитела к CGRP-R, или фрагмента антитела к CGRP-R в соответствии с вариантом

осуществления S87 или S88, где указанный лекарственный препарат, принимаемый для неотложного и/или симптоматического лечения головной боли, содержит опиоид.

[0402] S102. Применение по меньшей мере одного антитела к CGRP, или фрагмента антитела к CGRP, или антитела к CGRP-R, или фрагмента антитела к CGRP-R в соответствии с вариантом осуществления S101, где указанный опиоид выбран из оксикодона, трамадола, буторфанолола, морфина, кодеина, гидрокодона, тебаина, орипавина, смешанных алкалоидов опия, таких как папаверетум, диацетилморфин, никоморфин, дипропаноилморфин, диацетилдигидроморфин, ацетилпропионилморфин, дезоморфин, метилдезорфин, дибензоилморфин, этилморфин, гетерокодеин, бупренорфин, эторфин, гидроморфон, оксиморфон, фентанил, альфаметилфентанил, альфентанил, суфентанил, ремифентанил, карфентанил, омефентанил, петидин (меперидин), кетобемидон, MPPP, аллилпродин, продин, PEPAP, промедол, дифенилпропиламин, пропоксифен, декстропропоксифен, декстроморамида, безитрамида, пиритрамида и их комбинаций.

[0403] S103. Применение по меньшей мере одного антитела к CGRP, или фрагмента антитела к CGRP, или антитела к CGRP-R, или фрагмента антитела к CGRP-R по любому из вариантов осуществления S87-S102, где указанное антитело к CGRP предусматривает любое из Ab1-Ab14 или его фрагмент.

[0404] S104. Применение по меньшей мере одного антитела к CGRP, или фрагмента антитела к CGRP, или антитела к CGRP-R, или фрагмента антитела к CGRP-R по любому из вариантов осуществления S87-S103, где указанное антитело к CGRP предусматривает Ab6 или его фрагмент.

[0405] S105. Применение по меньшей мере одного антитела к CGRP, или фрагмента антитела к CGRP, или антитела к CGRP-R, или фрагмента антитела к CGRP-R по любому из вариантов осуществления S87-S104, где указанное антитело к CGRP содержит полипептидные последовательности определяющих комплементарность областей (CDR) 1, 2 и 3 легкой цепи под SEQ ID NO: 224; SEQ ID NO: 226 и SEQ ID NO: 228 соответственно.

[0406] S106. Применение по меньшей мере одного антитела к CGRP, или фрагмента антитела к CGRP, или антитела к CGRP-R, или фрагмента антитела к CGRP-R по любому из вариантов осуществления S87-S105, где указанное антитело к CGRP содержит полипептидные последовательности CDR 1, 2 и 3 легкой цепи, кодируемые SEQ ID NO: 234; SEQ ID NO: 236 и SEQ ID NO: 238 соответственно.

[0407] S107. Применение по меньшей мере одного антитела к CGRP, или фрагмента антитела к CGRP, или антитела к CGRP-R, или фрагмента антитела к CGRP-R по любому из вариантов осуществления S87-S106, где указанное антитело к CGRP содержит полипептидные последовательности CDR 1, 2 и 3 тяжелой цепи под SEQ ID NO: 204; SEQ ID NO: 206 и SEQ ID NO: 208 соответственно.

[0408] S108. Применение по меньшей мере одного антитела к CGRP, или фрагмента антитела к CGRP, или антитела к CGRP-R, или фрагмента антитела к CGRP-R по любому из

вариантов осуществления S87-S107, где указанное антитело к CGRP содержит полипептидные последовательности CDR 1, 2 и 3 тяжелой цепи, кодируемые SEQ ID NO: 214; SEQ ID NO: 216 и SEQ ID NO: 218 соответственно.

[0409] S109. Применение по меньшей мере одного антитела к CGRP, или фрагмента антитела к CGRP, или антитела к CGRP-R, или фрагмента антитела к CGRP-R по любому из вариантов осуществления S87-S108, где указанное антитело к CGRP содержит полипептидные последовательности CDR 1, 2 и 3 легкой цепи под SEQ ID NO: 224; SEQ ID NO: 226 и SEQ ID NO: 228 соответственно и полипептидные последовательности CDR 1, 2 и 3 тяжелой цепи под SEQ ID NO: 204; SEQ ID NO: 206 и SEQ ID NO: 208 соответственно.

[0410] S110. Применение по меньшей мере одного антитела к CGRP, или фрагмента антитела к CGRP, или антитела к CGRP-R, или фрагмента антитела к CGRP-R по любому из вариантов осуществления S87-S109, где указанное антитело к CGRP содержит полипептидные последовательности CDR 1, 2 и 3 легкой цепи, кодируемые SEQ ID NO: 234; SEQ ID NO: 236 и SEQ ID NO: 238 соответственно, и полипептидные последовательности CDR 1, 2 и 3 тяжелой цепи, кодируемые SEQ ID NO: 214; SEQ ID NO: 216 и SEQ ID NO: 218 соответственно.

[0411] S111. Применение по меньшей мере одного антитела к CGRP, или фрагмента антитела к CGRP, или антитела к CGRP-R, или фрагмента антитела к CGRP-R по любому из вариантов осуществления S87-S110, где указанное антитело к CGRP содержит полипептид вариабельной области легкой цепи под SEQ ID NO: 222.

[0412] S112. Применение по меньшей мере одного антитела к CGRP, или фрагмента антитела к CGRP, или антитела к CGRP-R, или фрагмента антитела к CGRP-R по любому из вариантов осуществления S87-S111, где указанное антитело к CGRP содержит полипептид вариабельной области легкой цепи, кодируемый SEQ ID NO: 232.

[0413] S113. Применение по меньшей мере одного антитела к CGRP, или фрагмента антитела к CGRP, или антитела к CGRP-R, или фрагмента антитела к CGRP-R по любому из вариантов осуществления S87-S112, где указанное антитело к CGRP содержит полипептид вариабельной области тяжелой цепи под SEQ ID NO: 202.

[0414] S114. Применение по меньшей мере одного антитела к CGRP, или фрагмента антитела к CGRP, или антитела к CGRP-R, или фрагмента антитела к CGRP-R по любому из вариантов осуществления S87-S113, где указанное антитело к CGRP содержит полипептид вариабельной области тяжелой цепи, кодируемый SEQ ID NO: 212.

[0415] S115. Применение по меньшей мере одного антитела к CGRP, или фрагмента антитела к CGRP, или антитела к CGRP-R, или фрагмента антитела к CGRP-R по любому из вариантов осуществления S87-S114, где указанное антитело к CGRP содержит полипептид вариабельной области легкой цепи под SEQ ID NO: 222, и полипептид вариабельной области тяжелой цепи под SEQ ID NO: 202.

[0416] S116. Применение по меньшей мере одного антитела к CGRP, или фрагмента антитела к CGRP, или антитела к CGRP-R, или фрагмента антитела к CGRP-R по любому из вариантов осуществления S87-S115, где указанное антитело к CGRP содержит полипептид вариабельной области легкой цепи, кодируемый SEQ ID NO: 232, и полипептид вариабельной области тяжелой цепи, кодируемый SEQ ID NO: 212.

[0417] S117. Применение по меньшей мере одного антитела к CGRP, или фрагмента антитела к CGRP, или антитела к CGRP-R, или фрагмента антитела к CGRP-R по любому из вариантов осуществления S87-S116, где указанное антитело к CGRP содержит полипептид легкой цепи под SEQ ID NO: 221.

[0418] S118. Применение по меньшей мере одного антитела к CGRP, или фрагмента антитела к CGRP, или антитела к CGRP-R, или фрагмента антитела к CGRP-R по любому из вариантов осуществления S87-S117, где указанное антитело к CGRP содержит полипептид легкой цепи, кодируемый SEQ ID NO: 231.

[0419] S119. Применение по меньшей мере одного антитела к CGRP, или фрагмента антитела к CGRP, или антитела к CGRP-R, или фрагмента антитела к CGRP-R по любому из вариантов осуществления S87-S118, где указанное антитело к CGRP содержит полипептид тяжелой цепи под SEQ ID NO: 201 или SEQ ID NO: 566.

[0420] S120. Применение по меньшей мере одного антитела к CGRP, или фрагмента антитела к CGRP, или антитела к CGRP-R, или фрагмента антитела к CGRP-R по любому из вариантов осуществления S87-S119, где указанное антитело к CGRP содержит полипептид тяжелой цепи, кодируемый SEQ ID NO: 211 или SEQ ID NO: 567.

[0421] S121. Применение по меньшей мере одного антитела к CGRP, или фрагмента антитела к CGRP, или антитела к CGRP-R, или фрагмента антитела к CGRP-R по любому из вариантов осуществления S87-S120, где указанное антитело к CGRP содержит полипептид легкой цепи под SEQ ID NO: 221 и полипептид тяжелой цепи под SEQ ID NO: 201 или SEQ ID NO: 566.

[0422] S122. Применение по меньшей мере одного антитела к CGRP, или фрагмента антитела к CGRP, или антитела к CGRP-R, или фрагмента антитела к CGRP-R по любому из вариантов осуществления S87-S121, где указанное антитело к CGRP содержит полипептид легкой цепи, кодируемый SEQ ID NO: 231 и полипептид тяжелой цепи, кодируемый SEQ ID NO: 211 или SEQ ID NO: 567.

[0423] S123. Применение по меньшей мере одного антитела к CGRP, или фрагмента антитела к CGRP, или антитела к CGRP-R, или фрагмента антитела к CGRP-R по любому из вариантов осуществления S87-S122, где указанное антитело к CGRP или фрагмент антитела к CGRP экспрессируются или получены путем экспрессии в *Pichia pastoris*.

[0424] S124. Применение по меньшей мере одного антитела к CGRP, или фрагмента антитела к CGRP, или антитела к CGRP-R, или фрагмента антитела к CGRP-R по любому из

вариантов осуществления S87-S123, где указанное антитело к CGRP или фрагмент антитела к CGRP экспрессируются или получены путем экспрессии в клетках CHO.

[0425] S125. Применение по меньшей мере одного антитела к CGRP, или фрагмента антитела к CGRP, или антитела к CGRP-R, или фрагмента антитела к CGRP-R по любому из вариантов осуществления S87-S124, где вводимое количество указанного антитела к CGRP составляет от приблизительно 100 мг до приблизительно 300 мг, или приблизительно 100 мг, или приблизительно 300 мг.

[0426] S126. Применение по меньшей мере одного антитела к CGRP, или фрагмента антитела к CGRP, или антитела к CGRP-R, или фрагмента антитела к CGRP-R по любому из вариантов осуществления S87-S125, где вводимое количество указанного антитела к CGRP составляет 100 мг.

[0427] S127. Применение по меньшей мере одного антитела к CGRP, или фрагмента антитела к CGRP, или антитела к CGRP-R, или фрагмента антитела к CGRP-R по любому из вариантов осуществления S87-S126, дополнительно включающее внутривенное введение 100 мг указанного антитела к CGRP каждые 12 недель.

[0428] S128. Применение по меньшей мере одного антитела к CGRP, или фрагмента антитела к CGRP, или антитела к CGRP-R, или фрагмента антитела к CGRP-R по любому из вариантов осуществления S87-S127, дополнительно включающее внутривенное введение 300 мг указанного антитела к CGRP каждые 12 недель.

[0429] S129. Применение по меньшей мере одного антитела к CGRP, или фрагмента антитела к CGRP, или антитела к CGRP-R, или фрагмента антитела к CGRP-R по любому из вариантов осуществления S87-S128, где указанный пациент является пациентом с хронической мигренью или эпизодической мигренью или пациентом с кластерной головной болью с риском развития головной боли при избыточном применении лекарственных препаратов.

[0430] S130. Применение по меньшей мере одного антитела к CGRP, или фрагмента антитела к CGRP, или антитела к CGRP-R, или фрагмента антитела к CGRP-R по любому из вариантов осуществления S87-S129, где указанный пациент принимает лекарственный препарат неотложной терапии от головной боли по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 дней в месяц, где необязательно указанное применение лекарственного препарата неотложной терапии определяется в течение исходного периода, составляющего по меньшей мере 28 дней.

[0431] S131. Применение по меньшей мере одного антитела к CGRP, или фрагмента антитела к CGRP, или антитела к CGRP-R, или фрагмента антитела к CGRP-R по любому из вариантов осуществления S87-S130, где указанный пациент принимает лекарственный препарат неотложной терапии от головной боли по меньшей мере 10 дней в месяц, где необязательно указанное применение лекарственного препарата неотложной терапии определяется в течение исходного периода, составляющего по меньшей мере 28 дней.

[0432] S132. Применение по меньшей мере одного антитела к CGRP, или фрагмента антитела к CGRP, или антитела к CGRP-R, или фрагмента антитела к CGRP-R по любому из вариантов осуществления S87-S131, где указанная головная боль при избыточном применении лекарственных препаратов включает (а) головную боль, возникающую у указанного пациента на протяжении 15 или более дней в месяц, где у указанного пациента уже имеется расстройство, сопровождающееся головной болью; и (b) избыточное применение указанным пациентом в течение более 3 месяцев одного или нескольких лекарственных средств, принимаемых для неотложного и/или симптоматического лечения головной боли.

[0433] S133. Применение по меньшей мере одного антитела к CGRP, или фрагмента антитела к CGRP, или антитела к CGRP-R, или фрагмента антитела к CGRP-R по любому из вариантов осуществления S87-S132, где до указанного введения у пациента наблюдается от приблизительно 15 до приблизительно 22 дней с мигренью в месяц.

[0434] S134. Применение по меньшей мере одного антитела к CGRP, или фрагмента антитела к CGRP, или антитела к CGRP-R, или фрагмента антитела к CGRP-R по любому из вариантов осуществления S87-S133, где до указанного введения у пациента наблюдается от приблизительно 15 до приблизительно 27 дней с головной болью в месяц.

[0435] S135. Применение по меньшей мере одного антитела к CGRP, или фрагмента антитела к CGRP, или антитела к CGRP-R, или фрагмента антитела к CGRP-R по любому из вариантов осуществления S87-S134, где до указанного введения у пациента наблюдается от приблизительно 17 до приблизительно 24 дней с головной болью в месяц.

[0436] S136. Применение по меньшей мере одного антитела к CGRP, или фрагмента антитела к CGRP, или антитела к CGRP-R, или фрагмента антитела к CGRP-R по любому из вариантов осуществления S87-S135, где до указанного введения у пациента наблюдается от приблизительно 15 до приблизительно 19 дней с мигренью в месяц, или приблизительно 20 или приблизительно 21 день с головной болью в месяц, или приблизительно 16 дней с мигренью в месяц.

[0437] S137. Применение по меньшей мере одного антитела к CGRP, или фрагмента антитела к CGRP, или антитела к CGRP-R, или фрагмента антитела к CGRP-R по любому из вариантов осуществления S87-S136, где у указанного пациента мигрень была диагностирована за по меньшей мере 10 лет до указанного введения.

[0438] S138. Применение по меньшей мере одного антитела к CGRP, или фрагмента антитела к CGRP, или антитела к CGRP-R, или фрагмента антитела к CGRP-R по любому из вариантов осуществления S87-S137, где у указанного пациента мигрень была диагностирована за по меньшей мере 15 лет до указанного введения.

[0439] S139. Применение по меньшей мере одного антитела к CGRP, или фрагмента антитела к CGRP, или антитела к CGRP-R, или фрагмента антитела к CGRP-R по любому из вариантов осуществления S87-S138, где у указанного пациента мигрень была диагностирована за по меньшей мере 18 или по меньшей мере 19 лет до указанного введения.

[0440] S140. Применение по меньшей мере одного антитела к CGRP, или фрагмента антитела к CGRP, или антитела к CGRP-R, или фрагмента антитела к CGRP-R по любому из вариантов осуществления S87-S139, где у указанного пациента проявляется уменьшение числа дней с мигренью, на по меньшей мере 50% за период один месяц после введения указанного антитела по сравнению с исходным числом дней с мигренью, которые испытывал данный пациент до указанного введения.

[0441] S141. Применение по меньшей мере одного антитела к CGRP, или фрагмента антитела к CGRP, или антитела к CGRP-R, или фрагмента антитела к CGRP-R по любому из вариантов осуществления S87-S140, где у указанного пациента проявляется уменьшение числа дней с мигренью, на по меньшей мере 75% за период один месяц после введения указанного антитела по сравнению с исходным числом дней с мигренью, которые испытывал данный пациент до указанного введения.

[0442] S142. Применение по меньшей мере одного антитела к CGRP, или фрагмента антитела к CGRP, или антитела к CGRP-R, или фрагмента антитела к CGRP-R по любому из вариантов осуществления S87-S141, где у указанного пациента проявляется уменьшение числа дней с мигренью на 100% за период один месяц после введения указанного антитела по сравнению с исходным числом дней с мигренью, которые испытывал данный пациент до указанного введения.

[0443] S143. Применение по меньшей мере одного антитела к CGRP, или фрагмента антитела к CGRP, или антитела к CGRP-R, или фрагмента антитела к CGRP-R по любому из вариантов осуществления S87-S142, где у указанного пациента проявляется уменьшение числа дней с мигренью, на по меньшей мере 50% за период 12 недель после введения указанного антитела по сравнению с исходным числом дней с мигренью, которые испытывал данный пациент до указанного введения.

[0444] S144. Применение по меньшей мере одного антитела к CGRP, или фрагмента антитела к CGRP, или антитела к CGRP-R, или фрагмента антитела к CGRP-R по любому из вариантов осуществления S87-S143, где у указанного пациента проявляется уменьшение числа дней с мигренью, на по меньшей мере 75% за период 12 недель после введения указанного антитела по сравнению с исходным числом дней с мигренью, которые испытывал данный пациент до указанного введения.

[0445] S145. Применение по меньшей мере одного антитела к CGRP, или фрагмента антитела к CGRP, или антитела к CGRP-R, или фрагмента антитела к CGRP-R по любому из вариантов осуществления S87-S144, где у указанного пациента проявляется уменьшение числа дней с мигренью на 100% за период 12 недель после введения указанного антитела по сравнению с исходным числом дней с мигренью, которые испытывал данный пациент до указанного введения.

[0446] S146. Применение по меньшей мере одного антитела к CGRP, или фрагмента антитела к CGRP, или антитела к CGRP-R, или фрагмента антитела к CGRP-R по любому из вариантов осуществления S87-S145, дополнительно включающее введение второй дозы указанного

антитела к CGRP указанному пациенту через приблизительно 12 недель или через приблизительно 3 месяца после указанного введения.

[0447] S147. Применение по меньшей мере одного антитела к CGRP, или фрагмента антитела к CGRP, или антитела к CGRP-R, или фрагмента антитела к CGRP-R по любому из вариантов осуществления S87-S146, где указанное введение включает введение приблизительно 100 мг, приблизительно 125 мг, приблизительно 150 мг, приблизительно 175 мг, приблизительно 200 мг, приблизительно 225 мг, приблизительно 250 мг, приблизительно 275 мг или приблизительно 300 мг указанного антитела к CGRP.

[0448] S148. Применение по меньшей мере одного антитела к CGRP, или фрагмента антитела к CGRP, или антитела к CGRP-R, или фрагмента антитела к CGRP-R по любому из вариантов осуществления S87-S147, где указанное антитело к CGRP или фрагмент антитела являются агликозилированными или, если они являются гликозилированными, содержат только остатки маннозы.

[0449] S149. Применение по меньшей мере одного антитела к CGRP, или фрагмента антитела к CGRP, или антитела к CGRP-R, или фрагмента антитела к CGRP-R по любому из вариантов осуществления S87-S148, где указанное антитело к CGRP состоит из полипептида легкой цепи под SEQ ID NO: 221 и полипептида тяжелой цепи под SEQ ID NO: 201 или SEQ ID NO: 566.

[0450] S150. Применение по меньшей мере одного антитела к CGRP, или фрагмента антитела к CGRP, или антитела к CGRP-R, или фрагмента антитела к CGRP-R по любому из вариантов осуществления S87-S149, где указанное антитело к CGRP состоит из полипептида легкой цепи, кодируемого SEQ ID NO: 231 и полипептида тяжелой цепи, кодируемого SEQ ID NO: 211 или SEQ ID NO: 567.

[0451] S151. Применение по меньшей мере одного антитела к CGRP, или фрагмента антитела к CGRP, или антитела к CGRP-R, или фрагмента антитела к CGRP-R по любому из вариантов осуществления S87-S150, где указанная головная боль при избыточном применении лекарственных препаратов включает (а) головную боль, возникающую у указанного пациента на протяжении 15 или более дней в месяц, где у указанного пациента уже имеется расстройство, сопровождающееся головной болью; и (b) избыточное применение указанным пациентом в течение более 3 месяцев одного или нескольких лекарственных средств.

[0452] S152. Применение по меньшей мере одного антитела к CGRP, или фрагмента антитела к CGRP, или антитела к CGRP-R, или фрагмента антитела к CGRP-R по любому из вариантов осуществления S87-S151, где указанное избыточное применение лекарственных препаратов включает применение эрготамина на протяжении 10 или более дней в месяц, применение триптана на протяжении 10 или более дней в месяц, применение одного или нескольких неопиоидных анальгетиков (таких как парацетамол (ацетаминофен), ацетилсалициловая кислота (аспирин), другой NSAID или другой неопиоидный анальгетик) на протяжении 15 или более дней в месяц, применение одного или нескольких комбинированных анальгетиков (как дополнительно

описано ниже) на протяжении 10 или более дней в месяц, применение одного или нескольких опиоидов на протяжении 10 или более дней в месяц или применение комбинации двух или более классов лекарственных средств (как дополнительно описано ниже) на протяжении 10 или более дней в месяц, где указанное применение триптана необязательно включает применение одного или нескольких из суматриптана, золмитриптана, наратриптана, ризатриптана, элетриптана, алмотриптана и фроватриптана, и/или где указанное применение опиоидов необязательно включает применение одного или нескольких из оксикодона, трамадола, буторфанола, морфина, кодеина и гидрокодона.

[0453] S153. Применение по меньшей мере одного антитела к CGRP, или фрагмента антитела к CGRP, или антитела к CGRP-R, или фрагмента антитела к CGRP-R по любому из вариантов осуществления S87-S152, где указанная головная боль при избыточном применении лекарственных средств, включает головную боль при избыточном применении эрготамина, головную боль при избыточном применении триптана, головную боль при избыточном применении неопиоидных анальгетиков, головную боль при избыточном применении опиоидов, головную боль при избыточном применении комбинированных анальгетиков, головную боль при избыточном применении лекарственных препаратов, связанную с несколькими классами лекарственных средств, которые по отдельности не применяются избыточно, головную боль при избыточном применении лекарственных препаратов, связанную с неуточненным или непроверенным избыточным применением нескольких классов лекарственных средств, или головную боль при избыточном применении лекарственных препаратов, связанную с другим лекарственным препаратом, где указанное применение триптана необязательно включает применение одного или нескольких из суматриптана, золмитриптана, наратриптана, ризатриптана, элетриптана, алмотриптана и фроватриптана, и/или где указанное применение опиоидов необязательно включает применение одного или нескольких из оксикодона, трамадола, буторфанола, морфина, кодеина и гидрокодона.

[0454] S154. Применение по меньшей мере одного антитела к CGRP, или фрагмента антитела к CGRP, или антитела к CGRP-R, или фрагмента антитела к CGRP-R по любому из вариантов осуществления S87-S153, где указанная головная боль при избыточном применении неопиоидных анальгетиков предусматривает головную боль при избыточном применении парацетамола (ацетаминофена), головную боль при избыточном применении нестероидных противовоспалительных лекарственных средств (NSAID), такую как головная боль при избыточном применении ацетилсалициловой кислоты (аспирина), или головную боль при избыточном применении других неопиоидных анальгетиков.

[0455] S155. Применение по меньшей мере одного антитела к CGRP, или фрагмента антитела к CGRP, или антитела к CGRP-R, или фрагмента антитела к CGRP-R по любому из вариантов осуществления S87-S154, где указанная головная боль при избыточном применении

эрготамина включает головную боль, возникающую на протяжении 15 или более дней в месяц, и применение эрготамина на протяжении 10 или более дней в месяц в течение более 3 месяцев.

[0456] S156. Применение по меньшей мере одного антитела к CGRP, или фрагмента антитела к CGRP, или антитела к CGRP-R, или фрагмента антитела к CGRP-R по любому из вариантов осуществления S87-S155, где указанная головная боль при избыточном применении триптана включает головную боль, возникающую на протяжении 15 или более дней в месяц, и применение одного или нескольких триптанов на протяжении 10 или более дней в месяц в течение более 3 месяцев, где указанное применение триптана необязательно включает применение одного или нескольких из суматриптана, золмитриптана, наратриптана, ризатриптана, элетриптана, алмотриптана и фроватриптана.

[0457] S157. Применение по меньшей мере одного антитела к CGRP, или фрагмента антитела к CGRP, или антитела к CGRP-R, или фрагмента антитела к CGRP-R по любому из вариантов осуществления S87-S156, где указанная головная боль при избыточном применении неопиоидных анальгетиков включает головную боль, возникающую на протяжении 15 или более дней в месяц, и применение одного или нескольких неопиоидных анальгетиков (таких как парацетамол (ацетаминофен), ацетилсалициловая кислота (аспирин), другой NSAID или другой неопиоидный анальгетик) на протяжении 15 или более дней в месяц в течение более 3 месяцев.

[0458] S158. Применение по меньшей мере одного антитела к CGRP, или фрагмента антитела к CGRP, или антитела к CGRP-R, или фрагмента антитела к CGRP-R по любому из вариантов осуществления S87-S157, где указанная головная боль при избыточном применении комбинированных анальгетиков включает головную боль, возникающую на протяжении 15 или более дней в месяц, и применение одного или нескольких комбинированных анальгетиков на протяжении 10 или более дней в месяц в течение более 3 месяцев, где указанные комбинированные анальгетики включают средства двух или более классов, каждое из которых обладает анальгетическим действием (например, парацетамол и кодеин) или действует в качестве вспомогательных средств (например, кофеин), где необязательно указанные комбинированные анальгетики объединяют неопиоидный анальгетик с включением по меньшей мере одного опиоида (такого как трамадол, буторфанол, морфин, кодеин, гидрокодон или любой их комбинации), барбитурата, такого как буталбитал, и/или кофеина.

[0459] S159. Применение по меньшей мере одного антитела к CGRP, или фрагмента антитела к CGRP, или антитела к CGRP-R, или фрагмента антитела к CGRP-R по любому из вариантов осуществления S87-S158, где указанная головная боль при избыточном применении опиоидных анальгетиков включает головную боль, возникающую на протяжении 15 или более дней в месяц, и применение одного или нескольких опиоидов (таких как оксикодон, трамадол, буторфанол, морфин, кодеин, гидрокодон или любой их комбинации) на протяжении 10 или более дней в месяц в течение более 3 месяцев.

[0460] S160. Применение по меньшей мере одного антитела к CGRP, или фрагмента антитела к CGRP, или антитела к CGRP-R, или фрагмента антитела к CGRP-R по любому из вариантов осуществления S87-S159, где указанная головная боль при избыточном применении лекарственных препаратов, связанная с несколькими классами лекарственных средств, которые по отдельности не применяются избыточно, включает головную боль, возникающую на протяжении 15 или более дней в месяц, и применение любой комбинации эрготамина, триптанов (таких как суматриптан, золмитриптан, наратриптан, ризатриптан, элетриптан, алмотриптан, фроватриптан или любой их комбинации), неопиоидных анальгетиков и/или опиоидов (таких как оксикодон, трамадол, буторфанол, морфин, кодеин, гидрокодон или любой их комбинации) в общей сложности по меньшей мере 10 дней в месяц в течение более 3 месяцев.

[0461] S161. Применение по меньшей мере одного антитела к CGRP, или фрагмента антитела к CGRP, или антитела к CGRP-R, или фрагмента антитела к CGRP-R по любому из вариантов осуществления S87-S160, где указанная головная боль при избыточном применении лекарственных препаратов, связанная с неуточненным или непроверенным избыточным применением нескольких классов лекарственных средств, включает головную боль, возникающую на протяжении 15 или более дней в месяц, и применение любой комбинации эрготамина, триптанов (таких как суматриптан, золмитриптан, наратриптан, ризатриптан, элетриптан, алмотриптан, фроватриптан или любой их комбинации), неопиоидных анальгетиков и/или опиоидов (таких как оксикодон, трамадол, буторфанол, морфин, кодеин, гидрокодон или любой их комбинации) по меньшей мере 10 дней в месяц в течение более 3 месяцев, при этом наименование, количество и/или характер применения или избыточного применения этих классов лекарственных средств надежно не установлены.

[0462] S162. Применение по меньшей мере одного антитела к CGRP, или фрагмента антитела к CGRP, или антитела к CGRP-R, или фрагмента антитела к CGRP-R по любому из вариантов осуществления S87-S161, где указанная головная боль при избыточном применении лекарственных препаратов, связанная с другим лекарственным препаратом, включает головную боль, возникающую на протяжении 15 или более дней в месяц, и применение одного или нескольких лекарственных препаратов, отличных от описанных выше, принимаемых для неотложного или симптоматического лечения головной боли, по меньшей мере 10 дней в месяц в течение более 3 месяцев.

[0463] S163. Применение по меньшей мере одного антитела к CGRP, или фрагмента антитела к CGRP, или антитела к CGRP-R, или фрагмента антитела к CGRP-R по любому из вариантов осуществления S87-S162, где у указанного пациента ранее была первичная головная боль до развития указанной головной боли при избыточном применении лекарственных препаратов.

[0464] S164. Применение по меньшей мере одного антитела к CGRP, или фрагмента антитела к CGRP, или антитела к CGRP-R, или фрагмента антитела к CGRP-R по любому из вариантов осуществления S87-S163, где определяются дни с головной болью и/или дни применения

лекарственных препаратов с помощью сообщения пациента или родственника, дневника, медицинских записей, истории покупок лекарственных препаратов, выполнения рецептов, биомаркеров применения лекарственных препаратов, случаев токсичности при приеме лекарственных препаратов, случаев передозировки лекарственных препаратов и/или других показателей приема лекарственных препаратов пациентом.

[0465] S165. Применение по меньшей мере одного антитела к CGRP, или фрагмента антитела к CGRP, или антитела к CGRP-R, или фрагмента антитела к CGRP-R по любому из вариантов осуществления S87-S164, где указанная головная боль при избыточном применении лекарственных препаратов диагностируется в соответствии с третьим изданием Международной классификации расстройств, сопровождающихся головной болью, где указанная головная боль при избыточном применении лекарственных препаратов, необязательно включает головную боль при избыточном применении эрготамина, головную боль при избыточном применении триптана, головную боль при избыточном применении неопиоидных анальгетиков, головную боль при избыточном применении опиоидов, головную боль при избыточном применении комбинированных анальгетиков, головную боль при избыточном применении лекарственных препаратов, связанную с несколькими классами лекарственных средств, которые по отдельности не применяются избыточно, головную боль при избыточном применении лекарственных препаратов, связанную с неуточненным или непроверенным избыточным применением нескольких классов лекарственных средств, или головную боль при избыточном применении лекарственных препаратов, связанную с другим лекарственным препаратом.

[0466] S166. Применение по меньшей мере одного антитела к CGRP, или фрагмента антитела к CGRP, или антитела к CGRP-R, или фрагмента антитела к CGRP-R по любому из вариантов осуществления S87-S165, где указанное антитело к CGRP или фрагмент антитела к CGRP входят в состав, содержащий гистидин (L-гистидин), сорбит, полисорбат 80 и воду или состоящий из них.

[0467] S167. Применение по меньшей мере одного антитела к CGRP, или фрагмента антитела к CGRP, или антитела к CGRP-R, или фрагмента антитела к CGRP-R в соответствии с вариантом осуществления S166, где на 1 мл объема указанный состав содержит 100 мг антитела к CGRP, 3,1 мг L-гистидина, 40,5 мг сорбита и 0,15 мг полисорбата 80 или состоит из них, или имеет количества каждого компонента в пределах 10% от указанных значений и характеризуется pH, составляющим 5,8 или в пределах +/- 10% от указанного значения.

[0468] S168. Применение по меньшей мере одного антитела к CGRP, или фрагмента антитела к CGRP, или антитела к CGRP-R, или фрагмента антитела к CGRP-R в соответствии с вариантом осуществления S166, где на 1 мл объема указанный состав содержит 100 мг антитела к CGRP, 3,1 мг L-гистидина, 40,5 мг сорбита и 0,15 мг полисорбата 80 или состоит из них, или имеет количества каждого компонента в пределах +/- 5% от указанных значений и/или характеризуется pH, составляющим 5,8 или в пределах +/- 5% от указанного значения.

[0469] S169. Применение по меньшей мере одного антитела к CGRP, или фрагмента антитела к CGRP, или антитела к CGRP-R, или фрагмента антитела к CGRP-R в соответствии с вариантом осуществления S166, где на 1 мл объема указанный состав содержит 100 мг антитела к CGRP, 3,1 мг L-гистидина, 40,5 мг сорбита и 0,15 мг полисорбата 80 или состоит из них, или имеет количества каждого компонента в пределах +/- 1% от указанных значений и/или характеризуется рН, составляющим 5,8 или в пределах 1% от указанного значения.

[0470] S170. Применение по меньшей мере одного антитела к CGRP, или фрагмента антитела к CGRP, или антитела к CGRP-R, или фрагмента антитела к CGRP-R в соответствии с вариантом осуществления S166, где на 1 мл объема указанный состав содержит 100 мг антитела к CGRP, 3,1 мг L-гистидина, 40,5 мг сорбита и 0,15 мг полисорбата 80 или состоит из них, или имеет количества каждого компонента в пределах +/- 0,5% от указанных значений и/или характеризуется рН, составляющим 5,8 или в пределах 0,5% от указанного значения.

[0471] S171. Применение по меньшей мере одного антитела к CGRP, или фрагмента антитела к CGRP, или антитела к CGRP-R, или фрагмента антитела к CGRP-R в соответствии с вариантом осуществления S166, где на 1 мл объема указанный состав содержит 100 мг антитела к CGRP, 3,1 мг L-гистидина, 40,5 мг сорбита и 0,15 мг полисорбата 80 или состоит из них, или имеет количества каждого компонента в пределах +/- 0,1% от указанных значений и/или характеризуется рН, составляющим 5,8 или в пределах 0,1% от указанного значения.

[0472] ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ИЛЛЮСТРАТИВНЫЕ ВАРИАНТЫ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

[0473] Дальнейшие иллюстративные варианты осуществления настоящего изобретения представлены ниже.

[0474] E1. По меньшей мере одно антитело к CGRP, или фрагмент антитела к CGRP, или антитело к CGRP-R, или фрагмент антитела к CGRP-R для применения в лечении или предупреждении головной боли при чрезмерном применении лекарственных препаратов.

[0475] E2. По меньшей мере одно антитело к CGRP, или фрагмент антитела к CGRP, или антитело к CGRP-R, или фрагмент антитела к CGRP-R для применения в лечении или предупреждении головной боли, возможно вызванной чрезмерным применением лекарственных препаратов.

[0476] E3. По меньшей мере одно антитело к CGRP, или фрагмент антитела к CGRP, или антитело к CGRP-R, или фрагмент антитела к CGRP-R для применения в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления, где указанное антитело к CGRP предусматривает любое из Ab1-Ab14 или его фрагмент.

[0477] E4. По меньшей мере одно антитело к CGRP, или фрагмент антитела к CGRP, или антитело к CGRP-R, или фрагмент антитела к CGRP-R для применения в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления, где указанное антитело к CGRP предусматривает Ab6 или его фрагмент.

[0478] E5. По меньшей мере одно антитело к CGRP, или фрагмент антитела к CGRP, или антитело к CGRP-R, или фрагмент антитела к CGRP-R для применения в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления, где указанное антитело к CGRP содержит полипептидные последовательности определяющих комплементарность областей (CDR) 1, 2 и 3 легкой цепи под SEQ ID NO: 224; SEQ ID NO: 226 и SEQ ID NO: 228 соответственно.

[0479] E6. По меньшей мере одно антитело к CGRP, или фрагмент антитела к CGRP, или антитело к CGRP-R, или фрагмент антитела к CGRP-R для применения в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления, где указанное антитело к CGRP содержит полипептидные последовательности CDR 1, 2 и 3 легкой цепи, кодируемые SEQ ID NO: 234; SEQ ID NO: 236 и SEQ ID NO: 238 соответственно.

[0480] E7. По меньшей мере одно антитело к CGRP, или фрагмент антитела к CGRP, или антитело к CGRP-R, или фрагмент антитела к CGRP-R для применения в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления, где указанное антитело к CGRP содержит полипептидные последовательности CDR 1, 2 и 3 тяжелой цепи под SEQ ID NO: 204; SEQ ID NO: 206 и SEQ ID NO: 208 соответственно.

[0481] E8. По меньшей мере одно антитело к CGRP, или фрагмент антитела к CGRP, или антитело к CGRP-R, или фрагмент антитела к CGRP-R для применения в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления, где указанное антитело к CGRP содержит полипептидные последовательности CDR 1, 2 и 3 тяжелой цепи, кодируемые SEQ ID NO: 214; SEQ ID NO: 216 и SEQ ID NO: 218 соответственно.

[0482] E9. По меньшей мере одно антитело к CGRP, или фрагмент антитела к CGRP, или антитело к CGRP-R, или фрагмент антитела к CGRP-R для применения в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления, где указанное антитело к CGRP содержит полипептидные последовательности CDR 1, 2 и 3 легкой цепи под SEQ ID NO: 224; SEQ ID NO: 226 и SEQ ID NO: 228 соответственно и полипептидные последовательности CDR 1, 2 и 3 тяжелой цепи под SEQ ID NO: 204; SEQ ID NO: 206 и SEQ ID NO: 208 соответственно.

[0483] E10. По меньшей мере одно антитело к CGRP, или фрагмент антитела к CGRP, или антитело к CGRP-R, или фрагмент антитела к CGRP-R для применения в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления, где указанное антитело к CGRP содержит полипептидные последовательности CDR 1, 2 и 3 легкой цепи, кодируемые SEQ ID NO: 234; SEQ ID NO: 236 и SEQ ID NO: 238 соответственно, и полипептидные последовательности CDR 1, 2 и 3 тяжелой цепи, кодируемые SEQ ID NO: 214; SEQ ID NO: 216 и SEQ ID NO: 218 соответственно.

[0484] E11. По меньшей мере одно антитело к CGRP, или фрагмент антитела к CGRP, или антитело к CGRP-R, или фрагмент антитела к CGRP-R для применения в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления, где указанное антитело к CGRP содержит полипептид переменной области легкой цепи под SEQ ID NO: 222.

из предыдущих вариантов осуществления, где указанное антитело к CGRP содержит полипептид тяжелой цепи, кодируемый SEQ ID NO: 211 или SEQ ID NO: 567.

[0494] E21. По меньшей мере одно антитело к CGRP, или фрагмент антитела к CGRP, или антитело к CGRP-R, или фрагмент антитела к CGRP-R для применения в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления, где указанное антитело к CGRP содержит полипептид легкой цепи под SEQ ID NO: 221 и полипептид тяжелой цепи под SEQ ID NO: 201 или SEQ ID NO: 566.

[0495] E22. По меньшей мере одно антитело к CGRP, или фрагмент антитела к CGRP, или антитело к CGRP-R, или фрагмент антитела к CGRP-R для применения в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления, где указанное антитело к CGRP содержит полипептид легкой цепи, кодируемый SEQ ID NO: 231 и полипептид тяжелой цепи, кодируемый SEQ ID NO: 211 или SEQ ID NO: 567.

[0496] E23. По меньшей мере одно антитело к CGRP, или фрагмент антитела к CGRP, или антитело к CGRP-R, или фрагмент антитела к CGRP-R для применения в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления, где указанное антитело к CGRP или фрагмент антитела к CGRP экспрессируются или получены путем экспрессии в *Pichia pastoris*.

[0497] E24. По меньшей мере одно антитело к CGRP, или фрагмент антитела к CGRP, или антитело к CGRP-R, или фрагмент антитела к CGRP-R для применения в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления, где указанное антитело к CGRP или фрагмент антитела к CGRP экспрессируются или получены путем экспрессии в клетках CHO.

[0498] E25. По меньшей мере одно антитело к CGRP, или фрагмент антитела к CGRP, или антитело к CGRP-R, или фрагмент антитела к CGRP-R для применения в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления, где вводимое количество указанного антитела к CGRP составляет от приблизительно 100 мг до приблизительно 300 мг, или приблизительно 100 мг, или приблизительно 300 мг.

[0499] E26. По меньшей мере одно антитело к CGRP, или фрагмент антитела к CGRP, или антитело к CGRP-R, или фрагмент антитела к CGRP-R для применения в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления, где вводимое количество указанного антитела к CGRP составляет 100 мг.

[0500] E27. По меньшей мере одно антитело к CGRP, или фрагмент антитела к CGRP, или антитело к CGRP-R, или фрагмент антитела к CGRP-R для применения в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления, дополнительно включающего внутривенное введение 100 мг указанного антитела к CGRP каждые 12 недель.

[0501] E28. По меньшей мере одно антитело к CGRP, или фрагмент антитела к CGRP, или антитело к CGRP-R, или фрагмент антитела к CGRP-R для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления E1-E26, дополнительно включающего внутривенное введение 300 мг указанного антитела к CGRP каждые 12 недель.

[0502] E29. По меньшей мере одно антитело к CGRP, или фрагмент антитела к CGRP, или антитело к CGRP-R, или фрагмент антитела к CGRP-R для применения в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления, где указанный пациент является пациентом с хронической мигренью или эпизодической мигренью или пациентом с кластерной головной болью с риском развития головной боли при избыточном применении лекарственных препаратов.

[0503] E30. По меньшей мере одно антитело к CGRP, или фрагмент антитела к CGRP, или антитело к CGRP-R, или фрагмент антитела к CGRP-R для применения в соответствии с вариантом осуществления E29, где указанный пациент принимает лекарственный препарат неотложной терапии от головной боли по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 дней в месяц, где необязательно указанное применение лекарственного препарата неотложной терапии определяется в течение исходного периода, составляющего по меньшей мере 28 дней.

[0504] E31. По меньшей мере одно антитело к CGRP, или фрагмент антитела к CGRP, или антитело к CGRP-R, или фрагмент антитела к CGRP-R для применения в соответствии с вариантом осуществления E29, где указанный пациент принимает лекарственный препарат неотложной терапии от головной боли по меньшей мере 10 дней в месяц, где необязательно указанное применение лекарственного препарата неотложной терапии определяется в течение исходного периода, составляющего по меньшей мере 28 дней.

[0505] E32. По меньшей мере одно антитело к CGRP, или фрагмент антитела к CGRP, или антитело к CGRP-R, или фрагмент антитела к CGRP-R для применения в соответствии с любым вариантом осуществления E30-E31, где указанный лекарственный препарат неотложной терапии предусматривает применение алкалоидов спорыньи, триптанов, неопиоидных анальгетиков, ацетаминофена, аспирина, NSAID, неопиоидных анальгетиков, комбинированных анальгетиков или опиоидов.

[0506] E33. По меньшей мере одно антитело к CGRP, или фрагмент антитела к CGRP, или антитело к CGRP-R, или фрагмент антитела к CGRP-R для применения в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления, где указанная головная боль при избыточном применении лекарственных препаратов включает (a) головную боль, возникающую у указанного пациента на протяжении 15 или более дней в месяц, где у указанного пациента уже имеется расстройство, сопровождающееся головной болью; и (b) избыточное применение указанным пациентом в течение более 3 месяцев одного или нескольких лекарственных средств, принимаемых для неотложного и/или симптоматического лечения головной боли.

[0507] E34. По меньшей мере одно антитело к CGRP, или фрагмент антитела к CGRP, или антитело к CGRP-R, или фрагмент антитела к CGRP-R для применения в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления, где до указанного введения у пациента наблюдается от приблизительно 15 до приблизительно 22 дней с мигренью в месяц.

[0508] E35. По меньшей мере одно антитело к CGRP, или фрагмент антитела к CGRP, или антитело к CGRP-R, или фрагмент антитела к CGRP-R для применения в соответствии с любым

из предыдущих вариантов осуществления, где до указанного введения у пациента наблюдается от приблизительно 15 до приблизительно 27 дней с головной болью в месяц.

[0509] E36. По меньшей мере одно антитело к CGRP, или фрагмент антитела к CGRP, или антитело к CGRP-R, или фрагмент антитела к CGRP-R для применения в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления, где до указанного введения у пациента наблюдается от приблизительно 17 до приблизительно 24 дней с головной болью в месяц.

[0510] E37. По меньшей мере одно антитело к CGRP, или фрагмент антитела к CGRP, или антитело к CGRP-R, или фрагмент антитела к CGRP-R для применения в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления, где до указанного введения у пациента наблюдается от приблизительно 15 до приблизительно 19 дней с мигренью в месяц, или приблизительно 20 или приблизительно 21 день с головной болью в месяц, или приблизительно 16 дней с мигренью в месяц.

[0511] E38. По меньшей мере одно антитело к CGRP, или фрагмент антитела к CGRP, или антитело к CGRP-R, или фрагмент антитела к CGRP-R для применения в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления, где у указанного пациента мигрень была диагностирована за по меньшей мере 10 лет до указанного введения.

[0512] E39. По меньшей мере одно антитело к CGRP, или фрагмент антитела к CGRP, или антитело к CGRP-R, или фрагмент антитела к CGRP-R для применения в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления, где у указанного пациента мигрень была диагностирована за по меньшей мере 15 лет до указанного введения.

[0513] E40. По меньшей мере одно антитело к CGRP, или фрагмент антитела к CGRP, или антитело к CGRP-R, или фрагмент антитела к CGRP-R для применения в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления, где у указанного пациента мигрень была диагностирована за по меньшей мере 18 или по меньшей мере 19 лет до указанного введения.

[0514] E41. По меньшей мере одно антитело к CGRP, или фрагмент антитела к CGRP, или антитело к CGRP-R, или фрагмент антитела к CGRP-R для применения в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления, где у указанного пациента проявляется уменьшение числа дней с мигренью на по меньшей мере 50% за период один месяц после введения указанного антитела по сравнению с исходным числом дней с мигренью, которые испытывал данный пациент до указанного введения.

[0515] E42. По меньшей мере одно антитело к CGRP, или фрагмент антитела к CGRP, или антитело к CGRP-R, или фрагмент антитела к CGRP-R для применения в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления, где у указанного пациента проявляется уменьшение числа дней с мигренью на по меньшей мере 75% за период один месяц после введения указанного антитела по сравнению с исходным числом дней с мигренью, которые испытывал данный пациент до указанного введения.

[0516] E43. По меньшей мере одно антитело к CGRP, или фрагмент антитела к CGRP, или антитело к CGRP-R, или фрагмент антитела к CGRP-R для применения в соответствии с любым

из предыдущих вариантов осуществления, где у указанного пациента проявляется уменьшение числа дней с мигренью на 100% за период один месяц после введения указанного антитела по сравнению с исходным числом дней с мигренью, которые испытывал данный пациент до указанного введения.

[0517] E44. По меньшей мере одно антитело к CGRP, или фрагмент антитела к CGRP, или антитело к CGRP-R, или фрагмент антитела к CGRP-R для применения в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления, где у указанного пациента проявляется уменьшение числа дней с мигренью на по меньшей мере 50% за период 12 недель после введения указанного антитела по сравнению с исходным числом дней с мигренью, которые испытывал данный пациент до указанного введения.

[0518] E45. По меньшей мере одно антитело к CGRP, или фрагмент антитела к CGRP, или антитело к CGRP-R, или фрагмент антитела к CGRP-R для применения в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления, где у указанного пациента проявляется уменьшение числа дней с мигренью на по меньшей мере 75% за период 12 недель после введения указанного антитела по сравнению с исходным числом дней с мигренью, которые испытывал данный пациент до указанного введения.

[0519] E46. По меньшей мере одно антитело к CGRP, или фрагмент антитела к CGRP, или антитело к CGRP-R, или фрагмент антитела к CGRP-R для применения в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления, где у указанного пациента проявляется уменьшение числа дней с мигренью на 100% за период 12 недель после введения указанного антитела по сравнению с исходным числом дней с мигренью, которые испытывал данный пациент до указанного введения.

[0520] E47. По меньшей мере одно антитело к CGRP, или фрагмент антитела к CGRP, или антитело к CGRP-R, или фрагмент антитела к CGRP-R для применения в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления, дополнительно включающего введение второй дозы указанного антитела к CGRP указанному пациенту через приблизительно 12 недель или через приблизительно 3 месяца после указанного введения.

[0521] E48. По меньшей мере одно антитело к CGRP, или фрагмент антитела к CGRP, или антитело к CGRP-R, или фрагмент антитела к CGRP-R для применения в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления, где указанное введение включает введение приблизительно 100 мг, приблизительно 125 мг, приблизительно 150 мг, приблизительно 175 мг, приблизительно 200 мг, приблизительно 225 мг, приблизительно 250 мг, приблизительно 275 мг или приблизительно 300 мг указанного антитела к CGRP.

[0522] E49. По меньшей мере одно антитело к CGRP, или фрагмент антитела к CGRP, или антитело к CGRP-R, или фрагмент антитела к CGRP-R для применения в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления, где указанное антитело к CGRP или фрагмент антитела

являются агликозилированными или, если они являются гликозилированными, содержат только остатки маннозы.

[0523] E50. По меньшей мере одно антитело к CGRP, или фрагмент антитела к CGRP, или антитело к CGRP-R, или фрагмент антитела к CGRP-R для применения в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления, где указанное антитело к CGRP состоит из полипептида легкой цепи под SEQ ID NO: 221 и полипептида тяжелой цепи под SEQ ID NO: 201 или SEQ ID NO: 566.

[0524] E51. По меньшей мере одно антитело к CGRP, или фрагмент антитела к CGRP, или антитело к CGRP-R, или фрагмент антитела к CGRP-R для применения в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления, где указанное антитело к CGRP состоит из полипептида легкой цепи, кодируемого SEQ ID NO: 231 и полипептида тяжелой цепи, кодируемого SEQ ID NO: 211 или SEQ ID NO: 567.

[0525] E52. По меньшей мере одно антитело к CGRP, или фрагмент антитела к CGRP, или антитело к CGRP-R, или фрагмент антитела к CGRP-R для применения в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления, где указанная головная боль при избыточном применении лекарственных препаратов включает (а) головную боль, возникающую у указанного пациента на протяжении 15 или более дней в месяц, где у указанного пациента уже имеется расстройство, сопровождающееся головной болью; и (b) избыточное применение указанным пациентом в течение более 3 месяцев одного или нескольких лекарственных средств, принимаемых для неотложного и/или симптоматического лечения головной боли.

[0526] E53. По меньшей мере одно антитело к CGRP, или фрагмент антитела к CGRP, или антитело к CGRP-R, или фрагмент антитела к CGRP-R для применения в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления, где указанное избыточное применение лекарственных препаратов включает применение эрготамина на протяжении 10 или более дней в месяц, применение триптана на протяжении 10 или более дней в месяц, применение одного или нескольких неопиоидных анальгетиков (таких как парацетамол (ацетаминофен), ацетилсалициловая кислота (аспирин), другой NSAID или другой неопиоидный анальгетик) на протяжении 15 или более дней в месяц, применение одного или нескольких комбинированных анальгетиков (как дополнительно описано ниже) на протяжении 10 или более дней в месяц, применение одного или нескольких опиоидов на протяжении 10 или более дней в месяц или применение комбинации двух или более классов лекарственных средств (как дополнительно описано ниже) на протяжении 10 или более дней в месяц, где указанное применение триптана необязательно включает применение одного или нескольких из суматриптана, золмитриптана, наратриптана, ризатриптана, элетриптана, алмотриптана и фроватриптана, и/или где указанное применение опиоидов необязательно включает применение одного или нескольких из оксикодона, трамадола, буторфанола, морфина, кодеина и гидрокодона.

[0527] E54. По меньшей мере одно антитело к CGRP, или фрагмент антитела к CGRP, или антитело к CGRP-R, или фрагмент антитела к CGRP-R для применения в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления, где указанная головная боль при избыточном применении лекарственных средств, включает головную боль при избыточном применении эрготамина, головную боль при избыточном применении триптана, головную боль при избыточном применении опиоидных анальгетиков, головную боль при избыточном применении опиоидов, головную боль при избыточном применении комбинированных анальгетиков, головную боль при избыточном применении лекарственных препаратов, связанную с несколькими классами лекарственных средств, которые по отдельности не применяются избыточно, головную боль при избыточном применении лекарственных препаратов, связанную с неуточненным или непроверенным избыточным применением нескольких классов лекарственных средств, или головную боль при избыточном применении лекарственных препаратов, связанную с другим лекарственным препаратом, где указанное применение триптана необязательно включает применение одного или нескольких из суматриптана, золмитриптана, наратриптана, ризатриптана, элетриптана, алмотриптана и фроватриптана, и/или где указанное применение опиоидов необязательно включает применение одного или нескольких из оксикодона, трамадола, буторфанола, морфина, кодеина и гидрокодона.

[0528] E55. По меньшей мере одно антитело к CGRP, или фрагмент антитела к CGRP, или антитело к CGRP-R, или фрагмент антитела к CGRP-R для применения в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления, где указанная головная боль при избыточном применении неопиоидных анальгетиков, предусматривает головную боль при избыточном применении парацетамола (ацетаминофена), головную боль при избыточном применении нестероидных противовоспалительных лекарственных средств (NSAID), такую как головная боль при избыточном применении ацетилсалициловой кислоты (аспирина), или головную боль при избыточном применении других неопиоидных анальгетиков.

[0529] E56. По меньшей мере одно антитело к CGRP, или фрагмент антитела к CGRP, или антитело к CGRP-R, или фрагмент антитела к CGRP-R для применения в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления, где указанная головная боль при избыточном применении эрготамина включает головную боль, возникающую на протяжении 15 или более дней в месяц, и применение эрготамина на протяжении 10 или более дней в месяц в течение более 3 месяцев.

[0530] E57. По меньшей мере одно антитело к CGRP, или фрагмент антитела к CGRP, или антитело к CGRP-R, или фрагмент антитела к CGRP-R для применения в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления, где указанная головная боль при избыточном применении триптана включает головную боль, возникающую на протяжении 15 или более дней в месяц, и применение одного или нескольких триптанов на протяжении 10 или более дней в месяц в течение более 3 месяцев, где указанное применение триптана необязательно включает применение

одного или нескольких из суматриптана, золмитриптана, наратриптана, ризатриптана, элетриптана, алмотриптана и фроватриптана.

[0531] E58. По меньшей мере одно антитело к CGRP, или фрагмент антитела к CGRP, или антитело к CGRP-R, или фрагмент антитела к CGRP-R для применения в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления, где указанная головная боль при избыточном применении неопиоидных анальгетиков включает головную боль, возникающую на протяжении 15 или более дней в месяц, и применение одного или нескольких неопиоидных анальгетиков (таких как парацетамол (ацетаминофен), ацетилсалициловая кислота (аспирин), другой NSAID или другой неопиоидный анальгетик) на протяжении 15 или более дней в месяц в течение более 3 месяцев.

[0532] E59. По меньшей мере одно антитело к CGRP, или фрагмент антитела к CGRP, или антитело к CGRP-R, или фрагмент антитела к CGRP-R для применения в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления, где указанная головная боль при избыточном применении комбинированных анальгетиков включает головную боль, возникающую на протяжении 15 или более дней в месяц, и применение одного или нескольких комбинированных анальгетиков на протяжении 10 или более дней в месяц в течение более 3 месяцев, где указанные комбинированные анальгетики включают средства двух или более классов, каждое из которых обладает анальгетическим действием (например, парацетамол и кодеин) или действует в качестве вспомогательных средств (например, кофеин), где необязательно указанные комбинированные анальгетики объединяют неопиоидный анальгетик с включением по меньшей мере одного опиоида (такого как трамадол, буторфанол, морфин, кодеин, гидрокодон или любой их комбинации), барбитурата, такого как буталбитал, и/или кофеина.

[0533] E60. По меньшей мере одно антитело к CGRP, или фрагмент антитела к CGRP, или антитело к CGRP-R, или фрагмент антитела к CGRP-R для применения в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления, где указанная головная боль при избыточном применении опиоидных анальгетиков включает головную боль, возникающую на протяжении 15 или более дней в месяц, и применение одного или нескольких опиоидов (таких как оксикодон, трамадол, буторфанол, морфин, кодеин, гидрокодон или любой их комбинации) на протяжении 10 или более дней в месяц в течение более 3 месяцев.

[0534] E61. По меньшей мере одно антитело к CGRP, или фрагмент антитела к CGRP, или антитело к CGRP-R, или фрагмент антитела к CGRP-R для применения в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления, где указанная головная боль при избыточном применении лекарственных препаратов, связанная с несколькими классами лекарственных средств, которые по отдельности не применяются избыточно, включает головную боль, возникающую на протяжении 15 или более дней в месяц, и применение любой комбинации эрготамина, триптанов (таких как суматриптан, золмитриптан, наратриптан, ризатриптан, элетриптан, алмотриптан, фроватриптан или любой их комбинации), неопиоидных анальгетиков и/или опиоидов (таких как

оксикодон, трамадол, буторфанол, морфин, кодеин, гидрокодон или любой их комбинации) в общей сложности по меньшей мере 10 дней в месяц в течение более 3 месяцев.

[0535] E62. По меньшей мере одно антитело к CGRP, или фрагмент антитела к CGRP, или антитело к CGRP-R, или фрагмент антитела к CGRP-R для применения в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления, где указанная головная боль при избыточном применении лекарственных препаратов, связанная с неуточненным или непроверенным избыточным применением нескольких классов лекарственных средств, включает головную боль, возникающую на протяжении 15 или более дней в месяц, и применение любой комбинации эрготамина, триптанов (таких как суматриптан, золмитриптан, наратриптан, ризатриптан, элетриптан, алмотриптан, фроватриптан или любой их комбинации), неопиоидных анальгетиков и/или опиоидов (таких как оксикодон, трамадол, буторфанол, морфин, кодеин, гидрокодон или любой их комбинации) по меньшей мере 10 дней в месяц в течение более 3 месяцев, при этом наименование, количество и/или характер применения или избыточного применения этих классов лекарственных средств надежно не установлены.

[0536] E63. По меньшей мере одно антитело к CGRP, или фрагмент антитела к CGRP, или антитело к CGRP-R, или фрагмент антитела к CGRP-R для применения в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления, где указанная головная боль при избыточном применении лекарственных препаратов, связанная с другим лекарственным препаратом, включает головную боль, возникающую на протяжении 15 или более дней в месяц, и применение одного или нескольких лекарственных препаратов, отличных от описанных выше, принимаемых для неотложного или симптоматического лечения головной боли, по меньшей мере 10 дней в месяц в течение более 3 месяцев.

[0537] E64. По меньшей мере одно антитело к CGRP, или фрагмент антитела к CGRP, или антитело к CGRP-R, или фрагмент антитела к CGRP-R для применения в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления, где у указанного пациента ранее была первичная головная боль до развития указанной головной боли при избыточном применении лекарственных препаратов.

[0538] E65. По меньшей мере одно антитело к CGRP, или фрагмент антитела к CGRP, или антитело к CGRP-R, или фрагмент антитела к CGRP-R для применения в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления, где определяются дни с головной болью и/или дни применения лекарственных препаратов с помощью сообщения пациента или родственника, дневника, медицинских записей, истории покупок лекарственных препаратов, выполнения рецептов, биомаркеров применения лекарственных препаратов, случаев токсичности при приеме лекарственных препаратов, случаев передозировки лекарственных препаратов и/или других показателей приема лекарственных препаратов пациентом.

[0539] E66. По меньшей мере одно антитело к CGRP, или фрагмент антитела к CGRP, или антитело к CGRP-R, или фрагмент антитела к CGRP-R для применения в соответствии с любым

из предыдущих вариантов осуществления, где указанная головная боль при избыточном применении лекарственных препаратов диагностируется в соответствии с третьим изданием Международной классификации расстройств, сопровождающихся головной болью, где указанная головная боль при избыточном применении лекарственных препаратов необязательно включает головную боль при избыточном применении эрготамина, головную боль при избыточном применении триптана, головную боль при избыточном применении неопиоидных анальгетиков, головную боль при избыточном применении опиоидов, головную боль при избыточном применении комбинированных анальгетиков, головную боль при избыточном применении лекарственных препаратов, связанную с несколькими классами лекарственных средств, которые по отдельности не применяются избыточно, головную боль при избыточном применении лекарственных препаратов, связанную с неуточненным или непроверенным избыточным применением нескольких классов лекарственных средств, или головную боль при избыточном применении лекарственных препаратов, связанную с другим лекарственным препаратом.

[0540] E67. По меньшей мере одно антитело к CGRP, или фрагмент антитела к CGRP, или антитело к CGRP-R, или фрагмент антитела к CGRP-R для применения в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления, где указанное антитело к CGRP или фрагмент антитела к CGRP входят в состав, содержащий гистидин (L-гистидин), сорбит, полисорбат 80 и воду или состоящий из них.

[0541] E68. По меньшей мере одно антитело к CGRP, или фрагмент антитела к CGRP, или антитело к CGRP-R, или фрагмент антитела к CGRP-R для применения в соответствии с вариантом осуществления E67, где на 1 мл объема указанный состав содержит 100 мг антитела к CGRP, 3,1 мг L-гистидина, 40,5 мг сорбита и 0,15 мг полисорбата 80 или состоит из них, или имеет количества каждого компонента в пределах 10% от указанных значений и характеризуется рН, составляющим 5,8 или в пределах +/- 10% от указанного значения.

[0542] E69. По меньшей мере одно антитело к CGRP, или фрагмент антитела к CGRP, или антитело к CGRP-R, или фрагмент антитела к CGRP-R для применения в соответствии с вариантом осуществления E67, где на 1 мл объема указанный состав содержит 100 мг антитела к CGRP, 3,1 мг L-гистидина, 40,5 мг сорбита и 0,15 мг полисорбата 80 или состоит из них, или имеет количества каждого компонента в пределах +/- 5% от указанных значений и/или характеризуется рН, составляющим 5,8 или в пределах +/- 5% от указанного значения.

[0543] E70. По меньшей мере одно антитело к CGRP, или фрагмент антитела к CGRP, или антитело к CGRP-R, или фрагмент антитела к CGRP-R для применения в соответствии с вариантом осуществления E67, где на 1 мл объема указанный состав содержит 100 мг антитела к CGRP, 3,1 мг L-гистидина, 40,5 мг сорбита и 0,15 мг полисорбата 80 или состоит из них, или имеет количества каждого компонента в пределах +/- 1% от указанных значений и/или характеризуется рН, составляющим 5,8 или в пределах 1% от указанного значения.

[0544] E71. По меньшей мере одно антитело к CGRP, или фрагмент антитела к CGRP, или антитело к CGRP-R, или фрагмент антитела к CGRP-R для применения в соответствии с вариантом осуществления E67, где на 1 мл объема указанный состав содержит 100 мг антитела к CGRP, 3,1 мг L-гистидина, 40,5 мг сорбита и 0,15 мг полисорбата 80 или состоит из них, или имеет количества каждого компонента в пределах +/- 0,5% от указанных значений и/или характеризуется рН, составляющим 5,8 или в пределах 0,5% от указанного значения.

[0545] E72. По меньшей мере одно антитело к CGRP, или фрагмент антитела к CGRP, или антитело к CGRP-R, или фрагмент антитела к CGRP-R для применения в соответствии с вариантом осуществления E67, где на 1 мл объема указанный состав содержит 100 мг антитела к CGRP, 3,1 мг L-гистидина, 40,5 мг сорбита и 0,15 мг полисорбата 80 или состоит из них, или имеет количества каждого компонента в пределах +/- 0,1% от указанных значений и/или характеризуется рН, составляющим 5,8 или в пределах 0,1% от указанного значения.

[0546] E73. Фармацевтическая композиция, содержащая антитело к CGRP или фрагмент антитела к CGRP или состоящая из них, в составе, содержащем гистидин (L-гистидин), сорбит, полисорбат 80 и воду или состоящем из них.

[0547] E74. Фармацевтическая композиция в соответствии с вариантом осуществления E73, где на 1 мл объема указанный состав содержит 100 мг антитела к CGRP, 3,1 мг L-гистидина, 40,5 мг сорбита и 0,15 мг полисорбата 80 или состоит из них, или имеет количества каждого компонента в пределах 10% от указанных значений и характеризуется рН, составляющим 5,8 или в пределах +/- 10% от указанного значения в водном растворе.

[0548] E75. Фармацевтическая композиция в соответствии с вариантом осуществления E73, где на 1 мл объема указанный состав содержит 100 мг антитела к CGRP, 3,1 мг L-гистидина, 40,5 мг сорбита и 0,15 мг полисорбата 80 или состоит из них, или имеет количества каждого компонента в пределах +/- 5% от указанных значений и/или характеризуется рН, составляющим 5,8 или в пределах 5% от указанного значения в водном растворе.

[0549] E76. Фармацевтическая композиция в соответствии с вариантом осуществления E73, где на 1 мл объема указанный состав содержит 100 мг антитела к CGRP, 3,1 мг L-гистидина, 40,5 мг сорбита и 0,15 мг полисорбата 80 или состоит из них, или имеет количества каждого компонента в пределах +/- 1% от указанных значений и/или характеризуется рН, составляющим 5,8 или в пределах 1% от указанного значения.

[0550] E77. Фармацевтическая композиция в соответствии с вариантом осуществления E73, где на 1 мл объема указанный состав содержит 100 мг антитела к CGRP, 3,1 мг L-гистидина, 40,5 мг сорбита и 0,15 мг полисорбата 80 или состоит из них, или имеет количества каждого компонента в пределах +/- 0,5% от указанных значений и/или характеризуется рН, составляющим 5,8 или в пределах 0,5% от указанного значения.

[0551] E78. Фармацевтическая композиция в соответствии с вариантом осуществления E73, где на 1 мл объема указанный состав содержит 100 мг антитела к CGRP, 3,1 мг L-гистидина,

40,5 мг сорбита и 0,15 мг полисорбата 80 или состоит из них, или имеет количества каждого компонента в пределах +/- 0,1% от указанных значений и/или характеризуется pH, составляющим 5,8 или в пределах 0,1% от указанного значения.

[0552] E79. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления E73-E79, где указанное антитело к CGRP содержит полипептидные последовательности CDR 1, 2 и 3 легкой цепи под SEQ ID NO: 224; SEQ ID NO: 226 и SEQ ID NO: 228 соответственно и полипептидные последовательности CDR 1, 2 и 3 тяжелой цепи под SEQ ID NO: 204; SEQ ID NO: 206 и SEQ ID NO: 208 соответственно.

[0553] E80. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления E73-E79, где указанное антитело к CGRP содержит полипептидные последовательности CDR 1, 2 и 3 легкой цепи, кодируемые SEQ ID NO: 234; SEQ ID NO: 236 и SEQ ID NO: 238 соответственно, и полипептидные последовательности CDR 1, 2 и 3 тяжелой цепи, кодируемые SEQ ID NO: 214; SEQ ID NO: 216 и SEQ ID NO: 218 соответственно.

[0554] E81. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления E73-E79, где указанное антитело к CGRP содержит полипептид вариабельной области легкой цепи под SEQ ID NO: 222, и полипептид вариабельной области тяжелой цепи под SEQ ID NO: 202.

[0555] E82. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления E73-E79, где указанное антитело к CGRP содержит полипептид вариабельной области легкой цепи, кодируемый SEQ ID NO: 232, и полипептид вариабельной области тяжелой цепи, кодируемый SEQ ID NO: 212.

[0556] E83. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления E73-E79, где указанное антитело к CGRP содержит полипептид легкой цепи под SEQ ID NO: 221 и полипептид тяжелой цепи под SEQ ID NO: 201 или SEQ ID NO: 566.

[0557] E84. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления E73-E79, где указанное антитело к CGRP содержит полипептид легкой цепи, кодируемый SEQ ID NO: 231 и полипептид тяжелой цепи, кодируемый SEQ ID NO: 211 или SEQ ID NO: 567.

[0558] E85. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления E73-E84, где указанное антитело к CGRP или фрагмент антитела к CGRP экспрессируются или получены путем экспрессии в *Pichia pastoris*.

[0559] E86. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления E73-E84, где указанное антитело к CGRP или фрагмент антитела к CGRP экспрессируются или получены путем экспрессии в клетках CHO.

[0560] E87. По меньшей мере одно антитело к CGRP, или фрагмент антитела к CGRP, или антитело к CGRP-R, или фрагмент антитела к CGRP-R для применения в лечении или предупреждения мигрени, дополнительно включающего применение по меньшей мере одного лекарственного препарата, принимаемого для неотложного и/или симптоматического лечения головной боли, выбранного из группы, включающей алкалоиды спорыньи, триптаны, неопиоидные

анальгетики, ацетаминофен, аспирин, NSAID, неопиоидные анальгетики, комбинированные анальгетики или опиоиды для лечения или предупреждения мигрени.

[0561] E88. По меньшей мере одно антитело к CGRP, или фрагмент антитела к CGRP, или антитело к CGRP-R, или фрагмент антитела к CGRP-R для применения в соответствии с вариантом осуществления E87, где комбинированное введение (i) и (ii) уменьшает симптомы, тяжесть и/или количество случаев головной боли при избыточном применении лекарственных препаратов у пациента.

[0562] E89. По меньшей мере одно антитело к CGRP, или фрагмент антитела к CGRP, или антитело к CGRP-R, или фрагмент антитела к CGRP-R для применения в соответствии с вариантом осуществления E87 или E88, где указанный лекарственный препарат, принимаемый для неотложного и/или симптоматического лечения головной боли, содержит алкалоид спорыньи.

[0563] E90. По меньшей мере одно антитело к CGRP, или фрагмент антитела к CGRP, или антитело к CGRP-R, или фрагмент антитела к CGRP-R для применения в соответствии с вариантом осуществления E89, где указанный алкалоид спорыньи выбран из эрготамина, ницерголина, метисергида, дигидроэрготамина и их комбинаций.

[0564] E91. По меньшей мере одно антитело к CGRP, или фрагмент антитела к CGRP, или антитело к CGRP-R, или фрагмент антитела к CGRP-R для применения в соответствии с вариантом осуществления E87 или E88, где указанный лекарственный препарат, принимаемый для неотложного и/или симптоматического лечения головной боли, содержит триптан.

[0565] E92. По меньшей мере одно антитело к CGRP, или фрагмент антитела к CGRP, или антитело к CGRP-R, или фрагмент антитела к CGRP-R для применения в соответствии с вариантом осуществления E91, где указанный триптан выбран из суматриптана, золмитриптана, наратриптана, ризатриптана, элетриптана, алмотриптана, фроватриптана и их комбинаций.

[0566] E93. По меньшей мере одно антитело к CGRP, или фрагмент антитела к CGRP, или антитело к CGRP-R, или фрагмент антитела к CGRP-R для применения в соответствии с вариантом осуществления E87 или E88, где указанный лекарственный препарат, принимаемый для неотложного и/или симптоматического лечения головной боли, содержит неопиоидный анальгетик.

[0567] E94. По меньшей мере одно антитело к CGRP, или фрагмент антитела к CGRP, или антитело к CGRP-R, или фрагмент антитела к CGRP-R для применения в соответствии с вариантом осуществления E93, где указанный неопиоидный анальгетик предусматривает парацетамол (ацетаминофен) или аспирин.

[0568] E95. По меньшей мере одно антитело к CGRP, или фрагмент антитела к CGRP, или антитело к CGRP-R, или фрагмент антитела к CGRP-R для применения в соответствии с вариантом осуществления E87 или E88, где указанный лекарственный препарат, принимаемый для неотложного и/или симптоматического лечения головной боли, содержит NSAID.

[0569] E96. По меньшей мере одно антитело к CGRP, или фрагмент антитела к CGRP, или антитело к CGRP-R, или фрагмент антитела к CGRP-R для применения в соответствии с вариантом

осуществления E95, где указанный NSAID выбран из салицилатов, производных пропионовой кислоты, производных эноловой кислоты, производных антраниловой кислоты (фенаматы), селективных ингибиторов COX-2 (коксибы), сульфонанилидов и их комбинаций.

[0570] E97. По меньшей мере одно антитело к CGRP, или фрагмент антитела к CGRP, или антитело к CGRP-R, или фрагмент антитела к CGRP-R для применения в соответствии с вариантом осуществления E95, где указанный NSAID выбран из салицилатов, таких как аспирин (ацетилсалициловая кислота), дифлунисал (долобид), салициловая кислота и ее соли и сальсалат (дисальцид); производных пропионовой кислоты, таких как ибупрофен, дексипрофен, напроксен, фенпрофен, кетопрофен, декскетопрофен, флурбипрофен, оксапрозин и локсопрофен; производных уксусной кислоты, таких как индометацин, толметин, сулиндак, этодолак, кеторолак, диклофенак, ацеклофенак и набуметон, производных эноловой кислоты (оксикам), таких как пироксикам, мелоксикам, теноксикам, дроксикам, лорноксикам, изоксикам и фенилбутазон ("бут"); производных антраниловой кислоты (фенаматы), таких как мефенамовая кислота, меклофенамовая кислота, флуфенамовая кислота и толфенамовая кислота; селективных ингибиторов COX-2 (коксибы), таких как цефекоксиб, рофекоксиб, валдекоксиб, парекоксиб, люмиракоксиб, эторикоксиб и фирококсиб; сульфонанилидов, таких как нимесулид; клониксин, ликофелон, Н-гарпагид или дявольский коготь и их комбинаций.

[0571] E98. По меньшей мере одно антитело к CGRP, или фрагмент антитела к CGRP, или антитело к CGRP-R, или фрагмент антитела к CGRP-R для применения в соответствии с вариантом осуществления E87 или E88, где указанный лекарственный препарат, принимаемый для неотложного и/или симптоматического лечения головной боли, содержит неопиоидный анальгетик.

[0572] E99. По меньшей мере одно антитело к CGRP, или фрагмент антитела к CGRP, или антитело к CGRP-R, или фрагмент антитела к CGRP-R для применения в соответствии с вариантом осуществления E87 или E88, где указанный лекарственный препарат, принимаемый для неотложного и/или симптоматического лечения головной боли, содержит комбинированный анальгетик.

[0573] E100. По меньшей мере одно антитело к CGRP, или фрагмент антитела к CGRP, или антитело к CGRP-R, или фрагмент антитела к CGRP-R для применения в соответствии с вариантом осуществления E99, где указанные комбинированные анальгетики предусматривают комбинированный неопиоидный анальгетик с по меньшей мере одним опиоидом или барбитуратом, таким как буталбитал и/или кофеин, или предусматривают комбинацию ацетаминофена, аспирина и кофеина, например, EXCEDRIN® или EXCEDRIN MIGRAINE®, или предусматривают комбинированный анальгетик, предусматривающий анальгетик в комбинации с по меньшей мере одним отличным от анальгетика препаратом, например, сосудосуживающим лекарственным средством, таким как псевдоэфедрин, или антигистаминным лекарственным средством.

[0574] E101. По меньшей мере одно антитело к CGRP, или фрагмент антитела к CGRP, или антитело к CGRP-R, или фрагмент антитела к CGRP-R для применения в соответствии с вариантом

осуществления E87 или E88, где указанный лекарственный препарат, принимаемый для неотложного и/или симптоматического лечения головной боли, содержит опиоид.

[0575] E102. По меньшей мере одно антитело к CGRP, или фрагмент антитела к CGRP, или антитело к CGRP-R, или фрагмент антитела к CGRP-R для применения в соответствии с вариантом осуществления E101, где указанный опиоид выбран из оксикодона, трамадола, буторфанола, морфина, кодеина, гидрокодона, тебаина, орипавина, смешанных алкалоидов опия, таких как папаверетум, диацетилморфин, никоморфин, дипропаноилморфин, диацетилдигидроморфин, ацетилпропионилморфин, дезоморфин, метилдезорфин, дибензоилморфин, этилморфин, гетерокодеин, бупренорфин, эторфин, гидроморфон, оксиморфон, фентанил, альфаметилфентанил, альфентанил, суфентанил, ремифентанил, карфентанил, омефентанил, петидин (меперидин), кетобемидон, MPPP, аллилпродин, продин, PEPAP, промедол, дифенилпропиламин, пропоксифен, декстропропоксифен, декстроморамида, безитрамаид, пиритрамаид и их комбинаций.

[0576] E103. По меньшей мере одно антитело к CGRP, или фрагмент антитела к CGRP, или антитело к CGRP-R, или фрагмент антитела к CGRP-R для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления E87-E102, где указанное антитело к CGRP предусматривает любое из Ab1-Ab14 или его фрагмент.

[0577] E104. По меньшей мере одно антитело к CGRP, или фрагмент антитела к CGRP, или антитело к CGRP-R, или фрагмент антитела к CGRP-R для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления E87-E103, где указанное антитело к CGRP предусматривает Ab6 или его фрагмент.

[0578] E105. По меньшей мере одно антитело к CGRP, или фрагмент антитела к CGRP, или антитело к CGRP-R, или фрагмент антитела к CGRP-R для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления E87-E104, где указанное антитело к CGRP содержит полипептидные последовательности определяющих комплементарность областей (CDR) 1, 2 и 3 легкой цепи под SEQ ID NO: 224; SEQ ID NO: 226 и SEQ ID NO: 228 соответственно.

[0579] E106. По меньшей мере одно антитело к CGRP, или фрагмент антитела к CGRP, или антитело к CGRP-R, или фрагмент антитела к CGRP-R для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления E87-E105, где указанное антитело к CGRP содержит полипептидные последовательности CDR 1, 2 и 3 легкой цепи, кодируемые SEQ ID NO: 234; SEQ ID NO: 236 и SEQ ID NO: 238 соответственно.

[0580] E107. По меньшей мере одно антитело к CGRP, или фрагмент антитела к CGRP, или антитело к CGRP-R, или фрагмент антитела к CGRP-R для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления E87-E106, где указанное антитело к CGRP содержит полипептидные последовательности CDR 1, 2 и 3 тяжелой цепи под SEQ ID NO: 204; SEQ ID NO: 206 и SEQ ID NO: 208 соответственно.

[0581] E108. По меньшей мере одно антитело к CGRP, или фрагмент антитела к CGRP, или антитело к CGRP-R, или фрагмент антитела к CGRP-R для применения в соответствии с любым

из вариантов осуществления E87-E107, где указанное антитело к CGRP содержит полипептидные последовательности CDR 1, 2 и 3 тяжелой цепи, кодируемые SEQ ID NO: 214; SEQ ID NO: 216 и SEQ ID NO: 218 соответственно.

[0582] E109. По меньшей мере одно антитело к CGRP, или фрагмент антитела к CGRP, или антитело к CGRP-R, или фрагмент антитела к CGRP-R для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления E87-E108, где указанное антитело к CGRP содержит полипептидные последовательности CDR 1, 2 и 3 легкой цепи под SEQ ID NO: 224; SEQ ID NO: 226 и SEQ ID NO: 228 соответственно и полипептидные последовательности CDR 1, 2 и 3 тяжелой цепи под SEQ ID NO: 204; SEQ ID NO: 206 и SEQ ID NO: 208 соответственно.

[0583] E110. По меньшей мере одно антитело к CGRP, или фрагмент антитела к CGRP, или антитело к CGRP-R, или фрагмент антитела к CGRP-R для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления E87-E109, где указанное антитело к CGRP содержит полипептидные последовательности CDR 1, 2 и 3 легкой цепи, кодируемые SEQ ID NO: 234; SEQ ID NO: 236 и SEQ ID NO: 238 соответственно, и полипептидные последовательности CDR 1, 2 и 3 тяжелой цепи, кодируемые SEQ ID NO: 214; SEQ ID NO: 216 и SEQ ID NO: 218 соответственно.

[0584] E111. По меньшей мере одно антитело к CGRP, или фрагмент антитела к CGRP, или антитело к CGRP-R, или фрагмент антитела к CGRP-R для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления E87-E110, где указанное антитело к CGRP содержит полипептид вариабельной области легкой цепи под SEQ ID NO: 222.

[0585] E112. По меньшей мере одно антитело к CGRP, или фрагмент антитела к CGRP, или антитело к CGRP-R, или фрагмент антитела к CGRP-R для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления E87-E111, где указанное антитело к CGRP содержит полипептид вариабельной области легкой цепи, кодируемый SEQ ID NO: 232.

[0586] E113. По меньшей мере одно антитело к CGRP, или фрагмент антитела к CGRP, или антитело к CGRP-R, или фрагмент антитела к CGRP-R для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления E87-E112, где указанное антитело к CGRP содержит полипептид вариабельной области тяжелой цепи под SEQ ID NO: 202.

[0587] E114. По меньшей мере одно антитело к CGRP, или фрагмент антитела к CGRP, или антитело к CGRP-R, или фрагмент антитела к CGRP-R для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления E87-E113, где указанное антитело к CGRP содержит полипептид вариабельной области тяжелой цепи, кодируемый SEQ ID NO: 212.

[0588] E115. По меньшей мере одно антитело к CGRP, или фрагмент антитела к CGRP, или антитело к CGRP-R, или фрагмент антитела к CGRP-R для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления E87-E114, где указанное антитело к CGRP содержит полипептид вариабельной области легкой цепи под SEQ ID NO: 222, и полипептид вариабельной области тяжелой цепи под SEQ ID NO: 202.

[0589] E116. По меньшей мере одно антитело к CGRP, или фрагмент антитела к CGRP, или антитело к CGRP-R, или фрагмент антитела к CGRP-R для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления E87-E115, где указанное антитело к CGRP содержит полипептид вариabeльной области легкой цепи, кодируемый SEQ ID NO: 232, и полипептид вариabeльной области тяжелой цепи, кодируемый SEQ ID NO: 212.

[0590] E117. По меньшей мере одно антитело к CGRP, или фрагмент антитела к CGRP, или антитело к CGRP-R, или фрагмент антитела к CGRP-R для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления E87-E116, где указанное антитело к CGRP содержит полипептид легкой цепи под SEQ ID NO: 221.

[0591] E118. По меньшей мере одно антитело к CGRP, или фрагмент антитела к CGRP, или антитело к CGRP-R, или фрагмент антитела к CGRP-R для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления E87-E117, где указанное антитело к CGRP содержит полипептид легкой цепи, кодируемый SEQ ID NO: 231.

[0592] E119. По меньшей мере одно антитело к CGRP, или фрагмент антитела к CGRP, или антитело к CGRP-R, или фрагмент антитела к CGRP-R для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления E87-E118, где указанное антитело к CGRP содержит полипептид тяжелой цепи под SEQ ID NO: 201 или SEQ ID NO: 566.

[0593] E120. По меньшей мере одно антитело к CGRP, или фрагмент антитела к CGRP, или антитело к CGRP-R, или фрагмент антитела к CGRP-R для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления E87-E119, где указанное антитело к CGRP содержит полипептид тяжелой цепи, кодируемый SEQ ID NO: 211 или SEQ ID NO: 567.

[0594] E121. По меньшей мере одно антитело к CGRP, или фрагмент антитела к CGRP, или антитело к CGRP-R, или фрагмент антитела к CGRP-R для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления E87-E120, где указанное антитело к CGRP содержит полипептид легкой цепи под SEQ ID NO: 221 и полипептид тяжелой цепи под SEQ ID NO: 201 или SEQ ID NO: 566.

[0595] E122. По меньшей мере одно антитело к CGRP, или фрагмент антитела к CGRP, или антитело к CGRP-R, или фрагмент антитела к CGRP-R для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления E87-E121, где указанное антитело к CGRP содержит полипептид легкой цепи, кодируемый SEQ ID NO: 231 и полипептид тяжелой цепи, кодируемый SEQ ID NO: 211 или SEQ ID NO: 567.

[0596] E123. По меньшей мере одно антитело к CGRP, или фрагмент антитела к CGRP, или антитело к CGRP-R, или фрагмент антитела к CGRP-R для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления E87-E122, где указанное антитело к CGRP или фрагмент антитела к CGRP экспрессируются или получены путем экспрессии в *Pichia pastoris*.

[0597] E124. По меньшей мере одно антитело к CGRP, или фрагмент антитела к CGRP, или антитело к CGRP-R, или фрагмент антитела к CGRP-R для применения в соответствии с любым

из вариантов осуществления E87-E123, где указанное антитело к CGRP или фрагмент антитела к CGRP экспрессируются или получены путем экспрессии в клетках CHO.

[0598] E125. По меньшей мере одно антитело к CGRP, или фрагмент антитела к CGRP, или антитело к CGRP-R, или фрагмент антитела к CGRP-R для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления E87-E124, где вводимое количество указанного антитела к CGRP составляет от приблизительно 100 мг до приблизительно 300 мг, или приблизительно 100 мг, или приблизительно 300 мг.

[0599] E126. По меньшей мере одно антитело к CGRP, или фрагмент антитела к CGRP, или антитело к CGRP-R, или фрагмент антитела к CGRP-R для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления E87-E125, где вводимое количество указанного антитела к CGRP составляет 100 мг.

[0600] E127. По меньшей мере одно антитело к CGRP, или фрагмент антитела к CGRP, или антитело к CGRP-R, или фрагмент антитела к CGRP-R для применения в соответствии с любым вариантом осуществления E87-E126, дополнительно включающего внутривенное введение 100 мг указанного антитела к CGRP каждые 12 недель.

[0601] E128. По меньшей мере одно антитело к CGRP, или фрагмент антитела к CGRP, или антитело к CGRP-R, или фрагмент антитела к CGRP-R для применения в соответствии с любым вариантом осуществления E87-E127, дополнительно включающего внутривенное введение 300 мг указанного антитела к CGRP каждые 12 недель.

[0602] E129. По меньшей мере одно антитело к CGRP, или фрагмент антитела к CGRP, или антитело к CGRP-R, или фрагмент антитела к CGRP-R для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления E87-E128, где указанный пациент является пациентом с хронической мигренью или эпизодической мигренью или пациентом с кластерной головной болью с риском развития головной боли при избыточном применении лекарственных препаратов.

[0603] E130. По меньшей мере одно антитело к CGRP, или фрагмент антитела к CGRP, или антитело к CGRP-R, или фрагмент антитела к CGRP-R для применения в соответствии с любым вариантом осуществления E87-E129, где указанный пациент принимает лекарственный препарат неотложной терапии от головной боли по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 дней в месяц, где необязательно указанное применение лекарственного препарата неотложной терапии определяется в течение исходного периода, составляющего по меньшей мере 28 дней.

[0604] E131. По меньшей мере одно антитело к CGRP, или фрагмент антитела к CGRP, или антитело к CGRP-R, или фрагмент антитела к CGRP-R для применения в соответствии с любым вариантом осуществления E87-E130, где указанный пациент принимает лекарственный препарат неотложной терапии от головной боли по меньшей мере 10 дней в месяц, где необязательно указанное применение лекарственного препарата неотложной терапии определяется в течение исходного периода, составляющего по меньшей мере 28 дней.

[0605] E132. По меньшей мере одно антитело к CGRP, или фрагмент антитела к CGRP, или антитело к CGRP-R, или фрагмент антитела к CGRP-R для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления E87-E131, где указанная головная боль при избыточном применении лекарственных препаратов включает (а) головную боль, возникающую у указанного пациента в течение 15 или более дней в месяц, где у указанного пациента уже имеется расстройство, сопровождающееся головной болью; и (b) избыточное применение указанным пациентом в течение более 3 месяцев одного или нескольких лекарственных средств, принимаемых для неотложного и/или симптоматического лечения головной боли.

[0606] E133. По меньшей мере одно антитело к CGRP, или фрагмент антитела к CGRP, или антитело к CGRP-R, или фрагмент антитела к CGRP-R для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления E87-E132, где до указанного введения у пациента наблюдается от приблизительно 15 до приблизительно 22 дней с мигренью в месяц.

[0607] E134. По меньшей мере одно антитело к CGRP, или фрагмент антитела к CGRP, или антитело к CGRP-R, или фрагмент антитела к CGRP-R для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления E87-E133, где до указанного введения у пациента наблюдается от приблизительно 15 до приблизительно 27 дней с головной болью в месяц.

[0608] E135. По меньшей мере одно антитело к CGRP, или фрагмент антитела к CGRP, или антитело к CGRP-R, или фрагмент антитела к CGRP-R для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления E87-E134, где до указанного введения у пациента наблюдается от приблизительно 17 до приблизительно 24 дней с головной болью в месяц.

[0609] E136. По меньшей мере одно антитело к CGRP, или фрагмент антитела к CGRP, или антитело к CGRP-R, или фрагмент антитела к CGRP-R для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления E87-E135, где до указанного введения у пациента наблюдается от приблизительно 15 до приблизительно 19 дней с мигренью в месяц, или приблизительно 20 или приблизительно 21 день с головной болью в месяц, или приблизительно 16 дней с мигренью в месяц.

[0610] E137. По меньшей мере одно антитело к CGRP, или фрагмент антитела к CGRP, или антитело к CGRP-R, или фрагмент антитела к CGRP-R для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления E87-E136, где у указанного пациента мигрень была диагностирована за по меньшей мере 10 лет до указанного введения.

[0611] E138. По меньшей мере одно антитело к CGRP, или фрагмент антитела к CGRP, или антитело к CGRP-R, или фрагмент антитела к CGRP-R для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления E87-E137, где у указанного пациента мигрень была диагностирована за по меньшей мере 15 лет до указанного введения.

[0612] E139. По меньшей мере одно антитело к CGRP, или фрагмент антитела к CGRP, или антитело к CGRP-R, или фрагмент антитела к CGRP-R для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления E87-E138, где у указанного пациента мигрень была диагностирована за по меньшей мере 18 или по меньшей мере 19 лет до указанного введения.

[0613] E140. По меньшей мере одно антитело к CGRP, или фрагмент антитела к CGRP, или антитело к CGRP-R, или фрагмент антитела к CGRP-R для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления E87-E139, где у указанного пациента проявляется уменьшение числа дней с мигренью, на по меньшей мере 50% за период один месяц после введения указанного антитела по сравнению с исходным числом дней с мигренью, которые испытывал данный пациент до указанного введения.

[0614] E141. По меньшей мере одно антитело к CGRP, или фрагмент антитела к CGRP, или антитело к CGRP-R, или фрагмент антитела к CGRP-R для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления E87-E140, где у указанного пациента проявляется уменьшение числа дней с мигренью, на по меньшей мере 75% за период один месяц после введения указанного антитела по сравнению с исходным числом дней с мигренью, которые испытывал данный пациент до указанного введения.

[0615] E142. По меньшей мере одно антитело к CGRP, или фрагмент антитела к CGRP, или антитело к CGRP-R, или фрагмент антитела к CGRP-R для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления E87-E141, где у указанного пациента проявляется уменьшение числа дней с мигренью на 100% за период один месяц после введения указанного антитела по сравнению с исходным числом дней с мигренью, которые испытывал данный пациент до указанного введения.

[0616] E143. По меньшей мере одно антитело к CGRP, или фрагмент антитела к CGRP, или антитело к CGRP-R, или фрагмент антитела к CGRP-R для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления E87-E142, где у указанного пациента проявляется уменьшение числа дней с мигренью, на по меньшей мере 50% за период 12 недель после введения указанного антитела по сравнению с исходным числом дней с мигренью, которые испытывал данный пациент до указанного введения.

[0617] E144. По меньшей мере одно антитело к CGRP, или фрагмент антитела к CGRP, или антитело к CGRP-R, или фрагмент антитела к CGRP-R для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления E87-E143, где у указанного пациента проявляется уменьшение числа дней с мигренью, на по меньшей мере 75% за период 12 недель после введения указанного антитела по сравнению с исходным числом дней с мигренью, которые испытывал данный пациент до указанного введения.

[0618] E145. По меньшей мере одно антитело к CGRP, или фрагмент антитела к CGRP, или антитело к CGRP-R, или фрагмент антитела к CGRP-R для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления E87-E144, где у указанного пациента проявляется уменьшение числа дней с мигренью на 100% за период 12 недель после введения указанного антитела по сравнению с исходным числом дней с мигренью, которые испытывал данный пациент до указанного введения.

[0619] E146. По меньшей мере одно антитело к CGRP, или фрагмент антитела к CGRP, или антитело к CGRP-R, или фрагмент антитела к CGRP-R для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления E87-E145, дополнительно включающего введение второй дозы

указанного антитела к CGRP указанному пациенту через приблизительно 12 недель или через приблизительно 3 месяца после указанного введения.

[0620] E147. По меньшей мере одно антитело к CGRP, или фрагмент антитела к CGRP, или антитело к CGRP-R, или фрагмент антитела к CGRP-R для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления E87-E146, где указанное введение включает введение приблизительно 100 мг, приблизительно 125 мг, приблизительно 150 мг, приблизительно 175 мг, приблизительно 200 мг, приблизительно 225 мг, приблизительно 250 мг, приблизительно 275 мг или приблизительно 300 мг указанного антитела к CGRP.

[0621] E148. По меньшей мере одно антитело к CGRP, или фрагмент антитела к CGRP, или антитело к CGRP-R, или фрагмент антитела к CGRP-R для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления E87-E147, где указанное антитело к CGRP или фрагмент антитела являются агликозилированными или, если они являются гликозилированными, содержат только остатки маннозы.

[0622] E149. По меньшей мере одно антитело к CGRP, или фрагмент антитела к CGRP, или антитело к CGRP-R, или фрагмент антитела к CGRP-R для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления E87-E148, где указанное антитело к CGRP состоит из полипептида легкой цепи под SEQ ID NO: 221 и полипептида тяжелой цепи под SEQ ID NO: 201 или SEQ ID NO: 566.

[0623] E150. По меньшей мере одно антитело к CGRP, или фрагмент антитела к CGRP, или антитело к CGRP-R, или фрагмент антитела к CGRP-R для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления E87-E149, где указанное антитело к CGRP состоит из полипептида легкой цепи, кодируемого SEQ ID NO: 231 и полипептида тяжелой цепи, кодируемого SEQ ID NO: 211 или SEQ ID NO: 567.

[0624] E151. По меньшей мере одно антитело к CGRP, или фрагмент антитела к CGRP, или антитело к CGRP-R, или фрагмент антитела к CGRP-R для применения в соответствии с любым вариантом осуществления E87-E150, где указанная головная боль при избыточном применении лекарственных препаратов включает (а) головную боль, возникающую у указанного пациента в течение 15 или более дней в месяц, где у указанного пациента уже имеется расстройство, сопровождающееся головной болью; и (b) избыточное применение указанным пациентом в течение более 3 месяцев одного или нескольких лекарственных средств.

[0625] E152. По меньшей мере одно антитело к CGRP, или фрагмент антитела к CGRP, или антитело к CGRP-R, или фрагмент антитела к CGRP-R для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления E87-E151, где указанное избыточное применение лекарственных препаратов включает применение эрготамина на протяжении 10 или более дней в месяц, применение триптана на протяжении 10 или более дней в месяц, применение одного или нескольких неопиоидных анальгетиков (таких как парацетамол (ацетаминофен), ацетилсалициловая кислота (аспирин), другой NSAID или другой неопиоидный анальгетик) на протяжении 15 или более дней в

месяц, применение одного или нескольких комбинированных анальгетиков (как дополнительно описано ниже) на протяжении 10 или более дней в месяц, применение одного или нескольких опиоидов на протяжении 10 или более дней в месяц или применение комбинации двух или более классов лекарственных средств (как дополнительно описано ниже) на протяжении 10 или более дней в месяц, где указанное применение триптана необязательно включает применение одного или нескольких из суматриптана, золмитриптана, наратриптана, ризатриптана, элетриптана, алмотриптана и фроватриптана, и/или где указанное применение опиоидов необязательно включает применение одного или нескольких из оксикодона, трамадола, буторфанола, морфина, кодеина и гидрокодона.

[0626] E153. По меньшей мере одно антитело к CGRP, или фрагмент антитела к CGRP, или антитело к CGRP-R, или фрагмент антитела к CGRP-R для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления E87-E152, где указанная головная боль при избыточном применении лекарственных средств, включает головную боль при избыточном применении эрготамина, головную боль при избыточном применении триптана, головную боль при избыточном применении неопиоидных анальгетиков, головную боль при избыточном применении опиоидов, головную боль при избыточном применении комбинированных анальгетиков, головную боль при избыточном применении лекарственных препаратов, связанную с несколькими классами лекарственных средств, которые по отдельности не применяются избыточно, головную боль при избыточном применении лекарственных препаратов, связанную с неуточненным или непроверенным избыточным применением нескольких классов лекарственных средств, или головную боль при избыточном применении лекарственных препаратов, связанную с другим лекарственным препаратом, где указанное применение триптана необязательно включает применение одного или нескольких из суматриптана, золмитриптана, наратриптана, ризатриптана, элетриптана, алмотриптана и фроватриптана, и/или где указанное применение опиоидов необязательно включает применение одного или нескольких из оксикодона, трамадола, буторфанола, морфина, кодеина и гидрокодона.

[0627] E154. По меньшей мере одно антитело к CGRP, или фрагмент антитела к CGRP, или антитело к CGRP-R, или фрагмент антитела к CGRP-R для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления E87-E153, где указанная головная боль при избыточном применении неопиоидных анальгетиков предусматривает головную боль при избыточном применении парацетамола (ацетаминофена), головную боль при избыточном применении нестероидных противовоспалительных лекарственных средств (NSAID), такую как головная боль при избыточном применении ацетилсалициловой кислоты (аспирина), или головную боль при избыточном применении других неопиоидных анальгетиков.

[0628] E155. По меньшей мере одно антитело к CGRP, или фрагмент антитела к CGRP, или антитело к CGRP-R, или фрагмент антитела к CGRP-R для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления E87-E154, где указанная головная боль при избыточном применении

эрготамина включает головную боль, возникающую на протяжении 15 или более дней в месяц, и применение эрготамина на протяжении 10 или более дней в месяц в течение более 3 месяцев.

[0629] E156. По меньшей мере одно антитело к CGRP, или фрагмент антитела к CGRP, или антитело к CGRP-R, или фрагмент антитела к CGRP-R для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления E87-E155, где указанная головная боль при избыточном применении триптана включает головную боль, возникающую на протяжении 15 или более дней в месяц, и применение одного или нескольких триптанов на протяжении 10 или более дней в месяц в течение более 3 месяцев, где указанное применение триптана необязательно включает применение одного или нескольких из суматриптана, золмитриптана, наратриптана, ризатриптана, элетриптана, алмотриптана и фроватриптана.

[0630] E157. По меньшей мере одно антитело к CGRP, или фрагмент антитела к CGRP, или антитело к CGRP-R, или фрагмент антитела к CGRP-R для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления E87-E156, где указанная головная боль при избыточном применении неопиоидных анальгетиков включает головную боль, возникающую на протяжении 15 или более дней в месяц, и применение одного или нескольких неопиоидных анальгетиков (таких как парацетамол (ацетаминофен), ацетилсалициловая кислота (аспирин), другой NSAID или другой неопиоидный анальгетик) на протяжении 15 или более дней в месяц в течение более 3 месяцев.

[0631] E158. По меньшей мере одно антитело к CGRP, или фрагмент антитела к CGRP, или антитело к CGRP-R, или фрагмент антитела к CGRP-R для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления E87-E157, где указанная головная боль при избыточном применении комбинированных анальгетиков включает головную боль, возникающую на протяжении 15 или более дней в месяц, и применение одного или нескольких комбинированных анальгетиков на протяжении 10 или более дней в месяц в течение более 3 месяцев, где указанные комбинированные анальгетики включают средства двух или более классов, каждое из которых обладает анальгетическим действием (например, парацетамол и кодеин) или действует в качестве вспомогательных средств (например, кофеин), где необязательно указанные комбинированные анальгетики объединяют неопиоидный анальгетик с включением по меньшей мере одного опиоида (такого как трамадол, буторфанол, морфин, кодеин, гидрокодон или любую их комбинацию), барбитурата, такого как буталбитал, и/или кофеина.

[0632] E159. По меньшей мере одно антитело к CGRP, или фрагмент антитела к CGRP, или антитело к CGRP-R, или фрагмент антитела к CGRP-R для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления E87-E158, где указанная головная боль при избыточном применении опиоидных анальгетиков включает головную боль, возникающую на протяжении 15 или более дней в месяц, и применение одного или нескольких опиоидов (таких как оксикодон, трамадол, буторфанол, морфин, кодеин, гидрокодон или любой их комбинации) на протяжении 10 или более дней в месяц в течение более 3 месяцев.

[0633] E160. По меньшей мере одно антитело к CGRP, или фрагмент антитела к CGRP, или антитело к CGRP-R, или фрагмент антитела к CGRP-R для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления E87-E159, где указанная головная боль при избыточном применении лекарственных препаратов, связанная с несколькими классами лекарственных средств, которые по отдельности не применяются избыточно, включает головную боль, возникающую на протяжении 15 или более дней в месяц, и применение любой комбинации эрготамина, триптанов (таких как суматриптан, золмитриптан, наратриптан, ризатриптан, элетриптан, алмотриптан, фроватриптан или любой их комбинации), неопиоидных анальгетиков и/или опиоидов (таких как оксикодон, трамадол, буторфанол, морфин, кодеин, гидрокодон или любой их комбинации) в общей сложности по меньшей мере 10 дней в месяц в течение более 3 месяцев.

[0634] E161. По меньшей мере одно антитело к CGRP, или фрагмент антитела к CGRP, или антитело к CGRP-R, или фрагмент антитела к CGRP-R для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления E87-E160, где указанная головная боль при избыточном применении лекарственных препаратов, связанная с неуточненным или непроверенным избыточным применением нескольких классов лекарственных средств, включает головную боль, возникающую на протяжении 15 или более дней в месяц, и применение любой комбинации эрготамина, триптанов (таких как суматриптан, золмитриптан, наратриптан, ризатриптан, элетриптан, алмотриптан, фроватриптан или любой их комбинации), неопиоидных анальгетиков и/или опиоидов (таких как оксикодон, трамадол, буторфанол, морфин, кодеин, гидрокодон или любой их комбинации) по меньшей мере 10 дней в месяц в течение более 3 месяцев, при этом наименование, количество и/или характер применения или избыточного применения этих классов лекарственных средств надежно не установлены.

[0635] E162. По меньшей мере одно антитело к CGRP, или фрагмент антитела к CGRP, или антитело к CGRP-R, или фрагмент антитела к CGRP-R для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления E87-E161, где указанная головная боль при избыточном применении лекарственных препаратов, связанная с другим лекарственным препаратом, включает головную боль, возникающую на протяжении 15 или более дней в месяц, и применение одного или нескольких лекарственных препаратов, отличных от описанных выше, принимаемых для неотложного или симптоматического лечения головной боли, по меньшей мере 10 дней в месяц в течение более 3 месяцев.

[0636] E163. По меньшей мере одно антитело к CGRP, или фрагмент антитела к CGRP, или антитело к CGRP-R, или фрагмент антитела к CGRP-R для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления E87-E162, где у указанного пациента ранее была первичная головная боль до развития указанной головной боли при избыточном применении лекарственных препаратов.

[0637] E164. По меньшей мере одно антитело к CGRP, или фрагмент антитела к CGRP, или антитело к CGRP-R, или фрагмент антитела к CGRP-R для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления E87-E163, где определяются дни с головной болью и/или дни

применения лекарственных препаратов с помощью сообщения пациента или родственника, дневника, медицинских записей, истории покупок лекарственных препаратов, выполнения рецептов, биомаркеров применения лекарственных препаратов, случаев токсичности при приеме лекарственных препаратов, случаев передозировки лекарственных препаратов и/или других показателей приема лекарственных препаратов пациентом.

[0638] E165. По меньшей мере одно антитело к CGRP, или фрагмент антитела к CGRP, или антитело к CGRP-R, или фрагмент антитела к CGRP-R для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления E87-E164, где указанная головная боль при избыточном применении лекарственных препаратов диагностируется в соответствии с третьим изданием Международной классификации расстройств, сопровождающихся головной болью, где указанная головная боль при избыточном применении лекарственных препаратов, необязательно включает головную боль при избыточном применении эрготамина, головную боль при избыточном применении триптана, головную боль при избыточном применении неопиоидных анальгетиков, головную боль при избыточном применении опиоидов, головную боль при избыточном применении комбинированных анальгетиков, головную боль при избыточном применении лекарственных препаратов, связанную с несколькими классами лекарственных средств, которые по отдельности не применяются избыточно, головную боль при избыточном применении лекарственных препаратов, связанную с неуточненным или непроверенным избыточным применением нескольких классов лекарственных средств, или головную боль при избыточном применении лекарственных препаратов, связанную с другим лекарственным препаратом.

[0639] E166. По меньшей мере одно антитело к CGRP, или фрагмент антитела к CGRP, или антитело к CGRP-R, или фрагмент антитела к CGRP-R для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления E87-E165, где указанное антитело к CGRP или фрагмент антитела к CGRP входят в состав, содержащий гистидин (L-гистидин), сорбит, полисорбат 80 и воду или состоящий из них.

[0640] E167. По меньшей мере одно антитело к CGRP, или фрагмент антитела к CGRP, или антитело к CGRP-R, или фрагмент антитела к CGRP-R для применения в соответствии с вариантом осуществления E166, где на 1 мл объема указанный состав содержит 100 мг антитела к CGRP, 3,1 мг L-гистидина, 40,5 мг сорбита и 0,15 мг полисорбата 80 или состоит из них, или имеет количества каждого компонента в пределах 10% от указанных значений и характеризуется pH, составляющим 5,8 или в пределах +/- 10% от указанного значения.

[0641] E168. По меньшей мере одно антитело к CGRP, или фрагмент антитела к CGRP, или антитело к CGRP-R, или фрагмент антитела к CGRP-R для применения в соответствии с вариантом осуществления E166, где на 1 мл объема указанный состав содержит 100 мг антитела к CGRP, 3,1 мг L-гистидина, 40,5 мг сорбита и 0,15 мг полисорбата 80 или состоит из них, или имеет количества каждого компонента в пределах +/- 5% от указанных значений и/или характеризуется pH, составляющим 5,8 или в пределах +/- 5% от указанного значения.

[0642] E169. По меньшей мере одно антитело к CGRP, или фрагмент антитела к CGRP, или антитело к CGRP-R, или фрагмент антитела к CGRP-R для применения в соответствии с вариантом осуществления E166, где на 1 мл объема указанный состав содержит 100 мг антитела к CGRP, 3,1 мг L-гистидина, 40,5 мг сорбита и 0,15 мг полисорбата 80 или состоит из них, или имеет количества каждого компонента в пределах +/- 1% от указанных значений и/или характеризуется рН, составляющим 5,8 или в пределах 1% от указанного значения.

[0643] E170. По меньшей мере одно антитело к CGRP, или фрагмент антитела к CGRP, или антитело к CGRP-R, или фрагмент антитела к CGRP-R для применения в соответствии с вариантом осуществления E166, где на 1 мл объема указанный состав содержит 100 мг антитела к CGRP, 3,1 мг L-гистидина, 40,5 мг сорбита и 0,15 мг полисорбата 80 или состоит из них, или имеет количества каждого компонента в пределах +/- 0,5% от указанных значений и/или характеризуется рН, составляющим 5,8 или в пределах 0,5% от указанного значения.

[0644] E171. По меньшей мере одно антитело к CGRP, или фрагмент антитела к CGRP, или антитело к CGRP-R, или фрагмент антитела к CGRP-R для применения в соответствии с вариантом осуществления E166, где на 1 мл объема указанный состав содержит 100 мг антитела к CGRP, 3,1 мг L-гистидина, 40,5 мг сорбита и 0,15 мг полисорбата 80 или состоит из них, или имеет количества каждого компонента в пределах +/- 0,1% от указанных значений и/или характеризуется рН, составляющим 5,8 или в пределах 0,1% от указанного значения.

ПРИМЕРЫ

[0645] Нижеследующие примеры предусмотрены для иллюстрации настоящего изобретения, но не должны рассматриваться как каким-либо образом ограничивающие объем формулы изобретения.

[0646] ПРИМЕР 1

[0647] Получение антител, которые связывают CGRP

[0648] Получение иллюстративных антител к CGRP, Ab1-Ab14, содержащих последовательности, представленные на **ФИГ. 1А-12**, раскрыто в заявке согласно РСТ WO/2012/162243, поданной теми же авторами, которая опубликована 29 ноября 2012 года, содержание которой включено в данный документ посредством ссылки. Данная заявка иллюстрирует синтез этих антител в клетках *Pichia pastoris*. Податель настоящей заявки дополнительно предусматривает синтез антител к CGRP, Ab1-Ab14 и, в частности Ab6, в клетках СНО.

[0649] ПРИМЕР 2

[0650] Клиническое исследование на людях по оценке безопасности и эффективности антитела к CGRP согласно настоящему изобретению

[0651] КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ЛЕЧЕНИЯ

[0652] Гуманизированное антитело IgG1 к CGRP, идентифицированное в данном документе как Ab6, оценивали на субъектах-людях в отношении его способности подавлять, уменьшать

интенсивность или предупреждать приступы мигрени с точки зрения числа, продолжительности и/или интенсивности. Антитело Ab6 содержит полипептиды V_L и легкой цепи под SEQ ID NO: 222 и SEQ ID NO: 221 соответственно, и содержит полипептиды V_H и тяжелой цепи под SEQ ID NO: 202 и SEQ ID NO: 201 соответственно. Это антитело содержит константную область IgG1, которая содержит мутацию в константной области тяжелой цепи (замена остатка аспарагина в положении 297 на остаток аланина, который в значительной степени устраняет гликозилирование и литическую активность (см. патент США № 5624821).

[0653] В частности, клиническую эффективность антитела Ab6 тестировали в плацебо-контролируемом двойном слепом рандомизированном исследовании. Всех участников исследования отбирали на основе определенных критериев. В частности, все они были лицами, страдающими мигренью, возрастом ≤50 лет (ICHD-II, 2004, раздел 1), и, кроме того, у истории болезни мигрени составляла ≥12 месяцев при ≥5 и ≤14 дней с мигренью за каждый 28-дневный период в течение 3 месяцев до скрининга.

[0654] Кроме того, все из участников исследования применяли лекарственный препарат для неотложной терапии мигрени ≤14 дней за 28-дневный период и, в течение этих дней применяли триптан ≤10 дней за 28-дневный период в течение 3 месяцев до скрининга и за 28-дневный период заполнения электронного дневника до рандомизации.

[0655] В таблице 1 обобщены демографические характеристики исследуемой популяции.

Таблица 1. Исходные демографические параметры и клинические характеристики		
Характеристика	Плацебо, iv (n=82)	Ab6, 1000 мг, iv (n=81)
Возраст, среднее ±SD (лет)	39,0 (9,6)	38,6 (10,8)
Вес, среднее ±SD (кг)	75,4 (14,4)	75,0 (16,5)
Женский пол	66 (80%)	67 (83%)
Раса:		
Европеоидная	66 (80,5%)	66 (81,5%)
Афро-американская	9 (11,0%)	10 (12,4%)
Монголоидная	3 (3,7%)	4 (5,0%)
Другое	4 (4,8%)	1 (1,1%)
Исходный уровень (за 28 дней):		
Дни с мигренью, среднее ±SD	8,8 (2,7)	8,4 (2,1)

Приступы мигрени, среднее \pmSD	6,7 (2,4)	6,0 (2,2)
Частота головной боли, среднее \pmSD	9,6 (2,8)	9,2 (2,6)
Часы с мигренью, среднее \pmSD	72,2 (51,0)	80,1 (49,1)
Балл по HIT-6, среднее \pmSD	64,5 (4,44)	63,8 (5,21)
Балл по MSQ RFP, среднее \pmSD	49,0 (17,9)	49,5 (21,2)
Балл по MSQ RFR, среднее \pmSD	61,9 (22,7)	63,9 (24,0)
Балл по MSQ EF, среднее \pmSD	59,5 (22,9)	59,8 (27,0)

[0656] На протяжении всего исследования от всех участников требовали ежедневно записывать свой статус мигрени с использованием электронного дневника. В электронном дневнике субъекты исследования должны были записывать число дней с мигренью в месяц, приступов мигрени в месяц, часов с мигренью в месяц, степень тяжести мигрени и применение любого лекарственного препарата, купирующего мигрень, такого как триптаны.

[0657] Кроме того, участники исследования должны были использовать электронные дневники для записи своего статуса мигрени за 28-дневный период до лечения с помощью антител или плацебо, чтобы установить исходный уровень дней/часов/приступов мигрени в месяц. Это также позволило участникам исследования освоить применение электронного дневника.

[0658] После 28-дневного вводного периода субъектов исследования разделяли на две группы, каждая из которых включала по 80 человек (ФИГ. 17). В первой группе, т. е. группе лечения антителами (n=80), каждому субъекту в группе вводили внутривенно однократную дозу 1000 мг Ab6. Во второй группе (n=80), т. е. группе плацебо, каждому из субъектов делали внутривенную инъекцию, содержащую только водный раствор носителя антител.

[0659] Участников в группах лечения и плацебо оценивали в течение 24 недель после введения дозы. Сначала проводили 12-недельный промежуточный анализ. После 12-недельного промежуточного анализа проводили скорректированный анализ. Этот скорректированный анализ потенциально включал, например, добавление или удаление данных пациента в соответствии с протоколом исследования, например, обновление данных, которые не были полностью загружены из электронных дневников. Данная корректировка приводила к незначительным изменениям, но не повлияла на общие выводы.

[0660] Эффективность антитела в сравнении с плацебо оценивали частично на основании данных, зафиксированных в записях электронного дневника. Например, этот анализ включал сравнение числа зарегистрированных дней с мигренью в месяц, приступов мигрени в месяц, часов с мигренью в месяц у субъектов в группе лечения в сравнении с группой плацебо. Также сравнивали

процентную долю пациентов, отвечающих на лечение, в каждой группе (т. е. субъектов с уменьшением числа дней с мигренью на 50%, 75% и 100%) в обеих группах.

[0661] Кроме того, следовало оценить и сравнить ответы субъектов в обеих группах, получавших лечение Аб6 и плацебо, в опросниках MSQ и HIT-6. MSQ представляет собой часто используемый специфический для заболевания инструмент для оценки воздействия мигрени на качество жизни, связанное со здоровьем (HRQL). MSQ состоит из 16 пунктов опросника качества жизни, специфического в отношении мигрени (версия 1.0), который был разработан Glaxo Wellcome Inc. Предположительно MSQ измеряет 3 параметра: (i) повседневная деятельность-ограничение функции; (ii) повседневная деятельность-профилактика функции и (iii) эмоциональная функция.

[0662] HIT-6 или функциональное воздействие (также называемый Тестом на воздействие головной боли или HIT-6) также представляет собой хорошо известный инструмент для оценки интенсивности мигрени. В данном тесте используют шесть вопросов, чтобы определить воздействие головной боли и ее лечения на функциональное здоровье и благополучие человека.

[0663] Кроме того, следует оценить фармакокинетические (PK) свойства и иммуногенность антитела к CGRP у субъектов, получавших лечение антителом Аб6.

[0664] КЛИНИЧЕСКИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И АНАЛИЗ

[0665] Результаты этого клинического испытания на людях и анализа до недели 12 у получивших лечение субъектов обобщены в таблице 2 ниже.

[0666] Таблица 2. Анализ пациентов, отвечающих на лечение, в отношении числа дней с мигренью

Период времени	% уменьшение числа дней с мигренью	Плацебо, iv	Аб6, 1000 мг, iv	p-значение
Неделя 1-4		n=80	n=75	
	50	40 (50,0)	58 (77,3)	p=0,0005
	75	19 (23,8)	39 (52,0)	p=0,0005
	100	4 (5,0)	21 (28,0)	p=0,0001
Неделя 5-8		n=80	n=78	
	50	43 (53,8)	59 (75,6)	p=0,0048
	75	28 (35,0)	35 (44,9)	p=0,2555

	100	12 (15,0)	21 (26,9)	p=0,0791
Неделя 9-12		n=77	n=72	
	50	51 (66,2)	54 (75,0)	p=0,2827
	75	24 (31,2)	38 (52,8)	p=0,0083
	100	13 (16,9)	29 (40,3)	p=0,0019

[0667] Кроме того, результаты клинического исследования сравнивали, исходя из числа пациентов, отвечающих на лечение, в группах лечения и плацебо. Как показано на **ФИГ. 13**, число субъектов, у которых наблюдалось уменьшение числа дней с мигренью на 50, 75 или 100% за каждый месяц промежуточного периода, сравнивали в группах лечения и плацебо. Как показано на фигуре, 60% группы, получавшей лечение с помощью Ab6, характеризовались по меньшей мере 50% уменьшением числа дней с головной болью, 31% группы, получавшей лечение с помощью Ab6, характеризовались по меньшей мере 75% уменьшением числа дней с головной болью и 15% группы, получавшей лечение с помощью Ab6, характеризовались 100% уменьшением числа дней с головной болью.

[0668] Напротив, 33% группы, получавшей лечение с помощью плацебо, характеризовались по меньшей мере 50% уменьшением числа дней с головной болью, 9% группы, получавшей лечение с помощью плацебо, характеризовались по меньшей мере 75% уменьшением числа дней с головной болью и 0% (никто) группы, получавшей лечение с помощью плацебо, характеризовались 100% уменьшением числа дней с головной болью.

[0669] Эти результаты ясно показывают, что уменьшение числа дней с мигренью было намного большим в группе, получавшей лечение с помощью Ab6. Если бы не значительный эффект плацебо, разница в данных цифрах была бы более выраженной. (Повышенный эффект плацебо не является удивительным, поскольку данное явление часто бывает очень высоким в случае лекарственных средств, применяемых для лечения мигрени и других неврологических расстройств).

[0670] Кроме того, сравнивали % изменения числа дней с мигренью в месяц от исходного уровня в группах, получавших лечение с помощью плацебо и Ab6. Как показано на **ФИГ. 14**, медианное (\pm QR) % изменение числа дней с мигренью в месяц от исходного уровня в группах, получавших лечение с помощью плацебо и Ab6, сравнивали для 2 групп на протяжении 12 недель после лечения. Эти результаты, которые являются статистически значимыми ($p = 0,0078$), ясно показывают, что в группе, получавшей лечение с помощью Ab6, наблюдалось гораздо большее

уменьшение числа дней с головной болью в месяц по сравнению с исходным уровнем, чем в группе, получавшей лечение с помощью плацебо.

[0671] Кроме того, сравнивали % изменение числа приступов мигрени в месяц от исходного уровня в группах, получавших лечение с помощью плацебо и Ab6. Как показано на **ФИГ. 15**, медианное (\pm QR) % изменение числа приступов мигрени в месяц от исходного уровня в группах, получавших лечение с помощью плацебо и Ab6, сравнивали на протяжении 12 недель после лечения. Эти результаты показывают, что в группе, получавшей лечение с помощью Ab6, наблюдалось значительно большее снижение числа приступов мигрени в месяц по сравнению с исходным уровнем, чем в группе, получавшей лечение с помощью плацебо.

[0672] Дополнительно, сравнивали % изменение числа часов с мигренью в месяц от исходного уровня в группах, получавших лечение с помощью плацебо и Ab6. Как показано на **ФИГ. 16**, медианное (\pm QR) % изменение числа часов с мигренью в месяц от исходного уровня в группах, получавших лечение с помощью плацебо и Ab6, сравнивали для 2 групп на протяжении 12 недель после лечения. Эти результаты ясно показывают, что в группе, получавшей лечение с помощью Ab6, наблюдалось большее снижение числа часов с мигренью в месяц по сравнению с исходным уровнем, чем в группе, получавшей лечение с помощью плацебо.

[0673] Кроме того, сравнивали результаты НИТ-6 для обеих групп. Как уже отмечалось, данный опросник широко применяется при оценке статуса мигрени у индивидуумов с частой/хронической мигренью. На **ФИГ. 18** сравнивается анализ пациентов, отвечающих на лечение согласно НИТ-6, для группы, получавших лечение с помощью Ab6, и группы плацебо на исходном уровне, неделе 4 после лечения, неделе 8 после лечения и неделе 12 после лечения. Результаты в каждый момент времени показывают, что группа, получавшая лечение с помощью Ab6, характеризовалась статистически значимым улучшением баллов по НИТ-6 по сравнению с группой плацебо, т. е. 54,4% для группы, получавшей лечение с помощью Ab6, по сравнению с 30% для группы плацебо на неделе 4 ($p=0,0023$), 51,3% для группы, получавшей лечение с помощью Ab6, по сравнению с 38,0% для группы плацебо на неделе 8 ($p=0,1094$) и 61,1% для группы, получавшей лечение с помощью Ab6, по сравнению с 33,3% для группы плацебо на неделе 12 ($p=0,0007$). На **ФИГ. 19** показана процентная доля пациентов с баллом НИТ-6, соответствующим небольшому или незначительному/отсутствует, с течением времени в группах лечения плацебо и Ab6 (показана статистическая а-значимость).

[0674] Кроме того, на **ФИГ. 20** содержится фармакокинетический (PK) профиль Ab6, введенного внутривенно в однократной дозировке 1000 мг, в мг/мл на протяжении 24-недельного периода после введения Ab6.

[0675] На **ФИГ. 21** содержатся фармакокинетические (PK) параметры свободного вещества в плазме крови: N (количество пациентов), среднее и стандартное отклонение (SD) для однократной внутривенной дозировки 1000 мг Ab6. Параметры, показанные в таблице, и единицы измерения: C_{\max} (мкг/мл), $AUC_{0-\infty}$ (мг*ч/мл), период полужизни (дни), V_z (л) и C_L (мл/ч).

[0676] Дальнейший анализ проводили для данных пациентов от 12 недель до 24 недель. Группа лечения продолжала демонстрировать уменьшение числа дней с мигренью по сравнению с контрольной группой, однако величина отличия со временем уменьшалась. Кроме того, в контрольной группе наблюдалось меньшее число дней с мигренью в месяц, чем на исходном уровне. Полагали, что это по меньшей мере частично является результатом "усталости от ежедневника", когда пациенты могли не сообщать о мигрени в день, когда мигрень действительно возникла, чтобы избежать затрат времени и усилий при ответе на дальнейшие вопросы о мигрени, которые будут появляться в результате утвердительного ответа на вопрос, была ли у них мигрень в данный день.

[0677] Дальнейший анализ результатов исследования показан на **ФИГ. 22-33**. Эти результаты включают анализ изменения (среднее +/- SEM) числа дней с мигренью в месяц от исходного уровня для Ab6 (1000 мг, i.v.) в сравнении с плацебо (**ФИГ. 22**), изменения среднего числа дней с мигренью (+/- SD) с течением времени для всей анализируемой популяции (**ФИГ. 23**). Дополнительно показано распределение фактических дней с мигренью и изменение для группы лечения Ab6 в течение недель 1-4 (**ФИГ. 24**), распределение фактических дней с мигренью и изменение для группы плацебо в течение недель 1-4 (**ФИГ. 25**), распределение фактических дней с мигренью и изменение для группы лечения Ab6 в течение недель 5-8 (**ФИГ. 26**), распределение фактических дней с мигренью и изменение для группы плацебо в течение недель 5-8 (**ФИГ. 27**), распределение фактических дней с мигренью и изменение для группы лечения Ab6 в течение недель 9-12 (**ФИГ. 28**), а также распределение фактических дней с мигренью и изменение для группы плацебо в течение недель 9-12 (**ФИГ. 29**).

[0678] Также был проведен анализ частоты пациентов, отвечающих на лечение (**ФИГ. 30-32**). На этих фигурах показана 50%, 75% и 100% частота ответа на лечение для групп лечения Ab6 и плацебо соответственно. Субъекты со снижением частоты мигрени на $\geq 50\%$ считались пациентом, отвечающим на лечение на 50%. Субъекты со снижением частоты мигрени на $\geq 75\%$ считались пациентом, отвечающим на лечение на 75%. Аналогично, субъекты со снижением частоты мигрени на 100% считались пациентом, отвечающим на лечение на 100%.

[0679] На **ФИГ. 22 и 30-32** к интервалам визитов применяли нормализацию, при этом электронные дневники заполняли в течение 21-27 дней, путем умножения наблюдаемой частоты на коэффициент, обратный коэффициенту заполнения.

[0680] Также анализировали степень тяжести мигрени. На **ФИГ. 33** показано средняя степень тяжести мигрени с течением времени для всей анализируемой популяции. На используемой шкале средний балл мигрени, составляющий 3, представляет "умеренную боль".

[0681] На **ФИГ. 34** обобщено изменение числа дней с мигренью, приступов мигрени, часов с мигренью, средней тяжести мигрени, частоты головной боли и критериев эффективности, включая балл по HIT-6, MSQ (Опросник по качеству жизни, специфический в отношении мигрени), RFP (повседневная деятельность-профилактика функции), MSQ RFR (повседневная деятельность-ограничение функции) и MSQ EF (эмоциональная функция) от исходного уровня.

[0682] ПРИМЕР 3

[0683] Клиническое исследование на людях по оценке безопасности и эффективности антитела к CGRP у пациентов с хронической мигренью

[0684] В этом примере описывается рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое испытание по оценке безопасности и эффективности Ab6 для предупреждения хронической мигрени. В данном исследовании 1072 пациента рандомизировали для приема Ab6 (300 мг или 100 мг) или плацебо, вводимых путем инфузии один раз в 12 недель. Чтобы соответствовать критериям включения в испытание, пациенты должны были испытывать по меньшей мере 15 дней с головной болью в месяц, из которых по меньшей мере восемь соответствовали критериям мигрени. У пациентов, которые участвовали в испытание, наблюдалось в среднем 16,1 дня с мигренью в месяц на исходном уровне. Конечные точки исследования включали среднее изменения ежемесячного числа дней с мигренью от исходного уровня, снижение встречаемости мигрени в день 1 и в течение дней 1-28, а также снижение среднего ежемесячного числа дней с мигренью по меньшей мере на 50%, 75% и 100% от исходного уровня, изменение среднего ежемесячного числа дней приема неотложной лекарственной терапии, специфической в отношении мигрени, от исходного уровня и снижение сообщаемых пациентом баллов воздействия по тесту воздействия головной боли (НПТ-6) от исходного уровня. Вводимое антитело Ab6 представляет собой антитело к CGRP, состоящее из полипептида легкой цепи под SEQ ID NO: 221 и полипептида тяжелой цепи под SEQ ID NO: 201.

[0685] Характеристики пациентов обобщены на **ФИГ. 39**, при этом в отдельных колонках представлены пациенты, получающие плацебо, 100 мг антитела или 300 мг антитела. Среднее число лет с момента диагностирования мигрени у пациентов составляло от 17,0 до 19,0 лет, средняя продолжительность наличия хронической мигрени составляла от 11,5 до 12,4 года, и от 44,3% до 45,2% пациентов использовали по меньшей мере один профилактический лекарственный препарат. На исходном уровне в обеих группах лечения антителом среднее число дней с мигренью в месяц составляло 16,1, в то время как для группы плацебо среднее число дней с мигренью в месяц составляло 16,2.

[0686] Снижение среднего ежемесячного числа дней с мигренью на указанную процентную долю (50%, 75% или 100%) от исходного уровня относится к числу или процентной доле пациентов в группе лечения, у которых наблюдалось данное процентное уменьшение числа дней с мигренью в месяц. Например, пациент, у которого на исходном уровне наблюдается 16 дней с мигренью в месяц, был пациентом, отвечающим на лечение на 75%, если число дней с мигренью в месяц уменьшилось на по меньшей мере 12 дней в месяц на протяжении указанного периода.

[0687] Результаты показаны на **ФИГ. 35-39**. На **ФИГ. 35** показаны процентные доли пациентов с мигренью в группах лечения 300 мг, 100 мг и плацебо в дни 1, 7, 14, 21 и 28. Самая верхняя линия показывает результаты для плацебо, самая нижняя линия показывает результаты для дозировки 300 мг, а средняя линия показывает результаты для дозировки 100 мг.

[0688] Как показано на **ФИГ. 35**, в день 1 процент снижения встречаемости мигрени составлял 52% для дозировки 300 мг, 50% при дозировке 100 мг и 27% для плацебо. Снижение было статистически значимым по сравнению с группой плацебо для обеих групп лечения 100 мг и 300 мг.

[0689] На **ФИГ. 36-38** показана процентная доля пациентов в группах лечения 300 мг и 100 мг, достигших 50%, 75% и 100% уменьшения числа дней с мигренью соответственно в течение месяца 1, в течение месяцев 1-3 (после 1-й инфузии) и в течение месяцев 4-5 (после 2-й инфузии). На каждом графике столбики данных слева направо показывают результаты для групп 100 мг, 300 мг и плацебо. Статистическая значимость является такой, как показано. ++ указывает на статистически значимое отличие от плацебо; + указывает на статистически значимое отличие от плацебо (нескорректированное), и § указывает на статистически значимое отличие от плацебо (апостериорное).

[0690] ПРИМЕР 4

[0691] Анализ по подгруппам, выделенным на исходном уровне, в клинических исследованиях на людях по оценке безопасности и эффективности антител к CGRP у пациентов с хронической или эпизодической мигренью

[0692] В исследовании хронической мигрени, описанном в примере 3, при приеме каждого пациента оценивали на предмет потенциальной головной боли при избыточном применении лекарственных препаратов (МОН). МОН присутствовала у 39,9% (139 пациентов) в группе лечения 100 мг, 42,0% (147 пациентов) в группе лечения 300 мг и 39,6% (145 пациентов) в группе плацебо. Оценка результатов лечения в этой подгруппе пациентов показала, что лечение антителом к CGRP было эффективным в отношении МОН (**ФИГ. 41**). В частности, в группе лечения 100 мг среднее число дней с мигренью в месяц изменилось на -3,0 дня (95% CI, от -4,56 до -1,52 дня) у пациентов, имеющих МОН на исходном уровне, по сравнению с пациентами с МОН, получавшими плацебо. Аналогичным образом, в группе лечения 300 мг среднее число дней с мигренью в месяц изменилось на -3,2 дня (95% CI, от -4,66 до -1,78 дня) у пациентов, имеющих МОН на исходном уровне, по сравнению с пациентами с МОН, получавшими плацебо. Напротив, для пациентов без МОН на исходном уровне в группе лечения 100 мг среднее число дней с мигренью в месяц изменилось на -1,3 дня (95% CI, от -2,43 до -0,16 дня) по сравнению с пациентами без МОН на исходном уровне, получавшими плацебо. Аналогичным образом, для пациентов без МОН на исходном уровне в группе лечения 300 мг среднее число дней с мигренью в месяц изменилось на -2,1 дня (95% CI, от -3,24 до -0,88 дня) по сравнению с пациентами без МОН на исходном уровне, получавшими плацебо. Также была показана эффективность для других подгрупп, включая эффективность для пациентов со средней частотой дней с мигренью (ММД), составлявшей менее 17 дней или 17 дней или больше, пациентов, возраст которых на момент постановки диагноза составлял 21 год или меньше или более 21 года, пациентов с продолжительностью мигрени, составляющей 15 лет или меньше или более 15 лет, пациентов, страдающих мигренью с аурой или мигренью без ауры, пациентов, ранее принимавших профилактические лекарственные препараты или не принимавших

профилактические лекарственные препараты, пациентов с сопутствующим профилактическим применением лекарственных препаратов или без сопутствующего профилактического применения лекарственных препаратов, пациентов, принимающих триптан в течение 33% дней или больше или менее 33% дней. В каждом случае была показана эффективность для каждой подгруппы (ФИГ. 41).

[0693] В другом клиническом испытании на людях пациентов с эпизодической мигренью пациентов рандомизировали для получения 100 мг Ab6 (n=221), 300 мг (n=222) или плацебо (n=222) в двойном слепом параллельном исследовании. После 28-дневного периода скрининга пациентам внутривенно вводили лекарственное средство или плацебо через каждые 3 месяца для обеспечения в совокупно 4 инфузий (ФИГ. 40). Эффективность в течение месяцев 1-3 была продемонстрирована для обеих групп лечения 100 мг и 300 мг, при этом среднее изменение числа дней с мигренью составляло -3,9 для группы лечения 100 мг и -4,3 дня для группы лечения 300 мг по сравнению с -3,2 дня для группы плацебо. Также была показана эффективность для подгрупп пациентов, включая эффективность для пациентов со средней частотой дней с мигренью (MMD), составлявшей 9 дней или меньше или более 9 дней, пациентов, возраст которых на момент постановки диагноза составлял 21 год или меньше или более 21 года, пациентов с продолжительностью мигрени, составляющей 15 лет или меньше или более 15 лет, а также пациентов, страдающих мигренью с аурой или мигренью без ауры.

[0694] ПРИМЕР 5

[0695] Эффекты лечения с помощью Ab6 на применение лекарственных препаратов у пациентов с хронической и эпизодической мигренью

[0696] Во время исследований пациентов с хронической мигренью, описанных в примере 3, и пациентов с эпизодической мигренью, описанных в примере 4, пациенты также регистрировали применение лекарственного препарата неотложной терапии в ежедневном электронном дневнике и им разрешали применять лекарственный препарат неотложной терапии по своему усмотрению. Лекарственные препараты неотложной терапии при мигрени включали алкалоиды спорыньи, триптаны и анальгетики (например, NSAID, опиоиды и комбинированные анальгетики, содержащие кофеин).

[0697] Для дальнейшего анализа пациентов стратифицировали по числу дней применения лекарственного препарата неотложной терапии на протяжении 28-дневного периода скрининга (1-9 или ≥ 10 дней; "исходный уровень"). Дни приема лекарственного препарата неотложной терапии рассчитывали для отдельных типов лекарственных препаратов неотложной терапии и комбинировали, что означает, что если в одни и те же календарные дни использовались лекарственные препараты 2 или более типов, они учитывались как отдельные дни применения лекарственных препаратов. Например, если пациент принимал опиоид и триптан в один и тот же день, это засчитывалось как 2 дня приема лекарственных препаратов неотложной терапии. Эти анализы включали пациентов, которые на протяжении 28-дневного исходного периода скрининга применяли лекарственный препарат неотложной терапии по меньшей мере 1 день.

[0698] У пациентов как с хронической мигренью, так и с эпизодической мигренью, которые применяли лекарственные препараты неотложной терапии на протяжении 28-дневного исходного периода, лечение с помощью Аb6 приводило к более значительному среднему снижению ежемесячного числа дней с мигренью и дней приема лекарственного препарата неотложной терапии, чем плацебо, уже через 1 месяц после введения дозы с аналогичными результатами в интервалах приема 2 доз на протяжении 6 месяцев.

[0699] У пациентов с хронической мигренью, принимавших лекарственный препарат неотложной терапии ≥ 1 дня на исходном уровне, в случае Аb6 систематически продемонстрированы большие снижения среднего ежемесячного числа дней с мигренью в течение 6 месяцев лечения, чем для плацебо (ФИГ. 42). Пациенты с хронической мигренью, которые применяли лекарственный препарат неотложной терапии по меньшей мере один день в месяц на исходном уровне, продемонстрировали большее снижение применения лекарственного препарата неотложной терапии, чем группа плацебо, уже через 1 месяц после лечения и в течение всего 6-месячного периода лечения (ФИГ. 43). В подгруппе пациентов с хронической мигренью, которые принимали лекарственный препарат неотложной терапии на протяжении 1–9 дней на исходном уровне, изменение числа дней применения лекарственного препарата неотложной терапии от исходного уровня было большим в группе 300 мг Аb6, чем в группе плацебо, в течение 6 месяцев лечения (ФИГ. 44). Явное уменьшение числа дней приема лекарственных препаратов в месяц наблюдали у пациентов с по меньшей мере 10 днями применения лекарственных препаратов в месяц на исходном уровне для обеих групп лечения с помощью Аb6 по сравнению с плацебо в течение всего 6-месячного периода. На ФИГ. 45 показаны изменения числа дней применения лекарственных препаратов в месяц 1 и месяц 6 в подгруппах пациентов с хронической мигренью с ≥ 1 , 1–9 и ≥ 10 днями применения лекарственного препарата неотложной терапии на исходном уровне. Аb6 продемонстрировало больший лечебный эффект в контексте снижения применения лекарственного препарата неотложной терапии, чем плацебо, за исключением пациентов с применением 1–9 дней в месяц на исходном уровне, получавших 100 мг Аb6, в момент времени месяц 6.

[0700] Аналогичным образом, в интервалах введения 2 доз в течение 6 месяцев у пациентов с эпизодической мигренью, которые применяли лекарственный препарат неотложной терапии один или более дней на исходном уровне, наблюдались большие снижения среднего ежемесячного числа дней с мигренью при Аb6, чем в группе плацебо (ФИГ. 46). Пациенты с эпизодической мигренью, которые применяли лекарственный препарат неотложной терапии по меньшей мере один день в месяц на протяжении исходного периода, продемонстрировали большие снижения применения лекарственного препарата неотложной терапии, чем в группе плацебо, уже через 1 месяц после лечения и в течение всего 6-месячного периода лечения (ФИГ. 47). В подгруппе пациентов с эпизодической мигренью, которые принимали лекарственный препарат неотложной терапии 1–9 дней на протяжении исходного периода, изменение числа дней применения лекарственного

препарата неотложной терапии от исходного уровня было большим в группе Ab6, чем в группе плацебо, в течение 6 месяцев лечения (ФИГ. 48). Аналогичную картину наблюдали в подгруппе пациентов, которые принимали лекарственный препарат неотложной терапии ≥ 10 дней на исходном уровне, хотя меньшие размеры выборки, могли внести вклад в менее постоянную картину с течением времени. На ФИГ. 49 показаны изменения числа дней применения лекарственных препаратов в месяц 1 и месяц 6 в подгруппах пациентов с эпизодической мигренью с ≥ 1 , 1–9 и ≥ 10 днями применения лекарственного препарата неотложной терапии на исходном уровне. Снижение применения лекарственного препарата неотложной терапии было большим в группах лечения с помощью Ab6, чем в группе плацебо, за исключением пациентов с применением ≥ 10 дней в месяц на исходном уровне, получавших 100 мг Ab6, в момент времени месяц 6.

[0701] Результаты показывают, что пациенты как с эпизодической мигренью, так и с хронической мигренью, которые имели риск развития головной боли при избыточном применении лекарственных препаратов (≥ 10 дней в месяц применения лекарственного препарата неотложной терапии), продемонстрировали наибольшие снижения применения лекарственного препарата неотложной терапии, при этом лечение с помощью Ab6 в целом приводило к большему уменьшению числа дней применения лекарственных препаратов, чем плацебо.

[0702] Наиболее часто сообщаемые лекарственные препараты неотложной терапии от головной боли у $>10\%$ субъектов включали томапирин N (44,5%) (комбинация парацетамола, аспирина и кофеина), ибупрофен (40,6%), суматриптан (33,6%), парацетамол (ацетаминофен) (20,3%) и напроксен натрия (10,2%). Наиболее часто сообщаемым лекарственным препаратом для предупреждения головной боли у $> 10\%$ субъектов был топирамат (12,5%).

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения или предупреждения головной боли при избыточном применении лекарственных препаратов, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества по меньшей мере одного антитела к CGRP, или фрагмента антитела к CGRP, или антитела к CGRP-R, или фрагмента антитела к CGRP-R.
2. Способ лечения или предупреждения головной боли, возможно вызванной избыточным применением лекарственных препаратов, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества по меньшей мере одного антитела к CGRP, или фрагмента антитела к CGRP, или антитела к CGRP-R, или фрагмента антитела к CGRP-R.
3. Способ по любому из предыдущих пунктов, где указанное антитело к CGRP предусматривает любое из Ab1-Ab14 или его фрагмент.
4. Способ по любому из предыдущих пунктов, где указанное антитело к CGRP предусматривает Ab6 или его фрагмент.
5. Способ по любому из предыдущих пунктов, где указанное антитело к CGRP содержит полипептидные последовательности определяющих комплементарность областей (CDR) 1, 2 и 3 легкой цепи под SEQ ID NO: 224; SEQ ID NO: 226 и SEQ ID NO: 228 соответственно.
6. Способ по любому из предыдущих пунктов, где указанное антитело к CGRP содержит полипептидные последовательности CDR 1, 2 и 3 легкой цепи, кодируемые SEQ ID NO: 234; SEQ ID NO: 236 и SEQ ID NO: 238 соответственно.
7. Способ по любому из предыдущих пунктов, где указанное антитело к CGRP содержит полипептидные последовательности CDR 1, 2 и 3 тяжелой цепи под SEQ ID NO: 204; SEQ ID NO: 206 и SEQ ID NO: 208 соответственно.
8. Способ по любому из предыдущих пунктов, где указанное антитело к CGRP содержит полипептидные последовательности CDR 1, 2 и 3 тяжелой цепи, кодируемые SEQ ID NO: 214; SEQ ID NO: 216 и SEQ ID NO: 218 соответственно.
9. Способ по любому из предыдущих пунктов, где указанное антитело к CGRP содержит полипептидные последовательности CDR 1, 2 и 3 легкой цепи под SEQ ID NO: 224; SEQ ID NO: 226 и SEQ ID NO: 228 соответственно и полипептидные последовательности CDR 1, 2 и 3 тяжелой цепи под SEQ ID NO: 204; SEQ ID NO: 206 и SEQ ID NO: 208 соответственно.

10. Способ по любому из предыдущих пунктов, где указанное антитело к CGRP содержит полипептидные последовательности CDR 1, 2 и 3 легкой цепи, кодируемые SEQ ID NO: 234; SEQ ID NO: 236 и SEQ ID NO: 238 соответственно, и полипептидные последовательности CDR 1, 2 и 3 тяжелой цепи, кодируемые SEQ ID NO: 214; SEQ ID NO: 216 и SEQ ID NO: 218 соответственно.
11. Способ по любому из предыдущих пунктов, где указанное антитело к CGRP содержит полипептид вариательной области легкой цепи под SEQ ID NO: 222.
12. Способ по любому из предыдущих пунктов, где указанное антитело к CGRP содержит полипептид вариательной области легкой цепи, кодируемый SEQ ID NO: 232.
13. Способ по любому из предыдущих пунктов, где указанное антитело к CGRP содержит полипептид вариательной области тяжелой цепи под SEQ ID NO: 202.
14. Способ по любому из предыдущих пунктов, где указанное антитело к CGRP содержит полипептид вариательной области тяжелой цепи, кодируемый SEQ ID NO: 212.
15. Способ по любому из предыдущих пунктов, где указанное антитело к CGRP содержит полипептид вариательной области легкой цепи под SEQ ID NO: 222, и полипептид вариательной области тяжелой цепи под SEQ ID NO: 202.
16. Способ по любому из предыдущих пунктов, где указанное антитело к CGRP содержит полипептид вариательной области легкой цепи, кодируемый SEQ ID NO: 232, и полипептид вариательной области тяжелой цепи, кодируемый SEQ ID NO: 212.
17. Способ по любому из предыдущих пунктов, где указанное антитело к CGRP содержит полипептид легкой цепи под SEQ ID NO: 221.
18. Способ по любому из предыдущих пунктов, где указанное антитело к CGRP содержит полипептид легкой цепи, кодируемый SEQ ID NO: 231.
19. Способ по любому из предыдущих пунктов, где указанное антитело к CGRP содержит полипептид тяжелой цепи под SEQ ID NO: 201 или SEQ ID NO: 566.
20. Способ по любому из предыдущих пунктов, где указанное антитело к CGRP содержит полипептид тяжелой цепи, кодируемый SEQ ID NO: 211 или SEQ ID NO: 567.
21. Способ по любому из предыдущих пунктов, где указанное антитело к CGRP содержит полипептид легкой цепи под SEQ ID NO: 221 и полипептид тяжелой цепи под SEQ ID NO: 201 или SEQ ID NO: 566.

22. Способ по любому из предыдущих пунктов, где указанное антитело к CGRP содержит полипептид легкой цепи, кодируемый SEQ ID NO: 231, и полипептид тяжелой цепи, кодируемый SEQ ID NO: 211 или SEQ ID NO: 567.
23. Способ по любому из предыдущих пунктов, где указанное антитело к CGRP или фрагмент антитела к CGRP экспрессируются или получены посредством экспрессии в *Pichia pastoris*.
24. Способ по любому из предыдущих пунктов, где указанное антитело к CGRP или фрагмент антитела к CGRP экспрессируются или получены посредством экспрессии в клетках CHO.
25. Способ по любому из предыдущих пунктов, где вводимое количество указанного антитела к CGRP составляет от приблизительно 100 мг до приблизительно 300 мг, или составляет приблизительно 100 мг, или составляет приблизительно 300 мг.
26. Способ по любому из предыдущих пунктов, где вводимое количество указанного антитела к CGRP составляет 100 мг.
27. Способ по любому из предыдущих пунктов, дополнительно включающий внутривенное введение 100 мг указанного антитела к CGRP каждые 12 недель.
28. Способ по любому из пп. 1-26, дополнительно включающий внутривенное введение 300 мг указанного антитела к CGRP каждые 12 недель.
29. Способ по любому из предыдущих пунктов, где указанный пациент является пациентом с хронической мигренью или эпизодической мигренью или пациентом с кластерной головной болью с риском развития головной боли при избыточном применении лекарственных препаратов.
30. Способ по п. 29, где указанный пациент принимает лекарственный препарат неотложной терапии от головной боли по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 дней в месяц, где необязательно указанное применение лекарственного препарата неотложной терапии определяется в течение исходного периода, составляющего по меньшей мере 28 дней.
31. Способ по п. 29, где указанный пациент принимает лекарственный препарат неотложной терапии от головной боли по меньшей мере 10 дней в месяц, где необязательно указанное применение лекарственного препарата неотложной терапии определяется в течение исходного периода, составляющего по меньшей мере 28 дней.
32. Способ по любому из пп. 30-31, где указанный лекарственный препарат неотложной терапии предусматривает применение алкалоидов спорыньи, триптанов, неопиоидных

анальгетиков, ацетаминофена, аспирина, NSAID, неопиоидных анальгетиков, комбинированных анальгетиков или опиоидов.

33. Способ по любому из предыдущих пунктов, где указанная головная боль при избыточном применении лекарственных препаратов включает (а) головную боль, возникающую у указанного пациента на протяжении 15 или более дней в месяц, где у указанного пациента уже имеется расстройство, сопровождающееся головной болью; и (b) избыточное применение указанным пациентом в течение более 3 месяцев одного или нескольких лекарственных средств, принимаемых для неотложного и/или симптоматического лечения головной боли.

34. Способ по любому из предыдущих пунктов, где перед указанным введением у пациента наблюдается от приблизительно 15 до приблизительно 22 дней с мигренью в месяц.

35. Способ по любому из предыдущих пунктов, где перед указанным введением у пациента наблюдается от приблизительно 15 до приблизительно 27 дней с головной болью в месяц.

36. Способ по любому из предыдущих пунктов, где перед указанным введением у пациента наблюдается от приблизительно 17 до приблизительно 24 дней с головной болью в месяц.

37. Способ по любому из предыдущих пунктов, где до указанного введения у пациента наблюдается от приблизительно 15 до приблизительно 19 дней с мигренью в месяц, или приблизительно 20 или приблизительно 21 день с головной болью в месяц, или приблизительно 16 дней с мигренью в месяц.

38. Способ по любому из предыдущих пунктов, где у указанного пациента мигрень была диагностирована за по меньшей мере 10 лет до указанного введения.

39. Способ по любому из предыдущих пунктов, где у указанного пациента мигрень была диагностирована за по меньшей мере 15 лет до указанного введения.

40. Способ по любому из предыдущих пунктов, где у указанного пациента мигрень была диагностирована за по меньшей мере 18 или по меньшей мере 19 лет до указанного введения.

41. Способ по любому из предыдущих пунктов, где у указанного пациента проявляется уменьшение числа дней с мигренью на по меньшей мере 50% за период один месяц после введения указанного антитела по сравнению с исходным числом дней с мигренью, которые испытывал данный пациент до указанного введения.

42. Способ по любому из предыдущих пунктов, где у указанного пациента проявляется уменьшение числа дней с мигренью на по меньшей мере 75% за период один месяц после введения

указанного антитела по сравнению с исходным числом дней с мигренью, которые испытывал данный пациент до указанного введения.

43. Способ по любому из предыдущих пунктов, где у указанного пациента проявляется уменьшение числа дней с мигренью на 100% за период один месяц после введения указанного антитела по сравнению с исходным числом дней с мигренью, которые испытывал данный пациент до указанного введения.

44. Способ по любому из предыдущих пунктов, где у указанного пациента проявляется уменьшение числа дней с мигренью на по меньшей мере 50% за период 12 недель после введения указанного антитела по сравнению с исходным числом дней с мигренью, которые испытывал данный пациент до указанного введения.

45. Способ по любому из предыдущих пунктов, где у указанного пациента проявляется уменьшение числа дней с мигренью на по меньшей мере 75% за период 12 недель после введения указанного антитела по сравнению с исходным числом дней с мигренью, которые испытывал данный пациент до указанного введения.

46. Способ по любому из предыдущих пунктов, где у указанного пациента проявляется уменьшение числа дней с мигренью на 100% за период 12 недель после введения указанного антитела по сравнению с исходным числом дней с мигренью, которые испытывал данный пациент до указанного введения.

47. Способ по любому из предыдущих пунктов, дополнительно включающий введение второй дозы указанного антитела к CGRP указанному пациенту через приблизительно 12 недель или через приблизительно 3 месяца после указанного введения.

48. Способ по любому из предыдущих пунктов, где указанное введение включает введение приблизительно 100 мг, приблизительно 125 мг, приблизительно 150 мг, приблизительно 175 мг, приблизительно 200 мг, приблизительно 225 мг, приблизительно 250 мг, приблизительно 275 мг или приблизительно 300 мг указанного антитела к CGRP.

49. Способ по любому из предыдущих пунктов, где указанное антитело к CGRP или фрагмент антитела являются агликозилированными или, если они являются гликозилированными, содержат только остатки маннозы.

50. Способ по любому из предыдущих пунктов, где указанное антитело к CGRP состоит из полипептида легкой цепи под SEQ ID NO: 221 и полипептида тяжелой цепи под SEQ ID NO: 201 или SEQ ID NO: 566.

51. Способ по любому из предыдущих пунктов, где указанное антитело к CGRP состоит из полипептида легкой цепи, кодируемого SEQ ID NO: 231, и полипептида тяжелой цепи, кодируемого SEQ ID NO: 211 или SEQ ID NO: 567.

52. Способ по любому из предыдущих пунктов, где указанная головная боль при избыточном применении лекарственных препаратов включает (а) головную боль, возникающую у указанного пациента на протяжении 15 или более дней в месяц, где у указанного пациента уже имеется расстройство, сопровождающееся головной болью; и (b) избыточное применение указанным пациентом в течение более 3 месяцев одного или нескольких лекарственных средств, принимаемых для неотложного и/или симптоматического лечения головной боли.

53. Способ по любому из предыдущих пунктов, где указанное избыточное применение лекарственных препаратов включает применение эрготамина на протяжении 10 или более дней в месяц, применение триптана на протяжении 10 или более дней в месяц, применение одного или нескольких неопиоидных анальгетиков (таких как парацетамол (ацетаминофен), ацетилсалициловая кислота (аспирин), другой NSAID или другой неопиоидный анальгетик) на протяжении 15 или более дней в месяц, применение одного или нескольких комбинированных анальгетиков (как дополнительно описано ниже) на протяжении 10 или более дней в месяц, применение одного или нескольких опиоидов на протяжении 10 или более дней в месяц или применение комбинации двух или более классов лекарственных средств (как дополнительно описано ниже) на протяжении 10 или более дней в месяц, где указанное применение триптана необязательно включает применение одного или нескольких из суматриптана, золмитриптана, наратриптана, ризатриптана, элетриптана, алмотриптана и фроватриптана, и/или где указанное применение опиоидов необязательно включает применение одного или нескольких из оксикодона, трамадола, буторфанола, морфина, кодеина и гидрокодона.

54. Способ по любому из предыдущих пунктов, где указанная головная боль при избыточном применении лекарственных препаратов, включает головную боль при избыточном применении эрготамина, головную боль при избыточном применении триптана, головную боль при избыточном применении неопиоидных анальгетиков, головную боль при избыточном применении опиоидов, головную боль при избыточном применении комбинированных анальгетиков, головную боль при избыточном применении лекарственных препаратов, связанную с несколькими классами лекарственных средств, которые по отдельности не применяются избыточно, головную боль при избыточном применении лекарственных препаратов, связанную с неуточненным или непроверенным избыточным применением нескольких классов лекарственных средств, или головную боль при избыточном применении лекарственных препаратов, связанную с другим лекарственным препаратом, где указанное применение триптана необязательно включает применение одного или нескольких из суматриптана, золмитриптана, наратриптана, ризатриптана,

элетриптана, алмотриптана и фроватриптана, и/или где указанное применение опиоидов необязательно включает применение одного или нескольких из оксикодона, трамадола, буторфанола, морфина, кодеина и гидрокодона.

55. Способ по любому из предыдущих пунктов, где указанная головная боль при избыточном применении неопиоидных анальгетиков предусматривает головную боль при избыточном применении парацетамола (ацетаминофена), головную боль при избыточном применении нестероидных противовоспалительных лекарственных средств (NSAID), такую как головная боль при избыточном применении ацетилсалициловой кислоты (аспирина), или головную боль при избыточном применении других неопиоидных анальгетиков.

56. Способ по любому из предыдущих пунктов, где указанная головная боль при избыточном применении эрготамина включает головную боль, возникающую на протяжении 15 или более дней в месяц, и применение эрготамина на протяжении 10 или более дней в месяц в течение более 3 месяцев.

57. Способ по любому из предыдущих пунктов, где указанная головная боль при избыточном применении триптана включает головную боль, возникающую на протяжении 15 или более дней в месяц, и применение одного или нескольких триптанов на протяжении 10 или более дней в месяц в течение более 3 месяцев, где указанное применение триптана необязательно включает применение одного или нескольких из суматриптана, золмитриптана, наратриптана, ризатриптана, элетриптана, алмотриптана и фроватриптана.

58. Способ по любому из предыдущих пунктов, где указанная головная боль при избыточном применении неопиоидных анальгетиков включает головную боль, возникающую на протяжении 15 или более дней в месяц, и применение одного или нескольких неопиоидных анальгетиков (таких как парацетамол (ацетаминофен), ацетилсалициловая кислота (аспирин), другой NSAID или другой неопиоидный анальгетик) на протяжении 15 или более дней в месяц в течение более 3 месяцев.

59. Способ по любому из предыдущих пунктов, где указанная головная боль при избыточном применении комбинированных анальгетиков включает головную боль, возникающую на протяжении 15 или более дней в месяц, и применение одного или нескольких комбинированных анальгетиков на протяжении 10 или более дней в месяц в течение более 3 месяцев, где указанные комбинированные анальгетики включают лекарственные средства двух или более классов, каждое из которых обладает анальгетическим действием (например, парацетамол и кодеин) или действует в качестве вспомогательных средств (например, кофеин), где необязательно указанные комбинированные анальгетики объединяют неопиоидный анальгетик с включением по меньшей

мере одного опиоида (такого как трамадол, буторфанол, морфин, кодеин, гидрокодон или любой их комбинации), барбитурата, такого как буталбитал, и/или кофеина.

60. Способ по любому из предыдущих пунктов, где указанная головная боль при избыточном применении опиоидных анальгетиков включает головную боль, возникающую на протяжении 15 или более дней в месяц, и применение одного или нескольких опиоидов (таких как оксикодон, трамадол, буторфанол, морфин, кодеин, гидрокодон или любой их комбинации) на протяжении 10 или более дней в месяц в течение более 3 месяцев.

61. Способ по любому из предыдущих пунктов, где указанная головная боль при избыточном применении лекарственных препаратов, связанная с несколькими классами лекарственных средств, которые по отдельности не применяются избыточно, включает головную боль, возникающую на протяжении 15 или более дней в месяц, и применение любой комбинации эрготамина, триптанов (таких как суматриптан, золмитриптан, наратриптан, ризатриптан, элетриптан, алмотриптан, фроватриптан или любой их комбинации), неопиоидных анальгетиков и/или опиоидов (таких как оксикодон, трамадол, буторфанол, морфин, кодеин, гидрокодон или любой их комбинации) в общей сложности по меньшей мере 10 дней в месяц в течение более 3 месяцев.

62. Способ по любому из предыдущих пунктов, где указанная головная боль при избыточном применении лекарственных препаратов, связанная с неуточненным или непроверенным избыточным применением нескольких классов лекарственных средств, включает головную боль, возникающую на протяжении 15 или более дней в месяц, и применение любой комбинации эрготамина, триптанов (таких как суматриптан, золмитриптан, наратриптан, ризатриптан, элетриптан, алмотриптан, фроватриптан или любой их комбинации), неопиоидных анальгетиков и/или опиоидов (таких как оксикодон, трамадол, буторфанол, морфин, кодеин, гидрокодон или любой их комбинации) по меньшей мере 10 дней в месяц в течение более 3 месяцев, при этом наименование, количество и/или характер применения или избыточного применения этих классов лекарственных средств надежно не установлены.

63. Способ по любому из предыдущих пунктов, где указанная головная боль при избыточном применении лекарственных препаратов, связанная с другим лекарственным препаратом, включает головную боль, возникающую на протяжении 15 или более дней в месяц, и применение одного или нескольких лекарственных препаратов, отличных от описанных выше, принимаемых для неотложного или симптоматического лечения головной боли, по меньшей мере 10 дней в месяц в течение более 3 месяцев.

64. Способ по любому из предыдущих пунктов, где у указанного пациента ранее была первичная головная боль до развития указанной головной боли при избыточном применении лекарственных препаратов.

65. Способ по любому из предыдущих пунктов, где определяются дни с головной болью и/или дни применения лекарственных препаратов с помощью сообщения пациента или родственника, дневника, медицинских записей, истории покупок лекарственных препаратов, выполнения рецептов, биомаркеров применения лекарственных препаратов, случаев токсичности при приеме лекарственных препаратов, случаев передозировки лекарственных препаратов и/или других показателей применения лекарственных препаратов пациентом.

66. Способ по любому из предыдущих пунктов, где указанная головная боль при избыточном применении лекарственных препаратов диагностируется в соответствии с третьим изданием Международной классификации расстройств, сопровождающихся головной болью, где указанная головная боль при избыточном применении лекарственных препаратов необязательно включает головную боль при избыточном применении эрготамина, головную боль при избыточном применении триптана, головную боль при избыточном применении неопиоидных анальгетиков, головную боль при избыточном применении опиоидов, головную боль при избыточном применении комбинированных анальгетиков, головную боль при избыточном применении лекарственных препаратов, связанную с несколькими классами лекарственных средств, которые по отдельности не применяются избыточно, головную боль при избыточном применении лекарственных препаратов, связанную с неуточненным или непроверенным избыточным применением нескольких классов лекарственных средств, или головную боль при избыточном применении лекарственных препаратов, связанную с другим лекарственным препаратом.

67. Способ по любому из предыдущих пунктов, где указанное антитело к CGRP или фрагмент антитела к CGRP входят в состав, содержащий гистидин (L-гистидин), сорбит, полисорбат 80 и воду или состоящий из них.

68. Способ по п. 67, где на 1 мл объема указанный состав содержит 100 мг антитела к CGRP, 3,1 мг L-гистидина, 40,5 мг сорбита и 0,15 мг полисорбата 80 или состоит из них, или имеет количества каждого компонента в пределах 10% от указанных значений и характеризуется рН, составляющим 5,8 или в пределах +/- 10% от указанного значения.

69. Способ по п. 67, где на 1 мл объема указанный состав содержит 100 мг антитела к CGRP, 3,1 мг L-гистидина, 40,5 мг сорбита и 0,15 мг полисорбата 80 или состоит из них, или имеет количества каждого компонента в пределах +/- 5% от указанных значений и/или характеризуется рН, составляющим 5,8 или в пределах +/- 5% от указанного значения.

70. Способ по п. 67, где на 1 мл объема указанный состав содержит 100 мг антитела к CGRP, 3,1 мг L-гистидина, 40,5 мг сорбита и 0,15 мг полисорбата 80 или состоит из них, или имеет количества каждого компонента в пределах +/- 1% от указанных значений и/или характеризуется рН, составляющим 5,8 или в пределах 1% от указанного значения.

71. Способ по п. 67, где на 1 мл объема указанный состав содержит 100 мг антитела к CGRP, 3,1 мг L-гистидина, 40,5 мг сорбита и 0,15 мг полисорбата 80 или состоит из них, или имеет количества каждого компонента в пределах +/- 0,5% от указанных значений и/или характеризуется рН, составляющим 5,8 или в пределах 0,5% от указанного значения.

72. Способ по п. 67, где на 1 мл объема указанный состав содержит 100 мг антитела к CGRP, 3,1 мг L-гистидина, 40,5 мг сорбита и 0,15 мг полисорбата 80 или состоит из них, или имеет количества каждого компонента в пределах +/- 0,1% от указанных значений и/или характеризуется рН, составляющим 5,8 или в пределах 0,1% от указанного значения.

73. Фармацевтическая композиция, содержащая антитело к CGRP или фрагмент антитела к CGRP или состоящая из них, в составе, содержащем гистидин (L-гистидин), сорбит, полисорбат 80 и воду или состоящем из них.

74. Фармацевтическая композиция по п. 73, где на 1 мл объема указанный состав содержит 100 мг антитела к CGRP, 3,1 мг L-гистидина, 40,5 мг сорбита и 0,15 мг полисорбата 80 или состоит из них, или имеет количества каждого компонента в пределах 10% от указанных значений и характеризуется рН, составляющим 5,8 или в пределах +/- 10% от указанного значения, в водном растворе.

75. Фармацевтическая композиция по п. 73, где на 1 мл объема указанный состав содержит 100 мг антитела к CGRP, 3,1 мг L-гистидина, 40,5 мг сорбита и 0,15 мг полисорбата 80 или состоит из них, или имеет количества каждого компонента в пределах +/- 5% от указанных значений и/или характеризуется рН, составляющим 5,8 или в пределах 5% от указанного значения, в водном растворе.

76. Фармацевтическая композиция по п. 73, где на 1 мл объема указанный состав содержит 100 мг антитела к CGRP, 3,1 мг L-гистидина, 40,5 мг сорбита и 0,15 мг полисорбата 80 или состоит из них, или имеет количества каждого компонента в пределах +/- 1% от указанных значений и/или характеризуется рН, составляющим 5,8 или в пределах 1% от указанного значения.

77. Фармацевтическая композиция по п. 73, где на 1 мл объема указанный состав содержит 100 мг антитела к CGRP, 3,1 мг L-гистидина, 40,5 мг сорбита и 0,15 мг полисорбата 80 или состоит из них, или имеет количества каждого компонента в пределах +/- 0,5% от указанных значений и/или характеризуется рН, составляющим 5,8 или в пределах 0,5% от указанного значения.

78. Фармацевтическая композиция по п. 73, где на 1 мл объема указанный состав содержит 100 мг антитела к CGRP, 3,1 мг L-гистидина, 40,5 мг сорбита и 0,15 мг полисорбата 80 или состоит из них, или имеет количества каждого компонента в пределах +/- 0,1% от указанных значений и/или характеризуется рН, составляющим 5,8 или в пределах 0,1% от указанного значения.
79. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 73-79, где указанное антитело к CGRP содержит полипептидные последовательности CDR 1, 2 и 3 легкой цепи под SEQ ID NO: 224; SEQ ID NO: 226 и SEQ ID NO: 228 соответственно и полипептидные последовательности CDR 1, 2 и 3 тяжелой цепи под SEQ ID NO: 204; SEQ ID NO: 206 и SEQ ID NO: 208 соответственно.
80. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 73-79, где указанное антитело к CGRP содержит полипептидные последовательности CDR 1, 2 и 3 легкой цепи, кодируемые SEQ ID NO: 234; SEQ ID NO: 236 и SEQ ID NO: 238 соответственно, и полипептидные последовательности CDR 1, 2 и 3 тяжелой цепи, кодируемые SEQ ID NO: 214; SEQ ID NO: 216 и SEQ ID NO: 218 соответственно.
81. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 73-79, где указанное антитело к CGRP содержит полипептид варибельной области легкой цепи под SEQ ID NO: 222, и полипептид варибельной области тяжелой цепи под SEQ ID NO: 202.
82. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 73-79, где указанное антитело к CGRP содержит полипептид варибельной области легкой цепи, кодируемый SEQ ID NO: 232, и полипептид варибельной области тяжелой цепи, кодируемый SEQ ID NO: 212.
83. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 73-79, где указанное антитело к CGRP содержит полипептид легкой цепи под SEQ ID NO: 221 и полипептид тяжелой цепи под SEQ ID NO: 201 или SEQ ID NO: 566.
84. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 73-79, где указанное антитело к CGRP содержит полипептид легкой цепи, кодируемый SEQ ID NO: 231 и полипептид тяжелой цепи, кодируемый SEQ ID NO: 211 или SEQ ID NO: 567.
85. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 73-84, где указанное антитело к CGRP или фрагмент антитела к CGRP экспрессируются или получены путем экспрессии в *Pichia pastoris*.
86. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 73-84, где указанное антитело к CGRP или фрагмент антитела к CGRP экспрессируются или получены путем экспрессии в клетках CHO.
87. Способ лечения или предупреждения мигрени, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества:

(i) по меньшей мере одного антитела к CGRP, или фрагмента антитела к CGRP, или антитела к CGRP-R, или фрагмента антитела к CGRP-R и

(ii) по меньшей мере одного лекарственного препарата, принимаемого для неотложного и/или симптоматического лечения головной боли, выбранного из группы, включающей алкалоиды спорыньи, триптаны, неопиоидные анальгетики, ацетаминофен, аспирин, NSAID, неопиоидные анальгетики, комбинированные анальгетики или опиоиды.

88. Способ по п. 87, где комбинированное введение (i) и (ii) уменьшает симптомы, тяжесть и/или количество случаев головной боли при избыточном применении лекарственных препаратов у пациента.

89. Способ по п. 87 или п. 88, где указанный лекарственный препарат, принимаемый для неотложного и/или симптоматического лечения головной боли, содержит алкалоид спорыньи.

90. Способ по п. 89, где указанный алкалоид спорыньи выбран из эрготамина, ницерголина, метисергида, дигидроэрготамина и их комбинаций.

91. Способ по п. 87 или п. 88, где указанный лекарственный препарат, принимаемый для неотложного и/или симптоматического лечения головной боли, содержит триптан.

92. Способ по п. 91, где указанный триптан выбран из суматриптана, золмитриптана, наратриптана, ризатриптана, элетриптана, алмотриптана, фроватриптана и их комбинаций.

93. Способ по п. 87 или п. 88, где указанный лекарственный препарат, принимаемый для неотложного и/или симптоматического лечения головной боли, содержит неопиоидный анальгетик.

94. Способ по п. 93, где указанный неопиоидный анальгетик включает парацетамол (ацетаминофен) или аспирин.

95. Способ по п. 87 или п. 88, где указанный лекарственный препарат, принимаемый для неотложного и/или симптоматического лечения головной боли, содержит NSAID.

96. Способ по п. 95, где указанный NSAID выбран из салицилатов, производных пропионовой кислоты, производных эноловой кислоты, производных антраниловой кислоты (фенаматы), селективных ингибиторов COX-2 (коксибы), сульфонанилидов и их комбинаций.

97. Способ по п. 95, где указанный NSAID выбран из салицилатов, таких как аспирин (ацетилсалициловая кислота), дифлунисал (долобид), салициловая кислота и ее соли и сальсалат (дисальцид); производных пропионовой кислоты, таких как ибупрофен, дексипрофен, напроксен, фенпрофен, кетопрофен, декскетопрофен, флурбипрофен, оксапрозин и локсопрофен;

производных уксусной кислоты, таких как индометацин, толметин, сулиндак, этодолак, кеторолак, диклофенак, ацеклофенак и набуметон, производных эноловой кислоты (оксикам), таких как пироксикам, мелоксикам, теноксикам, дроксикам, лорноксикам, изоксикам и фенилбутазон ("бут"); производных антраиловой кислоты (фенаматы), таких как мефенамовая кислота, меклофенамовая кислота, флуфенамовая кислота и толфенамовая кислота; селективных ингибиторов COX-2 (коксибы), таких как целекоксиб, рофекоксиб, валдекоксиб, парекоксиб, люмиракоксиб, эторикоксиб и фирококсиб; сульфонанилидов, таких как нимесулид; клониксин, ликофелон, Н-гарпагид или дьявольский коготь и их комбинаций.

98. Способ по п. 87 или п. 88, где указанный лекарственный препарат, принимаемый для неотложного и/или симптоматического лечения головной боли, содержит неопиоидный анальгетик.

99. Способ по п. 87 или п. 88, где указанный лекарственный препарат, принимаемый для неотложного и/или симптоматического лечения головной боли, содержит комбинированный анальгетик.

100. Способ по п. 99, где указанная комбинированные анальгетики предусматривают комбинированный неопиоидный анальгетик с по меньшей мере одним опиоидом или барбитуратом, таким как буталбитал и/или кофеин, или предусматривают комбинацию ацетаминофена, аспирина и кофеина, например, EXCEDRIN® или EXCEDRIN MIGRAINE®, или предусматривают комбинированный анальгетик, предусматривающий анальгетик в комбинации с по меньшей мере одним отличным от анальгетика препаратом, например, сосудосуживающим лекарственным средством, таким как псевдоэфедрин, или антигистаминным лекарственным средством.

101. Способ по п. 87 или п. 88, где указанный лекарственный препарат, принимаемый для неотложного и/или симптоматического лечения головной боли, содержит опиоид.

102. Способ по п. 101, где указанный опиоид выбран из оксикодона, трамадола, буторфанола, морфина, кодеина, гидрокодона, тебаина, орипавина, смешанных алкалоидов опия, таких как папаверетум, диацетилморфин, никоморфин, дипропаноилморфин, диацетилдигидроморфин, ацетилпропионилморфин, дезоморфин, метилдезорфин, дибензоилморфин, этилморфин, гетерокодеин, бупренорфин, эторфин, гидроморфон, оксиморфон, фентанил, альфаметилфентанил, альфентанил, суфентанил, ремифентанил, карфентанил, омефентанил, петидин (меперидин), кетобемидон, МРРР, аллилпродин, продин, РЕРАР, промедол, дифенилпропиламин, пропоксифен, декстропропоксифен, декстроморамид, безитрамид, пиритрамид и их комбинаций.

103. Способ по любому из пп. 87-102, где указанное антитело к CGRP предусматривает любое из Ab1-Ab14 или его фрагмент.

104. Способ по любому из пп. 87-103, где указанное антитело к CGRP предусматривает Ab6 или его фрагмент.

105. Способ по любому из пп. 87-104, где указанное антитело к CGRP содержит полипептидные последовательности определяющих комплементарность областей (CDR) 1, 2 и 3 легкой цепи под SEQ ID NO: 224; SEQ ID NO: 226 и SEQ ID NO: 228 соответственно.

106. Способ по любому из пп. 87-105, где указанное антитело к CGRP содержит полипептидные последовательности CDR 1, 2 и 3 легкой цепи, кодируемые SEQ ID NO: 234; SEQ ID NO: 236 и SEQ ID NO: 238 соответственно.

107. Способ по любому из пп. 87-106, где указанное антитело к CGRP содержит полипептидные последовательности CDR 1, 2 и 3 тяжелой цепи под SEQ ID NO: 204; SEQ ID NO: 206 и SEQ ID NO: 208 соответственно.

108. Способ по любому из пп. 87-107, где указанное антитело к CGRP содержит полипептидные последовательности CDR 1, 2 и 3 тяжелой цепи, кодируемые SEQ ID NO: 214; SEQ ID NO: 216 и SEQ ID NO: 218 соответственно.

109. Способ по любому из пп. 87-108, где указанное антитело к CGRP содержит полипептидные последовательности CDR 1, 2 и 3 легкой цепи под SEQ ID NO: 224; SEQ ID NO: 226 и SEQ ID NO: 228 соответственно и полипептидные последовательности CDR 1, 2 и 3 тяжелой цепи под SEQ ID NO: 204; SEQ ID NO: 206 и SEQ ID NO: 208 соответственно.

110. Способ по любому из пп. 87-109, где указанное антитело к CGRP содержит полипептидные последовательности CDR 1, 2 и 3 легкой цепи, кодируемые SEQ ID NO: 234; SEQ ID NO: 236 и SEQ ID NO: 238 соответственно, и полипептидные последовательности CDR 1, 2 и 3 тяжелой цепи, кодируемые SEQ ID NO: 214; SEQ ID NO: 216 и SEQ ID NO: 218 соответственно.

111. Способ по любому из пп. 87-110, где указанное антитело к CGRP содержит полипептид переменной области легкой цепи под SEQ ID NO: 222.

112. Способ по любому из пп. 87-111, где указанное антитело к CGRP содержит полипептид переменной области легкой цепи, кодируемый SEQ ID NO: 232.

113. Способ по любому из пп. 87-112, где указанное антитело к CGRP содержит полипептид переменной области тяжелой цепи под SEQ ID NO: 202.

114. Способ по любому из пп. 87-113, где указанное антитело к CGRP содержит полипептид переменной области тяжелой цепи, кодируемый SEQ ID NO: 212.

115. Способ по любому из пп. 87-114, где указанное антитело к CGRP содержит полипептид вариабельной области легкой цепи под SEQ ID NO: 222, и полипептид вариабельной области тяжелой цепи под SEQ ID NO: 202.
116. Способ по любому из пп. 87-115, где указанное антитело к CGRP содержит полипептид вариабельной области легкой цепи, кодируемый SEQ ID NO: 232, и полипептид вариабельной области тяжелой цепи, кодируемый SEQ ID NO: 212.
117. Способ по любому из пп. 87-116, где указанное антитело к CGRP содержит полипептид легкой цепи под SEQ ID NO: 221.
118. Способ по любому из пп. 87-117, где указанное антитело к CGRP содержит полипептид легкой цепи, кодируемый SEQ ID NO: 231.
119. Способ по любому из пп. 87-118, где указанное антитело к CGRP содержит полипептид тяжелой цепи под SEQ ID NO: 201 или SEQ ID NO: 566.
120. Способ по любому из пп. 87-119, где указанное антитело к CGRP содержит полипептид тяжелой цепи, кодируемый SEQ ID NO: 211 или SEQ ID NO: 567.
121. Способ по любому из пп. 87-120, где указанное антитело к CGRP содержит полипептид легкой цепи под SEQ ID NO: 221 и полипептид тяжелой цепи под SEQ ID NO: 201 или SEQ ID NO: 566.
122. Способ по любому из пп. 87-121, где указанное антитело к CGRP содержит полипептид легкой цепи, кодируемый SEQ ID NO: 231 и полипептид тяжелой цепи, кодируемый SEQ ID NO: 211 или SEQ ID NO: 567.
123. Способ по любому из пп. 87-122, где указанное антитело к CGRP или фрагмент антитела к CGRP экспрессируются или получены путем экспрессии в *Pichia pastoris*.
124. Способ по любому из пп. 87-123, где указанное антитело к CGRP или фрагмент антитела к CGRP экспрессируются или получены путем экспрессии в клетках CHO.
125. Способ по любому из пп. 87-124, где вводимое количество указанного антитела к CGRP составляет от приблизительно 100 мг до приблизительно 300 мг, или приблизительно 100 мг, или приблизительно 300 мг.
126. Способ по любому из пп. 87-125, где вводимое количество указанного антитела к CGRP составляет 100 мг.

127. Способ по любому из пп. 87-126, дополнительно включающий внутривенное введение 100 мг указанного антитела к CGRP каждые 12 недель.
128. Способ по любому из пп. 87-127, дополнительно включающий внутривенное введение 300 мг указанного антитела к CGRP каждые 12 недель.
129. Способ по любому из пп. 87-128, где указанный пациент является пациентом с хронической мигренью или эпизодической мигренью или пациентом с кластерной головной болью с риском развития головной боли при избыточном применении лекарственных препаратов.
130. Способ по любому из пп. 87-129, где указанный пациент принимает лекарственный препарат неотложной терапии от головной боли по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 дней в месяц, где необязательно указанное применение лекарственного препарата неотложной терапии определяется в течение исходного периода, составляющего по меньшей мере 28 дней.
131. Способ по любому из пп. 87-130, где указанный пациент принимает лекарственный препарат неотложной терапии от головной боли по меньшей мере 10 дней в месяц, где необязательно указанное применение лекарственного препарата неотложной терапии определяется в течение исходного периода, составляющего по меньшей мере 28 дней.
132. Способ по любому из пп. 87-131, где указанная головная боль при избыточном применении лекарственных препаратов включает (а) головную боль, возникающую у указанного пациента на протяжении 15 или более дней в месяц, где у указанного пациента уже имеется расстройство, сопровождающееся головной болью; и (b) избыточное применение указанным пациентом в течение более 3 месяцев одного или нескольких лекарственных средств, принимаемых для неотложного и/или симптоматического лечения головной боли.
133. Способ по любому из пп. 87-132, где перед указанным введением у пациента наблюдается от приблизительно 15 до приблизительно 22 дней с мигренью в месяц.
134. Способ по любому из пп. 87-133, где перед указанным введением у пациента наблюдается от приблизительно 15 до приблизительно 27 дней с головной болью в месяц.
135. Способ по любому из пп. 87-134, где перед указанным введением у пациента наблюдается от приблизительно 17 до приблизительно 24 дней с головной болью в месяц.
136. Способ по любому из пп. 87-135, где до указанного введения у пациента наблюдается от приблизительно 15 до приблизительно 19 дней с мигренью в месяц, или приблизительно 20 или приблизительно 21 день с головной болью в месяц, или приблизительно 16 дней с мигренью в месяц.

137. Способ по любому из пп. 87-136, где у указанного пациента мигрень была диагностирована за по меньшей мере 10 лет до указанного введения.

138. Способ по любому из пп. 87-137, где у указанного пациента мигрень была диагностирована за по меньшей мере 15 лет до указанного введения.

139. Способ по любому из пп. 87-138, где у указанного пациента мигрень была диагностирована за по меньшей мере 18 или по меньшей мере 19 лет до указанного введения.

140. Способ по любому из пп. 87-139, где у указанного пациента проявляется уменьшение числа дней с мигренью на по меньшей мере 50% за период один месяц после введения указанного антитела по сравнению с исходным числом дней с мигренью, которые испытывал данный пациент до указанного введения.

141. Способ по любому из пп. 87-140, где у указанного пациента проявляется уменьшение числа дней с мигренью на по меньшей мере 75% за период один месяц после введения указанного антитела по сравнению с исходным числом дней с мигренью, которые испытывал данный пациент до указанного введения.

142. Способ по любому из пп. 87-141, где у указанного пациента проявляется уменьшение числа дней с мигренью на 100% за период один месяц после введения указанного антитела по сравнению с исходным числом дней с мигренью, которые испытывал данный пациент до указанного введения.

143. Способ по любому из пп. 87-142, где у указанного пациента проявляется уменьшение числа дней с мигренью на по меньшей мере 50% за период 12 недель после введения указанного антитела по сравнению с исходным числом дней с мигренью, которые испытывал данный пациент до указанного введения.

144. Способ по любому из пп. 87-143, где у указанного пациента проявляется уменьшение числа дней с мигренью на по меньшей мере 75% за период 12 недель после введения указанного антитела по сравнению с исходным числом дней с мигренью, которые испытывал данный пациент до указанного введения.

145. Способ по любому из пп. 87-144, где у указанного пациента проявляется уменьшение числа дней с мигренью на 100% за период 12 недель после введения указанного антитела по сравнению с исходным числом дней с мигренью, которые испытывал данный пациент до указанного введения.

146. Способ по любому из пп. 87-145, дополнительно включающий введение второй дозы указанного антитела к CGRP указанному пациенту через приблизительно 12 недель или через приблизительно 3 месяца после указанного введения.

147. Способ по любому из пп. 87-146, где указанное введение включает введение приблизительно 100 мг, приблизительно 125 мг, приблизительно 150 мг, приблизительно 175 мг, приблизительно 200 мг, приблизительно 225 мг, приблизительно 250 мг, приблизительно 275 мг или приблизительно 300 мг указанного антитела к CGRP.

148. Способ по любому из пп. 87-147, где указанное антитело к CGRP или фрагмент антитела являются агликозилированными или, если они являются гликозилированными, содержат только остатки маннозы.

149. Способ по любому из пп. 87-148, где указанное антитело к CGRP состоит из полипептида легкой цепи под SEQ ID NO: 221 и полипептида тяжелой цепи под SEQ ID NO: 201 или SEQ ID NO: 566.

150. Способ по любому из пп. 87-149, где указанное антитело к CGRP состоит из полипептида легкой цепи, кодируемого SEQ ID NO: 231 и полипептида тяжелой цепи, кодируемого SEQ ID NO: 211 или SEQ ID NO: 567.

151. Способ по любому из пп. 87-150, где указанная головная боль при избыточном применении лекарственных препаратов включает (а) головную боль, возникающую у указанного пациента на протяжении 15 или более дней в месяц, где у указанного пациента уже имеется расстройство, сопровождающееся головной болью; и (b) избыточное применение указанным пациентом в течение более 3 месяцев одного или нескольких лекарственных средств.

152. Способ по любому из пп. 87-151, где указанное избыточное применение лекарственных препаратов включает применение эрготамина на протяжении 10 или более дней в месяц, применение триптана на протяжении 10 или более дней в месяц, применение одного или нескольких неопиоидных анальгетиков (таких как парацетамол (ацетаминофен), ацетилсалициловая кислота (аспирин), другой NSAID или другой неопиоидный анальгетик) на протяжении 15 или более дней в месяц, применение одного или нескольких комбинированных анальгетиков (как дополнительно описано ниже) на протяжении 10 или более дней в месяц, применение одного или нескольких опиоидов на протяжении 10 или более дней в месяц или применение комбинации двух или более классов лекарственных средств (как дополнительно описано ниже) на протяжении 10 или более дней в месяц, где указанное применение триптана необязательно включает применение одного или нескольких из суматриптана, золмитриптана, наратриптана, ризатриптана, элетриптана, алмотриптана и фроватриптана, и/или где указанное применение опиоидов необязательно включает

применение одного или нескольких из оксикодона, трамадола, буторфанола, морфина, кодеина и гидрокодона.

153. Способ по любому из пп. 87-152, где указанная головная боль при избыточном применении лекарственных препаратов включает головную боль при избыточном применении эрготамина, головную боль при избыточном применении триптана, головную боль при избыточном применении неопиоидных анальгетиков, головную боль при избыточном применении опиоидов, головную боль при избыточном применении комбинированных анальгетиков, головную боль при избыточном применении лекарственных препаратов, связанную с несколькими классами лекарственных средств, которые по отдельности не применяются избыточно, головную боль при избыточном применении лекарственных препаратов, связанную с неуточненным или непроверенным избыточным применением нескольких классов лекарственных средств, или головную боль при избыточном применении лекарственных препаратов, связанную с другим лекарственным препаратом, где указанное применение триптана необязательно включает применение одного или нескольких из суматриптана, золмитриптана, наратриптана, ризатриптана, элетриптана, алмотриптана и фроватриптана, и/или где указанное применение опиоидов необязательно включает применение одного или нескольких из оксикодона, трамадола, буторфанола, морфина, кодеина и гидрокодона.

154. Способ по любому из пп. 87-153, где указанная головная боль при избыточном применении неопиоидных анальгетиков предусматривает головную боль при избыточном применении парацетамола (ацетаминофена), головную боль при избыточном применении нестероидных противовоспалительных лекарственных средств (NSAID), такую как головная боль при избыточном применении ацетилсалициловой кислоты (аспирина), или головную боль при избыточном применении других неопиоидных анальгетиков.

155. Способ по любому из пп. 87-154, где указанная головная боль при избыточном применении эрготамина включает головную боль, возникающую на протяжении 15 или более дней в месяц, и применение эрготамина на протяжении 10 или более дней в месяц в течение более 3 месяцев.

156. Способ по любому из пп. 87-155, где указанная головная боль при избыточном применении триптана включает головную боль, возникающую на протяжении 15 или более дней в месяц, и применение одного или нескольких триптанов на протяжении 10 или более дней в месяц в течение более 3 месяцев, где указанное применение триптана необязательно включает применение одного или нескольких из суматриптана, золмитриптана, наратриптана, ризатриптана, элетриптана, алмотриптана и фроватриптана.

157. Способ по любому из пп. 87-156, где указанная головная боль при избыточном применении неопиоидных анальгетиков включает головную боль, возникающую на протяжении 15 или более дней в месяц, и применение одного или нескольких неопиоидных анальгетиков (таких как парацетамол (ацетаминофен), ацетилсалициловая кислота (аспирин), другой NSAID или другой неопиоидный анальгетик) на протяжении 15 или более дней в месяц в течение более 3 месяцев.

158. Способ по любому из пп. 87-157, где указанная головная боль при избыточном применении комбинированных анальгетиков включает головную боль, возникающую на протяжении 15 или более дней в месяц, и применение одного или нескольких комбинированных анальгетиков на протяжении 10 или более дней в месяц в течение более 3 месяцев, где указанные комбинированные анальгетики включают средства двух или более классов, каждое из которых обладает анальгетическим действием (например, парацетамол и кодеин) или действует в качестве вспомогательных средств (например, кофеин), где необязательно указанные комбинированные анальгетики объединяют неопиоидный анальгетик, с включением по меньшей мере одного опиоида (такого как трамадол, буторфанол, морфин, кодеин, гидрокодон или любой их комбинации), барбитурата, такого как буталбитал, и/или кофеина.

159. Способ по любому из пп. 87-158, где указанная головная боль при избыточном применении опиоидных анальгетиков включает головную боль, возникающую на протяжении 15 или более дней в месяц, и применение одного или нескольких опиоидов (таких как оксикодон, трамадол, буторфанол, морфин, кодеин, гидрокодон или любой их комбинации) на протяжении 10 или более дней в месяц в течение более 3 месяцев.

160. Способ по любому из пп. 87-159, где указанная головная боль при избыточном применении лекарственных препаратов, связанная с несколькими классами лекарственных средств, которые по отдельности не применяются избыточно, включает головную боль, возникающую на протяжении 15 или более дней в месяц, и применение любой комбинации эрготамина, триптанов (таких как суматриптан, золмитриптан, наратриптан, ризатриптан, элетриптан, алмотриптан, фроватриптан или любой их комбинации), неопиоидных анальгетиков и/или опиоидов (таких как оксикодон, трамадол, буторфанол, морфин, кодеин, гидрокодон или любой их комбинации) в общей сложности по меньшей мере 10 дней в месяц в течение более 3 месяцев.

161. Способ по любому из пп. 87-160, где указанная головная боль при избыточном применении лекарственных препаратов, связанная с неуточненным или непроверенным избыточным применением нескольких классов лекарственных средств, включает головную боль, возникающую на протяжении 15 или более дней в месяц, и применение любой комбинации эрготамина, триптанов (таких как суматриптан, золмитриптан, наратриптан, ризатриптан, элетриптан, алмотриптан, фроватриптан или любой их комбинации), неопиоидных анальгетиков

и/или опиоидов (таких как оксикодон, трамадол, буторфанол, морфин, кодеин, гидрокодон или любой их комбинации) по меньшей мере 10 дней в месяц в течение более 3 месяцев, при этом наименование, количество и/или характер применения или избыточного применения этих классов лекарственных средств надежно не установлены.

162. Способ по любому из пп. 87-161, где указанная головная боль при избыточном применении лекарственных препаратов, связанная с другим лекарственным препаратом, включает головную боль, возникающую на протяжении 15 или более дней в месяц, и применение одного или нескольких лекарственных препаратов, отличных от описанных выше, принимаемых для неотложного или симптоматического лечения головной боли, по меньшей мере 10 дней в месяц в течение более 3 месяцев.

163. Способ по любому из пп. 87-162, где у указанного пациента ранее была первичная головная боль до развития указанной головной боли при избыточном применении лекарственных препаратов.

164. Способ по любому из пп. 87-163, где определяются дни с головной болью и/или дни применения лекарственных препаратов с помощью сообщения пациента или родственника, дневника, медицинских записей, истории покупок лекарственных препаратов, выполнения рецептов, биомаркеров применения лекарственных препаратов, случаев токсичности при приеме лекарственных препаратов, случаев передозировки лекарственных препаратов и/или других показателей приема лекарственных препаратов пациентом.

165. Способ по любому из пп. 87-164, где указанная головная боль при избыточном применении лекарственных препаратов диагностируется в соответствии с третьим изданием Международной классификации расстройств, сопровождающихся головной болью, где указанная головная боль при избыточном применении лекарственных препаратов необязательно включает головную боль при избыточном применении эрготамина, головную боль при избыточном применении триптана, головную боль при избыточном применении неопиоидных анальгетиков, головную боль при избыточном применении опиоидов, головную боль при избыточном применении комбинированных анальгетиков, головную боль при избыточном применении лекарственных препаратов, связанную с несколькими классами лекарственных средств, которые по отдельности не применяются избыточно, головную боль при избыточном применении лекарственных препаратов, связанную с неуточненным или непроверенным избыточным применением нескольких классов лекарственных средств, или головную боль при избыточном применении лекарственных препаратов, связанную с другим лекарственным препаратом.

166. Способ по любому из пп. 87-165, где указанное антитело к CGRP или фрагмент антитела к CGRP входят в состав, содержащий гистидин (L-гистидин), сорбит, полисорбат 80 и воду или состоящий из них.

167. Способ по п. 166, где на 1 мл объема указанный состав содержит 100 мг антитела к CGRP, 3,1 мг L-гистидина, 40,5 мг сорбита и 0,15 мг полисорбата 80 или состоит из них, или имеет количества каждого компонента в пределах 10% от указанных значений и характеризуется рН, составляющим 5,8 или в пределах +/- 10% от указанного значения.

168. Способ по п. 166, где на 1 мл объема указанный состав содержит 100 мг антитела к CGRP, 3,1 мг L-гистидина, 40,5 мг сорбита и 0,15 мг полисорбата 80 или состоит из них, или имеет количества каждого компонента в пределах +/- 5% от указанных значений и/или характеризуется рН, составляющим 5,8 или в пределах +/- 5% от указанного значения.

169. Способ по п. 166, где на 1 мл объема указанный состав содержит 100 мг антитела к CGRP, 3,1 мг L-гистидина, 40,5 мг сорбита и 0,15 мг полисорбата 80 или состоит из них, или имеет количества каждого компонента в пределах +/- 1% от указанных значений и/или характеризуется рН, составляющим 5,8 или в пределах 1% от указанного значения.

170. Способ по п. 166, где на 1 мл объема указанный состав содержит 100 мг антитела к CGRP, 3,1 мг L-гистидина, 40,5 мг сорбита и 0,15 мг полисорбата 80 или состоит из них, или имеет количества каждого компонента в пределах +/- 0,5% от указанных значений и/или характеризуется рН, составляющим 5,8 или в пределах 0,5% от указанного значения.

171. Способ по п. 166, где на 1 мл объема указанный состав содержит 100 мг антитела к CGRP, 3,1 мг L-гистидина, 40,5 мг сорбита и 0,15 мг полисорбата 80 или состоит из них, или имеет количества каждого компонента в пределах +/- 0,1% от указанных значений и/или характеризуется рН, составляющим 5,8 или в пределах 0,1% от указанного значения.

ФИГ. 1А. Белковая последовательность тяжелой цепи

Название последовательности	FR1	CDR1	FR2	CDR2
Ab1	QSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGLDLS	SYMQ	WVRQAPGKGLEWIG	VIGINDNTYYASWAKG
Ab2	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGLDLS	SYMQ	WVRQAPGKGLEWVS	VIGINDNTYYASWAKG
Ab3	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGLDLS	SYMQ	WVRQAPGKGLEWVS	VIGINDNTYYASWAKG
Ab4	QSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGIDLS	GYMN	WVRQAPGKGLEWIG	VIGINGATYYASWAKG
Ab5	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGLDLS	GYMN	WVRQAPGKGLEWVS	VIGINGATYYASWAKG
Ab6	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGLDLS	GYMN	WVRQAPGKGLEWVS	VIGINGATYYASWAKG
Ab7	QEQLKESGGRLVTPGTSLTLTCTVSGIDLS	NHYMQ	WVRQAPGKGLEWIG	VVINGERTYYASWAKG
Ab8	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGLDLS	NHYMQ	WVRQAPGKGLEWVS	VVINGERTYYASWAKG
Ab9	QSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGIGLS	SYMQ	WVRQSPGRGLEWIG	VIGSDGKTYATWAKG
Ab10	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGLDLS	SYMQ	WVRQAPGKGLEWVS	VIGSDGKTYATWAKG
Ab11	QSLEESGGRLVTPGGSLTLTCTVSGIDVT	NYMQ	WVRQAPGKGLEWIG	VIGVNGKRYASWAKG
Ab12	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGLDVT	NYMQ	WVRQAPGKGLEWVS	VIGVNGKRYASWAKG
Ab13	QSVEESGGGLVQPEGSLTLTCTASGFDFE	SNAMW	WVRQAPGKGLEWIG	CIYNGDGSTYYASWVNG
Ab14	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGLDLS	SYMQ	WVRQAPGKGLEWVS	VIGSDGKTYATWAKG

ФИГ. 1В. Белковая последовательность тяжелой цепи

Название последовательности	FR3	CDR3	FR4
Ab1	RFTISRASSTTVDLKMTSLTTEDTATYFCAR	GDI	WGPGLVTVSS
Ab2	RFTISRDNKTTVYLQMNSLRAEDTAVYFCAR	GDI	WQGGTLVTVSS
Ab3	RFTISRDNKTTVYLQMNSLRAEDTAVYFCAR	GDI	WQGGTLVTVSS
Ab4	RFTISKTSSTTVDLKMTSLTTEDTATYFCAR	GDI	WGPGLVTVSS
Ab5	RFTISRDNKTTVYLQMNSLRAEDTAVYFCAR	GDI	WQGGTLVTVSS
Ab6	RFTISRDNKTTVYLQMNSLRAEDTAVYFCAR	GDI	WQGGTLVTVSS
Ab7	RFTISRTESTTVDLKMTSLTTEDTATYFCAR	GDI	WGPGLVTVSS
Ab8	RFTISRDNKTTVYLQMNSLRAEDTAVYFCAR	GDI	WQGGTLVTVSS
Ab9	RFTISKTSSTTVDLRMASTTEDTATYFCTR	GDI	WGPGLVTVSS
Ab10	RFTISRDNKTTVYLQMNSLRAEDTAVYFCTR	GDI	WQGGTLVTVSS
Ab11	RFTISKTSSTTVDLKMTSLTTEDTATYFCAR	GDI	WGPGLVTVSS
Ab12	RFTISRDNKTTVYLQMNSLRAEDTAVYFCAR	GDI	WQGGTLVTVSS
Ab13	RFSISKTSSTTVLQLNSLTVAEDTATYYCAR	DLDL	WGPGLVTVSS
Ab14	RFTISRDNKTTVYLQMNSLRAEDTAVYFCTR	GDI	WQGGTLVTVSS

ФИГ. 1С. Белковая последовательность тяжелой цепи

Название последовательности	Константная область
Ab1	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV
Ab2	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV
Ab3	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV
Ab4	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV
Ab5	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV
Ab6	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV
Ab7	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV
Ab8	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV
Ab9	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV
Ab10	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV
Ab11	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV
Ab12	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV
Ab13	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV
Ab14	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV

ФИГ. 1D. Белковая последовательность тяжелой цепи

Название последовательности	Константная область
Ab1	NHKPSNTKVDKRVPEKSCCKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
Ab2	NHKPSNTKVDKRVPEKSCCKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
Ab3	NHKPSNTKVDARVEPKSCCKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
Ab4	NHKPSNTKVDKRVPEKSCCKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
Ab5	NHKPSNTKVDKRVPEKSCCKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
Ab6	NHKPSNTKVDARVEPKSCCKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
Ab7	NHKPSNTKVDKRVPEKSCCKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
Ab8	NHKPSNTKVDKRVPEKSCCKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
Ab9	NHKPSNTKVDKRVPEKSCCKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
Ab10	NHKPSNTKVDKRVPEKSCCKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
Ab11	NHKPSNTKVDKRVPEKSCCKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
Ab12	NHKPSNTKVDKRVPEKSCCKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
Ab13	NHKPSNTKVDKRVPEKSCCKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
Ab14	NHKPSNTKVDARVEPKSCCKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA

ФИГ. 1Е. Белковая последовательность тяжелой цепи

Название последовательности	Константная область
Ab1	KTTPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRREEMTKNQVSLTCLVKG
Ab2	KTTPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRREEMTKNQVSLTCLVKG
Ab3	KTTPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRREEMTKNQVSLTCLVKG
Ab4	KTTPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRREEMTKNQVSLTCLVKG
Ab5	KTTPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRREEMTKNQVSLTCLVKG
Ab6	KTTPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRREEMTKNQVSLTCLVKG
Ab7	KTTPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRREEMTKNQVSLTCLVKG
Ab8	KTTPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRREEMTKNQVSLTCLVKG
Ab9	KTTPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRREEMTKNQVSLTCLVKG
Ab10	KTTPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRREEMTKNQVSLTCLVKG
Ab11	KTTPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRREEMTKNQVSLTCLVKG
Ab12	KTTPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRREEMTKNQVSLTCLVKG
Ab13	KTTPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRREEMTKNQVSLTCLVKG
Ab14	KTTPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRREEMTKNQVSLTCLVKG

ФИГ. 1F. Белковая последовательность тяжелой цепи

Название последовательности	Константная область
Ab1	YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 1)
Ab2	YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 41)
Ab3	YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 81)
Ab4	YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 121)
Ab5	YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 161)
Ab6	YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 201)
Ab7	YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 241)
Ab8	YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 281)
Ab9	YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 321)
Ab10	YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 361)
Ab11	YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 401)
Ab12	YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 441)
Ab13	YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 481)
Ab14	YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 521)

ФИГ. 2А. Белковая последовательность легкой цепи

Название последовательности	FR1	CDR1	FR2	CDR2
Ab1	QVLTQTASPVSAAVGSTVVTINC	QASQSVYDNNYLA	WYQQKPGQPPKQLIY	STSTLAS
Ab2	QVLTQSPSSLSASVGDRTVINC	QASQSVYDNNYLA	WYQQKPGKVPKQLIY	STSTLAS
Ab3	QVLTQSPSSLSASVGDRTVINC	QASQSVYDNNYLA	WYQQKPGKVPKQLIY	STSTLAS
Ab4	QVLTQTSPSPVSAAVGSTVVTINC	QASQSVYHNTYLA	WYQQKPGQPPKQLIY	DASTLAS
Ab5	QVLTQSPSSLSASVGDRTVINC	QASQSVYHNTYLA	WYQQKPGKVPKQLIY	DASTLAS
Ab6	QVLTQSPSSLSASVGDRTVINC	QASQSVYHNTYLA	WYQQKPGKVPKQLIY	DASTLAS
Ab7	QVLTQTASPVSAAVGSTVVTINC	QASQSVYNNYLA	WYQQKPGQPPKQLIY	STSTLAS
Ab8	QVLTQSPSSLSASVGDRTVINC	QASQSVYNNYLA	WYQQKPGKVPKQLIY	STSTLAS
Ab9	QVLTQTSPSPVSAAVGSTVVTINC	QASQSVYNNYLA	WYQQKPGQPPKQLIY	STSTLAS
Ab10	QVLTQSPSSLSASVGDRTVINC	QASQSVYNNYLA	WYQQKPGKVPKQLIY	STSTLAS
Ab11	QVLTQTASPVSPAAGSTVVTINC	RASQSVYNNYLA	WYQQKPGQPPKQLIY	STSTLAS
Ab12	QVLTQSPSSLSASVGDRTVINC	RASQSVYNNYLA	WYQQKPGKVPKQLIY	STSTLAS
Ab13	AIVMTQTSPSSKSVPVGDTVVTINC	QASESLYNNALA	WFQQKPGQPPKRLIY	DASKLAS
Ab14	QVLTQSPSSLSASVGERVVTINC	QASQSVYNNYLA	WYQQKPGKVPKQLIY	STSTLAS

ФИГ. 2В. Белковая последовательность легкой цепи

Название последовательности	FR3	CDR3	FR4
Ab1	GVSSRFKSGSGTQFTLTISDLECADAAATYYC	LGSYDCSSGDCFV	FGGGTEVVVKR
Ab2	GVPSRFSGSGTDFTLTISLQPEDVATYYC	LGSYDCSSGDCFV	FGGGTKVEIKR
Ab3	GVPSRFSGSGTDFTLTISLQPEDVATYYC	LGSYDCSSGDCFV	FGGGTKVEIKR
Ab4	GVPSRFSGSGTQFTLTISGVQCNDAAATYYC	LGSYDCTNGDCFV	FGGGTEVVVKR
Ab5	GVPSRFSGSGTDFTLTISLQPEDVATYYC	LGSYDCTNGDCFV	FGGGTKVEIKR
Ab6	GVPSRFSGSGTDFTLTISLQPEDVATYYC	LGSYDCTNGDCFV	FGGGTKVEIKR
Ab7	GVSSRFKSGSGTQFTLTISDVQCDDAAATYYC	LGSYDCSTGDCFV	FGGGTEVVVKR
Ab8	GVPSRFSGSGTDFTLTISLQPEDVATYYC	LGSYDCSTGDCFV	FGGGTKVEIKR
Ab9	GVSSRFKSGSGTQFTLTISDVQCDDAAATYYC	LGSYDCSRGDCFV	FGGGTEVVVKR
Ab10	GVPSRFSGSGTDFTLTISLQPEDVATYYC	LGSYDCSRGDCFV	FGGGTKVEIKR
Ab11	GVSSRFKSGSGTQFTLTISDVQCDDAAATYYC	LGSYDCSNGDCFV	FGGGTEVVVKR
Ab12	GVPSRFSGSGTDFTLTISLQPEDVATYYC	LGSYDCSNGDCFV	FGGGTKVEIKR
Ab13	GVPSRFSGSGTQFTLTISGVQCDDAAATYYC	GGYRSDSVGVA	FAGGTEVVVKR
Ab14	GVPSRFSGSGTDFTLTISLQPEDVATYYC	LGSYDCSRGDCFV	FGGGTKVEIKR

ФИГ. 2С. Белковая последовательность легкой цепи

Название
последова-
тельности

Константная область

Ab1	TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYA
Ab2	TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYA
Ab3	TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYA
Ab4	TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYA
Ab5	TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYA
Ab6	TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYA
Ab7	TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYA
Ab8	TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYA
Ab9	TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYA
Ab10	TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYA
Ab11	TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYA
Ab12	TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYA
Ab13	TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYA
Ab14	TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYA

ФИГ. 2D. Белковая последовательность легкой цепи

Название
последова-
тельности

Константная область

Ab1	CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 21)
Ab2	CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 61)
Ab3	CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 101)
Ab4	CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 141)
Ab5	CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 181)
Ab6	CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 221)
Ab7	CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 261)
Ab8	CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 301)
Ab9	CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 341)
Ab10	CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 381)
Ab11	CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 421)
Ab12	CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 461)
Ab13	CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 501)
Ab14	CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 541)

ФИГ. 3А. ДНК-последовательность тяжелой цепи

Название
последова-
тельности FR1

Ab1	CAGTCGCTGGAGGAGTCCGGGGGTGCGCCTGGTCAAGCCCTGSSACACCCCTGACACTCACCTGCACAGTCTCTGGACTCGACCTCACT
Ab2	GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCCTGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGACTCGACCTCAGT
Ab3	GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCCTGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGACTCGACCTCAGT
Ab4	CAGTCGCTGGAGGAGTCCGGGGGTGCGCCTGGTCAAGCCCTGSSACACCCCTGACACTCACCTGTTCGGTCTCTGGCATCGACCTCACT
Ab5	GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCCTGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGAAATCGACCTCAGT
Ab6	GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCCTGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGAAATCGACCTCAGT
Ab7	CAGGAGCAGCTGAAGGAGTCCGGGGGTGCGCCTGGTCAAGCCCTGSSACACCCCTGACACTCACCTGCACAGTCTCTGGAAATCGACCTCAGT
Ab8	GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCCTGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGAAATCGACCTCAGT
Ab9	CAGTCGCTGGAGGAGTCCGGGGGTGCGCCTGGTCAAGCCCTGSSACACCCCTGACACTCACCTGCACAGTCTCTGGAAATCGGCTCACT
Ab10	GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCCTGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGAAATCGGCTCACT
Ab11	CAGTCGCTGGAGGAGTCCGGGGGTGCGCCTGGTCAAGCCCTGGAGGATCCCTGACACTCACCTGCACAGTCTCTGGAAATCGACCTCACT
Ab12	GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCCTGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGAAATCGACCTCACT
Ab13	CAGTCGCTGGAGGAGTCCGGGGGTGCGCCTGGTCAAGCCCTGSSACACCCCTGACACTCACCTGCACAGTCTCTGGAAATCGACCTCACT
Ab14	GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCCTGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGAAATCGGCTCACT

ФИГ. 3В. ДНК-последовательность тяжелой цепи

Название
последова-
тельности CDR1 FR2

Ab1	AGCTACTACATGCAA	TGGGTCCGCCAGGCTCCAGGSAAGGGGCTGGAAATGGATCGGA
Ab2	AGCTACTACATGCAA	TGGGTCCGTCAGGCTCCAGGSAAGGGGCTGGAGTGGGTCCGA
Ab3	AGCTACTACATGCAA	TGGGTCCGTCAGGCTCCAGGSAAGGGGCTGGAGTGGGTCCGA
Ab4	GGCTACTACATGAAC	TGGGTCCGCCAGGCTCCAGGSAAGGGGCTGGAAATGGATCGGA
Ab5	GGCTACTACATGAAC	TGGGTCCGTCAGGCTCCAGGSAAGGGGCTGGAGTGGGTCCGA
Ab6	GGCTACTACATGAAC	TGGGTCCGTCAGGCTCCAGGSAAGGGGCTGGAGTGGGTCCGA
Ab7	AACTACTACATGCAA	TGGGTCCGCCAGGCTCCAGGSAAGGGGCTGGAGTGGATCCGA
Ab8	AACTACTACATGCAA	TGGGTCCGTCAGGCTCCAGGSAAGGGGCTGGAGTGGGTCCGA
Ab9	AGCTACTACATGCA	TGGGTCCGCCAGTCTCCAGGSAAGGGGCTGGAAATGGATCGGA
Ab10	AGCTACTACATGCAA	TGGGTCCGTCAGGCTCCAGGSAAGGGGCTGGAGTGGGTCCGA
Ab11	AACTACTACATGCAA	TGGGTCCGCCAGGCTCCAGGSAAGGGGCTGGAAATGGATCCGA
Ab12	AACTACTACATGCAA	TGGGTCCGTCAGGCTCCAGGSAAGGGGCTGGAGTGGGTCCGA
Ab13	AGCAATGCAATGTGG	TGGGTCCGCCAGGCTCCAGGSAAGGGGCTGGAGTGGATCCGA
Ab14	AGCTACTACATGCAA	TGGGTCCGTCAGGCTCCAGGSAAGGGGCTGGAGTGGGTCCGA

ФИГ. 3С. ДНК-последовательность тяжелой цепи

Название
последова-
тельности

	CDR2
Ab1	GTCAATTGGTATTAAATGATTAACACATACACTACGCGAGCTGGGCGAAGGC
Ab2	GTCAATTGGTATCAATGATAAACACATACTACGCGAGCTGGGCGAAGGC
Ab3	GTCAATTGGTATCAATGATAAACACATACTACGCGAGCTGGGCGAAGGC
Ab4	GTCAATTGGTATTAAATGGTGCACATACACTACGCGAGCTGGGCGAAGGC
Ab5	GTCAATTGGTATTAAATGGTGCACATACACTACGCGAGCTGGGCGAAGGC
Ab6	GTCAATTGGTATTAAATGGTGCACATACACTACGCGAGCTGGGCGAAGGC
Ab7	GTCAATTGGTATTAAATGGTGCACATACACTACGCGAGCTGGGCGAAGGC
Ab8	GTCAATTGGTATTAAATGGTGCACATACACTACGCGAGCTGGGCGAAGGC
Ab9	GTCAATTGGTATTAAATGGTGCACATACACTACGCGAGCTGGGCGAAGGC
Ab10	GTCAATTGGTATTAAATGGTGCACATACACTACGCGAGCTGGGCGAAGGC
Ab11	GTCAATTGGTATTAAATGGTGCACATACACTACGCGAGCTGGGCGAAGGC
Ab12	GTCAATTGGTATTAAATGGTGCACATACACTACGCGAGCTGGGCGAAGGC
Ab13	TGCATTTACCAATGGTGAATGGCAGCATACTACGCGAGCTGGGCGAAGGC
Ab14	GTCAATTGGTATTAAATGGTGCACATACACTACGCGAGCTGGGCGAAGGC

ФИГ. 3D. ДНК последовательность тяжелой цепи

Название
последова-
тельности

	FR3
Ab1	CGAATCACCATCTCCAGAGACCTCGTCCAGCCACGGGTGGATCTGAAAATGACCAGTCTGACACCCGAGGACACGGCCACCTATTTCTGTCCGAGA
Ab2	CGAATCACCATCTCCAGAGACAAATCCAAAGACCACGGTGTATCTTCAAAATGACACAGCCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTATTTCTGTGCTAGA
Ab3	CGAATCACCATCTCCAGAGACAAATCCAAAGACCACGGTGTATCTTCAAAATGACACAGCCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTATTTCTGTGCTAGA
Ab4	CGAATCACCATCTCCAGAGACCTCGTCCAGCCACGGTGGATCTGAAAATGACCAGTCTGACACCCGAGGACACGGCCACCTATTTCTGTGCCAGA
Ab5	CGAATCACCATCTCCAGAGACAAATCCAAAGACCACGGTGTATCTTCAAAATGACACAGCCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTATTTCTGTGCTAGA
Ab6	CGAATCACCATCTCCAGAGACAAATCCAAAGACCACGGTGTATCTTCAAAATGACACAGCCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTATTTCTGTGCTAGA
Ab7	CGAATCACCATCTCCAGAGACAAATCCAAAGACCACGGTGTATCTTCAAAATGACACAGCCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTATTTCTGTGCTAGA
Ab8	CGAATCACCATCTCCAGAGACAAATCCAAAGACCACGGTGTATCTTCAAAATGACACAGCCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTATTTCTGTGCTAGA
Ab9	CGAATCACCATCTCCAGAGACAAATCCAAAGACCACGGTGTATCTTCAAAATGACACAGCCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTATTTCTGTGCTAGA
Ab10	CGAATCACCATCTCCAGAGACAAATCCAAAGACCACGGTGTATCTTCAAAATGACACAGCCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTATTTCTGTGCTAGA
Ab11	CGAATCACCATCTCCAGAGACAAATCCAAAGACCACGGTGTATCTTCAAAATGACACAGCCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTATTTCTGTGCTAGA
Ab12	CGAATCACCATCTCCAGAGACAAATCCAAAGACCACGGTGTATCTTCAAAATGACACAGCCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTATTTCTGTGCTAGA
Ab13	CGAATCACCATCTCCAGAGACAAATCCAAAGACCACGGTGTATCTTCAAAATGACACAGCCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTATTTCTGTGCTAGA
Ab14	CGAATCACCATCTCCAGAGACAAATCCAAAGACCACGGTGTATCTTCAAAATGACACAGCCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTATTTCTGTGCTAGA

ФИГ. 3Е. ДНК-последовательность тяжелой цепи

Название последовательности

	CDR3	FR4	Константная область
Ab1	GEGGACATC	TGGGSCCAAGGGACCCCTCGTCACCCGTCGAGC	GCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCC
Ab2	CCCGACATC	TGGGSCCAAGGGACCCCTCGTCACCCGTCGAGC	GCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCC
Ab3	GEGGACATC	TGGGSCCAAGGGACCCCTCGTCACCCGTCGAGC	GCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCC
Ab4	GEGGACATC	TGGGSCCAAGGGACCCCTCGTCACCCGTCGAGC	GCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCC
Ab5	GEGGACATC	TGGGSCCAAGGGACCCCTCGTCACCCGTCGAGC	GCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCC
Ab6	GEGGACATC	TGGGSCCAAGGGACCCCTCGTCACCCGTCGAGC	GCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCC
Ab7	GEGGACATC	TGGGSCCAAGGGACCCCTCGTCACCCGTCGAGC	GCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCC
Ab8	GEGGACATC	TGGGSCCAAGGGACCCCTCGTCACCCGTCGAGC	GCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCC
Ab9	GEGGACATC	TGGGSCCAAGGGACCCCTCGTCACCCGTCGAGC	GCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCC
Ab10	GEGGACATC	TGGGSCCAAGGGACCCCTCGTCACCCGTCGAGC	GCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCC
Ab11	GEGGACATC	TGGGSCCAAGGGACCCCTCGTCACCCGTCGAGC	GCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCC
Ab12	GEGGACATC	TGGGSCCAAGGGACCCCTCGTCACCCGTCGAGC	GCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCC
Ab13	GATCTTCACTTC	TGGGSCCAAGGGACCCCTCGTCACCCGTCGAGC	GCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCC
Ab14	GEGGACATC	TGGGSCCAAGGGACCCCTCGTCACCCGTCGAGC	GCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCC

ФИГ. 3F. ДНК-последовательность тяжелой цепи

Название последовательности

	Константная область
Ab1	AAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCGAACCCTGACGGTGTCTGTTGAACTCAGGGGCC
Ab2	AAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCGAACCCTGACGGTGTCTGTTGAACTCAGGGGCC
Ab3	AAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCGAACCCTGACGGTGTCTGTTGAACTCAGGGGCC
Ab4	AAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCGAACCCTGACGGTGTCTGTTGAACTCAGGGGCC
Ab5	AAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCGAACCCTGACGGTGTCTGTTGAACTCAGGGGCC
Ab6	AAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCGAACCCTGACGGTGTCTGTTGAACTCAGGGGCC
Ab7	AAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCGAACCCTGACGGTGTCTGTTGAACTCAGGGGCC
Ab8	AAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCGAACCCTGACGGTGTCTGTTGAACTCAGGGGCC
Ab9	AAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCGAACCCTGACGGTGTCTGTTGAACTCAGGGGCC
Ab10	AAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCGAACCCTGACGGTGTCTGTTGAACTCAGGGGCC
Ab11	AAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCGAACCCTGACGGTGTCTGTTGAACTCAGGGGCC
Ab12	AAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCGAACCCTGACGGTGTCTGTTGAACTCAGGGGCC
Ab13	AAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCGAACCCTGACGGTGTCTGTTGAACTCAGGGGCC
Ab14	AAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCGAACCCTGACGGTGTCTGTTGAACTCAGGGGCC

ФИГ. 3G. ДНК-последовательность тяжелой цепи

Название последовательности

Константная область

Ab1	CTGACCAGCGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGAACCGTGCCTCCAGCAGC
Ab2	CTGACCAGCGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGAACCGTGCCTCCAGCAGC
Ab3	CTGACCAGCGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGAACCGTGCCTCCAGCAGC
Ab4	CTGACCAGCGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGAACCGTGCCTCCAGCAGC
Ab5	CTGACCAGCGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGAACCGTGCCTCCAGCAGC
Ab6	CTGACCAGCGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGAACCGTGCCTCCAGCAGC
Ab7	CTGACCAGCGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGAACCGTGCCTCCAGCAGC
Ab8	CTGACCAGCGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGAACCGTGCCTCCAGCAGC
Ab9	CTGACCAGCGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGAACCGTGCCTCCAGCAGC
Ab10	CTGACCAGCGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGAACCGTGCCTCCAGCAGC
Ab11	CTGACCAGCGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGAACCGTGCCTCCAGCAGC
Ab12	CTGACCAGCGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGAACCGTGCCTCCAGCAGC
Ab13	CTGACCAGCGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGAACCGTGCCTCCAGCAGC
Ab14	CTGACCAGCGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGAACCGTGCCTCCAGCAGC

ФИГ. 3H. ДНК-последовательность тяжелой цепи

Название последовательности

Константная область

Ab1	TTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAA
Ab2	TTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAA
Ab3	TTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAA
Ab4	TTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAA
Ab5	TTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAA
Ab6	TTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAA
Ab7	TTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAA
Ab8	TTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAA
Ab9	TTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAA
Ab10	TTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAA
Ab11	TTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAA
Ab12	TTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAA
Ab13	TTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAA
Ab14	TTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAA

ФИГ. 3К. ДНК-последовательность тяжелой цепи

Название последовательности	Константная область
Ab1	GAGGTGCATAAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCCTCACCGTCCTGCACCAGGAC
Ab2	GAGGTGCATAAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCCTCACCGTCCTGCACCAGGAC
Ab3	GAGGTGCATAAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCCTCACCGTCCTGCACCAGGAC
Ab4	GAGGTGCATAAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCCTCACCGTCCTGCACCAGGAC
Ab5	GAGGTGCATAAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCCTCACCGTCCTGCACCAGGAC
Ab6	GAGGTGCATAAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCCTCACCGTCCTGCACCAGGAC
Ab7	GAGGTGCATAAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCCTCACCGTCCTGCACCAGGAC
Ab8	GAGGTGCATAAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCCTCACCGTCCTGCACCAGGAC
Ab9	GAGGTGCATAAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCCTCACCGTCCTGCACCAGGAC
Ab10	GAGGTGCATAAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCCTCACCGTCCTGCACCAGGAC
Ab11	GAGGTGCATAAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCCTCACCGTCCTGCACCAGGAC
Ab12	GAGGTGCATAAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCCTCACCGTCCTGCACCAGGAC
Ab13	GAGGTGCATAAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCCTCACCGTCCTGCACCAGGAC
Ab14	GAGGTGCATAAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCCTCACCGTCCTGCACCAGGAC

ФИГ. 3Л. ДНК-последовательность тяжелой цепи

Название последовательности	Константная область
Ab1	TGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTSCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAG
Ab2	TGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTSCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAG
Ab3	TGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTSCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAG
Ab4	TGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTSCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAG
Ab5	TGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTSCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAG
Ab6	TGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTSCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAG
Ab7	TGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTSCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAG
Ab8	TGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTSCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAG
Ab9	TGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTSCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAG
Ab10	TGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTSCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAG
Ab11	TGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTSCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAG
Ab12	TGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTSCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAG
Ab13	TGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTSCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAG
Ab14	TGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTSCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAG

ФИГ. 3М. ДНК-последовательность тяжелой цепи

Название последовательности

Константная область

Ab1	CCCCGAGAACCCACAGGTGTACACCCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTC
Ab2	CCCCGAGAACCCACAGGTGTACACCCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTC
Ab3	CCCCGAGAACCCACAGGTGTACACCCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTC
Ab4	CCCCGAGAACCCACAGGTGTACACCCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTC
Ab5	CCCCGAGAACCCACAGGTGTACACCCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTC
Ab6	CCCCGAGAACCCACAGGTGTACACCCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTC
Ab7	CCCCGAGAACCCACAGGTGTACACCCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTC
Ab8	CCCCGAGAACCCACAGGTGTACACCCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTC
Ab9	CCCCGAGAACCCACAGGTGTACACCCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTC
Ab10	CCCCGAGAACCCACAGGTGTACACCCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTC
Ab11	CCCCGAGAACCCACAGGTGTACACCCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTC
Ab12	CCCCGAGAACCCACAGGTGTACACCCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTC
Ab13	CCCCGAGAACCCACAGGTGTACACCCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTC
Ab14	CCCCGAGAACCCACAGGTGTACACCCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTC

ФИГ. 3N. ДНК-последовательность тяжелой цепи

Название последовательности

Константная область

Ab1	TATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGGCTGGACTCCGACGGC
Ab2	TATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGGCTGGACTCCGACGGC
Ab3	TATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGGCTGGACTCCGACGGC
Ab4	TATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGGCTGGACTCCGACGGC
Ab5	TATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGGCTGGACTCCGACGGC
Ab6	TATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGGCTGGACTCCGACGGC
Ab7	TATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGGCTGGACTCCGACGGC
Ab8	TATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGGCTGGACTCCGACGGC
Ab9	TATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGGCTGGACTCCGACGGC
Ab10	TATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGGCTGGACTCCGACGGC
Ab11	TATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGGCTGGACTCCGACGGC
Ab12	TATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGGCTGGACTCCGACGGC
Ab13	TATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGGCTGGACTCCGACGGC
Ab14	TATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGGCTGGACTCCGACGGC

ФИГ. 30. ДНК-последовательность тяжелой цепи

Название

последовательности

Константная область

Ab2	TCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTG
Ab3	TCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTG
Ab4	TCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTG
Ab5	TCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTG
Ab6	TCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTG
Ab7	TCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTG
Ab8	TCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTG
Ab9	TCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTG
Ab10	TCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTG
Ab11	TCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTG
Ab12	TCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTG
Ab13	TCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTG
Ab14	TCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTG

ФИГ. 3Р. ДНК-последовательность тяжелой цепи

Название

последовательности

Константная область

Ab1	CACAACCACTACACGCAGAGAGCCCTCTCCCTGTCTCCGGTAAATGA (SEQ ID NO: 11)
Ab2	CACAACCACTACACGCAGAGAGCCCTCTCCCTGTCTCCGGTAAATGA (SEQ ID NO: 51)
Ab3	CACAACCACTACACGCAGAGAGCCCTCTCCCTGTCTCCGGTAAATGA (SEQ ID NO: 91)
Ab4	CACAACCACTACACGCAGAGAGCCCTCTCCCTGTCTCCGGTAAATGA (SEQ ID NO: 131)
Ab5	CACAACCACTACACGCAGAGAGCCCTCTCCCTGTCTCCGGTAAATGA (SEQ ID NO: 171)
Ab6	CACAACCACTACACGCAGAGAGCCCTCTCCCTGTCTCCGGTAAATGA (SEQ ID NO: 211)
Ab7	CACAACCACTACACGCAGAGAGCCCTCTCCCTGTCTCCGGTAAATGA (SEQ ID NO: 251)
Ab8	CACAACCACTACACGCAGAGAGCCCTCTCCCTGTCTCCGGTAAATGA (SEQ ID NO: 291)
Ab9	CACAACCACTACACGCAGAGAGCCCTCTCCCTGTCTCCGGTAAATGA (SEQ ID NO: 331)
Ab10	CACAACCACTACACGCAGAGAGCCCTCTCCCTGTCTCCGGTAAATGA (SEQ ID NO: 371)
Ab11	CACAACCACTACACGCAGAGAGCCCTCTCCCTGTCTCCGGTAAATGA (SEQ ID NO: 411)
Ab12	CACAACCACTACACGCAGAGAGCCCTCTCCCTGTCTCCGGTAAATGA (SEQ ID NO: 451)
Ab13	CACAACCACTACACGCAGAGAGCCCTCTCCCTGTCTCCGGTAAATGA (SEQ ID NO: 491)
Ab14	CACAACCACTACACGCAGAGAGCCCTCTCCCTGTCTCCGGTAAATGA (SEQ ID NO: 531)

ФИГ. 4А. ДНК-последовательность легкой цепи

Название последовательности	FR1
Ab1	CAAGTGGCTGACCCAGACTCCATCCCCCGTGTCTGCAGCTGTGGGAAGCACAGTCACCATCAATTGC
Ab2	CAAGTGGCTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCAATTGC
Ab3	CAAGTGGCTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCAATTGC
Ab4	CAAGTGGCTGACCCAGACTCCATCCCCCGTGTCTGCAGCTGTGGGAAGCACAGTCACCATCAATTGC
Ab5	CAAGTGGCTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCAATTGC
Ab6	CAAGTGGCTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCAATTGC
Ab7	CAAGTGGCTGACCCAGACTCCATCCCCCGTGTCTGCAGCTGTGGGAAGCACAGTCACCATCAATTGC
Ab8	CAAGTGGCTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCAATTGC
Ab9	CAAGTGGCTGACCCAGACTCCATCCCCCGTGTCTGCAGCTGTGGGAAGCACAGTCACCATCAATTGC
Ab10	CAAGTGGCTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCAATTGC
Ab11	CAGGTGCTGACCCAGACTCCATCCCCCGTGTCTCCAGCTGTGGGAAGCACAGTCACCATCAATTGC
Ab12	CAAGTGGCTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCAATTGC
Ab13	GCCATCGTATGACCCAGACTCCATCTCCAGTCTGTCCCTGTGGGAGACACAGTCACCATCAATTGC
Ab14	CAAGTGGCTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCAATTGC

ФИГ. 4В. ДНК-последовательность легкой цепи

Название последовательности	CDR1	FR2
Ab1	CAGGCCAGTCAGAGTGTTTATGATAACAACCTACCTAGCC	TGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCAACTGATCTAT
Ab2	CAGGCCAGTCAGAGTGTTTATGATAACAACCTACCTAGCC	TGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGTTCCTAAGCAACTGATCTAT
Ab3	CAGGCCAGTCAGAGTGTTTATGATAACAACCTACCTAGCC	TGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGTTCCTAAGCAACTGATCTAT
Ab4	CAGGCCAGTCAGAGTGTTTATCATAACAACCTACCTAGCC	TGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAALCAACTGATCTAT
Ab5	CAGGCCAGTCAGAGTGTTTATCATAACAACCTACCTAGCC	TGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGTTCCTAAGCAACTGATCTAT
Ab6	CAGGCCAGTCAGAGTGTTTATCATAACAACCTACCTAGCC	TGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGTTCCTAAGCAACTGATCTAT
Ab7	CAGGCCAGTCAGAGTGTTTATTAATTAACAACCTACCTAGCC	TGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCAACTGATCTAT
Ab8	CAGGCCAGTCAGAGTGTTTATCAATTAACAACCTACCTAGCC	TGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGTTCCTAAGCAACTGATCTAT
Ab9	CAGGCCAGTCAGAGTGTTTATTAATAACAACCTACCTAGCC	TGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCAACTGATCTAT
Ab10	CAGGCCAGTCAGAGTGTTTATCAATAACAACCTACCTAGCC	TGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGTTCCTAAGCAACTGATCTAT
Ab11	CGGGCCAGTCAGAGTGTTTATTAATAACAACCTACCTAGCC	TGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCAACTGATCTAT
Ab12	CGGGCCAGTCAGAGTGTTTATCATAACAACCTACCTAGCC	TGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGTTCCTAAGCAACTGATCTAT
Ab13	CAGGCCAGTCAGAGTGTTTATTAATAACAACCTAGCC	TGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCAGCCTGATCTAT
Ab14	CAGGCCAGTCAGAGTGTTTATCAATAACAACCTACCTAGCC	TGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGTTCCTAAGCAACTGATCTAT

ФИГ. 4С. ДНК-последовательность легкой цепи

Название
последова-
тельности

	CDR2	FR3
Ab1	TCTACATCCACTCTGGCATCT	GGGGTCTCATCGCGGTTCAAAGGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCACCTCTCACCA
Ab2	TCTACATCCACTCTGGCATCT	GGGGTCCCATCTCGTTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCACCTCTCACCA
Ab3	TCTACATCCACTCTGGCATCT	GGGGTCCCATCTCGTTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCACCTCTCACCA
Ab4	GATGCATCCACTCTGGCGTCT	GGGGTCCCATCTCGTTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCACCTCTCACCA
Ab5	GATGCATCCACTCTGGCATCT	GGGGTCCCATCTCGTTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCACCTCTCACCA
Ab6	GATGCATCCACTCTGGCATCT	GGGGTCCCATCTCGTTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCACCTCTCACCA
Ab7	TCTACATCCACTCTGGCATCT	GGGGTCTCATCGCGAATCAAAGGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCACCTCTCACCA
Ab8	TCTACATCCACTCTGGCATCT	GGGGTCCCATCTCGTTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCACCTCTCACCA
Ab9	TCTACATCCACTCTGGCATCT	GGGGTCTCATCGCGAATCAAAGGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCACCTCTCACCA
Ab10	TCTACATCCACTCTGGCATCT	GGGGTCCCATCTCGTTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCACCTCTCACCA
Ab11	TCTACATCCACTCTGGCATCT	GGGGTCTCATCGCGGTTCAAAGGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCACCTCTCACCA
Ab12	TCTACATCCACTCTGGCATCT	GGGGTCCCATCTCGTTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCACCTCTCACCA
Ab13	GATGCATCCAAACTGGCACT	GGGGTCCCATCTCGTTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCACCTCTCACCA
Ab14	TCTACATCCACTCTGGCATCT	GGGGTCCCATCTCGTTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCACCTCTCACCA

ФИГ. 4D. ДНК-последовательность легкой цепи

Название
последова-
тельности

	FR3	CDR3
Ab1	TCAGCGACCTGCAGTGTGCCGATGCTGCCACTTACTACTGT	CTAGGCAGTTATGATTGTAGTAGTGGTGATTGTTTTGTT
Ab2	TCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATGTTGCCAACTTATTACTGT	CTAGGCAGTTATGATTGTAGTAGTGGTGATTGTTTTGTT
Ab3	TCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATGTTGCCAACTTATTACTGT	CTAGGCAGTTATGATTGTAGTAGTGGTGATTGTTTTGTT
Ab4	TCAGCGGCCTGCAGTGTAAACGATGCTGCCGCTTACTACTGT	CTGGGCAGTTATGATTGTACTAAIGGTGATTGTTTTGTT
Ab5	TCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATGTTGCCAACTTATTACTGT	CTGGGCAGTTATGATTGTACTAAIGGTGATTGTTTTGTT
Ab6	TCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATGTTGCCAACTTATTACTGT	CTGGGCAGTTATGATTGTACTAAIGGTGATTGTTTTGTT
Ab7	TCAGCAGCCTGCAGTGTGACGATGCTGCCACTTACTACTGT	CTAGGCAGTTATGATTGTAGTACIGGTGATTGTTTTGTT
Ab8	TCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATGTTGCCAACTTATTACTGT	CTGGGCAGTTATGATTGTAGTACIGGTGATTGTTTTGTT
Ab9	TCAGCGACCTGCAGTGTGACGATGCTGCCACTTACTACTGT	CTAGGCAGTTATGATTGTAGTACIGGTGATTGTTTTGTT
Ab10	TCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATGTTGCCAACTTATTACTGT	CTGGGCAGTTATGATTGTAGTACIGGTGATTGTTTTGTT
Ab11	TCAGCGACCTGCAGTGTGACGATGCTGCCACTTACTACTGT	CTAGGCAGTTATGATTGTAGTAAIGGTGATTGTTTTGTT
Ab12	TCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATGTTGCCAACTTATTACTGT	CTGGGCAGTTATGATTGTAGTACIGGTGATTGTTTTGTT
Ab13	TCAGTGGCCTGCAGTGTGACGATGCTGCCACTTACTACTGT	GGAGGCCTACAGAAGTGATAGTSTTGATGGTGTGCT
Ab14	TCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATGTTGCCAACTTATTACTGT	CTGGGCAGTTATGATTGTAGTACIGGTGATTGTTTTGTT

ФИГ. 4Е. ДНК-последовательность легкой цепи

Название последовательности	FR4	Константная область
Ab1	TTCCGGCGGAGGGACCCAGGTTGGTGGTCAAACCGT	ACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTG
Ab2	TTCCGGCGGAGGAACCAAGGTTGAAATCAAACCGT	ACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTG
Ab3	TTCCGGCGGAGGAACCAAGGTTGAAATCAAACCGT	ACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTG
Ab4	TTCCGGCGGAGGGACCCAGGTTGGTGGTCAAACCGT	ACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTG
Ab5	TTCCGGCGGAGGAACCAAGGTTGAAATCAAACCGT	ACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTG
Ab6	TTCCGGCGGAGGAACCAAGGTTGAAATCAAACCGT	ACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTG
Ab7	TTCCGGCGGAGGGACCCAGGTTGGTGGTCAAACCGT	ACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTG
Ab8	TTCCGGCGGAGGAACCAAGGTTGAAATCAAACCGT	ACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTG
Ab9	TTCCGGCGGAGGGACCCAGGTTGGTGGTCAAACCGT	ACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTG
Ab10	TTCCGGCGGAGGAACCAAGGTTGAAATCAAACCGT	ACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTG
Ab11	TTCCGGCGGAGGGACCCAGGTTGGTGGTCAAACCGT	ACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTG
Ab12	TTCCGGCGGAGGAACCAAGGTTGAAATCAAACCGT	ACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTG
Ab13	TTCCGGCGGAGGGACCCAGGTTGGTGGTCAAACCGT	ACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTG
Ab14	TTCCGGCGGAGGAACCAAGGTTGAAATCAAACCGT	ACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTG

ФИГ. 4F. ДНК-последовательность легкой цепи

Название последовательности	Константная область
Ab1	AAATCTGGAACTGCCTCTGTTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGCTGGATAACGCC
Ab2	AAATCTGGAACTGCCTCTGTTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGCTGGATAACGCC
Ab3	AAATCTGGAACTGCCTCTGTTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGCTGGATAACGCC
Ab4	AAATCTGGAACTGCCTCTGTTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGCTGGATAACGCC
Ab5	AAATCTGGAACTGCCTCTGTTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGCTGGATAACGCC
Ab6	AAATCTGGAACTGCCTCTGTTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGCTGGATAACGCC
Ab7	AAATCTGGAACTGCCTCTGTTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGCTGGATAACGCC
Ab8	AAATCTGGAACTGCCTCTGTTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGCTGGATAACGCC
Ab9	AAATCTGGAACTGCCTCTGTTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGCTGGATAACGCC
Ab10	AAATCTGGAACTGCCTCTGTTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGCTGGATAACGCC
Ab11	AAATCTGGAACTGCCTCTGTTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGCTGGATAACGCC
Ab12	AAATCTGGAACTGCCTCTGTTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGCTGGATAACGCC
Ab13	AAATCTGGAACTGCCTCTGTTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGCTGGATAACGCC
Ab14	AAATCTGGAACTGCCTCTGTTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGCTGGATAACGCC

ФИГ. 4G. ДНК-последовательность легкой цепи

Название последовательности	Константная область
Ab1	TCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCCTGACGCTGAG
Ab2	TCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCCTGACGCTGAG
Ab3	TCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCCTGACGCTGAG
Ab4	TCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCCTGACGCTGAG
Ab5	TCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCCTGACGCTGAG
Ab6	TCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCCTGACGCTGAG
Ab7	TCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCCTGACGCTGAG
Ab8	TCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCCTGACGCTGAG
Ab9	TCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCCTGACGCTGAG
Ab10	TCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCCTGACGCTGAG
Ab11	TCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCCTGACGCTGAG
Ab12	TCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCCTGACGCTGAG
Ab13	TCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCCTGACGCTGAG
Ab14	TCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCCTGACGCTGAG

ФИГ. 4H. ДНК-последовательность легкой цепи

Название последовательности	Константная область
Ab1	CAAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAAC
Ab2	CAAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAAC
Ab3	CAAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAAC
Ab4	CAAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAAC
Ab5	CAAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAAC
Ab6	CAAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAAC
Ab7	CAAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAAC
Ab8	CAAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAAC
Ab9	CAAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAAC
Ab10	CAAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAAC
Ab11	CAAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAAC
Ab12	CAAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAAC
Ab13	CAAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAAC
Ab14	CAAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAAC

ФИГ. 41. ДНК-последовательность легкой цепи

Название
последова-
тельности

Ab1	AGGGGAGAGTGTTAG (SEQ ID NO: 31)
Ab2	AGGGGAGAGTGTTAG (SEQ ID NO: 71)
Ab3	AGGGGAGAGTGTTAG (SEQ ID NO: 111)
Ab4	AGGGGAGAGTGTTAG (SEQ ID NO: 151)
Ab5	AGGGGAGAGTGTTAG (SEQ ID NO: 191)
Ab6	AGGGGAGAGTGTTAG (SEQ ID NO: 231)
Ab7	AGGGGAGAGTGTTAG (SEQ ID NO: 271)
Ab8	AGGGGAGAGTGTTAG (SEQ ID NO: 311)
Ab9	AGGGGAGAGTGTTAG (SEQ ID NO: 351)
Ab10	AGGGGAGAGTGTTAG (SEQ ID NO: 391)
Ab11	AGGGGAGAGTGTTAG (SEQ ID NO: 431)
Ab12	AGGGGAGAGTGTTAG (SEQ ID NO: 471)
Ab13	AGGGGAGAGTGTTAG (SEQ ID NO: 511)
Ab14	AGGGGAGAGTGTTAG (SEQ ID NO: 551)

ФИГ. 5

Элементы белковой последовательности тяжелой цепи

Антитело	Координаты варибельной области	SEQ ID NO:	Координаты CDR1	SEQ ID NO:	Координаты CDR2	SEQ ID NO:	Координаты CDR3	SEQ ID NO:
Ab1	1-109	2	30-34	4	49-64	6	96-98	8
Ab2	1-111	42	31-35	44	50-65	46	98-100	48
Ab3	1-111	82	31-35	84	50-65	86	98-100	88
Ab4	1-109	122	30-34	124	49-64	126	96-98	128
Ab5	1-111	162	31-35	164	50-65	166	98-100	168
Ab6	1-111	202	31-35	204	50-65	206	98-100	208
Ab7	1-110	242	31-35	244	50-65	246	97-99	248
Ab8	1-111	282	31-35	284	50-65	286	98-100	288
Ab9	1-109	322	30-34	324	49-64	326	96-98	328
Ab10	1-111	362	31-35	364	50-65	366	98-100	368
Ab11	1-109	402	30-34	404	49-64	406	96-98	408
Ab12	1-111	442	31-35	444	50-65	446	98-100	448
Ab13	1-111	482	30-34	484	49-65	486	97-100	488
Ab14	1-111	522	31-35	524	50-65	526	98-100	528

ФИГ. 6

Элементы белковой последовательности тяжелой цепи

Антитело	Координаты FR1	SEQ ID NO:	Координаты FR2	SEQ ID NO:	Координаты FR3	SEQ ID NO:	Координаты FR4	SEQ ID NO:	Координаты константной области	SEQ ID NO:
Ab1	1-29	3	35-48	5	65-95	7	99-109	9	110-439	10
Ab2	1-30	43	36-49	45	66-97	47	101-111	49	112-441	50
Ab3	1-30	83	36-49	85	66-97	87	101-111	89	112-441	90
Ab4	1-29	123	35-48	125	65-95	127	99-109	129	110-439	130
Ab5	1-30	163	36-49	165	66-97	167	101-111	169	112-441	170
Ab6	1-30	203	36-49	205	66-97	207	101-111	209	112-441	210
Ab7	1-30	243	36-49	245	66-96	247	100-110	249	111-440	250
Ab8	1-30	283	36-49	285	66-97	287	101-111	289	112-441	290
Ab9	1-29	323	35-48	325	65-95	327	99-109	329	110-439	330
Ab10	1-30	363	36-49	365	66-97	367	101-111	369	112-441	370
Ab11	1-29	403	35-48	405	65-95	407	99-109	409	110-439	410
Ab12	1-30	443	36-49	445	66-97	447	101-111	449	112-441	450
Ab13	1-29	483	35-48	485	66-96	487	101-111	489	112-441	490
Ab14	1-30	523	36-49	525	66-97	527	101-111	529	112-441	530

ФИГ. 7
 Элементы белковой последовательности легкой цепи

Антитело	Координаты вариабельной области	SEQ ID NO:	Координаты CDR1	SEQ ID NO:	Координаты CDR2	SEQ ID NO:	Координаты CDR3	SEQ ID NO:
Ab1	1-113	22	23-35	24	51-57	26	90-102	28
Ab2	1-113	62	23-35	64	51-57	66	90-102	68
Ab3	1-113	102	23-35	104	51-57	106	90-102	108
Ab4	1-113	142	23-35	144	51-57	146	90-102	148
Ab5	1-113	182	23-35	184	51-57	186	90-102	188
Ab6	1-113	222	23-35	224	51-57	226	90-102	228
Ab7	1-113	262	23-35	264	51-57	266	90-102	268
Ab8	1-113	302	23-35	304	51-57	306	90-102	308
Ab9	1-113	342	23-35	344	51-57	346	90-102	348
Ab10	1-113	382	23-35	384	51-57	386	90-102	388
Ab11	1-113	422	23-35	424	51-57	426	90-102	428
Ab12	1-113	462	23-35	464	51-57	466	90-102	468
Ab13	1-113	502	24-36	504	52-58	506	91-102	508
Ab14	1-113	542	23-35	544	51-57	546	90-102	548

ФИГ. 8

Элементы белковой последовательности легкой цепи

Антитело	Координаты FR1	SEQ ID NO:	Координаты FR2	SEQ ID NO:	Координаты FR3	SEQ ID NO:	Координаты FR4	SEQ ID NO:	Координаты константной области	SEQ ID NO:
Ab1	1-22	23	36-50	25	58-89	27	103-113	29	114-219	30
Ab2	1-22	63	36-50	65	58-89	67	103-113	69	114-219	70
Ab3	1-22	103	36-50	105	58-89	107	103-113	109	114-219	110
Ab4	1-22	143	36-50	145	58-89	147	103-113	149	114-219	150
Ab5	1-22	183	36-50	185	58-89	187	103-113	189	114-219	190
Ab6	1-22	223	36-50	225	58-89	227	103-113	229	114-219	230
Ab7	1-22	263	36-50	265	58-89	267	103-113	269	114-219	270
Ab8	1-22	303	36-50	305	58-89	307	103-113	309	114-219	310
Ab9	1-22	343	36-50	345	58-89	347	103-113	349	114-219	350
Ab10	1-22	383	36-50	385	58-89	387	103-113	389	114-219	390
Ab11	1-22	423	36-50	425	58-89	427	103-113	429	114-219	430
Ab12	1-22	463	36-50	465	58-89	467	103-113	469	114-219	470
Ab13	1-23	503	37-51	505	59-90	507	103-113	509	114-219	510
Ab14	1-22	543	36-50	545	58-89	547	103-113	549	114-219	550

ФИГ. 9
 Элементы ДНК-последовательности тяжелой цепи

Антитело	Координаты вариабельной области	SEQ ID NO:	Координаты CDR1	SEQ ID NO:	Координаты CDR2	SEQ ID NO:	Координаты CDR3	SEQ ID NO:
Ab1	1-327	12	88-102	14	145-192	16	286-294	18
Ab2	1-333	52	91-105	54	148-195	56	292-300	58
Ab3	1-333	92	91-105	94	148-195	96	292-300	98
Ab4	1-327	132	88-102	134	145-192	136	286-294	138
Ab5	1-333	172	91-105	174	148-195	176	292-300	178
Ab6	1-333	212	91-105	214	148-195	216	292-300	218
Ab7	1-330	252	91-105	254	148-195	256	289-297	258
Ab8	1-333	292	91-105	294	148-195	296	292-300	298
Ab9	1-327	332	88-102	334	145-192	336	286-294	338
Ab10	1-333	372	91-105	374	148-195	376	292-300	378
Ab11	1-327	412	88-102	414	145-192	416	286-294	418
Ab12	1-333	452	91-105	454	148-195	456	292-300	458
Ab13	1-333	492	88-102	494	145-195	496	289-300	498
Ab14	1-333	532	91-105	534	148-195	536	292-300	538

ФИГ. 10

Элементы ДНК-последовательности тяжелой цепи

Антитело	Координаты FR1	SEQ ID NO:	Координаты FR2	SEQ ID NO:	Координаты FR3	SEQ ID NO:	Координаты FR4	SEQ ID NO:	Координаты константной области	SEQ ID NO:
Ab1	1-87	13	103-144	15	193-285	17	295-327	19	328-1320	20
Ab2	1-90	53	106-147	55	196-291	57	301-333	59	334-1326	60
Ab3	1-90	93	106-147	95	196-291	97	301-333	99	334-1326	100
Ab4	1-87	133	103-144	135	193-285	137	295-327	139	328-1320	140
Ab5	1-90	173	106-147	175	196-291	177	301-333	179	334-1326	180
Ab6	1-90	213	106-147	215	196-291	217	301-333	219	334-1326	220
Ab7	1-90	253	106-147	255	196-288	257	298-330	259	331-1323	260
Ab8	1-90	293	106-147	295	196-291	297	301-333	299	334-1326	300
Ab9	1-87	333	103-144	335	193-285	337	295-327	339	328-1320	340
Ab10	1-90	373	106-147	375	196-291	377	301-333	379	334-1326	380
Ab11	1-87	413	103-144	415	193-285	417	295-327	419	328-1320	420
Ab12	1-90	453	106-147	455	196-291	457	301-333	459	334-1326	460
Ab13	1-87	493	103-144	495	196-288	497	301-333	499	334-1326	500
Ab14	1-90	533	106-147	535	196-291	537	301-333	539	334-1326	540

ФИГ. 11

Элементы ДНК-последовательности легкой цепи

Антитело	Координаты вариабельной области	SEQ ID NO:	Координаты CDR1	SEQ ID NO:	Координаты CDR2	SEQ ID NO:	Координаты CDR3	SEQ ID NO:
Ab1	1-339	32	67-105	34	151-171	36	268-306	38
Ab2	1-339	72	67-105	74	151-171	76	268-306	78
Ab3	1-339	112	67-105	114	151-171	116	268-306	118
Ab4	1-339	152	67-105	154	151-171	156	268-306	158
Ab5	1-339	192	67-105	194	151-171	196	268-306	198
Ab6	1-339	232	67-105	234	151-171	236	268-306	238
Ab7	1-339	272	67-105	274	151-171	276	268-306	278
Ab8	1-339	312	67-105	314	151-171	316	268-306	318
Ab9	1-339	352	67-105	354	151-171	356	268-306	358
Ab10	1-339	392	67-105	394	151-171	396	268-306	398
Ab11	1-339	432	67-105	434	151-171	436	268-306	438
Ab12	1-339	472	67-105	474	151-171	476	268-306	478
Ab13	1-339	512	70-108	514	154-174	516	271-306	518
Ab14	1-339	552	67-105	554	151-171	556	268-306	558

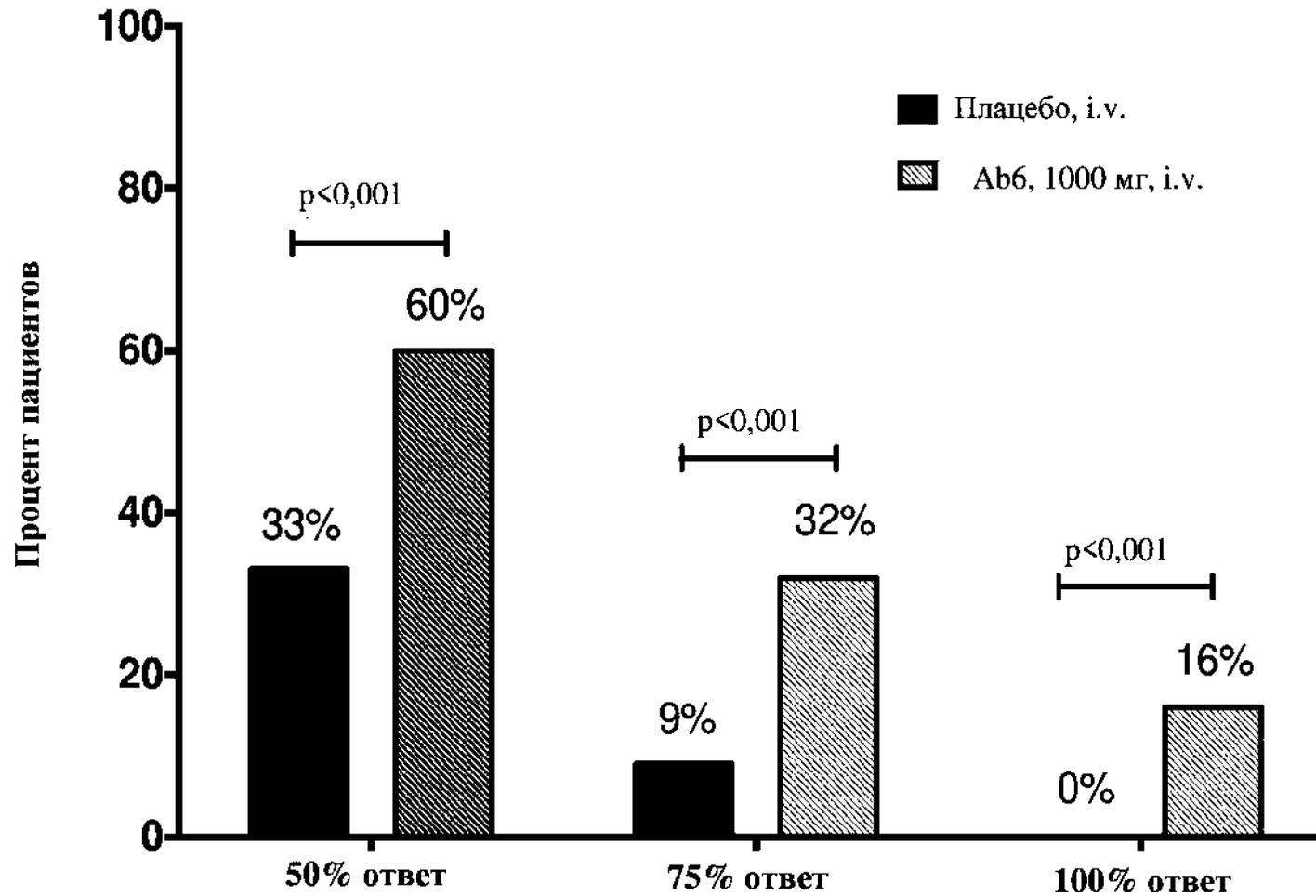
ФИГ. 12

Элементы ДНК-последовательности легкой цепи

Антитело	Координаты FR1	SEQ ID NO:	Координаты FR2	SEQ ID NO:	Координаты FR3	SEQ ID NO:	Координаты FR4	SEQ ID NO:	Координаты константной области	SEQ ID NO:
Ab1	1-66	33	106-150	35	172-267	37	307-339	39	340-660	40
Ab2	1-66	73	106-150	75	172-267	77	307-339	79	340-660	80
Ab3	1-66	113	106-150	115	172-267	117	307-339	119	340-660	120
Ab4	1-66	153	106-150	155	172-267	157	307-339	159	340-660	160
Ab5	1-66	193	106-150	195	172-267	197	307-339	199	340-660	200
Ab6	1-66	233	106-150	235	172-267	237	307-339	239	340-660	240
Ab7	1-66	273	106-150	275	172-267	277	307-339	279	340-660	280
Ab8	1-66	313	106-150	315	172-267	317	307-339	319	340-660	320
Ab9	1-66	353	106-150	355	172-267	357	307-339	359	340-660	360
Ab10	1-66	393	106-150	395	172-267	397	307-339	399	340-660	400
Ab11	1-66	433	106-150	435	172-267	437	307-339	439	340-660	440
Ab12	1-66	473	106-150	475	172-267	477	307-339	479	340-660	480
Ab13	1-69	513	109-153	515	175-270	517	307-339	519	340-660	520
Ab14	1-66	553	106-150	555	172-267	557	307-339	559	340-660	560

ФИГ. 13

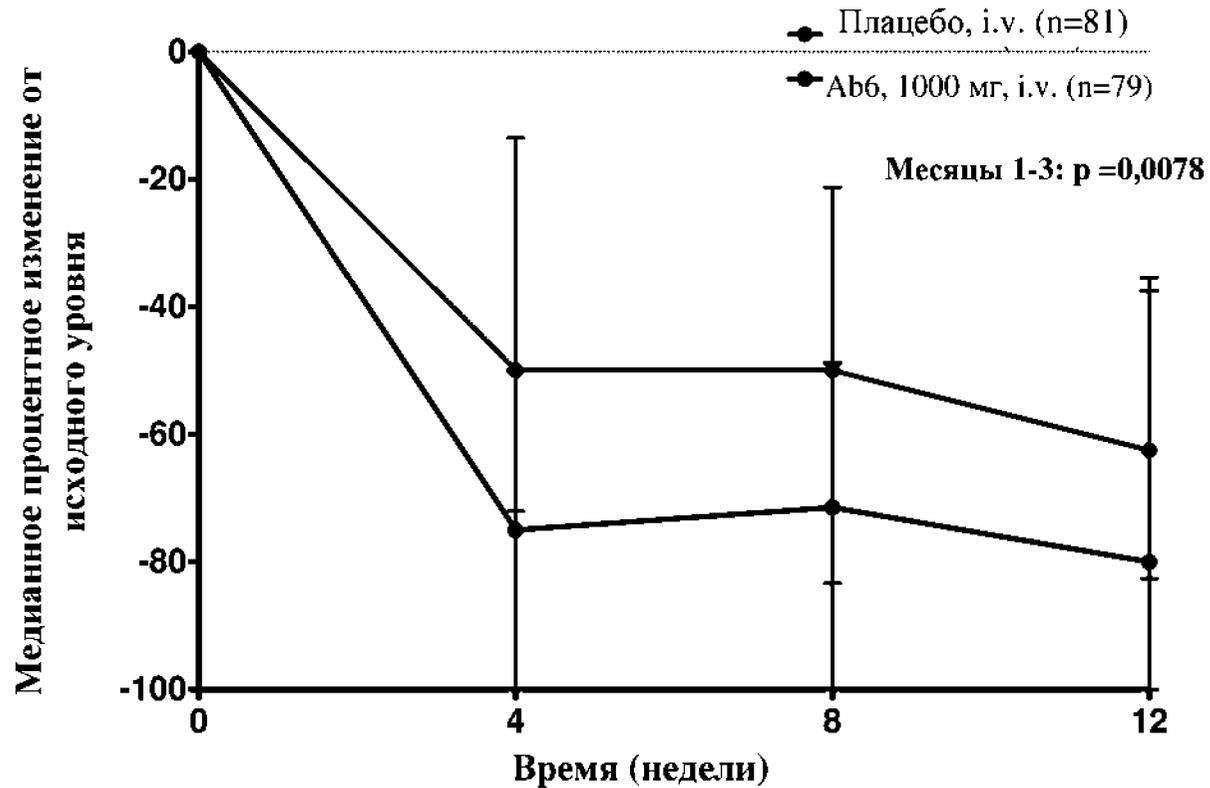
Пациенты, отвечающие на лечение во все три момента времени



ФИГ. 14

Медианное % изменение от исходного уровня: дни с мигренью в месяц

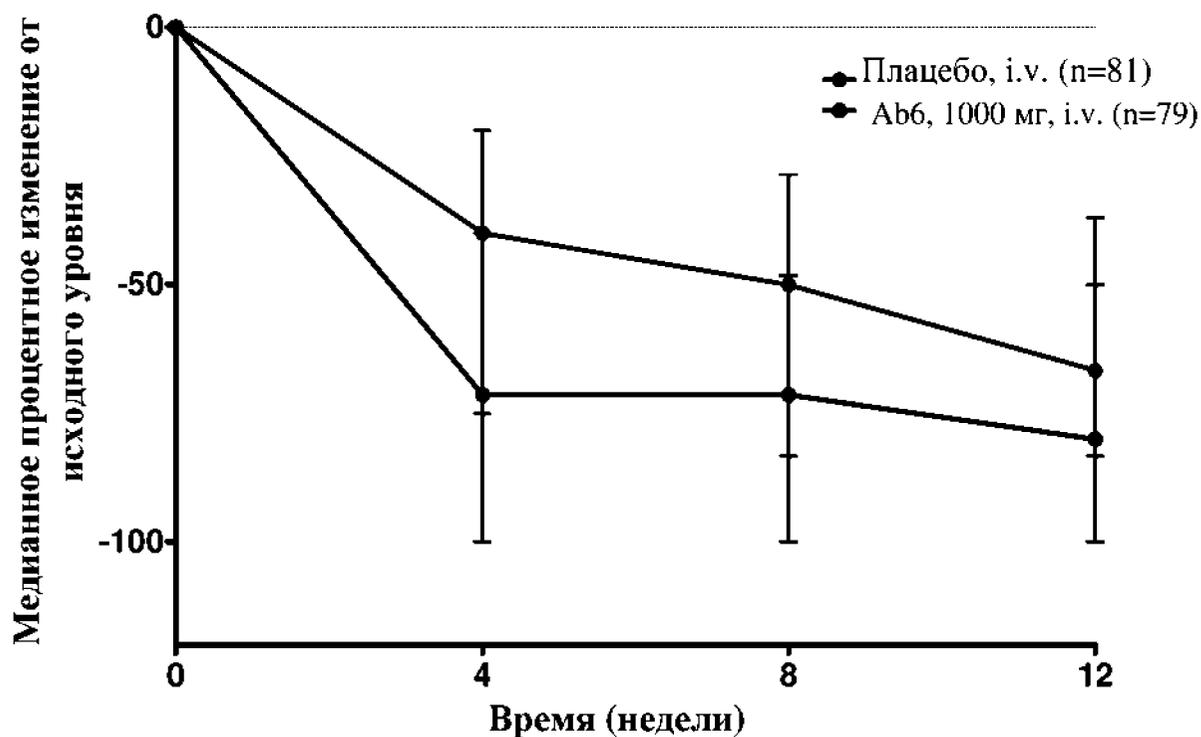
Медианное (\pm IOR) процентное изменение дней с мигренью в месяц от исходного уровня: АВ6 в сравнении с плацебо



ФИГ. 15

Медианное % изменение от исходного уровня: приступы мигрени в месяц

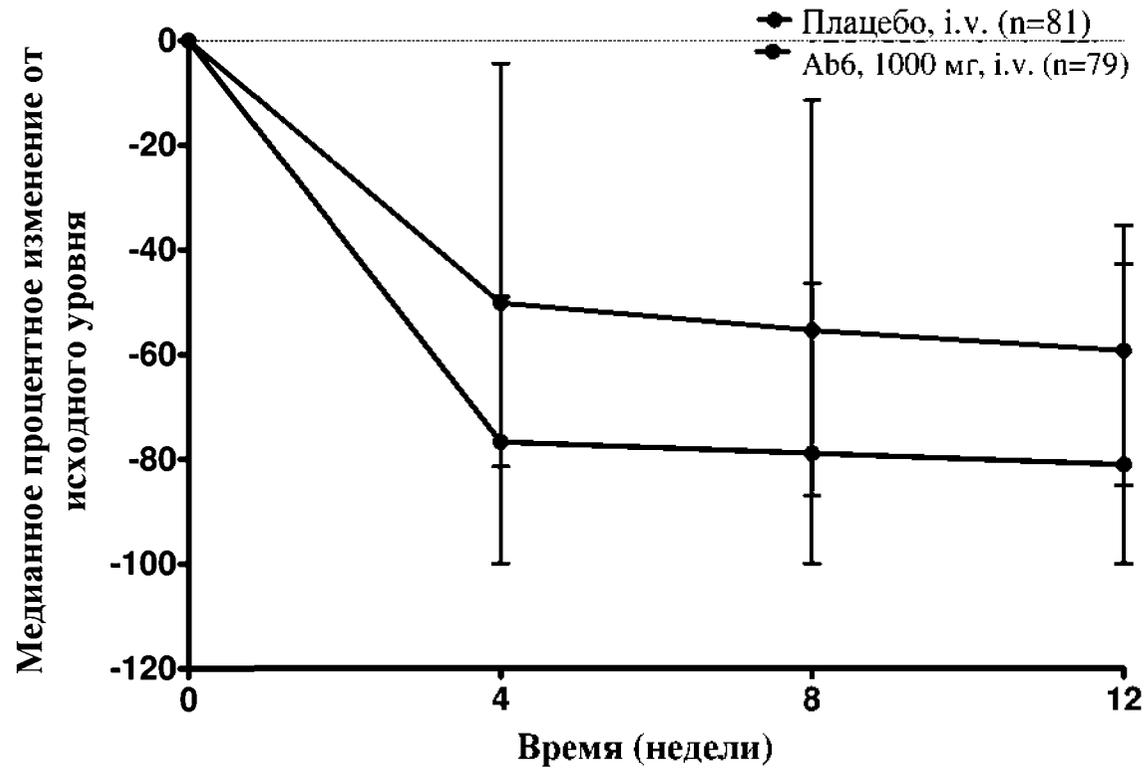
Медианное (\pm IOR) процентное изменение числа приступов мигрени
в месяц от исходного уровня: АВ6 в сравнении с плацебо



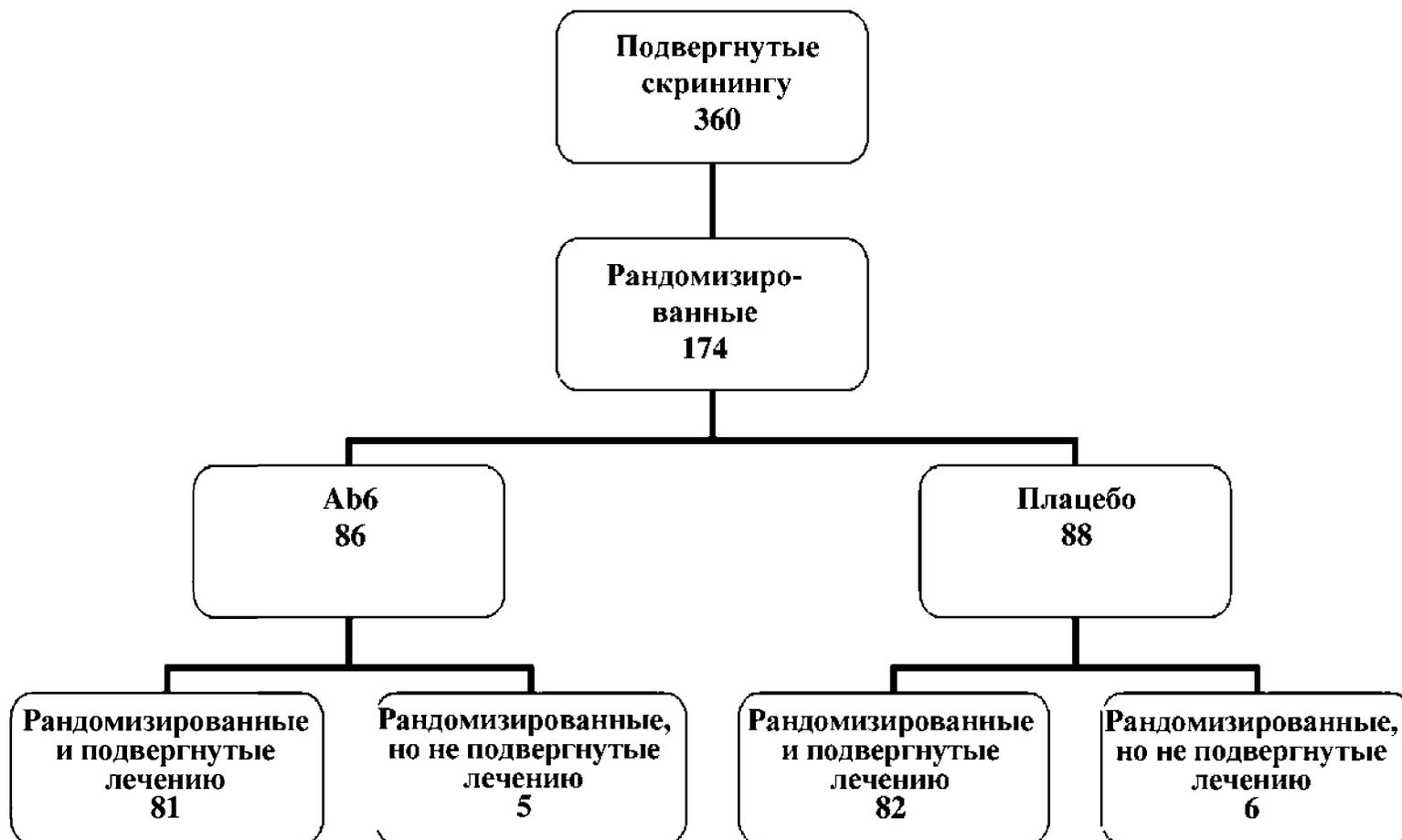
ФИГ. 16

Медианное % изменение от исходного уровня: часы с мигренью в месяц

Медианное (\pm IOR) процентное изменение числа часов с мигренью в
месяц от исходного уровня: АВ6 в сравнении с плацебо



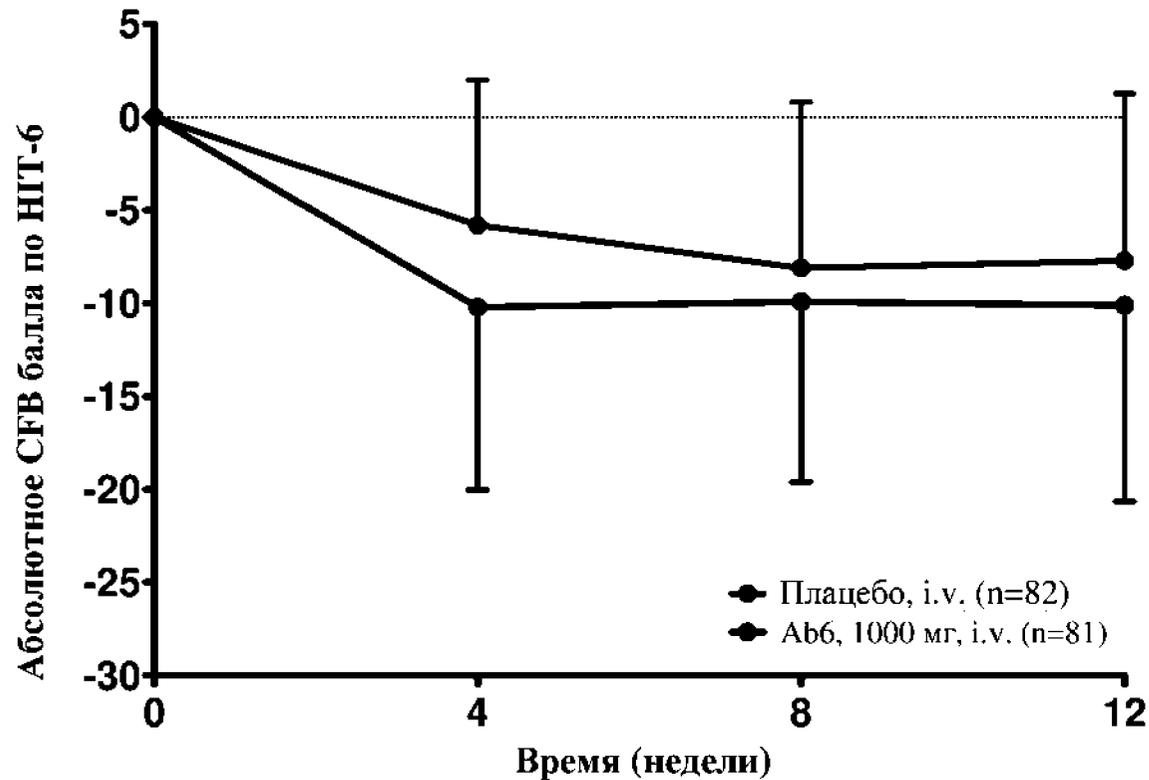
ФИГ. 17



ФИГ. 18

Среднее изменение исходного балла по НГТ-6

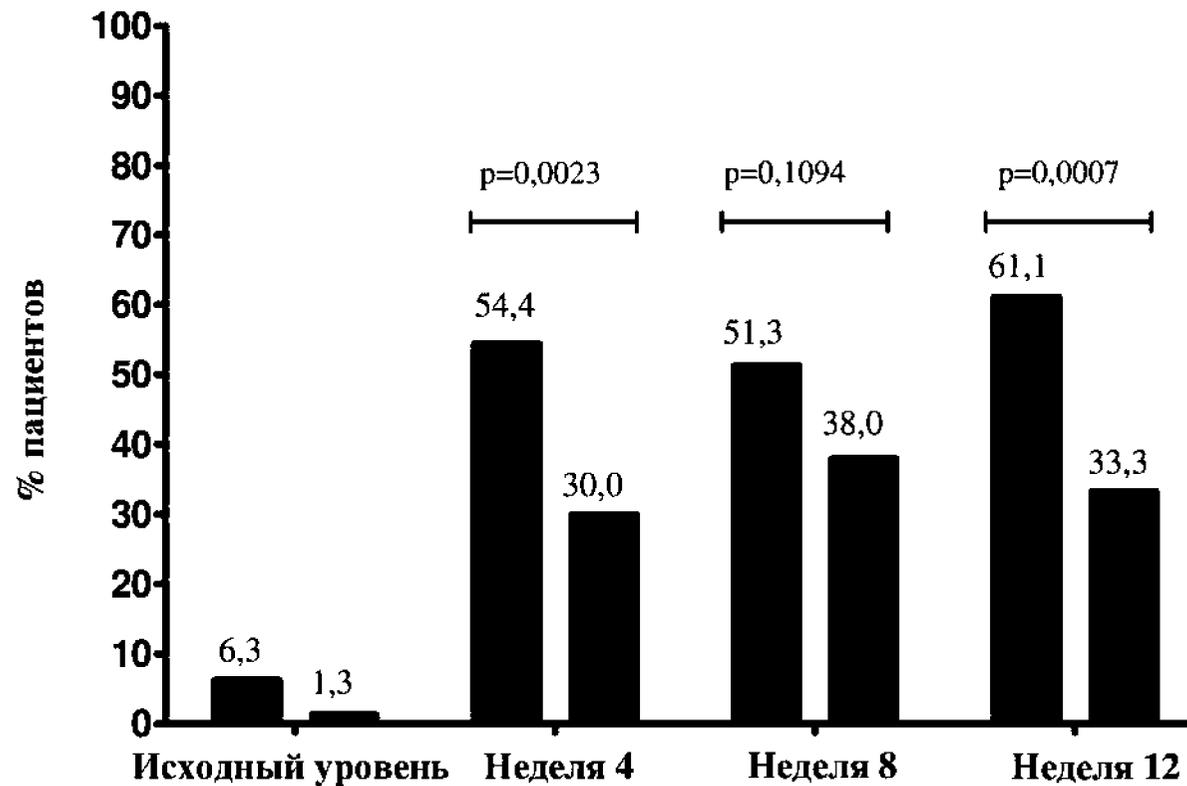
Среднее (\pm SD) абсолютное изменение балла по тесту воздействия головной боли (НГТ-6) от исходного уровня: АВ6 в сравнении с плацебо



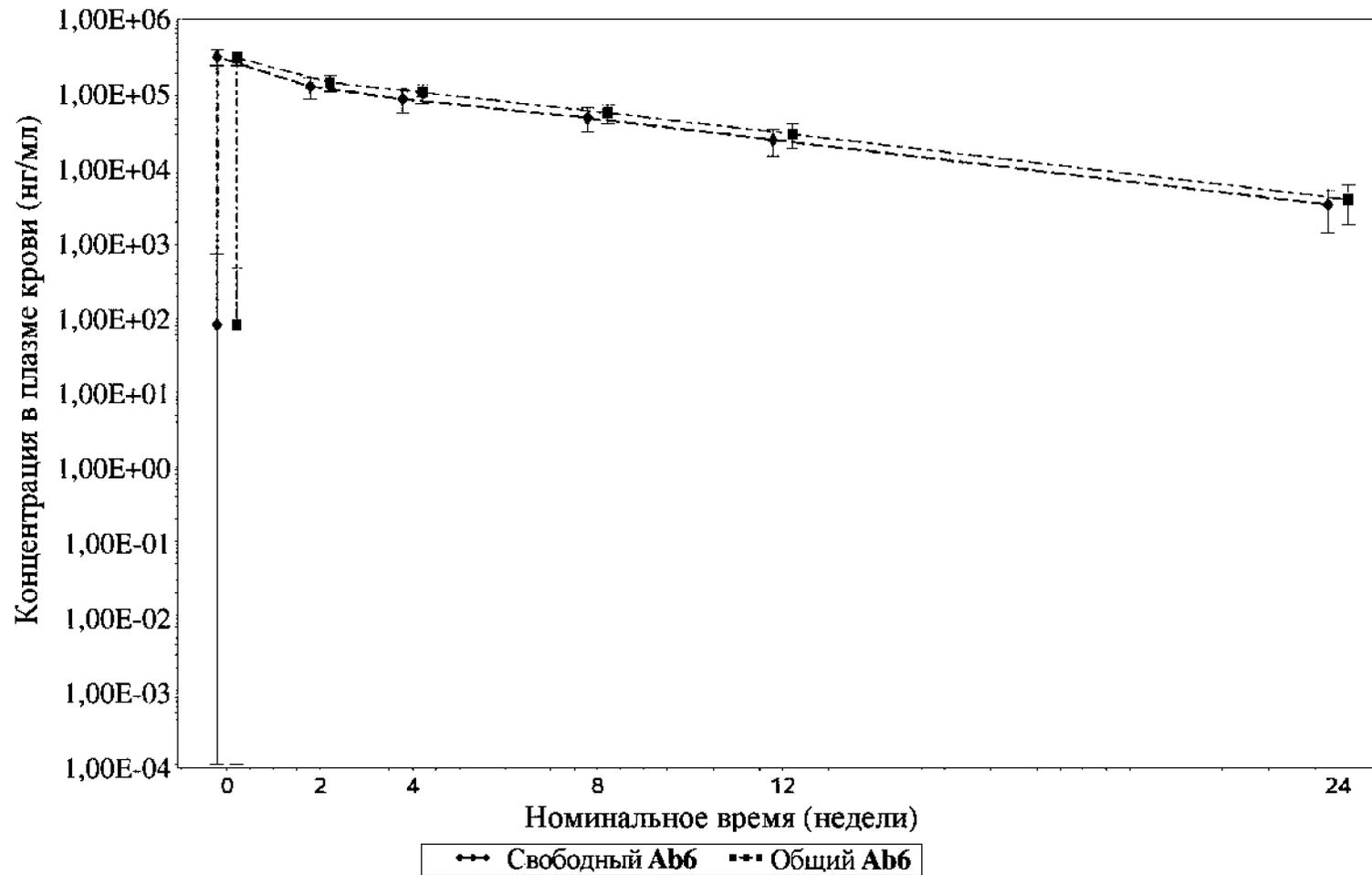
ФИГ. 19

Анализ пациентов, отвечающих на лечение согласно НГТ-6

Процент пациентов, которые характеризуются баллом по тесту воздействия головной боли (НГТ-6), соответствующим небольшому или незначительному/отсутствию воздействия на жизнь, в зависимости от времени: АВ6 в сравнении с плацебо



ФИГ. 20
PK-профиль
Ab6, 1000 мг, I.V.
среднее +/- SD



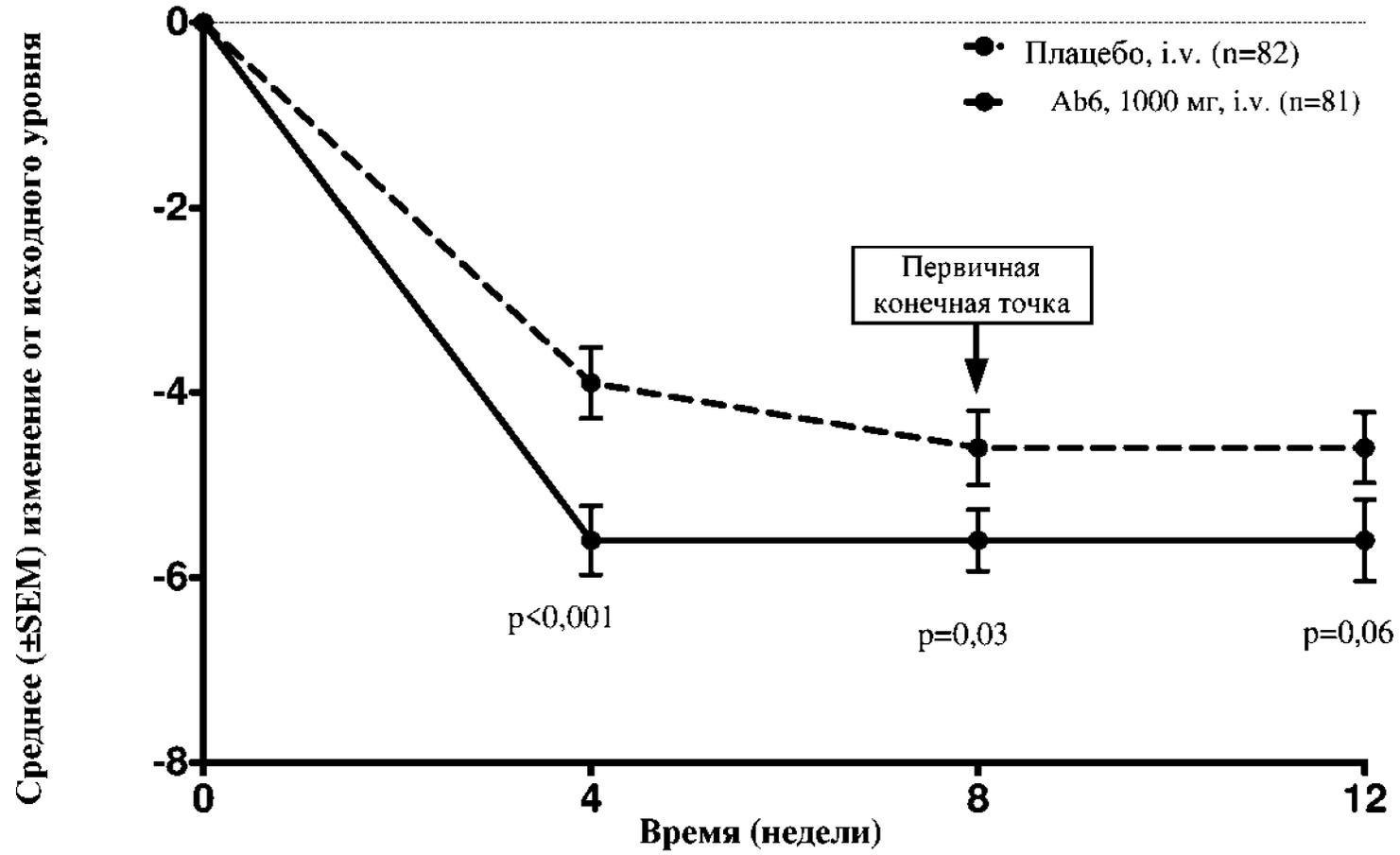
ФИГ. 21.
PK-параметры

Содержание свободного Ab6 в плазме крови*

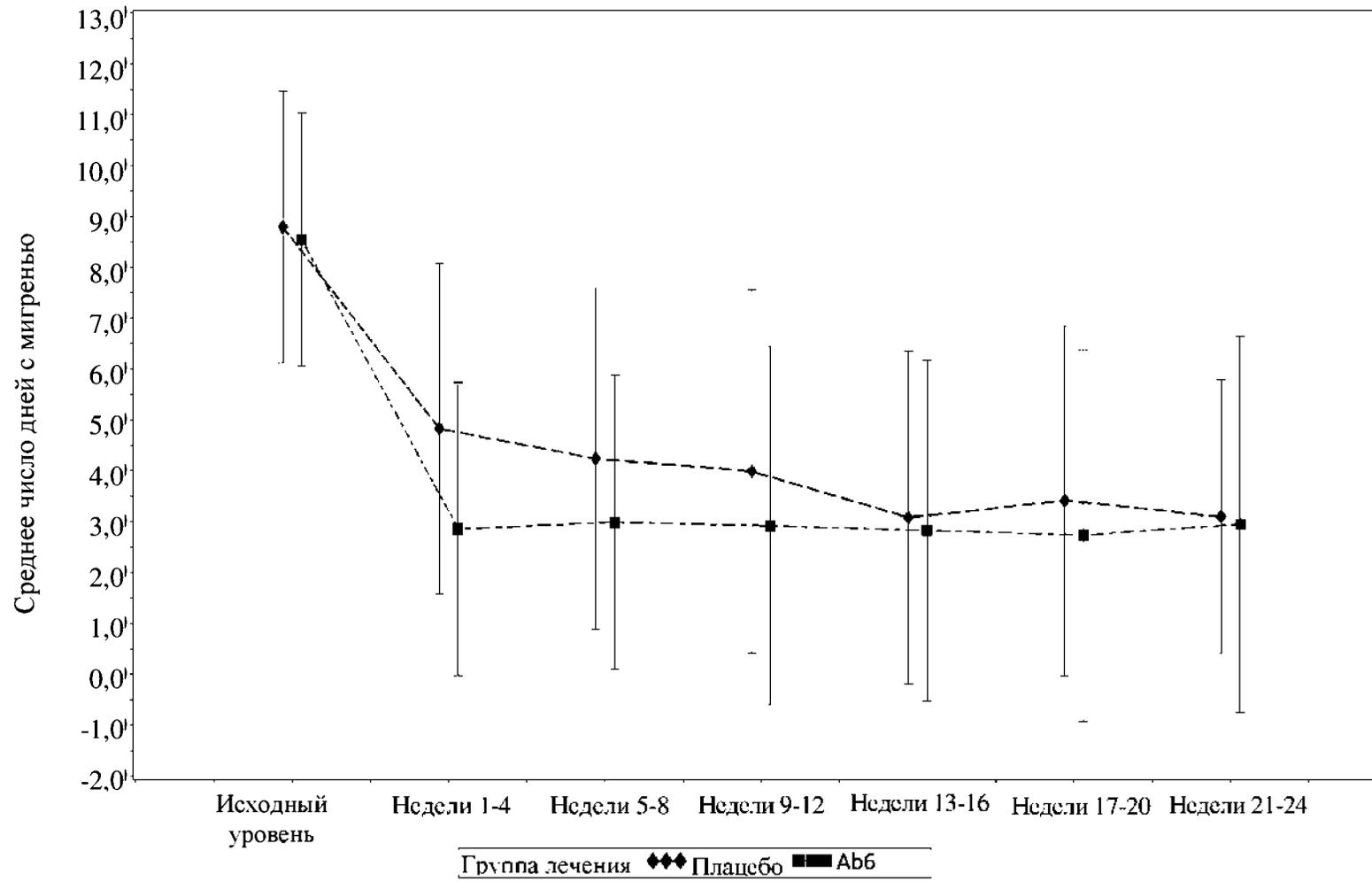
	C_{max} (мкг/мл)	AUC_{0-∞} (мг*ч/мл)	Период полужизни (дни)	Vz (л)	CL (мл/ч)
N	81	78	78	78	78
Среднее	336	219	31	5,2	5,0
SD	80	64	8	2,1	1,5

* - После однократной дозы 1000 мг Ab6 IV

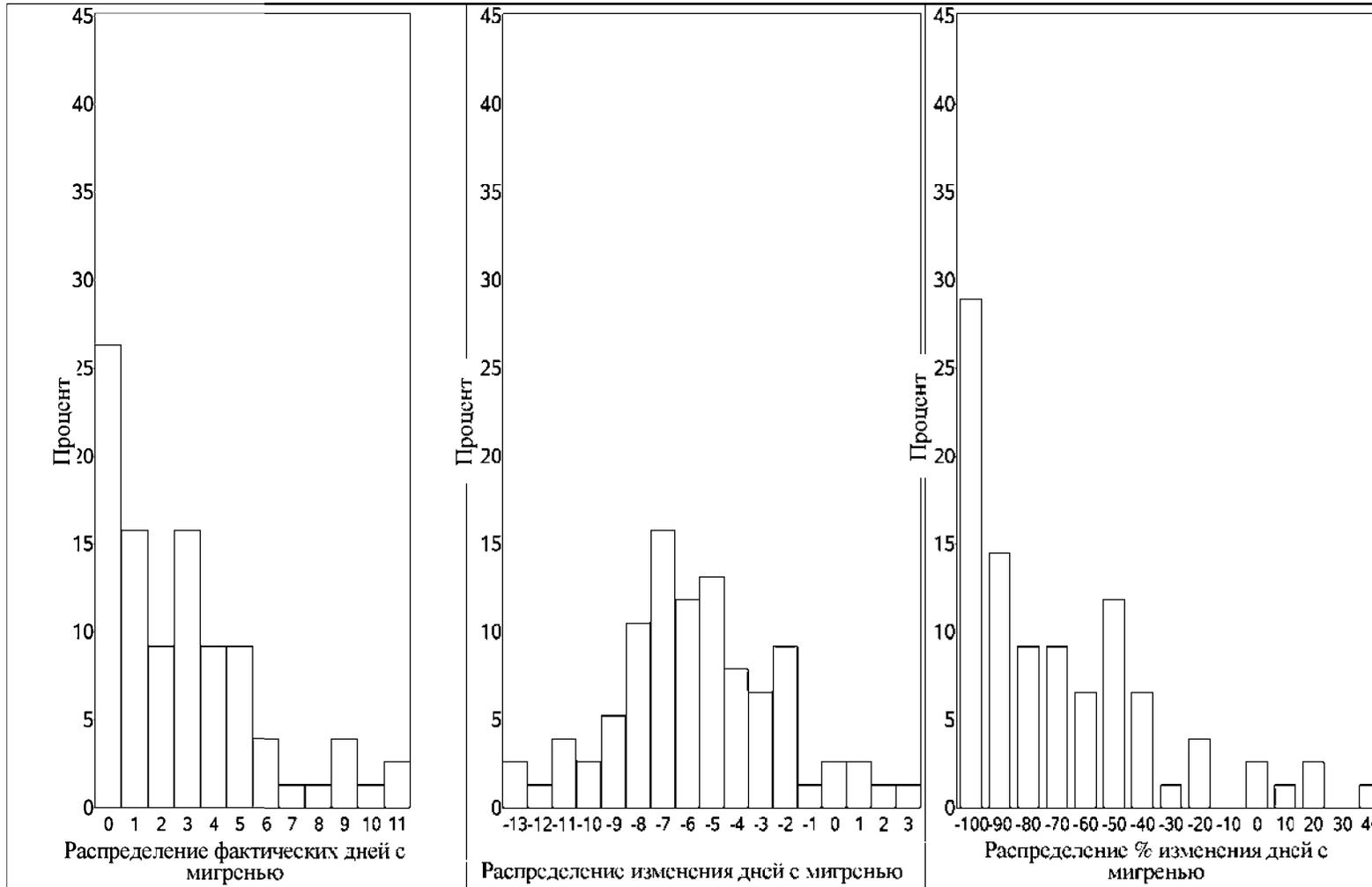
ФИГ. 22



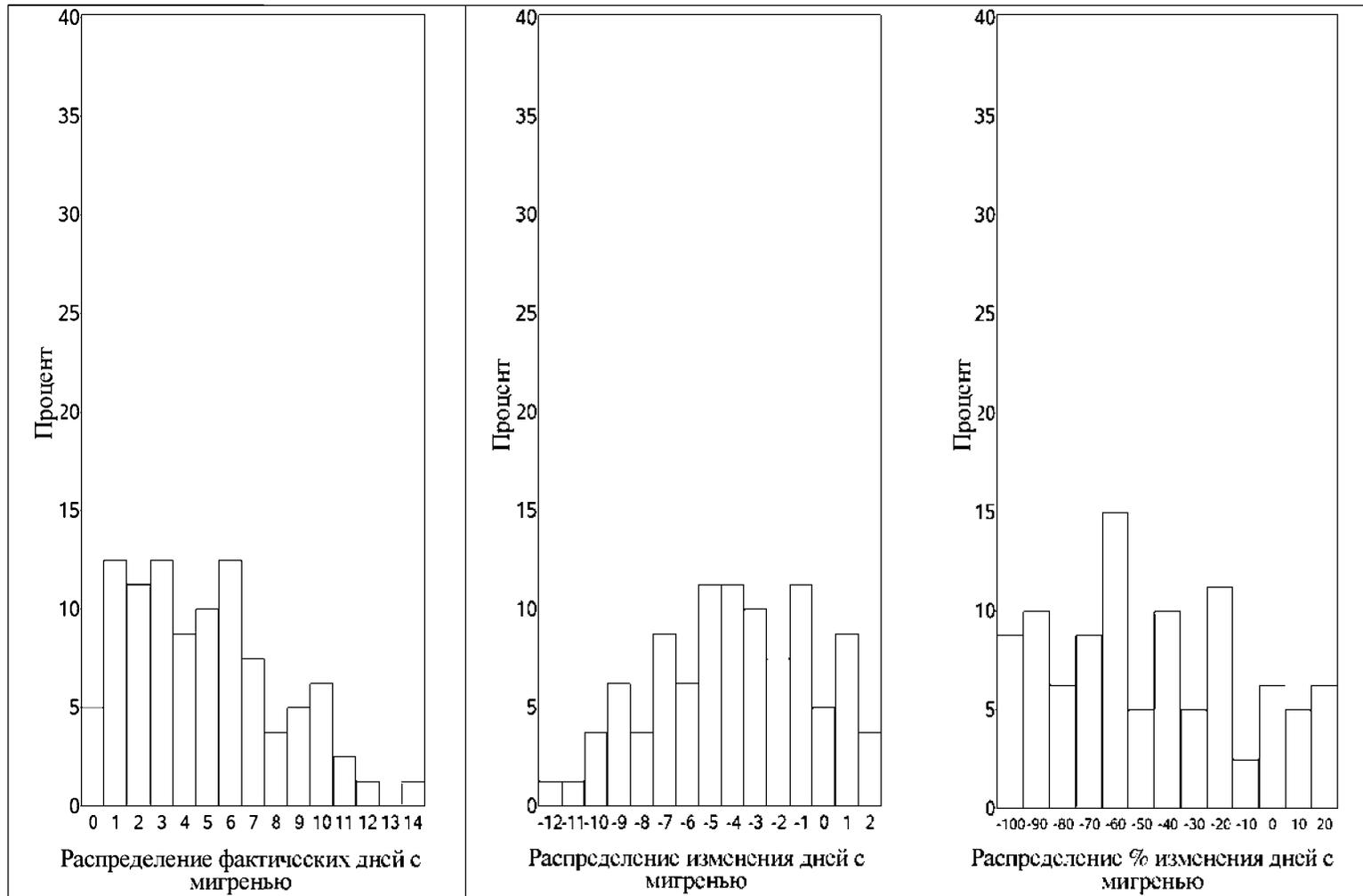
ФИГ. 23



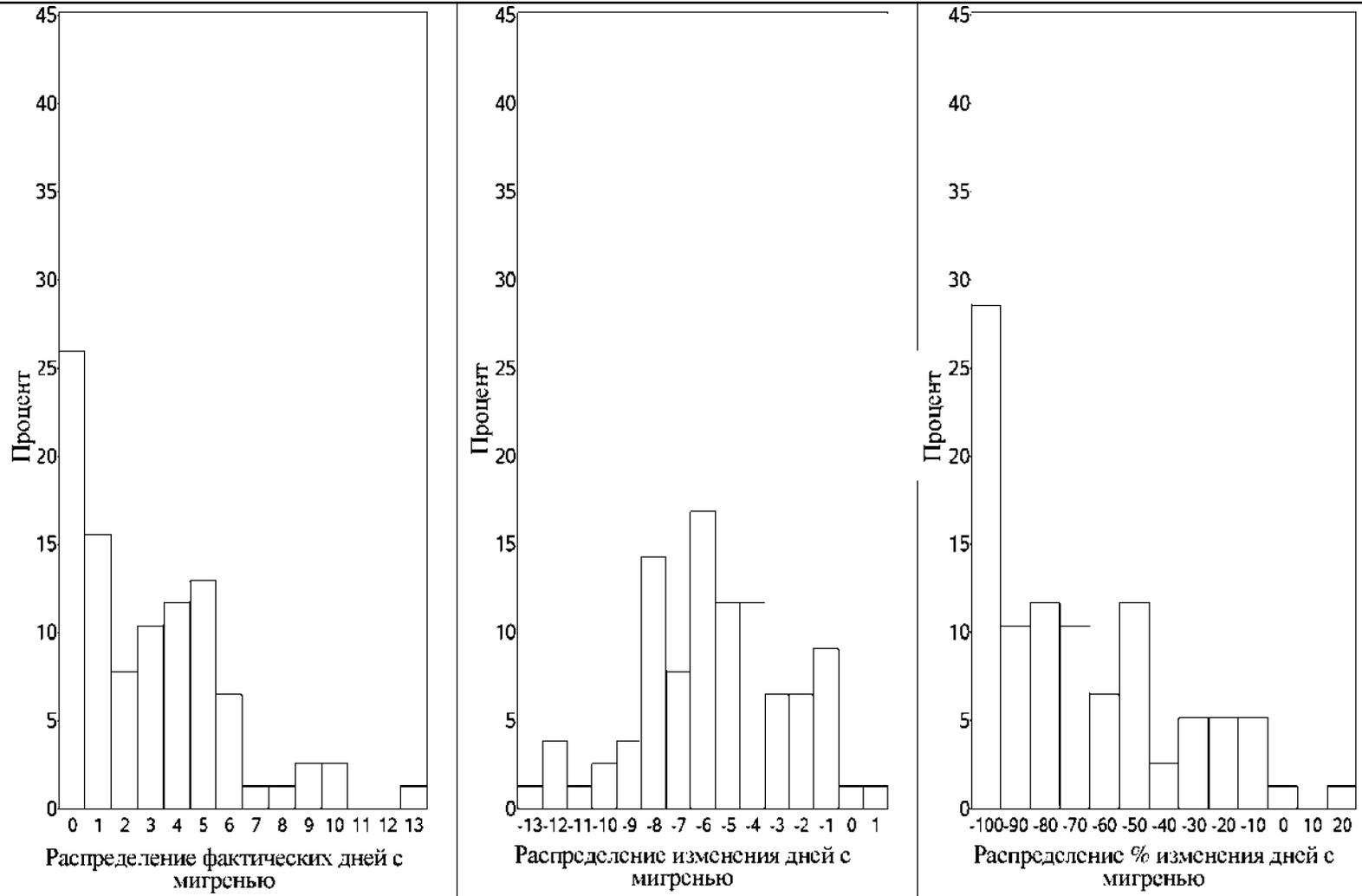
ФИГ. 24



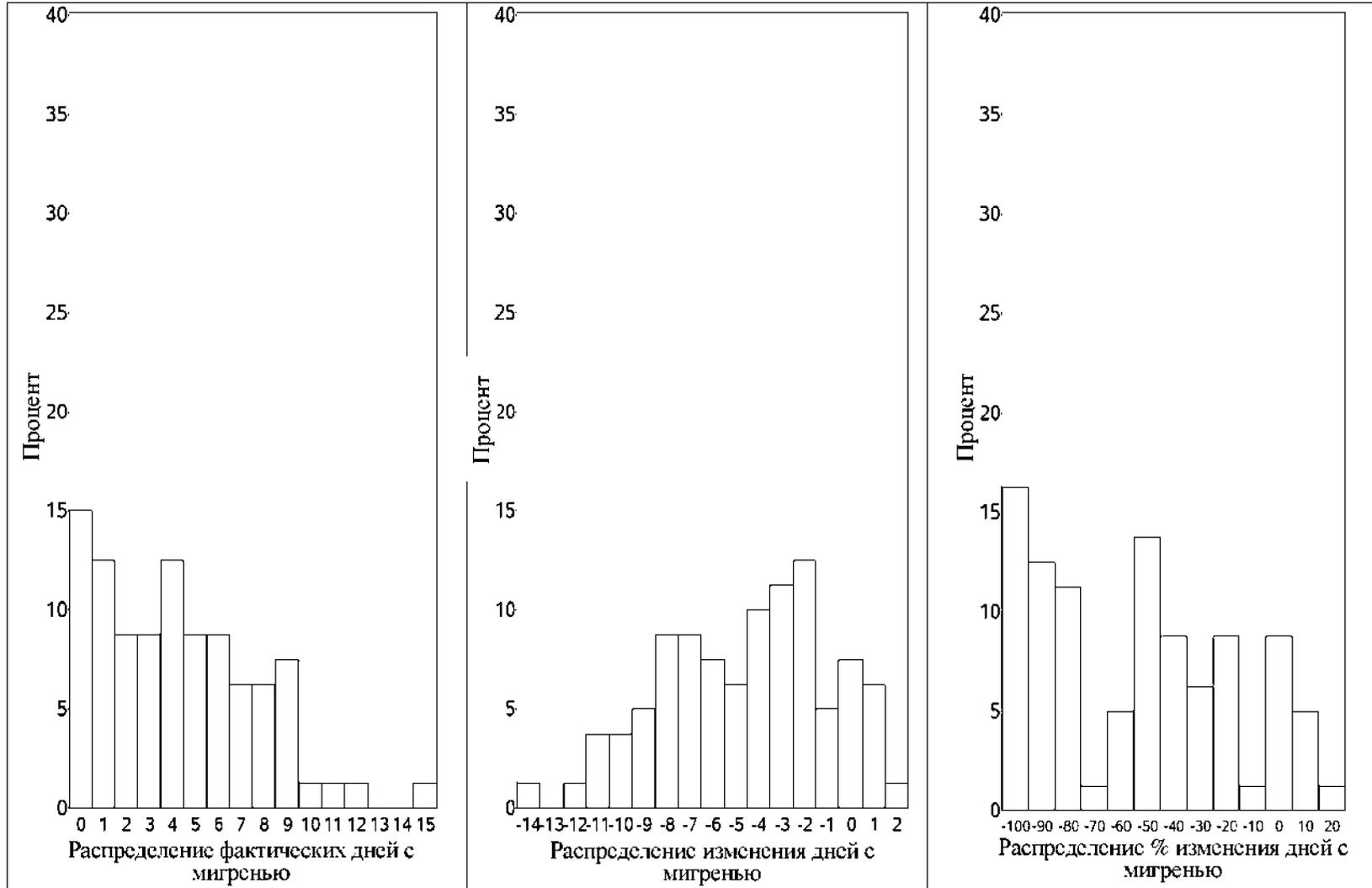
ФИГ. 25



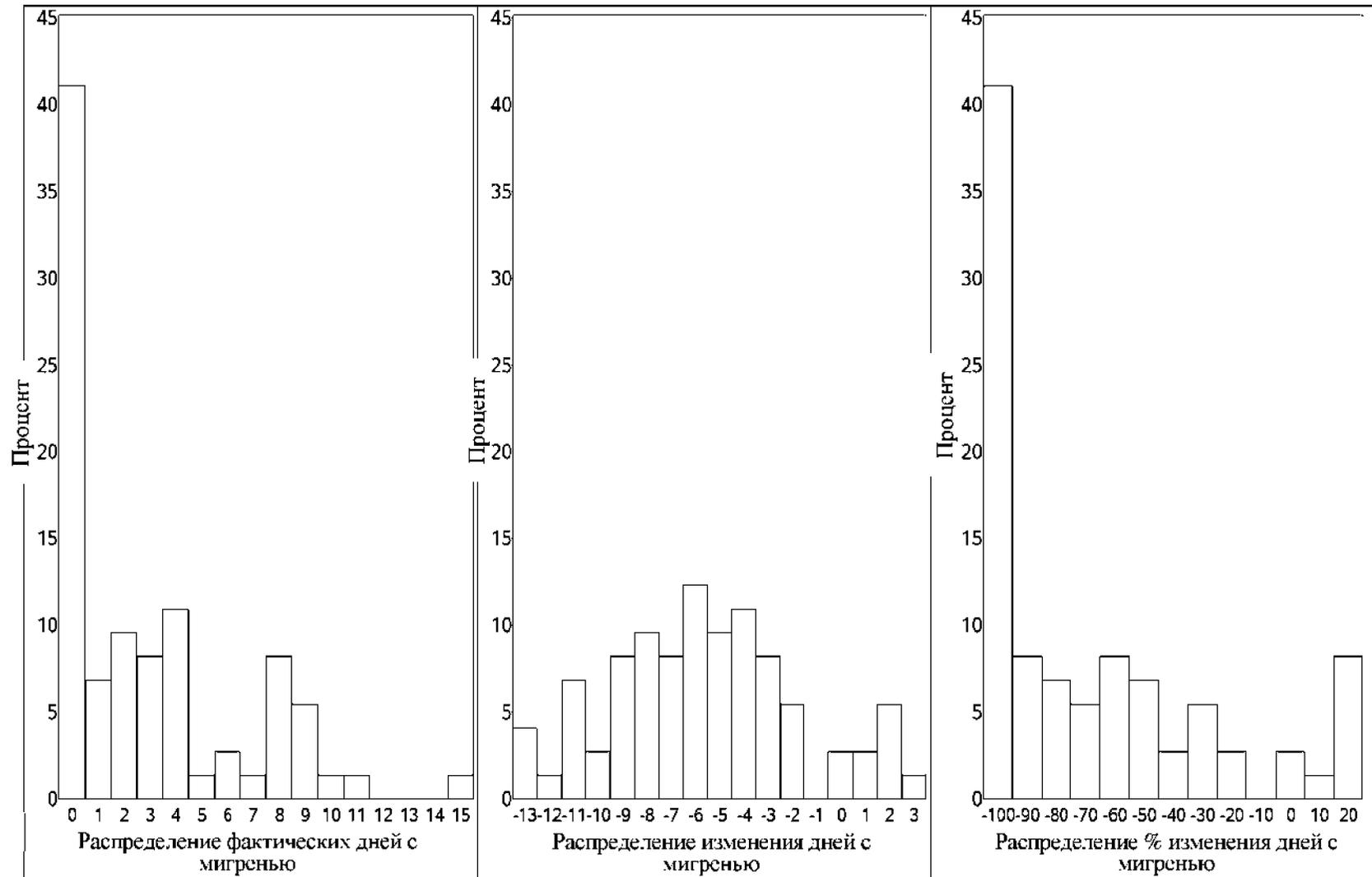
ФИГ. 26



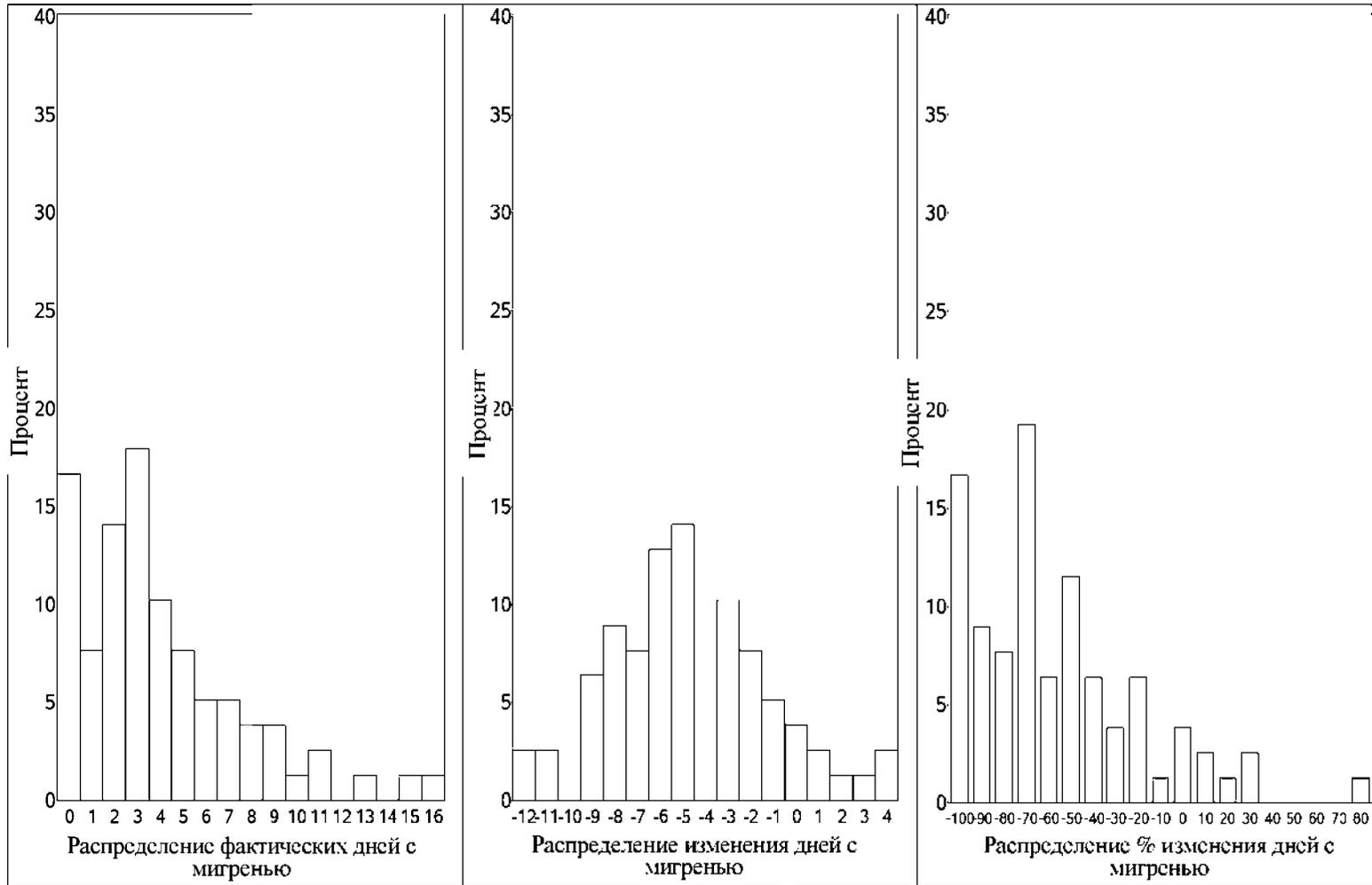
ФИГ. 27



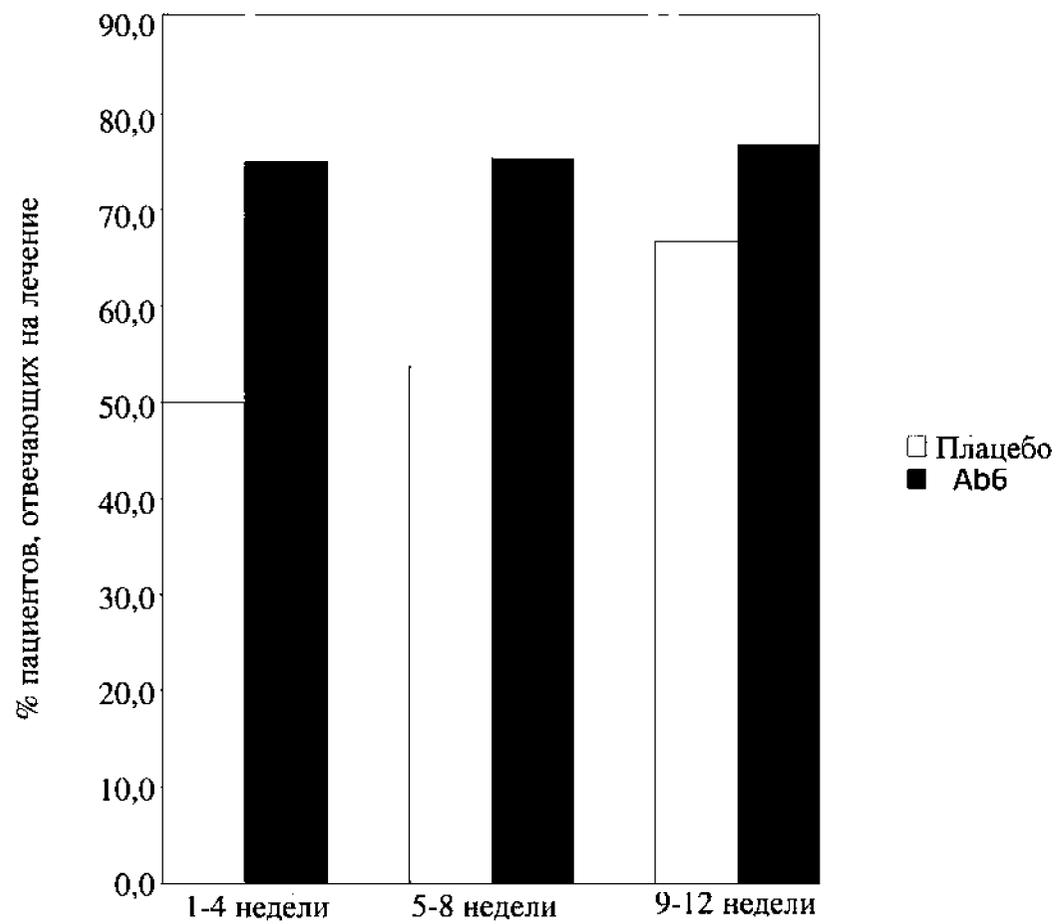
ФИГ. 28



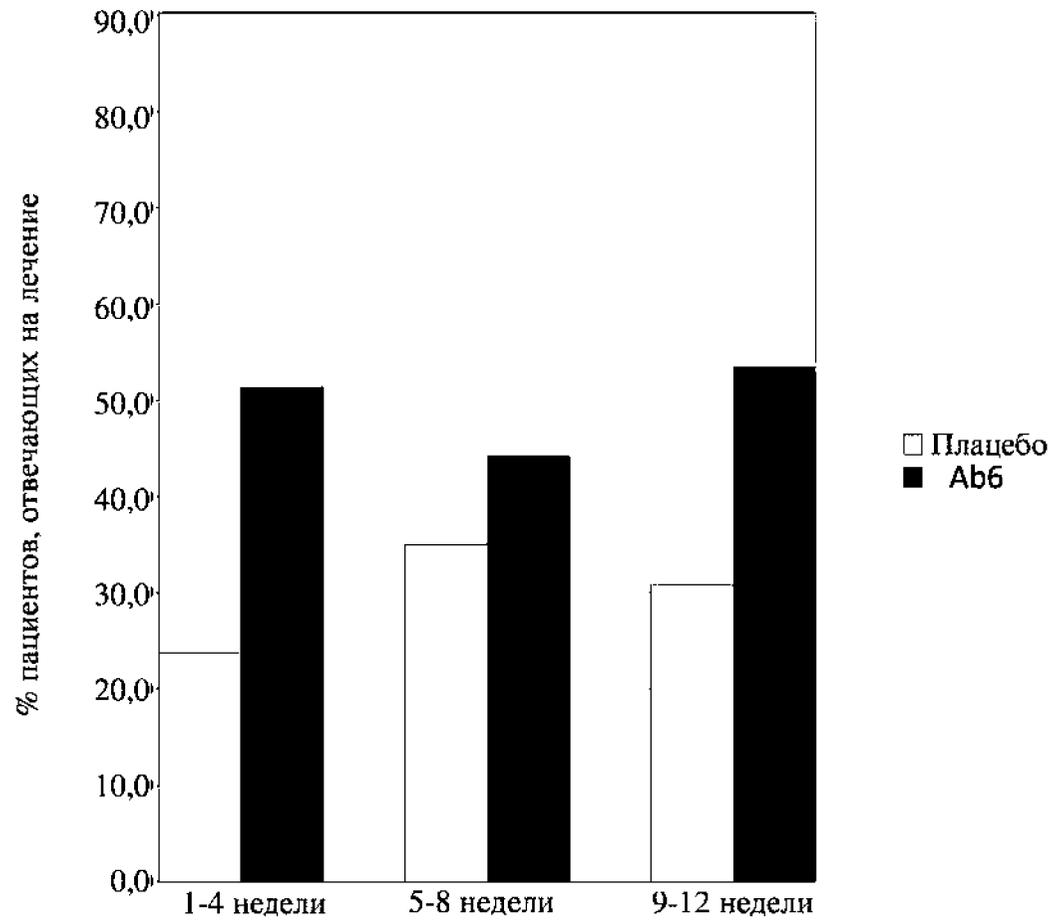
ФИГ. 29



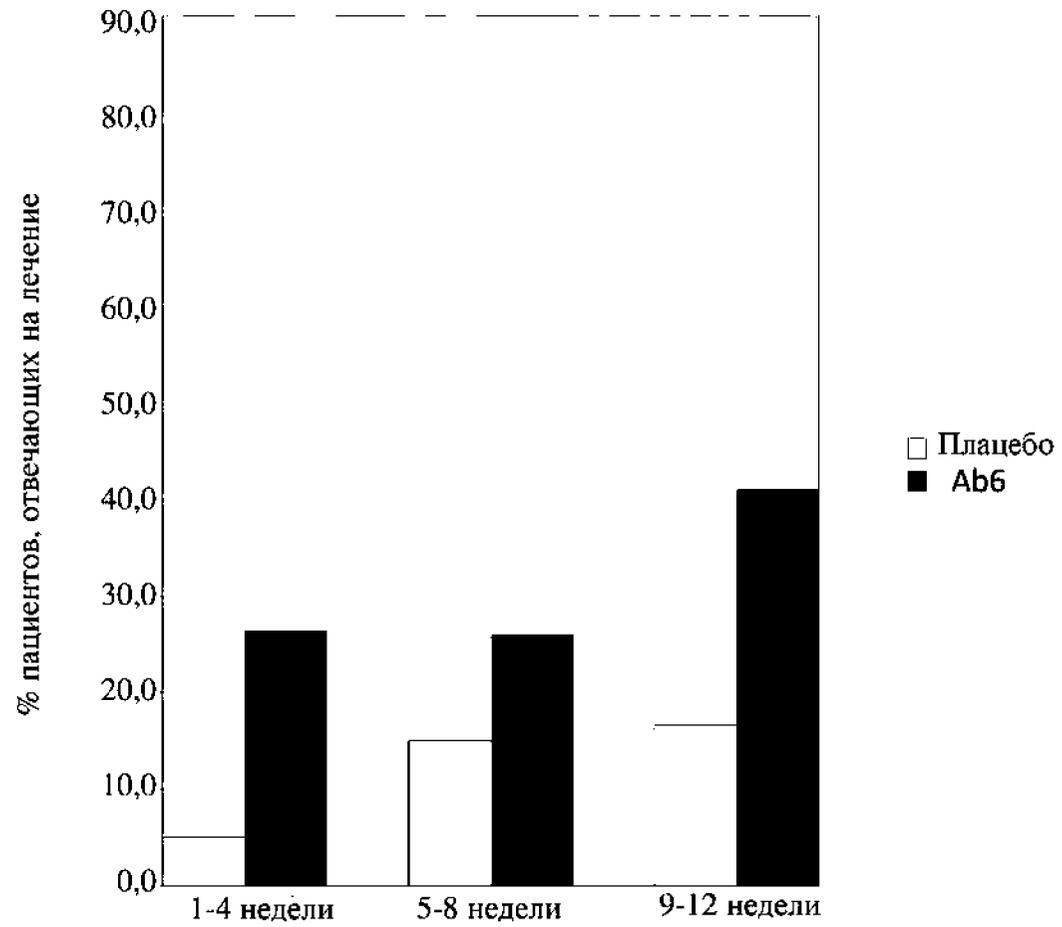
ФИГ. 30



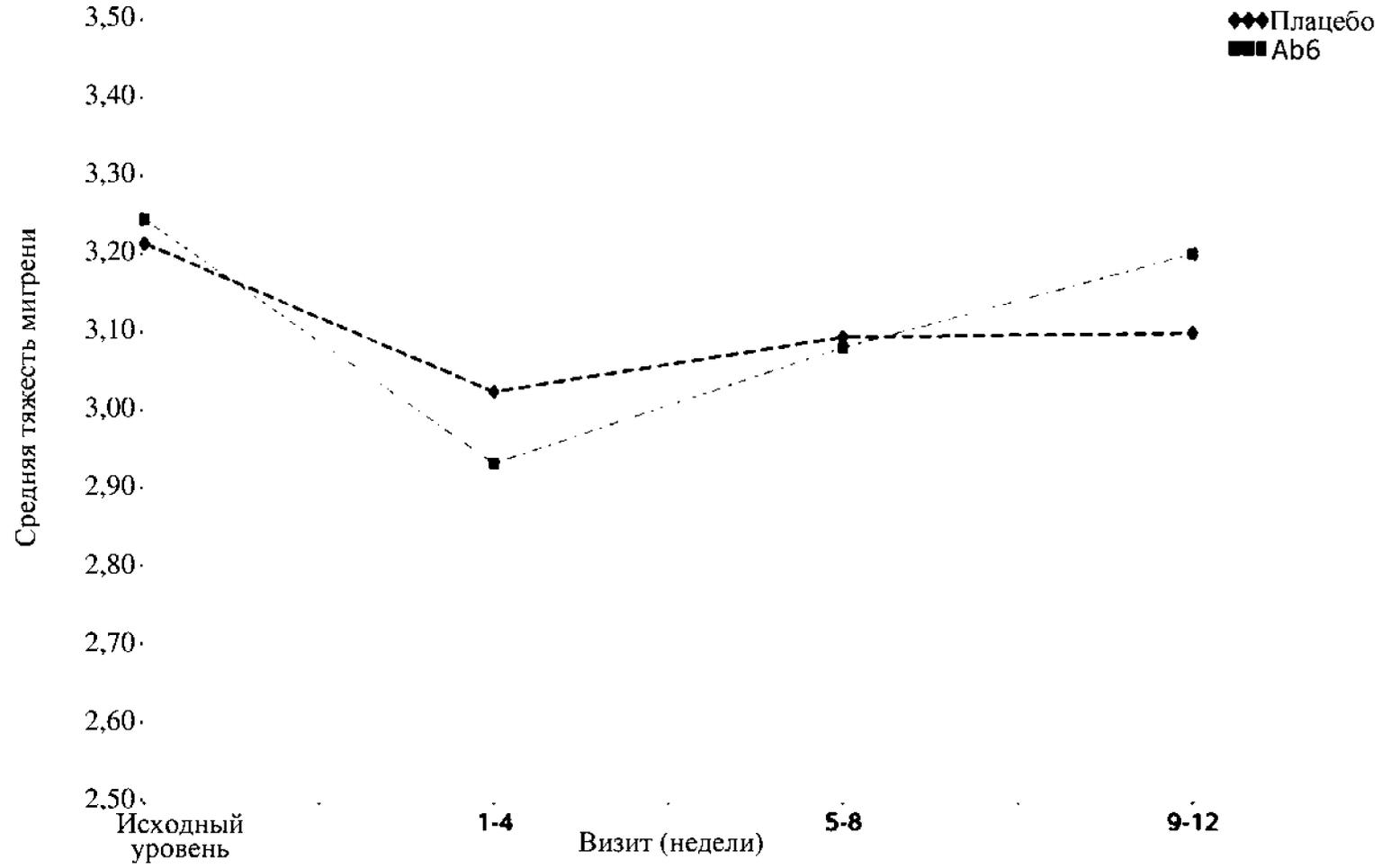
ФИГ. 31



ФИГ. 32



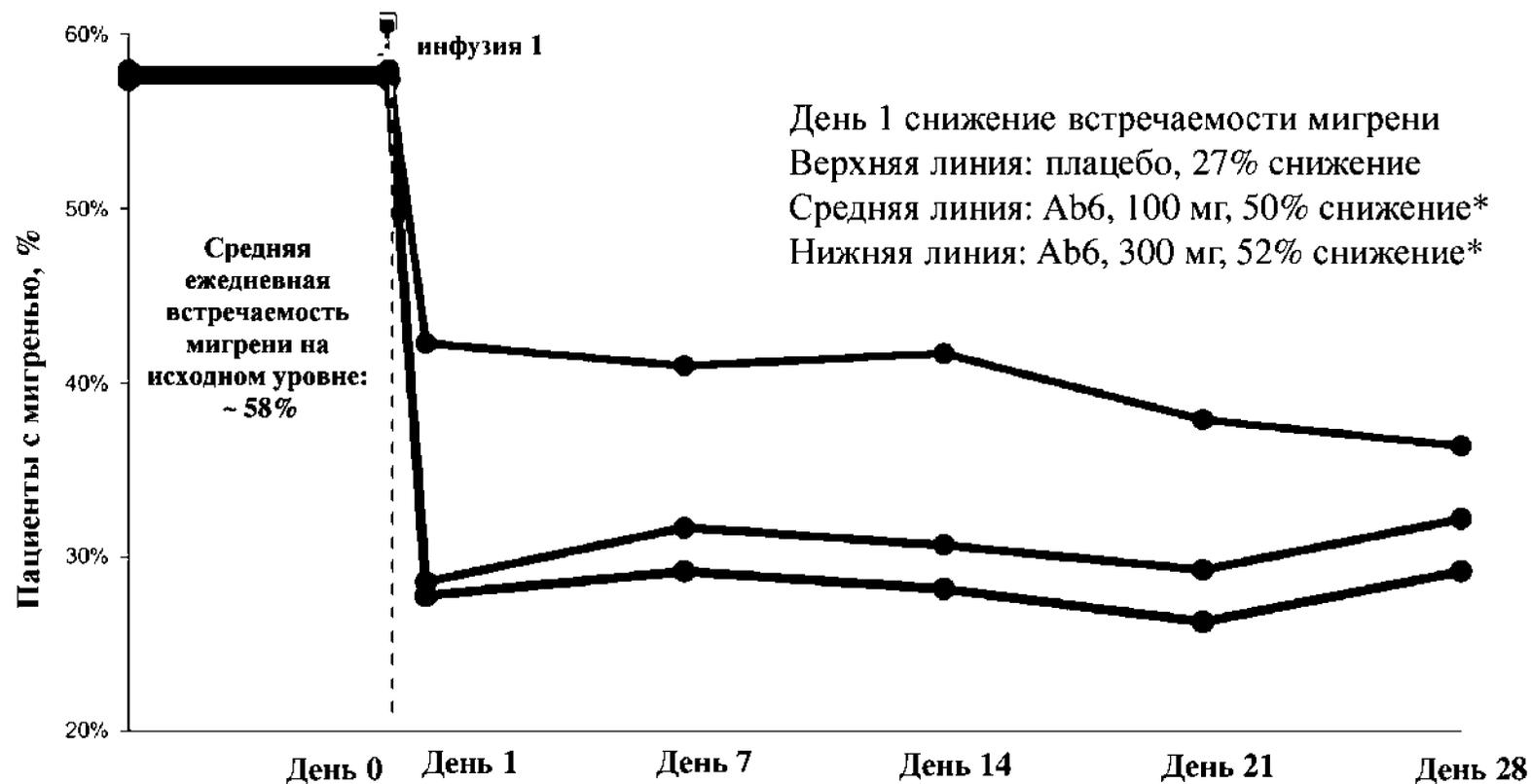
ФИГ. 33



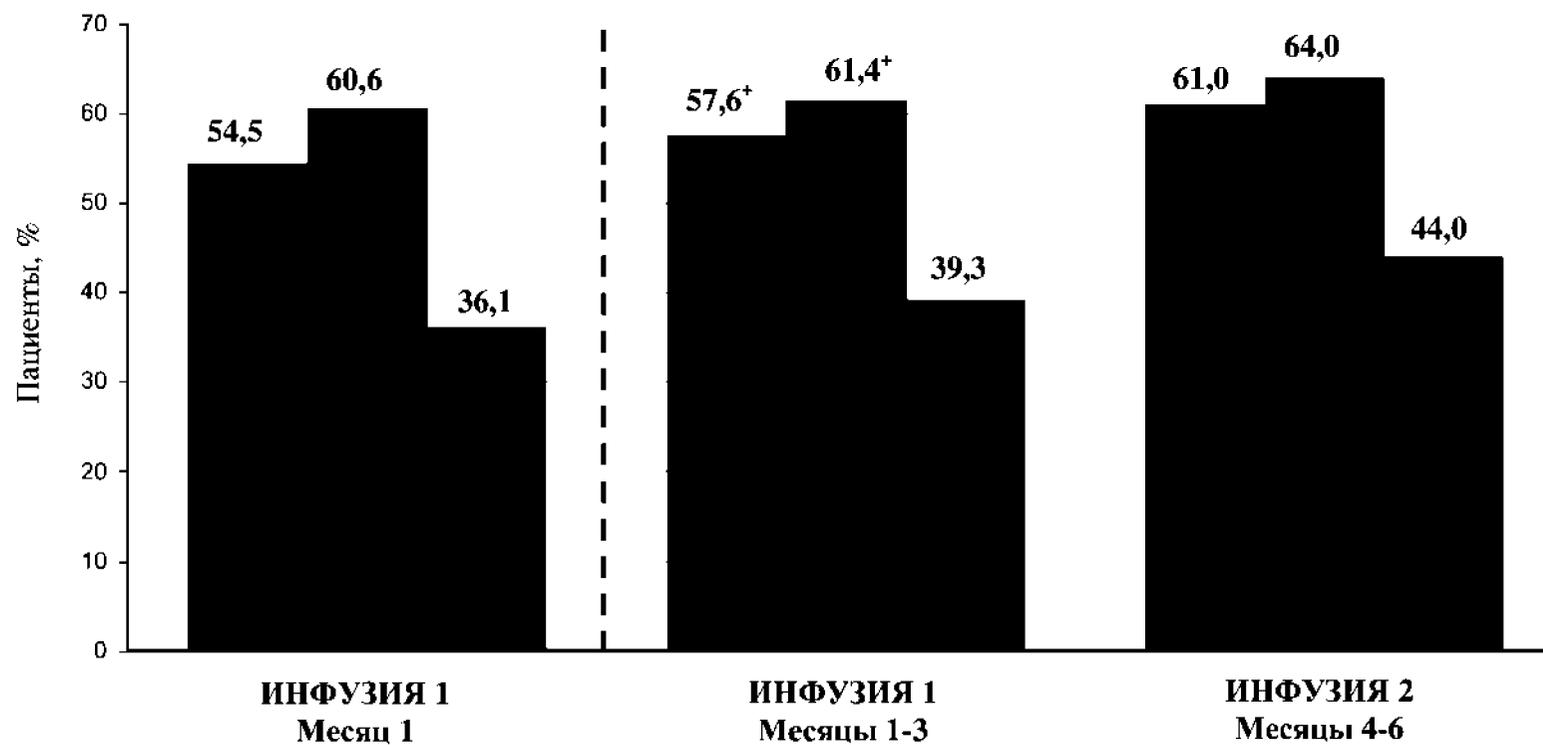
ФИГ. 34. Среднее (\pmSD) изменение конечных точек исследования от исходного уровня						
Конечная точка	Недели 1-4		Недели 5-8		Недели 9-12	
	Плацебо i.v. (n=82)	Ab6 1000 мг i.v. (n=81)	Плацебо i.v. (n=82)	Ab6 1000 мг i.v. (n=81)	Плацебо i.v. (n=82)	Ab6 1000 мг i.v. (n=81)
Дни с мигренью	-3,9 (3,5)	-5,6 (3,3) ¹	-4,6 (3,6)	-5,6 (3,0) ²	-4,6 (3,5)	-5,6 (4,0) ³
Приступы мигрени	-3,0 (2,7)	-3,7 (2,4)	-3,7 (2,9)	-3,8 (2,2)	-3,7 (2,8)	-3,9 (2,6)
Часы с мигренью	-33,7 (41,8)	-58,0 (49,1)	-36,1 (45,9)	-54,4 (48,3)	-37,1 (40,0)	-54,6 (60,5)
Средняя тяжесть мигрени⁴	-0,16 (0,58)	-0,31 (0,58)	-0,10 (0,54)	-0,16 (0,50)	-0,08 (0,54)	-0,11 (0,43)
Частота головной боли	-4,0 (3,8)	-5,6 (3,4)	-5,0 (3,7)	-5,3 (3,5)	-5,1 (3,7)	-5,9 (3,8)
Балл по HIT-6	-5,8 (7,8)	-10,2 (9,8)	-8,1 (8,9)	-9,9 (9,7)	-7,7 (9,0)	-10,1 (10,6)
MSQ RFP	19,9 (23,8)	29,3 (24,3)	25,2 (24,8)	28,8 (24,7)	22,2 (23,1)	28,5 (24,5)
MSQ RFR	16,3 (23,2)	21,1 (23,9)	20,2 (22,1)	20,9 (23,3)	18,0 (20,5)	21,4 (23,1)
MSQ EF	19,4 (27,6)	25,1 (28,3)	21,2 (25,1)	23,8 (25,8)	21,1 (25,1)	23,1 (26,8)

¹p<0,001; ²p=0,03; ³p=0,06; ⁴ Тяжесть измеряли по по шкале из 4 пунктов, при этом 1= умеренная и 4 =тяжелая

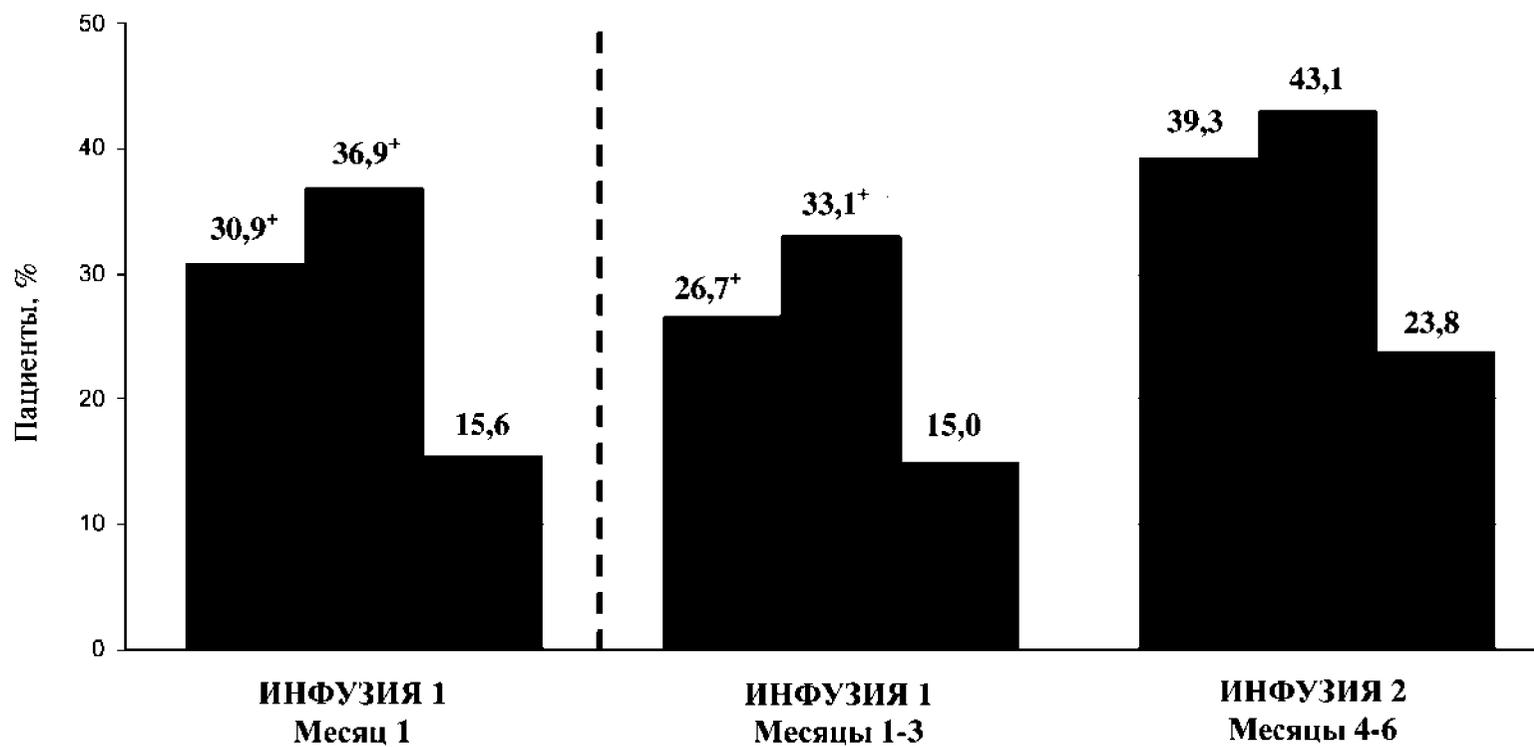
ФИГ. 35



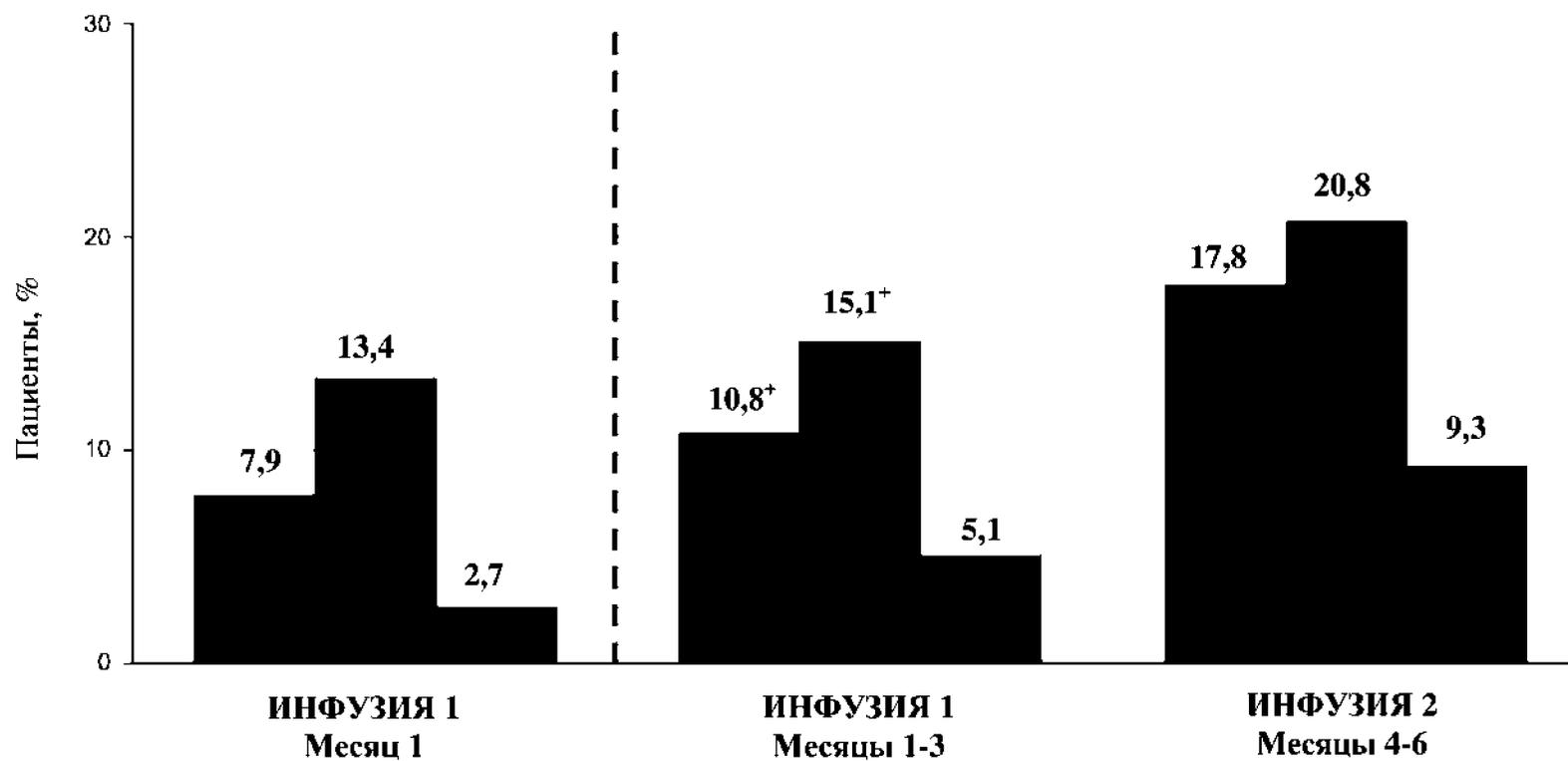
ФИГ. 36. Хроническая мигрень: уровни пациентов, отвечающих на лечение, $\geq 50\%$



ФИГ. 37. Хроническая мигрень: уровни пациентов, отвечающих на лечение, $\geq 75\%$



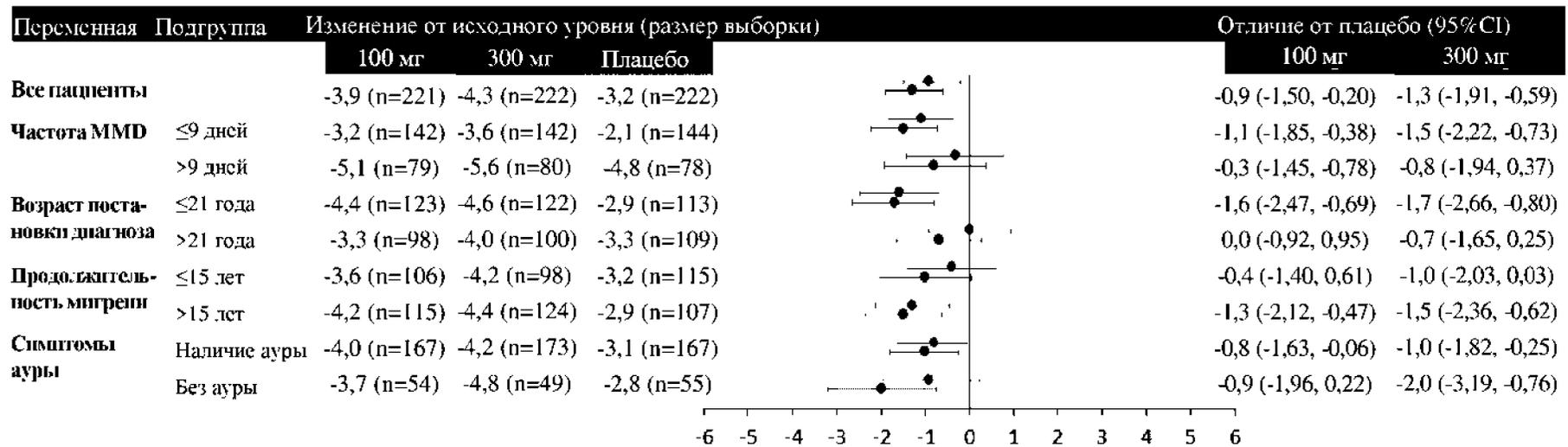
ФИГ. 38. Хроническая мигрень: уровни пациентов, отвечающих на лечение, 100%



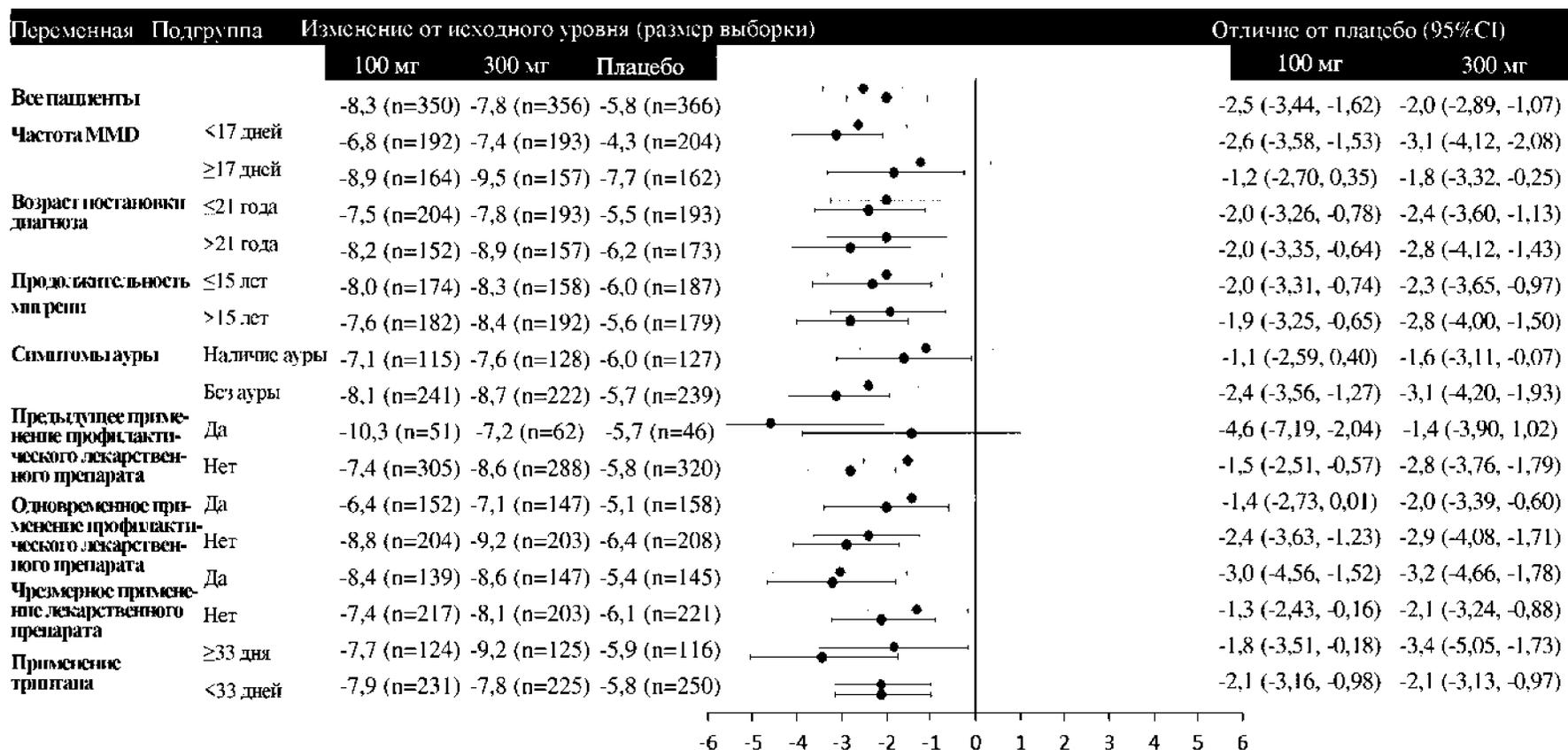
ФИГ. 39

	Плацебо	100 мг	300 мг
Субъекты, n	366	356	350
Средний возраст, лет (SD)	39,6 (11,3)	41,0 (11,7)	41,0 (10,4)
Средний BMI, кг/м ² (SD)	27,0 (5,6)	26,4 (5,0)	26,3 (5,0)
Женщины, %	89	86	90
Среднее число лет после диагностирования мигрени	17,0	18,3	19,0
Средняя продолжительность хронической мигрени, лет (SD)	11,6 (10,9)	11,6 (11,7)	12,4 (11,2)
≥1 профилактического лекарственного препарата, n (%)*	163 (44,5)	161 (45,2)	155 (44,3)
Среднее число дней с мигренью в месяц (SD)	16,2 (4,6)	16,1 (4,6)	16,1 (4,8)
Среднее число дней с головной болью в месяц (SD)	20,6 (3,0)	20,4 (3,1)	20,4 (3,2)

ФИГ. 40. Отличие от плацебо по изменению среднего числа дней с мигренью (MMD) от исходного уровня в течение месяцев 1–3 по подгруппе, выделенной на исходном уровне

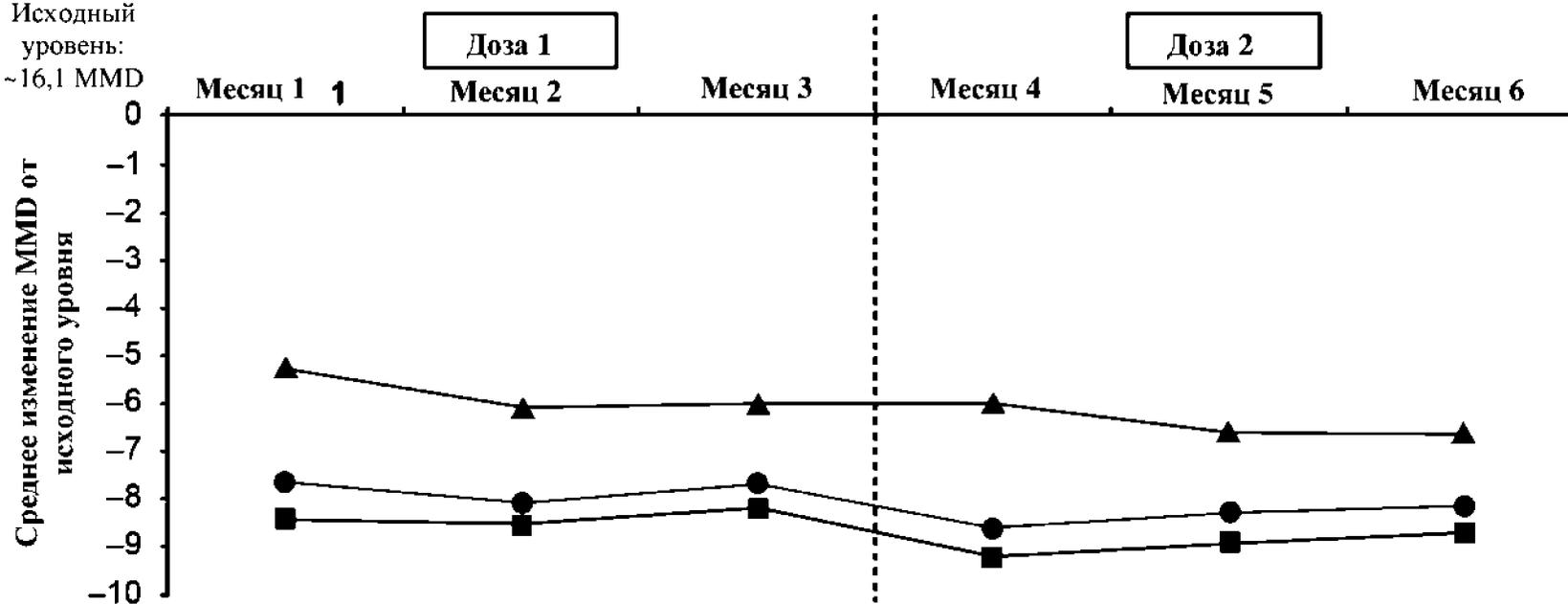


ФИГ. 41. Отличие от плацебо по изменению среднего числа дней с мигренью (MMD) от исходного уровня в течение месяцев 1–3 по подгруппе, выделенной на исходном уровне

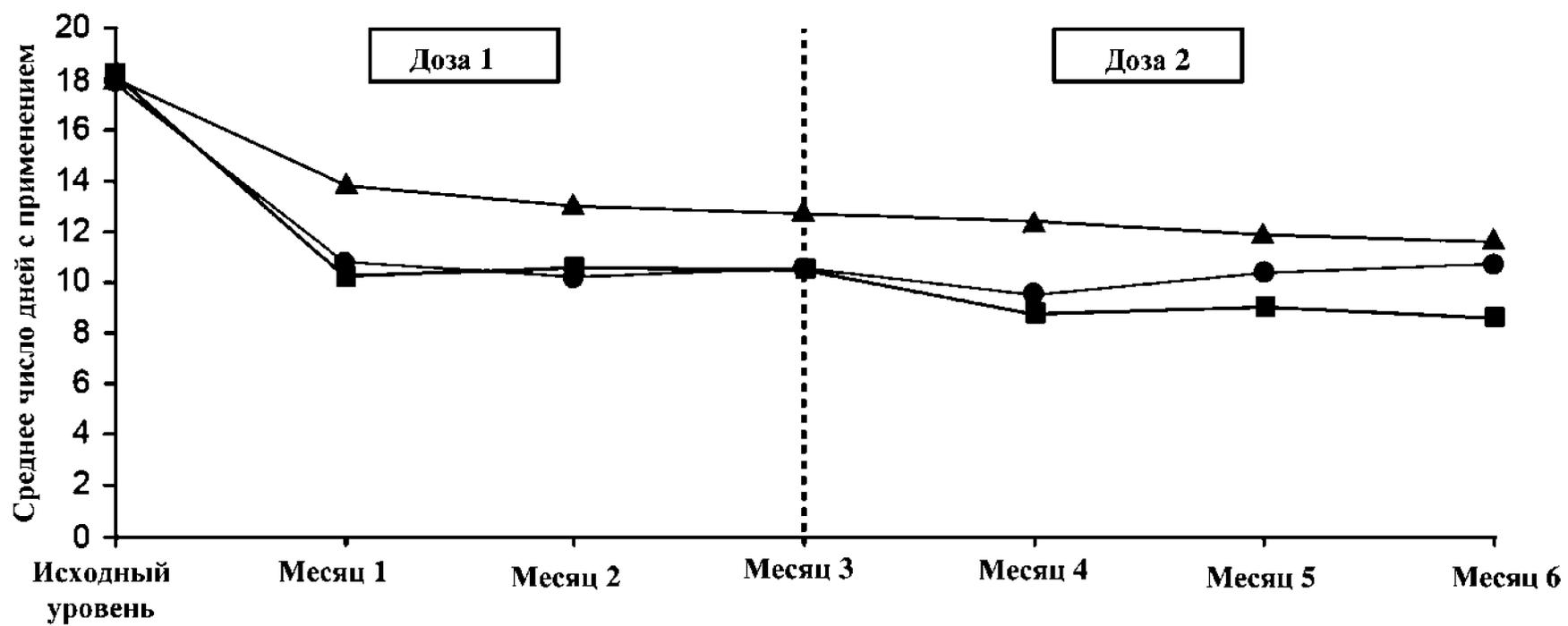


ФИГ. 42

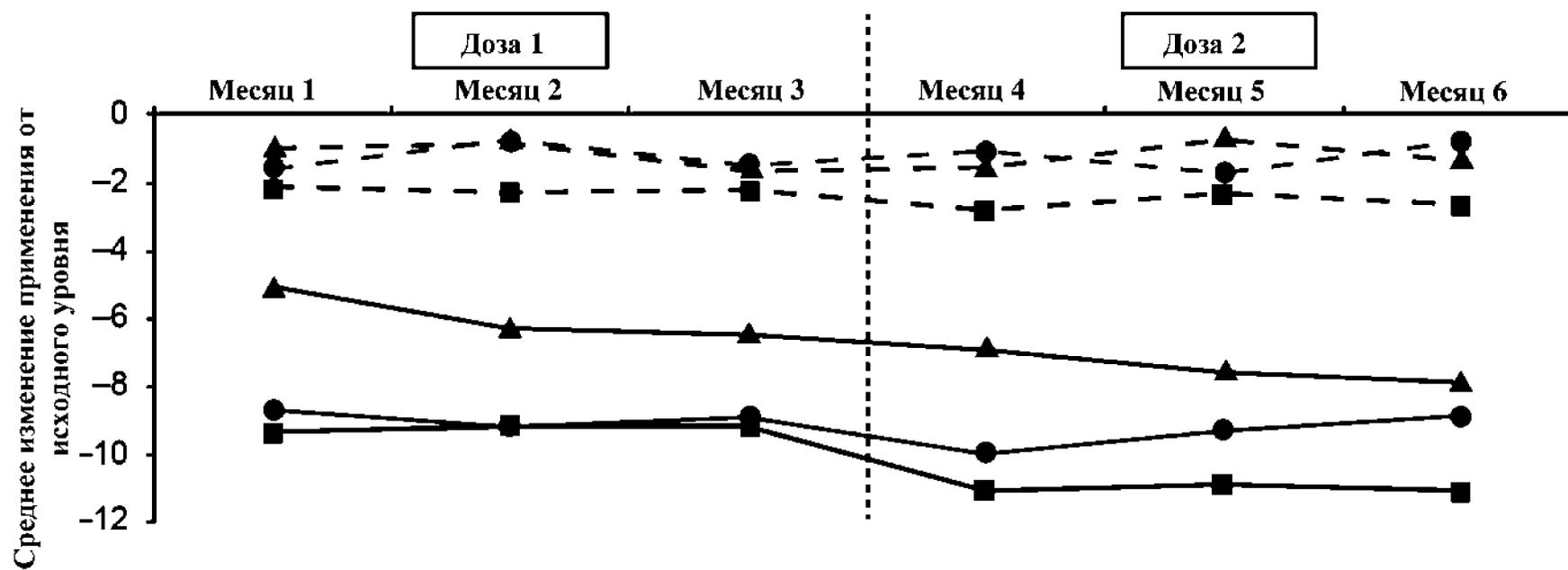
Исходный
уровень:
~16,1 MMD



ФИГ. 43



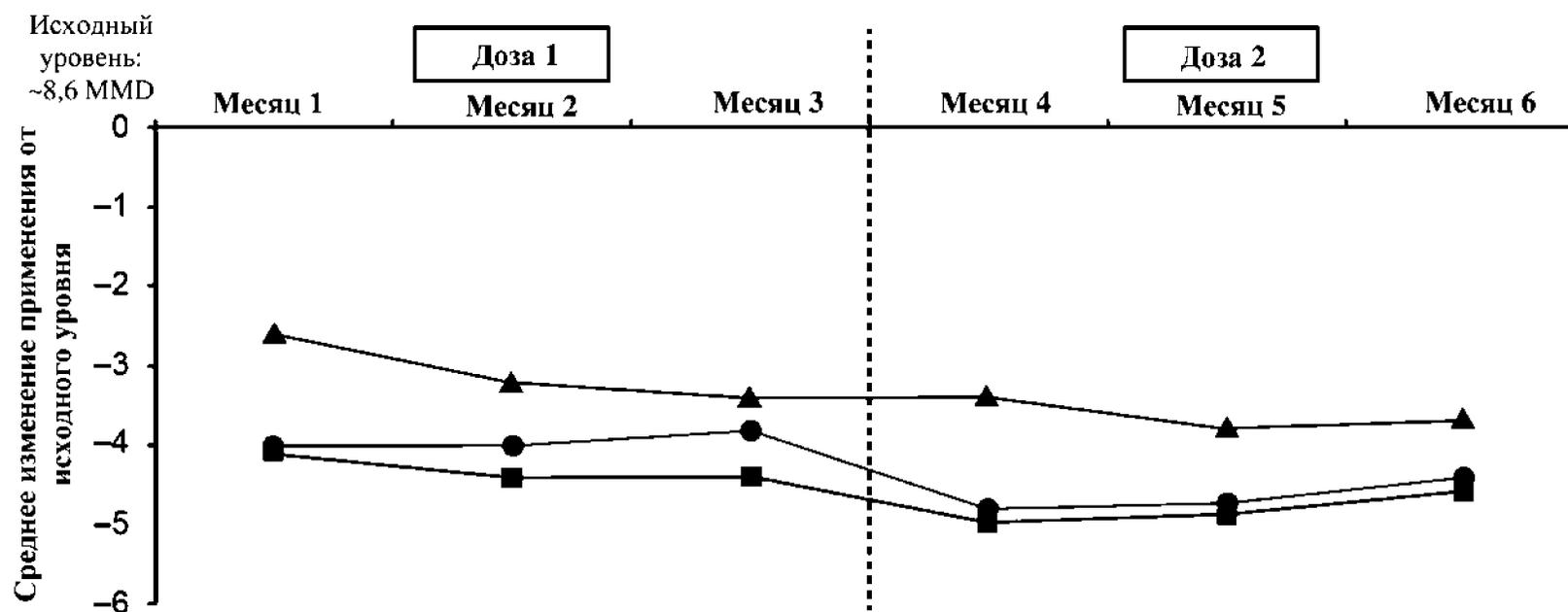
ФИГ. 44



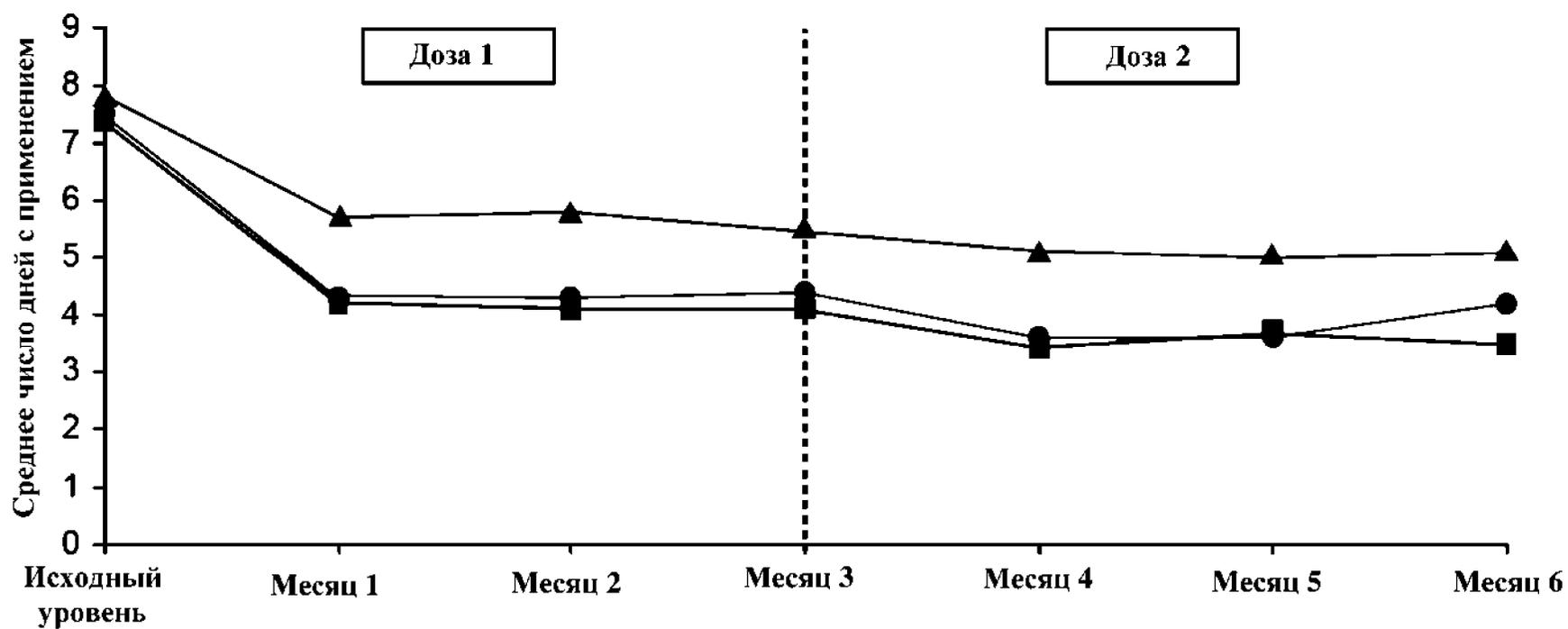
ФИГ. 45

	Месяц 1			Месяц 6		
	Ab6 100 мг	Ab6 400 мг	Плацебо	Ab6 100 мг	Ab6 400 мг	Плацебо
Применение на исходном уровне						
1–9 дней в месяц, п	37	49	49	37	49	49
≥10 дней в месяц, п	264	265	260	264	265	260
≥1 дня в месяц, среднее (SD)	18,3 (9,05)	18,4 (9,61)	17,9 (8,60)	18,3 (9,05)	18,4 (9,61)	17,9 (8,60)
Применение после исходного уровня, среднее (SD)						
≥1 дня в месяц	10,7 (9,39)	10,2 (9,87)	13,8 (9,52)	10,8 (11,18)	8,6 (9,97)	11,5 (10,16)
Изменение от исходного уровня, среднее (SD)						
≥1 дня в месяц	-7,8 (8,08)	-8,3 (7,64)	-4,5 (7,46)	-8,1 (9,90)	-9,6 (9,92)	-7,0 (9,39)
1–9 дней в месяц	-1,5 (4,44)	-2,3 (4,34)	-1,0 (5,29)	-0,8 (6,63)	-2,6 (4,57)	-1,3 (4,83)
≥10 дней в месяц	-8,7 (8,08)	-9,4 (7,62)	-5,1 (7,63)	-8,9 (9,88)	-11,1 (10,10)	-7,9 (9,64)
Процентное изменение от исходного уровня, среднее (SD)						
≥1 дня в месяц	-42,6 (39,98)	-47,0 (40,90)	-22,4 (52,02)	-40,7 (60,66)	-52,9 (48,97)	-34,7 (58,48)
1–9 дней в месяц	-31,8 (67,95)	-47,3 (65,38)	-9,5 (100,52)	1,4 (132,84)	-45,0 (73,05)	-11,2 (108,44)
≥10 дней в месяц	-44,1 (34,24)	-47,0 (34,73)	-24,8 (36,17)	-45,3 (44,91)	-54,5 (42,52)	-38,5 (44,63)

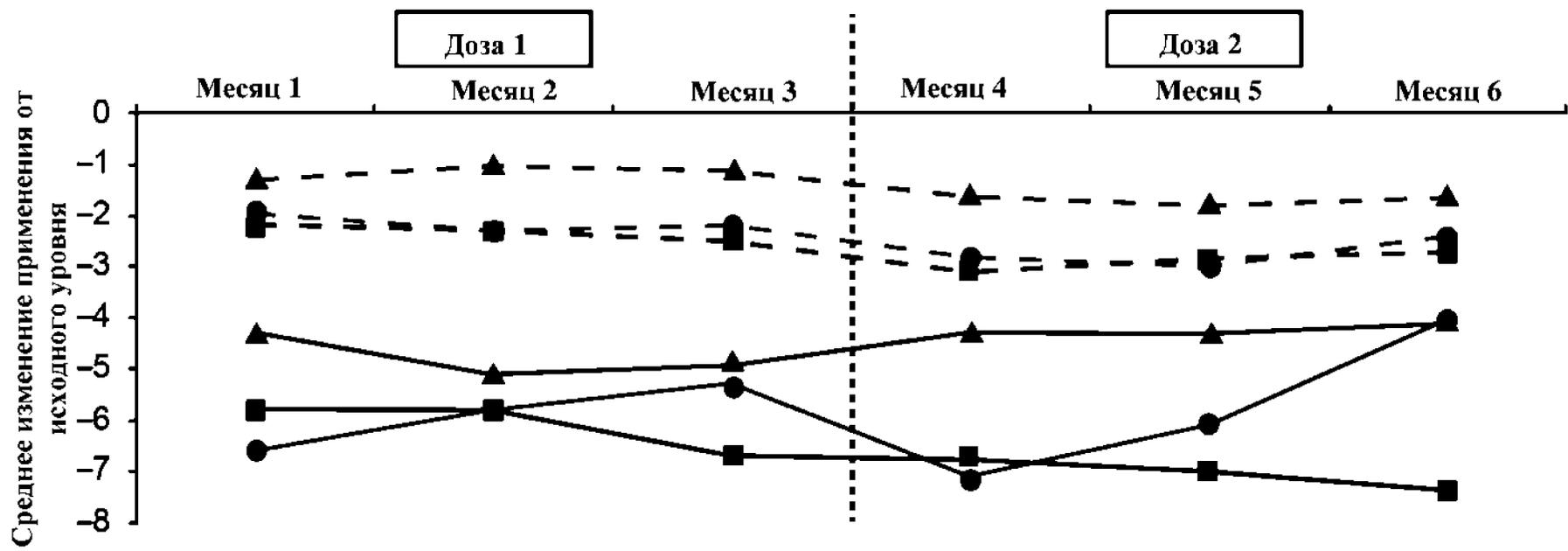
ФИГ. 46



ФИГ. 47



ФИГ. 48



ФИГ. 49. Сводная информация о днях применения лекарственного препарата неотложной терапии по подгруппам пациентов с эпизодической мигренью, которые применяли лекарственный препарат неотложной лекарственной терапии на исходном уровне

	Месяц 1			Месяц 6		
	Ab6 100 мг	Ab6 400 мг	Плацебо	Ab6 100 мг	Ab6 400 мг	Плацебо
Применение на исходном уровне						
1–9 дней в месяц, n	117	111	108	117	111	108
≥10 дней в месяц, n	42	41	44	42	41	44
≥1 дня в месяц, среднее (SD)	7,5 (4,97)	7,5 (4,58)	7,8 (4,98)	7,5 (4,97)	7,5 (4,58)	7,8 (4,98)
Применение после исходного уровня, среднее (SD)						
≥1 дня в месяц	4,3 (3,99)	4,2 (4,45)	5,7 (5,04)	4,2 (5,87)	3,5 (3,92)	5,1 (5,19)
Изменение от исходного уровня, среднее (SD)						
≥1 дня в месяц	-3,3 (4,14)	-3,2 (4,20)	-2,2 (4,68)	-2,8 (4,92)	-4,1 (4,60)	-2,3 (4,69)
1–9 дней в месяц	-2,0 (2,91)	-2,2 (3,57)	-1,3 (3,10)	-2,4 (3,11)	-2,7 (3,83)	-1,6 (3,52)
≥10 дней в месяц	-6,6 (5,11)	-5,8 (4,66)	-4,3 (6,82)	-4,0 (8,60)	-7,4 (4,60)	-4,1 (6,60)
Процентное изменение от исходного уровня, среднее (SD)						
≥1 дня в месяц	-36,9 (63,96)	-39,4 (77,71)	-22,4 (60,27)	-45,4 (62,28)	-50,9 (59,88)	-22,5 (95,61)
1–9 дней в месяц	-33,9 (72,22)	-37,0 (88,45)	-19,7 (64,62)	-50,1 (59,65)	-48,2 (68,26)	-18,2 (107,55)
≥10 дней в месяц	-45,1 (30,26)	-45,9 (34,95)	-29,1 (47,94)	-29,2 (69,14)	-57,2 (32,59)	-33,9 (52,53)