

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **045389**

(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.11.22

(21) Номер заявки
202091640

(22) Дата подачи заявки
2019.01.04

(51) Int. Cl. **C07K 16/00** (2006.01)
C07K 16/24 (2006.01)
C12Q 1/68 (2018.01)
C12Q 1/6883 (2018.01)
C12Q 1/6886 (2018.01)

(54) СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ

(31) 62/614,134

(32) 2018.01.05

(33) US

(43) 2020.10.26

(86) PCT/US2019/012430

(87) WO 2019/136312 2019.07.11

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
НОВО НОРДИСК А/С (DK)

(72) Изобретатель:
**Девалараджа Мадхав Н., Дейвидсон
Майкл Х., Каккар Рахул (US)**

(74) Представитель:
**Хмара М.В., Рыбаков В.М., Липатова
И.И., Новоселова С.В., Дощечкина
В.В., Пантелеев А.С., Ильмер Е.Г.,
Осипов К.В. (RU)**

(56) US-A1-20170029499
WO-A1-2018144773
US-B2-8198414

HUIZINGA et al. "Sarilumab, a Fully Human Monoclonal Antibody Against IL-6R α in Patients with Rheumatoid Arthritis and an Inadequate Response to Methotrexate: Efficacy and Safety Results from the Randomised SARIL-RA-MOBILITY Part A trial", *Annals of the Rheumatic Diseases*, 02 December 2013 (02.12.2013), Vol. 73, Iss. 9, Pgs. 1626-1634, entire document

US-A1-20150203574
ILLEI et al. "Tocilizumab in Systemic Lupus Erythematosus - Safety, Preliminary Efficacy, and Impact on Circulating Plasma Cells," *Arthritis and Rheumatism*, 01 February 2010 (01.02.2010), Vol. 62, Iss. 2, Pgs. 542-552, entire document
US-A1-20160355584

(57) Изобретение относится к способу лечения сердечно-сосудистого заболевания у пациента, предусматривающему введение антагониста IL-6 пациенту с опосредованным IL-6 воспалением, где указанный антагонист IL-6 представляет собой COR-001 и COR-001 вводят подкожно в месячной эквивалентной дозе, составляющей от 4 до 40 мг; где указанный пациент имеет хроническое заболевание почек 3-5 стадии согласно классификации KDOQI.

B1

045389

045389

B1

Ссылка на родственные заявки

Согласно настоящей заявке испрашивается приоритет по предварительной заявке на патент США № 62/614134, поданной 5 января 2018 года, которая тем самым включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Перечень последовательностей

Данная заявка содержит перечень последовательностей, который был предоставлен с помощью EFS-Web и таким образом включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. Указанная копия в формате ASCII имеет название 38802US_sequence_listing.txt.

Предшествующий уровень техники изобретения

Хроническое воспаление является характерным для многих заболеваний, в том числе и классических ревматических нарушений, таких как ревматоидный артрит, ювенильный идиопатический артрит, псориазический артрит и воспалительное заболевание кишечника, и других системных заболеваний, которые все чаще считают ассоциированными с хроническим воспалением, таких как сердечно-сосудистое заболевание, заболевание почек, нейровоспалительные заболевания, анемии, рак и старение.

Провоспалительный цитокин, IL-6, часто играет решающую роль в хроническом воспалении вследствие активации пути передачи сигнала с участием JAK-STAT, и были разработаны ингибиторы IL-6 для лечения определенных воспалительных нарушений, при которых IL-6, как было показано, вносит существенный вклад в этиологию заболевания. Антитело к рецептору IL-6, тоцилизумаб (ACTEMRA), было одобрено для лечения ревматоидного артрита, гигантоклеточного артериита, полиартикулярного ювенильного идиопатического артрита, системного ювенильного идиопатического артрита и ятрогенного синдрома высвобождения цитокинов. Антитело к рецептору IL-6, сарилумаб (KEVZARA), было одобрено для лечения взрослых пациентов с ревматоидным артритом с активностью от умеренной до сильной.

Несмотря на то что ингибирование IL-6 может быть эффективным, лечение хронического воспаления ингибиторами IL-6 с применением современных схем дозирования часто приводит к иммунодепрессии. Иммунодепрессия может приводить в результате к повышенной чувствительности к патогенам, таким как бактерии, грибки и вирусы. Одобренная FDA-инструкция по медицинскому применению препарата ACTEMRA предупреждает о рисках серьезных инфекций, приводящих к госпитализации или смерти, в том числе туберкулеза, бактериальной инфекции, инвазивной грибковой инфекции, вирусной и другой оппортунистической инфекции; инструкция к KEVZARA предупреждает о серьезных инфекциях, приводящих к госпитализации или смерти, в том числе о бактериальных, вирусных, инвазивных грибковых инфекциях и других оппортунистических инфекциях.

Таким образом, существует потребность в новых способах лечения опосредованного IL-6 воспаления, которые не приводят к иммунодепрессии.

Краткое раскрытие изобретения

Авторы настоящего изобретения продемонстрировали, что антагонисты IL-6 можно вводить в дозе, согласно схеме и в течение периода времени, которые достаточны для снижения воспаления, не вызывая иммунодепрессию.

Соответственно, согласно первому аспекту представлены способы лечения опосредованного IL-6 воспаления у пациента. Способы предусматривают: введение антагониста IL-6 пациенту с опосредованным IL-6 воспалением в дозе, которая является достаточной для снижения воспаления, не вызывая иммунодепрессии. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления пациент имеет повышенный уровень С-реактивного белка (CRP) до лечения. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления уровень CRP у пациента до лечения составляет по меньшей мере 2 мг/л. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления уровень CRP у пациента до лечения составляет по меньшей мере 4 мг/л. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления уровень CRP у пациента до лечения составляет по меньшей мере 6 мг/л. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления уровень CRP у пациента до лечения составляет по меньшей мере 10 мг/л.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления пациент имеет повышенный уровень IL-6 в сыворотке крови до лечения. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления уровень IL-6 в сыворотке крови у пациента до лечения составляет по меньшей мере 4 пг/мл. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления уровень IL-6 в сыворотке крови у пациента до лечения составляет по меньшей мере 4 пг/мл. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления уровень IL-6 в сыворотке крови у пациента до лечения составляет по меньшей мере 5 пг/мл. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления уровень IL-6 в сыворотке крови у пациента до лечения составляет по меньшей мере 10 пг/мл.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления воспаление измеряют по уровню С-реактивного белка (CRP). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления уровень CRP после лечения составляет не более чем 2 мг/л. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления уровень CRP после лечения составляет не более чем 1 мг/л. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления уровень CRP снижен по меньшей мере на 50% по сравнению с уровнями до лечения. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления уровень CRP снижен по меньшей мере на 70% по сравнению с уровнями до лечения. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления уровень

составляющей приблизительно 30 мг. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления вобарлизумаб вводят внутривенно в месячной эквивалентной дозе, составляющей приблизительно 60 мг. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления вобарлизумаб вводят внутривенно в месячной эквивалентной дозе, составляющей приблизительно 84 мг. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления вобарлизумаб вводят внутривенно в месячной эквивалентной дозе, составляющей приблизительно 120 мг. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления вобарлизумаб вводят подкожно в месячной эквивалентной дозе, составляющей 7-200 мг. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления вобарлизумаб вводят подкожно в месячной эквивалентной дозе, составляющей приблизительно 7 мг. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления вобарлизумаб вводят подкожно в месячной эквивалентной дозе, составляющей приблизительно 10 мг. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления вобарлизумаб вводят подкожно в месячной эквивалентной дозе, составляющей приблизительно 50 мг. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления вобарлизумаб вводят подкожно в месячной эквивалентной дозе, составляющей приблизительно 100 мг. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления вобарлизумаб вводят подкожно в месячной эквивалентной дозе, составляющей приблизительно 140 мг. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления вобарлизумаб вводят подкожно в месячной эквивалентной дозе, составляющей приблизительно 200 мг.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антагонист IL-6 представляет собой ингибитор JAK. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антагонист IL-6 представляет собой ингибитор STAT3. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления пациент имеет опосредованное гепцидином нарушение.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления пациент имеет заболевание почек. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления пациент имеет хроническое заболевание почек. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления пациент имеет хроническое заболевание почек 1-5 стадии согласно классификации KDOQI. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления пациент имеет хроническое заболевание почек 3-5 стадии согласно классификации KDOQI. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления пациент не находится на диализе. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления пациент имеет хроническое заболевание почек 5 стадии согласно классификации KDOQI. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления пациент находится на диализе. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления пациент имеет кардиоренальный синдром (CRS). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления пациент имеет CRS 4 типа.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления пациент имеет сердечнососудистое заболевание. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления пациент имеет устойчивую к диуретикам сердечную недостаточность. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления пациент имеет застойную сердечную недостаточность (CHF). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления пациент имеет застойную сердечную недостаточность (CHF) со сниженной фракцией выброса. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления пациент имеет застойную сердечную недостаточность (CHF) с промежуточной фракцией выброса. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления пациент имеет застойную сердечную недостаточность (CHF) с сохраненной фракцией выброса. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления пациент имеет острый коронарный синдром. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления пациент имеет атеросклероз.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления пациент имеет анемию. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления пациент анемию хронических заболеваний. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления пациент имеет железорефрактерную железодефицитную анемию (IRIDA).

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления пациент имеет сахарный диабет. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления пациент имеет сахарный диабет II типа. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления пациент имеет инсулинорезистентный сахарный диабет.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления пациент имеет заболевание печени. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления пациент имеет неалкогольный стеатогепатит (NASH).

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления пациент имеет остеопороз. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления пациент имеет депрессию. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления пациент имеет астму. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления пациент имеет нейровоспалительное нарушение. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления пациент имеет болезнь Альцгеймера. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления пациент имеет болезнь Паркинсона. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления пациент имеет рассеянный склероз. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления пациент имеет боковой амиотрофический склероз (ALS).

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления пациент имеет возрастную макулярную дегенерацию (AMD).

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления пациент имеет рак. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления рак выбран из группы, состоящей из солидных опухолей, мелко-

клеточного рака легкого, немелкоклеточного рака легкого, гемобластоза, множественной миеломы, лейкоза, хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL), хронического миелоидного лейкоза (CML), лимфом, лимфомы Ходжкина и аденомы печени.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления пациент имеет кожное заболевание.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления способ препятствует старению у пациента.

В соответствии с еще одним аспектом в данном документе представлены способы лечения воспаления у пациента с сердечно-сосудистым заболеванием. Способы предусматривают: введение антагониста ИЛ-6 пациенту с сердечно-сосудистым заболеванием и уровнем CRP, большим чем 2 мг/л, в дозе, которая является достаточной для снижения уровней CRP до 2 мг/л или меньше, не вызывая нейтропении. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антагонист ИЛ-6 вводят в месячной эквивалентной дозе, которая составляет не более чем 30% от месячной эквивалентной дозы для лечения ревматоидного артрита таким же антагонистом ИЛ-6. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антагонист ИЛ-6 вводят в месячной эквивалентной дозе, которая составляет не более чем 20% от месячной эквивалентной дозы для лечения ревматоидного артрита таким же антагонистом ИЛ-6. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антагонист ИЛ-6 вводят в месячной эквивалентной дозе, которая составляет не более чем 10% от месячной эквивалентной дозы для лечения ревматоидного артрита таким же антагонистом ИЛ-6.

В соответствии с еще одним аспектом в данном документе представлены способы лечения воспаления у пациента с хроническим заболеванием почек (СКД). Способы предусматривают: введение антагониста ИЛ-6 пациенту с СКД и уровнем CRP, большим чем 2 мг/л, в дозе, которая является достаточной для снижения уровней CRP до 2 мг/л или меньше, не вызывая нейтропении.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антагонист ИЛ-6 вводят в месячной эквивалентной дозе, которая составляет не более чем 30% от месячной эквивалентной дозы для лечения ревматоидного артрита таким же антагонистом ИЛ-6. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антагонист ИЛ-6 вводят в месячной эквивалентной дозе, которая составляет не более чем 20% от месячной эквивалентной дозы для лечения ревматоидного артрита таким же антагонистом ИЛ-6. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антагонист ИЛ-6 вводят в месячной эквивалентной дозе, которая составляет не более чем 10% от месячной эквивалентной дозы для лечения ревматоидного артрита таким же антагонистом ИЛ-6.

Краткое описание чертежей

Эти и другие признаки, аспекты и преимущества настоящего изобретения будут лучше понятны с учетом следующего описания и прилагаемых чертежей, в которых:

на фиг. 1 представлена схема увеличения дозы для рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого испытания в фазе 1/фазе 2 COR-001 у пациентов с гемодиализом, описанного в примере 1;

на фиг. 2 представлен временной график и анализ эффективности для фазы лечения и фазы последующего наблюдения для изучения безопасности;

на фиг. 3А и 3В представлены результаты анализа С-реактивного белка (CRP) у пациентов, ответивших на лечение, после лечением COR-001 (антитело к ИЛ-6) или канакинумабом (антитело к ИЛ1ааа). На фиг. 3А представлена частота положительного ответа на лечение в виде уровня С-реактивного белка после внутривенной обработки COR-001 у пациентов с хроническим заболеванием почек 5 стадии, которые находились на диализе, в клиническом испытании, описанном в примере 1. Исходный уровень в hsCRP составлял 12,4 мг/л. Пациента определяли как отвечающего на лечение, когда средний уровень в hsCRP составлял <2 мг/л в неделю 12. На фиг. 3В представлена частота положительного ответа на лечение в виде уровня С-реактивного белка после обработки канакинумабом в испытании CANTOS, как описано в научной литературе. Исходный уровень в hsCRP составлял 5,5 мг/л. Пациента определяли как отвечающего на лечение, когда уровень hsCRP составлял <2 мг/л через 3 месяца;

на фиг. 4 представлены результаты анализа гемоглобина у пациентов, ответивших на лечение, после обработки COR-001 в дозах, составляющих 2 мг, 6 мг и 20 мг. Пациента определяли как отвечающего на лечение, когда было определено повышение уровня гемоглобина на 1 г/дл или больше после Дня 29. Исследователям не позволяли менять дозировку ESA до достижения Дня 29;

на фиг. 5 представлено воздействие COR-001 на параметр диастолической функции сердца, NT-proBNP;

на фиг. 6А и 6В представлена частота неблагоприятного ответа на лечение у пациентов в виде количества нейтрофилов и тромбоцитов. На фиг. 6А представлена частота неблагоприятного ответа на лечение у пациентов в виде количества нейтрофилов. Пациента определяли как имеющего неблагоприятный ответ, когда среднее количество нейтрофилов составляло 2×10^6/мл в Неделю 12. На фиг. 6В представлена частота неблагоприятного ответа на лечение у пациентов в виде количества тромбоцитов. Пациента определяли как имеющего неблагоприятный ответ, когда среднее количество тромбоцитов составляло 100×10^6/мл в Неделю 12.

Подробное раскрытие изобретения

1. Определения.

Если не определено иное, все технические и научные термины, применяемые в данном документе, имеют значение, которое обычно понятно квалифицированному специалисту в области техники, к которой относится настоящее изобретение.

В контексте данного документа "интерлейкин 6 (IL-6)" или "полипептид IL-6" относится к полипептиду или его фрагменту с аминокислотной последовательностью, по меньшей мере приблизительно на 85% или более идентичной аминокислотной последовательности, представленной в NCBI под номером доступа NP_000591, и имеющему биологическую активность IL-6. IL-6 представляет собой плейотропный цитокин с многочисленными биологическими функциями. Иллюстративные биологические активности IL-6 включают в себя иммуностимулирующие и провоспалительные активности. Иллюстративная аминокислотная последовательность IL-6 представлена ниже:

```

1  MCVGARRLGR  GPCAALLLLG  LGLSTVTGLH  CVGDTYPSND  RCCHECRPGN  GMVSRCSRSQ
61  NTVCRPCGPG  FYNDVVSSKP  CKPCTWCNLR  SGSERKQLCT  ATQDTVCRCR  AGTQPLDSYQ
121 PGVDCAPCPP  GHFSPGDNQA  CKPWTNCTLA  GKHTLQPASN  SSDAICEDRD  PPATQPQETQ
181 GPPARPITVQ  PTEAWPRTSQ  GPSTRPVEVP  GGRAVAAILG  LGLVLGLLGP  LAILLALYLL
241 RRDQRLPPDA  HKPPGGGSFR  TPIQEEQADA  HSTLAKI  (SEQ ID NO:1)

```

В контексте данного документа "нуклеиновая кислота интерлейкина 6 (IL-6)" относится к полинуклеотиду, кодирующему полипептид интерлейкина 6 (IL-6). Иллюстративная последовательность нуклеиновой кислоты интерлейкина 6 (IL-6) представлена под номером доступа NM_000600 в NCBI. Иллюстративная последовательность под номером доступа NM_000600 в NCBI представлена ниже:

```

1  AATATTAGAG  TCTCAACCCC  CAATAAATAT  AGGACTGGAG  ATGTCTGAGG  STCATTCTGC
61  CCTCGAGCCC  ACCGGGAACG  AAAGAGAAGC  TCTATCTCCC  CTCCAGGAGC  CCAGSTATGA
121 ACTCCTTCTC  CACAAGCGCC  TTCGGTCCAG  TTGCCTTCTC  CCTGGGGCTG  STCCTGGTGT
181 TGCCTGTCTG  CTTCCTGACC  CCAGTACCCC  CAGGAGAAGA  TTCCAAAGAT  GTAGCCGCCC
241 CACACAGACA  GCCACTCACC  TCTTCAGAAC  GAATTGACAA  ACAAATTCGG  TACATCCTCG
301 ACGGCATCTC  AGCCCTGAGA  AAGGAGACAT  GTAACAAGAG  TAACATGTGT  GAAAGCAGCA
361 AAGAGGCACT  GGCAGAAAAC  AACCTGAACC  TTCCAAAGAT  GGCTGAAAAA  GATGGATGCT
421 TCCAATCTGG  ATTCAATGAG  GAGACTTGCC  TGGTGAAAAT  CATCACTGGT  STTTTGGAGT
481 TTGAGGTATA  CCTAGAGTAC  CTCCAGAACA  GATTTGAGAG  TAGTGAGGAA  CAAGCCAGAG
541 STGTGCAGAT  GAGTACAAAA  GTCCTGATCC  AGTTCCTGCA  GAAAAAGGCA  AAGAATCTAG
601 ATGCAATAAC  CACCCCTGAC  CCAACCACAA  ATGCCAGCCT  GCTGACGAAG  CTGCAGGCAC
661 AGAACCAGTG  GCTGCAGGAC  ATGACAACAT  ATCTCATCTC  GCGCAGCTTT  AAGGAGTTCC
721 TGCAGTCCAG  CCTGAGGGCT  STTCGGCAA  TGTAGCATGG  GCACCTCAGA  TTGTTGTTGT
781 TAATGGGCAT  TCCTTCTTCT  GGTTCAGAAC  CTGTCCACTG  GGCACAGAAC  TTATGTTGTT
841 CTSTATGGAG  AASTAAAAGT  ATGAGCGTTA  GGACACTATT  TTAATTATT  TTAATTTATT
901 AATATTTAAA  TATGTGAAGC  TGAGTTAATT  TATGTAAGTC  ATATTTATAT  TTTTAAGAAG
961 TACCACTTGA  AACATTTTAT  GTATTAGTTT  TGAATAATA  ATGGAAAGTG  GSTATGCAGT
1021 TTGAATATCC  TTTGTTTCAG  AGCCAGATCA  TTTCTTGGAA  AGTGTAGGCT  TACCTCAAAT
1081 AAATGGCTAA  STTATACATA  TTTTAAAGA  AATATTTATA  TTGTATTTAT  ATAATGTATA
1141 AATGGTTTTT  ATACCAATAA  ATGGCATTTT  AAAAAATTCA  GCAAAAAAAA  AAAAAAAA
1201 A  (SEQ ID NO:2)

```

В контексте данного документа "комплекс рецептора интерлейкина 6 (IL-6R)" относится к белковому комплексу, содержащему альфа-субъединицу рецептора IL-6 (IL-6R α) и участвующий в передаче сигнала от интерлейкина 6 гликопротеин 130 (gp130), также называемый Р-субъединицей рецептора интерлейкина 6 (IL-6R β). В контексте данного документа "полипептид α -субъединицы рецептора интерлейкина 6 (IL-6R α)" относится к полипептиду или его фрагменту с аминокислотной последовательностью, по меньшей мере приблизительно на 85% или более идентичной аминокислотной последовательности, представленной в NCBI под номером доступа NP_000556 или NP_852004, и имеющему биологическую активность рецептора IL-6. Иллюстративные биологические активности IL-6R α включают в себя связывание с IL-6, связывание с гликопротеином 130 (gp130) и регуляцию роста и дифференцировки клеток. Иллюстративная последовательность IL-6R представлена ниже:

1 MLAVGCALLA ALLAAPGAAL APRRCPAQEV ARGVLTSLPG DSVTLTCEPGV EPEDNATVHW
 61 VLRKPAAGSH PSRWAGMGR LLLRSVQLHD SGNYSYRAG RPAGTVHLLV DVPPEEPQLS
 121 CFRKSPLSNV VCEWGPRSTP SLTTKAVLLV RKFQNSPAED FQEPCCQYSQE SQKFSCQLAV
 181 PEGDSSFYIV SMCVASSVGS KFSKTQTFQG CGILQPDPPA NITVTAVARN PRWLSVTWQD
 241 PHSWNSSFYR LRFELRYRAE RSKTFTTWMV KDLQHHCVIH DAWSGLRHVV QLRAQEEFGQ
 301 GEWSEWSPEA MGTPWTESRS PPAENEVSTP MQALTTNKDD DNILFRDSAN ATSLPVQDSS
 361 SVPLPTFLVA GGSLAFGTLT CIAIVLRFKK TWKLRALKEG KTSMHPPYSL GQLVPERPRP
 421 TPVLVPLISP PVSPSSLGSD NTSSHNRPDA RDRSPYDIS NTDYFFPR (SEQ ID NO:3)

В контексте данного документа "гликопротеин 130 (gp130)" или "полипептид β -субъединицы рецептора интерлейкина 6 (IL-6 β)" относится к полипептиду или его фрагменту с аминокислотной последовательностью, мере приблизительно на 85% или более идентичной аминокислотной последовательности, представленной в NCBI под номером доступа NP_002175, NP_786943 или NP_001177910, и имеющему биологическую активность рецептора IL-6. Иллюстративные биологические активности IL-6 β включают в себя связывание с IL-6 α , активность передачи сигнала с участием рецептора IL-6 и регуляцию клеточного роста, дифференцировки, экспрессию гепцидина и т.д. Иллюстративная последовательность IL-6RP представлена ниже:

1 MLTLQTWLVQ ALFIFLTTES TGELLDPCGY ISPESPVVQL HSNFTAVCVL KEKCMDYFHV
 61 NANYIVWKTN HFTIPKEQYT IINRTASSVT FTDIASLNIQ LTCNILTQFGQ LEQNVYGITI
 121 ISGLPPEKPK NLSCIVNEGK KMRCEWDGGR ETHLETNFTL KSEWATHKFA DCKAKRDTPT
 181 SCTVDYSTVY FVNIEVWVEA ENALGKVTSD HINFDVYKV KPNPPHNSV INSEELSSIL
 241 KLTWTNPSIK SVIILKYNIQ YRTKDASTWS QIPPEDTAST RSSFTVQDLK PFTEYVFRIR
 301 CMKEDGKGYW SDWSEEASGI TYEDRPSKAP SFWYKIDPSH TQGYRTVQLV WKTLPPEFAN
 361 GKILDYEVTL TRWKSHLQNY TVNATKLTVN LTNDRYLATL TVRNLVGKSD AAVLTIPACD
 421 FQATHPVMDL KAFPKDNMLW VEWTPRESV KKYILEWCVL SDKAPCITDW QQEDGTVHRT
 481 YLRGNLAESK CYLITVTPVY ADGPGSPESI KAYLKQAPPS KGPTVVRTKV GKNEAVLEWD
 541 QLPVDVQNGF IRNYTIFYRT IIGNETAVNV DSSHTEYTLS SLTSDTLYMV RMAAYTDEGG
 601 KDGPEFTFTT PKFAQGEIEA IVPVCLAFLL LTLLGLVFC FNKRDLIKKH IWPVNPDPK
 661 SHIAQWSPHT PPRHNFNSKD QMYSDGNFTD VSVVEIEAND KKPFPEDLKS LDLFKKEKIN
 721 TEGHSSGIGG SSCMSSSRPS ISSSDENESS QNTSSTVQYS TVVHSGYRHQ VPSVQVFSRS
 781 ESTQPLLDSE ERPEDLQLVD HVDGGDGILP RQQYFKQNC S QHESPDISH FERSKQVSSV
 841 NEEDEFVRLKQ QISDHISQSC GSGQMKMFQE VSAADAFPGG TEGQVERFET VGMEAATDEG
 901 MPKSYLPQTV RQGGYMPQ (SEQ ID NO:4)

Если не определено иное, "антагонист IL-6" относится к средству, которое способно к снижению биологической активности IL-6. Антагонисты IL-6 включают в себя средства, которые снижают уровень полипептида IL-6 в сыворотке крови, в том числе средства, которые снижают экспрессию полипептида или нуклеиновой кислоты IL-6; средства, которые снижают способность IL-6 к связыванию с IL-6R; средства, которые снижают экспрессию IL-6R; и средства, которые снижают передачу сигнала с участием рецептора IL-6R, когда с ним связывается IL-6. В соответствии с предпочтительными вариантами осуществления антагонист IL-6 снижает биологическую активность IL-6 по меньшей мере приблизительно на 10%, 20%, 30%, 50%, 70%, 80%, 90%, 95% или даже на 100%. Как дополнительно описано ниже, антагонисты IL-6 включают в себя связывающие IL-6 полипептиды, такие как антитела к IL-6 и их антигенсвязывающие фрагменты или производные; связывающие IL-6R полипептиды, такие как антитела к IL-6R и их антигенсвязывающие фрагменты или производные; и синтетические химические молекулы, такие как ингибиторы JAK1 и JAK3.

Термины "антитело против IL-6" или "антитело к IL-6" относятся к антителу, которое специфично связывается с IL-6. Антитела к IL-6 включают в себя моноклональные и поликлональные антитела, которые являются специфичными в отношении IL-6, а также их антигенсвязывающие фрагменты или производные. Антитела к IL-6 более подробно описаны ниже.

В контексте данного документа термины "опосредованное IL-6 воспаление" или "опосредованное IL-6 воспалительное нарушение" относятся к воспалению или связанному с воспалением нарушению, о котором известно или предполагается, что IL-6 вносит вклад в этиологию или симптомы воспаления.

Термины "С-реактивный белок" или "CRP" относятся к полипептиду или его фрагменту с аминокислотной последовательностью, по меньшей мере приблизительно на 85% или более идентичной ами-

нокислотной последовательности, представленной в NCBI под номером доступа NP_000558, и имеющему комплемент-активирующую активность. Уровни CRP повышаются в ответ на воспаление, и их можно измерить с использованием hsCRP теста (высокочувствительный тест на С-реактивный белок). Иллюстративная последовательность CRP представлена ниже:

```

1 MEKLLCFLVL TSLSHAFGQT DMSRKAFFVP KESDTSYVSL KAPLTKPLKA FTVCLHFYTE
61 LSSTRGYSIF SYATKRQDNE ILIFWSKDIG YSFTVGGSEI LFEVPEVTVA PVHICTSWES
121 ASGIVEFWVD GKPRVRKSLK KGYTVGAEAS IILGQEQDSF GGNFEQSLSL VGDIGNVNMW
181 DFVLSPEIN TIYLGPFSP NVLNRALKY EVQGEVFTKP QLWP (SEQ ID NO:5)

```

В контексте данного документа "гепцидин" относится к полипептиду с аминокислотной последовательностью, по меньшей мере приблизительно на 85% или более идентичной аминокислотной последовательности, представленной в NCBI под номером доступа NP_066998 ("препробелок гепцидина"), или к его биологически активному фрагменту. Иллюстративные биологические активности гепцидина включают в себя связывание и снижение уровней экспортирующего железо канала ферропортина, ингибирование транспорта железа, ингибирование поглощения железа в кишечнике и ингибирование высвобождения железа из макрофагов и печени. Иллюстративная аминокислотная последовательность препробелка гепцидина представлена ниже:

```

1 MALSSQIWAALCLLLLLLLASLTSGSVFPQQTGQLAELQPQDRAGARASWMPMFQRRRRRD
61 THFPICIFCCGCCHRSKCGMCKKT (SEQ ID NO:6)

```

Что касается вышеуказанной последовательности, гепцидин существует в различных формах, в том числе в виде препрогормона (аминокислоты 25-84), прогормона (аминокислоты 25-84) и зрелых форм, называемых гепцидином-25 (аминокислоты 60-84), гепцидином-22 (аминокислоты 63-84) и гепцидином-20 (аминокислоты 65-84).

"Опосредованное гепцидином нарушение" представляет собой любое нарушение, при котором экспрессия гепцидина вносит вклад в этиологию нарушения или любой из его симптомов.

Термины "иммунодепрессия" или "подавление иммунитета" относятся к снижению активации или эффективности иммунной системы. Иммунодепрессию можно измерить по числу лейкоцитов, таких как нейтрофилы.

В контексте данного документа "нейтрофил" или "нейтроцит" относится к типу лейкоцитов, который является неотъемлемой частью врожденной иммунной системы. Абсолютное число нейтрофилов (ANC) можно применять в диагностике и прогнозировании. Низкие количества нейтрофилов называют нейтропенией.

Термин "средство" относится к любому соединению или композиции, подходящим для введения в рамках терапии, и прямо включает в себя химические соединения; белки, в том числе антитела или их антигенсвязывающие фрагменты; пептиды и молекулы нуклеиновых кислот.

Термин "субъект" относится к человеку или к отличному от человека млекопитающему, в том числе, без ограничения, субъектам-коровам, лошадям, собакам, овцам, кошкам и грызунам, в том числе к субъектам-мышам и крысам. "Пациент" представляет собой субъекта-человека, нуждающегося в лечении.

В контексте данного документа термины "лечить", "осуществление лечения", "лечение" и подобные относятся к снижению или ослаблению нарушения и/или признаков или симптомов, ассоциированных с ним, или замедлению или остановке его развития. Будет понятно, что, хотя это не исключается, лечение нарушения или состояния не требует, чтобы нарушение, состояние или симптомы, ассоциированные с ними, были полностью устранены.

В контексте данного документа "до лечения" означает до первого введения антагониста IL-6 согласно способам, описанным в данном документе. Термин "до лечения" не исключает, а часто включает в себя время до введения средств для лечения, отличных от антагониста IL-6.

В контексте данного документа термин "после лечения" означает после введения антагониста IL-6 согласно способам, описанным в данном документе. Термин "после лечения" включает в себя время после любого введения антагониста IL-6 в любой дозировке, описанной в данном документе. Термин "после лечения" также включает в себя время после фазы лечения антагонистом IL-6.

В данном раскрытии "содержит", "содержащий", "который содержит", "имеющий", "включает в себя", "в том числе" и их лингвистические варианты имеют значение, приписываемое им патентным законодательством США, допуская присутствие дополнительных компонентов помимо прямо перечисленных.

Термин "биологический образец" относится к любой ткани, клетке, жидкости или другому материалу, полученному из организма (например, субъекта-человека). В соответствии с определенными вариантами осуществления биологический образец представляет собой сыворотку крови или кровь.

Если не определено иное, нумерация остатков в константном участке антитела соответствует нумерации аминокислот в антителе EU, как описано у Kabat.

ми осуществления уровень липопротеина (а) снижен по меньшей мере на 40% по сравнению с уровнями до лечения. В соответствии с определенными вариантами осуществления уровень липопротеина (а) снижен по меньшей мере на 50% по сравнению с уровнями до лечения. В соответствии с определенными вариантами осуществления уровень липопротеина (а) снижен по меньшей мере на 60% по сравнению с уровнями до лечения. В соответствии с определенными вариантами осуществления уровень липопротеина (а) снижен по меньшей мере на 70% по сравнению с уровнями до лечения. В соответствии с определенными вариантами осуществления уровень липопротеина (а) снижен по меньшей мере на 80% по сравнению с уровнями до лечения. В соответствии с определенными вариантами осуществления уровень липопротеина (а) снижен по меньшей мере на 90% по сравнению с уровнями до лечения.

2.5. Уровень LDL.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антагонист ИЛ-6 вводят в дозе, достаточной для снижения уровней липопротеина (а) у пациента без существенного повышения уровней липопротеинов низкой плотности (LDL) у пациента. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления уровень LDL повышен не более чем на 15% по сравнению с уровнями до лечения. В соответствии с различными вариантами осуществления уровень LDL повышен не более чем на 12%, 10%, 8%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2% или 1% по сравнению с уровнями до лечения. В соответствии с определенными вариантами осуществления уровень LDL повышен не более чем на 12% по сравнению с уровнями до лечения. В соответствии с определенными вариантами осуществления уровень LDL повышен не более чем на 10% по сравнению с уровнями до лечения. В соответствии с определенными вариантами осуществления уровень LDL повышен не более чем на 8% по сравнению с уровнями до лечения. В соответствии с определенными вариантами осуществления уровень LDL повышен не более чем на 6% по сравнению с уровнями до лечения. В соответствии с определенными вариантами осуществления уровень LDL повышен не более чем на 5% по сравнению с уровнями до лечения. В соответствии с определенными вариантами осуществления уровень LDL повышен не более чем на 4% по сравнению с уровнями до лечения. В соответствии с определенными вариантами осуществления уровень LDL повышен не более чем на 3% по сравнению с уровнями до лечения. В соответствии с определенными вариантами осуществления уровень LDL повышен не более чем на 2% по сравнению с уровнями до лечения. В соответствии с определенными вариантами осуществления уровень LDL повышен не более чем на 1% по сравнению с уровнями до лечения.

В соответствии с определенными вариантами осуществления уровень LDL не повышен по сравнению с уровнями до лечения.

2.6. Опосредованные ИЛ-6 воспалительные нарушения.

В способах, описанных в данном документе, пациент имеет опосредованное ИЛ-6 воспалительное нарушение.

2.6.1. Не опосредованные гепцидином воспалительные нарушения.

В соответствии с различными вариантами осуществления опосредованное ИЛ-6 воспалительное нарушение не представляет собой опосредованное гепцидином нарушение. Опосредованные гепцидином нарушения описаны в заявке на патент США № US 2017/0029499, раскрытие которой включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

2.6.2. Опосредованные гепцидином воспалительные нарушения.

В соответствии с различными вариантами осуществления опосредованное ИЛ-6 воспалительное нарушение представляет собой опосредованное гепцидином нарушение. Опосредованные гепцидином нарушения описаны в заявке на патент США № US 2017/0029499, раскрытие которой включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. В соответствии с конкретными вариантами осуществления пациент имеет опосредованное гепцидином нарушение и по меньшей мере одну копию основного аллеля в SNP rs855791 Tmprss6 (аминокислота 736A). В соответствии с другими вариантами осуществления пациент имеет опосредованное гепцидином нарушение и является гомозиготным по минорному аллелю в SNP rs855791 Tmprss6 (аминокислота 736V). В соответствии с определенными вариантами осуществления пациент имеет опосредованное гепцидином нарушение и неизвестный генотип в SNP rs855791 Tmprss6.

2.6.3. Неаутоиммунное воспалительное нарушение.

В соответствии с различными вариантами осуществления опосредованное ИЛ-6 воспалительное нарушение представляет собой неаутоиммунное опосредованное ИЛ-6 воспалительное нарушение. В соответствии с конкретными вариантами осуществления пациент имеет опосредованное ИЛ-6 нарушение, отличное от ревматоидного артрита, гигантоклеточного артериита, полиартикулярного ювенильного идиопатического артрита или системного ювенильного идиопатического артрита.

2.6.4. Заболевания почек.

В соответствии с различными вариантами осуществления пациент имеет заболевание почек. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления заболевание почек представляет собой хроническое заболевание почек (CKD).

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления пациент имеет хроническое заболевание почек 1-5 стадии согласно классификации KDOQI. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления пациент имеет хроническое заболевание почек 3-5 стадии согласно классификации KDOQI. В со-

ответствии с некоторыми вариантами осуществления пациент имеет хроническое заболевание почек 1 стадии согласно классификации KDOQI, хроническое заболевание почек 2 стадии согласно классификации KDOQI, хроническое заболевание почек 3 стадии согласно классификации KDOQI, хроническое заболевание почек 4 стадии согласно классификации KDOQI или хроническое заболевание почек 5 стадии согласно классификации KDOQI. В соответствии с определенными вариантами осуществления пациент хроническое заболевание почек 5 стадии согласно классификации KDOQI.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления пациент находится на диализе. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления пациент не находится на диализе. В соответствии с определенным вариантом осуществления пациент имеет хроническое заболевание почек 3-5 стадии согласно классификации KDOQI, причем пациент не находится на диализе. В соответствии с определенным вариантом осуществления пациент имеет хроническое заболевание почек 5 стадии согласно классификации KDOQI, причем пациент находится на диализе.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления пациент имеет кардиоренальный синдром (CRS). В соответствии с определенными вариантами осуществления пациент имеет CRS 4 типа.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления пациент получал лечение с помощью диализа.

2.6.5. Сердечно-сосудистое заболевание.

В соответствии с различными вариантами осуществления пациент имеет сердечнососудистое заболевание.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления пациент перенес инфаркт миокарда. В соответствии с конкретными вариантами осуществления пациент перенес инфаркт миокарда и имеет уровень CRP, составляющий 2 мг/л или более. В соответствии с определенными вариантами осуществления пациент перенес инфаркт миокарда в течение 60 суток до первого введения антагониста IL-6. В соответствии с конкретными вариантами осуществления пациент перенес инфаркт миокарда в течение 30 суток, 14 суток, 7 суток, 48 часов или 24 часов до первого введения антагониста IL-6. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления пациент имеет атеросклероз, но не имел инфаркта миокарда. В соответствии с конкретными вариантами осуществления пациент имеет атеросклероз, но не имел инфаркт миокарда и имеет уровень CRP, составляющий 2 мг/л или больше.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления сердечно-сосудистое заболевание представляет собой застойную сердечную недостаточность (CHF). В соответствии с определенными вариантами осуществления пациент имеет застойную сердечную недостаточность (CHF) со сниженной фракцией выброса. В соответствии с определенными вариантами осуществления пациент имеет застойную сердечную недостаточность (CHF) с промежуточной фракцией выброса. В соответствии с определенными вариантами осуществления пациент имеет застойную сердечную недостаточность (CHF) с сохраненной фракцией выброса.

В соответствии с различными вариантами осуществления опосредованное IL-6 воспалительное нарушение представляет собой сердечную недостаточность, которая не является устойчивой к диуретикам. Устойчивая к диуретикам сердечная недостаточность описана в международной заявке WO 2018/144773, раскрытие которой включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления сердечно-сосудистое заболевание представляет собой устойчивую к диуретикам сердечную недостаточность. Устойчивая к диуретикам сердечная недостаточность описана в международной заявке WO 2018/144773, раскрытие которой включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления сердечно-сосудистое заболевание представляет собой острый коронарный синдром.

В соответствии с определенными вариантами осуществления антагонист IL-6 вводят в дозе, достаточной для снижения несмертельного инфаркта миокарда, несмертельного инсульта и/или смерти по причине сердечно-сосудистого заболевания. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антагонист IL-6 вводят в дозе, достаточной для снижения риска сердечной недостаточности. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антагонист IL-6 вводят в дозе, достаточной для улучшения сердечной функции. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антагонист IL-6 вводят в дозе, достаточной для снижения фиброза после острого инфаркта миокарда.

2.6.6. Анемия.

В соответствии с различными вариантами осуществления пациент имеет анемию. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления пациент анемию хронических заболеваний. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления пациент имеет железорефрактерную железодефицитную анемию (IRIDA). В соответствии с некоторыми из этих вариантов осуществления пациент получил лечение средством, стимулирующим эритропоэз (ESA). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления пациент получил лечение препаратами железа. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления пациент получил лечение переливанием крови или эритроцитарной массы.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антагонист IL-6 вводят в дозе, достаточной для обращения развития функционального железодефицита.

2.6.7. Сахарный диабет.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления пациент имеет сахарный диабет. В соответствии с определенными вариантами осуществления пациент имеет диабет II типа. В соответствии с определенными вариантами осуществления пациент имеет инсулинорезистентный сахарный диабет.

2.6.8. Заболевание печени.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления пациент имеет заболевание печени. В соответствии с определенными вариантами осуществления пациент имеет неалкогольный стеатогепатит (NASH).

2.6.9. Остеопороз.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления пациент имеет остеопороз.

2.6.10. Депрессия.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления пациент имеет депрессию.

2.6.11. Астма.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления пациент имеет астму.

2.6.12. Нейровоспалительное нарушение.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления пациент имеет нейровоспалительное нарушение. В соответствии с определенными вариантами осуществления пациент имеет болезнь Альцгеймера. В соответствии с определенными вариантами осуществления пациент имеет болезнь Паркинсона. В соответствии с определенными вариантами осуществления пациент имеет рассеянный склероз. В соответствии с определенными вариантами осуществления пациент имеет боковой амиотрофический склероз (ALS).

2.6.13. Возрастная макулярная дегенерация.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления пациент имеет возрастную макулярную дегенерацию (AMD).

2.6.14. Злокачественная опухоль.

В соответствии с различными вариантами осуществления пациент имеет рак. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления рак выбран из группы, состоящей из солидных опухолей, мелко-клеточного рака легкого, немелкоклеточного рака легкого, гемобластома, множественной миеломы, лейкоза, хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL), хронического миелоидного лейкоза (CML), лимфом и лимфомы Ходжкина.

2.6.15. Кожное заболевание.

В соответствии с различными вариантами осуществления пациент имеет кожное заболевание, такое как атопический дерматит или псориаз.

2.6.16. Старение.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления способ препятствует старению у пациента.

2.7. Антагонисты IL-6.

Антагонист IL-6, применяемый в способах, описанных в данном документе, способен к снижению биологической активности IL-6.

2.7.1. Антитела к IL-6.

В соответствии с различными вариантами осуществления антагонист IL-6 представляет собой антитело к IL-6 или его антигенсвязывающий фрагмент или производное.

В соответствии с типичными вариантами осуществления антитело к IL-6 нейтрализует биологическую активность IL-6. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления нейтрализующее антитело предотвращает связывание IL-6 с рецептором IL-6.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антагонист IL-6 представляет собой моноклональное антитело к IL-6. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антагонист IL-6 представляет собой поликлональную композицию, содержащую множество видов антител к IL-6, причем каждое антитело из множества имеет уникальные CDR.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антитело к IL-6 представляет собой Fab, Fab', F(ab')₂, Fv, scFv, (scFv)₂, молекулу одноцепочечного антитела, антитело с двойным вариабельным доменом, антитело с одним вариабельным доменом, линейное антитело или антитело с V доменом.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антитело к IL-6 содержит остов. В соответствии с определенными вариантами осуществления остов представляет собой Fc, необязательно, человеческий Fc. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антитело к IL-6 содержит константный участок тяжелой цепи из класса, выбранного из IgG, IgA, IgD, IgE и IgM. В соответствии с определенными вариантами осуществления антитело к IL-6 содержит константный участок тяжелой цепи из класса IgG и подкласса, выбранного из IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антагонист IL-6 представляет собой иммуноконъюгат или гибридный белок, содержащий IL-6 антигенсвязывающий фрагмент.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антитело является биспецифичным или мультиспецифичным, причем по меньшей мере одна из антигенсвязывающих частей имеет специфич-

ность в отношении IL-6. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антитело является полностью человеческим. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антитело является гуманизированным. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антитело является химерным и имеет V-участки, отличные от человеческих, и человеческие домены C-участков. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антитело является мышинным.

В соответствии с типичными вариантами осуществления антитело к IL-6 имеет K_D для связывания с человеческим IL-6, составляющую менее чем 100 нМ. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антитело к IL-6 имеет K_D для связывания с человеческим IL-6, составляющую менее чем 75 нМ, 50 нМ, 25 нМ, 20 нМ, 15 нМ или 10 нМ. В соответствии с конкретными вариантами осуществления антитело к IL-6 имеет K_D для связывания с человеческим IL-6, составляющую менее чем 5 нМ, 4 нМ, 3 нМ или 2 нМ. В соответствии с выбранными вариантами осуществления антитело к IL-6 имеет K_D для связывания с человеческим IL-6, составляющую менее чем 1 нМ, 750 пМ или 500 пМ. В соответствии с конкретными вариантами осуществления антитело к IL-6 имеет K_D для связывания с человеческим IL-6, составляющую не более чем 500 пМ, 400 пМ, 300 пМ, 200 пМ или 100 пМ.

В соответствии с типичными вариантами осуществления антитело к IL-6 имеет период полувыведения после внутривенного введения, составляющий по меньшей мере 7 суток. В соответствии с определенными вариантами осуществления антитело к IL-6 имеет период полувыведения, составляющий по меньшей мере 14 суток, по меньшей мере 21 сутки или по меньшей мере 30 суток.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антитело к IL-6 имеет константный участок человеческого IgG по меньшей мере с одной аминокислотной заменой, которая продлевает период полужизни в сыворотке крови по сравнению с незамещенным константным доменом человеческого IgG.

В соответствии с определенными вариантами осуществления константный домен IgG содержит замены в остатках 252, 254 и 256, причем аминокислотная замена в аминокислотном остатке 252 представляет собой замену на тирозин, аминокислотная замена в аминокислотном остатке 254 представляет собой замену на треонин, и аминокислотная замена в аминокислотном остатке 256 представляет собой замену на глутаминовую кислоту ("YTE"). См. патент США № 7083784, включенный в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. В соответствии с определенными вариантами осуществления с продленным периодом полужизни константный домен IgG содержит замены, выбранные из T250Q/M428L (Hinton et al., *J. Immunology* 176:346-356 (2006)); N434A (Yeung et al., *J. Immunology* 182:7663-7671 (2009)) или T307A/E380A/N434A (Petkova et al., *International Immunology*, 18: 1759-1769(2006)).

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления период полувыведения антитела к IL-6 повышают посредством использования свойств связывания FcRN у человеческого сывороточного альбумина. В соответствии с определенными вариантами осуществления антитело конъюгировано с альбумином (Smith et al., *Bioconjug. Chem.*, 12: 750-756 (2001)). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антитело к IL-6 слито с бактериальными альбумин-связывающими доменами (Stork et al., *Prot. Eng. Design Science* 20: 569-76 (2007)). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антитело к IL-6 слито с альбумин-связывающим пептидом (Nguugen et al., *Prot Eng Design Sel* 19: 291-297 (2006)). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антитело к IL-6 является биспецифичным, причем одна специфичность относится к IL-6, а другая специфичность относится к человеческому сывороточному альбумину (Ablynx, международная заявка WO 2006/122825 (биспецифичное нанотело)).

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления период полувыведения антитела к IL-6 повышают посредством пегилирования (Melmed et al., *Nature Reviews Drug Discovery* 7: 641-642 (2008)); посредством конъюгирования с сополимером HPMA (Lu et al., *Nature Biotechnology* 17: 1101-1104 (1999)); посредством конъюгирования с декстраном (*Nuclear Medicine Communications*, 16: 362-369 (1995)); посредством конъюгирования с гомоаминокислотными полимерами (ГАП; ГАПилирование) (Schlapschy et al., *Prot Eng Design Sel* 20: 273-284 (2007)); или посредством полисиалилирования (Constantinou et al., *Bioconjug. Chem.* 20: 924-931 (2009)).

2.7.1.1. COR-001 и производные.

В соответствии с определенными предпочтительными вариантами осуществления антитело к IL-6 или его антигенсвязывающая часть содержит все шесть CDR COR-001. Антитело COR-001 (также известное как MEDI5117) описано в международной заявке WO2010/088444 и заявке на патент США № US 2012/0034212, раскрытия которых включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. В соответствии с конкретными вариантами осуществления антитело или его антигенсвязывающая часть содержит V-участок тяжелой цепи и V-участок легкой цепи COR-001. В соответствии с конкретными вариантами осуществления антитело представляет собой полноразмерное антитело COR-001. Антитело COR-001 имеет следующие последовательности CDR и тяжелой и легкой цепи:

CDR1 VH COR-001

SNYMI (SEQ ID NO:7)

CDR2 VH COR-001

DLYYYAGDYYADSVKG (SEQ ID NO:8)

CDR3 VH COR-001

WADDHPPWIDL (SEQ ID NO:9)

CDR1 VL COR-001

RASQGISSWLA (SEQ ID NO:10)

CDR2 VL COR-001

KASTLES (SEQ ID NO:11)

CDR3 VL COR-001

QQSWLGGS (SEQ ID NO:12)

Тяжелая цепь COR-001

EVQLVESGGGLVQPGGSLRSLSCAASGFTISSNYMIWVRQAPGKGLEWVSDLYYYAGDYY
ADSVKGRFTMSRDISKNTVYQLQMNLSRAEDTAVYYCARWADDHPPWIDLWGRGTLVTVSS
ASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS
GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG
PSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN
STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSREE
MTKNQVSLTCLVKGFPYSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW
QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:13)

Легкая цепь COR-001

DIQMTQSPSTLSASVGRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKVLIIYKASTLESGVPS
RFGSGSGTEFTLTISLQPDFFATYYCQQSWLGGSFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPS
DEQLKSGTASVCLLNNFYPRKAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTL
SKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:14)

В соответствии с различными вариантами осуществления антитело к IL-6 представляет собой производное COR-001.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления производное COR-001 включает в себя одну или несколько аминокислотных замен в V участках тяжелой и/или легкой цепи COR-001.

В соответствии с определенными вариантами осуществления производное COR-001 содержит менее чем 25 аминокислотных замен, менее чем 20 аминокислотных замен, менее чем 15 аминокислотных замен, менее чем 10 аминокислотных замен, менее чем 5 аминокислотных замен, менее чем 4 аминокислотных замен, менее чем 3 аминокислотных замен, менее чем 2 аминокислотных замен или 1 аминокислотную замену по сравнению с исходным V_H и/или V_L антитела к IL-6 COR-001 при сохранении специфичности в отношении человеческого IL-6.

В соответствии с определенными вариантами осуществления производное COR-001 содержит аминокислотную последовательность, которая является по меньшей мере на 45%, по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 55%, по меньшей мере на 60%, по меньшей мере на 65%, по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%,

по меньшей мере на 95% или по меньшей мере на 99% идентичной аминокислотной последовательности V_H и V_L домена COR-001. Процентную идентичность последовательности определяют с помощью алгоритмов BLAST с применением параметров по умолчанию.

В соответствии с определенными вариантами осуществления производное COR-001 содержит аминокислотную последовательность, в которой CDR содержат аминокислотную последовательность, которая является по меньшей мере на 45%, по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 55%, по меньшей мере на 60%, по меньшей мере на 65%, по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95% или по меньшей мере на 99% идентичной аминокислотной последовательности соответствующих CDR COR-001. Процентную идентичность последовательности определяют с помощью алгоритмов BLAST с применением параметров по умолчанию.

В соответствии с определенными вариантами осуществления производные CDR V_H и/или V_L содержат консервативные аминокислотные замены в одном или нескольких предсказанных несущественных аминокислотных остатках (т.е. аминокислотных остатках, которые не являются критически важными для того, чтобы антитело специфично связывалось с человеческим IL-6).

2.7.1.2. Силтуксимаб и производные.

В соответствии с определенными вариантами осуществления антитело к IL-6 или его антигенсвязывающая часть содержит все шесть CDR силтуксимаба. В соответствии с конкретными вариантами осуществления антитело или его антигенсвязывающая часть содержит V участок тяжелой цепи и V участок легкой цепи силтуксимаба. В соответствии с конкретными вариантами осуществления антитело представляет собой полноразмерное антитело силтуксимаба.

В соответствии с различными вариантами осуществления антитело к IL-6 представляет собой производное силтуксимаба.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления производное силтуксимаба включает в себя одну или несколько аминокислотных замен в V участках тяжелой и/или легкой цепи силтуксимаба.

В соответствии с определенными вариантами осуществления производное силтуксимаба содержит менее чем 25 аминокислотных замен, менее чем 20 аминокислотных замен, менее чем 15 аминокислотных замен, менее чем 10 аминокислотных замен, менее чем 5 аминокислотных замен, менее чем 4 аминокислотных замен, менее чем 3 аминокислотных замен, менее чем 2 аминокислотных замен или 1 аминокислотную замену по сравнению с исходным V_H и/или V_L антитела к IL-6 силтуксимаба при сохранении специфичности в отношении человеческого IL-6. В соответствии с определенными вариантами осуществления производное силтуксимаба содержит аминокислотную последовательность, которая является по меньшей мере на 45%, по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 55%, по меньшей мере на 60%, по меньшей мере на 65%, по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95% или по меньшей мере на 99% идентичной аминокислотной последовательности V_H и V_L домена силтуксимаба. Процентную идентичность последовательности определяют с помощью алгоритмов BLAST с применением параметров по умолчанию. В соответствии с определенными вариантами осуществления производное силтуксимаба содержит аминокислотную последовательность, в которой CDR содержат аминокислотную последовательность, которая является по меньшей мере на 45%, по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 55%, по меньшей мере на 60%, по меньшей мере на 65%, по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95% или по меньшей мере на 99% идентичной аминокислотной последовательности соответствующих CDR силтуксимаба. Процентную идентичность последовательности определяют с помощью алгоритмов BLAST с применением параметров по умолчанию.

В соответствии с определенными вариантами осуществления производные CDR V_H и/или V_L содержат консервативные аминокислотные замены в одном или нескольких предсказанных несущественных аминокислотных остатках (т.е. аминокислотных остатках, которые не являются критически важными для того, чтобы антитело специфично связывалось с человеческим IL-6).

2.7.1.3. Герилимзумаб и производные.

В соответствии с определенными вариантами осуществления антитело к IL-6 или его антигенсвязывающая часть содержит все шесть CDR герилимзумаба. В соответствии с конкретными вариантами осуществления антитело или его антигенсвязывающая часть содержит V участок тяжелой цепи и V участок легкой цепи герилимзумаба. В соответствии с конкретными вариантами осуществления антитело представляет собой полноразмерное антитело герилимзумаба.

В соответствии с различными вариантами осуществления антитело к IL-6 представляет собой производное герилимзумаба.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления производное герилимзумаба включает в себя одну или несколько аминокислотных замен в V участках тяжелой и/или легкой цепи герилимзумаба.

В соответствии с определенными вариантами осуществления производное герилимзумаба содержит менее чем 25 аминокислотных замен, менее чем 20 аминокислотных замен, менее чем 15 аминокислотных замен, менее чем 10 аминокислотных замен, менее чем 5 аминокислотных замен, менее чем 4 аминокислотных замен, менее чем 3 аминокислотных замен, менее чем 2 аминокислотных замен или 1 ами-

нокислотную замену по сравнению с исходным V_H и/или V_L антитела к IL-6 герилимзумаба при сохранении специфичности в отношении человеческого IL-6. В соответствии с определенными вариантами осуществления производное герилимзумаба содержит аминокислотную последовательность, которая является по меньшей мере на 45%, по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 55%, по меньшей мере на 60%, по меньшей мере на 65%, по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95% или по меньшей мере на 99% идентичной аминокислотной последовательности V_H и V_L домена герилимзумаба. Процентную идентичность последовательности определяют с помощью алгоритмов BLAST с применением параметров по умолчанию. В соответствии с определенными вариантами осуществления производное герилимзумаба содержит аминокислотную последовательность, в которой CDR содержат аминокислотную последовательность, которая является по меньшей мере на 45%, по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 55%, по меньшей мере на 60%, по меньшей мере на 65%, по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95% или по меньшей мере на 99% идентичной аминокислотной последовательности соответствующих CDR герилимзумаба. Процентную идентичность последовательности определяют с помощью алгоритмов BLAST с применением параметров по умолчанию.

В соответствии с определенными вариантами осуществления производные CDR V_H и/или V_L содержат консервативные аминокислотные замены в одном или нескольких предсказанных несущественных аминокислотных остатках (т.е. аминокислотных остатках, которые не являются критически важными для того, чтобы антитело специфично связывалось с человеческим IL-6).

2.7.1.4. Сирукумаб и производные.

В соответствии с определенными вариантами осуществления антитело к IL-6 или его антигенсвязывающая часть содержит все шесть CDR сирукумаба. В соответствии с конкретными вариантами осуществления антитело или его антигенсвязывающая часть содержит V участок тяжелой цепи и V участок легкой цепи сирукумаба. В соответствии с конкретными вариантами осуществления антитело представляет собой полноразмерное антитело сирукумаба.

В соответствии с различными вариантами осуществления антитело к IL-6 представляет собой производное сирукумаба.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления производное сирукумаба включает в себя одну или несколько аминокислотных замен в V участках тяжелой и/или легкой цепи сирукумаба.

В соответствии с определенными вариантами осуществления производное сирукумаба содержит менее чем 25 аминокислотных замен, менее чем 20 аминокислотных замен, менее чем 15 аминокислотных замен, менее чем 10 аминокислотных замен, менее чем 5 аминокислотных замен, менее чем 4 аминокислотных замен, менее чем 3 аминокислотных замен, менее чем 2 аминокислотных замен или 1 аминокислотную замену по сравнению с исходным V_H и/или V_L антитела к IL-6 сирукумаба при сохранении специфичности в отношении человеческого IL-6.

В соответствии с определенными вариантами осуществления производное сирукумаба содержит аминокислотную последовательность, которая является по меньшей мере на 45%, по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 55%, по меньшей мере на 60%, по меньшей мере на 65%, по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95% или по меньшей мере на 99% идентичной аминокислотной последовательности V_H и V_L домена сирукумаба. Процентную идентичность последовательности определяют с помощью алгоритмов BLAST с применением параметров по умолчанию. В соответствии с определенными вариантами осуществления производное сирукумаба содержит аминокислотную последовательность, в которой CDR содержат аминокислотную последовательность, которая является по меньшей мере на 45%, по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 55%, по меньшей мере на 60%, по меньшей мере на 65%, по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95% или по меньшей мере на 99% идентичной аминокислотной последовательности соответствующих CDR сирукумаба. Процентную идентичность последовательности определяют с помощью алгоритмов BLAST с применением параметров по умолчанию.

В соответствии с определенными вариантами осуществления производные CDR V_H и/или V_L содержат консервативные аминокислотные замены в одном или нескольких предсказанных несущественных аминокислотных остатках (т.е. аминокислотных остатках, которые не являются критически важными для того, чтобы антитело специфично связывалось с человеческим IL-6).

2.7.1.5. Клазакизумаб и производные.

В соответствии с определенными вариантами осуществления антитело к IL-6 или его антигенсвязывающая часть содержит все шесть CDR клазакизумаба. В соответствии с конкретными вариантами осуществления антитело или его антигенсвязывающая часть содержит V участок тяжелой цепи и V участок легкой цепи клазакизумаба. В соответствии с конкретными вариантами осуществления антитело представляет собой полноразмерное антитело клазакизумаба.

В соответствии с различными вариантами осуществления антитело к IL-6 представляет собой производное клазакизумаба.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления производное клазакизумаба включает в себя одну или несколько аминокислотных замен в V участках тяжелой и/или легкой цепи клазакизумаба.

В соответствии с определенными вариантами осуществления производное клазакизумаба содержит менее чем 25 аминокислотных замен, менее чем 20 аминокислотных замен, менее чем 15 аминокислотных замен, менее чем 10 аминокислотных замен, менее чем 5 аминокислотных замен, менее чем 4 аминокислотных замен, менее чем 3 аминокислотных замен, менее чем 2 аминокислотных замен или 1 аминокислотную замену по сравнению с исходным V_H и/или V_L антитела к IL-6 клазакизумаба при сохранении специфичности в отношении человеческого IL-6.

В соответствии с определенными вариантами осуществления производное клазакизумаба содержит аминокислотную последовательность, которая является по меньшей мере на 45%, по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 55%, по меньшей мере на 60%, по меньшей мере на 65%, по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95% или по меньшей мере на 99% идентичной аминокислотной последовательности V_H и V_L домена клазакизумаба. Процентную идентичность последовательности определяют с помощью алгоритмов BLAST с применением параметров по умолчанию. В соответствии с определенными вариантами осуществления производное клазакизумаба содержит аминокислотную последовательность, в которой CDR содержат аминокислотную последовательность, которая является по меньшей мере на 45%, по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 55%, по меньшей мере на 60%, по меньшей мере на 65%, по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95% или по меньшей мере на 99% идентичной аминокислотной последовательности соответствующих CDR клазакизумаба. Процентную идентичность последовательности определяют с помощью алгоритмов BLAST с применением параметров по умолчанию.

В соответствии с определенными вариантами осуществления производные CDR V_H и/или V_L содержат консервативные аминокислотные замены в одном или нескольких предсказанных несущественных аминокислотных остатках (т.е. аминокислотных остатках, которые не являются критически важными для того, чтобы антитело специфично связывалось с человеческим IL-6).

2.7.1.6. Олокизумаб и производные.

В соответствии с определенными вариантами осуществления антитело к IL-6 или его антигенсвязывающая часть содержит все шесть CDR олокизумаба. В соответствии с конкретными вариантами осуществления антитело или его антигенсвязывающая часть содержит V участок тяжелой цепи и V участок легкой цепи олокизумаба. В соответствии с конкретными вариантами осуществления антитело представляет собой полноразмерное антитело олокизумаба.

В соответствии с различными вариантами осуществления антитело к IL-6 представляет собой производное олокизумаба.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления производное олокизумаба включает в себя одну или несколько аминокислотных замен в V участках тяжелой и/или легкой цепи олокизумаба.

В соответствии с определенными вариантами осуществления производное олокизумаба содержит менее чем 25 аминокислотных замен, менее чем 20 аминокислотных замен, менее чем 15 аминокислотных замен, менее чем 10 аминокислотных замен, менее чем 5 аминокислотных замен, менее чем 4 аминокислотных замен, менее чем 3 аминокислотных замен, менее чем 2 аминокислотных замен или 1 аминокислотную замену по сравнению с исходным V_H и/или V_L антитела к IL-6 олокизумаба при сохранении специфичности в отношении человеческого IL-6.

В соответствии с определенными вариантами осуществления производное олокизумаба содержит аминокислотную последовательность, которая является по меньшей мере на 45%, по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 55%, по меньшей мере на 60%, по меньшей мере на 65%, по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95% или по меньшей мере на 99% идентичной аминокислотной последовательности V_H и V_L домена олокизумаба. Процентную идентичность последовательности определяют с помощью алгоритмов BLAST с применением параметров по умолчанию. В соответствии с определенными вариантами осуществления производное олокизумаба содержит аминокислотную последовательность, в которой CDR содержат аминокислотную последовательность, которая является по меньшей мере на 45%, по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 55%, по меньшей мере на 60%, по меньшей мере на 65%, по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95% или по меньшей мере на 99% идентичной аминокислотной последовательности соответствующих CDR олокизумаба. Процентную идентичность последовательности определяют с помощью алгоритмов BLAST с применением параметров по умолчанию.

В соответствии с определенными вариантами осуществления производные CDR V_H и/или V_L содержат консервативные аминокислотные замены в одном или нескольких предсказанных несущественных аминокислотных остатках (т.е. аминокислотных остатках, которые не являются критически важными для того, чтобы антитело специфично связывалось с человеческим IL-6).

2.7.1.7. Другие антитела к IL-6 и производные.

В соответствии с определенными вариантами осуществления антитело к IL-6 или его антигенсвязывающая часть содержит все шесть CDR антитела, выбранного из группы, состоящей из VX30 (VOP-R003; Vaccinex), EB-007 (EBI-029; Eleven Bio) и FM101. В соответствии с конкретными вариантами осуществления антитело или его антигенсвязывающая часть содержит V участок тяжелой цепи и V участок легкой цепи антитела, выбранного из группы, состоящей из VX30 (VOP-R003; Vaccinex), EB-007 (EBI-029; Eleven Bio) и FM101. В соответствии с конкретными вариантами осуществления антитело представляет собой полноразмерное антитело, выбранное из группы, состоящей из VX30 (VOP-R003; Vaccinex), EB-007 (EBI-029; Eleven Bio) и FM101. В соответствии с различными вариантами осуществления антитело к IL-6 представляет собой производное антитела, выбранного из группы, состоящей из VX30 (VOP-R003; Vaccinex), EB-007 (EBI-029; Eleven Bio) и FM101.

2.7.2. Антитела к рецептору IL-6.

В соответствии с различными вариантами осуществления антагонист IL-6 представляет собой антитело к рецептору IL-6 (антитело к IL-6R) или его антигенсвязывающий фрагмент или производное.

В соответствии с типичными вариантами осуществления антитело к IL-6R снижает биологическую активность рецептора IL-6.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антагонист IL-6 представляет собой моноклональное антитело к IL-6R. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антагонист IL-6 представляет собой поликлональную композицию, содержащую множество видов антител к IL-6R, причем каждое антитело из множества имеет уникальные CDR.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антитело к IL-6R представляет собой Fab, Fab', F(ab')₂, Fv, scFv, (scFv)₂, молекулу одноцепочечного антитела, антитело с двойным варибельным доменом, антитело с одним варибельным доменом, линейное антитело или антитело с V доменом.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антитело к IL-6R содержит остов. В соответствии с определенными вариантами осуществления остов представляет собой Fc, необязательно, человеческий Fc. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антитело к IL-6R содержит константный участок тяжелой цепи из класса, выбранного из IgG, IgA, IgD, IgE и IgM. В соответствии с определенными вариантами осуществления антитело к IL-6R содержит константный участок тяжелой цепи из класса IgG и подкласса, выбранного из IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антагонист IL-6 представляет собой иммуноконъюгат или гибридный белок, содержащий IL-6R антигенсвязывающий фрагмент.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антитело является биспецифичным или мультиспецифичным, причем по меньшей мере одна из антигенсвязывающих частей имеет специфичность в отношении рецептора IL-6.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антитело является полностью человеческим. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антитело является гуманизированным. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антитело является химерным и имеет V-участки, отличные от человеческих, и человеческие домены C-участков. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антитело является мышиным.

В соответствии с типичными вариантами осуществления антитело к IL-6R имеет K_D для связывания с человеческим рецептором IL-6, составляющую менее чем 100 нМ. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антитело к IL-6R имеет K_D для связывания с человеческим рецептором IL-6, составляющую менее чем 75 нМ, 50 нМ, 25 нМ, 20 нМ, 15 нМ или 10 нМ. В соответствии с конкретными вариантами осуществления антитело к IL-6R имеет K_D для связывания с человеческим рецептором IL-6, составляющую менее чем 5 нМ, 4 нМ, 3 нМ или 2 нМ. В соответствии с выбранными вариантами осуществления антитело к IL-6R имеет K_D для связывания с человеческим рецептором IL-6, составляющую менее чем 1 нМ, 750 пМ или 500 пМ. В соответствии с конкретными вариантами осуществления антитело к IL-6R имеет K_D для связывания с человеческим рецептором IL-6, составляющую не более чем 500 пМ, 400 пМ, 300 пМ, 200 пМ или 100 пМ. В соответствии с типичными вариантами осуществления антитело к IL-6R имеет период полувыведения после внутривенного введения, составляющий по меньшей мере 7 суток. В соответствии с определенными вариантами осуществления антитело к IL-6R имеет период полувыведения, составляющий по меньшей мере 14 суток, по меньшей мере 21 сутки или по меньшей мере 30 суток.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антитело к IL-6R имеет константный участок человеческого IgG по меньшей мере с одной аминокислотной заменой, которая продлевает период полужизни в сыворотке крови по сравнению с незамещенным константным доменом человеческого IgG.

В соответствии с определенными вариантами осуществления константный домен IgG содержит замены в остатках 252, 254 и 256, причем аминокислотная замена в аминокислотном остатке 252 представляет собой замену на тирозин, аминокислотная замена в аминокислотном остатке 254 представляет собой замену на треонин, и аминокислотная замена в аминокислотном остатке 256 представляет собой замену на глутаминовую кислоту ("YTE"). См. патент США № 7083784, включенный в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. В соответствии с определенными вариантами осуществления с

продленным периодом полужизни константный домен IgG содержит замены, выбранные из T250Q/M428L (Hinton et al, J. Immunology 176:346-356 (2006)); N434A (Yeung et al., J. Immunology 182:7663-7671 (2009)) или T307A/E380A/N434A (Petkova et al., International Immunology, 18: 1759-1769(2006)).

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления период полувыведения антитела к IL-6R повышают посредством использования свойств связывания FcRN у человеческого сывороточного альбумина. В соответствии с определенными вариантами осуществления антитело конъюгировано с альбумином (Smith et al., Bioconjug. Chem., 12: 750-756 (2001)). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антитело к IL-6R слито с бактериальными альбумин-связывающими доменами (Stork et al., Prot. Eng. Design Science 20: 569-76 (2007)). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антитело к IL-6R слито с альбумин-связывающим пептидом (Nguugen et al., Prot Eng Design Sel 19: 291-297 (2006)). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антитело к IL-6R является биспецифичным, причем одна специфичность относится к рецептору IL-6, а другая специфичность относится к человеческому сывороточному альбумину (Ablynx, международная заявка WO 2006/122825 (биспецифичное нанотело)).

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления период полувыведения антитела к IL-6R повышают посредством пегилирования (Melmed et al., Nature Reviews Drug Discovery 7: 641-642 (2008)); посредством конъюгирования с сополимером HPMA (Lu et al., Nature Biotechnology 17: 1101-1104 (1999)); посредством конъюгирования с декстраном {Nuclear Medicine Communications, 16: 362-369 (1995)); посредством конъюгирования с гомоаминокислотными полимерами (ГАП; ГАПилирование) (Schlapschy et al., Prot Eng Design Sel 20: 273-284 (2007)); или посредством полисиалилирования (Constantinou et al, Bioconjug. Chem. 20: 924-931 (2009)).

2.7.2.1. Тоцилизумаб и производные.

В соответствии с определенными вариантами осуществления антитело к IL-6R или его антигенсвязывающая часть содержит все шесть CDR тоцилизумаба. В соответствии с конкретными вариантами осуществления антитело или его антигенсвязывающая часть содержит V участок тяжелой цепи и V участок легкой цепи тоцилизумаба. В соответствии с конкретными вариантами осуществления антитело представляет собой полноразмерное антитело тоцилизумаба.

В соответствии с различными вариантами осуществления антитело к IL-6R представляет собой производное тоцилизумаба.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления производное тоцилизумаба включает в себя одну или несколько аминокислотных замен в V участках тяжелой и/или легкой цепи тоцилизумаба.

В соответствии с определенными вариантами осуществления производное тоцилизумаба содержит менее чем 25 аминокислотных замен, менее чем 20 аминокислотных замен, менее чем 15 аминокислотных замен, менее чем 10 аминокислотных замен, менее чем 5 аминокислотных замен, менее чем 4 аминокислотных замен, менее чем 3 аминокислотных замен, менее чем 2 аминокислотных замен или 1 аминокислотную замену по сравнению с исходным V_H и/или V_L антитела к IL-6R тоцилизумаба при сохранении специфичности в отношении человеческого рецептора IL-6. В соответствии с определенными вариантами осуществления производное тоцилизумаба содержит аминокислотную последовательность, которая является по меньшей мере на 45%, по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 55%, по меньшей мере на 60%, по меньшей мере на 65%, по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95% или по меньшей мере на 99% идентичной аминокислотной последовательности V_H и V_L домена тоцилизумаба. Процентную идентичность последовательности определяют с помощью алгоритмов BLAST с применением параметров по умолчанию. В соответствии с определенными вариантами осуществления производное тоцилизумаба содержит аминокислотную последовательность, в которой CDR содержат аминокислотную последовательность, которая является по меньшей мере на 45%, по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 55%, по меньшей мере на 60%, по меньшей мере на 65%, по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95% или по меньшей мере на 99% идентичной аминокислотной последовательности соответствующих CDR тоцилизумаба. Процентную идентичность последовательности определяют с помощью алгоритмов BLAST с применением параметров по умолчанию.

В соответствии с определенными вариантами осуществления производные CDR V_H и/или V_L содержат консервативные аминокислотные замены в одном или нескольких предсказанных несущественных аминокислотных остатках (т.е. аминокислотных остатках, которые не являются критически важными для того, чтобы антитело специфично связывалось с человеческим рецептором IL-6). 2.7.2.2. Сарилумаб и производные

В соответствии с определенными вариантами осуществления антитело к IL-6R или его антигенсвязывающая часть содержит все шесть CDR сарилумаба. В соответствии с конкретными вариантами осуществления антитело или его антигенсвязывающая часть содержит V участок тяжелой цепи и V участок легкой цепи сарилумаба. В соответствии с конкретными вариантами осуществления антитело представляет собой полноразмерное антитело сарилумаба.

В соответствии с различными вариантами осуществления антитело к IL-6R представляет собой производное сарилумаба.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления производное сарилумаба включает в себя одну или несколько аминокислотных замен в V участках тяжелой и/или легкой цепи сарилумаба.

В соответствии с определенными вариантами осуществления производное сарилумаба содержит менее чем 25 аминокислотных замен, менее чем 20 аминокислотных замен, менее чем 15 аминокислотных замен, менее чем 10 аминокислотных замен, менее чем 5 аминокислотных замен, менее чем 4 аминокислотных замен, менее чем 3 аминокислотных замен, менее чем 2 аминокислотных замен или 1 аминокислотную замену по сравнению с исходным V_H и/или V_L антитела к IL-6R сарилумаба при сохранении специфичности в отношении человеческого рецептора IL-6.

В соответствии с определенными вариантами осуществления производное сарилумаба содержит аминокислотную последовательность, которая является по меньшей мере на 45%, по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 55%, по меньшей мере на 60%, по меньшей мере на 65%, по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95% или по меньшей мере на 99% идентичной аминокислотной последовательности V_H и V_L домена сарилумаба. Процентную идентичность последовательности определяют с помощью алгоритмов BLAST с применением параметров по умолчанию. В соответствии с определенными вариантами осуществления производное сарилумаба содержит аминокислотную последовательность, в которой CDR содержат аминокислотную последовательность, которая является по меньшей мере на 45%, по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 55%, по меньшей мере на 60%, по меньшей мере на 65%, по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95% или по меньшей мере на 99% идентичной аминокислотной последовательности соответствующих CDR сарилумаба. Процентную идентичность последовательности определяют с помощью алгоритмов BLAST с применением параметров по умолчанию.

В соответствии с определенными вариантами осуществления производные CDR V_H и/или V_L содержат консервативные аминокислотные замены в одном или нескольких предсказанных несущественных аминокислотных остатках (т.е. аминокислотных остатках, которые не являются критически важными для того, чтобы антитело специфично связывалось с человеческим рецептором IL-6).

2.7.2.3. Вобарилизумаб и производные.

В соответствии с определенными вариантами осуществления антитело к IL-6R или его антигенсвязывающая часть содержит все шесть CDR вобарилизумаба. В соответствии с конкретными вариантами осуществления антитело или его антигенсвязывающая часть содержит V участок тяжелой цепи и V участок легкой цепи вобарилизумаба. В соответствии с конкретными вариантами осуществления антитело представляет собой полноразмерное антитело вобарилизумаба.

В соответствии с различными вариантами осуществления антитело к IL-6R представляет собой производное вобарилизумаба.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления производное вобарилизумаба включает в себя одну или несколько аминокислотных замен в V участках тяжелой и/или легкой цепи вобарилизумаба.

В соответствии с определенными вариантами осуществления производное вобарилизумаба содержит менее чем 25 аминокислотных замен, менее чем 20 аминокислотных замен, менее чем 15 аминокислотных замен, менее чем 10 аминокислотных замен, менее чем 5 аминокислотных замен, менее чем 4 аминокислотных замен, менее чем 3 аминокислотных замен, менее чем 2 аминокислотных замен или 1 аминокислотную замену по сравнению с исходным V_H и/или V_L антитела к IL-6R вобарилизумаба при сохранении специфичности в отношении человеческого рецептора IL-6.

В соответствии с определенными вариантами осуществления производное вобарилизумаба содержит аминокислотную последовательность, которая является по меньшей мере на 45%, по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 55%, по меньшей мере на 60%, по меньшей мере на 65%, по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95% или по меньшей мере на 99% идентичной аминокислотной последовательности V_H и V_L домена вобарилизумаба. Процентную идентичность последовательности определяют с помощью алгоритмов BLAST с применением параметров по умолчанию. В соответствии с определенными вариантами осуществления производное вобарилизумаба содержит аминокислотную последовательность, в которой CDR содержат аминокислотную последовательность, которая является по меньшей мере на 45%, по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 55%, по меньшей мере на 60%, по меньшей мере на 65%, по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95% или по меньшей мере на 99% идентичной аминокислотной последовательности соответствующих CDR вобарилизумаба. Процентную идентичность последовательности определяют с помощью алгоритмов BLAST с применением параметров по умолчанию.

В соответствии с определенными вариантами осуществления производные CDR V_H и/или V_L содержат консервативные аминокислотные замены в одном или нескольких предсказанных несуществен-

ных аминокислотных остатках (т.е. аминокислотных остатках, которые не являются критически важными для того, чтобы антитело специфично связывалось с человеческим рецептором IL-6).

2.7.2.4. Другие антитела к IL-6R и производные.

В соответствии с определенными вариантами осуществления антитело к IL-6R или его антигенсвязывающая часть содержит все шесть CDR антитела, выбранного из группы, состоящей из SA237 (Roche), NI-1201 (NovImmune) и антитела, описанного в заявке на патент США № US 2012/0225060. В соответствии с конкретными вариантами осуществления антитело или его антигенсвязывающая часть содержит V участок тяжелой цепи и V участок легкой цепи антитела, выбранного из группы, состоящей из SA237 (Roche), NI-1201 (NovImmune) и антитела, описанного в заявке на патент США № US 2012/0225060. В соответствии с конкретными вариантами осуществления антитело представляет собой полноразмерное антитело, выбранное из группы, состоящей из SA237 (Roche), NI-1201 (NovImmune) и антитела, описанного в заявке на патент США № US 2012/0225060.

В соответствии с различными вариантами осуществления антитело к IL-6R представляет собой производное антитела, выбранного из группы, состоящей из SA237 (Roche), NI-1201 (NovImmune) или антитела, описанного в заявке на патент США № US 2012/0225060.

2.7.3. Антитела к комплексу IL-6:IL-6R.

В соответствии с различными вариантами осуществления антагонист IL-6 представляет собой антитело, специфичное в отношении комплекса IL-6 и IL-6R. В соответствии с определенными вариантами осуществления антитело имеет шесть CDR антитела, выбранных из описанных в заявке на патент США № US 2011/0002936, которая включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

2.7.4. Ингибиторы JAK и STAT.

В соответствии с различными вариантами осуществления антагонист IL-6 представляет собой ингибитор пути передачи сигнала с участием JAK. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления ингибитор JAK представляет собой JAK1-специфический ингибитор. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления ингибитор JAK представляет собой JAK3-специфический ингибитор. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления ингибитор JAK представляет собой неселективный ингибитор JAK.

В соответствии с определенными вариантами осуществления ингибитор JAK является выбранным из группы, состоящей из тофацитиниба (Xeljanz), децернотиниба, руксолитиниба, упадацитиниба, барицитиниба, филготиниба, лестауртиниба, пакритиниба, пефицитиниба, INCB-039110, АВТ-494, INCB-047986 и АС-410.

В соответствии с различными вариантами осуществления антагонист IL-6 представляет собой ингибитор STAT3. В соответствии с конкретным вариантом осуществления ингибитор представляет собой AZD9150 (AstraZeneca, Isis Pharmaceuticals), бессмысловую молекулу для STAT3.

2.7.5. Дополнительные антагонисты IL-6.

В соответствии с различными вариантами осуществления антагонист IL-6 представляет собой пептид-антагонист.

В соответствии с определенными вариантами осуществления антагонист IL-6 представляет собой C326 (ингибитор IL-6 от Avidia, также известный как AMG220), или FE301, рекомбинантный белок-ингибитор IL-6 (Ferring International Center S.A., Conaris Research Institute AG). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антагонист, противодействующий IL-6, содержит растворимый gp130, FE301 (Conaris/Ferring).

2.8. Фармацевтическая композиция.

Антагонист IL-6, применяемый в способах, описанных в данном документе, можно составлять в любой соответствующей фармацевтической композиции для введения посредством любого подходящего пути введения. Подходящие пути введения включают в себя, без ограничения, интравитреальный, внутриартериальный, интрадермальный, внутримышечный, внутрибрюшинный, внутривенный, назальный, парентеральный, легочный и подкожный пути.

Фармацевтическая композиция может содержать одно или несколько фармацевтических вспомогательных веществ. Можно применять любое подходящее фармацевтическое вспомогательное вещество, и квалифицированный специалист в данной области техники способен выбрать подходящие фармацевтические вспомогательные вещества. Соответственно, предполагается, что все фармацевтические вспомогательные вещества, представленные ниже, являются иллюстративными, а не ограничивающими. Дополнительные фармацевтические вспомогательные средства включают в себя, например, описанные в Handbook of Pharmaceutical Excipients, Rowe et al. (Eds.) 6th Ed. (2009), включенной посредством ссылки во всей своей полноте.

2.9. Схемы дозирования.

Антагонист IL-6 вводят в дозе, достаточной для снижения воспаления, не вызывая иммунодепрессии.

2.9.1. Антитела, антигенсвязывающие фрагменты, пептиды.

В соответствии с типичными вариантами осуществления антитело к IL-6, антигенсвязывающие фрагменты и пептидные антагонисты IL-6 вводят парентерально. В соответствии с некоторыми вариан-

тами осуществления с парентеральным введением антагонист IL-6 вводят внутривенно. В соответствии с определенными вариантами осуществления с внутривенным введением антагонист IL-6 вводят в виде струйного введения. В соответствии с определенными вариантами осуществления с внутривенным введением антагонист IL-6 вводят в виде инфузии. В соответствии с определенными вариантами осуществления с внутривенным введением антагонист IL-6 вводят в виде струйного введения с последующей инфузией.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления с парентеральным введением антагонист IL-6 вводят подкожно.

В соответствии с различными вариантами осуществления антитело к IL-6, антигенсвязывающий фрагмент или пептидный антагонист IL-6 вводят в дозе, которая не зависит от массы пациента или площади поверхности тела пациента (постоянная доза). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления внутривенная постоянная доза составляет 0,1 мг, 0,2 мг, 0,3 мг, 0,4 мг, 0,5 мг, 0,6 мг, 0,7 мг, 0,8 мг, 0,9 мг или 1 мг. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления внутривенная постоянная доза составляет 1 мг, 2 мг, 3 мг, 4 мг, 5 мг, 6 мг, 7 мг, 8 мг, 9 мг или 10 мг. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления внутривенная постоянная доза составляет 11 мг, 12 мг, 13 мг, 14 мг, 15 мг, 16 мг, 17 мг, 18 мг, 19 мг или 20 мг. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления внутривенная постоянная доза составляет 25 мг, 30 мг, 40 мг или 50 мг. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления внутривенная постоянная доза составляет 60 мг, 70 мг, 80 мг, 90 мг или 100 мг. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления внутривенная постоянная доза составляет 200 мг, 300 мг, 400 мг или 500 мг. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления внутривенная постоянная доза составляет 0,1-1 мг, 1-10 мг, 10-15 мг, 15-20 мг, 20-30 мг, 30-40 мг или 40-50 мг. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления внутривенная постоянная доза составляет 1-50 мг, 50-100 мг или 100 мг-500 мг.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления подкожная постоянная доза составляет 0,1 мг, 0,2 мг, 0,3 мг, 0,4 мг, 0,5 мг, 0,6 мг, 0,7 мг, 0,8 мг, 0,9 мг или 1 мг. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления подкожная постоянная доза составляет 1 мг, 2 мг, 3 мг, 4 мг, 5 мг, 6 мг, 7 мг, 8 мг, 9 мг или 10 мг. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления подкожная постоянная доза составляет 11 мг, 12 мг, 13 мг, 14 мг, 15 мг, 16 мг, 17 мг, 18 мг, 19 мг или 20 мг. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления подкожная постоянная доза составляет 25 мг, 30 мг, 40 мг или 50 мг. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления подкожная постоянная доза составляет 60 мг, 70 мг, 80 мг, 90 мг или 100 мг. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления подкожная постоянная доза составляет 200 мг, 300 мг, 400 мг или 500 мг. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления подкожная постоянная доза составляет 0,1-1 мг, 1-10 мг, 10-15 мг, 15-20 мг, 20-30 мг, 30-40 мг или 40-50 мг. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления подкожная постоянная доза составляет 1-50 мг, 50-100 мг или 100 мг - 500 мг.

В соответствии с различными вариантами осуществления антитело к IL-6, антигенсвязывающий фрагмент или пептидный антагонист IL-6 вводят в виде дозы на основе массы пациента.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антагонист вводят во внутривенной дозе, составляющей 0,01 мг/кг, 0,02 мг/кг, 0,03 мг/кг, 0,04 мг/кг, 0,05 мг/кг, 0,06 мг/кг, 0,07 мг/кг, 0,08 мг/кг, 0,09 мг/кг или 0,1 мг/кг. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антагонист вводят во внутривенной дозе, составляющей 0,1 мг/кг, 0,2 мг/кг, 0,3 мг/кг, 0,4 мг/кг, 0,5 мг/кг, 0,6 мг/кг, 0,7 мг/кг, 0,8 мг/кг, 0,9 мг/кг или 1,0 мг/кг. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антагонист вводят во внутривенной дозе, составляющей 1,5 мг/кг, 2 мг/кг, 2,5 мг/кг, 3 мг/кг, 3,5 мг/кг, 4 мг/кг, 4,5 мг/кг или 5 мг/кг.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антагонист вводят в подкожной дозе, составляющей 0,01 мг/кг, 0,02 мг/кг, 0,03 мг/кг, 0,04 мг/кг, 0,05 мг/кг, 0,06 мг/кг, 0,07 мг/кг, 0,08 мг/кг, 0,09 мг/кг или 0,1 мг/кг. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антагонист вводят в подкожной дозе, составляющей 0,1 мг/кг, 0,2 мг/кг, 0,3 мг/кг, 0,4 мг/кг, 0,5 мг/кг, 0,6 мг/кг, 0,7 мг/кг, 0,8 мг/кг, 0,9 мг/кг или 1,0 мг/кг. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антагонист вводят в подкожной дозе, составляющей 1,5 мг/кг, 2 мг/кг, 2,5 мг/кг, 3 мг/кг, 3,5 мг/кг, 4 мг/кг, 4,5 мг/кг или 5 мг/кг.

В соответствии с различными вариантами осуществления с внутривенным введением антагонист IL-6 вводят раз в 7 суток, раз в 14 суток, раз в 21 сутки, раз в 28 суток или раз в месяц. В соответствии с различными вариантами осуществления с подкожным введением антагонист IL-6 вводят раз в 14 суток, раз в 28 суток, раз в месяц, раз в два месяца (каждые два месяца) или раз в три месяца.

2.9.2. Ингибиторы-малые молекулы.

В соответствии с типичными вариантами осуществления малые молекулы-ингибиторы JAK и малые молекулы-ингибиторы STAT вводят перорально. В соответствии с различными вариантами осуществления ингибитор вводят один раз или два раза в сутки в пероральной дозе, составляющей 0,1-1 мг, 1-10 мг, 10-20 мг, 20-30 мг, 30-40 мг или 40-50 мг. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления ингибитор вводят один раз или два раза в сутки в дозе, составляющей 50-60 мг, 60-70 мг, 70-80 мг, 80-90 мг или 90-100 мг. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления ингибитор вводят в

приблизительно 120 мг. В соответствии с определенными вариантами осуществления вобарилизумаб вводят внутривенно в месячной эквивалентной дозе, составляющей приблизительно 150 мг.

В соответствии с различными вариантами осуществления вобарилизумаб вводят подкожно в месячной эквивалентной дозе, составляющей 5-200 мг, как например, 5-7 мг, 5-10 мг, 5-20 мг, 5-50 мг, 5-70 мг, 5-100 мг, 5-140 мг, 7-10 мг, 7-20 мг, 7-50 мг, 7-70 мг, 7-100 мг, 7-140 мг, 7-200 мг, 10-20 мг, 10-50 мг, 10-70 мг, 10-100 мг, 10-140 мг, 10-200 мг, 20-50 мг, 20-70 мг, 20-100 мг, 20-140 мг, 20-200 мг, 50-70 мг, 50-100 мг, 50-140 мг, 50-200 мг, 70-100 мг, 70-140 мг, 70-200 мг, 100-140 мг, 100-200 мг или 140-200 мг. В соответствии с определенными предпочтительными вариантами осуществления вобарилизумаб вводят подкожно в месячной эквивалентной дозе, составляющей 7-200 мг. В соответствии с различными вариантами осуществления вобарилизумаб вводят подкожно в месячной эквивалентной дозе, составляющей приблизительно 5 мг, 7 мг, 10 мг, 20 мг, 40 мг, 50 мг, 70 мг, 100 мг, 140 мг или 200 мг. В соответствии с определенными вариантами осуществления вобарилизумаб вводят подкожно в месячной эквивалентной дозе, составляющей приблизительно 7 мг. В соответствии с определенными вариантами осуществления вобарилизумаб вводят подкожно в месячной эквивалентной дозе, составляющей приблизительно 10 мг. В соответствии с определенными вариантами осуществления вобарилизумаб вводят подкожно в месячной эквивалентной дозе, составляющей приблизительно 50 мг. В соответствии с определенными вариантами осуществления вобарилизумаб вводят подкожно в месячной эквивалентной дозе, составляющей приблизительно 100 мг. В соответствии с определенными вариантами осуществления вобарилизумаб вводят подкожно в месячной эквивалентной дозе, составляющей приблизительно 140 мг. В соответствии с определенными вариантами осуществления вобарилизумаб вводят подкожно в месячной эквивалентной дозе, составляющей приблизительно 200 мг.

3. Примеры

Следующие примеры представлены с целью пояснения на примере и иллюстрации, а не ограничения.

3.1. Пример 1. Клиническое исследование фазы 1/2.

Клиническое исследование фазы 1/2 проводили для оценки безопасности, фармакокинетических характеристик и фармакодинамических характеристик нескольких IV доз COR-001.

3.1.1. Лекарственный препарат (COR-001).

COR-001 представляет собой человеческое антитело IgG1-каппа, направленное против интерлейкина-6 (IL-6). COR-001 содержит мутацию "YTE" в своем Fc-участке. Последовательность и другие характеристики COR-001 описаны в разделе 2.7.1.1 выше.

3.1.2. План исследования.

Исследование представляло собой рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое испытание, предназначенное для оценки безопасности, фармакокинетических характеристик и фармакодинамических эффектов нескольких доз COR-001 (MEDI5117) или плацебо, вводимых последовательным когортам пациентов на гемодиализе.

Ключевые критерии включения включают в себя хроническое заболевание почек 5 стадии (CKD-5) с пребыванием на гемодиализе, положительность по TMPRSS6 736A в генотипе (основной аллель), уровень IL-6, больший чем 4 пг/мл, и индекс резистентности к эритропоэтину более 8.

Десять пациентов на гемодиализе рандомизировали для введения COR-001 или плацебо в каждой когорте по дозе. Когда начинали введение более высокой дозы, нежели изучаемая в предыдущей когорте, первых 2 пациентов (сигнальных) в этой когорте (рандомизированные 1:1 для введения COR-001 или плацебо) рандомизировали первыми, а остальных пациентов рандомизировали по меньшей мере 48 часов спустя с соотношением COR-001 и плацебо, составляющим 7:1. Окончательное соотношение пациентов, получавших лечение COR-001 в сравнении с плацебо, составляло 8:2 в каждой когорте из 10 пациентов. Оценка максимальной переносимой дозы (MTD) основывалась на данных безопасности с Недели 1 по Неделю 3. Если у более чем 2 из 8 активных пациентов в когорте проявлялась ограничивающая дозу токсичность (DLT), считали, что MTD была превышена. Схема увеличения дозы представлена на фиг. 1. COR-001 вводили в виде внутривенной инфузии, начиная в любое время до последнего 1 часа диализной терапии. Схемы дозирования COR-001 представлены в табл. 1 ниже.

Таблица 1

<i>Когорта по дозе</i>	<i>Схема дозирования</i>	<i>Число доз</i>	<i>Общая кумулятивная доза</i>
1	2 мг каждые 14 суток	6	12 мг
2	6 мг каждые 14 суток	6	36 мг
3	6 мг каждые 14 суток	6	36 мг
4	2 мг каждые 14 суток	6	12 мг
5	20 мг каждые 14 суток	6	120 мг
6	20 мг каждые 14 суток	6	120 мг

Общая продолжительность исследования для отдельного пациента составляла примерно 9 месяцев, за исключением периода скрининга до 4 недель. Как показано на фиг. 2, исследование включало в себя период лечения, составляющий 12 недель (с Недели 1 по Неделю 12), период последующего наблюдения для изучения безопасности, составляющий 12 недель (с Недели 13 по Неделю 24), и продленный период последующего наблюдения, составляющий 10 недель (с Недели 25 по Неделю 35).

Промежуточные данные, собранные в ходе исследования, обобщали по группам лечения для соответствующего анализа популяции с использованием параметров описательной статистики. Параметры описательной статистики для непрерывных переменных включали в себя количество пациентов (n), среднее значение, стандартное отклонение (SD), медианное значение, квартили (Q1 и Q3), минимальное (мин.) и максимальное (макс.) значения. Анализ категориальных переменных включал в себя частоту и процентные отношения.

Изменения в высокочувствительном тесте на С-реактивный белок (hsCRP), абсолютном числе нейтрофилов (ANC), уровне липопротеина (a), уровне LDL, гемоглобина, насыщении трансферрина (TSAT), в уровне альбумина, индексе резистентности к эритропоэтину (ERI), динамической силе кисти, NT-proBNP и MPT сердца записывали в течение исследования.

3.1.3. Анализ клинических данных.

Анализ осуществляли для определения эффекта COR-001 в отношении С-реактивного белка (CRP), эффекта COR-001 в отношении уровня гемоглобина, эффекта COR-001 в отношении различных сердечных параметров и эффекта COR-001 в отношении уровней нейтрофилов и тромбоцитов.

С-реактивный белок (CRP) представляет собой маркер воспаления. Уровни CRP повышаются в ответ на воспаление, и их можно измерить с использованием hsCRP теста (высокочувствительный тест на С-реактивный белок). Уровень hsCRP измеряли в течение периода лечения и периода последующего наблюдения для изучения безопасности у пациентов, получавших обработку плацебо, в группах со схемой с дозой 2 мг, схемой с дозой 6 мг и схемой с дозой 20 мг, соответственно.

Процентные доли пациентов со средним уровнем hsCRP < 2 мг/л после лечения в Неделю 12 составляли 44%, 62% и 85% в группах со схемой с дозой 2 мг, схемой с дозой 6 мг и схемой с дозой 20 мг, соответственно, по сравнению с 14% в группе с плацебо. Анализ hsCRP у пациентов, ответивших на лечение, демонстрирует, что COR-001 (антитело к IL-6) оказывает лучший эффект на hsCRP, чем тот, о котором сообщали для канакинумаба (антитело к IL-1 β) в испытании CANTOS. Частоты ответа на лечение в виде hsCRP для COR-001 у находящихся на диализе пациентов с хроническим заболеванием почки 5 стадии при IV дозах, составляющих 20 мг и 6 мг (фиг. 3A), были выше, чем частоты ответа на лечение в виде hsCRP для канакинумаба в эквивалентных дозах в испытании CANTOS (фиг. 3B). Концентрация IC50 COR-001 in vivo для CRP (50% снижение относительно исходного уровня CRP) составляет 206 нг/мл.

COR-001 улучшал основной показатель анемии - уровни гемоглобина. Анализ ответа на лечение в виде уровня гемоглобина указывал на дозозависимый ответ на лечение в виде уровня гемоглобина в случае лечения COR-001 (фиг. 4).

Определяли эффект COR-001 в отношении различных биологических маркеров сердечной недостаточности. Как показано на фиг. 5, COR-001 снижало уровень N-концевого прогормона натрийуретического пептида головного мозга (NT-proBNP). Результат указывает на то, что лечение COR-001 может снижать сердечную недостаточность.

Противовоспалительные терапевтические средства в общем, и ингибирующие IL-6 терапевтические средства в частности создают риск индукции иммунодепрессии, тем самым способствуя возникновению инфекций, иногда серьезных по своей природе.

Иммунодепрессию можно измерить по числу нейтрофилов. Определяли эффект COR-001 в отношении числа нейтрофилов.

Неожиданно, несмотря на значительное снижение воспаления, которое измеряли по уровням hsCRP (фиг. 3А), абсолютное число нейтрофилов у пациентов, получавших лечение COR-001, не опускалось ниже нормальных уровней. Во время лечения наблюдали отсутствие оппортунистических инфекций. Как показано на фиг. 6А, процентные доли пациентов с абсолютным числом нейтрофилов ниже $2,0 \times 10^9/\text{л}$ не повышались с COR-001 во всех исследуемых дозах по сравнению с группой плацебо. Все пациенты, получавшие лечение COR-001 во всех исследуемых дозах, имели абсолютное число нейтрофилов выше $1,5 \times 10^9/\text{л}$. Концентрация IC50 COR-001 in vivo для числа нейтрофилов (50% снижение относительно исходного числа нейтрофилов) составляет 5540 нг/мл.

Процентные доли пациентов с числом тромбоцитов ниже $100 \times 10^9/\text{л}$ составляли менее 30% с COR-001 в случае всех исследуемых доз (фиг. 6В). Концентрация IC50 COR-001 in vivo для числа тромбоцитов (50% снижение относительно исходного числа тромбоцитов) составляет 13800 нг/мл.

Подводя итог вышеуказанному, клинические данные указывают на то, что лечение COR-001 в дозах, составляющих 2 мг, 6 мг и 20 мг, может снижать воспаление без индукции иммунодепрессии у находящихся на диализе пациентов с хроническим заболеванием почек 5 стадии (СКД-5), в то время как абсолютное число нейтрофилов не снижалось значительно у пациентов, получавших лечение COR-001.

Введение COR-001 снижало уровень CRP дозозависимым образом. Кроме того, COR-001 повышало уровень гемоглобина у этих пациентов. COR-001 снижало уровень биологического маркера сердечной недостаточности NT-proBNP.

4. Включение посредством ссылки

Все публикации, патенты, патентные заявки и другие документы, цитируемые в данной заявке, тем самым включены посредством ссылки во всей своей полноте и с любой целью в той же мере, как если бы было указано, что каждая отдельная публикация, патент, патентная заявка или другой документ были отдельно включены посредством ссылки.

5. Эквиваленты

Несмотря на то что были проиллюстрированы и описаны различные конкретные варианты осуществления, вышеприведенное описание не является ограничивающим. Будет понятно, что различные изменения могут быть произведены без отступления от идеи и объема настоящего изобретения. Многие варианты станут очевидны специалистам в данной области техники после ознакомления с данным описанием.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения сердечно-сосудистого заболевания у пациента, предусматривающий введение антагониста IL-6 пациенту с опосредованным IL-6 воспалением, где указанный антагонист IL-6 представляет собой COR-001 и COR-001 вводят подкожно в месячной эквивалентной дозе, составляющей от 4 до 40 мг; где указанный пациент имеет хроническое заболевание почек 3-5 стадии согласно классификации KDOQI.

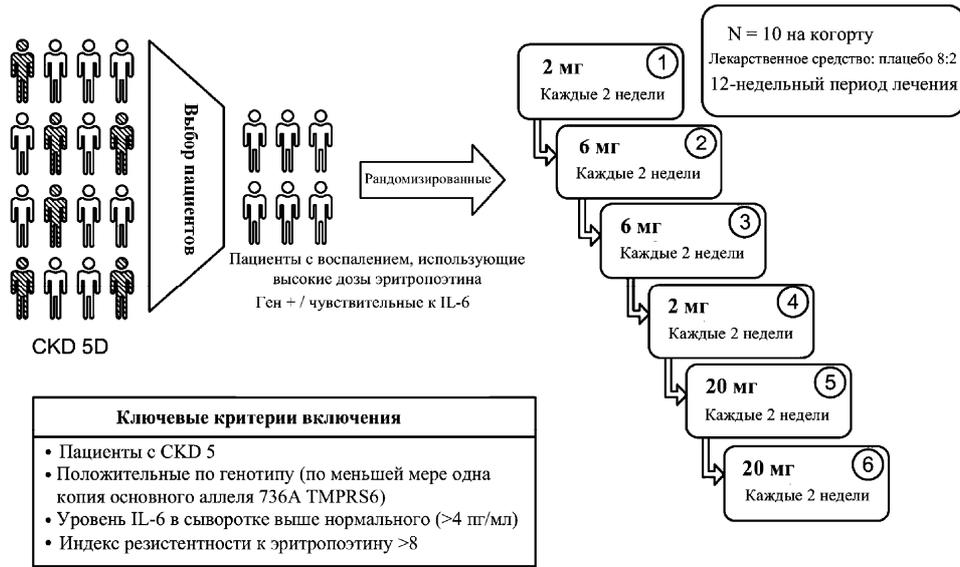
2. Способ по п.1, где COR-001 вводят подкожно в месячной эквивалентной дозе, составляющей от 5 до 40 мг.

3. Способ по п.1, где COR-001 вводят подкожно в месячной эквивалентной дозе, составляющей от 10 до 30 мг.

4. Способ по п.1, где COR-001 вводят подкожно в месячной эквивалентной дозе, составляющей от 10 до 20 мг.

5. Способ по любому из пп.1-4, причем уровень С-реактивного белка (CRP) у пациента до лечения составляет по меньшей мере 2 мг/л.

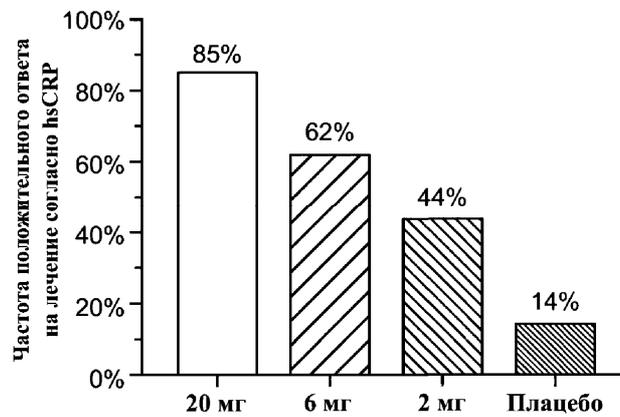
6. Способ по любому из пп.1-5, причем уровень IL-6 в сыворотке крови у пациента до лечения составляет по меньшей мере 2 пг/мл.



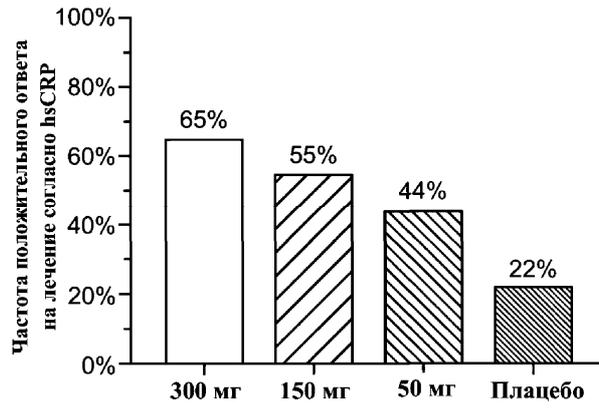
Фиг. 1



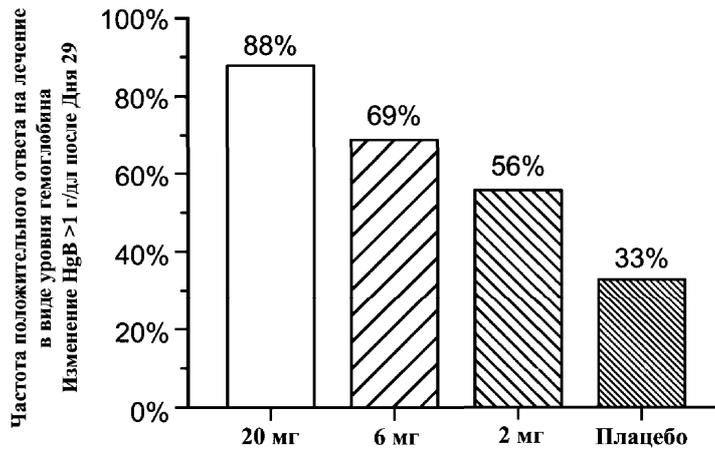
Фиг. 2



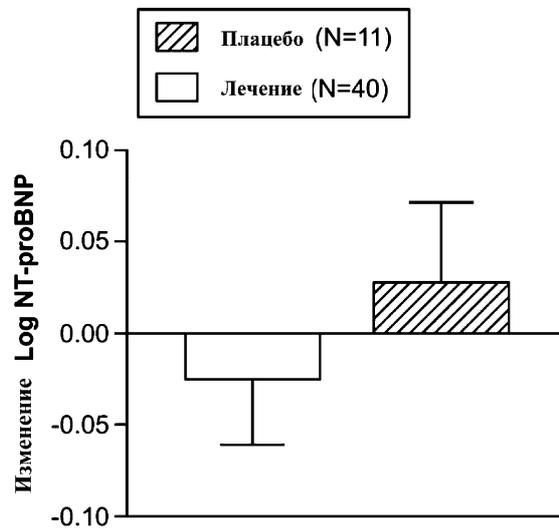
Фиг. 3А



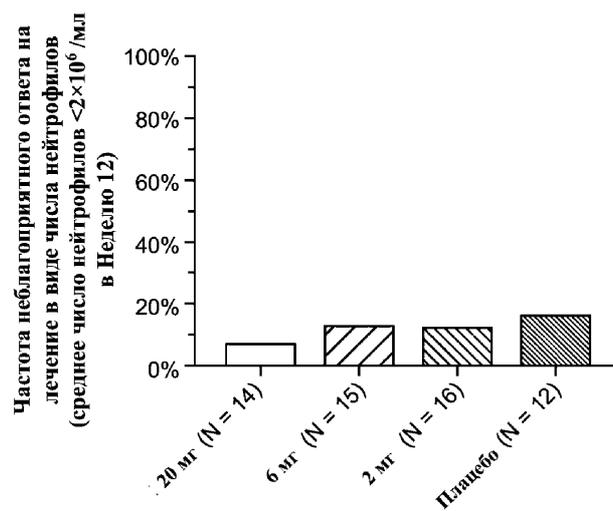
Фиг. 3В



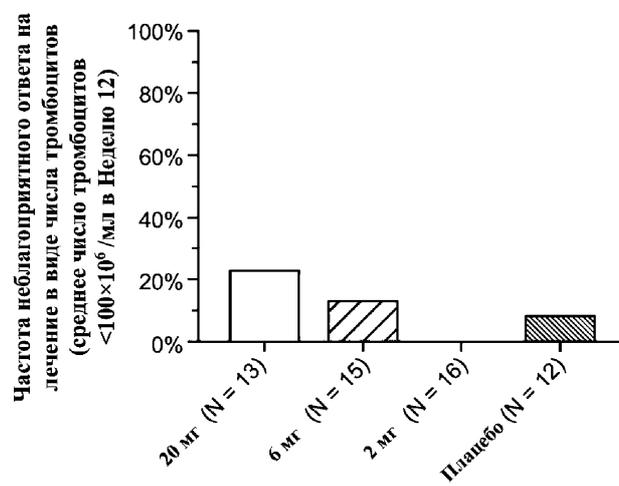
Фиг. 4



Фиг. 5



Фиг. 6А



Фиг. 6В

