

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202292097** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки  
**2022.12.09**

(51) Int. Cl. **A61P 37/00** (2006.01)  
**A61K 45/00** (2006.01)  
**A61K 45/06** (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
**2021.02.04**

**(54) СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ СКЛЕРОДЕРМИИ И СВЯЗАННЫХ СОСТОЯНИЙ**

(31) **62/970,063; 63/049,522**

(72) Изобретатель:  
**Томпсон Элизабет, Раманатхан Срини  
(IE)**

(32) **2020.02.04; 2020.07.08**

(33) **US**

(86) **PCT/US2021/016666**

(74) Представитель:  
**Медведев В.Н. (RU)**

(87) **WO 2021/158823 2021.08.12**

(71) Заявитель:  
**ХОРАЙЗОН ТЕРАПЬЮТИКС  
АЙЭЛЭНД ДАК (IE)**

(57) В изобретении представлены антитела против рецептора инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-1R) и их применение в способах лечения и достижения клинических результатов при склеродермии и ее формах, включая диффузный кожный системный склероз.



**202292097 A1**

**202292097 A1**

## ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-576082EA/092

### СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ СКЛЕРОДЕРМИИ И СВЯЗАННЫХ СОСТОЯНИЙ

[001] Согласно настоящей заявке испрашивается приоритет в соответствии с предварительными заявками на выдачу патента США № 62/970063, поданной 4 февраля 2020 г., и 63/049522, поданной 8 июля 2020 г., раскрытие которых включено посредством ссылки, как если бы их текст был представлен здесь во всей своей полноте.

[002] Склеродермия является хроническим заболеванием соединительной ткани и обычно классифицируется как аутоиммунное ревматическое заболевание. Причина склеродермии неизвестна, но появляется все больше свидетельств того, что перmissивные изменения в нескольких генах могут предрасполагать людей к склеродермии.

[003] Ограниченная склеродермия, также известная как ограниченная фиброзирующая склеродермия, ограничена склеродермией, поражающей кожу пациента, за исключением редких форм, когда она может достигать мышц, и она включает по меньшей мере два обширных подкласса: очаговая склеродермия (морфея) и линейная склеродермия, при этом эти два подкласса не исключают друг друга. Обычно поражаются области рук, кистей, ног, ступней и головы. Очаговая склеродермия выглядит как восковые пятна разного размера, формы и цвета. Кожа под этими пятнами может со временем утолщаться, ограничивая функции близлежащих суставов. Линейная склеродермия образует полосу затвердевшей кожи, часто глубже, чем при очаговой склеродермии, и она обычно возникает на руках, ногах или голове. Ограниченная склеродермия может возникать в детстве или у взрослых в возрасте от 30 до 50 лет, а пятна могут сохраняться от 6 месяцев до нескольких лет.

[004] Системная склеродермия поражает соединительную ткань многих частей тела, включая кожу, пищевод, желудочно-кишечный тракт, легкие, почки, сердце и другие внутренние органы. Она может косвенно влиять на кровеносные сосуды, мышцы и суставы. Различают три формы системной склеродермии: ограниченную, висцеральную (без кожных изменений) и диффузную. Ограниченная кожная системная склеродермия, также известная как ограниченный кожный системный склероз, поражает предплечья и ноги и со временем может поражать пищеварительную систему, легкие, сердце и почки. Системный склероз без склеродермии, также известный как ограниченный системный склероз и прогрессирующий системный склероз без кожных склеродермических изменений, поражает один или несколько внутренних органов, но не кожу. Диффузная кожная системная склеродермия, также известная как ограниченный кожный системный склероз или диффузный кожный системный склероз, прогрессирует намного быстрее, чем ограниченная склеродермия. Диффузная кожная системная склеродермия поражает те же области тела, что и ограниченная системная кожная склеродермия, но уплотнение кожи может также возникать на туловище, верхней части ног и рук. Системная склеродермия часто возникает у взрослых в возрасте от 30 до 50 лет. Системная склеродермия часто

заканчивается смертью, вызванной фиброзом одного или нескольких внутренних органов, обычно легких.

[005] Системная склеродермия с фиброзом легких относится к более широкому заболеванию, такому как интерстициальное заболевание легких (ILD). Интерстициальное заболевание легких охватывает большую и разнообразную группу паренхиматозных заболеваний легких. ILD можно классифицировать в зависимости от причин, например, но без ограничения: связанных с вдыхаемыми веществами, включая силикоз, асбестоз, бериллиоз и гиперчувствительный пневмонит; индуцированных лекарствами, такими как антибиотики, химиотерапевтические препараты (например, блеомицин) и антиаритмические средства; связанных с заболеваниями соединительной ткани, такими как системный склероз, дерматомиозит, системная красная волчанка и ревматоидный артрит; связанных с инфекциями, такими как атипичная пневмония, пневмоцистная пневмония (PCP) и туберкулез; идиопатических причины, таких как саркоидоз, идиопатический легочный фиброз (IPF) и синдром Хаммана-Рича; или в связи со злокачественными новообразованиями, таким как лимфангиозный карциноматоз.

[006] IPF является одним из наиболее изученных в литературе фиброзирующих ILD. В нескольких работах высказано предположение о роли IGF-1R в фиброзе легочной ткани при IPF. Повышенная регуляция экспрессии и/или передачи сигналов IGF1 наблюдается у пациентов с ILD, включая IPF, системную склеродермию при ILD (SSc ILD), позднюю стадию саркоидоза, пневмокониоз, лекарственно-индуцированный легочный фиброз, интерстициальное заболевание легких, связанное с ревматоидным артритом. В другом исследовании показано, что ингибирование передачи сигналов IGF-1R в модели IPF человека на SCID/Bg было эффективным в отношении снижения уровня профибротических медиаторов. Эти и многие другие исследования показывают, что лечение ILD, включая IPF и SSc ILD, ингибитором IGF-1R может быть полезным.

[007] Склеродермией страдают около 300000 человек в Америке, причем около трети из них страдают системной склеродермией. В США регистрируется два новых случая системной склеродермии на 100000 человек в год, и за последние 50 лет этот показатель увеличивается, а также в США регистрируется три новых случая линейной склеродермии на 100000 человек в год. Она поражает женщин в четыре раза чаще, чем мужчин. Склеродермия обычно диагностируется у взрослых в возрасте от 30 до 50 лет, хотя диагностика часто затруднена, поскольку первоначально она проявляется как и многие другие типы аутоиммунных заболеваний.

[008] IPF поражает около 100000 человек в Америке, при этом ежегодно регистрируется от 30000 до 40000 новых случаев. Ежегодно в мире регистрируется от 13 до 20 новых случаев на 100000 человек. IPF обычно обнаруживается у людей старше 60 лет, хотя начало заболевания может возникать и раньше, и он встречается у мужчин и женщин почти поровну.

[009] В настоящее время лечение всех форм склеродермии заключается в управлении симптомами и попытке замедлить прогрессирование заболевания. В настоящее время не существует методов излечения любой формы склеродермии.

[010] Лечение ограниченной склеродермии может быть разным в зависимости от тяжести заболевания. Для большинства пациентов с очаговой склеродермией крем для местного применения, сохраняющий кожу мягкой и податливой, - это все, что требуется. В случаях, когда это лечение неадекватно, можно использовать дополнительное лечение одним или комбинацией следующих препаратов: топические стероиды, метотрексат (трексалл) и кортикостероиды. Было показано, что световая терапия помогает смягчить кожные поражения при склеродермии. Лечение линейной склеродермии включает все вышеперечисленное, но также может включать физиотерапию и/или хирургическое вмешательство в зависимости от локализации и тяжести склеродермии. Все эти методы лечения помогают уменьшить симптомы склеродермии, но не устраняют основную причину заболевания.

[011] Лечение системной склеродермии зависит от симптомов, которые имеются у конкретного пациента. Европейская лига против ревматизма (EULAR) предлагает 16 различных рекомендаций по лечению, основанных на симптомах у пациента. Лекарства, часто используемые для лечения симптомов склеродермии, включают ингибиторы протонного насоса, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ACE), блокаторы кальциевых каналов, блокаторы рецепторов эндотелина, аналоги простагландинов, ингибиторы фосфодиэстеразы и иммуномодуляторы (микофенолата мофетил, циклофосфамид, метотрексат). Опять же, эти методы лечения лечат только симптомы, и они не останавливают и не уменьшают фиброз тканей, который является основной проблемой при системной склеродермии.

[012] Современные представления о специфических патогенных аутоиммунных механизмах склеродермии неполны. Многие механизмы вовлечены в заболевание, и все еще изучается, на какие из них следует нацеливать лечение. Многие препараты, в том числе биологические, используемые для лечения других аутоиммунных заболеваний, были апробированы и использованы для лечения склеродермии. Однако большинство из них приносило испытуемым лишь незначительную пользу.

[013] Клинические исследования тоцилизумаба, гуманизованного антитела к рецептору IL-6, показали некоторые преимущества в лечении пациентов со склеродермией. В некоторых исследованиях у испытуемых выявлено улучшение значения показателя модифицированной общей оценки кожи по Роднану (оценка по шкале mRSS или mRTSS) и остановку фиброза легких. Другие исследования показали незначительное улучшение функции легких, но показали улучшение оценки тяжести заболевания по шкале mRSS или по индексу активности заболевания по 28 суставам. В настоящее время проводится исследование III фазы по применению тоцилизумаба для лечения системной склеродермии.

[014] Клинические исследования терапии, используемой для блокирования TNF-альфа, показали небольшую пользу для субъектов со склеродермией. Инфликсимаб, гуманизированное мышинное антитело против рецептора TNF-альфа, показал незначительное улучшение по шкале mRSS, но он вызвал серьезные побочные эффекты у 7 из 16 участников исследования. В связи с этим, и учитывая другие результаты лечений, направленных на блокирование TNF-альфа, большинство экспертов не рекомендуют такое лечение склеродермии.

[015] Клинические исследования двух антител против TGF-бета показали неоднозначные результаты испытаний в отношении склеродермии. CAT-19, рекомбинантное человеческое антитело, которое связывает только TGF-бета1 с константой диссоциации 150 нМ, не показало изменений оценок по шкале mRSS у пациентов. Клиническое исследование 2014 года с использованием фрезолимумаба, высокоаффинного человеческого моноклонального антитела против всех трех изоформ TGF-бета, показало улучшение оценок по шкале mRSS и снижение уровня биомаркеров TGF-бета в коже. Никаких дальнейших исследований антител против TGF-бета сейчас не начато и не завершено, и ни одно такое антитело не одобрено для лечения пациентов со склеродермией.

[016] Завершены клинические исследования ритуксимаба, химерного моноклонального антитела к CD20. Эти исследования показали улучшение оценок по шкале mRSS, но не улучшение функций легких в тесте оценки форсированного жизненного объема легких. Существует некоторый интерес к использованию ритуксимаба в качестве альтернативы циклофосфамиду для лечения склеродермии.

[017] Принимая во внимание все эти исследования, следует признать, что в настоящее время существует потребность в новых методах лечения склеродермии. Дополнительные способы лечения симптомов склеродермии были бы полезны, но терапия, которая может уменьшить и восстановить повреждения при склеродермии, была бы еще более полезной для пациентов, в частности, необходима разработка лекарства, которое может уменьшить фиброз у пациентов со склеродермией и вызвать апоптоз клеток, ответственных за заболевание.

[018] Белки инсулиноподобного фактора роста являются существенными для регуляции роста и гибели клеток. В систему IGF вовлечены три типа белков, в том числе два лиганда инсулиноподобного фактора роста (IGF1 и IGF2), два рецептора инсулиноподобного фактора роста (IGF-1R и IGF-2R) и 6 связывающих белков инсулиноподобных факторов роста (IGFBP 1-6). Имеются указания на то, что система IGF играет важную роль в развитии многих форм рака и во многих аутоиммунных заболеваниях. При этих заболеваниях в тканях и/или крови пациентов наблюдаются более высокие уровни IGF. Исследования показали, что в коже и крови больных склеродермией имеются более высокие уровни IGF. Считается, что более высокий уровень IGF важен для предотвращения нормального процесса апоптоза вовлеченных в него клеток. Таким

образом, ожидается, что остановка сверхстимуляции пути IGF будет полезна для лечения пациентов со склеродермией.

### **Краткое описание фигуры**

[019] На Фиг. 1 показана описанная здесь схема исследования.

### **Подробное раскрытие настоящего изобретения**

[020] В настоящем документе представлены антитела против рецептора инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-1R) для применения при лечении склеродермии.

[021] В некоторых вариантах осуществления изобретения склеродермия выбрана из ограниченной склеродермии и системной склеродермии. В некоторых вариантах осуществления склеродермия представляет собой ограниченную склеродермию. В некоторых вариантах осуществления склеродермия представляет собой системную склеродермию.

[022] В настоящем документе также представлен способ уменьшения выработки и/или накопления коллагена и фиброза у субъекта со склеродермией, предусматривающий введение указанному субъекту эффективного количества антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, где указанное антитело специфически связывается с рецептором инсулиноподобного фактора роста 1 и ингибирует его.

[023] В настоящем документе также представлен способ уменьшения значения показателя модифицированной общей оценки кожи по Роднану (оценки по шкале mRSS или mRTSS) у субъекта со склеродермией (например, ограниченной), предусматривающий введение указанному субъекту эффективного количества антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, где указанное антитело специфически связывается с рецептором инсулиноподобного фактора роста 1 и ингибирует его.

[024] В некоторых вариантах осуществления уменьшения значения показателя модифицированной общей оценки кожи по Роднану может быть более чем на 2, например, на 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 или более.

[025] В некоторых вариантах осуществления уменьшение заключается в уменьшении кальцификации кожи, что определяется биопсией кожи.

[026] В настоящем документе также представлен способ уменьшения выработки и/или накопления коллагена и фиброза у субъекта с системной склеродермией, предусматривающий введение указанному субъекту эффективного количества антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, где указанное антитело специфически связывается с рецептором инсулиноподобного фактора роста 1 и ингибирует его.

[027] В некоторых вариантах осуществления индекс общего ответа по шкале Американской коллегии ревматологов при системном склерозе (ACR-CRISS) увеличивается на 0,1 или более, например, на 0,1, 0,11, 0,12, 0,13, 0,14, 0,15, 0,16, 0,17, 0,18, 0,19, 0,20 или более 0,20.

[028] В настоящем документе также представлен способ уменьшения легочного фиброза у субъекта с системной склеродермией, предусматривающий введение указанному субъекту эффективного количества антитела или его антигенсвязывающего

фрагмента, где указанное антитело специфически связывается с рецептором инсулиноподобного фактора роста 1 и ингибирует его.

[029] В некоторых вариантах осуществления в тесте на 6-минутную ходьбу (6MWT) пройденное расстояние в метрах увеличивается приблизительно на 5 метров, приблизительно на 10 метров, приблизительно на 15 метров, приблизительно на 20 метров, приблизительно на 25 метров, приблизительно на 30 метров, приблизительно на 35 метров, приблизительно на 40 метров, приблизительно на 45 метров или приблизительно на 50 метров. В некоторых вариантах осуществления увеличение пройденного расстояния в метрах составляет от приблизительно 5 метров до приблизительно 25 метров, или от приблизительно 5 метров до приблизительно 30 метров, или от приблизительно 5 метров до приблизительно 40 метров, или от приблизительно 5 метров до приблизительно 50 метров.

[030] В настоящем документе также представлен способ уменьшения выработки и накопления коллагена у субъекта с ограниченной склеродермией или системной склеродермией, предусматривающий введение указанному субъекту эффективного количества антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, где указанное антитело специфически связывается с рецептором инсулиноподобного фактора роста 1 и ингибирует его, и оно доставляется в составе препарата для местного применения.

[031] В некоторых вариантах осуществления доставку осуществляют с помощью крема, мази, пластыря или любого другого способа доставки эффективного количества антитела или его антигенсвязывающего фрагмента пациенту через кожу.

[032] В настоящем документе также представлен способ уменьшения выработки и накопления коллагена у субъекта с ограниченной склеродермией или системной склеродермией, предусматривающий введение указанному субъекту эффективного количества антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, где указанное антитело специфически связывается с рецептором инсулиноподобного фактора роста 1 и ингибирует его, и его доставляют путем внутрикожных инъекций.

[033] В настоящем документе также представлен способ уменьшения выработки и накопления коллагена у субъекта с ограниченной склеродермией или системной склеродермией, предусматривающий введение указанному субъекту эффективного количества антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, где указанное антитело специфически связывается с рецептором инсулиноподобного фактора роста 1 и ингибирует его, и его доставляют путем подкожных инъекций.

[034] В настоящем документе также представлен способ уменьшения выработки и накопления коллагена у субъекта с ограниченной склеродермией или системной склеродермией, предусматривающий введение указанному субъекту эффективного количества антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, где указанное антитело специфически связывается с рецептором инсулиноподобного фактора роста 1 и ингибирует его, и его доставляют путем ингаляции.

[035] В некоторых вариантах осуществления доставка эффективного количества антитела или его антигенсвязывающего фрагмента осуществляют с помощью ингалятора.

[036] В некоторых вариантах осуществления доставка эффективного количества антитела или его антигенсвязывающего фрагмента осуществляют с помощью небулайзера.

[037] В настоящем документе также представлен способ уменьшения выработки и накопления коллагена у субъекта с ограниченной склеродермией или системной склеродермией, предусматривающий введение указанному субъекту эффективного количества антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, где указанное антитело специфически связывается с рецептором инсулиноподобного фактора роста 1 и ингибирует его, и его доставляют путем инфузии.

#### ***Варианты осуществления настоящего изобретения***

[038] В качестве варианта осуществления 1 предложен способ лечения или уменьшения последствий склеродермии, предусматривающий введение субъекту эффективного количества ингибитора рецептора инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-1R) (например, антитела против IGF-1R, или его антигенсвязывающего фрагмента, или низкомолекулярного ингибитора IGF-1R).

[039] Вариант 2. Способ по варианту 1, в котором склеродермия представляет собой ограниченную склеродермию.

[040] Вариант 3. Способ по варианту 2, в котором ограниченная склеродермия представляет собой очаговую склеродермию или линейную склеродермию.

[041] Вариант 4. Способ по варианту 1, в котором склеродермия представляет собой системную склеродермию.

[042] Вариант 5. Способ по варианту 4, в котором системную склеродермию выбирают из группы, состоящей из ограниченной кожной системной склеродермии, системного склероза без склеродермии и диффузного кожного системного склероза.

[043] Вариант 6. Способ по варианту 5, в котором системная склеродермия представляет собой диффузный кожный системный склероз.

[044] Вариант 7. Способ лечения интерстициального заболевания легких (ILD), предусматривающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества ингибитора рецептора инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-1R) (например, антитела против IGF-1R, или его антигенсвязывающего фрагмента, или низкомолекулярного ингибитора IGF-1R).

[045] Вариант 8. Способ по варианту 7, в котором ILD представляет собой идиопатический легочный фиброз.

[046] Вариант 9. Способ уменьшения фиброза и/или выработки и/или накопления коллагена у субъекта со склеродермией или интерстициальным заболеванием легких (ILD), предусматривающий введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества ингибитора рецептора инсулиноподобного фактора роста-1 (ингибитор IGF-

1R) (например, антитела против IGF-1R или его антигенсвязывающего фрагмента, или низкомолекулярного ингибитора IGF-1R).

[047] Вариант 10. Способ по варианту 9, в котором субъект страдает склеродермией.

[048] Вариант 11. Способ по варианту 10, в котором склеродермия представляет собой системную склеродермию.

[049] Вариант 12. Способ по варианту 11, в котором системную склеродермию выбирают из группы, состоящей из ограниченной кожной системной склеродермии, системного склероза без склеродермии и диффузного кожного системного склероза.

[050] Вариант 13. Способ по варианту 12, в котором системная склеродермия представляет собой диффузный кожный системный склероз.

[051] Вариант 14. Способ по варианту 9, в котором уменьшение фиброза и выработки и/или накопления коллагена измеряют по эластичности кожи.

[052] Вариант 15. Способ по варианту 14, в котором уменьшение фиброза и выработки и/или накопления коллагена измеряют как уменьшение у субъекта значения показателя модифицированной общей оценки кожи по Роднану (по шкале mRSS или mRTSS).

[053] Вариант 16. Способ по любому из вариантов 9-15, в котором уменьшение фиброза и выработки и/или накопления коллагена измеряют как увеличение у субъекта индекса ответа по шкале Американской коллегии ревматологов при системном склерозе (ACR-CRISS).

[054] Вариант 17. Способ по варианту 9, в котором субъект страдает ILD.

[055] Вариант 18. Способ по варианту 17, в котором ILD представляет собой идиопатический легочный фиброз.

[056] Вариант 19. Способ по любому из вариантов 9-13, 17 и 18, в котором уменьшение фиброза и выработки и/или накопления коллагена измеряют как улучшение у субъекта функции легких.

[057] Вариант 20. Способ по варианту 19, в котором уменьшение фиброза и выработки и/или накопления коллагена измеряют как увеличение расстояния, проходимого субъектом при выполнении теста 6-минутной ходьбы (6MWT).

[058] Вариант 21. Способ по варианту 19, в котором форсированный жизненный объем легких (FVC) улучшается на  $\geq 5\%$ .

[059] Вариант 22. Способ по варианту 19, в котором улучшается способность к диффузии кислорода (DLCO).

[060] Вариант 23. Способ по любому из вариантов 1-22, в котором введение осуществляют внутрикожной инъекцией, подкожной инъекцией, внутривенной инъекцией (включая внутривенную инфузию) или ингаляцией.

[061] Вариант 24. Способ по любому из вариантов 1-22, в котором ингибитор рецептора инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-1R) вводят в виде состава для

местного применения, который может включать лосьон, крем, мазь, пластырь, или любым другим способом доставки ингибитора субъекту через кожу.

[062] Вариант 25. Способ по любому из вариантов 1-22, в котором ингибитор рецептора инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-1R) вводят субъекту внутривенной инъекцией.

[063] Вариант 26. Способ по любому из вариантов 1-22, в котором ингибитор рецептора инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-1R) вводят субъекту путем подкожной инъекции.

[064] Вариант 27. Способ по любому из вариантов 1-22, в котором ингибитор рецептора инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-1R) вводят субъекту с помощью ингалятора или небулайзера.

[065] Вариант 28. Способ по любому из вариантов 1-22, в котором ингибитор IGF-1R представляет собой антитело против IGF-1R или его антигенсвязывающий фрагмент, и его вводят субъекту путем инфузии.

[066] Вариант 29. Способ по любому из вариантов 1-23, в котором ингибитор IGF-1R представляет собой антитело против IGF-1R или его антигенсвязывающий фрагмент, и его вводят в дозе от приблизительно 1 мг/кг до приблизительно 5 мг/кг антитела в качестве первой дозы.

[067] Вариант 30. Способ по варианту 28, в котором ингибитор IGF-1R представляет собой антитело против IGF-1R или его антигенсвязывающий фрагмент, и его вводят в дозе от приблизительно 5 мг/кг до приблизительно 10 мг/кг антитела в качестве первой дозы.

[068] Вариант 31. Способ по варианту 29, в котором ингибитор IGF-1R представляет собой антитело против IGF-1R или его антигенсвязывающий фрагмент, и его вводят в дозе от приблизительно 5 мг/кг до приблизительно 20 мг/кг антитела в последующих дозах.

[069] Вариант 32. Способ по варианту 30, где ингибитор IGF-1R представляет собой антитело против IGF-1R или его антигенсвязывающий фрагмент, и его вводят в дозе приблизительно 10 мг/кг в качестве первой дозы; и приблизительно 20 мг/кг антитела в последующих дозах.

[070] Вариант 35. Способ по варианту 31, в котором последующие дозы вводят каждые три недели в течение по меньшей мере 21 недели.

[071] Вариант 36. Способ по любому из вариантов 28-35, в котором антитело или его антигенсвязывающий фрагмент имеет аффинность связывания IGF-1R ( $K_D$ )  $10^{-8}$  М или менее.

[072] Вариант 37. Способ по варианту 36, в котором антитело или его антигенсвязывающий фрагмент имеет аффинность связывания IGF-1R ( $K_D$ ) от  $10^{-13}$  до  $10^{-9}$  М.

[073] Вариант 38. Способ по любому из вариантов 28-35, в котором антитело или его антигенсвязывающий фрагмент имеют значения  $IC_{50}$  связывания IGF1 и IGF2 с IGF-1R не более 2 нМ.

[074] Вариант 39. Способ по любому из вариантов 1-37, в котором антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую CDR1, CDR2 и CDR3, и легкую цепь, содержащую CDR1, CDR2 и CDR3, причем аминокислотные последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи и аминокислотные последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи по меньшей мере на 90% идентичны (i) аминокислотным последовательностям SEQ ID NO: 85-90 соответственно; или (ii) аминокислотным последовательностям SEQ ID NO: 85, 93, 87, 88, 94 и 90 соответственно.

[075] Вариант 40. Способ по любому из вариантов 1-37, в котором антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (i) аминокислотные последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи и аминокислотные последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, представленные в SEQ ID NO: 85-90 соответственно; или (ii) аминокислотные последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи и аминокислотные последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, представленные в SEQ ID NO: 85, 93, 87, 88, 94 и 90 соответственно.

[076] Вариант 41. Способ по любому из вариантов 1-37, в котором указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (i) переменную область тяжелой цепи, которая по меньшей мере на 80% идентична последовательности аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 91, и переменную область легкой цепи, которая по меньшей мере на 80% идентична аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 92; или (ii) переменную область тяжелой цепи, которая по меньшей мере на 80% идентична последовательности аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 95, и переменную область легкой цепи, которая по меньшей мере на 80% идентична последовательности аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 96.

[077] Вариант 42. Способ по любому из вариантов 1-37, в котором антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (i) переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 91, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 92; или (ii) переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 95, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 96.

[078] Вариант 43. Способ по любому из вариантов 1-37, в котором антитело представляет собой антитело 1 или антитело 2, или его антигенсвязывающий фрагмент.

[079] Вариант 44. Способ по любому из вариантов 1-37, в котором антитело представляет собой тепротумумаб.

[080] Вариант 45. Способ по любому из вариантов 1-44, в котором антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой человеческое антитело,

моноклональное антитело, человеческое моноклональное антитело, очищенное антитело, диатело, одноцепочечное антитело, мультиспецифическое антитело, Fab, Fab', F(ab')<sub>2</sub>, Fv или scFv.

[081] Вариант 46. Способ по любому из вариантов 1-45, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в составе фармацевтической композиции, которая дополнительно содержит фармацевтически приемлемый разбавитель или носитель.

[082] Вариант 47. Способ по любому из вариантов 1-46, дополнительно предусматривающий введение в составе фармацевтической композиции или отдельно одного или нескольких других фармацевтически активных соединений для лечения очаговой склеродермии или линейной склеродермии.

[083] Вариант 48. Способ по любому из вариантов 1-46, в котором при лечении склеродермии дополнительно в состав фармацевтической композиции вводят или используют отдельно соединение, которое выбирают из: кортикостероида; ритуксимаба или другого антитела к CD20; тоцилизумаба или другого антитела к IL-6; или метотрексата.

[084] Вариант 49. Способ по любому из вариантов 1-46, где лечение является эффективным в течение по меньшей мере 4 недель после последней введенной дозы.

[085] Вариант 50. Способ по варианту 49, в котором лечение является эффективным в течение по меньшей мере 6 недель после последней введенной дозы.

[086] Вариант 51. Способ по варианту 50, в котором лечение является эффективным в течение по меньшей мере 8 недель после последней введенной дозы.

[087] Вариант 52. Способ по варианту 51, в котором лечение является эффективным в течение по меньшей мере 20 недель после последней введенной дозы.

[088] Вариант 53. Способ по любому из вариантов 1-52, в котором ингибитор IGF-1R представляет собой антитело или низкомолекулярное соединение.

[089] Вариант 54. Способ по варианту 53, в котором указанный ингибитор IGF-1R выбирают из ганитумаба, фигитумаба, MEDI-573, циксутумаба, далотумаба, робатумаба, AVE1642, BIP022, ксентумаба, истиратумаба, линситиниба, пикроподофиллина, BMS-754807, BMS-536924, BMS-554417, GSK1838705A, GSK1904529A, NVP-AEW541, NVP-ADW742, GTx-134, AG1024, KW-2450, PL-2258, NVP-AEW541, NSM-18, AZD3463, AZD9362, BI885578, BI893923, TT-100, XL-228 и A-928605.

[090] Вариант 55. Способ по варианту 53, в котором указанный ингибитор IGF-1R представляет собой антитело.

[091] Вариант 56. Способ по варианту 54, в котором указанный ингибитор IGF-1R представляет собой человеческое, химерное человеческое или гуманизированное моноклональное антитело, пригодные для терапии человека.

[092] Вариант 57. Способ по варианту 56, в котором антитело вводят внутривенно (в/в) или подкожно (п/к).

[093] Вариант 58. Способ по варианту 56, в котором антитело вводят внутривенно.

[094] Вариант 59. Способ по варианту 57, в котором указанное антитело выбирают из ганитумаба, фигитумумаба, MEDI-573, циксутумумаба, далотузумаба, робатумумаба, AVE1642, ВПВ022, ксентузумаба и истиратумаба.

[095] Вариант 60. Способ по варианту 59, в котором антитело представляет собой ганитумаб.

[096] Вариант 61. Способ по варианту 60, в котором ганитумаб вводят в дозе:

1-60 мг/кг или 75-4500 мг в/в каждые 3 недели; или

0,6-40 мг/кг или 45-3000 мг в/в каждые 2 недели; или

0,3-20 мг/кг или 22-1500 мг в/в еженедельно.

[097] Вариант 62. Способ по варианту 59, в котором антитело представляет собой фигитумумаб.

[098] Вариант 63. Способ по варианту 62, в котором фигитумумаб вводят в дозе:

1-60 мг/кг или 75-4500 мг в/в каждые 3 недели; или

0,6-40 мг/кг или 45-3000 мг в/в каждые 2 недели; или

0,3-20 мг/кг или 22-1500 мг в/в еженедельно.

[099] Вариант 64. Способ по варианту 59, в котором антитело представляет собой циксутумумаб.

[0100] Вариант 65. Способ по варианту 64, в котором циксутумумаб вводят в дозе:

1-45 мг/кг или 75-3400 мг в/в каждые 3 недели; или

0,6-30 мг/кг или 45-2300 мг в/в каждые 2 недели; или

0,3-15 мг/кг или 22-1200 мг в/в еженедельно.

[0101] Вариант 66. Способ по варианту 59, в котором антитело представляет собой далотузумаб.

[0102] Вариант 67. Способ по варианту 66, в котором далотузумаба вводят в дозе:

1-90 мг/кг или 75-6800 мг в/в каждые 3 недели; или

0,6-60 мг/кг или 45-4500 мг в/в каждые 2 недели; или

0,3-30 мг/кг или 22-2300 мг в/в еженедельно.

[0103] Вариант 68. Способ по варианту 59, в котором антитело представляет собой робатумумаб.

[0104] Вариант 69. Способ по варианту 68, в котором робатумумаб вводят в дозе:

1-75 мг/кг или 75-5700 мг в/в каждые 3 недели; или

0,6-50 мг/кг или 45-3800 мг в/в каждые 2 недели; или

0,3-25 мг/кг или 22-1900 мг в/в еженедельно.

[0105] Вариант 70. Способ по варианту 59, в котором антитело представляет собой ксентузумаб.

[0106] Вариант 71. Способ по варианту 70, в котором ксентузумаб вводят в дозе:

1-112 мг/кг или 75-8400 мг в/в каждые 3 недели; или

0,6-75 мг/кг или 45-5700 мг в/в каждые 2 недели; или

0,3-38 мг/кг или 22-2900 мг в/в еженедельно.

[0107] Вариант 72. Способ по варианту 59, в котором антитело представляет собой истритумаб.

[0108] Вариант 73. Способ по варианту 72, в котором истритумаб вводят в дозе:  
1-112 мг/кг или 75-8400 мг в/в каждые 3 недели; или  
0,6-75 мг/кг или 45-5700 мг в/в каждые 2 недели; или  
0,3-38 мг/кг или 22-2900 мг в/в еженедельно.

[0109] Вариант 74. Способ по варианту 59, в котором антитело представляет собой AVE1642.

[0110] Вариант 75. Способ по варианту 74, в котором AVE1642 вводят в дозе:  
1-60 мг/кг или 75-4500 мг в/в каждые 3 недели; или  
0,6-40 мг/кг или 45-3000 мг в/в каждые 2 недели; или  
0,3-20 мг/кг или 22-1500 мг в/в еженедельно.

[0111] Вариант 76. Способ по варианту 59, в котором антитело представляет собой ВПВ022.

[0112] Вариант 77. Способ по варианту 76, в котором ВПВ022 вводят в дозе:  
1-75 мг/кг или 75-5700 мг в/в каждые 3 недели; или  
0,6-50 мг/кг или 45-3800 мг в/в каждые 2 недели; или  
0,3-25 мг/кг или 22-1900 мг в/в еженедельно.

[0113] Вариант 78. Способ по варианту 59, в котором указанное антитело-ингибитор IGF-1R содержит по меньшей мере одну тяжелую цепь и по меньшей мере одну легкую цепь, выбранные из группы, состоящей из:

тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7, и легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8;

тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 15, и легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16;

тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 23, и легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 24;

тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 31, и легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 32;

тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 39, и легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 40;

тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 47, и легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 48;

тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 55, и легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 56;

тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 63, и легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 64;

тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 65, и легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 66;

тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 73, и легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 74.

тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 31, и легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 81;

тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 31, и легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 82;

тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 31, и легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 83;

тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 31, и легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 84;

тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 79, и легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 32;

тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 79, и легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 81;

тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 79, и легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 82;

тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 79, и легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 83;

тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 79, и легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 84.

[0114] Вариант 79. Способ по варианту 36, в котором указанный ингибитор IGF-1R представляет низкомолекулярное соединение.

[0115] Вариант 80. Способ по варианту 61, в котором дозу указанного ингибитора IGF-1R вводят перорально.

[0116] Вариант 81. Способ по варианту 63, в котором указанный ингибитор IGF-1R выбирают из линситиниба, пикроподофиллина, BMS-754807, BMS-536924, BMS-554417, GSK1838705A, GSK1904529A, NVP-AEW541, NVP-ADW742, GTx-134, AG1024, KW-2450, PL-2258, NVP-AEW541, NSM-18, AZD3463, AZD9362, BI885578, BI893923, TT-100, XL-228 и A-928605.

[0117] Вариант 82. Способ по варианту 81, в котором ингибитор IGF-1R представляет собой линситиниб.

[0118] Вариант 83. Способ по варианту 65, в котором линситиниб вводят в дозе:

10-750 мг перорально непрерывной дозой один раз в день или 10-1500 мг/день прерывистой дозой один раз в день (до 7 дней каждые 14 дней); или

6-500 мг перорально два раза в день непрерывной дозой или 6-1000 мг два раза в день прерывистой дозой (до 7 дней каждые 14 дней); или

3-250 мг перорально три раза в день непрерывной дозой или 3-500 мг три раза в день прерывистой дозой (до 7 дней каждые 14 дней).

[0119] Вариант 84. Способ по варианту 81, в котором ингибитор IGF-1R представляет собой пикроподофиллин.

[0120] Вариант 85. Способ по варианту 67, в котором пикроподофиллин вводят в дозе:

20-2000 мг перорально один раз в день; или

13-1400 мг перорально 2 раза в день перорально; или

6-700 мг перорально три раза в день.

[0121] Вариант 86. Способ по варианту 81, в котором ингибитор IGF-1R представляет собой BMS-754807.

[0122] Вариант 87. Способ по варианту 69, в котором BMS-754807 вводят в дозе:

5-600 мг перорально один раз в день; или

3-400 мг перорально два раза в день; или

1-200 мг три раза в день.

[0123] Вариант 88. Способ по варианту 81, в котором ингибитор IGF-1R представляет собой BMS-536924.

[0124] Вариант 89. Способ по варианту 81, в котором ингибитор IGF-1R представляет собой BMS-554417.

[0125] Вариант 90. Способ по варианту 81, в котором ингибитор IGF-1R представляет собой GSK1838705A.

[0126] Вариант 91. Способ по варианту 81, в котором ингибитор IGF-1R представляет собой GSK1904529A.

[0127] Вариант 92. Способ по варианту 81, в котором ингибитор IGF-1R представляет собой NVP-AEW541.

[0128] Вариант 93. Способ по варианту 81, в котором ингибитор IGF-1R представляет собой NVP-ADW742.

[0129] Вариант 94. Способ по варианту 81, в котором ингибитор IGF-1R представляет собой GTx-134.

[0130] Вариант 95. Способ по варианту 81, в котором ингибитор IGF-1R представляет собой AG1024.

[0131] Вариант 96. Способ по варианту 81, в котором ингибитор IGF-1R представляет собой PL-2258.

[0132] Вариант 97. Способ по варианту 81, в котором ингибитор IGF-1R представляет собой NVP-AEW541.

[0133] Вариант 98. Способ по варианту 81, в котором ингибитор IGF-1R представляет собой NSM-18.

[0134] Вариант 99. Способ по варианту 81, в котором ингибитор IGF-1R представляет собой AZD3463.

[0135] Вариант 100. Способ по варианту 81, в котором ингибитор IGF-1R представляет собой AZD9362.

[0136] Вариант 101. Способ по варианту 81, в котором ингибитор IGF-1R представляет собой BI885578.

[0137] Вариант 102. Способ по варианту 81, в котором ингибитор IGF-1R представляет собой BI893923.

[0138] Вариант 103. Способ по варианту 81, в котором ингибитор IGF-1R представляет собой TT-100.

[0139] Вариант 104. Способ по варианту 81, в котором ингибитор IGF-1R представляет собой XL-228.

[0140] Вариант 105. Способ по варианту 81, в котором ингибитор IGF-1R представляет собой A-928605.

[0141] Вариант 106. Способ по любому из вариантов 88-105, в котором ингибитор IGF-1R вводят в дозе:

1-2000 мг перорально один раз в день; или

0,6-1400 мг перорально два раза в день; или

0,3-700 мг перорально три раза в день.

[0142] Вариант 107. Способ по варианту 81, в котором ингибитор IGF-1R представляет собой KW-2450.

[0143] Вариант 108. Способ по варианту 107, в котором KW-2450 вводят в дозе:

1-100 мг перорально один раз в день; или

0,6-70 мг перорально два раза в день; или

0,3-30 мг перорально три раза в день.

[0144] Вариант 109. Способ по любому из вариантов 1-78, в котором антитело против рецептора инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-1R) или его антигенсвязывающий фрагмент содержит модификацию в области Fc для увеличения периода полужизни.

[0145] В качестве варианта 110 предложен способ снижения значения оценки по шкале mRSS или улучшения результатов теста биопсии кожи у субъекта со склеродермией, предусматривающий введение субъекту эффективного количества антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, где антитело специфично связывается с рецептором инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-1R) и ингибирует его.

[0146] Вариант 111. Способ по варианту 110, в котором у субъекта со склеродермией оценка по шкале mRSS улучшается по меньшей мере на 3 балла или наблюдается улучшение теста биопсии кожи.

[0147] Вариант 112. Способ по варианту 110, в котором у субъекта со склеродермией оценка по шкале mRSS улучшается по меньшей мере на 5 баллов или наблюдается улучшение теста биопсии кожи.

[0148] Вариант 113. Способ по варианту 110, в котором у субъекта со склеродермией оценка по шкале mRSS улучшается по меньшей мере на 7 баллов или наблюдается улучшение теста биопсии кожи.

[0149] В качестве варианта 114 предложен способ увеличения индекса ACR-CRISS у субъекта, предусматривающий введение субъекту эффективного количества антитела

или его антигенсвязывающего фрагмента, где антитело специфически связывается с рецептором инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-1R) и ингибирует его.

[0150] Вариант 115. Способ по варианту 114, в котором у субъекта с системной склеродермией индекс ACR-CRISS улучшается по меньшей мере на 0,10 балла.

[0151] Вариант 116. Способ по варианту 114, в котором у субъекта с системной склеродермией индекс ACR-CRISS улучшается по меньшей мере на 0,15 балла.

[0152] Вариант 117. Способ по варианту 114, в котором у субъекта с системной склеродермией индекс ACR-CRISS улучшается по меньшей мере на 0,20 балла.

[0153] В качестве варианта 118 предложен способ увеличения пройденного расстояния в тесте 6-минутной ходьбы у субъекта, предусматривающий введение субъекту эффективного количества антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, где антитело специфически связывается с рецептором инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-1R) и ингибирует его.

[0154] Вариант 119. Способ по варианту 118, в котором расстояние 6MWT увеличивается по меньшей мере на 5 метров.

[0155] Вариант 120. Способ по варианту 118, в котором расстояние 6MWT увеличивается по меньшей мере на 10 метров.

[0156] Вариант 121. Способ по варианту 118, в котором расстояние 6MWT увеличивается по меньшей мере на 25 метров.

[0157] Вариант 122. Способ по варианту 118, в котором расстояние 6MWT увеличивается по меньшей мере на 40 метров.

[0158] Также в качестве вариантов 123-210 представлены варианты осуществления, эквивалентные вариантам 23-109, но зависящие вместо этого от любого из способов по вариантам осуществления 110-122.

[0159] Дополнительные варианты осуществления настоящего изобретения раскрыты в описании далее.

### *Тесты*

[0160] Измерение степени твердости кожи по шкале модифицированной общей оценки кожи по Роднану (оценка по шкале mRSS или mRTSS). Этот метод использует пальпацию кожи в 17 областях тела и дает оценку от нуля до трех для каждой области. Ноль означает отсутствие утолщений, единица - легкое утолщение, два - умеренное утолщение, а три - сильное утолщение кожи. Типичная оценка по шкале mRSS для пациента со склеродермией составляет от 16 до 27.

[0161] Индекс общего ответа по шкале Американской коллегии ревматологов при системном склерозе (ACR-CRISS или CRISS) рассчитывается на основе взвешенных изменений по сравнению с исходным уровнем по пяти основным показателям исхода, обычно используемым для оценки эффекта лечения в исследованиях системной склеродермии: оценка по шкале mRSS, индекс HAQ-DI (опросник для оценки состояния здоровья и степени инвалидности), прогнозируемый процент FVC (форсированный

жизненный объем легких), а также общие оценки здоровья, выполненные пациентом и врачом, связанные с системной склеродермией.

### **Определения**

[0162] Следует понимать, что описанные здесь термины имеют следующие определения.

[0163] Термин «приблизительно», используемый в настоящем документе по отношению к числовому значению  $x$ , означает  $x \pm 10\%$ .

[0164] Термин «и/или» при использовании в перечне из двух или более элементов означает, что любой из перечисленных элементов может использоваться сам по себе или в комбинации с любым одним или несколькими из перечисленных элементов. Например, выражение «А и/или В» предназначено для обозначения одного или обоих из А и В, т.е. отдельно А, отдельно В или А и В в комбинации. Выражение «А, В и/или С» означает отдельно А, отдельно В, отдельно С, А и В в комбинации, А и С в комбинации, В и С в комбинации или А, В и С в комбинации.

[0165] Используемый здесь термин «антитело» охватывает различные формы антител, включая, но без ограничения, полноразмерные антитела, моноклональные антитела, фрагменты антител, человеческие антитела, гуманизированные антитела, химерные антитела и генетически модифицированные антитела, при условии, что характерные свойства, такие как специфичность и ингибирование IGF-IR у них сохранены.

[0166] Используемые здесь термины «антигенсвязывающий фрагмент», «связывающий фрагмент», «фрагмент» и «фрагмент антитела» используются взаимозаменяемо для обозначения любого фрагмента, который содержит часть полноразмерного антитела, и, как правило, по меньшей мере антигенсвязывающую часть или его вариабельную область. Примеры фрагментов антител включают, но без ограничения, диатела, молекулы одноцепочечных антител, мультиспецифические антитела, Fab, Fab', F(ab')<sub>2</sub>, Fv или scFv. Кроме того, используемый здесь термин «антитело» включает как антитела, так и их антигенсвязывающие фрагменты. Кроме того, фрагменты антител включают одноцепочечные полипептиды, обладающие характеристиками цепи VH, а именно, способностью собираться вместе с цепью VL или цепью VL, связываться с IGF-IR, а также способностью собираться вместе с цепью VH в функциональный антигенсвязывающий карман, обеспечивая тем самым способность ингибировать связывание IGF-I и IGF-II с IGF-IR.

[0167] Термины «связывание с IGF-IR» или «специфическое связывание с IGF-IR» используются здесь взаимозаменяемо и означают связывание антитела с IGF-IR в анализе *in vitro*, предпочтительно в анализе связывания, в котором антитело связывается с поверхностью, и связывание IGF-IR измеряют с помощью поверхностного плазмонного резонанса (SPR). Связывание означает аффинность связывания ( $K_D$ )  $10^{-8}$  М или менее, предпочтительно от  $10^{-13}$  до  $10^{-9}$  М. Связывание с IGF-IR можно исследовать с помощью анализа BIAcore (Pharmacia Biosensor AB, Уппсала, Швеция). Аффинность связывания

определяется показателями  $k_a$  (константа скорости ассоциации антитела из комплекса антитело/антиген),  $k_d$  (константа диссоциации) и  $K_D$  ( $k_d/k_a$ ). Антитела, используемые в описанных здесь способах, имеют значение  $K_D$  приблизительно равное  $10^{-9}$  М или менее.

[0168] Термин «комбинированная терапия» означает введение двух или более терапевтических средств для лечения терапевтического состояния или расстройства, описанного здесь. Такое введение предусматривает совместное введение этих терапевтических средств по существу одновременно, например, в одной капсуле с фиксированным соотношением активных ингредиентов, или в нескольких отдельных капсулах для каждого активного ингредиента. Кроме того, такое введение также предусматривает последовательное введение каждого типа терапевтического агента. В любом случае схема лечения будет обеспечивать благоприятные эффекты от комбинации лекарственных средств при лечении описанных здесь состояний или расстройств.

[0169] Термины «определяющая комплементарность область», «CDR», «гипервариабельная область» или «антигенсвязывающая часть антитела» используются здесь взаимозаменяемо, и они относятся к аминокислотным остаткам антитела, которые ответственны за связывание антигена. Гипервариабельная область включает аминокислотные остатки из определяющих комплементарность областей или CDR. «Каркасные» или «FR» области представляют собой области переменных доменов, отличные от остатков гипервариабельной области, как здесь определено. Таким образом, легкая и тяжелая цепи антитела содержат от N-конца к C-концу домены FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3 и FR4. В частности, CDR3 тяжелой цепи представляет собой область, которая в наибольшей степени способствует связыванию антигена. Области CDR и FR определяют в соответствии со стандартным определением, представленным в Kabat et al., *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD (1991), и/или эти остатки происходят из «гипервариабельной петли».

[0170] Термин «содержащий» охватывает понятия «включающий», а также «состоящий», например, композиция, «содержащая» X, может состоять исключительно из X, или она может включать что-то дополнительное, например, X+Y.

[0171] Термин «заболевание», используемый в данном документе, обычно является синонимом и используется взаимозаменяемо с терминами «расстройство», «синдром» и «состояние» (как в случае медицинского состояния), поскольку все они отражают аномальное состояние организма человека или животного или одной из его частей, с нарушенным нормальным функционированием, которое обычно проявляется особыми признаками и симптомами, приводя к сокращению продолжительности или качества жизни человека или животного.

[0172] Термин «человеческое антитело», используемый в данном документе, включает антитела, имеющие переменные и константные области, полученные из последовательностей иммуноглобулина зародышевой линии человека. Термин «гуманизированное антитело», как используется здесь, относится к антителам, в которых

каркас или «определяющие комплементарность области» (CDR) были модифицированы, чтобы включать CDR иммуноглобулина с другой специфичностью, по сравнению со специфичностью исходного иммуноглобулина. В предпочтительном варианте осуществления CDR мыши прививают в каркасную область человеческого антитела для получения «гуманизированного антитела».

[0173] Термин «ингибитор IGF-1R», используемый в данном документе, означает соединение (например, низкомолекулярное соединение или антитело, включая его антигенсвязывающие фрагменты), которое специфически связывается с рецептором инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-1R) и ингибирует его.

[0174] Термин «ингибирование связывания IGF-I и IGF-II с IGF-IR», используемый здесь, относится к ингибированию связывания меченого  $I^{125}$  IGF-I или IGF-II с IGF-IR, представленным на поверхности клеток в анализе *in vitro*. Ингибирование означает значение  $IC_{50}$  2 нМ или ниже.

[0175] Термины «моноклональное антитело» или «композиция моноклонального антитела», используемые в данном документе, относятся к препарату молекул антител с одним аминокислотным составом. Соответственно, термин «человеческое моноклональное антитело» относится к антителам, проявляющим единую специфичность связывания, которые имеют переменные и константные области, полученные из последовательностей иммуноглобулина зародышевой линии человека. В одном варианте осуществления человеческие моноклональные антитела продуцируются гибридомой, которая включает В-клетку, полученную от трансгенного животного, отличного от человека, например, от трансгенной мыши, имеющей геном в иммортализованной клетке, содержащий слитые трансген тяжелой цепи человека и трансген легкой цепи человека.

[0176] Термин «рекомбинантное человеческое антитело», используемый в данном документе, включает все человеческие антитела, которые получают, экспрессируют, создают или выделяют с помощью рекомбинантных средств, таких как антитела, выделенные из клетки-хозяина, такие как SP2-0, NS0 или CHO клетки, или клетки животного (например, мыши), которые являются трансгенным по генам или антителам иммуноглобулина человека, экспрессированным с использованием рекомбинантного вектора экспрессии, трансфицированного в клетку-хозяина. Такие рекомбинантные антитела человека имеют переменные и константные области, полученные из последовательностей иммуноглобулина зародышевой линии человека в реаранжированной форме.

[0177] Термин «склеродермия» представляет собой хроническое уплотнение и сокращение кожи и соединительной ткани, расположенные либо локально, либо по всему телу. Это может относиться ко всем формам заболевания или к одной форме заболевания. Эти формы включают очаговую, линейную, ограниченную системную и диффузную системную склеродермию.

[0178] Термины «субъект» и «пациент» используются здесь взаимозаменяемо для обозначения всех млекопитающих, включая человека. Примеры субъектов включают, но

без ограничения, людей, обезьян, собак, кошек, лошадей, коров, коз, овец, свиней и кроликов. В одном варианте осуществления субъект или пациент представляет собой человека. Термины «пораженный заболеванием или расстройством», «страдающий заболеванием или расстройством» или «имеющий заболевание или расстройство» используются в настоящем документе взаимозаменяемо и относятся к субъекту или пациенту с любым заболеванием, расстройством, синдромом или состоянием. Использование одного термина по сравнению с другим не подразумевает увеличения или уменьшения степени тяжести расстройства.

[0179] Термин «по существу» не исключает «полностью», например, композиция, которая «по существу свободна» от Y, может быть полностью свободна от Y. При необходимости выражение «по существу» может быть опущено.

[0180] Термин «тепротумумаб», также известный как RV-001 и R-1507, представляет собой человеческое моноклональное антитело, которое связывается с рецептором инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-1R). Оно имеет номер CAS 1036734-93-6 и включает раскрытые здесь последовательности SEQ ID NO: 1-8 (см., например, Таблицу 17). Оно включает и может упоминаться в качестве альтернативы в данном описании как «Антитело 1».

[0181] Термин «терапевтически приемлемый» относится к тем соединениям (или солям, пролекарствам, таутомерам, цвиттер-ионным формам и т.п.), которые подходят для применения при контакте с тканями пациентов без чрезмерной токсичности, раздражения и аллергической реакции, с соизмеримым разумным соотношением польза/риск, и которые эффективны при использовании по назначению.

[0182] Выражение «терапевтически эффективный» предназначено для определения количества активных ингредиентов, используемых при лечении заболевания или расстройства, или при воздействии на конечную клиническую точку.

[0183] Термины «лечение» и подобные, используемые в данном документе, означают облегчение заболевания, чтобы уменьшить, облегчить или устранить его причину, его прогрессирование, его тяжесть или один или несколько его симптомов, или иным образом благотворно изменять течение заболевания у субъекта. Указание «лечение» пациента также включает профилактику. Лечение также может быть упреждающим по своей природе, т.е. оно может включать профилактику заболевания у субъекта, подвергающегося риску или подвергшегося риску заболевания. Профилактика заболевания может включать полную защиту от заболевания, например, как в случае предотвращения заражения патогеном, или может включать предотвращение прогрессирования заболевания, например, от преддиабета до диабета. Например, профилактика заболевания может не означать полное устранение любого эффекта, связанного с заболеванием на любом уровне, а вместо этого может означать предотвращение симптомов заболевания до клинически значимого или обнаруживаемого уровня. Профилактика заболеваний может также означать предотвращение прогрессирования заболевания с переходом на более позднюю стадию заболевания.

[0184] Домены переменных областей легкой и тяжелой цепей человека имеют одинаковую общую структуру, и каждый домен содержит четыре каркасных (FR) области, последовательности которых в большой степени консервативны, и они соединены тремя «гиперпеременными областями» (или определяющими комплементарность областями, CDR). Каркасные области принимают конформацию  $\beta$ -складок, и CDR могут образовывать петли, соединяющие структуру  $\beta$ -складок. CDR в каждой цепи удерживаются в своей трехмерной структуре каркасными областями, и они вместе с CDR из другой цепи образуют сайт связывания антигена. Области CDR3 тяжелой и легкой цепи антитела играют важную роль в специфичности/аффинности связывания антител.

[0185] Антитела или их антигенсвязывающие фрагменты, используемые в раскрытых здесь способах, ингибируют связывание IGF-I и IGF-II с IGF-IR. Ингибирование измеряют как  $IC_{50}$  в анализе связывания IGF-I/IGF-II с IGF-IR на клетках. Такой анализ известен специалистам в данной области и описан, например, в патенте США № 7579157, содержание которого полностью включено в настоящее описание. Значения  $IC_{50}$  антител, используемых в описанных здесь способах для связывания IGF-I и IGF-II с IGF-IR, составляют не более 2 нМ. Значения  $IC_{50}$  измеряют как средние или медианные значения по меньшей мере из трех независимых измерений. Отдельные значения  $IC_{50}$  могут выходить за рамки.

[0186] При введении элементов настоящего изобретения или предпочтительного варианта(ов) реализации элементов, указанных в единственном числе или с указанием «указанный», означают наличие одного или нескольких элементов. Термины «содержащий», «включающий» и «имеющий» предназначены для включения элемента(ов), и означают, что могут быть дополнительные элементы, иные, чем перечисленные.

[0187] Когда раскрываются диапазоны значений, и при этом используются обозначения «от n1... до n2» или «между n1... и n2», где n1 и n2 - числа, то, если не указано иное, это обозначение подразумевает включение самих чисел и диапазона значений чисел между ними. Этот диапазон между конечными значениями, включая их, может быть целым числом или непрерывным диапазоном значений. В качестве примера предполагается, что диапазон «от 2 до 6 атомов углерода» включает два, три, четыре, пять и шесть атомов углерода, поскольку атомы углерода представляют собой целые единицы. Сравните, например, диапазон «от 1 до 3 мкМ (микромоль)», который должен включать 1 мкМ, 3 мкМ и все значения между ними, с любым количеством значащих цифр (например, 1,255 мкМ, 2,1 мкМ, 2,9999 мкМ и т.д.).

#### *Антитела*

[0188] Последовательности тяжелых и легких цепей примеров антител, которые можно использовать в раскрытых здесь способах, каждая из которых содержит три CDR тяжелой цепи и три CDR легкой цепи, представлены ниже. Последовательности CDR, тяжелых цепей, легких цепей, а также последовательности молекул нуклеиновых кислот, кодирующих CDR, тяжелые цепи и легкие цепи антител, раскрыты в перечне

последовательностей. CDR тяжелых цепей антител обозначены как CDRH1 (или HCDR1), CDRH2 (или HCDR2) и CDRH3 (или HCDR3), соответственно. Точно так же CDR легких цепей антител обозначены как CDRL1 (или LCDR1), CDRL2 (или LCDR2) и CDRL3 (или LCDR3), соответственно. В Таблице 2 представлены номера SEQ ID для аминокислотных последовательностей шести CDR тяжелой и легкой цепей, соответственно, для антител, которые можно использовать в раскрытых здесь способах.

**Таблица 2.** SEQ ID номера полипептидов CDR антител, раскрытых в настоящем документе.

	SEQ ID NO полипептидов CDR					
	CDRH1	CDRH2	CDRH3	CDRL1	CDRL2	CDRL3
Антитело 1	85	86	87	88	89	90
Антитело 2	85	93	87	88	94	90

[0189] В одном варианте осуществления антитело или фрагмент антитела, используемые в раскрытых здесь способах, содержат по меньшей мере одну CDR с последовательностью, которая по меньшей мере на 95% идентична любой из SEQ ID NO: 85-90, 93 или 94, и они специфически ингибируют (или блокируют) инсулиноподобный рецептор фактора роста-I (IGF-IR).

[0190] В другом варианте осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент, которые можно использовать в способах, включают тяжелую цепь, содержащую одну или несколько (т.е. один, два или все три) CDR тяжелой цепи из антитела 1 или антитела 2, и они специфически ингибируют или блокируют IGF-IR.

[0191] В еще одном варианте осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент, используемые в раскрытых здесь способах, содержат CDR1 тяжелой цепи с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 85; CDR2 тяжелой цепи с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 86 или SEQ ID NO: 93; и CDR3 тяжелой цепи с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 87. В некоторых вариантах осуществления антитело или фрагмент антитела содержат тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность (i) SEQ ID NO: 85 для CDRH1, SEQ ID NO: 86 для CDRH2 и SEQ ID NO: 87 для CDRH3; или (ii) SEQ ID NO: 85 для CDRH1, SEQ ID NO: 93 для CDRH2 и SEQ ID NO: 87 для CDRH3, и они специфически ингибируют IGF-IR.

[0192] В другом варианте осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которые можно использовать в раскрытых здесь способах, содержат легкую цепь, содержащую одну или более (т.е. одну, две или все три) CDR легкой цепи антитела 1 или антитела 2, и они специфически ингибируют IGF-IR.

[0193] В еще одном варианте осуществления антитело или фрагмент антитела, используемые в раскрытых здесь способах, содержат CDR1 легкой цепи с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 88; CDR2 легкой цепи с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 89 или SEQ ID NO: 94; и CDR3 легкой

цепи с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 90. В некоторых вариантах осуществления антитело или фрагмент антитела содержат легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность (i) SEQ ID NO: 88 для CDRL1, SEQ ID NO: 89 для CDRL2 и SEQ ID NO: 90 для CDRL3; или (ii) SEQ ID NO: 88 для CDRL1, SEQ ID NO: 94 для CDRL2 и SEQ ID NO: 90 для CDRL3.

[0194] В одном варианте осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат все CDR антитела 1, перечисленные в Таблице 2, и они специфически ингибируют (или блокируют) рецептор инсулиноподобного фактора роста-I (IGF-IR). В другом варианте осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат все CDR антитела 2, перечисленные в Таблице 2, и они специфически ингибируют (или блокируют) IGF-IR.

[0195] Номера SEQ ID для аминокислотной последовательности вариабельной области тяжелой цепи (VH) и вариабельной области легкой цепи (VL) антител, применимых в раскрытых здесь способах, перечислены в Таблице 3.

**Таблица 3.** Номера аминокислотных последовательностей (SEQ ID NO) для V<sub>H</sub> и V<sub>L</sub> раскрытых здесь антител.

	<b>Аминокислотная последовательность V<sub>H</sub></b>	<b>Аминокислотная последовательность V<sub>L</sub></b>
Антитело 1	91	92
Антитело 2	95	96

[0196] В одном варианте осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент, которые можно использовать в раскрытых здесь способах, содержат вариабельную область тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, которая приблизительно на 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99% или 100% идентична последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 7 или 11, где антитело специфически ингибирует IGF-IR.

[0197] В другом варианте осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент, которые можно использовать в раскрытых здесь способах специфически ингибируют IGF-IR и содержат вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 91, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 92; или вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 95, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 96.

[0198] Примеры антител, применимых в раскрытых здесь способах, включают, но без ограничения, антитело 1 и антитело 2. В некоторых вариантах осуществления антитело 1 представляет собой тепротумумаб.

[0199] Варианты антител также включены в объем настоящего изобретения. Таким образом, варианты последовательностей, указанных здесь, также включены в объем

настоящего изобретения. Такие варианты включают природные варианты, продуцируемые соматической мутацией *in vivo* во время иммунного ответа или *in vitro* при культивировании иммортализованных клонов В-клеток. В качестве альтернативы варианты могут возникать из-за вырождения генетического кода или из-за ошибок в транскрипции или трансляции.

[0200] Дополнительные варианты последовательностей антител, обладающие улучшенной аффинностью и/или активностью, могут быть получены с использованием способов, известных в данной области, и они включены в объем настоящего изобретения. Например, аминокислотные замены могут быть использованы для получения антител с дополнительным улучшенным средством. Альтернативно, для повышения эффективности трансляции в системах экспрессии для продукции антитела можно использовать кодоновую оптимизацию нуклеотидной последовательности. Кроме того, в объем настоящего изобретения также входят полинуклеотиды, содержащие последовательность, оптимизированную для специфичности или нейтрализующей активности антител путем применения метода направленной эволюции к любой из раскрытых здесь последовательностей нуклеиновых кислот.

[0201] В одном варианте осуществления последовательности вариантов антител могут на 70% или более (т.е. 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99% или более) идентичны аминокислотным последовательностям, указанным в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления такую идентичность последовательности вычисляют относительно полной длины референсной последовательности (т.е. последовательности, указанной в настоящем документе). В некоторых дополнительных вариантах осуществления идентичность, выраженная в процентах, как указано здесь, определяется с использованием программы BLAST, версия 2.1.3, с использованием параметров по умолчанию, указанных NCBI (Национальный центр биотехнологической информации; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>) [матрица Blosum 62; штраф за открытие гэпа=11 и штраф за продолжение гэпа=1].

[0202] Антитела, используемые в раскрытых здесь способах, могут быть связаны с лекарственным средством для доставки в место лечения, или они могут быть связаны с поддающейся обнаружению меткой для облегчения визуализации участка, содержащего представляющие интерес клетки. Способы связывания антител с лекарственными средствами и поддающимися обнаружению метками хорошо известны в данной области, как и способы визуализации с использованием поддающихся обнаружению меток. Меченые антитела можно использовать в самых разных анализах с использованием самых разных меток. Обнаружение образования комплекса антитело-антиген между антителом и представляющим интерес эпитопом может быть облегчено путем присоединения обнаруживаемого вещества к антителу и обнаружения комплекса антитело-антиген с помощью подходящих средств обнаружения, известных специалисту в данной области.

[0203] Антитела или их антигенсвязывающие фрагменты, используемые в раскрытых здесь способах, могут относиться к любому изотипу (например, IgA, IgG, IgM,

т.е. тяжелой цепи  $\alpha$ ,  $\gamma$  или  $\mu$ ). В одном варианте осуществления антитело представляет собой IgG. Антитела в пределах изоформа IgG могут относиться к подклассу IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4. Антитела могут иметь легкую цепь  $\kappa$  или  $\lambda$ .

[0204] Антитела или их антигенсвязывающие фрагменты, используемые в раскрытых здесь способах, можно вводить любым путем, известным специалисту в данной области. Ниже в описании приведены неполные примеры путей, которые можно использовать.

#### ***Варианты Fc антител и период полужизни***

[0205] В иммуноглобулинах, таких как IgG, участок в области Fc тяжелой цепи опосредует взаимодействие с неонатальным рецептором (FcRn). Связывание с FcRn рециркулирует эндцитированные антитела из эндосомы обратно в кровотока и играет ключевую роль в транспорте антител. Этот процесс, в сочетании с предотвращением почечной фильтрации из-за большого размера полноразмерной молекулы, приводит к благоприятному периоду полужизни антител в сыворотке *in vivo* в диапазоне от одной до трех недель. Таким образом, точность этой области на Fc важна для клинических свойств антител.

[0206] Другие свойства антитела могут определять скорость его клиренса *in vivo* (например, стабильность и время полужизни). В дополнение к связыванию антитела с рецептором FcRn другими факторами, которые способствуют клиренсу и периоду полужизни, являются агрегация в сыворотке, ферментативная деградация в сыворотке, собственная иммуногенность антитела, приводящая к клиренсу иммунной системой, опосредованное антигеном поглощение, FcR (не-FcRn) опосредованное поглощение и распределение вне сыворотки (например, в различных тканевых компартментах).

[0207] Соответственно, одним из способов изменения фармакокинетики (PK) и фармакодинамики (PD) терапевтического антитела является увеличение периода полужизни антитела в сыворотке путем изменения константных доменов тяжелой цепи в Fc. Кроме того, благодаря методологиям, изложенным в настоящем документе, потенциал иммуногенности, возникающей в результате вариантов FcRn, значительно снижается за счет импорта вариантов из разных изоформ IgG, так что время полужизни в сыворотке увеличивается без придания значительной иммуногенности.

[0208] Замены в доменах Fc выбирают таким образом, чтобы полученные белки имели улучшенное время полужизни в сыворотке *in vivo* по сравнению с белком дикого типа. Чтобы увеличить удержание Fc-белков *in vivo*, увеличение аффинности связывания должно происходить при pH около 6, при сохранении более низкой аффинности при pH около 7,4. Не ограничиваясь теорией, считается, что Fc-области имеют более длительный период полужизни *in vivo*, поскольку связывание с FcRn при pH 6 в эндосоме связывает Fc. Затем эндосомальный компартмент рециркулирует Fc на клеточную поверхность. Как только компартмент открывается во внеклеточное пространство, то более высокий pH (~7,4) вызывает высвобождение Fc обратно в кровь. Считается, что повышенное сродство Fc к FcRn при pH 7,4 препятствует высвобождению Fc обратно в кровь. В результате

мутаций Fc, которые увеличивают время полужизни Fc *in vivo*, обычно увеличивается связывание FcRn при более низком pH, в то же время позволяя высвободить Fc при более высоком pH. Аминокислота гистидин изменяет свое заряд в диапазоне pH от 6,0 до 7,4. Поэтому не является неожиданным обнаружение остатков гистидина в важных положениях в комплексе Fc/FcRn.

[0209] В некоторых вариантах осуществления увеличение связывания FcRn по сравнению с диким типом, особенно при более низком pH (~6,0), облегчает связывание Fc/FcRn в эндосоме. В некоторых вариантах осуществления варианты Fc с измененным связыванием FcRn могут иметь измененное связывание с другим классом рецепторов Fc, Fc $\gamma$ R (Fc $\gamma$ AR), как измененное связывание с Fc $\gamma$ R5, в частности, иметь повышенное связывание с Fc $\gamma$ R1b и пониженное связывание с Fc $\gamma$ R2b, и, как показано, это приводит к в повышенной эффективности.

[0210] В некоторых вариантах осуществления можно добиться импорта замен в определенных положениях из одного изоформа IgG в другой, тем самым снижая или устраняя возможность привнесения в варианты нежелательной иммуногенности. Например, IgG1 является обычным изоформом для терапевтических антител по целому ряду причин, включая высокую эффекторную функцию. Остатки IgG2 в определенных положениях могут быть введены в остов IgG1, что приводит к получению белка с более длительным временем полужизни в сыворотке.

[0211] В некоторых вариантах осуществления вносятся неизотипические аминокислотные замены для улучшения связывания с FcRn и/или для увеличения времени полужизни в сыворотке *in vivo*, и/или для обеспечения адаптации структуры для стабильности и т.п.

[0212] Как понятно специалистам в данной области и как будет описано ниже, ряд факторов способствует клиренсу *in vivo* и, таким образом, периоду полужизни антител в сыворотке. Один фактор включает антиген, с которым связывается антитело; то есть антитела с идентичными константными областями, но с разными переменными областями (например, Fv-домены), могут иметь разное время полужизни из-за различных эффектов связывания лиганда. Однако в настоящем документе показано, что хотя абсолютный период полужизни двух разных антител может различаться из-за этих эффектов антигенной специфичности, варианты FcRn, описанные в настоящем документе, могут переноситься на разные лиганды, приводя к одинаковым тенденциям увеличения периода полужизни. То есть, как правило, относительный «порядок» увеличения связывания FcRn/периода полужизни антител будет соответствовать таким же вариантам антител, на с разными Fv, как обсуждается в настоящем документе.

[0213] Варианты Fc в терапевтическом антителе создаются путем введения аминокислотных мутаций в исходную молекулу. «Мутации» в этом контексте обычно представляют собой замены аминокислот, хотя, как показано в данном документе, также могут быть выполнены делеции и вставки аминокислот и, таким образом, они также определяются как мутации.

[0214] Антитела с вариантами Fc настоящего изобретения имеют повышенное связывание с FcRn и/или повышенное время полужизни в сыворотке *in vivo*. Под «FcRn» или «неонатальным Fc-рецептором» в контексте настоящего документа подразумевается белок, который связывает Fc-область IgG-антитела и кодируется по меньшей мере частично геном FcRn. FcRn может происходить из любого организма, включая, но без ограничения, людей, мышей, крыс, кроликов и обезьян. Как известно в данной области техники, функциональный белок FcRn содержит два полипептида, часто называемых тяжелой цепью и легкой цепью. Легкая цепь представляет собой бета-2-микроглобулин, а тяжелая цепь кодируется геном FcRn. Если не указано иное, то указание FcRn или белок FcRn относится к комплексу тяжелой цепи FcRn с бета-2-микроглобулином. В некоторых случаях варианты FcRn связываются с рецептором FcRn человека, но может быть желательным разработать варианты, которые дополнительно связываются с рецепторами грызунов или приматов, чтобы облегчить клинические испытания.

[0215] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение обеспечивает композиции и способы введения антитела субъекту, где антитело содержит вариантный Fc-участок по сравнению с исходным Fc-участком, и вариантный Fc-участок содержит первую мутацию, которая представляет собой лейцин в положении 428, и вторую мутацию, которая представляет собой серин в положении 434, где антитело имеет увеличенный период полужизни в сыворотке по сравнению с антителом, содержащим исходный Fc-участок, и где нумерация соответствует индексу ЕС. В некоторых вариантах осуществления раскрытое в настоящем документе антитело содержит вариант области Fc, содержащей мутации, которые заменяют метионин в положении 428 на лейцин (Met428Leu) и заменяют аспарагин в положении 434 на серин (Asn434Ser). Используется нумерация ЕС, как в Kabat, и подразумевается, что замена не является родной для исходной молекулы. Как было показано ранее, эти замены FcRn работают в гибридных каркасах IgG1, IgG2 и IgG1/G2 и специально включены для каркасов IgG3 и IgG4, а также для производных любой изоформы IgG.

[0216] Настоящее изобретение включает варианты доменов Fc, в том числе обнаруженные в антителах, слияниях Fc и иммуноадгезиях, которые обладают повышенным связыванием с рецептором FcRn. Как отмечено здесь, связывание с FcRn приводит к более длительному удержанию в сыворотке *in vivo*. Множество таких замен известно и описано в патентах США № 7317091; 8084582; 8101720; 8188231; 8367805 и 8546543, содержание каждого из которых полностью включено в настоящий документ посредством ссылки.

#### *Дозирование и введение*

[0217] Соединение, антитело или его антигенсвязывающий фрагмент можно вводить в виде единичной дозы или в виде нескольких доз. В некоторых вариантах осуществления терапевтическое антитело вводят субъекту в виде единичной дозы. В некоторых вариантах осуществления терапевтическое антитело вводят субъекту несколькими дозами, распределенными в течение нескольких дней, недель или месяцев. В

некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент вводят каждую неделю, или каждые 2 недели, или каждые 3 недели, или каждые 4 недели, или каждые 5 недель, или каждые 6 недель, или каждые 7 недель, или каждые 8 недель, или каждый месяц, или каждые 2 месяца, или каждые 3 месяца.

[0218] В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в виде нескольких доз, и каждый раз доза является одинаковой. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент вводят несколькими дозами, и доза во время первого введения отличается (может быть больше или меньше) от доз, которые вводят в последующие моменты времени. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент вводят несколькими дозами, и дозу корректируют при каждом введении в зависимости от ответа субъекта на терапию.

[0219] Дозировка может дополнительно варьироваться между пациентами в зависимости от различных факторов, таких как возраст, пол, раса и масса тела каждого пациента. В некоторых вариантах осуществления доза варьируется в зависимости от массы тела пациента. Доза может варьироваться от приблизительно 1 мг антитела или его антигенсвязывающего фрагмента на килограмм веса тела до приблизительно 100 мг антитела или его антигенсвязывающего фрагмента на килограмм веса тела. Доза может составлять, например, 1 мг, 2 мг, 3 мг, 5 мг, 7 мг, 10 мг, 12 мг, 15 мг, 17 мг, 20 мг, 22 мг, 25 мг, 30 мг, 35 мг, 40 мг, 45 мг, 50 мг, 55 мг, 60 мг, 65 мг, 70 мг, 75 мг, 80 мг, 85 мг, 90 мг, 95 мг или 100 мг антитела или его антигенсвязывающего фрагмента на килограмм массы тела.

[0220] В некоторых вариантах осуществления доза составляет от приблизительно 0,3 мг/кг до приблизительно 10 мг/кг антитела или его антигенсвязывающего фрагмента. В некоторых вариантах осуществления доза составляет от приблизительно 0,3 мг/кг до приблизительно 5 мг/кг антитела или его антигенсвязывающего фрагмента. В некоторых вариантах осуществления доза составляет от приблизительно 0,3 мг/кг до приблизительно 1 мг/кг антитела или его антигенсвязывающего фрагмента. Доза может составлять, например, приблизительно 0,3 мг/кг, приблизительно 0,4 мг/кг, приблизительно 0,5 мг/кг, приблизительно 0,6 мг/кг, приблизительно 0,7 мг/кг, приблизительно 0,8 мг/кг, приблизительно 0,9 мг/кг, приблизительно 1 мг/кг, приблизительно 1,1 мг/кг, приблизительно 1,2 мг/кг, приблизительно 1,3 мг/кг, приблизительно 1,4 мг/кг, приблизительно 1,5 мг/кг, 1,6 мг/кг, 1,7 мг/кг, 1,8 мг/кг, 1,9 мг/кг, приблизительно 2 мг/кг, приблизительно 2,5 мг/кг, приблизительно 3 мг/кг, приблизительно 3,5 мг/кг, приблизительно 4 мг/кг, приблизительно 4,5 мг/кг, приблизительно 5 мг/кг, приблизительно 5,5 мг/кг, приблизительно 6 мг/кг, приблизительно 6,5 мг/кг, приблизительно 7 мг/кг, приблизительно 7,5 мг/кг, приблизительно 8 мг/кг, приблизительно 8,5 мг/кг, приблизительно 9 мг/кг, приблизительно 9,5 мг/кг или приблизительно 10 мг/кг, или любое количество с десятичными долями мг/кг между

указанным выше дозами антитела или его антигенсвязывающего фрагмента. В некоторых вариантах осуществления дозу вводят каждую неделю.

[0221] В некоторых вариантах осуществления доза составляет от приблизительно 0,6 мг/кг до приблизительно 20 мг/кг антитела или его антигенсвязывающего фрагмента. В некоторых вариантах осуществления доза составляет от приблизительно 0,6 мг/кг до приблизительно 5 мг/кг антитела или его антигенсвязывающего фрагмента. В некоторых вариантах осуществления доза составляет от приблизительно 0,6 мг/кг до приблизительно 10 мг/кг антитела или его антигенсвязывающего фрагмента. Доза может составлять, например, приблизительно 0,6 мг/кг, приблизительно 0,7 мг/кг, приблизительно 0,8 мг/кг, приблизительно 0,9 мг/кг, приблизительно 1 мг/кг, приблизительно 1,1 мг/кг, приблизительно 1,2 мг/кг, приблизительно 1,3 мг/кг, приблизительно 1,4 мг/кг, приблизительно 1,5 мг/кг, приблизительно 1,6 мг/кг, приблизительно 1,7 мг/кг, приблизительно 1,8 мг/кг, 1,9 мг/кг, приблизительно 2 мг/кг, приблизительно 2,5 мг/кг, приблизительно 3 мг/кг, приблизительно 3,5 мг/кг, приблизительно 4 мг/кг, приблизительно 4,5 мг/кг, приблизительно 5 мг/кг, приблизительно 5,5 мг/кг, приблизительно 6 мг/кг, приблизительно 6,5 мг/кг, приблизительно 7 мг/кг, приблизительно 7,5 мг/кг, приблизительно 8 мг/кг, приблизительно 8,5 мг/кг, приблизительно 9 мг/кг, приблизительно 9,5 мг/кг, приблизительно 10 мг/кг, приблизительно 11 мг/кг, приблизительно 12 мг/кг, приблизительно 13 мг/кг, приблизительно 14 мг/кг, приблизительно 15 мг/кг, приблизительно 16 мг/кг, приблизительно 17 мг/кг, приблизительно 18 мг/кг, приблизительно 19 мг/кг или приблизительно 20 мг/кг, или любое количество с десятичными долями мг/кг между указанным выше дозами антитела или его антигенсвязывающего фрагмента. В некоторых вариантах осуществления дозу вводят каждые две недели.

[0222] В некоторых вариантах осуществления доза составляет от приблизительно 1 мг/кг до приблизительно 30 мг/кг антитела или его антигенсвязывающего фрагмента. В некоторых вариантах осуществления доза составляет от приблизительно 5 мг/кг до приблизительно 30 мг/кг антитела или его антигенсвязывающего фрагмента. В некоторых вариантах осуществления доза составляет от приблизительно 10 мг/кг до приблизительно 30 мг/кг антитела или его антигенсвязывающего фрагмента. Доза может составлять, например, приблизительно 1 мг/кг, приблизительно 2 мг/кг, приблизительно 3 мг/кг, приблизительно 5 мг/кг, приблизительно 7 мг/кг, приблизительно 10 мг/кг, приблизительно 12 мг/кг, приблизительно 15 мг/кг, приблизительно 17 мг/кг, приблизительно 20 мг/кг, приблизительно 22 мг/кг, приблизительно 25 мг/кг или приблизительно 30 мг/кг, или любое количество с целым числом и/или с десятичными долями мг/кг между указанным выше дозами антитела или его антигенсвязывающего фрагмента. В некоторых вариантах осуществления дозу вводят каждые три недели.

[0223] В некоторых вариантах осуществления доза составляет от приблизительно 1,2 мг/кг до приблизительно 40 мг/кг антитела или его антигенсвязывающего фрагмента. В некоторых вариантах осуществления доза составляет от приблизительно 5 мг/кг до

приблизительно 40 мг/кг антитела или его антигенсвязывающего фрагмента. В некоторых вариантах осуществления доза составляет от приблизительно 10 мг/кг до приблизительно 40 мг/кг антитела или его антигенсвязывающего фрагмента. В некоторых вариантах осуществления доза составляет от приблизительно 20 мг/кг до приблизительно 40 мг/кг антитела или его антигенсвязывающего фрагмента. В некоторых вариантах осуществления доза составляет от приблизительно 25 мг/кг до приблизительно 40 мг/кг антитела или его антигенсвязывающего фрагмента. Доза может составлять, например, приблизительно 1 мг/кг, приблизительно 2 мг/кг, приблизительно 3 мг/кг, приблизительно 5 мг/кг, приблизительно 7 мг/кг, приблизительно 10 мг/кг, приблизительно 12 мг/кг, приблизительно 15 мг/кг, приблизительно 17 мг/кг, приблизительно 20 мг/кг, приблизительно 22 мг/кг, приблизительно 25 мг/кг, приблизительно 27 мг/кг, приблизительно 30 мг/кг, приблизительно 32 мг/кг, приблизительно 35 мг/кг, приблизительно 37 мг/кг или приблизительно 40 мг/кг, или любое количество с целым числом и/или с десятичными долями мг/кг между указанным выше дозами антитела или его антигенсвязывающего фрагмента. В некоторых вариантах осуществления дозу вводят каждые четыре недели.

[0224] В некоторых вариантах осуществления доза составляет от приблизительно 1 мг/кг до приблизительно 5 мг/кг антитела или его антигенсвязывающего фрагмента. В некоторых вариантах осуществления доза составляет от приблизительно 5 мг/кг до приблизительно 10 мг/кг антитела или его антигенсвязывающего фрагмента. В некоторых вариантах осуществления доза составляет от приблизительно 10 мг/кг до приблизительно 15 мг/кг антитела или его антигенсвязывающего фрагмента. В некоторых вариантах осуществления доза составляет от приблизительно 15 мг/кг до приблизительно 20 мг/кг антитела или его антигенсвязывающего фрагмента.

[0225] В некоторых вариантах осуществления доза составляет от приблизительно 1 мг/кг до приблизительно 5 мг/кг антитела или его антигенсвязывающего фрагмента. В некоторых вариантах осуществления доза составляет от приблизительно 5 мг/кг до приблизительно 10 мг/кг антитела или его антигенсвязывающего фрагмента. В некоторых вариантах осуществления доза составляет от приблизительно 10 мг/кг до приблизительно 15 мг/кг антитела или его антигенсвязывающего фрагмента. В некоторых вариантах осуществления доза составляет от приблизительно 15 мг/кг до приблизительно 20 мг/кг антитела или его антигенсвязывающего фрагмента.

[0226] В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в виде нескольких доз, и доза во время первого введения отличается от дозы, вводимой в последующие введения, при этом доза во время первого введения составляет от приблизительно 1 мг/кг до приблизительно 5 мг/кг антитела или его антигенсвязывающего фрагмента; или от приблизительно 5 мг/кг до приблизительно 10 мг/кг антитела или его антигенсвязывающего фрагмента; или от приблизительно 10 мг/кг до приблизительно 15 мг/кг антитела или его антигенсвязывающего фрагмента; или от приблизительно 15 мг/кг до приблизительно 20

мг/кг антитела или его антигенсвязывающего фрагмента; или от приблизительно 20 мг/кг до приблизительно 25 мг/кг антитела или его антигенсвязывающего фрагмента. Последующие дозы могут быть больше или меньше первой дозы. В некоторых вариантах осуществления последующая доза составляет от приблизительно 1 мг/кг до приблизительно 5 мг/кг антитела или его антигенсвязывающего фрагмента; или от приблизительно 5 мг/кг до приблизительно 10 мг/кг антитела или его антигенсвязывающего фрагмента; или от приблизительно 10 мг/кг до приблизительно 15 мг/кг антитела или его антигенсвязывающего фрагмента; или от приблизительно 15 мг/кг до приблизительно 20 мг/кг антитела или его антигенсвязывающего фрагмента; или от приблизительно 20 мг/кг до приблизительно 25 мг/кг антитела или его антигенсвязывающего фрагмента.

[0227] Низкомолекулярные соединения можно вводить перорально, путем инъекции или другими путями введения в дозе от 0,01 до 500 мг/кг в сутки и/или в дозировке от 0,1 мг до 5 г в сутки. Диапазон дозировок для взрослых людей обычно составляет от 5 мг до 2 г/день. Таблетки или другие формы выпуска, представленные в виде единичных лекарственных форм, могут для удобства содержать количество одного или нескольких соединений, которое является эффективным в такой дозе или в кратном количестве, например, единичные лекарственные формы могут содержать от 5 мг до 500 мг соединения (соединений), например, в диапазоне приблизительно от приблизительно 10 мг до приблизительно 200 мг.

[0228] Количество активного ингредиента, которое может быть объединено с материалами-носителями для получения единичной лекарственной формы, варьируется в зависимости от подвергаемого лечению хозяина и конкретного способа введения. Ответственность за точное количество соединения, вводимого пациенту, несет лечащий врач. Конкретный уровень дозы для любого конкретного пациента будет зависеть от множества факторов, включая активность используемого конкретного соединения, возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол пациента, диету, время введения, путь введения, скорость выведения, принимаемые лекарственные средства, комбинацию лекарственных средств, конкретное расстройство, которое лечат, и тяжесть показаний или состояний, которые лечат. Кроме того, способ введения может варьироваться в зависимости от состояния и его тяжести.

[0229] Дополнительные диапазоны доз также описаны в данном документе.

[0230] Продолжительность лечения зависит от реакции субъекта на терапию, и она может составлять от приблизительно одного месяца или 4 недель до приблизительно 2 лет или 100 недель. В некоторых вариантах осуществления лечение может проводиться в течение общей продолжительности времени, составляющей приблизительно 1 месяц, 2 месяца, 3 месяца, 4 месяца, 5 месяцев, 6 месяцев, 7 месяцев, 8 месяцев, 9 месяцев, 10 месяцев, 11 месяцев, 1 год, 14 месяцев, 16 месяцев, 18 месяцев, 20 месяцев, 22 месяца или 2 года. В некоторых вариантах осуществления лечение может проводиться в течение 4, 6,

8, 10, 12, 14, 16, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 50, 52 недель, или оно может быть увеличено до 56, 64, 72, 80, 88, 96 или 104 недель.

[0231] В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в течение 24 недель с интервалами в 3 недели, начиная с начальной дозы 10 мг на килограмм массы тела, с последующим введением 20 мг на килограмм в течение семи дополнительных дней лечения. В некоторых вариантах осуществления введение осуществляют ежедневно (QD), два раза в день (BID) или три раза в день (TID) в течение соответствующей продолжительности времени лечения, например, в течение 24 недель.

[0232] Соединение, антитело или его антигенсвязывающий фрагмент можно вводить любым подходящим способом, включая, но без ограничения, пероральный, внутривенный, внутримышечный, внутриартериальный, интрамедуллярный, внутрибрюшинный, интратекальный, внутрижелудочковый, чрескожный, чрескожный, местный, подкожный, интраназальный, энтеральный, сублингвальный, интравагинальный или ректальный пути введения. Для введения фармацевтических композиций, раскрытых здесь, также можно использовать гипоспреи. Как правило, терапевтическое антитело может быть приготовлено в виде высушенного с замораживанием (лиофилизированного) порошка или в виде препарата для инъекций, либо в виде жидкого раствора или в виде суспензии. Также можно использовать твердые формы, подходящие для растворения или суспендирования в жидких носителях перед инъекцией.

#### ***Фармацевтические композиции***

[0233] Фармацевтические композиции, используемые в раскрытых здесь способах, содержат одно или несколько антител или фрагментов антител, описанных выше, и фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент. Хотя носитель или эксципиент могут облегчать введение, они сами по себе не должны индуцировать выработку антител, вредных для субъекта или индивидуума, получающего композицию; и он не должен быть токсичным. Подходящими носителями могут быть большие, медленно метаболизируемые макромолекулы, такие как белки, полипептиды, липосомы, полисахариды, полимолочные кислоты, полигликолевые кислоты, полимерные аминокислоты, сополимеры аминокислот и неактивные вирусные частицы, и все они известны специалистам в данной области.

[0234] Антитела или их антигенсвязывающие фрагменты, или фармацевтические композиции, используемые с раскрытыми здесь способами, могут быть введены любыми путями, включая, но без ограничения, пероральный, внутривенный, внутримышечный, внутриартериальный, интрамедуллярный, внутрибрюшинный, интратекальный, внутрижелудочковый, трансдермальный, чрескожный, местный, подкожный, интраназальный, энтеральный, сублингвальный, интравагинальный или ректальный пути введения. Для введения описанных здесь фармацевтических композиций также можно использовать гипоспреи. Как правило, терапевтические композиции могут быть приготовлены в виде препаратов для инъекций, либо в виде жидких растворов или в виде

суспензий. Также могут быть приготовлены твердые формы, подходящие для растворения или суспендирования в жидких носителях перед инъекцией.

[0235] В одном варианте осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент или фармацевтическую композицию вводят внутривенно. В другом варианте осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент или фармацевтическую композицию вводят путем внутривенной инфузии.

[0236] Прямая доставка композиций обычно осуществляют путем инъекции, подкожно, внутрибрюшинно, внутривенно или внутримышечно, или доставку осуществляют в интерстициальное пространство ткани. Композиции также можно вводить в очаг поражения. Лечение с использованием доз может представлять собой схему введения с использованием единичной дозы или схему введения с использованием нескольких доз. Для известных фармацевтических препаратов на основе антител имеются рекомендации относительно частоты введения, например, как следует вводить фармацевтический препарат: ежедневно, еженедельно, ежемесячно и т.д. Частота и дозировка также могут зависеть от тяжести симптомов.

[0237] Следует понимать, что активным ингредиентом в композиции является молекула антитела, фрагмент антитела или их варианты и производные. Таким образом, активный ингредиент будет подвергаться деградации в желудочно-кишечном тракте. Поэтому, если композиция должна вводиться через желудочно-кишечный тракт, она должна содержать агенты, которые защищают антитело от деградации, но высвобождают антитело для его абсорбции из желудочно-кишечного тракта.

[0238] Для молекул с большей молекулярной массой, таких как mAb (~150 кДа), подкожные капилляры имеют низкую пассивную проницаемость, и абсорбция mAb в системный кровоток происходит посредством лимфатического захвата из интерстициального пространства, а также путем активного транспорта неонатальным Fc-рецептором (FcRn) через капиллярный эндотелий. Внеклеточный матрикс подкожной клетчатки также обычно ограничивает подкожное введение больших объемов (> 1-2 мл); поэтому препарат, приготовленный с рекомбинантной гиалуронидазой или ее растворимым фрагментом, таким как iNuPH20, может обеспечить более высокую биодоступность. Кроме того, физико-химические свойства mAb, включая заряд, гидрофобность и стабильность, влияют на скорость и степень подкожной абсорбции; например, сочетание высокого положительного заряда и гидрофобного взаимодействия может снизить скорость абсорбции.

[0239] В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции, подходящие для применения в раскрытых здесь способах, приготавливают в виде форм для подкожного введения. Примеры композиций, подходящих для подкожного введения, включают, но без ограничения, растворы, суспензии, эмульсии и сухие продукты, которые можно растворять или суспендировать в фармацевтически приемлемом носителе для инъекций. Антитела были и могут быть приготовлены в виде форм для подкожного введения с использованием способов, известных в данной области.

[0240] Фармацевтические композиции, подходящие для использования в раскрытых здесь способах, содержат один или несколько фармацевтически приемлемых носителей, таких как те, которые широко используются в области производства лекарств, и, в частности, в производстве лекарств на основе антител. Фармацевтически приемлемые носители, в частности, должны быть нетоксичными и не должны влиять на эффективность активного ингредиента. Носителем может быть разбавитель, адъювант, эксципиент или носитель, с которым вводят антитела. Такие носители могут быть жидкостями, такими как жидкости на водной основе, масла и эмульсии. Например, можно использовать 0,4% солевой раствор и 0,3% раствор глицина. Растворы должны быть стерильными и, как правило, они не должны содержать твердых частиц. Их можно стерилизовать обычными, хорошо известными способами стерилизации (например, фильтрацией). Композиции могут содержать фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, требуемые для приближения к физиологическим условиям, такие как регуляторы pH и буферные агенты, стабилизирующие, загущающие, смазывающие, окрашивающие агенты и подобные вспомогательные вещества. Концентрация антител в такой фармацевтической композиции может варьироваться, и ее выбирают в первую очередь на основе требуемой дозы, объемов жидкости, вязкости и т.д., в соответствии с выбранным конкретным способом введения, а также учитывая другие проблемы, такие как агрегация белков.

[0241] Примерами фармацевтически приемлемых носителей являются растворители, дисперсионные среды, покрытия, антибактериальные и противогрибковые агенты, изотонические агенты, агенты, замедляющие абсорбцию, и т.п., которые являются физиологически совместимыми, такие как соли, буферы, антиоксиданты, сахариды, водные или неводные носители, консерванты, смачивающие агенты, поверхностно-активные вещества или эмульгаторы, усилители проницаемости или их комбинации.

[0242] Примерами буферов, которые можно использовать, являются уксусная кислота, лимонная кислота, муравьиная кислота, янтарная кислота, фосфорная кислота, угольная кислота, яблочная кислота, аспарагиновая кислота, гистидин, борная кислота, трис-буферы, HEPPO и HEPES.

[0243] Примерами антиоксидантов, которые можно использовать, являются аскорбиновая кислота, метионин, гидрохлорид цистеина, бисульфат натрия, метабисульфит натрия, сульфит натрия, лецитин, лимонная кислота, этилендиамин, тетрауксусная кислота (ЭДТА), сорбит и винная кислота.

[0244] Примерами аминокислот, которые можно использовать, являются гистидин, изолейцин, метионин, глицин, аргинин, лизин, L-лейцин, три-лейцин, аланин, глутаминовая кислота, L-треонин и 2-фениламин.

[0245] Примерами поверхностно-активных веществ, которые можно использовать, являются полисорбаты (например, полисорбат-20 или полисорбат-80); полиоксамеры (например, поллоксамер 188); тритон; октилгликозид натрия; лаурил-, миристил-, линолеил- или стеарил-сульфобетайн; лаурил-, миристил-, линолеил- или стеарил-саркозин; линолеил-, миристил- или цетил-бетайн; лауроамидопропил-, кокамидопропил-,

линолеамидопропил-, миристамидопропил-, пальмидопропил- или изостеарамидопропил- бетаин (например, лауроамидопропил); миристамидопропил-, пальмидопропил- или изостеарамидопропил-диметиламин; метилкокоил- или динатрийметилолеилтаурат натрия; серия соединений MONAQUA™ (Mona Industries, Inc., Патерсон, Нью-Джерси), полиэтиленгликоль, полипропилгликоль и сополимеры этилена и пропиленгликоля (например, PLURONICS™, PF68 и т.д.).

[0246] Примерами консервантов, которые можно использовать, являются фенол, м-крезол, п-крезол, о-крезол, хлоркрезол, бензиловый спирт, нитрит фенилртути, феноксиэтанол, формальдегид, хлорбутанол, хлорид магния, алкилпарабен (метил-, этил-, пропил-, бутил-парабен и т.п.), хлорид бензалкония, хлорид бензетония, дегидроацетат натрия и тимеросал, или их смеси.

[0247] Примерами сахаридов, которые могут быть использованы, являются моносахариды, дисахариды, трисахариды, полисахариды, сахарные спирты, восстанавливающие сахара, невосстанавливающие сахара, такие как глюкоза, сахароза, трегалоза, лактоза, фруктоза, мальтоза, декстран, глицерин, декстран, эритрит, глицерол, арабит, силитол, сорбит, маннит, меллибиоза, мелецитоза, рафмоза, маннотриоза, стахиоза, мальтоза, лактулоза, мальтулоза, глюцитол, мальтит, лактит или изомальтулоза.

[0248] Примеры усилителей проницаемости, которые можно использовать, включают рекомбинантную гиалуронидазу или ее растворимый фрагмент, такой как rHuPH20 (Halozyme). Жидкие композиции для подкожного введения могут содержать rHuPH20 или другой растворимый фермент гиалуронидазы человека. rHuPH20 может присутствовать в количестве, достаточном для увеличения степени дисперсии антител, содержащихся в этой жидкой композиции, используемой для подкожного введения.

[0249] Количества фармацевтически приемлемого(ых) носителя(ей) в фармацевтических композициях могут быть определены экспериментально на основе активности носителя(ей) и желаемых характеристик композиции, таких как стабильность, биодоступность и/или минимальное окисление активного вещества.

[0250] В способах настоящего изобретения можно использовать антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, как описано выше, отдельно или в комбинации с другими фармацевтически активными соединениями для лечения состояний, таких, как описано выше. Дополнительные фармацевтически активные соединения можно вводить одновременно (либо в одной и той же лекарственной форме, либо в отдельных лекарственных формах) или последовательно. Соответственно, в одном варианте осуществления настоящее изобретение включает способы лечения состояния путем введения субъекту терапевтически эффективного количества антитела или его антигенсвязывающего фрагмента настоящего изобретения и одного или нескольких дополнительных фармацевтически активных соединений.

[0251] В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент настоящего изобретения используют в комбинации с существующими терапевтическими средствами, включая, но без ограничения,

кортикостероиды; ритуксимаб и другие антитела против CD20; тоцилизумаб и другие антитела против IL-6; или селен, инфликсимаб и другие антитела против TNF-альфа. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент настоящего изобретения используют в комбинации с ингибиторами TSHR.

### Примеры

#### Пример А

##### Тепротумумаб

[0252] Сначала здесь описывается тепротумумаб (TEPEZZA), ингибитор IGF-1R, одобренный для лечения TED (тиреоидная офтальмопатия). Описание тепротумумаба и других родственных антител-ингибиторов IGF-1R, также как и способов их получения можно найти в патентах США US 7572897, US 20190225696 и US 20190270820, содержание которых полностью включено в настоящий документ посредством ссылки. В некоторых вариантах осуществления тепротумумаб можно использовать в качестве активного контроля в клинических испытаниях других ингибиторов IGF-1R, например, как в Примере 31.

**Таблица А: Последовательности тепротумумаба и номера последовательностей SEQ ID**

<b>SEQ ID NO:</b>	<b>Описание</b>	<b>Последовательность</b>
	<b>Антитело 1 (тепротумумаб)</b>	
85	Аминокислоты CDRH1	Ser Tyr Gly Met His
86	Аминокислоты CDRH2	Ile Ile Trp Phe Asp Gly Ser Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Arg Gly
87	Аминокислоты CDRH3	Glu Leu Gly Arg Arg Tyr Phe Asp Leu
88	Аминокислоты CDRL1	Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala
89	Аминокислоты CDRL2	Asp Ala Ser Lys Arg Ala Thr
90	Аминокислоты CDRL3	Gln Gln Arg Ser Lys Trp Pro Pro Trp Thr
91	Аминокислоты VH	Gln Val Glu Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg Ser Gln Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Ile Ile Trp Phe Asp Gly Ser Ser Thr Tyr Tyr Ala

		Asp Ser Val Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg Glu Leu Gly Arg Arg Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Ser Val Ser Ser
92	АМИНОКИСЛОТЫ VL	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Lys Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Lys Trp Pro Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ser Lys
	<b>Антитело 2</b>	
85	АМИНОКИСЛОТЫ АМИНОКИСЛОТЫ CDRH1	Ser Tyr Gly Met His
93	АМИНОКИСЛОТЫ CDRH2	Ile Ile Trp Phe Asp Gly Ser Ser Lys Tyr Tyr Gly Asp Ser Val Lys Gly
87	АМИНОКИСЛОТЫ CDRH3	Glu Leu Gly Arg Arg Tyr Phe Asp Leu
88	АМИНОКИСЛОТЫ CDRL1	Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala
94	АМИНОКИСЛОТЫ CDRL2	Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr
89	АМИНОКИСЛОТЫ CDRL3	Gln Gln Arg Ser Lys Trp Pro Pro Trp Thr
95	АМИНОКИСЛОТЫ VH	Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Ala Ile Ile Trp Phe Asp Gly Ser Ser Lys Tyr Tyr Gly Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Leu Gly Arg Arg Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
96	АМИНОКИСЛОТЫ VL	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Lys Trp Pro Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

**Пример 1****Далотузумаб**

[0253] Описание далотузумаба и других родственных антител-ингибиторов IGF-1R, также как и способов их получения, можно найти в публикации заявки WO 2005/058967, содержание которой полностью включено в настоящий документ посредством ссылки.

**Далотузумаб - CDR тяжелой цепи**

HCDR1	HCDR2	HCDR3
GGYLWN (SEQ ID NO: 1)	YISYDGTNNYKPSLKD (SEQ ID NO: 2)	YGRVFFDY (SEQ ID NO: 3)

**Далотузумаб - CDR легкой цепи**

LCDR1	LCDR2	LCDR3
RSSQSIVHSNGNTYLQ (SEQ ID NO: 4)	KVSNRLY (SEQ ID NO: 5)	FQGSHPWT (SEQ ID NO: 6)

Тяжелая цепь (HC)	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGYSITGGYLWNWIRQPPGKGLEWIGYISYDGTNNYKPSLKDRTISRDTSKNQFSLKSSVTAADTAVYYCARYGRVFFDYWGQGLTIVTSSASTKGPVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKSCDKTHTCPPCPAPELGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 7)
Легкая цепь (LC)	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSIVHSNGNTYLQWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRLYGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSHPWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNFPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 8)

[0254] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения представлены ингибиторы IGF-1R, представляющие собой mAb против IGF-1R или их антигенсвязывающие фрагменты, содержащие тяжелую цепь, содержащую CDR1 варибельной области тяжелой цепи, CDR2 варибельной области тяжелой цепи и CDR3 варибельной области тяжелой цепи, где CDR1 варибельной области тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, CDR2 варибельной области тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2 и CDR3 варибельной области тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3, или по меньшей мере CDR с последовательностью, которая по меньшей мере на 80% идентична последовательностям SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 и SEQ ID NO: 3 после оптимального выравнивания.

[0255] Ингибиторы IGF-1R, представляющие собой mAb или антитело против IGF-1R, или его антигенсвязывающий фрагмент, могут дополнительно содержать легкую цепь, которая спаривается с тяжелой цепью с образованием антигенсвязывающего домена. В некоторых вариантах осуществления легкая цепь содержит CDR1 варибельной области легкой цепи, CDR2 варибельной области легкой цепи и CDR3 варибельной области легкой цепи, где CDR1 варибельной области легкой цепи содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4, CDR2 варибельной области легкой цепи содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5 и CDR3 варибельной области легкой

цепи содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 6, или по меньшей мере CDR с последовательностью, которая по меньшей мере на 80% гомологична последовательностям SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5 и SEQ ID NO: 6 после оптимального выравнивания.

[0256] В некоторых вариантах осуществления ингибиторы IGF-1R, представляющие собой моноклональные антитела или их антигенсвязывающий фрагмент, содержат тяжелую цепь с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 7 или по меньшей мере тяжелую цепь, которая по меньшей мере на 85%, 90%, 95%, 97%, 98% или 99% идентична последовательности SEQ ID NO: 7 после оптимального выравнивания. В качестве альтернативы или в дополнение, ингибиторы IGF-1R, представляющие собой моноклональные антитела против IGF-1R или их антигенсвязывающий фрагмент могут содержать легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8, или по меньшей мере тяжелую цепь с последовательностью, которая по меньшей мере на 85%, 90%, 95%, 97%, 98% или 99% идентична последовательности SEQ ID NO: 8 после оптимального выравнивания.

### **Пример 2**

#### **Ганитумаб**

[0257] Описание ганитумаба и других родственных антител-ингибиторов IGF-1R, также как и способов их получения, можно найти в публикации заявки WO 2006/069202, содержание которой полностью включено в настоящий документ посредством ссылки.

#### **Ганитумаб - CDR тяжелой цепи**

HCDR1	HCDR2	HCDR3
SSNWWWS (SEQ ID NO: 9)	EIYHSGSTNYPNPSLKS (SEQ ID NO: 10)	WTGRTDAFDI (SEQ ID NO: 11)

#### **Ганитумаб - CDR легкой цепи**

LCDR1	LCDR2	LCDR3
ISCRSSQSLLSHNGYNYLD (SEQ ID NO: 12)	LGSNRAS (SEQ ID NO: 13)	MQGTHWPLT (SEQ ID NO: 14)

Тяжелая цепь (HC)	QVQLQESGPGLVKPSGTLSTCAVSGGSISSNWWWSWVRQPPGKGLEWIGEIYHSGS TNYNPSLKS RVTSVDKSKNQFSLKLSSVTAAD TAVYYCAR WTGRTDAFDI WGQGTMTVSSASTKGPSVFPL APSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKKEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPE VTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL VKGFPYSDIAVEWESNGQPE NNYKTTTPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFCFSVM HEALTHHNYTQ KSLSLSPGK (SEQ ID NO: 15)
Легкая цепь (LC)	DVVMTQSPLS LPVTPGEPASISCRSSQSLLSHNGYNYLDW YLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKI SRVEAEDVGVYYCMQGTHWPLTFGQGTKVE IKRTVAAPSV

	FIFPPSDEQL KSGTASVVCL LNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTE QDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACE VTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 16)
--	---

[0258] В некоторых вариантах осуществления ингибиторы IGF-1R, представляющие собой mAb против IGF-1R или их антигенсвязывающие фрагменты, содержат тяжелую цепь, содержащую CDR1 варибельной области тяжелой цепи, CDR2 варибельной области тяжелой цепи и CDR3 варибельной области тяжелой цепи, где CDR1 варибельной области тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 9, CDR2 варибельной области тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10 и CDR3 варибельной области тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11, или по меньшей мере CDR с последовательностью, которая по меньшей мере на 80% идентична последовательностям SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10 и SEQ ID NO: 11 после оптимального выравнивания.

[0259] Ингибиторы IGF-1R, представляющие собой mAb или антитело против IGF-1R, или его антигенсвязывающий фрагмент, могут дополнительно содержать легкую цепь, которая спаривается с тяжелой цепью с образованием антигенсвязывающего домена. В некоторых вариантах осуществления легкая цепь содержит CDR1 варибельной области легкой цепи, CDR2 варибельной области легкой цепи и CDR3 варибельной области легкой цепи, где CDR1 варибельной области легкой цепи содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, CDR2 варибельной области легкой цепи содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13 и CDR3 варибельной области легкой цепи содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 14, или по меньшей мере CDR с последовательностью, которая по меньшей мере на 80% гомологична последовательностям SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13 и SEQ ID NO: 14 после оптимального выравнивания.

[0260] В некоторых вариантах осуществления ингибиторы IGF-1R, представляющие собой моноклональные антитела или их антигенсвязывающий фрагмент, содержат тяжелую цепь с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 15 или по меньшей мере тяжелую цепь с последовательностью, которая по меньшей мере на 85%, 90%, 95%, 97%, 98% или 99% идентична последовательности SEQ ID NO: 15 после оптимального выравнивания. В качестве альтернативы или в дополнение, ингибиторы IGF-1R, представляющие собой mAb против IGF-1R или их антигенсвязывающие фрагменты, могут содержать легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16, или по меньшей мере тяжелую цепь с последовательностью, которая по меньшей мере на 85%, 90%, 95%, 97%, 98% или 99% идентична последовательности SEQ ID NO: 16 после оптимального выравнивания.

### **Пример 3**

#### **Ксентгузумаб**

[0261] Описание ксентузумаба и других родственных антител-ингибиторов IGF-1R, также как и способов их получения, можно найти в публикации заявки WO 2014/135611, содержание которой полностью включено в настоящий документ посредством ссылки.

#### Ксентузумаб - CDR тяжелой цепи

HCDR1	HCDR2	HCDR3
SYWMS (SEQ ID NO: 17)	SITSYGSFTYADSVK (SEQ ID NO: 18)	NMYTHFDS (SEQ ID NO: 19)

#### Ксентузумаб - CDR легкой цепи

LCDR1	LCDR2	LCDR3
SGSSSNIGSNSVS (SEQ ID NO: 20)	DNSKRPS (SEQ ID NO: 21)	QSRDTYGYWV (SEQ ID NO: 22)
QSRDTYGYWV		

Тяжелая цепь (HC)	QVELVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTSYWMSWVRQA PGKLELVSSITSYGSFTYYADSVKGRFTISRDNKNTLY LQMNSLRAEDTAVYYCARNMYTHFDSWGQGLVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTF PAVLQSSGLYSLSSVTVPS SSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLD (SEQ ID NO: 23)
Легкая цепь (LC)	DIVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSSSNIGSNSVSWYQQL PGTAPKLLIYDNSKRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQ SEDEADYYCQSRDTYGYWVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVT LFPPSSEELQANKATLVCLI SDFYPGAVTVAWKGDSPPVK AGVETTTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSHRYSQCQT HEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO: 24)

[0262] В некоторых вариантах осуществления ингибиторы IGF-1R, представляющие собой mAb против IGF-1R или их антигенсвязывающие фрагменты, содержат тяжелую цепь, содержащую CDR1 варибельной области тяжелой цепи, CDR2 варибельной области тяжелой цепи и CDR3 варибельной области тяжелой цепи, где CDR1 варибельной области тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 17, CDR2 варибельной области тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 18 и CDR3 варибельной области тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 19, или по меньшей мере CDR с последовательностью, которая по меньшей мере на 80% идентична последовательностям SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18 и SEQ ID NO: 19 после оптимального выравнивания.

[0263] Ингибиторы IGF-1R, представляющие собой mAb или антитело против IGF-1R, или его антигенсвязывающий фрагмент, могут дополнительно содержать легкую цепь, которая спаривается с тяжелой цепью с образованием антигенсвязывающего домена. В

некоторых вариантах осуществления легкая цепь содержит CDR1 вариабельной области легкой цепи, CDR2 вариабельной области легкой цепи и CDR3 вариабельной области легкой цепи, где CDR1 вариабельной области легкой цепи содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 20, CDR2 вариабельной области легкой цепи содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 21 и CDR3 вариабельной области легкой цепи содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 22, или по меньшей мере CDR с последовательностью, которая по меньшей мере на 80% гомологична последовательностям SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 21 и SEQ ID NO: 22 после оптимального выравнивания.

[0264] В некоторых вариантах осуществления ингибиторы IGF-1R, представляющие собой моноклональные антитела или их антигенсвязывающий фрагмент, содержат тяжелую цепь с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 23 или по меньшей мере тяжелую цепь с последовательностью, которая по меньшей мере на 85%, 90%, 95%, 97%, 98% или 99% идентична последовательности SEQ ID NO: 23 после оптимального выравнивания. В качестве альтернативы или в дополнение, ингибиторы IGF-1R, представляющие собой mAb против IGF-1R или их антигенсвязывающие фрагменты, могут содержать легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 24, или по меньшей мере тяжелую цепь с последовательностью, которая по меньшей мере на 85%, 90%, 95%, 97%, 98% или 99% идентична последовательности SEQ ID NO: 24 после оптимального выравнивания.

#### **Пример 4**

##### **AVE1642**

[0265] Описание AVE1642 и других родственных антител-ингибиторов IGF-1R, также как и способов их получения, можно найти в публикации заявки WO 2003/106621 и/или в патенте США № 7538195, содержание которых полностью включено в настоящий документ посредством ссылки.

##### **AVE1642 - CDR тяжелой цепи**

HCDR1	HCDR2	HCDR3
SYWMH (SEQ ID NO: 25)	EINPSNGRTNYNEKFKR (SEQ ID NO: 26)	GRPDYYGSSKWFYFDV (SEQ ID NO: 27)
GYTFTSYWMH (SEQ ID NO: 75)	EINPSNGRTN (SEQ ID NO: 76)	GRPDYYGSSKWFYFDV (SEQ ID NO: 27)
SYWMH (SEQ ID NO: 25)	EINPSNGRTN (SEQ ID NO: 77)	GRPDYYGSSKWFYFDV (SEQ ID NO: 27)
SYWMH (SEQ ID NO: 25)	EINPSNGRTNYNQKFQG (SEQ ID NO: 78)	GRPDYYGSSKWFYFDV (SEQ ID NO: 27)
GYTFTSYWMH (SEQ ID NO: 75)	EINPSNGRTNYNQKFQG (SEQ ID NO: 78)	GRPDYYGSSKWFYFDV (SEQ ID NO: 27)

##### **CDR легкой цепи - AVE1642**

LCDR1	LCDR2	LCDR3
RSSQSIVHSNVNTYLE (SEQ ID NO: 28)	KVSNRFS (SEQ ID NO: 29)	FQGSHPPT (SEQ ID NO: 30)

**AVE1642 - переменные домены**

Тяжелая цепь (VH1)	QVQLQQSGAELVKPGASVKLSCKASGYTFTSYWMHWVKQRPGQGLEWIGEINPS NGRTNYNEKFKRKATLTVDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYFARGRPDYYGSSKWWYF DVWGAGTTVTVSS (SEQ ID NO: 31)
Тяжелая цепь (VH2)	QVQLVQSGAEVVKPGASVKLSCKASGYTFTSYWMHWVKQRPGQGLEWIGEINPS NGRTNYNQKFQGKATLTVDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYFARGRPDYYGSSKWWY FDVWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO: 79)
Тяжелая цепь (VH3)	QVQLVQSGAEVVKPGASVKLSCKASGYTFTSYWMHWVKQRPGQGLEWIGEINPS NGRTNYNQKFQGKATLTVDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYFARGRPDYYGSSKWWY FDVWGQGTTVTVS (SEQ ID NO: 80)
Легкая цепь (VL1)	DVLMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSIVHSNVNTYLEWYLQKPGQSPKLLIYKVS NRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLRISRVEAEDLGIYYCFQGSHPPTFGGGTKLEIKR (SEQ ID NO: 32)
Легкая цепь (VL2)	DVVMTQTPLSLPVSLGDPASISCRSSQSIVHSNVNTYLEWYLQKPGQSPRLLIYKVS NRFSGVPDRFSGSGAGTDFTLRISRVEAEDLGIYYCFQGSHPPTFGGGTKLEIKR (SEQ ID NO: 81)
Легкая цепь (VL3)	DVLMTQTPLSLPVSLGDPASISCRSSQSIVHSNVNTYLEWYLQKPGQSPKLLIYKVS NRFSGVPDRFSGSGAGTDFTLRISRVEAEDLGIYYCFQGSHPPTFGGGTKLEIKR (SEQ ID NO: 82)
Легкая цепь (VL4)	DVLMTQTPLSLPVSLGDPASISCRSSQSIVHSNVNTYLEWYLQKPGQSPRLLIYKVS NRFSGVPDRFSGSGAGTDFTLRISRVEAEDLGIYYCFQGSHPPTFGGGTKLEIKR (SEQ ID NO: 83)
Легкая цепь (VL5)	DVVMTQTPLSLPVSLGDPASISCRSSQSIVHSNVNTYLEWYLQKPGQSPKLLIYKVS NRFSGVPDRFSGSGAGTDFTLRISRVEAEDLGIYYCFQGSHPPTFGGGTKLEIKR (SEQ ID NO: 84)

[0266] В некоторых вариантах осуществления ингибиторы IGF-1R, представляющие собой моноклональные антитела или их антигенсвязывающий фрагмент, содержат тяжелую цепь, содержащую CDR1 варибельной области тяжелой цепи, CDR2 варибельной области тяжелой цепи и CDR3 варибельной области тяжелой цепи, где CDR1 варибельной области тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 25, CDR2 варибельной области тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26 и CDR3 варибельной области тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27, или по меньшей мере CDR с последовательностью, которая по меньшей мере на 80% идентична последовательностям SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 26 и SEQ ID NO: 27 после оптимального выравнивания.

[0267] Ингибиторы IGF-1R, представляющие собой mAb или антитело против IGF-1R, или его антигенсвязывающий фрагмент, могут дополнительно содержать легкую цепь, которая спаривается с тяжелой цепью с образованием антигенсвязывающего домена. В некоторых вариантах осуществления легкая цепь содержит CDR1 варибельной области легкой цепи, CDR2 варибельной области легкой цепи и CDR3 варибельной области легкой цепи, где CDR1 варибельной области легкой цепи содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 28, CDR2 варибельной области легкой цепи содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 29 и CDR3 варибельной области

легкой цепи содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 30, или по меньшей мере CDR с последовательностью, которая по меньшей мере на 80% гомологична последовательностям SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 29 и SEQ ID NO: 30 после оптимального выравнивания.

[0268] В некоторых вариантах осуществления ингибиторы IGF-1R, представляющие собой моноклональные антитела или их антигенсвязывающий фрагмент, содержат тяжелую цепь с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 31 или по меньшей мере тяжелую цепь с последовательностью, которая по меньшей мере на 85%, 90%, 95%, 97%, 98% или 99% идентична последовательности SEQ ID NO: 31 после оптимального выравнивания. В качестве альтернативы или в дополнение, ингибиторы IGF-1R, представляющие собой mAb против IGF-1R или их антигенсвязывающие фрагменты, могут содержать легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 32, или по меньшей мере тяжелую цепь с последовательностью, которая по меньшей мере на 85%, 90%, 95%, 97%, 98% или 99% идентична последовательности SEQ ID NO: 24 после оптимального выравнивания.

### **Пример 5**

#### **Фигитумумаб**

[0269] Описание фигитумумаба и других родственных антител-ингибиторов IGF-1R, также как и способов их получения, можно найти в патенте США 7037498, содержание которого полностью включено в настоящий документ посредством ссылки.

#### **Фигитумумаб - CDR тяжелой цепи**

HCDR1	HCDR2	HCDR3
GFTFSSYAMN (SEQ ID NO: 33)	AISGSGGTTYADSVKG (SEQ ID NO: 34)	DLGWSDSYYYYYGMDV (SEQ ID NO: 35)

#### **Фигитумумаб - CDR легкой цепи**

LCDR1	LCDR2	LCDR3
RASQGIRNDLG (SEQ ID NO: 36)	AASRLHR (SEQ ID NO: 37)	LQHNSYPCS (SEQ ID NO: 38)

Тяжелая цепь (HC)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFTFSSYAMNWVRQA PGKLEWVSAISGSGGTTYADSVKGRFTISRDNSTLY LQMNSLRAEDTAVYYCAKDLGWSDSYYYYYGMDVWGQGT VTVSSASTKGPSVFPLAPCS RSTSESTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSN FGTQTYTCNVDPKPSNTKVD KTVERKCCVECPAPPVA GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVSVLTVVHQDWLNG KEYKCKVSNKGLPAPIEKTI SKTKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPP MLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 39)
Легкая цепь (LC)	DIQMTQFPPSSLSASVGRVTITCRASQGIRNDLGWYQQKPGKAPKRLIYAASRLHRGV PSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCLQHNSYPCSFQGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPP

	SDEQLKSGTASVVCLLNFPYAPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 40)
--	--

[0270] В некоторых вариантах осуществления ингибиторы IGF-1R, представляющие собой моноклональные антитела или их антигенсвязывающий фрагмент, содержат тяжелую цепь, содержащую CDR1 варибельной области тяжелой цепи, CDR2 варибельной области тяжелой цепи и CDR3 варибельной области тяжелой цепи, где CDR1 варибельной области тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 33, CDR2 варибельной области тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 34 и CDR3 варибельной области тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 35, или по меньшей мере CDR с последовательностью, которая по меньшей мере на 80% идентична последовательностям SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 34 и SEQ ID NO: 35 после оптимального выравнивания.

[0271] Ингибиторы IGF-1R, представляющие собой mAb или антитело против IGF-1R, или его антигенсвязывающий фрагмент, могут дополнительно содержать легкую цепь, которая спаривается с тяжелой цепью с образованием антигенсвязывающего домена. В некоторых вариантах осуществления легкая цепь содержит CDR1 варибельной области легкой цепи, CDR2 варибельной области легкой цепи и CDR3 варибельной области легкой цепи, где CDR1 варибельной области легкой цепи содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 36, CDR2 варибельной области легкой цепи содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 37 и CDR3 варибельной области легкой цепи содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 38, или по меньшей мере CDR с последовательностью, которая по меньшей мере на 80% гомологична последовательностям SEQ ID NO: 36, SEQ ID NO: 37 и SEQ ID NO: 38 после оптимального выравнивания.

[0272] В некоторых вариантах осуществления ингибиторы IGF-1R, представляющие собой моноклональные антитела или их антигенсвязывающий фрагмент, содержат тяжелую цепь с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 39 или по меньшей мере тяжелую цепь с последовательностью, которая по меньшей мере на 85%, 90%, 95%, 97%, 98% или 99% идентична последовательности SEQ ID NO: 39 после оптимального выравнивания. В качестве альтернативы или в дополнение, моноклональные антитела против IGF-1R или их антигенсвязывающий фрагмент могут содержать легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 40, или по меньшей мере тяжелую цепь с последовательностью, которая по меньшей мере на 85%, 90%, 95%, 97%, 98% или 99% идентична последовательности SEQ ID NO: 40 после оптимального выравнивания.

### **Пример 6**

#### **Дусигитумаб**

[0273] Описание дусигитумаба и других родственных антител-ингибиторов IGF-1R, также как и способов их получения, можно найти в патенте США 7939637, содержание которого полностью включено в настоящий документ посредством ссылки.

#### Дусигитумаб - CDR тяжелой цепи

HCDR1	HCDR2	HCDR3
SYDIN (SEQ ID NO: 41)	WMNPNSGNTGYAQKFQG (SEQ ID NO: 42)	DPYYYYYGMDV (SEQ ID NO: 43)

#### Дусигитумаб - CDR легкой цепи

LCDR1	LCDR2	LCDR3
SGSSNIENNHVS (SEQ ID NO: 44)	DNNKRPS (SEQ ID NO: 45)	ETWDTLSAGRV (SEQ ID NO: 46)

Тяжелая цепь (HC)	<p>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTSYDINWVRQA  TGQGLEWMGWWMNPNSGNTGYAQKFQGRVTMTRNTSISTAYMELSSLRSEDVAVYY  CARDPYYYYYGMDVWGQGTGTTVTVSSASTKGPSVFP  LAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT  VPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVR  KCCVECPCAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC  VVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFR  VVSVELTVHGDWLNKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKG  QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW  ESNGQPENNYKTTTPMLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGN  VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 47)</p>
Легкая цепь (LC)	<p>QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSNIENNHVSWYQQL  PGTAPKLLIYDNNKRPSGIPDRFSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYYCETWDTLSAGR  VFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEEL  QANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTTPS  KQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRYSQCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO:  48)</p>

[0274] В некоторых вариантах осуществления ингибиторы IGF-1R, представляющие собой моноклональные антитела или их антигенсвязывающий фрагмент, содержат тяжелую цепь, содержащую CDR1 варибельной области тяжелой цепи, CDR2 варибельной области тяжелой цепи и CDR3 варибельной области тяжелой цепи, где CDR1 варибельной области тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 41, CDR2 варибельной области тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 42 и CDR3 варибельной области тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 43, или по меньшей мере CDR с последовательностью, которая по меньшей мере на 80% идентична последовательностям SEQ ID NO: 41, SEQ ID NO: 42 и SEQ ID NO: 43 после оптимального выравнивания.

[0275] Ингибиторы IGF-1R, представляющие собой mAb или антитело против IGF-1R, или его антигенсвязывающий фрагмент, могут дополнительно содержать легкую цепь, которая спаривается с тяжелой цепью с образованием антигенсвязывающего домена. В некоторых вариантах осуществления легкая цепь содержит CDR1 варибельной области

легкой цепи, CDR2 вариабельной области легкой цепи и CDR3 вариабельной области легкой цепи, где CDR1 вариабельной области легкой цепи содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 44, CDR2 вариабельной области легкой цепи содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 45 и CDR3 вариабельной области легкой цепи содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 46, или по меньшей мере CDR с последовательностью, которая по меньшей мере на 80% гомологична последовательностям SEQ ID NO: 44, SEQ ID NO: 45 и SEQ ID NO: 46 после оптимального выравнивания.

[0276] В некоторых вариантах осуществления ингибиторы IGF-1R, представляющие собой моноклональные антитела или их антигенсвязывающий фрагмент, содержат тяжелую цепь с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 39 или по меньшей мере тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере приблизительно на 85%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99% или 100% идентична последовательности SEQ ID NO: 47 после оптимального выравнивания. В качестве альтернативы или в дополнение, моноклональные антитела против IGF-1R или их антигенсвязывающий фрагмент могут содержать легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 40, или по меньшей мере тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере приблизительно на 85%, 90%, 95%, 97%, 98% или 99% идентична последовательности SEQ ID NO: 56 после оптимального выравнивания.

### Пример 7

#### Циксутумумаб

[0277] Описание циксутумумаба и других родственных антител-ингибиторов IGF-1R, также как и способов их получения, можно найти в патенте США 7638605, содержание которого полностью включено в настоящий документ посредством ссылки.

#### **Циксутумумаб - CDR тяжелой цепи**

HCDR1	HCDR2	HCDR3
SYAIS (SEQ ID NO: 49)	GIPIFGTANYAQKFQ (SEQ ID NO: 50)	APLRFLEWSTQDHYYYYYMDV (SEQ ID NO: 51)

#### **Циксутумумаб - CDR легкой цепи**

LCDR1	LCDR2	LCDR3
QGDSLRSYYAT (SEQ ID NO: 52)	GENKRPS (SEQ ID NO: 53)	KSRDGSQHLV (SEQ ID NO: 54)

Тяжелая цепь (HC)	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGGTFSSYAISWVRQA PGQGLEWMGGIPIFGTANYAQKFQGRVTITADKSTSTAY MELSSLRSEDTAVYYCARAPLRFLEWSTQDHYYYYYMDVW GKGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP PCPAPELLGGPSVFLFPPK KDTLMISRTPEVTCVVDVVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT
-------------------	--

	VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTTPVLDSGFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 55)
Легкая цепь (LC)	SSELTQDPAVSV <del>ALGQTVRITC</del> <u>QGDSLRSYATWYQQKPG</u> QAPILVIY <u>GENKRPSGIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAE</u> DEADYYCKSRDGS <u>GQHLLVFGGGTKLTVLGQ</u> PKAAPSVTLF PPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSY LSLTPEQWKS <del>HR</del> SYSCQVTHEGSTVEKTVAP AECS (SEQ ID NO: 56)

[0278] В некоторых вариантах осуществления ингибиторы IGF-1R, представляющие собой моноклональные антитела или их антигенсвязывающий фрагмент, содержат тяжелую цепь, содержащую CDR1 вариательной области тяжелой цепи, CDR2 вариательной области тяжелой цепи и CDR3 вариательной области тяжелой цепи, где CDR1 вариательной области тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 49, CDR2 вариательной области тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 50 и CDR3 вариательной области тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 51, или по меньшей мере CDR с последовательностью, которая по меньшей мере на 80% идентична последовательностям SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 50 и SEQ ID NO: 51 после оптимального выравнивания.

[0279] Ингибиторы IGF-1R, представляющие собой mAb или антитело против IGF-1R, или его антигенсвязывающий фрагмент, могут дополнительно содержать легкую цепь, которая спаривается с тяжелой цепью с образованием антигенсвязывающего домена. В некоторых вариантах осуществления легкая цепь содержит CDR1 вариательной области легкой цепи, CDR2 вариательной области легкой цепи и CDR3 вариательной области легкой цепи, где CDR1 вариательной области легкой цепи содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 52, CDR2 вариательной области легкой цепи содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 53 и CDR3 вариательной области легкой цепи содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, или по меньшей мере CDR с последовательностью, которая по меньшей мере на 80% гомологична последовательностям SEQ ID NO: 52, SEQ ID NO: 53 и SEQ ID NO: 54 после оптимального выравнивания.

[0280] В некоторых вариантах осуществления моноклональные антитела против IGF-1R или их антигенсвязывающий фрагмент содержат тяжелую цепь с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 55 или по меньшей мере тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере приблизительно на 85%, 90%, 95%, 97%, 98% или 99% идентична последовательности SEQ ID NO: 55 после оптимального выравнивания. В качестве альтернативы или в дополнение, моноклональные антитела против IGF-1R или их антигенсвязывающий фрагмент могут содержать легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 56, или по меньшей мере тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность,

которая по меньшей мере приблизительно на 85%, 90%, 95%, 97%, 98% или 99% идентична последовательности SEQ ID NO: 56 после оптимального выравнивания.

### **Пример 8**

#### **В1В022**

[0281] Описание В1В022 и других родственных антител-ингибиторов IGF-1R, также как и способов их получения, можно найти в патенте США 7612178, содержание которого полностью включено в настоящий документ посредством ссылки.

#### **В1В022 - CDR тяжелой цепи**

HCDR1	HCDR2	HCDR3
IYRMQ (SEQ ID NO: 57)	GISPSGGTTWYADSVKG (SEQ ID NO: 58)	WSGGSGYAFDI (SEQ ID NO: 59)

#### **В1В022 - CDR легкой цепи**

LCDR1	LCDR2	LCDR3
QASRDIRNYN (SEQ ID NO: 60)	DASSLQT (SEQ ID NO: 61)	QQFDSLPH (SEQ ID NO: 62)

Тяжелая цепь (HC)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSIYRMQWVRQAPGKGLEWVSGISPSGGT TWYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARWSGGSGYAFDIWGQG TMVTVSS (SEQ ID NO: 63)
Легкая цепь (LC)	DIQMTQSPLSLSASVGRVTITCQASRDIRNYLNWYQQKPKGAPKLLIYDASSLQTGVP SRFGGSGSGTDFSFTIGSLQPEDIATYYCQQFDSLPHFTGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 64)

[0282] В некоторых вариантах осуществления ингибиторы IGF-1R, представляющие собой моноклональные антитела или их антигенсвязывающий фрагмент, содержат тяжелую цепь, содержащую CDR1 варибельной области тяжелой цепи, CDR2 варибельной области тяжелой цепи и CDR3 варибельной области тяжелой цепи, где CDR1 варибельной области тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 57, CDR2 варибельной области тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 58 и CDR3 варибельной области тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 59, или по меньшей мере CDR с последовательностью, которая по меньшей мере на 80% идентична последовательностям SEQ ID NO: 57, SEQ ID NO: 58 и SEQ ID NO: 59 после оптимального выравнивания.

[0283] Ингибиторы IGF-1R, представляющие собой mAb или антитело против IGF-1R, или его антигенсвязывающий фрагмент, могут дополнительно содержать легкую цепь, которая спаривается с тяжелой цепью с образованием антигенсвязывающего домена. В некоторых вариантах осуществления легкая цепь содержит CDR1 варибельной области легкой цепи, CDR2 варибельной области легкой цепи и CDR3 варибельной области легкой цепи, где CDR1 варибельной области легкой цепи содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 60, CDR2 варибельной области легкой цепи содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 61 и CDR3 варибельной области легкой цепи содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62, или по меньшей мере CDR с последовательностью, которая по меньшей мере на 80%

гомологична последовательностям SEQ ID NO: 60, SEQ ID NO: 61 и SEQ ID NO: 62 после оптимального выравнивания.

[0284] В некоторых вариантах осуществления ингибиторы IGF-1R, представляющие собой моноклональные антитела или их антигенсвязывающий фрагмент, содержат тяжелую цепь с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 63 или по меньшей мере тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере приблизительно на 85%, 90%, 95%, 97%, 98% или 99% идентична последовательности SEQ ID NO: 63 после оптимального выравнивания. В качестве альтернативы или в дополнение, моноклональные антитела против IGF-1R или их антигенсвязывающий фрагмент могут содержать легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 64, или по меньшей мере тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере приблизительно на 85%, 90%, 95%, 97%, 98% или 99% идентична последовательности SEQ ID NO: 64 после оптимального выравнивания.

### Пример 9

#### Робатумумаб

#### **Робатумумаб - тяжелая цепь (HC) и легкая цепь (LC)**

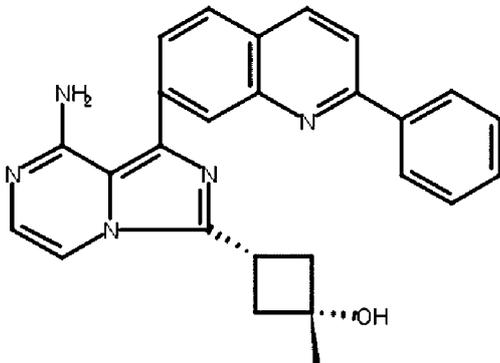
Тяжелая цепь (HC)	EVQLVQSGGG LVKPGGSLRL SCAASGFTFS SFAMHWVRQA PGKGLEWISV IDTRGATYYADSVKGRFTIS RDNANKNSLYL QMNSLRAEDT AVYYCARLGN FYYGMDVWGQ GTTQTVSSAS TKGPSVFPLA PSSKSTSGGT AALGCLVKDY FPEPVTVSWN SGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYI CNVNHKPSNT KVDKKVEPKS CDKTHTCPPC PAPELLGGPS VFLFPPKPKD TLMISRTPEV TCVVVDVSHE DPEVKFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKALP APIEKTISKA KGQPREPQVY TLPPSRDELT KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTTPVLD SDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFCVMH EALHNHYTQK SLSLSPGK (SEQ ID NO: 65)
Легкая цепь (LC)	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSIGSSSLHWYQQKPGQAPRLLIKYASQSLSGIPD RFGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCHQSSRLPHTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPS DEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTL TLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 66)

[0285] В некоторых вариантах осуществления ингибиторы IGF-1R, представляющие собой моноклональные антитела или их антигенсвязывающий фрагмент, содержат тяжелую цепь с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 65 или по меньшей мере тяжелую цепь с аминокислотной последовательностью, которая по меньшей мере на 85%, 90%, 95%, 97%, 98% или 99% идентична последовательности SEQ ID NO: 65 после оптимального выравнивания. В качестве альтернативы или в дополнение, моноклональные антитела против IGF-1R или их антигенсвязывающий фрагмент могут содержать легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 66, или по меньшей мере тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере приблизительно на 85%, 90%, 95%, 97%, 98% или 99% идентична последовательности SEQ ID NO: 66 после оптимального выравнивания.

[0286] В некоторых вариантах осуществления указанный ингибитор IGF-1R представляет низкомолекулярное соединение.

**Пример 10**

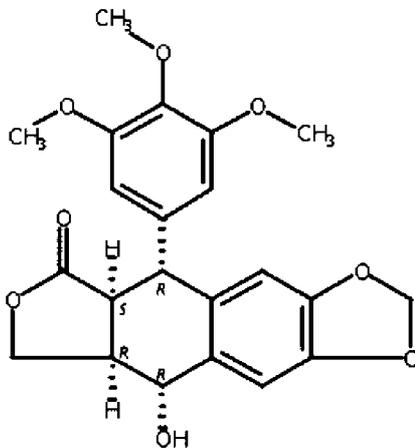
**Линситиниб**



[0287] Линситиниб и другие низкомолекулярные родственные ингибиторы IGF-1R, также как и способы их получения, описаны в патенте США № 8101613, содержание которого полностью включено в настоящий документ посредством ссылки. Предполагается, что линситиниб и другие описанные здесь ингибиторы IGF-1R используются при лечении TED, и они обладают активностью в измерениях или оценках активности, как описано здесь.

**Пример 11**

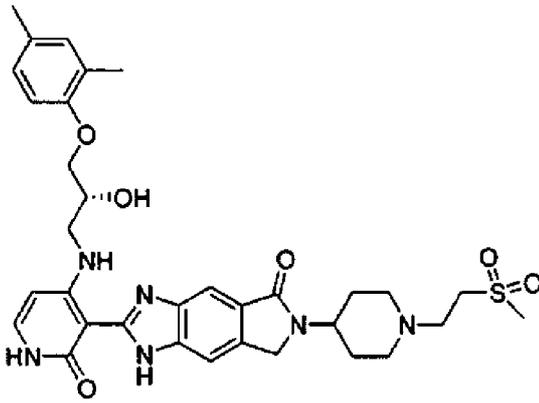
**Пикропоподофиллин**



[0288] Пикропоподофиллин (AXL1717) и другие родственные низкомолекулярные ингибиторы IGF-1R, также как и способы их получения, описаны в патенте США №4567253, содержание которого полностью включено в настоящий документ посредством ссылки. Предполагается, что пикроподофиллин и другие описанные здесь ингибиторы IGF-1R используются при лечении TED, и они обладают активностью в измерениях или оценках активности, как описано здесь.

**Пример 12**

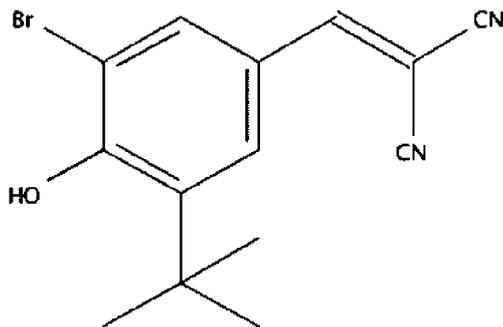
**GTX-134**



[0289] GTX-134 и другие низкомолекулярные родственные ингибиторы IGF-1R, также как и способы их получения, описаны в патенте США № 8063225, содержание которого полностью включено в настоящий документ посредством ссылки. Предполагается, что GTX-134 и другие описанные здесь ингибиторы IGF-1R используются при лечении TED, и они обладают активностью в измерениях или оценках активности, как описано здесь.

**Пример 13**

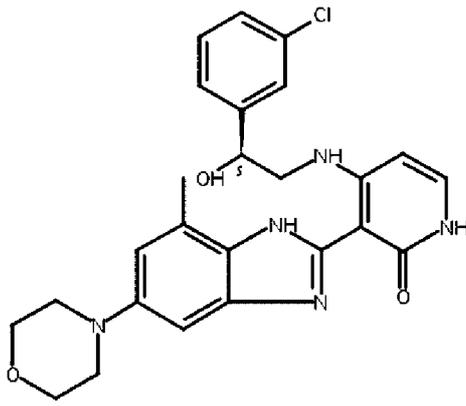
**AG1024**



[0290] AG1024 и другие низкомолекулярные родственные ингибиторы IGF-1R, также как и способы их получения, описаны в публикации заявки WO 1995024190, содержание которой полностью включено в настоящий документ посредством ссылки. Предполагается, что AG1024 и другие описанные здесь ингибиторы IGF-1R используются при лечении TED, и они обладают активностью в измерениях или оценках активности, как описано здесь или оценках активности, и они используются при лечении TED, как описано здесь.

**Пример 14**

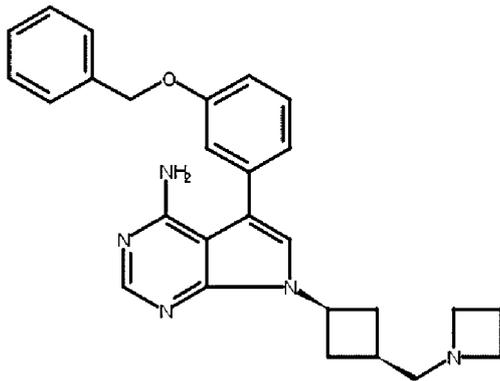
**BMS-536924**



[0291] BMS-536924 и другие родственные низкомолекулярные ингибиторы IGF-1R, также как и способы их получения, описаны в патенте США № 7081454, содержание которого полностью включено в настоящий документ посредством ссылки. Предполагается, что BMS-536924 и другие описанные здесь ингибиторы IGF-1R используются при лечении TED, и они обладают активностью в измерениях или оценках активности, как описано здесь.

**Пример 15**

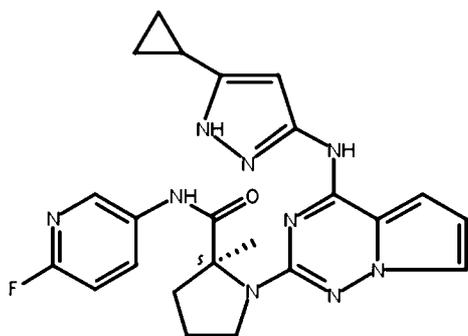
**NVP-AEW541**



[0292] NVP-AEW541 и другие родственные низкомолекулярные ингибиторы IGF-1R, также как и способы их получения, описаны в патенте США № 7326699, содержание которого полностью включено в настоящий документ посредством ссылки. Предполагается, что NVP-AEW541 и другие описанные здесь ингибиторы IGF-1R используются при лечении TED, и они обладают активностью в измерениях или оценках активности, как описано здесь.

**Пример 16**

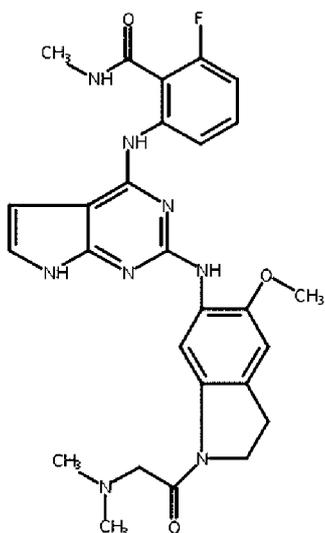
**BMS-754807**



[0293] BMS-754807 и другие родственные низкомолекулярные ингибиторы IGF-1R, также как и способы их получения, описаны в патенте США № 7534792, содержание которого полностью включено в настоящий документ посредством ссылки. Предполагается, что BMS-754807 и другие описанные здесь ингибиторы IGF-1R используются при лечении TED, и они обладают активностью в измерениях или оценках активности, как описано здесь.

**Пример 17**

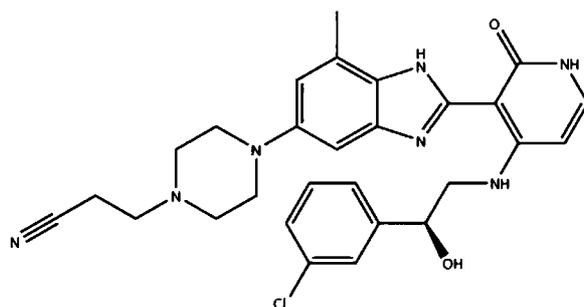
**GSK1838705A**



[0294] GSK1838705A и другие родственные низкомолекулярные ингибиторы IGF-1R, также как и способы их получения, описаны в патенте США № 7981903, содержание которого полностью включено в настоящий документ посредством ссылки. Предполагается, что GSK1838705A и другие описанные здесь ингибиторы IGF-1R используются при лечении TED, и они обладают активностью в измерениях или оценках активности, как описано здесь.

**Пример 18**

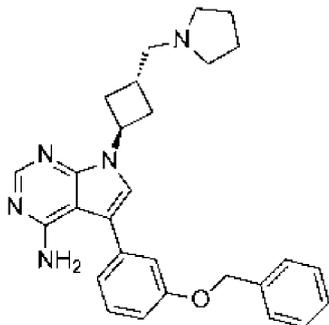
**BMS-554417**



[0295] BMS-554417 и другие низкомолекулярные родственные ингибиторы IGF-1R, также как и способы их получения, описаны в патенте США 7081454, содержание которого полностью включено в настоящий документ посредством ссылки. Предполагается, что BMS-554417 и другие описанные здесь ингибиторы IGF-1R используются при лечении TED, и они обладают активностью в измерениях или оценках активности, как описано здесь.

**Пример 19**

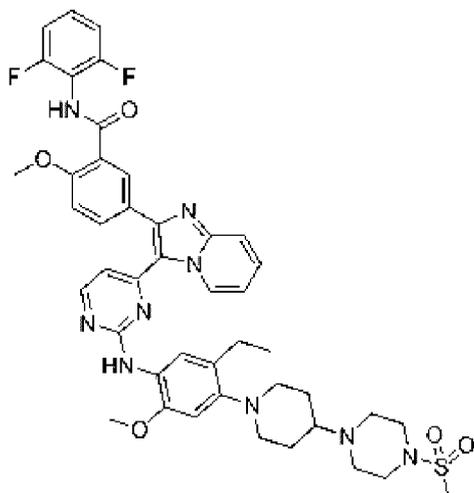
**NVP-ADW742**



[0296] NVP-ADW742 и другие низкомолекулярные родственные ингибиторы IGF-1R, также как и способы их получения, описаны в патенте США № 7326699, содержание которого полностью включено в настоящий документ посредством ссылки. Предполагается, что NVP-ADW742 и другие описанные здесь ингибиторы IGF-1R используются при лечении TED, и они обладают активностью в измерениях или оценках активности, как описано здесь.

**Пример 20**

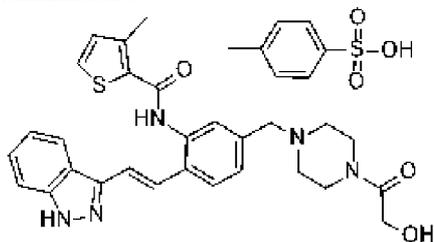
**GSK1904529A**



[0297] GSK1904529A и другие низкомолекулярные родственные ингибиторы IGF-1R, также как и способы их получения, описаны в патенте США 8093239, содержание которого полностью включено в настоящий документ посредством ссылки. Предполагается, что GSK1904529A и другие описанные здесь ингибиторы IGF-1R используются при лечении TED, и они обладают активностью в измерениях или оценках активности, как описано здесь.

#### **Пример 21**

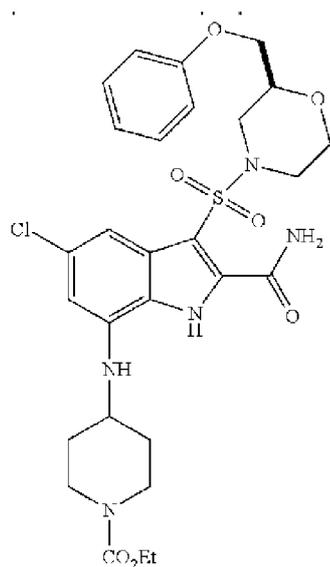
##### **KW-2450**



[0298] KW-2450, показанный выше как тозилатная соль, но без ограничения, и другие низкомолекулярные родственные ингибиторы IGF-1R, также как и способы их получения, описаны в публикациях заявки WO 2006080450, патенте США № 7605272 и заявки WO 2011158931, содержание которых полностью включено в настоящий документ посредством ссылки. Предполагается, что KW-2450 и другие описанные здесь ингибиторы IGF-1R используются при лечении TED, и они обладают активностью в измерениях или оценках активности, как описано здесь.

#### **Пример 22**

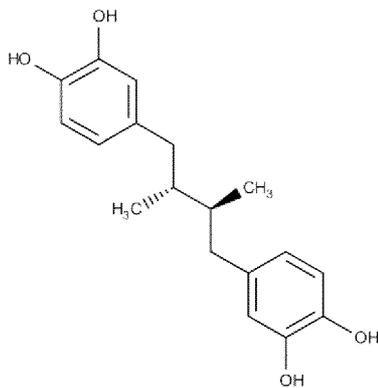
##### **PL-225B**



[0299] PL-225B и другие низкомолекулярные родственные ингибиторы IGF-1R, также как и способы их получения, описаны в публикациях заявок WO 2012145471 и WO 2012007926, содержание которых полностью включено в настоящий документ посредством ссылки. PL225B избирательно ингибирует IGF-1R, что приводит к ингибированию пролиферации опухолевых клеток и индукции апоптоза опухолевых клеток в опухолевых клетках со сверхэкспрессией IGF-1R. Предполагается, что PL-225B и другие описанные здесь ингибиторы IGF-1R используются при лечении TED, и они обладают активностью в измерениях или оценках активности, как описано здесь.

### **Пример 23**

#### **INSM-18, нордигидрогваяретовая кислота (NDGA)/мазопрокол, актинекс**

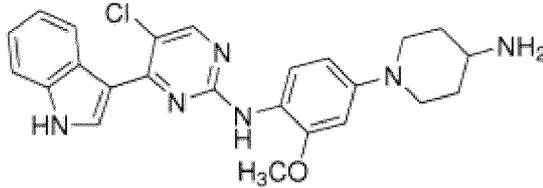


[0300] INSM-18, нордигидрогваяретовая кислота (NDGA) (показана выше с относительной стереохимией, и в данном случае она также упоминается, но не ограничиваясь ими, как мазопрокол или актинекс) упоминаемая в этом примере как INSM-18, и другие низкомолекулярные родственные низкомолекулярные ингибиторы IGF-1R, также как и способы их получения, описаны в патенте США 2373192, содержание которого полностью включено в настоящий документ посредством ссылки. INSM-18 напрямую ингибирует активацию IGF-1R и рецептора c-erbB2/HER2/neu, что приводит к уменьшению пролиферации восприимчивых популяций опухолевых клеток.

Предполагается, что INSM-18 и другие описанные здесь ингибиторы IGF-1R используются при лечении TED, и они обладают активностью в измерениях или оценках активности, как описано здесь.

**Пример 24**

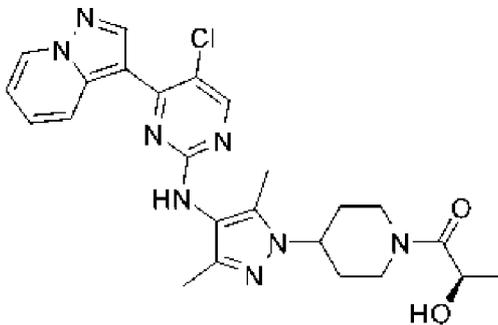
**AZD3463**



[0301] AZD3463 и другие низкомолекулярные родственные ингибиторы IGF-1R, также как и способы их получения, описаны в патенте США № 8461170, содержание которого полностью включено в настоящий документ посредством ссылки. AZD3463 является мощным ингибитором ALK/IGF-1R, что приводит к ингибированию роста нейробластомы за счет преодоления устойчивости к кризотинибу и индукции апоптоза. Предполагается, что AZD3463 и другие описанные здесь ингибиторы IGF-1R используются при лечении TED, и они обладают активностью в измерениях или оценках активности, как описано здесь.

**Пример 25**

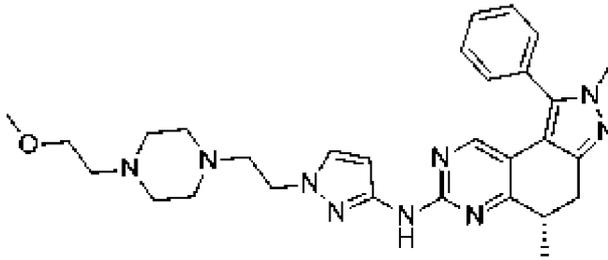
**AZD9362**



[0302] AZD9362 и другие низкомолекулярные родственные ингибиторы IGF-1R, также как и способы их получения, описаны в публикации Degorce, SL et al., "Discovery of a Potent, Selective, Orally Bioavailable, and Efficacious Novel 2-(Pyrazol-4-ylamino)-pyrimidine Inhibitor of the Insulin-like Growth Factor-1 Receptor (IGF-1R)," J Med Chem (2016), 59(10), 4859-4866, содержание которой полностью включено в настоящий документ посредством ссылки. AZD9362 является двойным ингибитором IGF-1R/InsR. Предполагается, что AZD9362 и другие описанные здесь ингибиторы IGF-1R используются при лечении TED, и они обладают активностью в измерениях или оценках активности, как описано здесь.

**Пример 26**

**VI885578**



[0303] BI885578 и другие родственные низкомолекулярные ингибиторы IGF-1R, также как и способы их получения, описаны в патентах США № 10414769 и № 9150578, а также в публикации Sanderson MP et al., "BI 885578, a Novel IGF1R/INSR Tyrosine Kinase Inhibitor with Pharmacokinetic Properties That Dissociate Antitumor Efficacy and Perturbation of Glucose Homeostasis," *Mol Cancer Ther* 2015 Dec;14(12):2762-72, содержание которых полностью включено в настоящий документ посредством ссылки. BI885578 представляет собой ингибитор тирозинкиназы IGF-1R/INSR, характеризующийся быстрой абсорбцией в кишечнике и коротким периодом полужизни *in vivo* в результате быстрого метаболического клиренса, что приводит к ингибированию пролиферации клеток и индукции апоптоза в опухолях. Предполагается, что BI885578 и другие описанные здесь ингибиторы IGF-1R используются при лечении TED, и они обладают активностью в измерениях или оценках активности, как описано здесь.

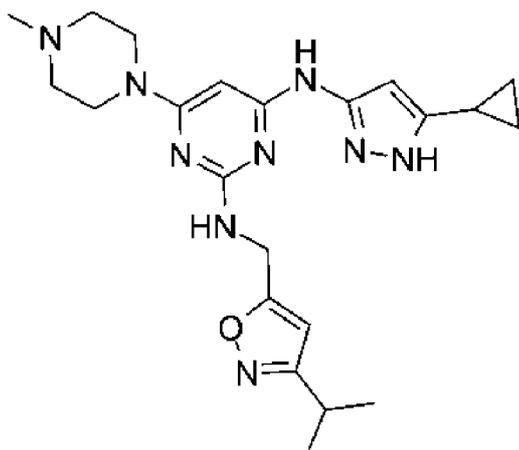
#### **Пример 27**

##### **BI893923**

[0304] BI893923 и другие родственные низкомолекулярные ингибиторы IGF-1R, а также способы их, описаны в патенте США № 8546443 и в публикации Titze MI et al., "An allometric pharmacokinetic/pharmacodynamics model for BI 893923, a novel IGF-1 receptor inhibitor," *Cancer Chemother Pharmacol* 2017 Mar;79(3):545-558, содержание которых полностью включено в настоящий документ посредством ссылки. BI893923 представляет собой ингибитор тирозинкиназы IGF-1R/INSR, обладающий противоопухолевой эффективностью и хорошей переносимостью. Предполагается, что BI893923 и другие описанные здесь ингибиторы IGF-1R используются при лечении TED, и они обладают активностью в измерениях или оценках активности, как описано здесь.

#### **Пример 28**

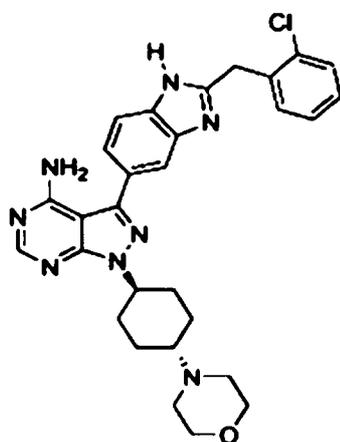
##### **XL-228**



[0305] XL-228 и другие низкомолекулярные родственные ингибиторы IGF-1R, также как и способы их получения, описаны в публикации патента США № 20090232828, содержание которого полностью включено в настоящий документ посредством ссылки. XL-228 представляет собой ингибитор широкого спектра протеинкиназ, который способствует пролиферации клеток, их выживанию и устойчивости к цитотоксическим агентам. Предполагается, что XL-228 и другие описанные здесь ингибиторы IGF-1R используются при лечении TED, и они обладают активностью в измерениях или оценках активности, как описано здесь.

**Пример 29**

**A-928605**



[0306] A-928605 и другие родственные низкомолекулярные ингибиторы IGF-1R, также как и способы их получения, описаны в патенте США № 7772231 и в публикации заявки WO 2007079164, содержание которых полностью включено в настоящий документ посредством ссылки. A-928605 является мощным ингибитором IGF-1R как чистого фермента, так и внутриклеточного фосфорилирования IGF-1R. Предполагается, что A-928605 и другие описанные здесь ингибиторы IGF-1R используются при лечении TED, и они обладают активностью в измерениях или оценках активности, как описано здесь.

**Пример 30**

**Истиратумаб (MM-141)**

[0307] Описание истиратумаба и других родственных антител-ингибиторов IGF-1R, также как и способы их получения, описаны в патенте США № 8476409, содержание которого полностью включено в настоящий документ посредством ссылки.

**Истиратумаб - CDR тяжелой цепи**

HCDR1	HCDR2	HCDR3
GFMFSRYPMH (SEQ ID NO: 67)	ISGSGGATPYADSVKG (SEQ ID NO: 68)	DFYQILTGNAFDY (SEQ ID NO: 69)

**Истиратумаб - CDR легкой цепи**

LCDR1	LCDR2	LCDR3
RASQGISSYLA (SEQ ID NO: 70)	AKSTLQS (SEQ ID NO: 71)	QQYWTFPLT (SEQ ID NO: 72)

Тяжелая цепь (HC)	EVQLLQSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFMFSRYPMHWVRQAPGKGLEWVGSISGSG GATPYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDFYQILTGNAFDYWG QGTTVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSKV HTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCDKTHTCP PCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFNFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGGSGGGGSG GGGSQVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVAGI SWDSGSGTGYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCARDLQAYQWVE GFDYWGQGTLLVTVSSASTGGGGSGGGGSGGGGSSYELTQDPAVSVLALGQT VRITCQGDLSRYYASWYQQKPGQAPVLIYGKNNRPSGIPDRFSGSTSGNSASLTITG AQAEDADYYCNSRDPGNQWVFGGGTKVTVLG (SEQ ID NO: 73)
Легкая цепь (LC)	DIQMTQSPSSLSASLGDRVTITCRASQGISSYLAWYQQKPGKAPKLLIYAKSTLQSGVPS RFGSGSGTDFTLTISLQPEDSATYYCQQYWTFPLTFGGGTKEIKRTVAAPSVFIFPPS DEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTL TLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 74)

[0308] В некоторых вариантах осуществления ингибиторы IGF-1R, представляющие собой моноклональные антитела или их антигенсвязывающий фрагмент, содержат тяжелую цепь, содержащую CDR1 варибельной области тяжелой цепи, CDR2 варибельной области тяжелой цепи и CDR3 варибельной области тяжелой цепи, где CDR1 варибельной области тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 67, CDR2 варибельной области тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 68 и CDR3 варибельной области тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 69, или по меньшей мере CDR с последовательностью, которая по меньшей мере на 80% идентична последовательностям SEQ ID NO: 67, SEQ ID NO: 68 и SEQ ID NO: 69 после оптимального выравнивания.

[0309] Ингибиторы IGF-1R, представляющие собой mAb или антитело против IGF-1R, или его антигенсвязывающий фрагмент, могут дополнительно содержать легкую цепь, которая спаривается с тяжелой цепью с образованием антигенсвязывающего домена. В некоторых вариантах осуществления легкая цепь содержит CDR1 варибельной области легкой цепи, CDR2 варибельной области легкой цепи и CDR3 варибельной области легкой цепи, где CDR1 варибельной области легкой цепи содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 36, CDR2 варибельной области легкой цепи содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 70, CDR2 варибельной области легкой цепи содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 71 и CDR3 варибельной области легкой цепи содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 72, или по меньшей мере CDR с последовательностью, которая по меньшей мере на 80% гомологична последовательностям SEQ ID NO: 70, SEQ ID NO: 71 и SEQ ID NO: 72 после оптимального выравнивания

[0310] В некоторых вариантах осуществления ингибиторы IGF-1R, представляющие собой моноклональные антитела или их антигенсвязывающий фрагмент, содержат тяжелую цепь с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 73 или по меньшей мере тяжелую цепь с последовательностью, которая по меньшей мере на 85%, 90%, 95%, 97%, 98% или 99% идентична последовательности SEQ ID NO: 73 после оптимального выравнивания. В качестве альтернативы или в дополнение, моноклональные антитела против IGF-1R или их антигенсвязывающий фрагмент могут содержать легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 74, или по меньшей мере тяжелую цепь с последовательностью, которая по меньшей мере на 85%, 90%, 95%, 97%, 98% или 99% идентична последовательности SEQ ID NO: 74 после оптимального выравнивания.

[0311] Для измерения эффективности антител и/или их антигенсвязывающих фрагментов, описанных здесь, при лечении склеродермии могут быть использованы следующие способы.

#### *Экспериментальные исследования при склеродермии*

#### *Предлагаемое клиническое испытание фазы 1 тепротумаба для лечения диффузного кожного системного склероза.*

[0312] Диффузный кожный системный склероз (dcSSc) представляет собой мультисистемное сосудистое и аутоиммунное заболевание, приводящее к обширному фиброзу кожи и других органов. При dcSSc фиброз возникает во многих органах как органоспецифические фиброзирующие заболевания, такие как гломерулосклероз, гипертрофические рубцы и легочный фиброз. Иммунные нарушения и повреждение сосудов предшествуют развитию фиброза и способствуют ему, что, в свою очередь, еще больше усугубляет сосудистое и иммунное повреждение (Asano, 2015; Bhattacharya, 2011; Volkman, 2019; Varga, 2007). Нет четкого понимания первоначальных триггеров заболевания, но общепризнано, что генетические факторы и/или факторы окружающей среды вызывают повреждение сосудистой системы, что приводит к сложному патогенезу,

включающему иммунную активацию, воспаление, повреждение мелких сосудов и увеличение синтеза и отложения компонентов внеклеточного матрикса, приводя в итоге к полиорганному фиброзу (Asano 2015, Asano, 2017). Этот сложный патогенез включает, помимо прочего, активацию дермальных фибробластов, перекося популяций Т-хелперов в сторону фенотипа Th2/Th17, дифференцировку макрофагов в фенотип M2, повышенную инфильтрацию плазмацитоидных дендритных клеток, эндотелиально-мезенхимальный переход, активацию эпителиальных клеток и дифференцировку различных типов клеток в миофибробласты (Asano, 2017).

### [0313] **Рецептор инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-1R)**

[0314] Рецептор инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-1R) представляет собой тирозинкиназный рецептор клеточной поверхности, который имеет приблизительно 60% общей гомологии с инсулиновым рецептором (IR) (Schumacher, 1991). При активации своими лигандами, инсулиноподобным фактором роста IGF-1 и IGF-2, IGF-1R регулирует важную клеточную активность, включая пролиферацию, дифференцировку и воспаление клеток (Khandwala, 2000, Li, 2018, Ullrich, 1986).

[0315] Увеличиваются доказательства, которые подтверждают роль пути IGF-1/IGF-1R в патогенезе dcSSc, включая наличие повышенных уровней IGF-1 и связанных с ним связывающих белков в сыворотке и коже больных людей, способность стимулировать IGF-1R. вызывать миграцию, пролиферацию и дифференцировку фибробластов в миофибробласты, а также обеспечивать потребность в передаче сигналов IGF-1R для поляризации макрофагов M2. Кроме того, доклинические данные, полученные на мышах, подтверждают роль рецептора IGF-1R в фиброзе легких после травмы. Например:

1. Уровни белка IGF-1, а также уровни белка одного из его партнеров по связыванию, IGFBP-3, в сыворотке пациентов с dcSSC повышены по сравнению со здоровым контролем и уровнями у пациентов с системной красной волчанкой (SLE) или с ограниченным кожным системным склерозом (lcSSc) (Hamaguchi, 2008).

2. Уровни рибонуклеиновой кислоты (РНК) IGF-1 и другого связывающего партнера, такого как белка, связывающего инсулиноподобный фактор роста (IGFBP-5), также были повышены в фибробластах кожи, полученных от пациентов с SSс (Feghali, 1999; Hamaguchi, 2008).

3. Было обнаружено, что уровни РНК и белка IGF-1 повышены в коже и сыворотке пациентов с очаговой склеродермией, хроническим заболеванием со склеротическими бляшками и усилением фиброза (Fawzi, 2008)).

4. Имеются сообщения о случаях, когда лечение антагонистом IGF-1, таким как октреотид, улучшило рефрактерную претиббиальную микседему с болезнью Грейвса или склероз кожи у пациента с карциноидным синдромом (Shinohara, 2000; Pavlovic, 1995).

5. Исследования *in vitro* показали, что IGF-1 стимулирует дифференцировку фибробластов в миофибробласты (Hung, 2013).

6. Блокада IGF-1R после повреждения в моделях острого повреждения легких на животных увеличивает выживаемость и сокращает время рассасывания фиброза, снижает

содержание гидроксипролина и количество миофибробластов, клеток, экспрессирующих альфа-гладкомышечный актин ( $\alpha$ SMA), в легких (Hung, 2013; Choi, 2009).

7. В модели повреждения легких, вызванного блеомицином, у мышей с условной делецией IGF-1R в легких, наблюдалось снижение смертности, уменьшение повреждения альвеол, уменьшение количества эритроцитов, нейтрофилов, макрофагов и лимфоцитов в жидкости бронхоальвеолярного лаважа (BALF), а также предотвращение изменений проницаемости сосудов. (Pineiro-Hermida, 2017).

8. Также было показано, что IGF-1R играет важную роль в поляризации макрофагов M2. IGF-1 в более высокой степени экспрессируется в макрофагах M2 по сравнению с макрофагами M0/M1 (Spadaro, 2017). Также было показано, что IGF-1R влияет на процесс активации макрофагов, так как мыши с нокаутом гена IGF-1R в клетках миелоидной линии показали сниженную способность индуцировать процесс поляризации M2, уменьшенные транскрипты, связанные с фенотипом M2, а также повышение чувствительности к IFN  $\gamma$ , что характерно для фенотипа, который обычно наблюдается в макрофагах M1 (Barret, 2015; Spadaro, 2017).

#### [0316] **Тепротумумаб**

[0317] Тепротумумаб, полностью человеческое моноклональное антитело (mAb), представляет собой ингибитор рецептора инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-1R), разработанный для лечения тиреоидной офтальмопатии (TED).

[0318] Антагонисты IGF-1R продемонстрировали в условиях *in vitro* способность блокировать передачу сигналов через несколько путей передачи сигнала (Akt, MAPK, ERK и т.д.), снижать экспрессию цитокинов и снижать секрецию GAG, которые связаны с заболеванием (Pritchard, 2003; Tsui, 2008; Smith and Hoa, 2004; Chen, 2014). TED и dcSSc имеют общие признаки заболевания, включая активацию фибробластов, повышенный уровень воспалительных цитокинов, инфильтрацию иммунных клеток в пораженную ткань и чрезмерный синтез компонентов внеклеточного матрикса (Bahn, 2010; Boschi, 2005; Smith, 2010). Регулируя IGF-1R в фибробластах, миофибробластах, фиброцитах и клетках иммунной системы, тепротумумаб обладает потенциалом для специфического устранения ключевой патофизиологии dcSSc, уменьшая тем самым тяжесть и прогрессирование заболевания.

#### [0319] **Цели**

[0320] Цели этого исследования включают:

оценить безопасность, переносимость и влияние на инсулиноподобный фактор роста-1 (IGF-1), воспалительные и фиброзные биомаркеры тепротумумаба, полностью человеческого моноклонального антитела (mAb), ингибитора рецептора IGF-1 (IGF-1R), который вводят один раз каждые 3 недели (q3W) в течение 24 недель при лечении пациентов с диффузным кожным системным склерозом (dcSSc).

оценить безопасность тепротумумаба по сравнению с плацебо в зависимости от доли субъектов, у которых в течение 24 недель наблюдались нежелательные явления, возникающие при лечении (TEAE) субъектов с dcSSc.

оценить влияния тепротумумаба по сравнению с плацебо на уровень респондеров от исходного уровня до 24-й недели в отношении изменения индекса общего ответа по шкале Американской коллегии ревматологов при системном склерозе (ACR-CRISS).

оценить влияние тепротумумаба по сравнению с плацебо на компоненты шкалы ACR-CRISS, включая значение показателя модифицированной общей оценки кожи по Роднану (шкала mRSS), прогнозируемый % величины форсированного жизненного объема легких (FVC), общую оценку пациента (PTGA), общую оценку врача (MDGA) и состояние здоровья субъекта по опроснику оценки состояния здоровья - индекса инвалидности (HAQ-DI) от исходного уровня до 24-й недели.

оценить влияние тепротумумаба по сравнению с плацебо на изменения по сравнению с исходным уровнем до 24-й недели в отношении обострения заболевания с использованием компонентов шкалы ACR-CRISS.

оценить долю субъектов, у которых улучшились на  $\geq 20\%$  ( $\geq 5\%$  для прогнозируемого процента FVC) 3 из 5 основных компонентов шкалы ACR-CRISS по состоянию на 24-ю неделю.

оценить изменения в течение времени до 24-й недели по сравнению с исходным уровнем в транскриптомике, связанной с путем IGF-1, воспалением и фиброзом в биоптатах кожи (с повреждениями).

оценить изменения в течение времени до 24-й недели по сравнению с исходным уровнем в секретируемых белках, связанных с путем IGF-1 в сыворотке.

оценить изменение экспрессии белка в биоптатах кожи (с повреждениями) по сравнению с исходным уровнем с течением времени до 24-й недели на наличие IGF-1R и маркеров фиброза и воспаления.

оценить изменения экспрессии белка IGF-1R в мононуклеарных клетках периферической крови (PBMC) по сравнению с исходным уровнем с течением времени до 24-й недели.

оценить влияние тепротумумаба на среднее изменение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) от исходного уровня до 24-й недели.

оценить влияние тепротумумаба на среднее изменение высокочувствительного С-реактивного белка (hsCRP) от исходного уровня до 24-й недели.

оценить влияние тепротумумаба на изменение во времени гистологии биоптатов кожи (с повреждениями) в течение 24 недель.

оценить влияние тепротумумаба на изменение показателей качества жизни (QOL) по сравнению с исходным уровнем до 24-й недели и с 24-й недели до 48-й недели (по шкале нарушения функций кисти при системном склерозе и язвах пальцев [HDISS-DU®] и по шкале ассоциации UCLA для клинических исследований желудочно-кишечного тракта при склеродермии [UCLA SCTC GIT 2.0]).

[0321] Также необязательно будут оцениваться фармакокинетика (PK) и иммуногенность тепротумумаба. Также будет проведена оценка безопасности и переносимости тепротумумаба на основании TEAE, нежелательных явлений,

представляющих особый интерес (AESI) (таких как гипергликемия, нарушение слуха, инфузионная реакция, новое начало или обострение воспалительного заболевания кишечника), сопутствующего приема лекарств, жизненно важных показателей, лабораторных оценок клинической безопасности и лабораторных исследований воспалительных реакций.

**[0322] Схема исследования**

[0323] Исследование представляет собой рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое многоцентровое исследование с повторными дозами. Субъекты будут отобраны для участия в исследовании в течение 4 недель до первоначального визита (день 1). Приблизительно 25 субъектов, отвечающих критериям включения в исследование, будут рандомизированы в день 1 в соотношении 3:2 для получения 8 инфузий тепротумаба (10 мг/кг для первой инфузии и 20 мг/кг для остальных 7 инфузий), или для получения плацебо каждые 3 недели. В течение 24-недельного периода двойного слепого лечения исследуемый препарат будет вводиться в день 1 (исходный уровень) и на 3-й, 6-й, 9-й, 12-й, 15-й, 18-й и 21-й неделях с комплексным визитом на 24-й неделе (конец лечения). Все введения доз исследуемого препарата будут проводиться в клинике или инфузионном центре под наблюдением персонала клиники или медсестер. При любой запланированной инфузии скорость инфузии может быть снижена, либо введение дозы может быть прервано или приостановлено в зависимости от переносимости (подробности см. в разделе 9.4.6.3.2). В каждый день введения доз перед инфузиями исследуемого препарата будут проводиться плановые оценки (за исключением нежелательных явлений [АЕ] и мониторинга сопутствующего приема лекарств, которые будут контролироваться в течение всех визитов в клинику). На следующий день после каждого из первых двух инфузий с субъектами будут связываться по телефону/электронной почте. Дополнительные контакты по телефону/электронной почте и визиты в клинику также могут быть выполнены для любого субъекта, имеющего какое-либо проявление, связанное с инфузией.

[0324] В конце периода лечения (неделя 24) субъекты переходят к 24-недельному периоду наблюдения, в течение которого исследуемый препарат не будет вводиться, и посещение клиники будет запланировано на 28-й, 36-й и 48-й неделях. На 32-й и 42-й неделях с субъектами будут связываться по телефону/электронной почте, чтобы узнать состояние субъекта, а у женщин с потенциалом деторождения узнать, пропустили ли они менструальный цикл, и при необходимости провести тест сыворотки на беременность.

[0325] Субъекты, которые преждевременно прекратят лечение до завершения периода лечения, должны вернуться в клинику и пройти запланированные оценки на 24-й неделе; таким субъектам также будет предложено продолжить участие в 24-недельном периоде наблюдения. Обзор схемы исследования представлен на фигуре, а подробности проведения исследований представлены в Разделе 2.1 «График проведения оценок».

[0326] На Фигуре 1 показано следующее: \* обозначает инфузию исследуемого препарата; АЕ=нежелательное явление; М=месяц; q3W=каждые 3 недели; W=неделя; 1)

субъекты будут рандомизированы в соотношении 3:2 (15 тепротумаб и 10 плацебо) для получения: а) тепротумаба (10 мг/кг в 1-й день, затем 20 мг/кг каждые 3 недели для оставшихся 7 инфузий); или б) плацебо (плацебо каждые 3 недели для всех 8 инфузий); 2) окна посещений составляют  $\pm 3$  дня с 3-й по 21-ю недели включительно; 3) окна посещений составляют  $\pm 7$  дней с 24-й по 48-ю недели включительно; 4) со всеми субъектами будут связываться по телефону/электронной почте на следующий день после первой (день 1) и второй (неделя 3) инфузий для оценки безопасности и переносимости; дополнительные контакты по телефону/электронной почте будут происходить на следующий день после любого визита в клинику, если субъект испытывает АЕ, связанное с инфузией; 5) если субъект преждевременно прекращает лечение до завершения 24-недельного периода лечения, он/она возвращается в клинику и проходит оценку состояния на 24-й неделе. Субъектам будет предложено продолжить наблюдение в течение 24-недельного периода; 6) со всеми субъектами будут связываться по телефону или электронной почте на 32-й и 42-й неделях, чтобы узнать состояние субъекта, а у женщин с потенциалом деторождения узнать об их менструальном цикле; и 7) если субъект преждевременно прекратит лечение до завершения 24-недельного периода наблюдения, он/она должен вернуться в клинику и пройти оценку на 48-й неделе.

**[0327] Группы субъектов**

[0328] В исследовании будут зарегистрированы и включены приблизительно 20-25 мужчин и небеременных женщин в возрасте от 18 до 80 лет включительно с диффузным системным склерозом кожи (dcSSc).

**[0329] Критерии включения**

[0330] Подходящие для включения в исследования субъекты должны соответствовать всем следующим критериальным условиям:

1. Наличие письменного информированного согласия.
2. Субъект мужского или женского пола должен быть в возрасте от 18 до 80 лет включительно при скрининге.
3. Субъект должен соответствовать классификационным критериям для склеродермии/SSc по шкале Американского колледжа ревматологии (ACR)/Европейской лиги против ревматизма (EULAR) 2013 года, с общим количеством баллов  $\geq 9$ .
4. Субъекты должны быть классифицированы как имеющие поражение кожи проксимальнее локтя, колена, лица и шеи (подгруппа dcSSc, согласно LeRoy and Medsger, 2001).
5. Субъекты должны иметь задокументированное активное заболевание в областях, определенным исследователем, на основе данных, доступных из истории болезни и/или медицинских записей,
  - а. иметь ухудшение склеродерматозного поражения кожи на одном или нескольких участках тела (включая любые новые участки поражения) в течение последних 6 месяцев до визита для скрининга,
  - б. и/или иметь шум трения сухожилия при скрининге

с. и/или иметь отсутствие улучшения при склеродермаитозном поражении кожи (определяемом как улучшение более чем на 3 единицы) в течение последних 6 месяцев до визита для скрининга.

6. На момент включения в исследование должно пройти не более 60 месяцев с момента появления первых проявлений dcSSc, кроме феномена Рейно.

7. У субъекта должно быть утолщение кожи от dcSSc на предплечье, подходящее для повторной биопсии.

8. Субъект должен иметь при скрининге оценку по шкале mRSS  $\geq 10$  и  $\leq 45$  единиц.

9. Субъектам будет разрешено принимать селлсепт® (микофенолата мофетил) до 3 г/сут или майфортик® (микофеноловая кислота) до 2,14 г в сутки и низкие дозы преднизолона ( $\leq 10$  мг в сутки или эквивалентная доза глюкокортикоидов). У субъектов, принимающих селлсепт или майфортик в течение  $\geq 20$  недель, доза должна оставаться стабильной в течение  $\geq 16$  недель до визита в 1-й день. Преднизолон должен приниматься в стабильной дозе в течение  $\geq 4$  недель до визита в 1-й день.

10. Субъекты с диабетом должны иметь уровень гликированного гемоглобина (HbA1c)  $\leq 8,0\%$ , не принимать новые лекарства от диабета (пероральные или инсулиновые) или изменять дозу назначенных в настоящее время лекарств от диабета более чем на 10% в течение 60 дней до скрининга.

11. Женщины детородного возраста (включая женщин с наступлением менопаузы  $< 2$  лет до скрининга, с неиндуцированной терапией аменорей в течение  $< 12$  месяцев до скрининга или нестерилизованных хирургическим путем [отсутствие яичников и/или матки]) должны иметь при скрининге отрицательный результат теста сыворотки на беременность и отрицательный анализ мочи на беременность во все моменты времени, указанные в протоколе (т.е. перед введением каждой дозы и на протяжении всего участия в периоде последующего наблюдения); субъекты, ведущие половую жизнь с партнером-мужчиной, не подвергшимся вазэктомии, должны дать согласие на использование 2-х надежных форм контрацепции во время испытания, одна из которых должна быть гормональной, например, как оральные контрацептивы. Гормональная контрацепция должна быть начата по меньшей мере за один полный цикл до исходного уровня и продолжаться в течение 180 дней после введения последней дозы исследуемого препарата. К высокоэффективным методам контрацепции (с частотой неудач  $< 1\%$  в год) при последовательном и правильном применении относятся имплантаты, инъекционные препараты, комбинированные оральные контрацептивы, некоторые внутриматочные спирали, половое воздержание или вазэктомия партнера.

12. Субъекты мужского пола должны быть хирургически стерильны или, если они ведут половую жизнь с партнершей детородного возраста, должны дать согласие на использование метода барьерной контрацепции с момента скрининга до 180 дней после введения последней дозы исследуемого препарата.

13. Субъект должен иметь желание к лечению, и соблюдать предписанный протокол лечения и оценки на протяжении всего исследования.

**[0331] Критерий исключения**

[0332] Субъекты не будут допущены к участию в исследовании, если они соответствуют любому из следующих критериальных условий:

1. У субъекта диагностирована ограниченная SSc или склероз без склеродермии.
2. У субъекта диагностированы другие аутоиммунные заболевания, за исключением фибромиалгии, склеродермической миопатии и синдрома Шегрена.
3. У субъекта был склеродермический почечный криз (SRC) в течение 6 месяцев после визита для скрининга. SRC определяется как резкое начало артериальной гипертензии и острого повреждения почек.
4. Форсированный жизненный объем легких (FVC) <50% от должного, способность к диффузии по окиси углерода (DLCO) <40% от должного, легочная артериальная гипертензия (ПАН) при катетеризации правых отделов сердца, требующая лечения более чем одним пероральным препаратом, одобренным для ПАН, или препаратом для парентеральной терапии. Периодическое применение ингибиторов PDE-5 разрешено при эректильной дисфункции и/или феномене Рейно/язвах пальцев.
5. Применение кортикостероидов при состояниях, отличных от dcSSc, в течение 4 недель до скрининга (допускаются местные стероиды при дерматологических состояниях и ингаляционные стероиды).
6. Предшествующее лечение ритуксимабом (ритуксан® или мабтера®) в течение 12 месяцев до первой инфузии.
7. Использование любого другого нестероидного иммунодепрессанта, цитотоксического или антифибротического препарата в течение 4 недель после скрининга, кроме противомаларийного. Это включает циклофосфамид, азатиоприн (Имуран), метотрексат или другие иммунодепрессанты или цитотоксические препараты, кроме микофенолата мофетила или микофеноловой кислоты [майфортик].
8. Использование биопрепаратов или низкомолекулярных соединений, одобренных для лечения ревматоидного артрита, псориатического артрита и других ревматических заболеваний, в течение 4 недель до скрининга.
9. Использование исследуемого агента при любом заболевании в течение 90 дней или 5 периодов полувыведения, в зависимости от того, что больше, до скрининга или предполагаемого применения в ходе исследования.
10. Злокачественное заболевание в течение последних 5 лет (за исключением успешно излеченного базально- или плоскоклеточного рака кожи или рака шейки матки *in situ*).
11. Беременные или кормящие женщины.
12. Злоупотребление наркотиками или алкоголем в настоящее время или в анамнезе за последние 2 года, по мнению исследователя или по сообщениям субъекта.
13. Подтвержденное биопсией или клинически подозреваемое воспалительное заболевание кишечника (например, диарея с кровью или без крови или ректальное кровотечение, связанное с болью в животе или спазмами/коликами, императивными

позывами, тенезмами или недержанием мочи в течение более 4 недель без подтвержденного альтернативного диагноза, или эндоскопические или рентгенологические признаки энтерита/колита без подтвержденного альтернативного диагноза).

14. Установленная гиперчувствительность к любому из компонентов тепротумумаба или предшествующие реакции гиперчувствительности к моноклональным антителам.

15. Предыдущая регистрация в этом исследовании или участие в предыдущем клиническом испытании тепротумумаба.

16. Наличие вируса иммунодефицита человека, нелеченый гепатит С или гепатит В, или положительная вирусная нагрузка в случае инфекций гепатита С или гепатита В.

17. Пересадка органов в анамнезе (включая аллогенную и аутологическую трансплантацию костного мозга).

18. Аланинаминотрансфераза (АЛТ) или аспартатаминотрансфераза (АСТ) более чем в 2,5 раза превышает верхнюю границу нормы (ВГН) или расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ)  $<30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> при скрининге.

19. Тромбоциты  $<120 \times 10^9$ /л.

20. Гемоглобин менее 10 г/дл.

21. Любые другие условия, которые, по мнению исследователя, препятствуют включению в исследование.

**[0333] Режим дозирования/путь введения**

[0334] Введение всех доз исследуемых препаратов будут проводиться в клинике под наблюдением персонала клиники. В 1-й день периода двойного слепого лечения субъекты будут рандомизированы в соотношении 3:1 или 3:2 для получения инфузий: тепротумумаба 20 мг/кг (10 мг/кг в 1-й день, затем 20 мг/кг каждые 3 недели для остальных 7 инфузий) или плацебо (каждые 3 недели для всех 8 инфузий).

[0335] Скорость инфузии может быть снижена, а введение дозы может быть прекращено или приостановлено в зависимости от переносимости. Первая и вторая инфузии будут осуществляться в течение приблизительно 90 минут (но не менее 80 минут). Последующие инфузии будут проводиться в течение приблизительно 60 минут (но не менее 50 минут) при условии отсутствия значимых проявлений, связанных с инфузией.

**[0336] Дозируемая лекарственная форма и концентрация лекарственной формы**

[0337] Тепротумумаб 500 мг будет поставляться в однодозовых стеклянных флаконах объемом 20 мл в виде лиофилизированного порошка. Каждый флакон тепротумумаба будет разбавлен 10 мл стерильной воды для инъекций. Полученный раствор будет иметь приблизительную концентрацию тепротумумаба 50 мг/мл (например, 47,6 мг/мл). Восстановленный раствор тепротумумаба перед введением будет дополнительно разбавлен 0,9% (масс./объем) раствором хлорида натрия (NaCl).

[0338] Дозы до 1800 мг будут вводиться при общем объеме инфузии 100 мл, а дозы выше 1800 мг будут вводиться при общем объеме инфузии 250 мл. Чтобы поддерживать постоянный объем в инфузионных пакетах, объем, равный объему тепротумумаба, который должен быть помещен в инфузионный пакет, сначала удаляют из инфузионного пакета с помощью стерильного шприца и иглы. Соответствующий объем восстановленного раствора лекарственного препарата в зависимости от дозы и массы тела субъекта будет введен в пакет, и восстановленный раствор тепротумумаба будет таким образом разбавлен в инфузионном пакете физиологическим раствором (0,9% NaCl).

[0339] Плацебо будет состоять из физиологического раствора (0,9% NaCl) и будет вводиться из инфузионных пакетов на 100 мл или 250 мл, соответственно, в расчете на объем дозирования, основанный на массе тела.

**[0340] Продолжительность лечения**

[0341] Планируемая продолжительность периода лечения будет составлять 24 недели (6 месяцев). На 24-й неделе все субъекты перейдут к 24-недельному периоду наблюдения.

**[0342] Критерии оценки**

[0343] Субъекты будут оцениваться с использованием индекса ACR-CRISS, меры оценки результата для dcSSc. Оценка по шкале ACR-CRISS представляет собой двухстадийный процесс, который определяет вероятность улучшения для субъекта в диапазоне значений от 0,0 (отсутствие улучшения) до 1,0 (заметное улучшение). Стадия 1 будет оцениваться на 3-й, 6-й, 9-й, 12-й, 15-й, 18-й, 21-й, 24-й, 36-й и 48-й неделях, и в это время исследователь должен оценить, развилось ли у субъекта новое или ухудшающееся поражение сердечно-легочной системы и/или почек из-за SSc. Стадия 2 включает расчет вероятности улучшения на основе 5 показателей, включая изменения оценки по шкале mRSS, прогнозируемый % FVC, индексы HAQ-DI, PTGA и MDGA [Khanna, 2016]. Оценки показателя по шкале mRSS, индексов HAQ-DI, PTGA и MDGA будут выполнены в день 1 и на 12-й, 24-й, 36-й и 48-й неделях; оценка по шкале mRSS также будет выполнена на 6-й неделе. Прогнозируемый % FVC будет выполнен при скрининге и на 12-й, 24-й и 48-й неделях. Оценка качества жизни (QOL) (по показателям для HDISS-DU и UCLA SCTS GIT 2.0) будет выполнена в 1-й день и на 24-й, 36-й и 48-й неделях.

[0344] Образцы крови для оценки фармакокинетики (PK) тепротумумаба будут отбираться до и после инфузии в день 1 и на 3-й, 12-й и 18-й неделях; один образец будет отбираться на 24-й и 36-й неделе.

[0345] Образцы крови, включая РВМС для анализа биомаркеров пути IGF-1, будут отбираться перед инфузией в день 1 и на 3-й, 12-й и 18-й неделях; дополнительный одиночный образец будет отбираться на 24-й неделе.

[0346] Образцы крови для тестирования на иммуногенность будут отбираться перед инфузией в день 1 и на 3-й, 12-й и 18-й неделях; один образец будет отбираться на 24-й, 36-й и 48-й неделях.

[0347] Всего будет взято пять биопсий толщиной 3 мм с предплечья для анализа транскриптомики, а также для оценки экспрессии белка в коже для IGF-1R и маркеров фиброза и воспаления. Две 3-мм биопсии будут получены перед инфузией в день 1 и еще раз во время визита на 24-й неделе. Одна 3-мм биопсия будет взята перед инфузией на 3-й неделе.

[0348] Безопасность будет оцениваться с помощью мониторинга АЕ и сопутствующего приема лекарств, физического осмотра, оценки основных показателей жизнедеятельности, лабораторных оценок клинической безопасности (полный анализ крови и биохимия [включая HbA1c], клинических лабораторных оценок воспаления (оценка высокочувствительного С-реактивного белка (hsCRP) и СОЭ), тестирования на беременность (если применимо), скрининговой электрокардиограммы и, возможно, тестирования на иммуногенность.

[0349] **Статистический анализ**

[0350] Статистическому анализу могут быть подвергнуты следующие конечные точки:

1. Доля субъектов, у которых наблюдается ТЕАЕ (в соответствии с общими терминологическими критериями нежелательных явлений Национального института рака [NCI-CTCAE] 5.0) до 24-й недели среди субъектов с dcSSc.

2. Доля респондеров (определяемая как оценка по шкале ACR-CRISS [прогнозируемая вероятность], составляющая по меньшей мере 0,6) на 24-й неделе.

3. Оценка по шкале ACR-CRISS на 24-й неделе.

4. Изменение оценки по шкале mRSS по сравнению с исходным уровнем на 24-й неделе.

5. Изменение показателя % FVC прогнозируемого на 24-й неделе по сравнению с исходным уровнем.

6. Изменение индекса PTGA на 24-й неделе по сравнению с исходным уровнем.

7. Изменение индекса MDGA на 24-й неделе по сравнению с исходным уровнем.

8. Изменение индекса HAQ-DI на 24-й неделе по сравнению с исходным уровнем.

9. Доля субъектов, у которых на 24-й неделе зарегистрировано улучшение на  $\geq 20\%$  ( $\geq 5\%$  для прогнозируемого процента FVC) по 3 из 5 основных пунктов оценки ACR-CRISS.

10. Изменение биомаркеров пути IGF-1 и, необязательно, биомаркеров воспаления и фиброза, по сравнению с исходным уровнем.

11. Изменение транскриптомики, связанное с путем IGF-1R, воспалением и фиброзом, по сравнению с исходным уровнем.

12. Изменение экспрессии белка IGF-1R в биоптатах кожи и PBMC по сравнению с исходным уровнем.

13. Изменение HDISS-DU на 24-й недели и с 24-й на 48-ю неделю по сравнению с исходным уровнем.

14. Изменение показателей по каждой шкале UCLA SCTC GIT 2.0 и общего балла GIT на 24-й недели и с 24-й на 48-ю неделю по сравнению с исходным уровнем.

15. РК тепротумумаба.

16. Частота ADA и уровень титра.

17. Частота TEAE и AESI (гипергликемия, нарушение слуха, инфузионная реакция, новое начало или обострение воспалительного заболевания кишечника).

18. Одновременный прием лекарств.

19. Основные показатели жизнедеятельности: изменение исходного уровня при каждом запланированном посещении.

20. Лабораторные тесты клинической безопасности: изменение исходного уровня при каждом запланированном посещении.

[0351] Статистический анализ параметров эффективности и безопасности

[0352] Анализ по пункту (1) будет проводиться с использованием группы анализа безопасности, состоящей из всех субъектов, получивших хотя бы одну дозу исследуемого препарата (полную или частичную дозу). Количество и процент субъектов, у которых имели место TEAE, будут суммированы по группам лечения.

[0353] Анализы эффективности будут проводиться с использованием группы пациентов, которым назначено лечение (ITT), состоящей из всех субъектов, рандомизированных для лечения, с выбранными конечными точками, которые также суммируются с более ограниченными выборками для анализа, включающих субъектов, получивших минимальное лечение, и от которых получены данные. Описательные сводки по наблюдениям и изменениям по сравнению с исходным уровнем индекса ACR-CRISS будут обобщены по группам лечения и посещениям.

[0354] Для оценки эффективности будет использоваться анализ по шкале ACR-CRISS, который представляет собой прогнозируемую вероятность улучшения (см. Раздел 9.6.3.2) на основе различных оценок эффективности. Субъект с прогнозируемой вероятностью не менее 0,6 будет считаться улучшенным. Доля субъектов, состояние которых улучшилось на основе значений индекса ACR-CRISS на 24-й неделе, будет иметь точный 95% доверительный интервал относительно разницы в доле между двумя группами (тепротумумаб минус плацебо). Кроме того, описательные статистические данные (n, среднее значение, стандартное отклонение, медиана, максимум и минимум) прогнозируемых вероятностей также будут предоставляться группами лечения при каждом запланированном визите для оценки. Также будут предоставлены описательные сводки отдельных компонентов шкалы ACR-CRISS для наблюдения и изменения по сравнению с исходным уровнем.

[0355] Используя данные и оценки по шкале ACR-CRISS, количество и процент субъектов с обострениями будут суммированы по группам лечения. Вспышка определяется как одно из следующего:

1. Обострение кожного заболевания, определяемое увеличением оценки по шкале mRSS более чем на 3 единицы и появлением новых симптомов, таких как зуд,

покраснение, аллодиния или появление новых участков поражения кожи, о которых сообщил субъект.

2. Ухудшение индекса HAQ-DI на  $\geq 0,500$  единиц или общей оценки пациента (PTGA) на  $\geq 3$  [шкала 0-10].

3. Ухудшение функции легких, определяемое уменьшением FVC на  $\geq 10\%$  [абсолютное изменение] и симптомами нарастания одышки.

4. Вовлечение нового органа, такое как стадия 1 оценки по шкале ACR-CRIS: новая РАН, левожелудочковая сердечная недостаточность с фракцией выброса левого желудочка (LVEF)  $< 45\%$ , ухудшение интерстициальной болезни легких (ILD) или новый склеродермический почечный криз (SRC).

[0356] Количество и процент субъектов с обострениями будут суммироваться по группам лечения.

[0357] Описательные сводки наблюдаемых и измененных путей IGF-1R по сравнению с исходным уровнем, воспалительных и фиброзных биомаркеров будут обобщаться по группам лечения при каждом запланированном посещении.

[0358] Описательные сводки наблюдаемых изменений транскриптомы, связанных с ингибированием IGF-1R, по сравнению с исходным уровнем будут обобщаться по группам лечения при каждом запланированном посещении.

[0359] Данные о качестве жизни будут проанализированы с привлечением группы пациентов, которым было назначено лечение.

[0360] Описательные сводки наблюдаемых значений и изменений по сравнению с исходными значениями показателей для оценок по HDISS-DU и UCLA SCTC GIT 2.0 и их компонентам будут суммированы по группам лечения и посещениям.

[0361] Анализы безопасности будут выполняться с использованием группы пациентов, включенных в анализ безопасности.

[0362] Количество и процент субъектов в каждой группе лечения, сообщивших по меньшей мере об одном случае TEAE, TEAE степени 3 или выше, серьезном TEAE, связанном с исследуемым лекарственным средством, AESI и TEAE, приводящих к прекращению лечения, будут обобщены по группам лечения. TEAE дополнительно будут обобщены по классу системы органов и предпочтительному термину.

[0363] Сопутствующие лекарства будут обобщены по анатомо-терапевтическим химическим терминам (АТС) уровня 4 и предпочтительным терминам (РТ) с использованием количества и процента субъектов из каждой группы лечения.

[0364] Описательные сводки наблюдаемых значений и изменений показателей по сравнению с исходными уровнями будут представлены для каждого параметра основных показателей жизнедеятельности по группам лечения и визитам. Таблица смены основных показателей жизнедеятельности по классам NCI-CTCAE и посещениям будет обобщена по группам лечения.

[0365] Лабораторные оценки безопасности (гематология, коагуляция и биохимия [включая HbA1c]) и их изменения по сравнению с исходным уровнем (если применимо)

будут обобщены по посещениям и группам лечения с использованием описательной статистики. Лабораторные значения будут классифицированы как низкие, нормальные и высокие в зависимости от их нормальных диапазонов. Таблицы сдвига с использованием категорий низкого, нормального и высокого уровня от исходного уровня до каждого визита будут обобщены по группам лечения. Кроме того, таблица сдвига уровня глюкозы по классам NCI-CTCAE и количеству посещений будет обобщена по группам лечения. Резюме будут предоставлены отдельно для гипергликемии.

[0366] ***Модифицированная оценка кожи по Роднану***

[0367] Измерение степени твердости кожи оценивают по шкале модифицированной общей оценки кожи по Роднану (оценка по шкале mRSS или mRTSS). В этом методе используют пальпацию кожи в 17 областях тела и, дают оценку от нуля до трех для каждой области. Ноль означает отсутствие утолщений, единица - легкое утолщение, два - умеренное утолщение, а три - сильное утолщение кожи. Типичное значение оценки по шкале mRSS для пациента со склеродермией составляет от 16 до 27.

[0368] **Результаты**

[0369] Ожидается, что тепротумаб будет эффективен при лечении диффузного кожного системного склероза (dcSSc) и связанных с ним состояний, включая другие формы склеродермии, а также идиопатический легочный фиброз и интерстициальное заболевание легких. Эти патологии включают формы склеродермии, которые специально исключены из клинического исследования, описанного выше, такие как ограниченная кожная склеродермия и склероз без склеродермии. Ожидается, что тепротумаб будет эффективен при различных симптомах и показателях склеродермии и dcSSc, включая: улучшенные показатели по шкале ACR-CRISS, такие как улучшенные показатели для модифицированной оценки кожи по Роднану (mRSS), улучшенный форсированный жизненный объем легких (% FVC) от прогнозируемого, улучшенную общую оценку состояния пациента (индекс PTGA), улучшенную общую оценку врачей (индекс MDGA) и улучшенный индекс по анкете оценки состояния здоровья - индекса инвалидности (HAQ-DI); уменьшение частоты и/или тяжести обострения заболевания (например, с использованием компонентов шкалы ACR-CRISS), приводящие к изменениям в транскриптом, связанном с путем IGF-1, например, больше напоминающим или связанным с фенотипом, не связанным с заболеванием; уменьшение воспаления и/или фиброза в биоптатах кожи (поражения), что приводит к измененным секретиремым белкам, связанным с путем IGF-1, например, больше напоминающим или связанным с фенотипом, не связанным с заболеванием; уменьшение воспаления и/или фиброза в сыворотке; изменения экспрессия белка IGF-1R мононуклеарными клетками периферической крови (PBMC); снижение скорости оседания эритроцитов (СОЭ); и сниженный уровень высокочувствительного С-реактивного белка (hsCRP).

[0370] При большом сходстве причин фиброза при dcSSc и многих ILD, включая IPF, вполне вероятно, что тепротумаб будет эффективен для лечения ILD, включая IPF. Вышеупомянутый протокол может быть изменен для испытаний методов лечения ILD,

включая IPF. Конечные точки испытания будут изменены и могут включать оценки FVC, 6MWT, DLCO и оценку по опроснику больных с респираторными заболеваниями госпиталя Святого Георгия (SGRQ).

***Другие варианты осуществления настоящего изобретения***

[0371] Подробное описание, изложенное выше, предоставлено, чтобы помочь специалистам в данной области техники применить настоящее изобретение на практике. Однако изобретение, описанное и заявленное в настоящем документе, не должно ограничиваться по своему объему конкретными раскрытыми здесь вариантами осуществления, поскольку эти варианты осуществления предназначены для иллюстрации нескольких аспектов изобретения. Предполагается, что любые эквивалентные варианты осуществления входят в объем настоящего изобретения. Действительно, различные модификации изобретения, в дополнение к тем, которые показаны и описаны здесь, будут очевидны для специалистов в данной области техники из представленного описания, не отходя от сущности или объема настоящего изобретения. Такие модификации также входят в объем прилагаемой формулы изобретения.

**ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ**

1. Способ лечения склеродермии, предусматривающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества ингибитора рецептора инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-1R).

2. Способ по п. 1, в котором склеродермия представляет собой ограниченную склеродермию.

3. Способ по п. 2, в котором ограниченная склеродермия представляет собой очаговую склеродермию или линейную склеродермию.

4. Способ по п. 1, в котором склеродермия представляет собой системную склеродермию.

5. Способ по п. 4, в котором системная склеродермия выбрана из группы, состоящей из ограниченной кожной системной склеродермии, системного склероза без склеродермии и диффузного кожного системного склероза.

6. Способ по п. 5, в котором системная склеродермия представляет собой диффузный кожный системный склероз.

7. Способ лечения интерстициального заболевания легких (ILD), предусматривающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества ингибитора рецептора инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-1R).

8. Способ по п. 7, в котором ILD представляет собой идиопатический легочный фиброз.

9. Способ уменьшения фиброза и/или выработки и/или накопления коллагена у субъекта со склеродермией или интерстициальным заболеванием легких (ILD), предусматривающий введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества ингибитора рецептора инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-1R).

10. Способ по п. 9, в котором субъект страдает склеродермией.

11. Способ по п. 10, в котором склеродермия представляет собой системную склеродермию.

12. Способ по п. 11, в котором системная склеродермия выбрана из группы, состоящей из ограниченной кожной системной склеродермии, системного склероза без склеродермии и диффузного кожного системного склероза.

13. Способ по п. 12, в котором системная склеродермия представляет собой диффузный кожный системный склероз.

14. Способ по п. 9, в котором уменьшение фиброза и выработки и/или накопления коллагена измеряют по эластичности кожи.

15. Способ по п. 14, в котором уменьшение фиброза и выработки и/или накопления коллагена измеряют как уменьшение у субъекта значения показателя модифицированной общей оценки кожи по Роднану (оценка по шкале mRSS или mRTSS).

16. Способ по п. 9, в котором уменьшение фиброза и выработки и/или накопления коллагена измеряют как увеличение у субъекта индекса ответа по шкале Американской

коллекции ревматологов при системном склерозе (ACR-CRISS).

17. Способ по п. 9, в котором субъекта страдает ИЛД.

18. Способ по п. 17, в котором ИЛД представляет собой идиопатический легочный фиброз.

19. Способ по любому из пп. 9-13, 17 и 18, в котором уменьшение фиброза и выработки и/или накопления коллагена измеряют как улучшение у субъекта функции легких.

20. Способ по п. 19, в котором уменьшение фиброза и выработки и/или накопления коллагена измеряют как увеличение расстояния, проходимого субъектом при выполнении теста 6-минутной ходьбы (6MWT).

21. Способ по п. 19, в котором форсированный жизненный объем легких (FVC) улучшается на  $\geq 5\%$ .

22. Способ по п. 19, в котором улучшается способность к диффузии кислорода (DLCO).

23. Способ по любому из пп. 1-22, в котором введение осуществляют внутривенной инъекцией, подкожной инъекцией, внутривенной инъекцией (включая внутривенную инфузию) или ингаляцией.

24. Способ по любому из пп. 1-23, в котором ингибитор IGF-1R представляет собой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент.

25. Способ по п. 24, в котором антитело или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в дозе от приблизительно 1 мг/кг до приблизительно 5 мг/кг в качестве первой дозы.

26. Способ по п. 24, в котором антитело или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в дозе от приблизительно 5 мг/кг до приблизительно 10 мг/кг в качестве первой дозы.

27. Способ по п. 26, в котором антитело или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в дозе от приблизительно 5 мг/кг до приблизительно 20 мг/кг в последующих дозах.

28. Способ по п. 27, в котором антитело или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в дозе приблизительно 10 мг/кг в качестве первой дозы; и приблизительно 20 мг/кг в последующих дозах.

29. Способ по п. 28, в котором последующие дозы вводят каждые три недели в течение по меньшей мере 21 недели.

30. Способ по п. 24, в котором антитело или его антигенсвязывающий фрагмент имеет аффинность связывания IGF-1R ( $K_D$ )  $10^{-8}$  М или менее.

31. Способ по п. 30, в котором антитело или его антигенсвязывающий фрагмент имеет аффинность связывания IGF-1R ( $K_D$ ) от  $10^{-13}$  до  $10^{-9}$  М.

32. Способ по п. 24, в котором антитело или его антигенсвязывающий фрагмент имеет значение  $IC_{50}$  связывания IGF-I и IGF-II с IGF-1R не более чем приблизительно 2 нМ.

33. Способ по п. 32, в котором указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую CDR1, CDR2 и CDR3, и легкую цепь, содержащую CDR1, CDR2 и CDR3, причем аминокислотные последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи и аминокислотные последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи по меньшей мере на 90% идентичны (i) аминокислотным последовательностям SEQ ID NO: 85-90, соответственно; или (ii) аминокислотным последовательностям SEQ ID NO: 85, 93, 87, 88, 94 и 90, соответственно.

34. Способ по п. 33, в котором антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (i) аминокислотные последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи и аминокислотные последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, представленные в SEQ ID NO: 85-90 соответственно; или (ii) аминокислотные последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи и аминокислотные последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, представленные в SEQ ID NO: 85, 93, 87, 88, 94 и 90, соответственно.

35. Способ по п. 33, в котором антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (i) переменную область тяжелой цепи, которая по меньшей мере на 80% идентична последовательности аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 91, и переменную область легкой цепи, которая по меньшей мере на 80% идентична аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 92; или (ii) переменную область тяжелой цепи, которая по меньшей мере на 80% идентична последовательности аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 95, и переменную область легкой цепи, которая по меньшей мере на 80% идентична последовательности аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 96.

36. Способ по п. 33, в котором указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (i) переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 91, и переменную область легкой цепи область, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 92; или (ii) переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 95, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 96.

37. Способ по п. 24, в котором антитело представляет собой тепротумаб.

38. Способ по любому из пп. 24-37, в котором антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой человеческое антитело, моноклональное антитело, человеческое моноклональное антитело, очищенное антитело, диатело, одноцепочечное антитело, мультиспецифическое антитело, Fab, Fab', F(ab')<sub>2</sub>, Fv или scFv.

39. Способ по любому из пп. 24-37, в котором антитело или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в составе фармацевтической композиции, которая дополнительно содержит фармацевтически приемлемый разбавитель, эксципиент или носитель.

40. Способ по п. 39, дополнительно предусматривающий введение в составе

фармацевтической композиции или отдельно одного или нескольких других фармацевтически активных соединений для лечения очаговой склеродермии или линейной склеродермии.

41. Способ по п. 39, который дополнительно включает введение в составе фармацевтической композиции или отдельно соединения, которое выбирают из: кортикостероида; ритуксимаба или другого антитела против CD20; тоцилизумаба или другого антитела против IL-6; или метотрексата.

42. Способ по любому из пп. 1-41, в котором лечение эффективно в течение по меньшей мере 4 недель после последней введенной дозы.

43. Способ по любому из пп. 1-41, в котором лечение эффективно в течение по меньшей мере 6 недель после последней введенной дозы.

44. Способ по любому из пп. 1-41, в котором лечение эффективно в течение по меньшей мере 8 недель после последней введенной дозы.

45. Способ по любому из пп. 1-41, в котором лечение эффективно в течение по меньшей мере 20 недель после последней введенной дозы.

46. Способ по любому из пп. 1-32 и 38-45, в котором указанный ингибитор IGF-1R выбирают из ганитумаба, фигитумумаба, MEDI-573, циксутумумаба, далотузумаба, робатумумаба, AVE1642, ВПВ022, ксентузумаба, истиратумаба, линситиниба, пикропоподофиллина, BMS-754807, BMS-536924, BMS-554417, GSK1838705A, GSK1904529A, NVP-AEW541, NVP-ADW742, GTx-134, AG1024, KW-2450, PL-2258, NVP-AEW541, NSM-18, AZD3463, AZD9362, BI885578, BI893923, TT-100, XL-228 и A-928605.

47. Способ по п. 46, в котором указанный ингибитор IGF-1R представляет собой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент.

48. Способ по п. 47, в котором указанный ингибитор IGF-1R представляет собой человеческое, химерное человеческое или гуманизированное моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, пригодный для терапии человека.

49. Способ по п. 47, в котором антитело вводят внутривенно (в/в) или подкожно (п/к).

50. Способ по п. 48, в котором антитело вводят внутривенно.

51. Способ по п. 47, в котором указанное антитело выбирают из ганитумаба, фигитумумаба, MEDI-573, циксутумумаба, далотузумаба, робатумумаба, AVE1642, ВПВ022, ксентузумаба и истиратумаба.

52. Способ по п. 51, в котором антитело представляет собой ганитумаб.

53. Способ по п. 52, в котором ганитумаб вводят в дозе:

а. 1-60 мг/кг или 75-4500 мг в/в каждые 3 недели; или

б. 0,6-40 мг/кг или 45-3000 мг в/в каждые 2 недели; или

с. 0,3-20 мг/кг или 22-1500 мг в/в еженедельно.

54. Способ по п. 51, в котором антитело представляет собой фигитумумаб.

55. Способ по п. 54, в котором фигитумумаб вводят в дозе:

- a. 1-60 мг/кг или 75-4500 мг в/в каждые 3 недели; или
  - b. 0,6-40 мг/кг или 45-3000 мг в/в каждые 2 недели; или
  - c. 0,3-20 мг/кг или 22-1500 мг в/в еженедельно.
56. Способ по п. 51, в котором антитело представляет собой циксутумумаб.
57. Способ по п. 56, в котором циксутумумаб вводят в дозе:
- a. 1-45 мг/кг или 75-3400 мг в/в каждые 3 недели; или
  - b. 0,6-30 мг/кг или 45-2300 мг в/в каждые 2 недели; или
  - c. 0,3-15 мг/кг или 22-1200 мг в/в еженедельно.
58. Способ по п. 51, в котором антитело представляет собой далотузумаб.
59. Способ по п. 58, в котором далотузумаб вводят в дозе:
- a. 1-90 мг/кг или 75-6800 мг в/в каждые 3 недели; или
  - b. 0,6-60 мг/кг или 45-4500 мг в/в каждые 2 недели; или
  - c. 0,3-30 мг/кг или 22-2300 мг в/в еженедельно.
60. Способ по п. 51, в котором антитело представляет собой робатумумаб.
61. Способ по п. 60, в котором робатумумаб вводят в дозе:
- a. 1-75 мг/кг или 75-5700 мг в/в каждые 3 недели; или
  - b. 0,6-50 мг/кг или 45-3800 мг в/в каждые 2 недели; или
  - c. 0,3-25 мг/кг или 22-1900 мг в/в еженедельно.
62. Способ по п. 51, в котором антитело представляет собой ксентузумаб.
63. Способ по п. 62, в котором ксентузумаб вводят в дозе:
- a. 1-112 мг/кг или 75-8400 мг в/в каждые 3 недели; или
  - b. 0,6-75 мг/кг или 45-5700 мг в/в каждые 2 недели; или
  - c. 0,3-38 мг/кг или 22-2900 мг в/в еженедельно.
64. Способ по п. 51, в котором антитело представляет собой истиратумаб.
65. Способ по п. 64, в котором дозу истиратумаба вводят при:
- a. 1-112 мг/кг или 75-8400 мг в/в каждые 3 недели; или
  - b. 0,6-75 мг/кг или 45-5700 мг в/в каждые 2 недели; или
  - c. 0,3-38 мг/кг или 22-2900 мг в/в еженедельно.
66. Способ по п. 51, в котором антитело представляет собой AVE1642.
67. Способ по п. 66, в котором AVE1642 вводят в дозе:
- a. 1-60 мг/кг или 75-4500 мг в/в каждые 3 недели; или
  - b. 0,6-40 мг/кг или 45-3000 мг в/в каждые 2 недели; или
  - c. 0,3-20 мг/кг или 22-1500 мг в/в еженедельно.
68. Способ по п. 51, в котором антитело представляет собой ВПВ022.
69. Способ по п. 68, в котором ВПВ022 вводят в дозе:
- a. 1-75 мг/кг или 75-5700 мг в/в каждые 3 недели; или
  - b. 0,6-50 мг/кг или 45-3800 мг в/в каждые 2 недели; или
  - c. 0,3-25 мг/кг или 22-1900 мг в/в еженедельно.
70. Способ по п. 47, в котором указанное антитело-ингибитор IGF-1R содержит по меньшей мере одну тяжелую цепь и по меньшей мере одну легкую цепь, выбранные из



низкомолекулярное соединение.

72. Способ по п. 71, в котором указанный ингибитор IGF-1R вводят перорально.

73. Способ по п. 71, в котором указанный ингибитор IGF-1R выбирают из линситиниба, пикроподофиллина, BMS-754807, BMS-536924, BMS-554417, GSK1838705A, GSK1904529A, NVP-AEW541, NVP-ADW742, GTx-134, AG1024, KW-2450, PL-2258, NVP-AEW541, NSM-18, AZD3463, AZD9362, BI885578, BI893923, TT-100, XL-228 и A-928605.

74. Способ по п. 73, в котором ингибитор IGF-1R представляет собой линситиниб.

75. Способ по п. 74, в котором линситиниб вводят в дозе:

а. 10-750 мг перорально один раз в день непрерывной дозой или 10-1500 мг/день один раз в день прерывистой дозой (до 7 дней каждые 14 дней); или

б. 6-500 мг перорально два раза в день непрерывной дозой или 6-1000 мг два раза в день прерывистой дозой (до 7 дней каждые 14 дней); или

с. 3-250 мг перорально три раза в день непрерывной дозой или 3-500 мг три раза в день прерывистой дозой (до 7 дней каждые 14 дней).

76. Способ по п. 73, в котором ингибитор IGF-1R представляет собой пикроподофиллин.

77. Способ по п. 76, в котором пикроподофиллин вводят в дозе:

а. 20-2000 мг перорально один раз в день; или

б. 13-1400 мг перорально два раза в день; или

с. 6-700 мг перорально три раза в день.

78. Способ по п. 73, в котором ингибитор IGF-1R представляет собой BMS-754807.

79. Способ по п. 78, в котором BMS-754807 вводят в дозе:

а. 5-600 мг перорально один раз в день; или

б. 3-400 мг перорально два раза в день; или

с. 1-200 мг три раза в день.

80. Способ по п. 73, в котором ингибитор IGF-1R представляет собой BMS-536924.

81. Способ по п. 73, в котором ингибитор IGF-1R представляет собой BMS-554417.

82. Способ по п. 73, в котором ингибитор IGF-1R представляет собой GSK1838705A.

83. Способ по п. 73, в котором ингибитор IGF-1R представляет собой GSK1904529A.

84. Способ по п. 73, в котором ингибитор IGF-1R представляет собой NVP-AEW541.

85. Способ по п. 73, в котором ингибитор IGF-1R представляет собой NVP-ADW742.

86. Способ по п. 73, в котором ингибитор IGF-1R представляет собой GTx-134.

87. Способ по п. 73, в котором ингибитор IGF-1R представляет собой AG1024.

88. Способ по п. 73, в котором ингибитор IGF-1R представляет собой PL-2258.

89. Способ по п. 73, в котором ингибитор IGF-1R представляет собой NVP-

AEW541.

90. Способ по п. 73, в котором ингибитор IGF-1R представляет собой NSM-18.
91. Способ по п. 73, в котором ингибитор IGF-1R представляет собой AZD3463.
92. Способ по п. 73, в котором ингибитор IGF-1R представляет собой AZD9362.
93. Способ по п. 73, в котором ингибитор IGF-1R представляет собой BI885578.
94. Способ по п. 73, в котором ингибитор IGF-1R представляет собой BI893923.
95. Способ по п. 73, в котором ингибитор IGF-1R представляет собой TT-100.
96. Способ по п. 73, в котором ингибитор IGF-1R представляет собой XL-228.
97. Способ по п. 73, в котором ингибитор IGF-1R представляет собой A-928605.
98. Способ по любому из пп. 80-97, в котором ингибитор IGF-1R вводят в дозе:
  - a. 1-2000 мг перорально один раз в день; или
  - b. 0,6-1400 мг перорально два раза в день; или
  - c. 0,3-700 мг перорально три раза в день.
99. Способ по п. 73, в котором ингибитор IGF-1R представляет собой KW-2450.
100. Способ по п. 99, в котором KW-2450 вводят в дозе:
  - a. 1-100 мг перорально один раз в день; или
  - b. 0,6-70 мг перорально два раза в день; или
  - c. 0,3-30 мг перорально три раза в день.
101. Способ по любому из пп. 24-39 и 47-70, в котором антитело против рецептора инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-1R) или его антигенсвязывающий фрагмент содержит модификацию в области Fc для увеличения периода полужизни.

По доверенности



1/1

Фиг. 1