

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202390718** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.05.23

(22) Дата подачи заявки
2021.09.15

(51) Int. Cl. **C07K 16/28** (2006.01)
A61P 25/04 (2006.01)
A61P 25/22 (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01)

(54) ПРИМЕНЕНИЕ АГОНИСТОВ LEPR ПРИ БОЛИ

(31) **63/078,687**

(32) **2020.09.15**

(33) **US**

(86) **PCT/US2021/050443**

(87) **WO 2022/060827 2022.03.24**

(88) **2022.04.28**

(71) Заявитель:
**РЕГЕНЕРОН ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ,
ИНК. (US)**

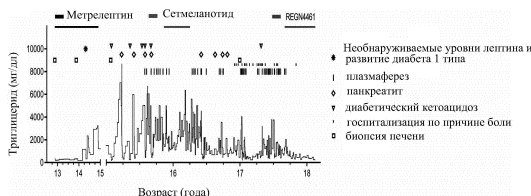
(72) Изобретатель:

**Орал Элиф Ариоглу (US), Акинси
Барис (TR), Фосс Де Фрейтас Мариа
Кристина (US)**

(74) Представитель:

**Джермакян Р.В., Угрюмов В.М.,
Гизатуллина Е.М., Строкова О.В.,
Костюшенкова М.Ю., Гизатуллин
Ш.Ф. (RU)**

(57) Изобретение относится к способам уменьшения боли, применения опиоидных средств и частоты госпитализации пациентов, страдающих состоянием дефицита лептина или резистентности к лептину, таким как липодистрофия. Настоящее изобретение можно применять при других формах хронической боли, которые включают централизацию или гиперсенситализацию боли со стороны центральной нервной системы.



202390718

A1

A1

202390718

ПРИМЕНЕНИЕ АГОНИСТОВ LEPR ПРИ БОЛИ

ОПИСАНИЕ

[001] Согласно настоящей заявке РСТ испрашивается приоритет в соответствии с предварительной заявкой на выдачу патента США № 63/078687, поданной 15 сентября 2020, которая включена в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте.

[002] Перечень последовательностей настоящей заявки представлен в электронном виде в виде перечня последовательностей в формате ASCII с названием файла «10823WO01_Sequence_Listing_ST25», с датой создания 15 сентября 2021 и размером 48 КБ. Представленный перечень последовательностей является частью описания и включен в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Область техники настоящего изобретения

[003] Настоящее изобретение относится к способам лечения или профилактики боли, связанной с липодистрофией и другими состояниями дефицита лептина или резистентности к лептину, посредством введения агониста LEPR.

Предшествующий уровень техники настоящего изобретения

[004] Лептин представляет собой гормон жировой ткани, который регулирует энергетический баланс, а также метаболическую и нейроэндокринную функции. В состоянии дефицита энергии низкие уровни циркулирующего лептина вызывают адаптивные ответы, включая усиление чувства голода и сохранение энергии посредством модуляции нейроэндокринных путей. Лептин модулирует энергетический и метаболический баланс, действуя на лептиновый рецептор (LEPR), член класса I семейства цитокиновых рецепторов 3. LEPR кодируется одним геном, а альтернативный сплайсинг приводит к множеству сплайс-изоформ LEPR, различающихся С-терминальной последовательностью. Из этих сплайс-изоформ LEPR-b является основной изоформой, которая опосредует эффекты лептина, и единственной изоформой, стимулирующей передачу сигналов JAK-STAT.

[005] Дефицит лептина из-за генетических мутаций потери функции в гене *Lep* приводит к гиперфагии, ожирению, резистентности к инсулину, дислипидемии и нарушению нейроэндокринной функции у мышей, которые устраняются при лечении лептином. Клинически аналог лептина, метрелептин, устраняет ожирение, а также метаболическую и

репродуктивную дисфункцию у пациентов с моногенным ожирением из-за дефицита лептина. Подобно первичному дефициту лептина болезненные состояния вторичной гиполептинемии связаны с дисфункцией метаболизма глюкозы и липидного обмена, которые можно устранить с помощью лечения лептином. Синдромы врожденной и приобретенной генерализованной липодистрофии являются редкими, но тяжелыми заболеваниями, характеризующимися почти полной потерей депо жировой ткани. Очень низкие уровни циркулирующего лептина у этих пациентов приводят к состоянию гиперфагии, гипертриглицеридемии, гиперхолестеринемии, стеатоза печени, резистентности к инсулину и диабета.

[006] Боль связана с некоторыми состояниями дефицита лептина или резистентности к лептину, такими как липодистрофия (например, PLD). Например, у некоторых индивидуумов может наблюдаться выраженная гипертриглицеридемия и хиломикронемия, состояние, характеризующееся накоплением в плазме жировых капель, называемых хиломикронами. В некоторых случаях это может привести к эпизодам острого воспаления поджелудочной железы (панкреатит). Панкреатит может быть связан с болью в животе, ознобом, желтухой, слабостью, потливостью, рвотой и потерей веса. Пациенты с панникулит-ассоциированной AGL (приобретенная генерализованная липодистрофия) иногда страдают болезненным воспалением подкожно-жировой клетчатки. Потеря жира при панникулит-ассоциированной AGL может быть локализована в определенной части тела. Ajluni *et al.*, Spectrum of Disease Associated with Partial Lipodystrophy (PL): Lessons from a Trial Cohort, Clin. Endocrinol. (Oxf). 86(5): 698–707 (2017).

[007] У пациентов, страдающих липодистрофией, наблюдаются также признаки центрального хронического болевого синдрома.

[008] Лечение лептином уменьшает гиперфагию и улучшает дислипидемию, стеатоз печени и гликемический контроль у мышей Tg-aP2-nSrebp1c, у которых развивается почти полная потеря жировых отложений, характерная для генерализованной липодистрофии. Эти результаты клинически проявляются в том, что метрелептин смягчает метаболическую дисфункцию у пациентов, страдающих генерализованной липодистрофией. В настоящее время метрелептин одобрен в США для лечения осложнений дефицита лептина у пациентов, страдающих генерализованной липодистрофией, а также у пациентов, страдающих генерализованной или частичной липодистрофией в Японии и Европейском Союзе. Однако сообщается, что при терапии метрелептином возникает иммуногенность, а потенциал нейтрализующих анти-метрелептин антител перекрестно реагировать с эндогенным лептином неясен. Хотя редко, появление этого иммуногенного ответа было связано со сниженной

эффективностью метрелептина, и лечение метрелептином связано с особыми предостережениями.

Краткое раскрытие настоящего изобретения

[009] Настоящее изобретение относится к способу уменьшения или профилактики боли (например, боли в животе (например, сопровождающейся тошнотой и/или рвотой), боли в печени и/или боли, вызванной панкреатитом), связанной тревоги и/или депрессии (например, которые представляют собой состояние дефицита лептина или резистентности к лептину (например, частичной липодистрофии)) у пациента, предусматривающему введение пациенту эффективного количества агониста LEPR (например, REGN4461). Согласно варианту осуществления настоящего изобретения такая боль, тревога и/или депрессия уменьшаются в течение менее 1, 1, 2, 3, 4 или 5 дней после первого введения агониста LEPR.

[010] Настоящее изобретение также относится к способу уменьшения или поддержания уменьшения применения (например, хронического применения) анальгезирующих средств (например, опиоидных средств), применения анксиолитических средств, применения антидепрессантов, активного применения анальгезирующих средств (например, опиоидных средств), применения по потребности или при необходимости анальгезирующих средств (например, опиоидных средств), применения чрезмерной дозы анальгезирующих средств (например, опиоидных средств) и/или смерти из-за неправильного применения анальгезирующих средств (например, опиоидных средств) у пациента, например, страдающего состоянием дефицита лептина или резистентности к лептину, предусматривающему введение пациенту эффективного количества агониста LEPR. Согласно варианту осуществления настоящего изобретения применение анальгезирующих средств, анксиолитических средств и/или антидепрессантов снижают одновременно с первым введением агониста LEPR или перед ним. Например, согласно варианту осуществления настоящего изобретения лечащий врач назначает прекращение регулярного применения анальгезирующих средств, таких как опиоидные средства, одновременно с началом лечения агонистами LEPR (например, REGN4461), и такое прекращение поддерживают, но при эпизодическом применении анальгезирующих средств. Согласно варианту осуществления настоящего изобретения такое уменьшение применения, активного применения, применения чрезмерной дозы или смерти из-за неправильного применения анальгезирующих средств относится к опиоидным средствам, но не обязательно к неопиоидным средствам, таким как парацетамол.

[011] Согласно варианту осуществления настоящего изобретения анальгезирующее средство представляет собой опиоидное средство, неопиоидное средство, ингибитор кальцитонин-ген-связанного пептида (CGRP), ингибитор циклооксигеназы-2, гепант, анти-CGRP моноклональное антитело, нестероидное противовоспалительное средство, салицилат, ацетаминофен, ацетилсалициловую кислоту, альфентанил, аспирин и лимонную кислоту и бикарбонат натрия, бромфенак, целекоксиб, салицилат холина и салицилат магния, кодеин, концентрат маковой соломки, декстроморамид, декстропропоксифен, диклофенак, диклофенак и мизопростол, дифлунисал, дифлунисал, дигидрокодеин, дигидроэторфин, дифеноксилат, эптинезумаб, эренумаб, эзомепразол и напроксен, этилморфин, этодолак, эторфин, фамотидин и ибупрофен, фенопрофен, фентанил, флурбипрофен, фреманезумаб, габапентин, галканезумаб, героин, гидрокодон, гидроморфон, ибупрофен, индометацин, кетамин, кетобемидон, кетопрофен, кеторолак, леворфанол, салицилат магния, меклофенамат, мефенамовую кислоту, мелоксикам, метадон, метадон, морфин, N-оксиморфин, набуметон, напроксен, никоморфин, норкодеин, опиум, орипавин, оксапрозин, оксикодон, оксиморфон, петидин, петидин промежуточный продукт, фенилбутазон, фолкодин, пиритрамид, пироксикам, ремифентанил, римегепант сульфат, салсалат, суфентанил, сулиндак, тебаин или тилидин, толметин, уброгепант или валдекоксиб.

[012] Согласно варианту осуществления настоящего изобретения анксиолитическое средство представляет собой бензодиазепин, трициклический антидепрессант, алпразолам, алпразолам, агонист мелатонинового рецептора, анестезирующее средство, антигистаминное средство, SNRI, SSRI, буспирон, клоназепам, диазепам, эстазолам, эсзопиклон, флуразепам, лоразепам, квазепам, темазепам, триазолам, залеплон, золпидем или зопиклон.

[013] Согласно варианту осуществления настоящего изобретения антидепрессант представляет собой ингибитор моноаминоксидазы, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (SSRI), ингибиторы обратного захвата серотонина и норэпинефрина (SNRI), трициклический антидепрессант, амитриптилин, атипичный антидепрессант, бупропион, циталопрам, дезипрамин, десвенлафаксин и левомилнаципран, докседин, дулоксетин, эсциталопрам, флуоксетин, имипрамин, изокарбоксазид, миртазапин, нортриптилин, пароксетин, фенелзин, селегилин, сертралин, транилципромин, тразодон, венлафаксин, вилазодон или вортиоксетин.

[014] Настоящее изобретение относится к способу уменьшения частоты госпитализации пациента, страдающего состоянием дефицита лептина или резистентности к лептину, по причине боли (например, боли в животе (например, сопровождающейся тошнотой

и/или рвотой), боли в печени и/или боли, вызванной панкреатитом), тревоги и/или депрессии, предусматривающему введение пациенту эффективного количества агониста LEPR.

[015] Согласно варианту осуществления настоящего изобретения состояние дефицита лептина или резистентности к лептину представляет собой моногенное ожирение, ожирение, метаболический синдром, алиментарно-индуцированное чувство голода, функциональную гипоталамическую аменорею, сахарный диабет 1 типа, сахарный диабет 2 типа, резистентность к инсулину, присутствие нейтрализующих анти-лептин аутоантител, тяжелую резистентность к инсулину, включая тяжелую резистентность к инсулину из-за мутации в инсулиновом рецепторе, тяжелую резистентность к инсулину, не вызванную мутацией в инсулиновом рецепторе, тяжелую резистентность к инсулину, вызванную мутацией в нисходящих сигнальных путях или индуцированную другими причинами, заболевания неалкогольной и алкогольной жировой дистрофии печени, болезнь Альцгеймера, дефицит лептина, резистентность к лептину, липодистрофию (например, генерализованную врожденную липодистрофию, приобретенную генерализованную липодистрофию, наследственную частичную липодистрофию, приобретенную частичную липодистрофию, цетробежную абдоминальную липодистрофию, кольцевидную липоатрофию, локализованную липодистрофию и ВИЧ-ассоциированную липодистрофию), лепречаунизм/синдром Донохью или синдром Рабсона-Менденхолла.

[016] Согласно варианту осуществления настоящего изобретения агонист LEPR представляет собой выделенное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которые специфически связываются с LEPR, например, содержащие: (i) переменную область легкой цепи, которая содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3 переменной области легкой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, как представлено в SEQ ID NO: 10, и переменную область тяжелой цепи, которая содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3 переменной области тяжелой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, как представлено в SEQ ID NO: 2, (ii) переменную область легкой цепи, которая содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3 переменной области легкой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, как представлено в SEQ ID NO: 10, и переменную область тяжелой цепи, которая содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3 переменной области тяжелой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, как представлено в SEQ ID NO: 18, (iii) переменную область легкой цепи, которая содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3 переменной области легкой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, как представлено в SEQ ID NO: 10, и переменную область тяжелой

область тяжелой цепи, которая содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3 вариательной области тяжелой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, как представлено в SEQ ID NO: 82, (xi) вариательную область легкой цепи, которая содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3 вариательной области легкой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, как представлено в SEQ ID NO: 90, и вариательную область тяжелой цепи, которая содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3 вариательной области тяжелой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, как представлено в SEQ ID NO: 98, или (xii) вариательную область легкой цепи, которая содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3 вариательной области легкой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, как представлено в SEQ ID NO: 90, и вариательную область тяжелой цепи, которая содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3 вариательной области тяжелой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, как представлено в SEQ ID NO: 106. Согласно варианту осуществления настоящего изобретения выделенное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которые специфически связываются с LEPR, содержат: (i) вариательную область легкой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, как представлено в SEQ ID NO: 10, и вариательную область тяжелой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, как представлено в SEQ ID NO: 2, (ii) вариательную область легкой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, как представлено в SEQ ID NO: 10, и вариательную область тяжелой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, как представлено в SEQ ID NO: 18, (iii) вариательную область легкой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, как представлено в SEQ ID NO: 10, и вариательную область тяжелой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, как представлено в SEQ ID NO: 26, (iv) вариательную область легкой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, как представлено в SEQ ID NO: 10, и вариательную область тяжелой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, как представлено в SEQ ID NO: 34, (v) вариательную область легкой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, как представлено в SEQ ID NO: 10, и вариательную область тяжелой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, как представлено в SEQ ID NO: 42, (vi) вариательную область легкой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, как представлено в SEQ ID NO: 10, и вариательную область тяжелой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, как представлено в SEQ ID NO: 50, (vii) вариательную область легкой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, как представлено в SEQ ID NO: 10, и вариательную

область тяжелой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, как представлено в SEQ ID NO: 58, (viii) вариabельную область легкой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, как представлено в SEQ ID NO: 10, и вариabельную область тяжелой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, как представлено в SEQ ID NO: 66, (ix) вариabельную область легкой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, как представлено в SEQ ID NO: 10, и вариabельную область тяжелой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, как представлено в SEQ ID NO: 74, (x) вариabельную область легкой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, как представлено в SEQ ID NO: 90, и вариabельную область тяжелой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, как представлено в SEQ ID NO: 82, (xi) вариabельную область легкой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, как представлено в SEQ ID NO: 90, и вариabельную область тяжелой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, как представлено в SEQ ID NO: 98, или (xii) вариabельную область легкой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, как представлено в SEQ ID NO: 90, и вариabельную область тяжелой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, как представлено в SEQ ID NO: 106.

[017] Согласно варианту осуществления настоящего изобретения эффективное количество агониста LEPR представляет собой одну или несколько внутривенных доз приблизительно 5 мкг/кг и одну или несколько подкожных доз приблизительно 250-300 мг один раз в неделю после этого.

[018] Согласно варианту осуществления настоящего изобретения пациенту также вводят дополнительное терапевтическое средство, например, человеческий лептин, метрелептин, ингибитор PCSK9, анти-PCSK9 антагонистическое антитело, алирокумаб, эволокумаб, бокоцизумаб, лодельцизумаб, ралпанцизумаб, ингибитор редуктазы HMG-CoA, аторвастатин, розувастатин, церивастатин, питавастатин, флувастатин, симвастатин, ловастатин, правастатин, эзетимиб, инсулин, вариант инсулина, стимулятор секреции инсулина, метформин, сульфонилмочевина, ингибитор натрий-зависимого котранспортера глюкозы 2 (SGLT2), дапаглифлозин, канаглифлозин, эмпаглифлозин, селективный агонист рецептора MC4, сетмеланотид, агонист или аналог GLP-1, экстендин-4, эксенатид, лираглутид, ликсисенатид, альбиглутид, дулаглутид, ингибитор глюкагона (GCG), анти-GCG антитело, ингибитор рецептора глюкагона (GCGR), анти-GCGR антитело, малая молекула антагонист GCGR, GCGR-специфический антисмысловый олигонуклотид, анти-GCGR аптамер,

ингибитор ангиопоэтин-подобного белка (ANGPTL), анти-ANGPTL3 антитело, анти-ANGPTL4 антитело, анти-ANGPTL8 антитело, фентермин, орлистат, топирамат, бупропион, топирамат и фентермин, бупропион и налтрексон, бупропион и зонисамид, прамлинтид и метрелептин, лоркасерин, цетилистат, тезофензин или велнеперит.

Краткое описание чертежей

[019] **Фиг. 1.** Краткое раскрытие течения заболевания пациента, страдающего частичной липодистрофией (PLD), со временем (возраст в годах) и его метаболических параметров при различных терапевтических вмешательствах.

[020] **Фиг. 2.** Внешний вид пациента, страдающего PLD, с течением времени, при котором уменьшение размера печени пациента по сравнению с исходным уровнем было очевидным при физическом осмотре размера печени.

[021] **Фиг. 3.** Расход энергии в состоянии покоя (REE) пациента, страдающего PLD, с течением времени. REE составляет приблизительно 60% от общего расхода энергии и снизился от 2599 ккал на исходном уровне до 1799 ккал.

[022] **Фиг. 4.** Дыхательный коэффициент (RQ) пациента, страдающего PLD, с течением времени. RQ снизился от 0,92 на исходном уровне до 0,81 на неделе 12 и 0,82 на неделе 25.

[023] **Фиг. 5.** Оценка согласно PHQ-9 пациента, страдающего PLD, с течением времени. Более высокая оценка указывает на более выраженные депрессивные симптомы.

[024] **Фиг. 6.** Оценки SF-36 пациента, страдающего PLD, с течением времени. Более высокая оценка соответствует улучшению по указанному пункту.

[025] **Фиг. 7.** Краткое раскрытие основных эпизодов боли и приема лекарственных средств пациентом. Отражает некоторые данные, изложенные в таблице 1-3. Применение оксикодона PRN (до начала REGN4461) составляло по меньшей мере 2–3 дозы в течение по меньшей мере 3 дней в неделю в течение по меньшей мере 12 месяцев. Двойные изогнутые линии указывают на то, что временная шкала не соответствует масштабу.

Подробное раскрытие настоящего изобретения

[026] Настоящее изобретение относится к способам лечения боли, связанной с липодистрофией. Пациенты, страдающие состояниями липодистрофии, обычно страдают различными видами физической боли, которые вызваны физическими изменениями, сопутствующими их состоянию, например, панкреатитом, увеличением печени. В то время как

облегчение этих физических изменений может, в свою очередь, уменьшить боль, которую они вызывают, анти-LEPR антитела, раскрытые в настоящем документе, как было обнаружено, приводят к очень быстрому уменьшению физической боли. Неожиданно было обнаружено, что это уменьшение происходит до того, как происходят какие-либо существенные физические изменения. Пути LEPR в головном мозге могут быть вовлечены в более широкие синдромы хронической боли, поскольку этот путь может участвовать в восприятии боли мозгом, что, таким образом, делает анти-LEPR антитела, раскрытые в настоящем документе, полезными для модулирования такого пути и/или лечения или профилактики таких состояний.

Агонисты LEPR

[027] Настоящее изобретение относится к способам применения агонистов LEPR для лечения боли, тревоги и/или депрессии, например, связанных с состоянием дефицита лептина или резистентности к лептину (например, частичной липодистрофией). Агонист LEPR относится к молекуле или веществу, которое активирует передачу сигналов LEPR (стимуляция внутриклеточного эффекта, который обычно возникает в результате взаимодействия лептина с LEPR в клетках, которые экспрессируют LEPR). Согласно определенным вариантам осуществления активация передачи сигналов LEPR относится к транскрипционной активации STAT3, которую можно обнаружить с помощью любого способа, который может прямо или косвенно измерять или идентифицировать активность STAT3, например, с использованием меченного варианта STAT3, экспрессируемого в репортерной клеточной линии. Например, настоящее изобретение относится к применению агонистов LEPR, которые активируют передачу сигналов LEPR, в клеточном репортерном анализе, например, с использованием формата клеточного анализа, как определено в примере 7, изложенном в WO2017/66204, или по существу аналогичного анализа. Клеточные репортерные анализы, которые обнаруживают активацию LEPR, такие как анализ, изложенный в примере 7 в WO 2017/66204, могут давать обнаруживаемый сигнал, который может быть выражен в значениях EC₅₀ (т.е., концентрация агониста, требуемая для получения полумаксимальной передачи сигналов) и/или процент максимальной передачи сигнала, наблюдаемой в присутствии лептина. Согласно определенным иллюстративным вариантам осуществления настоящее изобретение относится к агонистам LEPR, которые активируют передачу сигнала LEPR со значением EC₅₀ менее приблизительно 12,0 нМ в клеточном репортерном анализе, например, с использованием формата анализа, как определено в примере 7, приведенном в WO 2017/66204, или по существу подобного анализа. Согласно определенным иллюстративным вариантам осуществления

настоящего изобретения агонисты LEPR активируют передачу сигнала LEPR с максимальным процентом активации по отношению к передаче сигнала лептина более приблизительно 65% в клеточном репортерном анализе, например, с использованием формата анализа, как определено в Примере 7, приведенном в WO 2017/66204, или по существу подобного анализа. Агонисты LEPR включают антитела и их антигенсвязывающие фрагменты, которые специфически связываются с LEPR, а также малые молекулы.

[028] В контексте настоящего изобретения термин «антитело» относится к молекулам иммуноглобулина, содержащим четыре полипептидные цепи, две тяжелые цепи (HC) и две легкие цепи (LC), соединенные между собой дисульфидными связями (например, IgG-REGN4461). Согласно варианту осуществления настоящего изобретения каждая тяжелая цепь антитела (HC) содержит вариабельную область тяжелой цепи («HCVR» или «V_H») (например, SEQ ID NO: 2, 18, 26, 34, 42, 50, 58, 66, 74, 82, 98 или 106 или ее вариант) и константную область тяжелой цепи, и каждая легкая цепь антитела (LC) содержит вариабельную область легкой цепи («LCVR» или «V_L») (например, SEQ ID NO: 10 или 90 или ее вариант) и константную область легкой цепи (CL). Области V_H и V_L могут быть дополнительно подразделены на области гипервариабельности, называемые определяющими комплементарность областями (CDR), чередующимися с более консервативными областями, называемыми каркасными областями (FR). Каждая V_H и V_L содержит три CDR.

[029] Согласно варианту осуществления настоящего изобретения назначение аминокислот каждому каркасному домену или домену CDR соответствует определениям Kabat, Chothia или Abm, см., например, *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, Kabat, *et al.*, National Institutes of Health, Bethesda, Md., 5th ed., NIH Publ. No. 91-3242 (1991), Kabat, *The Structural Basis for Antibody Complementarity*, *Adv. Prot. Chem.* 32:1-75 (1978), Kabat, *et al.*, *Unusual distributions of amino acids in complementarity-determining (hypervariable) segments of heavy and light chains of immunoglobulins and their possible roles in specificity of antibody-combining sites*, *J. Biol. Chem.* 252:6609-6616 (1977), Chothia, *et al.*, *Canonical structures for the hypervariable regions of immunoglobulins*, *J. Mol. Biol.* 196:901-917 (1987) или Chothia, *et al.*, *Conformations of immunoglobulin hypervariable regions*, *Nature* 342:877-883 (1989). Таким образом, настоящее изобретение относится к антителам и антигенсвязывающим фрагментам, включающим CDR из V_H и CDR из V_L, где V_H и V_L содержат аминокислотные последовательности, как раскрыто в настоящем документе (или их вариант), где CDR определены в соответствии с Kabat и/или Chothia. См. также Al-Lazikani *et al.*, *J. Mol. Biol.*, *Standard conformations for the canonical structures of immunoglobulins*. 273: 927-48 (1997), Martin,

et al., Modeling antibody hypervariable loops: a combined algorithm, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 86: 9268-9272 (1989), Martin *et al.*, Molecular modeling of antibody combining sites, *Methods Enzymol.*, 203: 121-153 (1991), Pedersen *et al.*, Antibody modeling: Beyond homology, *Immunomethods* 1(2): 126-136 (1992), и Rees *et al.*, In Sternberg M. J. E. (ed.), *Protein Structure Prediction*. Oxford University Press, Oxford, 141-172. (1996)).

[030] Согласно варианту осуществления настоящего изобретения анти-LEPR антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержат константный домен тяжелой цепи, например, типа IgA (например, IgA1 или IgA2), IgD, IgE, IgG (например, IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4 (например, содержащий мутацию S228P и/или S108P)) или IgM. Согласно варианту осуществления настоящего изобретения антигенсвязывающий белок, например, антитело или антигенсвязывающий фрагмент, содержит константный домен легкой цепи, например, типа каппа или лямбда, или его вариант, например, как раскрыто в настоящем документе. Настоящее изобретение относится к антителам и антигенсвязывающим фрагментам, содержащим переменные домены, раскрытые в настоящем документе, которые связаны с константным доменом тяжелой и/или легкой цепи, например, как раскрыто в настоящем документе.

[031] «Выделенные» антитела или их антигенсвязывающие фрагменты, полипептиды, полинуклеотиды и векторы и т.п. по меньшей мере частично свободны от других биологических молекул из клеток или клеточной культуры, из которых они получены. Такие биологические молекулы включают нуклеиновые кислоты, белки, другие антитела или антигенсвязывающие фрагменты, липиды, углеводы или другие материалы, такие как клеточный дебрис и среда для роста. Кроме того, выделенный антигенсвязывающий белок может быть по меньшей мере частично свободен от компонентов системы экспрессии, таких как биологические молекулы из клетки-хозяина или ее среды для роста. Как правило, термин «выделенный» не относится к полному отсутствию таких биологических молекул (например, могут оставаться небольшие или незначительные количества примесей) или к отсутствию воды, буферов или солей, или к компонентам фармацевтической композиции, которая включает антитела или антигенсвязывающие фрагменты.

[032] Неограничивающие примеры анти-LEPR антигенсвязывающих фрагментов включают: (i) Fab-фрагменты, (ii) F(ab')₂ фрагменты, (iii) Fd фрагменты, (iv) Fv фрагменты, (v) одноцепочечные Fv (scFv) молекулы, (vi) dAb фрагменты, и (vii) минимальные рекогниционные единицы, состоящие из аминокислотных остатков, которые имитируют гипервариабельную область антитела (например, выделенная определяющая

комплементарность область (CDR), такая как пептид CDR3), или ограниченный FR3-CDR3-FR4 пептид. Другие сконструированные молекулы, такие как домен-специфические антитела, однодоменные антитела, антитела с удаленным доменом, химерные антитела, антитела с привитыми CDR, диатела, триантела, тетратела, минитела, нанотела (например, моновалентные нанотела, двухвалентные нанотела и т.д.), малые модульные иммунофармацевтические средства (SMIP) и переменные домены IgNAR акулы также охватываются выражением «антигенсвязывающий фрагмент» в контексте настоящего изобретения.

[033] Анти-LEPR антигенсвязывающий фрагмент антитела, как правило, содержит по меньшей мере один переменный домен. Переменный домен может иметь любой размер или любой аминокислотный состав и в общем содержит по меньшей мере одну CDR, которая примыкает к или находится в рамке считывания с одной или несколькими каркасными последовательностями. В антигенсвязывающих фрагментах, имеющих домен V_H , связанный с доменом V_L , домены V_H и V_L могут быть расположены относительно друг друга в любом подходящем порядке. Например, переменная область может быть димерной и содержать димеры V_H - V_H , V_H - V_L или V_L - V_L . Альтернативно, антигенсвязывающий фрагмент антитела может содержать мономерный домен V_H или V_L .

[034] Согласно определенным вариантам осуществления антигенсвязывающий фрагмент антитела может содержать по меньшей мере один переменный домен, ковалентно связанный по меньшей мере с одним константным доменом. Неограничивающие иллюстративные конфигурации переменных и константных доменов, которые могут быть обнаружены в антигенсвязывающем фрагменте антитела согласно настоящему изобретению, включают: (i) V_H - C_H1 , (ii) V_H - C_H2 , (iii) V_H - C_H3 , (iv) V_H - C_H1 - C_H2 , (v) V_H - C_H1 - C_H2 - C_H3 , (vi) V_H - C_H2 - C_H3 , (vii) V_H - C_L , (viii) V_L - C_H1 , (ix) V_L - C_H2 , (x) V_L - C_H3 , (xi) V_L - C_H1 - C_H2 , (xii) V_L - C_H1 - C_H2 - C_H3 , (xiii) V_L - C_H2 - C_H3 и (xiv) V_L - C_L . В любой конфигурации переменного и константного доменов, включая любую из иллюстративных конфигураций, перечисленных выше, переменный и константный домены могут быть либо непосредственно связаны друг с другом, либо могут быть связаны посредством полной или частичной шарнирной или линкерной области. Шарнирная область может состоять по меньшей мере из 2 (например, 5, 10, 15, 20, 40, 60 или более) аминокислот, что приводит к гибкой или полугибкой связи между соседними переменными и/или константными доменами в одной полипептидной молекуле. Более того, антигенсвязывающий фрагмент антитела согласно настоящему изобретению может содержать гомодимер или гетеродимер (или другой мультимер) любой из

перечисленных выше конфигураций вариабельного и константного доменов в нековалентной связи друг с другом и/или с одним или несколькими мономерными доменами V_H или V_L (например, посредством дисульфидной связи (связей)).

[035] Антитела и антигенсвязывающие фрагменты, которые специфически связываются с LEPR, могут называться «анти-LEPR». Антитело или фрагмент специфически связываются с LEPR, если они связываются с мономерным человеческим LEPR, где такое связывание характеризуется K_D менее приблизительно 150 нМ, как измерено с помощью поверхностного плазмонного резонанса при 25 °C или 37 °C.

Таблица А-1. Нуклеотидные последовательности, кодирующие анти-LEPR агонистические антитела и их антигенсвязывающие фрагменты

	SEQ ID NO:							
Обозначение антитела/фрагмента	HCVR	HCDR1	HCDR2	HCDR3	LCVR	LCDR1	LCDR2	LCDR3
H4H16650P2	1	3	5	7	9	11	13	15
H4H16679P2	17	19	21	23	9	11	13	15
H4H17319P2	25	27	29	31	9	11	13	15
H4H17321P2	33	35	37	39	9	11	13	15
H4H18417P2	41	43	45	47	9	11	13	15
H4H18438P2	49	51	53	55	9	11	13	15
H4H18445P2	57	59	61	63	9	11	13	15
H4H18446P2	65	67	69	71	9	11	13	15
H4H18449P2	73	75	77	79	9	11	13	15
H4H18482P2	81	83	85	87	89	91	93	95
H4H18487P2	97	99	101	103	89	91	93	95
H4H18492P2	105	107	109	111	89	91	93	95

Таблица А-2. Аминокислотные последовательности анти-LEPR агонистических антител и их антигенсвязывающих фрагментов

	SEQ ID NO:							
Обозначение антитела/фрагмента	HCVR	HCDR1	HCDR2	HCDR3	LCVR	LCDR1	LCDR2	LCDR3
H4H16650P2	2	4	6	8	10	12	14	16
H4H16679P2	18	20	22	24	10	12	14	16
H4H17319P2	26	28	30	32	10	12	14	16
H4H17321P2	34	36	38	40	10	12	14	16
H4H18417P2	42	44	46	48	10	12	14	16
H4H18438P2	50	52	54	56	10	12	14	16
H4H18445P2	58	60	62	64	10	12	14	16
H4H18446P2	66	68	70	72	10	12	14	16
H4H18449P2	74	76	78	80	10	12	14	16
H4H18482P2	82	84	86	88	90	92	94	96
H4H18487P2	98	100	102	104	90	92	94	96
H4H18492P2	106	108	110	112	90	92	94	96

См. международную патентную заявку PCT/US2016/056465, публикация № WO2017/066204.

[036] Вариабельные области тяжелой и легкой цепей иллюстративных анти-LEPR агонистических антител и их антигенсвязывающих фрагментов приведены ниже.

H4H16650P2

HCVR (V_H)

QVQLVESGGGVVQPGKSLRLSCVASGFTFSSDAMYWVRQAPGKGLEWVAVIYYDGNYQYY

EDSVKGRFTISRDNSTLTLDLQMNSLRVDDTAVYFCARLNWDYWYLDLWGRGTLVTVSS

(SEQ ID NO: 2)

LCVR (V_L)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPS
 RFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQSYSTPPITFGQGTRLEIK

(SEQ ID NO: 10)

H4H16679P2**HCVR**

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCTASGFTFSSYAMYWVRQAPGKGLEWVSVIYYDGSYKYY
 ADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMDSLRAEDTAVYYCASYNWNWYFDFWGRGTLVTVSS

(SEQ ID NO: 18)

LCVR

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPS
 RFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQSYSTPPITFGQGTRLEIK

(SEQ ID NO: 10)

H4H17319P2**HCVR**

QVQLVESGGSVVQPGRSLRLSCAASGFTFSTYAMYWVRQTPGKGLEWVAVLYSDGSNKYY
 IDSVKGRFTISRDTSTNTLYLQMSSLRAEDSALYYCARLNWDYWFDFLWGRGTLVTVSS

(SEQ ID NO: 26)

LCVR

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPS
 RFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQSYSTPPITFGQGTRLEIK

(SEQ ID NO: 10)

H4H17321P2**HCVR**

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCEASGFSSSDNAMYWVRQAPGKGLEWVSVIYHDGSYKYY
 EDSVKGRFTIARDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYNWNHWYFDVWGRGTLVTVSS

(SEQ ID NO: 34)

LCVR

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPS
 RFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQSYSTPPITFGQGTRLEIK

(SEQ ID NO: 10)

H4H18417P2

HCVR

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSTYGMHWVRQAPGKGLEWVSVISYDESNKYY
ADSVKGRFTISRDN SKNALYLQMNSLRNEDTAVYYCARD RPFGLVTGWFD PWGQGT LVTVSS

(SEQ ID NO: 42)

LCVR

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPS
RFGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQSYSTPPITFGQGTRLEIK

(SEQ ID NO: 10)

H4H18438P2

HCVR

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSFNTYGMHWVRQAPGKGLEWVTIIWYDGSIKYY
ADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGYSGYLYFDYWGQGT LVTVSS

(SEQ ID NO: 50)

LCVR

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPS
RFGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQSYSTPPITFGQGTRLEIK

(SEQ ID NO: 10)

H4H18445P2

HCVR

QVQLQESGPGLVKPSQTL SLTCTVSGGIS SGGDYWSWIRQLPGKGLEWIGYIYYSGSAY
YNPSLKS RGTISIDTSKNQFSLKLT SVTAADTAVYFCVKLR FLEWFLGGWF GPWGQGT LVT
TVSS

(SEQ ID NO: 58)

LCVR

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPS
RFGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQSYSTPPITFGQGTRLEIK

(SEQ ID NO: 10)

H4H18446P2

HCVR

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYGMTWVRQAPGKGLEWVSAITGGGGSTYY
SNSVKGRFTISRDN SKNTVYLRMNSVRAEDTAVYYCAKYKWNFVDDWGQGT TVTVSS

(SEQ ID NO: 66)

LCVR

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPS
RFGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQSYSTPPITFGQGT RLEIK

(SEQ ID NO: 10)

H4H18449P2

HCVR

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCVASGFTFNKYDMHWVRQTTGKGLEWVSGIDTDGDTYYP
GSVKGRFTISRENAENSLYLQMNGLRVGDTAVYYCARWPWSGFYGAFDIWGQGT MVTVSS

(SEQ ID NO: 74)

LCVR

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPS
RFGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQSYSTPPITFGQGT RLEIK

(SEQ ID NO: 10)

H4H18482P2

HCVR

QVQLQESGPGLVKPSQTL SLTCTVSGGSISSGNYYWNWIRQQPGEGLIEWIAYIYHNGVTN
FNPSLKSRLTISVDTSKTQFSLKLRSVTAADTAVYYCARSGSWFENWYFDLWGRGTLVTVSS

(SEQ ID NO: 82)

LCVR

EIVLTQSPGTL SLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIP
DRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPWTFGQGT KVEIK

(SEQ ID NO: 90)

H4H18487P2

HCVR

QVQLQESGPGLVKPSQTL SLTCTVSGGSISNSYWSWIRQPPGKGLEWIGYVYSRGNTKYN

PSLTSRVTMSFDTSKNQFSLKLRSVTAADTAVYYCARSSSWYEDWYFDLWGRGTLVTVSS

(SEQ ID NO: 98)

LCVR

EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIP
DRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPWTFGQGTKVEIK

(SEQ ID NO: 90)

H4H18492P2

HCVR

QVQLQQWGAGLFKPSSETLSLTCDVYGGSEFRGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEISYSGFTNYN
PSLKSRLVSIISIDTSKNQFSLKMSSVTAADTAVYYCARVTYGYGTFDYWGQGTTLVTVSS

(SEQ ID NO: 106)

LCVR

EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIP
DRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPWTFGQGTKVEIK

(SEQ ID NO: 90)

[037] Согласно варианту осуществления настоящего изобретения агонист LEPR представляет собой мибавадемаб. WHO Drug Information, Vol. 34, No. 4, 2020, Proposed INN: List 124.

[038] «H4H16650P2», «H4H16679P2», «H4H17319P2», «H4H17321P2», «H4H18417P2», «H4H18438P2», «H4H18445P2», «H4H18446P2», «H4H18449P2», «H4H18482P2», «H4H18487P2» и «H4H18492P2» относится к анти-LEPR агонистическим антителам и их антигенсвязывающим фрагментам (включая мультиспецифические антигенсвязывающие белки), содержащим тяжелую цепь иммуноглобулина или ее переменную область (V_H) согласно SEQ ID NO: 2, 18, 26, 34, 42, 50, 58, 66, 74, 82, 98 или 106 (или ее вариант), и легкую цепь иммуноглобулина или ее переменную область (V_L) согласно SEQ ID NO: 10 или 90 (или ее вариант), как раскрыто выше в Таблице А, или которые содержат тяжелую цепь или V_H , который содержит ее CDR (CDR-H1 (или ее вариант), CDR-H2 (или ее вариант) и CDR-H3 (или ее вариант)), и/или легкую цепь или V_L , который содержит ее CDR (CDR-L1 (или ее вариант), CDR-L2 (или ее вариант) и CDR-L3 (или ее вариант)), например, где цепи иммуноглобулина, переменные области и/или CDR содержат определенные аминокислотные последовательности, описанные ниже. Согласно варианту осуществления

настоящего изобретения V_H связан с константным доменом тяжелой цепи IgG (например, IgG1 или IgG4 или его вариант), и/или V_L связан с константным доменом легкой цепи лямбда или каппа (или его вариантом).

[039] «Вариант» полипептида, такого как цепь иммуноглобулина (например, V_H , V_L , HC или LC из H4N16650P2, H4N16679P2, H4N17319P2, H4N17321P2, H4N18417P2, H4N18438P2, H4N18445P2, H4N18446P2, H4N18449P2, H4N18482P2, H4N18487P2 и H4N18492P2), включает полипептид, содержащий аминокислотную последовательность, на по меньшей мере приблизительно 70-99,9% (например, 70, 72, 74, 75, 76, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 99,5, 99,9%) идентичную или подобную эталонной аминокислотной последовательности, которая раскрыта в настоящем документе (например, любой из SEQ ID NO: 2, 10, 18, 26, 34, 42, 50, 58, 66, 74, 82, 90, 98 или 106), где сравнение проведено согласно алгоритму BLAST, где параметры алгоритма выбраны таким образом, чтобы обеспечить наибольшее совпадение между соответствующими последовательностями по всей длине соответствующих эталонных последовательностей (*например*, ожидаемый порог: 10, размер слова: 3, максимальное количество совпадений в диапазоне запроса: 0, матрица BLOSUM 62, штраф за гэп: за открытие 11, за удлинение 1, условная композиционная корректировка матрицы замен). Вариант может включать полипептид, идентичный или подобный аминокислотной последовательности, раскрытой в настоящем документе (например, любой из SEQ ID NO: 2, 10, 18, 26, 34, 42, 50, 58, 66, 74, 82, 90, 98 или 106), но имеющий 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более мутаций. Мутации могут включать точечные мутации, которые представляют собой консервативные или неконсервативные аминокислоты, замены, вставки или делеции.

[040] Следующие ссылочные источники относятся к алгоритмам BLAST, часто используемым для анализа последовательности: Алгоритмы BLAST: Altschul *et al.* (2005) FEBS J. 272(20): 5101-5109, Altschul, S. F., *et al.*, (1990) J. Mol. Biol. 215:403-410, Gish, W., *et al.*, (1993) Nature Genet. 3:266-272, Madden, T. L., *et al.*, (1996) Meth. Enzymol. 266:131-141, Altschul, S. F., *et al.*, (1997) Nucleic Acids Res. 25:3389-3402, Zhang, J., *et al.*, (1997) Genome Res. 7:649-656, Wootton, J. C., *et al.*, (1993) Comput. Chem. 17:149-163, Hancock, J. M. *et al.*, (1994) Comput. Appl. Biosci. 10:67-70, ALIGNMENT SCORING SYSTEMS: Dayhoff, M. O., *et al.*, «A model of evolutionary change in proteins.» in Atlas of Protein Sequence and Structure, (1978) vol. 5, suppl. 3. M. O. Dayhoff (ed.), pp. 345-352, Natl. Biomed. Res. Found., Washington, D.C., Schwartz, R. M., *et al.*, «Matrices for detecting distant relationships.» in Atlas of Protein Sequence and Structure, (1978) vol. 5, suppl. 3." M. O. Dayhoff (ed.), pp. 353-358, Natl. Biomed. Res. Found., Washington, D.C.,

Altschul, S. F., (1991) J. Mol. Biol. 219:555-565, States, D. J., *et al.*, (1991) Methods 3:66-70, Henikoff, S., *et al.*, (1992) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:10915-10919, Altschul, S. F., *et al.*, (1993) J. Mol. Evol. 36:290-300, ALIGNMENT STATISTICS: Karlin, S., *et al.*, (1990) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87:2264-2268, Karlin, S., *et al.*, (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:5873-5877, Dembo, A., *et al.*, (1994) Ann. Prob. 22:2022-2039, и Altschul, S. F. «Evaluating the statistical significance of multiple distinct local alignments.» in Theoretical and Computational Methods in Genome Research (S. Suhai, ed.), (1997) pp. 1-14, Plenum, N.Y.

[041] Иллюстративные анти-LEPR агонистические антитела и их антигенсвязывающие фрагменты, которые применяют в способах согласно настоящему изобретению, перечислены в Таблице А, приведенной в настоящем документе. В таблице А представлены идентификаторы аминокислотных последовательностей переменных областей тяжелой цепи (HCVR), переменных областей легкой цепи (LCVR), определяющих комплементарность областей тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3) и определяющих комплементарность областей легкой цепи (LCDR1, LCDR2) и LCDR3) иллюстративных анти-LEPR агонистических антител и антигенсвязывающих фрагментов.

[042] Настоящее изобретение относится к способам применения анти-LEPR агонистических антител и их антигенсвязывающих фрагментов, содержащих HCVR, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из любой из аминокислотных последовательностей HCVR, перечисленных в Таблице А, или ее вариант.

[043] Настоящее изобретение также относится к способам применения анти-LEPR агонистических антител и их антигенсвязывающих фрагментов, содержащих LCVR, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из любой из аминокислотных последовательностей LCVR, перечисленных в Таблице А, или ее вариант.

[044] Настоящее изобретение также относится к способу применения анти-LEPR агонистических антител и их антигенсвязывающих фрагментов, содержащих пару аминокислотных последовательностей HCVR и LCVR (HCVR/LCVR), содержащих любую из аминокислотных последовательностей HCVR, перечисленных в Таблице А, или ее вариант, в паре с любой из аминокислотных последовательностей LCVR, перечисленных в Таблице А, или ее вариантом. Согласно определенным вариантам осуществления настоящее изобретение относится к анти-LEPR агонистическим антителам и их антигенсвязывающим фрагментам, содержащим пару аминокислотных последовательностей HCVR/LCVR, содержащуюся в любом из иллюстративных антител и фрагментов, перечисленных в Таблице А, или ее вариант. Согласно определенным вариантам осуществления, пара аминокислотных

последовательностей HCVR/LCVR выбрана из группы, состоящей из SEQ ID NO: 2/10, 18/10, 26/10, 34/10, 42/10, 50/10, 58/10, 66/10, 74/10, 82/90, 98/90 и 106/90.

[045] Настоящее изобретение также относится к способу применения анти-LEPR агонистических антител и их антигенсвязывающих фрагментов, содержащих CDR1 тяжелой цепи (HCDR1), содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из любой из аминокислотных последовательностей HCDR1, перечисленных в Таблице А, или ее вариант.

[046] Настоящее изобретение также относится к способу применения анти-LEPR агонистических антител и их антигенсвязывающих фрагментов, содержащих CDR2 тяжелой цепи (HCDR2), содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из любой из аминокислотных последовательностей HCDR2, перечисленных в Таблице А, или ее вариант.

[047] Настоящее изобретение также относится к способу применения анти-LEPR агонистических антител и их антигенсвязывающих фрагментов, содержащих CDR3 тяжелой цепи (HCDR3), содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из любой из аминокислотных последовательностей HCDR3, перечисленных в Таблице А, или ее вариант.

[048] Настоящее изобретение также относится к способу применения анти-LEPR агонистических антител и их антигенсвязывающих фрагментов, содержащих CDR1 легкой цепи (LCDR1), содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из любой из аминокислотных последовательностей LCDR1, перечисленных в Таблице А, или ее вариант.

[049] Настоящее изобретение также относится к способу применения анти-LEPR агонистических антител и их антигенсвязывающих фрагментов, содержащих CDR2 легкой цепи (LCDR2), содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из любой из аминокислотных последовательностей LCDR2, перечисленных в Таблице А, или ее вариант.

[050] Настоящее изобретение также относится к способу применения анти-LEPR агонистических антител и их антигенсвязывающих фрагментов, содержащих CDR3 легкой цепи (LCDR3), содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из любой из аминокислотных последовательностей LCDR3, перечисленных в Таблице А, или ее вариант.

[051] Настоящее изобретение также относится к способу применения анти-LEPR агонистических антител и их антигенсвязывающих фрагментов, содержащих пару аминокислотных последовательностей HCDR3 и LCDR3 (HCDR3/LCDR3), содержащую любую из аминокислотных последовательностей HCDR3, перечисленных в Таблице А, или ее вариант, в паре с любой из аминокислотных последовательностей LCDR3, перечисленных в Таблице А, или ее вариантом.

[052] Настоящее изобретение также относится к способам применения анти-LEPR агонистических антител и их антигенсвязывающих фрагментов, содержащих набор из шести CDR (т.е. HCDR1, HCDR2 и HCDR3 из HCVR и LCDR1, LCDR2, и LCDR3 из LCVR), содержащийся в любом из иллюстративных анти-LEPR антител, перечисленных в Таблице А, или его вариант. Согласно определенным вариантам осуществления набор аминокислотных последовательностей HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3 выбирают из группы, состоящей из SEQ ID NO: 4/6/8/12/14/16, 20/22/24/12/14/16, 28/30/32/12/14/16, 36/38/40/12/14/16, 44/46/48/12/14/16, 52/54/56/12/14/16, 60/62/64/12/14/16, 68/70/72/12/14/16, 76/78/80/12/14/16, 84/86/88/92/94/96, 100/102/104/92/94/96 и 108/110/112/92/94/96.

[053] Согласно родственному варианту осуществления настоящее изобретение относится к способам применения анти-LEPR агонистических антител и их антигенсвязывающих фрагментов, содержащих набор из шести CDR (т.е. HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3), содержащихся в паре аминокислотных последовательностей HCVR/LCVR, как определено любым из иллюстративных антител или фрагментов, перечисленных в Таблице А, или его вариант. Например, настоящее изобретение относится к способу применения анти-LEPR агонистических антител и их антигенсвязывающих фрагментов, содержащих набор аминокислотных последовательностей HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащийся в паре аминокислотных последовательностей HCVR/LCVR, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 2/10, 18/10, 26/10, 34/10, 42/10, 50/10, 58/10, 66/10, 74/10, 82/90, 98/90 и 106/90. Способы и методики идентификации CDR в аминокислотных последовательностях HCVR и LCVR хорошо известны в данной области техники и могут быть использованы для идентификации CDR в определенных аминокислотных последовательностях HCVR и/или LCVR, раскрытых в настоящем документе. Иллюстративные определения, которые можно использовать для идентификации границ CDR, включают, например, определение Kabat, определение Chothia и определение AbM (обсуждаемые в настоящем документе).

[054] Настоящее изобретение относится к способам применения антител или антигенсвязывающих фрагментов, которые связываются с тем же эпитопом, что и антитело или фрагмент, конкретно указанные в настоящем документе (*например*, REGN4461, H4N16650P2, H4N16679P2, H4N17319P2, H4N17321P2, H4N18417P2, H4N18438P2, H4N18445P2, H4N18446P2, H4N18449P2, H4N18482P2, H4N18487P2 и/или H4N18492P2). См. публикацию международной патентной заявки № WO2017/66204.

[055] Настоящее изобретение также относится к способам применения антител или антигенсвязывающих фрагментов, которые конкурируют за связывание с LEPR с антителом или антигенсвязывающим фрагментом, конкретно указанными в настоящем документе (*например*, REGN4461, H4N16650P2, H4N16679P2, H4N17319P2, H4N17321P2, H4N18417P2, H4N18438P2, H4N18445P2, H4N18446P2, H4N18449P2, H4N18482P2, H4N18487P2 и/или H4N18492P2). В контексте настоящего изобретения термин «конкурирует» относится к антителу или его антигенсвязывающему фрагменту, который связывается с антигеном (*например*, LEPR) и ингибирует или блокирует связывание другого антитела или антигенсвязывающего фрагмента с антигеном. Термин также включает конкуренцию между двумя антителами или антигенсвязывающими фрагментами в обеих ориентациях, *например*, где первое антитело связывается и блокирует связывание второго антитела и наоборот. Согласно определенным вариантам осуществления первое антитело или фрагмент и второе антитело или фрагмент могут связываться с одним и тем же эпитопом. Альтернативно, первое и второе антитело или фрагмент могут связываться с разными, но, *например*, перекрывающимися эпитопами, где связывание одного ингибирует или блокирует связывание второго антитела или фрагмента, *например*, посредством стерических затруднений. Конкуренцию между антителом или фрагментом можно измерить способами, известными в данной области техники, *например*, с помощью анализа интерферометрии биослоя без метки в реальном времени. Кроме того, конкуренцию за связывание между анти-LEPR антителом или фрагментом можно определить с помощью анализа интерферометрии биослоя без метки в реальном времени на биосенсоре Octet RED384 (Pall ForteBio Corp.). См. публикацию международной патентной заявки № WO2017/66204.

Анти-LEPR антитела, содержащие варианты Fc

[056] Согласно определенным вариантам осуществления настоящее изобретение относится к способам применения анти-LEPR антител и антигенсвязывающих фрагментов, где антитело или фрагмент включают домен Fc, содержащий одну или несколько мутаций, которые усиливают или ослабляют связывание антитела с рецептором FcRn, *например*, при кислотном значении pH по сравнению с нейтральным значением pH. *Например*, настоящее изобретение охватывает анти-LEPR антитела, содержащие мутацию в области C_H2 или C_H3 домена Fc, где мутация (мутации) повышает (повышают) аффинность домена Fc к FcRn в кислой среде (*например*, в эндосоме, где значение pH находится в диапазоне от приблизительно 5,5 до приблизительно 6,0). Такие мутации могут приводить к увеличению

времени полужизни антитела в сыворотке при введении животному. Неограничивающие примеры таких мутаций Fc включают, например, модификацию в положении 250 (например, E или Q), 250 и 428 (например, L или F), 252 (например, L/Y/F/W или T), 254 (например, S или T) и 256 (например, S/R/Q/E/D или T), или модификацию в положении 428 и/или 433 (например, H/L/R/S/P/Q или K) и/или 434 (например, H/F или Y), или модификацию в положении 250 и/или 428, или модификацию в положении 307 или 308 (например, 308F, V308F) и 434. Согласно одному варианту осуществления модификация содержит модификацию 428L (например, M428L) и 434S (например, N434S), модификацию 428L, 259I (например, V259I) и 308F (например, V308F), модификацию 433K (например, H433K) и 434 (например, 434Y), модификацию 252, 254 и 256 (например, 252Y, 254T и 256E), модификацию 250Q и 428L (например, T250Q и M428L) и модификацию 307 и/или 308 (например, 308F или 308P).

[057] Например, настоящее изобретение относится к способам применения анти-LEPR антител и антигенсвязывающих фрагментов, содержащих домен Fc, содержащий одну или несколько пар или групп мутаций, выбранных из группы, состоящей из: 250Q и 248L (например, T250Q и M248L), 252Y, 254T и 256E (например, M252Y, S254T и T256E), 428L и 434S (например, M428L и N434S) и 433K и 434F (например, H433K и N434F). Все возможные комбинации вышеуказанных мутаций домена Fc и других мутаций в вариабельных доменах антител, раскрытых в настоящем документе, входят в объем настоящего изобретения.

[058] Анти-LEPR антитела и антигенсвязывающие фрагменты, которые можно использовать в способах согласно настоящему изобретению, могут содержать модифицированный домен Fc, обладающий сниженной эффекторной функцией. В контексте настоящего изобретения «модифицированный домен Fc, обладающий сниженной эффекторной функцией» означает любую часть Fc иммуноглобулина, которая была модифицирована, мутирована, укорочена и т.д. по сравнению с природным доменом Fc дикого типа, так что молекула, содержащая модифицированный Fc, демонстрирует снижение тяжести или степени по меньшей мере одного эффекта, выбранного из группы, состоящей из уничтожения клеток (например, ADCC и/или CDC), активации комплемента, фагоцитоза и опсонизации, по сравнению с эталонной молекулой, содержащей природный вариант части Fc дикого типа. Согласно определенным вариантам осуществления «модифицированный домен Fc, обладающий сниженной эффекторной функцией» представляет собой домен Fc со сниженным или ослабленным связыванием с рецептором Fc (например, FcγR).

[059] Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения модифицированный домен Fc представляет собой вариант Fc IgG1 или вариант Fc IgG4, содержащий замену в шарнирной области. Например, модифицированный Fc для применения в контексте настоящего изобретения может содержать вариант Fc IgG1, в котором по меньшей мере одна аминокислота шарнирной области Fc IgG1 заменена соответствующей аминокислотой из шарнирной области Fc IgG2. Альтернативно, модифицированный Fc для применения в контексте настоящего изобретения может содержать вариант Fc IgG4, в котором по меньшей мере одна аминокислота шарнирной области Fc IgG4 заменена соответствующей аминокислотой из шарнирной области Fc IgG2. Неограничивающие иллюстративные модифицированные области Fc, которые можно использовать в контексте настоящего изобретения, изложены в публикации заявки на патент США № 2014/0243504.

[060] Другие модифицированные домены Fc и модификации Fc, которые можно использовать в контексте настоящего изобретения, включают любые модификации, изложенные в US 2014/0171623, US 8697396, US 2014/0134162, WO 2014/043361. Способы конструирования антител или других антигенсвязывающих слитых белков, содержащих модифицированный домен Fc, как описано в настоящем документе, известны в данной области техники.

Получение человеческих антител

[061] Анти-LEPR антитела и антигенсвязывающие фрагменты, которые можно использовать в способах согласно настоящему изобретению, могут быть полностью человеческими антителами. Способы получения моноклональных антител, включая полностью человеческие моноклональные антитела, известны в данной области техники. Любые такие известные способы можно использовать в контексте настоящего изобретения для получения человеческих антител, которые специфически связываются с человеческим LEPR.

[062] Используя, например, технологию VELOCIMMUNE™ или любой другой подобный известный способ получения полностью человеческих моноклональных антител, первоначально выделяют высокоаффинные химерные антитела против LEPR, имеющие человеческую вариабельную область и мышиную константную область. Как и в приведенной ниже экспериментальной части, антитела характеризуют и отбирают по желаемым характеристикам, включая аффинность, лиганд-блокирующую активность, селективность, эпитоп и т.д. При необходимости мышинные константные области заменяют желаемой человеческой константной областью, например, дикого типа или модифицированным IgG1 или

IgG4, с получением полностью человеческого анти-LEPR антитела. В то время как выбранная константная область может варьироваться в зависимости от конкретного применения, характеристики высокоаффинного связывания антигена и специфичности к мишени находятся в варибельной области. В определенных случаях полностью человеческие анти-LEPR антитела выделяют непосредственно из антиген-позитивных В-клеток.

[063] См. публикацию международной патентной заявки № WO2017/066204.

Комбинации и фармацевтические композиции

[064] Настоящее изобретение относится к способам использования композиций, которые включают анти-LEPR антитела и антигенсвязывающие фрагменты, а также один или несколько ингредиентов.

[065] Для того, чтобы получить фармацевтические композиции анти-LEPR антител и их антигенсвязывающих фрагментов (например, REGN4461, H4N16650P2, H4N16679P2, H4N17319P2, H4N17321P2, H4N18417P2, H4N18438P2, H4N18445P2, H4N18446P2, H4N18449P2, H4N18482P2, H4N18487P2 и/или H4N18492P2), антитела или фрагменты смешивают с фармацевтически приемлемым носителем или вспомогательным веществом. См., например, Remington's Pharmaceutical Sciences and U.S. Pharmacopeia: National Formulary, Mack Publishing Company, Easton, Pa. (1984), Hardman, *et al.* (2001) Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, McGraw-Hill, New York, N.Y., Gennaro (2000) Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Lippincott, Williams, and Wilkins, New York, N.Y., Avis, *et al.* (eds.) (1993) Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications, Marcel Dekker, NY, Lieberman, *et al.* (eds.) (1990) Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Marcel Dekker, NY, Lieberman, *et al.* (eds.) (1990) Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems, Marcel Dekker, NY, Weiner and Kotkoskie (2000) Excipient Toxicity and Safety, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y. Согласно варианту осуществления настоящего изобретения фармацевтическая композиция является стерильной. Применение таких композиций является частью настоящего изобретения.

[066] Фармацевтические композиции для применения в способах согласно настоящему изобретению включают фармацевтически приемлемые носители, разбавители, вспомогательные вещества и/или стабилизаторы, такие как, например, вода, буферные агенты, стабилизаторы, консерванты, изотонирующие добавки, неионные детергенты, антиоксиданты и/или другие различные добавки.

[067] Объем настоящего изобретения включает способы применения высушенных, например, лиофилизированных, композиций, содержащих анти-LEPR антигенсвязывающий белок, например, антитело или его антигенсвязывающий фрагмент (например, REGN4461, H4N16650P2, H4N16679P2, H4N17319P2, H4N17321P2, H4N18417P2, H4N18438P2, H4N18445P2, H4N18446P2, H4N18449P2, H4N18482P2, H4N18487P2 и/или H4N18492P2) или его фармацевтическую композицию, которая включает фармацевтически приемлемый носитель, но практически не содержит воды. Например, такие высушенные композиции могут быть восстановлены, например, водой, а затем введены пациенту.

[068] Согласно другому варианту осуществления настоящего изобретения дополнительное терапевтическое средство вводят пациенту в сочетании с анти-LEPR антителом или его антигенсвязывающим фрагментом (например, REGN4461, H4N16650P2, H4N16679P2, H4N17319P2, H4N17321P2, H4N18417P2, H4N18438P2, H4N18445P2, H4N18446P2, H4N18449P2, H4N18482P2, H4N18487P2 и/или H4N18492P2), раскрытыми в настоящем документе, в соответствии с the Physicians' Desk Reference 2003 (Thomson Healthcare, 57th edition (Nov. 1, 2002)).

[069] Способ введения антитела или его антигенсвязывающего фрагмента или их композиции может варьироваться. Пути введения включают пероральный, ректальный, чрезслизистый, интестинальный, парентеральный, внутримышечный, подкожный, внутрикожный, интрамедуллярный, подбололочечный, прямой внутрижелудочковый, внутривенный, внутрибрюшинный, интраназальный, внутриглазной, ингаляционный, инсuffляционный, местный, кожный, трансдермальный или внутриартериальный. Способы согласно настоящему изобретению предусматривают применения, где агонист LEPR вводят пациенту любым таким путем.

[070] Настоящее изобретение относится к способам применения, предусматривающим стадию введения анти-LEPR агонистического антитела или его антигенсвязывающего фрагмента (например, REGN4461, H4N16650P2, H4N16679P2, H4N17319P2, H4N17321P2, H4N18417P2, H4N18438P2, H4N18445P2, H4N18446P2, H4N18449P2, H4N18482P2, H4N18487P2 и/или H4N18492P2) пациенту, предусматривающим введение антитела или его фрагмента или их фармацевтической композиции или комбинации в организм пациента. Например, согласно варианту осуществления настоящего изобретения способ предусматривает прокалывание тела пациента, например, иглой шприца, и инъекцию антигенсвязывающего белка или фармацевтической композиции или их комбинации в тело

пациента, например, в вену, артерию, опухоль, мышечную ткань или подкожный слой пациента.

[071] Настоящее изобретение относится к способам применения комбинаций, включающих анти-LEPR агонистические антитела или их антигенсвязывающие фрагменты (например, REGN4461, H4N16650P2, H4N16679P2, H4N17319P2, H4N17321P2, H4N18417P2, H4N18438P2, H4N18445P2, H4N18446P2, H4N18449P2, H4N18482P2, H4N18487P2 и/или H4N18492P2) в сочетании с одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами. Агонист LEPR (например, анти-LEPR агонистические антитела и антигенсвязывающие фрагменты) и дополнительные терапевтические средства могут быть в одной композиции или в отдельных композициях. Например, согласно варианту осуществления настоящего изобретения дополнительное терапевтическое средство представляет собой человеческий лептин, метрелептин, ингибитор PCSK9 (например, анти-PCSK9 антитело, например, алирокумаб, эволокумаб, бокоцизумаб, лодельцизумаб или ралпанцизумаб), ингибитор редуктазы HMG-CoA (например, аторвастатин, розувастатин, церивастатин, питавастатин, флувастатин, симвастатин, ловастатин или правастатин), эзетимиб, инсулин, вариант инсулина, стимулятор секреции инсулина, метформин, сульфонилмочевина, ингибитор натрий-зависимого котранспортера глюкозы 2 (SGLT2) (например, дапаглифлозин, канаглифлозин или эмпаглифлозин), селективный агонист рецептора MC4 (например, сетмеланотид), агонист или аналог GLP-1 (например, экстендин-4, эксенатид, лираглутид, ликсисенатид, альбиглютид или дулаглутид), ингибитор глюкагона (GCG) (например, анти-GCG антитело), ингибитор рецептора глюкагона (GCGR) (например, анти-GCGR антитело, малая молекула антагонист GCGR, GCGR-специфический бессмысловый олигонуклотид, анти-GCGR аптамер, например, шпигельмер, ингибитор ангиопоэтин-подобного белка (ANGPTL) (например, анти-ANGPTL3 антитело, анти-ANGPTL4 антитело, анти-ANGPTL8 антитело), фентермин, орлистат, топирамат, бупропион, топирамат и фентермин, бупропион и налтрексон, бупропион и зонисамид, прамлинтид и метрелептин, лоркасерин, цетилистат, тезофензин или велнеперит. Согласно варианту осуществления настоящего изобретения дополнительное терапевтическое средство представляет собой болеутоляющее средство, например, нестероидное противовоспалительное лекарственное средство (NSAID), аспирин, ацетаминофен, ибупрофен, напроксен, кортикостероид, миорелаксант, ингибитор COX2, анальгезирующее средство, неопиоидное средство, антидепрессант, анксиолитическое средство, ацетаминофен, опиоидное средство или диклофенак.

[072] Термин «в сочетании с» указывает на то, что компоненты анти-LEPR агонистическое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент согласно настоящему изобретению, наряду с другим средством, таким как метрелептин, могут быть составлены в одну композицию, например, для одновременной доставки, или составлены отдельно в две или более композиции (например, набор, включающий каждый компонент для одновременной доставки). Каждый компонент можно вводить пациенту в другое время, отличное от введения другого компонента, например, каждое введение можно вводить неодновременно (например, отдельно или последовательно) с интервалами в течение заданного периода времени. Более того, отдельные компоненты можно вводить пациенту одним и тем же или другим путем.

Лечение и введение

[073] Агонист LEPR (например, анти-LEPR агонистические антитела и антигенсвязывающие фрагменты, раскрытые в настоящем документе) можно применять для быстрого уменьшения боли и/или применения анальгезирующих средств, таких как опиоидные средства, у пациента, например, которые связаны с состоянием дефицита лептина или резистентности к лептину, например, липодистрофией или ожирением. Уменьшение такой боли может привести к улучшению качества жизни, а также к уменьшению применения анальгезирующих средств, включая опиоидные средства.

[074] Настоящее изобретение относится к способам лечения или профилактики боли у пациента, например, страдающего состоянием дефицита лептина или резистентности к лептину, например, липодистрофией или ожирением, предусматривающим введение пациенту эффективного количества агониста LEPR, такого как анти-LEPR агонистическое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент (например, REGN4461, H4N16650P2, H4N16679P2, H4N17319P2, H4N17321P2, H4N18417P2, H4N18438P2, H4N18445P2, H4N18446P2, H4N18449P2, H4N18482P2, H4N18487P2 и/или H4N18492P2).

[075] Эффективное количество или доза агониста LEPR, вводимого пациенту, может варьироваться в зависимости от возраста и массы пациента, целевого заболевания, состояний, пути введения и т.п. Предпочтительная доза может быть вычислена в соответствии с массой тела или площадью поверхности тела. Взрослому пациенту может быть предпочтительно внутривенно вводить агонист LEPR (например, анти-LEPR агонистическое антитело или антигенсвязывающий фрагмент) в разовой дозе от приблизительно 0,01 до приблизительно 20 мг/кг массы тела, частота и продолжительность лечения могут быть скорректированы в зависимости от тяжести состояния. Эффективные дозы и схемы введения агониста LEPR могут

быть определены эмпирически, например, прогресс пациента можно контролировать путем периодической оценки и корректировать дозу соответствующим образом. Кроме того, межвидовое масштабирование дозы может быть выполнено с использованием способов, хорошо известных в данной области техники (*например*, Mordenti *et al.*, Interspecies Scaling of Clearance and Volume of Distribution Data for Five Therapeutic Proteins, Pharmaceut. Res. 8:1351-1359 (1991)).

[076] Согласно варианту осуществления настоящего изобретения наблюдаемое уменьшение боли, тревоги и/или депрессии происходит у пациента в течение менее 1, 1, 2, 3, 4 или 5 дней (или менее) от первой эффективной дозы агониста LEPR (*например*, REGN4461, H4N16650P2, H4N16679P2, H4N17319P2, H4N17321P2, H4N18417P2, H4N18438P2, H4N18445P2, H4N18446P2, H4N18449P2, H4N18482P2, H4N18487P2 и/или H4N18492P2), *например*, приблизительно 5 мг/мл внутривенно и 300 мг подкожно после этого.

[077] Настоящее изобретение также относится к способам уменьшения или поддержания уменьшения применения анальгезирующих средств (*например*, опиоидных средств, *например*, оксикодона или габапентина), применения анксиолитических средств, применения антидепрессантов, активного применения анальгезирующих средств, применения по потребности анальгезирующих средств, применения чрезмерной дозы анальгезирующих средств и/или случаев смерти из-за неправильного применения анальгезирующих средств у пациента, *например*, страдающего состоянием дефицита лептина или резистентности к лептину, посредством введения эффективного количества агониста LEPR, такого как REGN4461. *Например*, согласно варианту осуществления настоящего изобретения пациент прекращает или лечащий врач назначает прекратить регулярное применение анальгезирующих средств (*например*, опиоидных средств, *например*, оксикодона или габапентина) очень близко по времени к началу лечения агонистом LEPR, *например*, одновременно или в течение 1-2 дней. Согласно другому варианту осуществления настоящего изобретения, пациент уменьшает применение (*например*, уменьшает дозу и/или частоту введения доз) или лечащий врач назначает уменьшение применения (*например*, уменьшает дозу и/или частоту введения доз) анальгезирующих средств (*например*, опиоидных средств, *например*, оксикодона или габапентина) очень близко по времени к началу лечения агонистом LEPR, *например*, одновременно или в течение 1-2 дней. В таком случае, когда применение анальгезирующих средств (*например*, опиоидных средств, *например*, оксикодона или габапентина) уменьшают или превращают или назначено уменьшить или прекратить, такое уменьшение или прекращение поддерживают (*например*, в течение 6 месяцев, или года, или 1 ½ лет или двух

лет или более), но сохраняют эпизодическое применение анальгезирующих средств (например, в течение 1, 2 или 3 дней или менее, или в течение 1-3 дней), когда это необходимо для лечения особенно болезненных медицинских случаев (например, боль в брюшной полости, печени или панкреатическая боль). Когда применение анальгезирующих средств (например, опиоидные средства, например, оксикодон или габапентин) уменьшают (или уменьшение назначено лечащим врачом), дальнейшее уменьшение (например, в конечном итоге ведущее к прекращению) может происходить или быть назначено с течением времени. Например, согласно варианту осуществления настоящего изобретения анальгезирующие средства представляют собой опиоидные средства, такие как оксикодон, но пациенту разрешено продолжать применение неопиоидных анальгезирующих средств (например, парацетамола) при необходимости.

[078] Кроме того, настоящее изобретение относится к способам снижения частоты госпитализации, обращения в отделение неотложной помощи, или потребности в экстренной медицинской помощи или посещении врача, или потребности в медицинской помощи пациенту/со стороны пациента, например, страдающего состоянием дефицита лептина или резистентности к лептину (например, липодистрофией, такой как PLD), по причине боли (например, в результате панкреатита), боли в животе, панкреатита, тревоги и/или депрессии (например, которые связаны с состоянием) посредством введения эффективного количества агониста LEPR (например, REGN4461).

[079] Настоящее изобретение также относится к способам лечения или профилактики центральной боли или центрального болевого синдрома (например, хронической центральной боли). Центральный болевой синдром представляет собой неврологическое состояние, вызванное повреждением или дисфункцией центральной нервной системы (ЦНС), которая включает головной мозг, ствол мозга и спинной мозг. Этот синдром может быть вызван инсультом, рассеянным склерозом, опухолями, эпилепсией, травмой головного или спинного мозга или болезнью Паркинсона. Характер боли, связанной с этим синдромом, широко различается среди разных индивидуумов частично из-за разнообразия потенциальных причин. Центральный болевой синдром может поражать большую часть тела или может быть более ограничен определенными областями, такими как руки или ноги. Степень боли обычно может быть связана с причиной травмы или повреждения ЦНС. Боль может быть постоянной, может быть от умеренной до тяжелой по интенсивности и часто усиливается от прикосновения, движения, эмоций и изменений температуры, например, низких температур. Индивидуумы испытывают один или несколько типов болевых ощущений, наиболее заметным из которых

является жжение. Наряду с жжением могут наблюдаться ощущения «мурашек по коже», давящая, разрывающая или ноющая боль и короткие, невыносимые приступы острой боли, подобные боли, вызванной стоматологическим зондом на обнаженном нерве. У индивидуумов может быть онемение в областях, пораженных болью. Жжение и потеря тактильных ощущений обычно наиболее выражены на отдаленных частях тела, таких как ступни или руки. Центральный болевой синдром часто возникает вскоре после причинной травмы или повреждения, но может затягиваться на месяцы или даже годы, особенно если он связан с постинсультной болью. Таким образом, настоящее изобретение относится к способам лечения или профилактики центральной боли, хронической центральной боли, видов боли, связанных с централизацией и/или гиперсенситизацией боли со стороны центральной нервной системы или центральным болевым синдромом у пациента (например, у пациента, страдающего состоянием дефицита лептина или резистентности к лептину, например, липодистрофией или ожирением), предусматривающим введение эффективного количества анти-LEPR агонистического антитела или его антигенсвязывающего фрагмента (например, REGN4461, H4N16650P2, H4N16679P2, H4N17319P2, H4N17321P2, H4N18417P2, H4N18438P2, H4N18445P2, H4N18446P2, H4N18449P2, H4N18482P2, H4N18487P2 и/или H4N18492P2) пациенту.

[080] Согласно варианту осуществления настоящего изобретения эффективное количество агониста LEPR (например, REGN4461, H4N16650P2, H4N16679P2, H4N17319P2, H4N17321P2, H4N18417P2, H4N18438P2, H4N18445P2, H4N18446P2, H4N18449P2, H4N18482P2, H4N18487P2 и/или H4N18492P2) является таким, что концентрация в крови агониста составляет приблизительно 100 мг/литр (или более).

[081] Согласно варианту осуществления настоящего изобретения эффективное количество агониста LEPR (например, REGN4461, H4N16650P2, H4N16679P2, H4N17319P2, H4N17321P2, H4N18417P2, H4N18438P2, H4N18445P2, H4N18446P2, H4N18449P2, H4N18482P2, H4N18487P2 и/или H4N18492P2) представляет собой одну или несколько внутривенных (IV) доз приблизительно 5 мкг/кг и одну или несколько подкожных (SC) доз приблизительно 250-300 мг один раз в неделю после этого (например, где одну IV дозу вводят в день 1, а введение доз SC начинают в день 5 и продолжают еженедельно после этого).

[082] Состояние дефицита лептина или резистентности к лептину включает, например, моногенное ожирение, ожирение, нарушение функции щитовидной железы, раннее ожирение, дислипидемию, гипогенитализм, репродуктивную дисфункцию, гиперфагию и нарушение насыщения, нарушение иммунной функции (например, количество CD4⁺), метаболическую

дисфункцию, отсутствие менструации или нерегулярный менструальный цикл, метаболический синдром, алиментарно-индуцированное чувство голода, функциональную гипоталамическую аменорею, сахарный диабет 1 типа, сахарный диабет 2 типа, резистентность к инсулину, тяжелую резистентность к инсулину, включая тяжелую резистентность к инсулину из-за мутации в инсулиновом рецепторе, тяжелую резистентность к инсулину, не вызванную мутацией в инсулиновом рецепторе, тяжелую резистентность к инсулину, вызванную мутацией в нисходящих сигнальных путях или индуцированную другими причинами, заболевания неалкогольной и алкогольной жировой дистрофии печени, болезнь Альцгеймера, дефицит лептина, резистентность к лептину, липодистрофии, лепречаунизм/синдром Донохью и синдром Рабсона-Менденхолла.

[083] Другое состояние дефицита лептина или резистентности к лептину включает присутствие нейтрализующих анти-лептин аутоантител.

[084] Другое состояние дефицита лептина или резистентности к лептину включает гиполептинемия, женское бесплодие, аменорею, аномальный гормональный цикл, нарушение иммунной функции или гипотиреоз.

[085] Липодистрофии включают, например, частичную липодистрофию (PLD), генерализованную врожденную липодистрофию, приобретенную генерализованную липодистрофию, наследственную частичную липодистрофию, приобретенную частичную липодистрофию, цетробежную абдоминальную липодистрофию, кольцевидную липоатрофию, локализованную липодистрофию и ВИЧ-ассоциированную липодистрофию.

[086] Согласно варианту осуществления настоящего изобретения пациент, страдающий состоянием дефицита лептина или резистентности к лептину, имеет генотип, характеризующийся мутантом LEPR, который не проявляет передачи сигнала в присутствии лептина (мутант LEPR с дефектом передачи сигнала). Иллюстративный мутант LEPR с дефектом передачи сигнала представляет собой LEPR-A409X, например, LEPR-A409E (Farooqi *et al.*, Clinical and Molecular Genetic Spectrum of Congenital Deficiency of the Leptin Receptor, N Engl J Med 356(3): 237-247 (2007)). Согласно варианту осуществления настоящего изобретения пациент, страдающий состоянием дефицита лептина или резистентности к лептину, имеет генотип, характеризующийся мутантом LEPR, который проявляет сниженную передачу сигнала в присутствии лептина (по сравнению с LEPR дикого типа), который может упоминаться как «мутант LEPR с нарушением передачи сигналов». Иллюстративный мутант LEPR с нарушением передачи сигналов представляет собой LEPR-P316X, например, LEPR-P316T (Mazen *et al.*, Homozygosity for a novel missense mutation in the leptin receptor gene (P316T)

in two Egyptian cousins with severe early onset obesity, *Mol Genet Metab* 102 (4):461-464 (2011)). Согласно варианту осуществления настоящего изобретения мутацией LEPR является LEPR-L372X, например, LEPR-L372A.

[087] Согласно варианту осуществления настоящего изобретения боль, которой страдает пациент, страдающий состоянием дефицита лептина или резистентности к лептину, таким как липодистрофия (например, PLD), представляет собой острую боль, хроническую боль, боль в животе, боль в печени, болезненные подкожные узелки или макулопапулезные поражения, связанные с приобретенной генерализованной липодистрофией разновидности панникулита (типа 1), локализованную боль, например, в спине, плече, руке и/или шее, связанную с накоплением избыточных жировых отложений в местах на теле пациента, страдающего липодистрофией. Например, болезненный «бычий горб» или дорсоцервикальное ожирение на шее могут быть источником боли (например, в шее, а также в спине и плече) у некоторых больных липодистрофией. Согласно варианту осуществления настоящего изобретения источником боли является невралгия, артрит, хроническая боль в спине, фибромиалгия или миопатия. Таким образом, настоящее изобретение относится к способам лечения или профилактики любой такой боли, например, боли, вызванной миопатией, (например, у пациента, страдающего состоянием дефицита лептина или резистентности к лептину), как раскрыто в настоящем документе.

[088] Согласно варианту осуществления настоящего изобретения боль в животе представляет собой боль в правом подреберье.

[089] Согласно варианту осуществления настоящего изобретения пациент с болью в животе и/или в спине (например, болью в животе, отражающейся в спине, или наоборот) страдает отеком поджелудочной железы, некротизированной тканью поджелудочной железы, илеитом, гастроэнтеритом, болью в области почки (левой и/или правой), панкреатитом (например, острым панкреатитом), билиарной болью, эозинофилией, хиломикронемией, острым холециститом, воспалением печени, циррозом, печеночной недостаточностью, диспепсией, болью в печени, гепатитом, неалкогольной жировой болезнью печени (NAFLD) и/или стеатозом печени.

[090] Согласно варианту осуществления настоящего изобретения у пациента, получающего агонист LEPR в соответствии с настоящим изобретением, например, для уменьшения боли, также наблюдается:

- уменьшение стеатоза печени (например, как измерено с помощью магнитно-резонансной томографии протонной плотности жировой фракции (PDFF)),

- уменьшение уровней ферментов печени в крови,
- уменьшение размера печени (например, как измерено при физическом осмотре), например, продольного диаметра, измеренного краниокаудально от самой верхней части правой полудиафрагмы до нижнего конца правой доли,
- уменьшение жесткости печени (например, как измерено посредством печеночной эластографии) и/или
- уменьшение размера селезенки.

Способы достижения любого такого уменьшения у пациента (например, страдающего состоянием дефицита лептина или резистентности к лептину) посредством введения эффективного количества агониста LEPR пациенту, являются частью настоящего изобретения.

[091] «Пациент» или «субъект» представляет собой млекопитающее (например, обезьяна, примат, отличный от человека, мышь, крыса или кролик), предпочтительно человека. Согласно варианту осуществления настоящего изобретения пациент страдает липодистрофией, частичной липодистрофией и/или ожирением. Согласно варианту осуществления настоящего изобретения пациент или субъект имеет любую одну или несколько из следующих характеристик или их анамнез:

- Положительный титр анти-GAD65,
- Аномальная секреция гормона роста,
- Уровень лептина в крови приблизительно 3,2 нг/мл,
- Ожирение,
- Преждевременное половое созревание, вызванное гиперфункцией коры надпочечников,
- Уровни аланинаминотрансферазы (ALT) в сыворотке приблизительно 80-120 МЕ/л,
- Уровни аспартатаминотрансферазы (AST) в сыворотке приблизительно 80-160 МЕ/л,
- Глюкоза в крови приблизительно 200-500 (200, 300, 400 или 500) мг/дл,
- Задержка роста,
- Задержка пубертатного скачка роста,
- Дислипидемия,
- Повышенный уровень HbA1c,

- Уровни эстрадиола менее приблизительно 20 пг/мл (*например*, у пациента женского пола),
- Уровни фолликулостимулирующего гормона (FSH) приблизительно 1-2 мЕд/мл (*например*, у пациента женского пола),
- Процент HbA1c приблизительно 9-10,
- Содержание жира в печени (протонная плотность жировой фракции (PDFF)) приблизительно 30% (например, как измерено способом Dixon (Dixon, Simple proton spectroscopic imaging. Radiology 1984,153:189–194),
- Гепатомегалия,
- Гиперхолестеринемия,
- Гипергликемия,
- Гиперинсулинемия,
- Гиперфагия,
- Гипертриглицеридемия (например, уровни в крови приблизительно 1200 мг/дл),
- Резистентность к инсулину,
- Применение инсулина, например, при ежедневной дозе приблизительно 400-1600 (400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500 или 1600) единиц,
- Отсутствие развития молочных желез,
- Низкое содержание минералов в костях,
- Низкая минеральная плотность костей (или низкая костная масса),
- Низкая безжировая масса тела,
- Уровни лютеинизирующего гормона (LH) приблизительно 0,1 пг/мл (*например*, у пациента женского пола),
- Нейтрализующие антитела против метрелептина,
- Неалкогольный стеатогепатит (NASH),
- Ожирение,
- Панкреатит,
- Плазмаферез,
- Наличие анти-лептин или анти-метрелептин нейтрализующих антител,
- Уровни тестостерона менее приблизительно 0,05 нг/мл (например, у пациента женского пола),

- Применение габапентина, оксикодона, венлафаксина, буспирона, парацетамола, кетамина, кеторолака, лоразепама и/или морфина, и/или
- Применение метрелептина и/или сетмеланотида или прекращение такого применения.

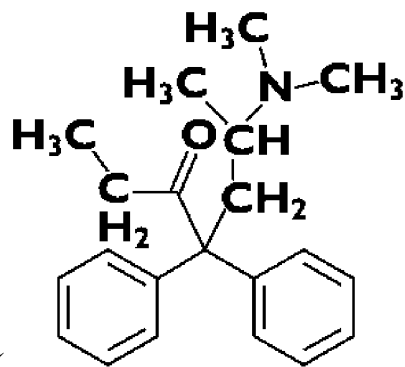
Анальгетирующие средства

[092] Анальгетирующие средства представляют собой средства, применяемые для уменьшения боли. Пациенты, страдающие состоянием дефицитом лептина или резистентности к лептину, таким как липодистрофия, могут прекратить или уменьшить применение анальгетических средств, например, опиоидных средств и неопиоидных средств, таких как ингибиторы CGRP, ингибиторы COX-2, салицилаты, ацетаминофен (парацетамол) и NSAID, при лечении агонистом LEPR, таким как REGN4461, H4N16650P2, H4N16679P2, H4N17319P2, H4N17321P2, H4N18417P2, H4N18438P2, H4N18445P2, H4N18446P2, H4N18449P2, H4N18482P2, H4N18487P2 и/или H4N18492P2.

[093] Согласно варианту осуществления настоящего изобретения боль, которой страдает пациент, страдающий состоянием дефицита лептина или резистентности к лептину, является «хронической» и подлежит лечению хроническим применением анальгетических средств, таких как опиоидные средства. Хроническая боль или хроническое применение терапии, такой как анальгетирующие средства, относится к повторяющимся или текущим случаям боли или терапии (например, анальгетических средств) в течение длительного периода времени (например, год или более) и без окончательного прекращения.

[094] Эпизодическая боль или эпизодическое применение терапии, такой как анальгетирующие средства, относятся к возникающей боли или терапевтическому (например, обезболивающему) применению, происходящему в единичном, дискретном случае продолжительностью от одного до нескольких дней и с предполагаемой конечной точкой. Пациент может страдать от нескольких эпизодов боли и участвовать в нескольких эпизодах терапевтического (например, обезболивающего) применения в течение заданного периода времени.

[095] Согласно варианту осуществления настоящего изобретения болью является локализованная боль, локализованная боль в животе, генерализованная боль или генерализованная боль в животе. Генерализованная боль в животе означает, что пациент испытывает боль более чем в половине живота.



дифенилгептиламинах, таких как метадон (). См., например, Drewes, Br. J. Clin. Pharmacol. 75(1): 60-78 (2012). Хотя эти соединения различаются по химической структуре, физико-химическим свойствам и фармакокинетике, у них есть одна общая черта, заключающаяся в их взаимодействии с мю (μ) опиоидным рецептором в качестве первичной мишени. Согласно варианту осуществления настоящего изобретения опиоидное средство представляет собой альфентанил, кодеин, концентрат маковой соломки, декстроморамид, декстропропоксифен, дигидрокодеин, дигидроэторфин, дифеноксилат, этилморфин, эторфин, фентанил, героин, гидрокодон, гидроморфон, кетобемидон, леворфанол, метадон, метадон, морфин, N-оксиморфин, никоморфин, норкодеин, опиум, орипавин, оксикодон, оксиморфон, петидин, петидин промежуточный продукт, фолкодин, пиритрамид, ремифентанил, суфентанил, тебаин или тилидин.

[098] Ингибиторы кальцитонин-ген-связанного пептида (CGRP) блокируют эффект CGRP, который представляет собой малый белок, широко распространенный в сенсорных нервах, снабжающих голову и шею. CGRP участвует в передаче боли, и его уровни увеличиваются во время приступа мигрени. Он также может играть причинную роль в индукции приступов мигрени. Ингибиторы CGRP применяют для контроля мигрени. Два типа ингибиторов CGRP включают моноклональные антитела (например, эптинезумаб, галканезумаб, эренумаб и фреманезумаб) и антагонисты (гепанты) рецептора CGRP. Гепанты представляют собой лекарственные средства малые молекулы, которые блокируют рецептор CGRP и эффективны как для облегчения мигрени, так и для ее предотвращения. Гепанты включают уброгепант и римегепант сульфат.

[099] Ингибиторы циклооксигеназы-2 (COX-2) представляют собой тип нестероидного противовоспалительного средства (NSAID), который специфически блокирует ферменты COX-2. Ингибиторы COX-2 включают валдекоксиб и целекоксиб.

[100] Салицилат представляет собой соль или сложный эфир салициловой кислоты. Салицилаты обнаруживаются в природе в некоторых растениях (таких как кора белой ивы и

листья грушанки) и, как полагают, защищают растение от повреждения насекомыми и болезней. Аспирин является производным салициловой кислоты, также известным как ацетилсалициловая кислота. Салицилаты включают салицилат магния, аспирин, салицилат холина и салицилат магния, дифлунисал, салсалат и аспирин и лимонную кислоту и бикарбонат натрия.

[101] Нестероидные противовоспалительные лекарственные средства (как правило, сокращенно обозначаемые как NSAID) представляют собой группу лекарственных средств, которые облегчают боль и лихорадку и уменьшают воспаление. NSAID включают меклофенамат, кетопрофен, фенопрофен, толметин, диклофенак и мизопростол, пироксикам, индометацин, диклофенак, этодолак, ибупрофен, флурбипрофен, сулиндак, кеторолак, напроксен, дифлунисал, фамотидин и ибупрофен, мелоксикам, оксапрозин, эзомепразол и напроксен, набуметон, мефенамовую кислоту, бромфенак и фенилбутазон. Другие анальгезирующие средства включают ацетаминофен.

Антидепрессанты

[102] Пациенты, страдающие состоянием дефицита лептина или резистентности к лептину, таким как липодистрофия, могут прекращать или уменьшать применение антидепрессантов, например, SSRI, SNRI, атипичных антидепрессантов, TCA и MAOI, при лечении агонистом LEPR, таки как REGN4461, H4N16650P2, H4N16679P2, H4N17319P2, H4N17321P2, H4N18417P2, H4N18438P2, H4N18445P2, H4N18446P2, H4N18449P2, H4N18482P2, H4N18487P2 и/или H4N18492P2.

[103] Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (SSRI) ингибируют реабсорбцию серотонина обратно в нервные клетки (так называемый обратный захват). Этот механизм приводит к повышению уровня активного серотонина в головном мозге. SSRI включают флуоксетин, пароксетин, сертралин, циталопрам и эсциталопрам.

[104] Ингибиторы обратного захвата серотонина и норэпинефрина (SNRI) представляют собой класс лекарственных средств, используемых в основном для лечения депрессии, хотя некоторые SNRI также показаны для лечения тревоги и хронической боли, связанной с диабетической невропатией и фибромиалгией. SNRI работают, блокируя реабсорбцию (или обратный захват) серотонина и норадреналина обратно в высвобождающие их нервные клетки, что повышает уровень активных нейротрансмиттеров в головном мозге. Примеры лекарственных средств SNRI включают дулоксетин, венлафаксин, десвенлафаксин и левомилнаципран.

[105] Атипичные антидепрессанты не попадают ни в одну из других категорий антидепрессантов. Эти антидепрессанты включают, например, тразодон, миртазапин, вортиоксетин, вилазодон и бупропион.

[106] Трициклические антидепрессанты (ТСА) характеризуются химической структурой с тремя кольцами ядра. Как правило, отдельные ТСА различаются их замещением углерода или азота в центральном кольце и радикале в цепи амина. ТСА включают имипрамин, нортиптилин, амитриптилин, доксефин и дезипрамин.

[107] Ингибиторы моноаминоксидазы (МАОИ) облегчают депрессию, воздействуя на химические мессенджеры (нейротрансмиттеры), используемые для связи между клетками мозга. Фермент под названием моноаминоксидаза участвует в удалении нейротрансмиттеров норадреналина, серотонина и дофамина из головного мозга. МАОИ предотвращают это, что делает больше этих химических веществ головного мозга доступными для изменения как в клетках, так и в каналах, на которые повлияла депрессия. МАОИ включают селегилин, транилципромин, фенелзин и изокарбоксазид.

Анксиолитические средства

[108] Анксиолитические средства представляют собой лекарственные средства, которые воздействуют на центральную нервную систему, уменьшая тревогу, улучшая сон или оказывая успокаивающее действие. Некоторые бензодиазепины и их производные можно применять для лечения тревоги. Бензодиазепины включают алпразолам, клоназепам, диазепам и лоразепам, эстазолам, флуразепам, квазепам, темазепам, триазолам и алпразолам. Все бензодиазепины, как полагают, усиливают ингибирующее действие γ -аминомасляной кислоты (GABA). Другие классы лекарственных средств, которые также считаются эффективными для облегчения тревоги, включают SSRI, SNRI, трициклические антидепрессанты и буспирон. Другие классы лекарственных средств, обладающих седативным эффектом, которые можно применять для лечения тревоги, включают антигистаминные средства первого поколения, агонисты рецепторов мелатонина, анестезирующие средства, эсзопиклон, залеплон, золпидем, зопиклон и некоторые другие.

Примеры

[109] Следующие примеры приведены для того, чтобы предоставить специалистам в данной области техники полное раскрытие и описание того, как получить и применять способы

и композиции согласно настоящему изобретению, и они не предназначены для ограничения объема того, что авторы настоящего изобретения рассматривают как их изобретение.

[110] Пример 1. Лечение анти-LEPR агонистическим моноклональным антителом связано с облегчением боли, снижением массы тела, уровня триглицеридов в сыворотке и стеатоза печени у пациента с частичной липодистрофией.

Этот пример обобщает случаи пациентов, страдающих частичной липодистрофией (PLD). Пациент регулярно принимал оксикодон по потребности (PRN), прием которого был прекращен после начала лечения REGN4461. Использование оксикодона PRN (до начала применения REGN4461) составляло по меньшей мере 2–3 дозы в течение по меньшей мере 3 дней в неделю в течение по меньшей мере 12 месяцев. Но при периодических болевых приступах регулярное использование оксикодона было успешно прекращено. Кроме того, за два дня до лечения REGN4461 доза габапентина для лечения боли была снижена. Пациенту удалось уменьшить дозу габапентина через 6 дней и снова на 7-й день и сохранить это уменьшение. Краткое описание применения опиоидного средства пациентом представлено на фиг. 7.

[111] Пациенту с атипичной частичной липодистрофией и осложненным течением заболевания требовалось облегчающее лечение агонистом LEPR REGN4461. Кратко, у этого пациента была частичная липодистрофия с атипичным проявлением. Нетипичные признаки включали наличие сахарного диабета 1 типа, ранний тяжелый стеатогепатит с 4 стадией фиброза и более позднее развитие дополнительных аутоиммунных признаков. В возрасте 13 лет она получала метрелептин в течение 12 месяцев в рамках протокола клинических исследований (NCT01679197). Серьезных нежелательных явлений не отмечено на тот момент. Она продолжала принимать метрелептин в расширенном протоколе (NCT02654977) из-за предполагаемой клинической пользы, о которой сообщалось ранее. Приблизительно через 18 месяцев терапии ее клиническое состояние резко ухудшилось, и дальнейшее тестирование подтвердило наличие нейтрализующих антител против метрелептина. Невозможность коррекции метаболических осложнений и серьезное заболевание пациента вызвали необходимость поиска альтернативной стратегии лечения, которая могла бы оказывать свое действие независимо от действия лептина. Первая попытка в этом направлении с сетмеланотидом (первый в классе агонистов MC4R) не привела к каким-либо метаболическим преимуществам.

[112] Поскольку состояние пациента продолжало ухудшаться, и ее периодически госпитализировали из-за панкреатита и болей, отчасти из-за лежащей в основе тяжелой рефрактерной гипертриглицеридемии и массивной гепатомегалии, облегчающее лечение анти-LEPR агонистическим моноклональным антителом REGN4461 было запрошено при инициированной исследователем IND.

[113] REGN4461 содержит иммуноглобулины тяжелой и легкой цепи, как раскрыто ниже:

REGN4461 тяжелая цепь

QVQLVESGGSVVQPGRLRLSCAASGFTFSTYAMYWVRQTPGKGLEWVAVLYSDGSNKYYIDSVKGRF
TISRDTSTNTLYLQMSSLRADDSSALYYCARLNWDYWFDLWGRGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSEST
AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGKTKYTCNVDPKPSNTKVD
KRVESKYGPPCPAPPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAK
TKPREEQFNSTYRVSVLTVQLHQLDNLGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKN
QVSLTCLVKGFPYSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHN
HYTQKSLSLSLGK

(SEQ ID NO: 113)

REGN4461 легкая цепь

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSG
TDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPPITFGQGRLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFY
PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE
C

(SEQ ID NO: 114)

[114] Исходные значения биохимического состава крови пациента приведены ниже в Таблице 1-1.

Таблица 1-1. Лабораторные тесты в период первоначальной оценки

Параметр	Значение	Эталонное значение
HbA1c (%, ммоль/моль)	5,8 (40)	4,2-5,8 (22-40)
Глюкоза (мг/дл)	99	70-100
Инсулин (мкЕд/мл)	225,4	1,0-21,0
Триглицерид (мг/дл)	305	<130
Общий холестерин (мг/дл)	169	<170
HDL холестерин (мг/дл)	29	<40
LDL холестерин (мг/дл)	79	<90

Соотношение холестерин/HDL	5,8	<4,5
Аполипопротеин А-1 (мг/дл)	101	>110
Аполипопротеин В (мг/дл)	109	<105
Креатинин (мг/дл)	0,44	0,4-0,9
AST (МЕ/л)	53	5-60
ALT (МЕ/л)	73	<35
ALK (МЕ/л)	348	90-420
GGTP (МЕ/л)	41	8-35
СК (МЕ/л)	113	26-180
Лептин (нг/мл)	1,2	NA
IGF-1 (нг/мл)	220	143-693
Кортизол (мкг/дл)	9,4	А.М.: 7,0-22,0
FSH (мЕд/мл)	3,7	2,0-12,0
ЛН (мЕд/мл)	0,4	2-15
Эстрадиол (пг/мл)	13	Препубертатный: <20
Тестостерон (нг/мл)	0,06	0,10-0,70
Комплемент С3 (мг/дл)	111	79-152
Комплемент С4 (мг/дл)	15,1	16-38
Антинуклеарное антитело	1/320 (гранулярные)	Отрицательный
Антитело GAD (единиц/мл)	>250	0-5

[115] Пациент получал первую внутривенную инфузию REGN4461 в день 1 недели 1 и продолжал получать подкожную инъекцию еженедельно, начиная со дня 5 недели 1. Лечение состояло из 5 мкг/кг внутривенной инфузии с последующими еженедельными подкожными инъекциями 300 мг агониста LEPR REGN4461. Подкожную дозу, вводимую согласно этому режиму, увеличивали до 450 мг на неделе 82, а дополнительную нагрузочную дозу IV вводили на неделе 83. Подробное описание результатов, оценки и подробную схему событий можно найти в Таблице 1-2.

Таблица 1-2. Схема оценок для периода лечения 1 (А), периода 2 (В) и продленного периода лечения (В) до 52 недели.

(А)

Период	Скрининг	Период лечения 1											
Неделя	От -2 до 0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Информационное согласие/разрешение	X												
Включение/исключение	X	X											
Анамнез	X	X											
Тест на беременность	X	X			X				X				X
Физический осмотр	X												X
Вес	X		X		X		X		X		X		X
Талия	X		X		X				X				X

Бедра	X		X		X				X				X
Рост	X												X
Фотографии пациента	X												X
PHQ-9 и C-SSRS	X				X				X				X
Нагрузочная IV доза REGN4461		X											
SC введения REGN4461		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Оценка места инъекции		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Показатели жизненно важных функций	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
ЭКГ (в 12 отведениях)	X	X											X
Лабораторные испытания безопасности	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Опросник по чувству голода	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Глобальный опросник по чувству голода	X	X											X
Распределение жира согласно DEXA	X												X
MPT печени	X												X
REE	X												X
SF-36	X												X
Концентрация REGN4461		X	X		X		X		X		X		X
Образцы ADA		X											X
Нежелательные явления	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Совместные назначения	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

(B)

Период	Период лечения 2														Продленный период лечения (продолжающийся)							
Неделя	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	28	32	36	40	44	48	52		
Информационное согласие /разрешение																						
Включение/исключение																						
Анамнез																						
Тест на беременность				X				X					X	X	X	X	X	X	X	X		

Физический осмотр													X						X
Вес		X		X		X		X		X			X	X	X	X	X	X	X
Талия				X				X					X	X	X	X	X	X	X
Бедра				X				X					X	X	X	X	X	X	X
Рост													X						X
Фотография пациента													X						X
PHQ-9 и C-SSRS				X				X					X		X		X		X
SC введения REGN446 1	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Оценка места инъекции	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Показатели жизненно важных функций	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
ЭКГ (в 12 отведениях)													X						X
Лабораторные испытания безопасности	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Опросник по чувству голода	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Глобальный опросник по чувству голода													X						X
Распределение жира согласно DEXA													X						X
MPT печени													X						X
REE													X						X
SF-36													X						X
Концентрация REGN446 1		X		X		X		X		X			X	X	X	X	X	X	X
Образцы ADA													X						X

Нежелательные явления	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Совместные назначения	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

[116] Пациенту проводили два сеанса плазмафереза на неделе 1 до лечения REGN4461 и на неделе 2 после начала лечения REGN4461. После этого клинической необходимости в регулярном плазмаферезе не было. Начиная с недели 4, уровни триглицеридов у пациента снижались по сравнению с исходным уровнем и падали ниже 500 мг/дл при измерении на неделе 6. После этого уровни триглицеридов, которые измеряли в разное время до недели 94, в среднем составляли приблизительно 522 мг/дл. Лечение REGN4461 было связано со снижением триглицеридов от 1288 мг/дл на исходном уровне до 426 мг/дл на неделе 12 (снижение на 66,93%) и 231 мг/дл на неделе 25 (снижение на 82,07%) у этого пациента с атипичной частичной липодистрофией и нейтрализующими антителами к лептину. На неделе 25 пациент достиг предварительно определенной первичной конечной точки достижения уровней триглицеридов натощак <500 мг/дл без необходимости в постоянном плазмаферезе.

[117] Одновременно с лечением REGN4461 пациент потерял 4,2 кг по сравнению с исходным уровнем за первые 8 недель и сохранял более низкую массу тела до конца периода наблюдения (потеря 4,5 кг по сравнению с исходным уровнем на неделе 25). Масса тела увеличилась на 0,2 кг на неделе 68 и на 0,9 кг на неделе 94.

[118] Параллельно с потерей массы тела наблюдали уменьшение окружности талии от 99 см до 90,5 см от исходного уровня к неделе 25.

[119] Лечение агонистами LEPR также было связано со снижением частоты госпитализаций по причине боли и панкреатита. За 12 месяцев, предшествовавших началу лечения анти-LEPR моноклональными агонистическими антителами, она подвергалась госпитализации в общей сложности 22 раза и провела в стационаре 64 дня из 365 дней. После начала лечения, за исключением двух госпитализаций по причине SAE, как обсуждается в настоящем документе, пациенту не потребовалась госпитализация в стационаре и произошел только один эпизод боли в животе, потребовавший осмотра в отделении неотложной помощи. Пациент также прекратил прием обычных опиоидных средств от боли. На фиг. 1 обобщено раннее течение заболевания с течением времени и ее метаболические параметры при различных терапевтических вмешательствах.

[120] Параметры, связанные с печенью, оценивали как часть плана лечения. Стеатоз печени, оцененный с помощью магнитно-резонансной томографии протонной плотности жировой фракции (PDFF), уменьшился от 29,89% (SD: 7,85, ROI: 14594 мм²) в начале исследования до 16,63% (SD: 1,89, ROI: 2807 мм²) на неделе 12, что далее снизилось до 12,52% (SD: 2,01, ROI: 2046 мм²) на неделе 25. Со временем наблюдали незначительное снижение ферментов печени. Уменьшение размера печени пациента по сравнению с исходным уровнем было очевидно при физическом осмотре печени (фиг. 2). Соответственно, продольный диаметр печени, измеренный краниокаудально от самой верхней правой полудиафрагмы до нижнего конца правой доли, уменьшился от 352 мм в начале исследования до 294 мм на неделе 12 и 270 мм на неделе 25. Жесткость печени уменьшилась от 8,62 кПа (SD: 3,09) на неделе 12 до 6,57 кПа (SD: 1,90) на неделе 25. Для показателей жесткости печени сравнение с исходным статусом было невозможно, поскольку эластография печени не могла быть выполнена из-за сильной боли в животе на исходном уровне из-за невозможности задержать дыхание и получить правильное положение диафрагмы. Жесткость печени оставалась стабильной на неделе 52 (5,9–7,7 кПа). Предварительная жесткость печени составила $7,11 \pm 3,12$ на неделе 79 (внеплановое посещение). Размер селезенки пациентки также уменьшился от 15,8 см до 14,1 см на неделе 12 и до 13,5 см на неделе 25.

[121] Что касается гликемического контроля, лечение REGN4461 было связано с небольшим снижением уровня HbA1c у пациента от 9,5% в начале исследования до 9,1% на неделе 12 и 9,0% на неделе 25. Уровни HbA1c снова снизились от недели 25 до недели 79, и снова поднялись до приблизительно 10 на неделе 82 и неделе 84.

[122] Также произошло параллельное снижение среднего уровня глюкозы и общей суточной потребности в инсулине. Глюкоза в крови на неделе от -2 до 0 составляла 255 мг/дл, а среднее значение измерений составляло около 122,9 до недели 94. Дозы инсулина корректировали на основе показаний непрерывного мониторинга глюкозы (CGM). У пациента развивалась гипогликемия во время лечения REGN4461, что потребовало снижения дозы инсулина для предотвращения эпизодов гипогликемии. В целом, однако, гликемический контроль оставался субоптимальным у этого пациента с осложнением с липодистрофией и диабетом 1 типа.

[123] Поскольку заместительная терапия лептином у пациентов, страдающих липодистрофией, снижает чувство голода, отмеченное самим пациентом, в ассоциациях состояния после приема пищи REGN4461, лечение было изучено в отношении чувства голода. Показатели голода показали небольшое временное увеличение в течение первых четырех

недель лечения, а затем вернулись к исходным уровням. Согласно глобальному опроснику голода, пациент описал умеренный голод на исходном уровне и умеренный голод на неделях 12 и 25. Субъективно она чувствовала себя «гораздо менее голодной» на неделе 12 по сравнению с исходным уровнем и «несколько менее голодной» на неделе 25 по сравнению с предыдущими неделями.

[124] Расход энергии в состоянии покоя (REE), который составляет приблизительно 60% от общего расхода энергии, снизился от 2599 ккал в начале исследования до 1799 ккал (фиг. 3) на неделе 25 и остался прежним на неделе 25. Возможно наблюдение снижения в общем потреблении пищи или изменения в расходе энергии, связанных с уменьшением тревоги и боли. Кроме того, дыхательный коэффициент (RQ) снижался от 0,92 в начале исследования до 0,81 на неделе 12 и 0,82 на неделе 25 (фиг. 4), что может быть связано со снижением потребления углеводов, усилением окисления жирных кислот или снижением липогенеза *de novo*.

[125] Поскольку у пациента был гипогонадотропный гипогонадизм, в ходе лечения агонистом LEPR REGN4461 наблюдали за половым развитием пациента. В течение начального 25-недельного периода лечения стадии Таннера пациента прогрессировали от IV до V (генитальный) и от III до IV (развитие молочной железы). На неделе 25 у нее наблюдали увеличение по сравнению с исходным уровнем фолликулостимулирующего гормона (FSH от 1,4 мЕд/мл до 3,9 и 4,4 мЕд/мл), лютеинизирующего гормона (LH от 0,2 мЕд/мл до 4,8 и 4,4 мЕд/мл), эстрадиола (от < 20 пг/мл до 29 и 64 пг/мл) и тестостерона (от < 0,05 нг/мл до 0,16 и 0,40 нг/мл). На неделе 25 у пациента не наступила менструация. Следует отметить, что ее MPT гипофиза была в пределах нормы.

[126] Существенное улучшение настроения пациента и способность участвовать в повседневной деятельности были связаны с лечением REGN4461. Субъективные показатели качества жизни также показали улучшение. Показатель PHQ-9 (опросник здоровья пациента-9), многоцелевой инструмент для скрининга, диагностики, мониторинга и измерения тяжести депрессии, снизился от 13 в начале исследования (указывает на умеренную депрессию) до 4 на неделе 4, 4 на неделе 16 и позже до 2 на неделе 25 (указывает на отсутствие депрессии, фиг. 5). Более того, на неделе 25 наблюдали улучшения по всем компонентам шкалы SF-36: физическое функционирование увеличилось от 85% до 100%, ролевые ограничения из-за физического здоровья от 25% до 100%, ролевые ограничения из-за эмоциональных проблем от 67% до 100%, энергия/усталость от 0% до 50%, эмоциональное благополучие от 24% до 68%, социальное функционирование от 50% до 100%, боль от 37,5% до 75%, общее состояние

здоровья от 25% до 30% и изменение здоровья от 25% до 100% (фиг. 6). Следует отметить, что ее дозы венлафаксина и буспилона снижались в ходе терапии от 150 мг до 75 мг и от 15 мг до 2,5 мг, соответственно.

[127] Опросник по здоровью SF-36 представляет собой многоцелевой краткий опросник о состоянии здоровья, содержащий всего 36 вопросов. Он дает профиль функционального здоровья и благополучия по 8 шкалам, а также сводные показатели физического и психического здоровья на основе психометрии и индекс полезности для здоровья на основе предпочтений. Это общая мера, в отличие от той, которая нацелена на определенный возраст, заболевание или группу лечения.

[128] В целом REGN4461 хорошо переносился. О реакциях в месте инъекции не сообщалось, за исключением незначительного кровотечения из места инъекции. Ранние нежелательные явления включали инфекции мочевыводящих путей, инфекции верхних дыхательных путей, боль в животе, диарею, рвоту, тошноту, гипогликемию и гипергликемию. Эти нежелательные явления считали не связанными с лекарственным средством. Было зарегистрировано два SAE. Эпизоды гипогликемии и гипергликемии могут быть связаны с изменениями чувствительности к инсулину после лечения REGN4461 и предписанного снижения дозы экзогенного инсулина соответственно.

Таблица 1-3. Отчет о применении лекарственного средства при боли и депрессии (первая доза REGN4461 введена в день 0).

Лекарственное средство	Введение	День^	Доза
Габапентин	Боль		
Доза до первой дозы REGN4461		День 0	3100 мг/день PO
Изменение дозы		-2	2400 мг/день
Изменение дозы		6	1500 мг/день
Изменение дозы		7	1200 мг/день
Оксикодон	Боль		
Доза до первой дозы REGN4461			PRN
Прекращение*		День 0	
Венлафаксин	Депрессия		
Доза до первой дозы REGN4461		день 0	150 мг/день PO

Изменение дозы		77	75 мг/день
Буспирон	Тревога		
Доза до первой дозы REGN4461		день 0	15 мг/день PO
Изменение дозы		-2	10 мг/день
Изменение дозы		70	5 мг/день
Изменение дозы		273	10 мг/день
Парацетамол	Боль		
Доза до первой дозы REGN4461		день 0	PRN
Нежелательные явления (АЕ)			
Применяемые дополнительные дозы/лекарственные средства, используемые для контроля боли в ходе эпизодов	Отчет по АЕ	День	Доза
Оксикодон	Сообщается о SAE, боль в животе/тошнота/рвота	268	15 мг PO
Оксикодон	Сообщается о SAE, боль в животе/тошнота/рвота	269	30 мг PO
Оксикодон	Сообщается о SAE, боль в животе/тошнота/рвота	270	10 мг PO
Габапентин	Сообщается о SAE, боль в животе/тошнота/рвота	269	1200 мг PO (две дозы по 600 мг)
Буспирон	Сообщается о SAE, боль в животе/тошнота/рвота	268	10 мг PO
Буспирон	Сообщается о SAE, боль в животе/тошнота/рвота	269	10 мг PO
Парацетамол	Сообщается о АЕ, боль в животе/тошнота	69	500 мг PO

Парацетамол	Сообщается о АЕ, боль в животе/рвота/диаррея	117	500 мг РО
Парацетамол	Сообщается о АЕ, боль в животе/рвота/диаррея	118	500 мг РО
Парацетамол	Сообщается о АЕ, боль в животе/рвота/диаррея	119	1000 мг РО
Парацетамол	Нет сообщения о АЕ в отчете, боль в животе	130	650 мг РО
Кетамин	Сообщается о АЕ, боль в животе	-2	25 мг IV, с последующей инфузией 0,2 мкг/кг/ч
Кеторолак	Сообщается о SAE, боль в животе/тошнота/рвота	269	15 мг IV
Лоразепам	Сообщается о SAE, боль в животе/тошнота/рвота	269	0,5 мг РО
Морфин	Сообщается о SAE, боль в животе/тошнота/рвота	270	12 мг всего (три дозы по 4 мг)

^ Измерено с даты первой дозы IV (день 0)

* Лечащий врач официально не отменил прием, но дальнейший регулярный прием не требовался. Дополнительные случаи использования оксикодона пациентом были связаны с биопсией почки/печени и удалением порта, а также с инфекцией мочевыводящих путей.

SAE= серьезное нежелательное явление

РО= перорально

PRN= по требованию или при необходимости

Применение оксикодона PRN (до начала применения REGN4461) составляло по меньшей мере 2–3 дозы в течение по меньшей мере 3 дней в неделю в течение по меньшей мере 12 месяцев.

[129] Обобщение нежелательных явлений (AE) в ходе периода день 339-день 704 (от и включая день первой подкожной дозы SC до и включая дату AE) является следующим:

- Несерьезное нежелательное явление: день 432, синусовая инфекция
- Несерьезное нежелательное явление: день 507, инфекция мочевыводящих путей
- Серьезное нежелательное явление (SAE): на день 536 пациент начал испытывать боль в животе, которая усилилась на следующий день и привела к обращению в местное отделение неотложной помощи на следующий день. Лабораторные исследования показали повышенный уровень триглицеридов 1103 мг/дл, а также AST 58 МЕ/л и ALT 61 МЕ/л. КТ брюшной полости и таза с контрастом не выявила острого панкреатита. Пациенту вводили оксикодон, торадол IV и кетамин IV для контроля боли. Пациент был госпитализирован по причине гипертриглицеридемии и боли в животе и получал внутривенную капельницу инсулином для снижения уровня триглицеридов. Триглицериды, повторенные вечером дня 537, составляли 586 мг/дл, а утром дня 538 составляли 477 мг/дл. Пациенту вводили две дозы морфина IV для контроля боли на день 538. Ее состояние продолжало улучшаться, и она была выписана на день 539.

- Серьезное нежелательное явление (SAE): на день 628 пациент начал испытывать боль в животе и связанную с ней тошноту, которые усилились на следующий день и привели к обращению в местное отделение неотложной помощи на день 629. Лабораторные исследования показали слегка повышенный уровень триглицеридов 332 мг/дл, AST 40 МЕ/л и ALT 55 МЕ/л. Ее уровень липазы на день 629 составил 13 и находился в пределах нормы. Пациенту вводили оксикодон, торадол IV и кетамин IV для контроля боли. Она была госпитализирована по причине гипертриглицеридемии и боли в животе. УЗИ органов брюшной полости на день 630 показало нормальную поджелудочную железу, а рентгенологическое исследование на день 629 показало присутствие газа в кишечнике, связанное с кишечной непроходимостью или гастроэнтеритом и большой фекальной нагрузкой. Триглицериды повторяли вечером дня 630: 475 мг/дл. Пациент по-прежнему жаловался на сильную боль в животе и получал роксикодон для контроля боли и торадол для контроля воспаления. Состояние пациента улучшилось, и она была выписана на день 632. Пациент был осмотрен врачом-исследователем в клинике на день 635, на этот момент времени боль в животе полностью исчезла.

[130] Оба SAE ожидали из-за анамнеза пациента, и они не были связаны с REGN4461.

[131] Все ссылочные источники, цитируемые в настоящем документе, включены посредством ссылки в той же степени, как если бы каждая отдельная публикация, запись в базе данных (например, последовательности Genbank или записи GeneID), заявка на патент или патент были конкретно и отдельно указаны как включенные посредством ссылки. Заявители предполагают, что это заявление о включении посредством ссылки относится к каждой отдельной публикации, записи в базе данных (например, последовательностям Genbank или записям GeneID), заявке на патент или патенту, каждая из которых ясно идентифицирована, даже если такое цитирование не приводится непосредственно рядом со специальным указанием о включении посредством ссылки. Включение специальных заявлений о включении посредством ссылки, если таковые имеются, в описание никоим образом не ослабляет это общее заявление о включении посредством ссылки. Цитирование ссылочных источников в настоящем документе не предназначено ни для признания того, что ссылочный источник относится к известному уровню техники, ни для признания содержания или даты этих публикаций или документов.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ уменьшения или профилактики боли, тревоги и/или депрессии у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающий введение пациенту эффективного количества агониста LEPR.

2. Способ по п. 1, где у пациента достигается одно или несколько из:

- уменьшения боли,
- уменьшения применения анальгезирующих средств,
- уменьшения применения анксиолитических средств,
- уменьшения применения антидепрессантов,
- уменьшения активного применения анальгезирующих средств,
- уменьшения применения по потребности анальгезирующих средств,
- уменьшения случаев применения чрезмерной дозы анальгезирующих средств и/или
- уменьшения случаев смерти из-за неправильного применения анальгезирующих средств.

3. Способ по п. 2 где анальгезирующее средство представляет собой оксикодон.

4. Способ по любому из пп. 1-3, где боль, тревога и/или депрессия связаны с состоянием дефицита лептина или резистентности к лептину.

5. Способ уменьшения или поддержания уменьшения:

- боли,
- применения анальгезирующих средств,
- применения анксиолитических средств,
- применения антидепрессантов,
- активного применения анальгезирующих средств,
- применения по потребности анальгезирующих средств,
- чрезмерной дозы анальгезирующих средств и/или
- случаев смерти из-за неправильного применения анальгезирующих средств,

у пациента, нуждающегося в этом, страдающего болью и/или состоянием дефицита лептина или резистентности к лептину, предусматривающий введение пациенту эффективного количества агониста LEPR.

6. Способ по любому из пп. 1-5, где указанное уменьшение происходит в течение менее 1, 2, 3, 4 или 5 дней после первого введения или второго введения агониста LEPR.

7. Способ по любому из пп. 1-6, где боль представляет собой генерализованную боль, боль в животе, боль в области почки, боль в печени и/или боль, вызванную гепатомегалией, жесткостью печени и/или панкреатитом.

8. Способ по п. 7, где боль в животе сопровождается тошнотой и/или рвотой.

9. Способ по любому из пп. 1-8, где боль представляет собой невропатическую боль, боль, вызванную артритом, хроническую боль в спине, боль, вызванную фибромиалгией, боль, вызванную миопатией, центральную боль, хроническую центральную боль, боль, вызванную централизацией и/или гиперсенситализацией боли со стороны центральной нервной системы и/или центральным болевым синдромом.

10. Способ по любому из пп. 1-9, где применение анальгезирующих средств, анксиолитических средств и/или антидепрессантов снижают одновременно с первым введением агониста LEPR или перед ним.

11. Способ по любому из пп. 1-10, где пациент продолжает эпизодическое применение анальгезирующих средств.

12. Способ по любому из пп. 1-11, где указанная боль, применение анальгезирующих средств, анксиолитических средств и/или антидепрессантов являются хроническими.

13. Способ по любому из пп. 1-12, где уменьшение боли, тревоги и/или депрессии оценивают по шкале PHQ-9 и/или SF-36.

14. Способ по любому из пп. 1-13, где уменьшение применения по потребности анальгезирующих средств не включает эпизодическое применение анальгезирующих средств.

15. Способ по п. 14, где эпизодическое применение анальгезирующих средств включает применение анальгезирующих средств в течение до 5, 6, 7 или 8 дней.

16. Способ по любому из пп. 1-15, где анальгезирующее средство представляет собой опиоидное средство, неопиоидное средство, ингибитор кальцитонин-ген-связанного пептида (CGRP), ингибитор циклооксигеназы-2, гепант, анти-CGRP моноклональное антитело, нестероидное противовоспалительное средство, салицилат, ацетаминофен, ацетилсалициловую кислоту, альфентанил, аспирин и лимонную кислоту и бикарбонат натрия, бромфенак, цефекоксиб, салицилат холина и салицилат магния, кодеин, концентрат маковой соломки, декстроморамид, декстпропосифен, диклофенак, диклофенак и мизопростол, дифлунисал, дифлунисал, дигидрокодеин, дигидроэторфин, дифеноксилат, эптинезумаб, эренумаб, эзомепразол и напроксен, этилморфин, этодолар, эторфин, фамотидин и ибупрофен, фенопрофен, фентанил, флурбипрофен, фреманезумаб, габапентин, галканезумаб, героин, гидрокодон, гидроморфон, ибупрофен, индометацин, кетамин, кетобемидон, кетопрофен,

кеторолак, леворфанол, салицилат магния, меклофенат, мефенамовую кислоту, мелоксикам, метадон, метадон, морфин, N-оксиморфин, набуметон, напроксен, никоморфин, норкодеин, опиум, орипавин, оксапрозин, оксикодон, оксиморфон, петидин, петидин промежуточный продукт, фенилбутазон, фолкодин, пиритрамид, пироксикам, ремифентанил, римегепант сульфат, салсалат, суфентанил, сулиндак, тебаин или тилидин, толметин, уброгепант или валдекоксиб.

17. Способ по п. 16, где анальгезирующее средство представляет собой опиоидное средство.

18. Способ по п. 16, где анальгезирующее средство не представляет собой неопиоидное средство.

19. Способ по любому из пп. 1-18, где анксиолитическое средство представляет собой бензодиазепин, трициклический антидепрессант, алпразолам, агонист мелатонинового рецептора, анестезирующее средство, антигистаминное средство, SNRI, SSRI, буспирон, клоназепам, диазепам, эстазолам, эсзопиклон, флуразепам, лоразепам, квазепам, темазепам, триазолам, залеплон, золпидем или зопиклон.

20. Способ по любому из пп. 1-19, где антидепрессант представляет собой ингибитор моноаминоксидазы, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (SSRI), ингибиторы обратного захвата серотонина и норэпинефрина (SNRI), трициклический антидепрессант, амитриптилин, атипичный антидепрессант, бупропион, циталопрам, дезипрамин, десвенлафаксин и левомилнаципран, доксепин, дулоксетин, эсциталопрам, флуоксетин, имипрамин, изокарбоксазид, мirtазапин, нортриптилин, пароксетин, фенелзин, селегилин, сертралин, транилципромин, trazодон, венлафаксин, вилазодон или вортиоксетин.

21. Способ снижения частоты госпитализации или экстренного медицинского вмешательства у пациента по причине боли и/или у пациента, страдающего состоянием дефицита лептина или резистентности к лептину, по причине боли, тревоги и/или депрессии, предусматривающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества агониста LEPR.

22. Способ по любому из пп. 1-21, где состояние дефицита лептина или резистентности к лептину представляет собой моногенное ожирение, ожирение, метаболический синдром, алиментарно-индуцированное чувство голода, функциональную гипоталамическую аменорею, сахарный диабет 1 типа, сахарный диабет 2 типа, резистентность к инсулину, присутствие нейтрализующих анти-лептин аутоантител, тяжелую резистентность к инсулину, включая тяжелую резистентность к инсулину из-за мутации в инсулиновом рецепторе, тяжелую

резистентность к инсулину, не вызванную мутацией в инсулиновом рецепторе, тяжелую резистентность к инсулину, вызванную мутацией в нисходящих сигнальных путях или индуцированную другими причинами, заболевания неалкогольной и алкогольной жировой дистрофии печени, болезнь Альцгеймера, дефицит лептина, резистентность к лептину, липодистрофию, лепречаунизм/синдром Донохью или синдром Рабсона-Менденхолла.

23. Способ по любому из пп. 1-22, где состоянием дефицита лептина или резистентности к лептину является липодистрофия, которая представляет собой генерализованную врожденную липодистрофию, приобретенную генерализованную липодистрофию, наследственную частичную липодистрофию, приобретенную частичную липодистрофию, цетробежную абдоминальную липодистрофию, кольцевидную липоатрофию, локализованную липодистрофию и ВИЧ-ассоциированную липодистрофию.

24. Способ по любому из пп. 1-23, где агонист LEPR представляет собой выделенное агонистическое антитело или антигенсвязывающий фрагмент, которые специфически связываются с LEPR.

25. Способ по любому из пп. 1-24, где агонист LEPR представляет собой выделенное агонистическое антитело или антигенсвязывающий фрагмент, которые специфически связываются с LEPR, содержащие:

(i) переменную область легкой цепи, которая содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3 переменной области легкой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, как представлено в SEQ ID NO: 10, и

переменную область тяжелой цепи, которая содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3 переменной области тяжелой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, как представлено в SEQ ID NO: 2,

(ii) переменную область легкой цепи, которая содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3 переменной области легкой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, как представлено в SEQ ID NO: 10, и

переменную область тяжелой цепи, которая содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3 переменной области тяжелой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, как представлено в SEQ ID NO: 18,

(iii) переменную область легкой цепи, которая содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3 переменной области легкой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, как представлено в SEQ ID NO: 10, и

(ix) переменную область легкой цепи, которая содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3 переменной области легкой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, как представлено в SEQ ID NO: 10, и

переменную область тяжелой цепи, которая содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3 переменной области тяжелой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, как представлено в SEQ ID NO: 74,

(x) переменную область легкой цепи, которая содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3 переменной области легкой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, как представлено в SEQ ID NO: 90, и

переменную область тяжелой цепи, которая содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3 переменной области тяжелой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, как представлено в SEQ ID NO: 82,

(xi) переменную область легкой цепи, которая содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3 переменной области легкой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, как представлено в SEQ ID NO: 90, и

переменную область тяжелой цепи, которая содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3 переменной области тяжелой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, как представлено в SEQ ID NO: 98,

или

(xii) переменную область легкой цепи, которая содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3 переменной области легкой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, как представлено в SEQ ID NO: 90, и

переменную область тяжелой цепи, которая содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3 переменной области тяжелой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, как представлено в SEQ ID NO: 106,

или

антитело или антигенсвязывающий фрагмент, которые связываются с тем же эпитопом, что и любой из одного или нескольких из (i)-(xii), и/или конкурируют за связывание с LEPR с любыми одним или несколькими из (i)-(xii).

26. Способ по любому из пп. 1-25, где агонист LEPR представляет собой выделенное агонистическое антитело или антигенсвязывающий фрагмент, которые специфически связываются с LEPR, содержащие:

(ix) вариабельную область легкой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, как представлено в SEQ ID NO: 10, и

вариабельную область тяжелой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, как представлено в SEQ ID NO: 74,

(x) вариабельную область легкой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, как представлено в SEQ ID NO: 90, и

вариабельную область тяжелой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, как представлено в SEQ ID NO: 82,

(xi) вариабельную область легкой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, как представлено в SEQ ID NO: 90, и

вариабельную область тяжелой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, как представлено в SEQ ID NO: 98,

или

(xii) вариабельную область легкой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, как представлено в SEQ ID NO: 90, и

вариабельную область тяжелой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, как представлено в SEQ ID NO: 106,

или антитело или антигенсвязывающий фрагмент, которые связываются с тем же эпитопом, что и любой из одного или нескольких из (i)-(xii), и/или конкурируют за связывание с LEPR с любы одним или несколькими из (i)-(xii).

27. Способ по любому из пп. 1-26, где агонист LEPR представляет собой мибавадемаб.

28. Способ по любому из пп. 1-27, где эффективное количество агониста LEPR представляет собой одну или несколько внутривенных доз приблизительно 5 мкг/кг и одну или несколько подкожных доз приблизительно 250-450 мг один раз в неделю после этого.

29. Способ по п. 28, где 250-450 мг представляет собой 300 или 450 мг.

30. Способ по п. 28, где эффективное количество агониста LEPR представляет собой одну внутривенную дозу приблизительно 5 мкг/кг и одну или несколько подкожных доз приблизительно 300 мг или 450 мг один раз в неделю после этого.

31. Способ по любому из пп. 1-30, дополнительно предусматривающий введение дополнительного терапевтического средства пациенту.

32. Способ по п. 31, где дополнительное химиотерапевтическое средство представляет собой человеческий лептин, метрелептин, ингибитор PCSK9, анти-PCSK9 антитело, алирокумаб, эволокумаб, бокоцизумаб, лодельцизумаб, ралпанцизумаб, ингибитор редуктазы

HMG-CoA, аторвастатин, розувастатин, церивастатин, питаваастатин, флувастатин, симвастатин, ловаастатин, правастатин, эзетимиб, инсулин, вариант инсулина, стимулятор секреции инсулина, метформин, сульфонилмочевина, ингибитор натрий-зависимого котранспортера глюкозы 2 (SGLT2), дапаглифлозин, канаглифлозин, эмпаглифлозин, селективный агонист рецептора MC4, сетмеланотид, агонист или аналог GLP-1, экстендин-4, эксенатид, лираглутид, ликсисенатид, альбиглутид, дулаглутид, ингибитор глюкагона (GCG), анти-GCG антитело, ингибитор рецептора глюкагона (GCGR), анти-GCGR антитело, малую молекулу антагонист GCGR, GCGR-специфический антисмысловый олигонуклотид, анти-GCGR аптамер, ингибитор ангиопоэтин-подобного белка (ANGPTL), анти-ANGPTL3 антитело, анти-ANGPTL4 антитело, анти-ANGPTL8 антитело, фентермин, орлистат, топирамат, бупропион, топирамат и фентермин, бупропион и налтрексон, бупропион и зонисамид, прамлинтид и метрелептин, лоркасерин, цетилистат, тезофензин и/или велнеперит.

33. Способ по любому из пп. 1-32, где у пациента дополнительно достигается одно или несколько из:

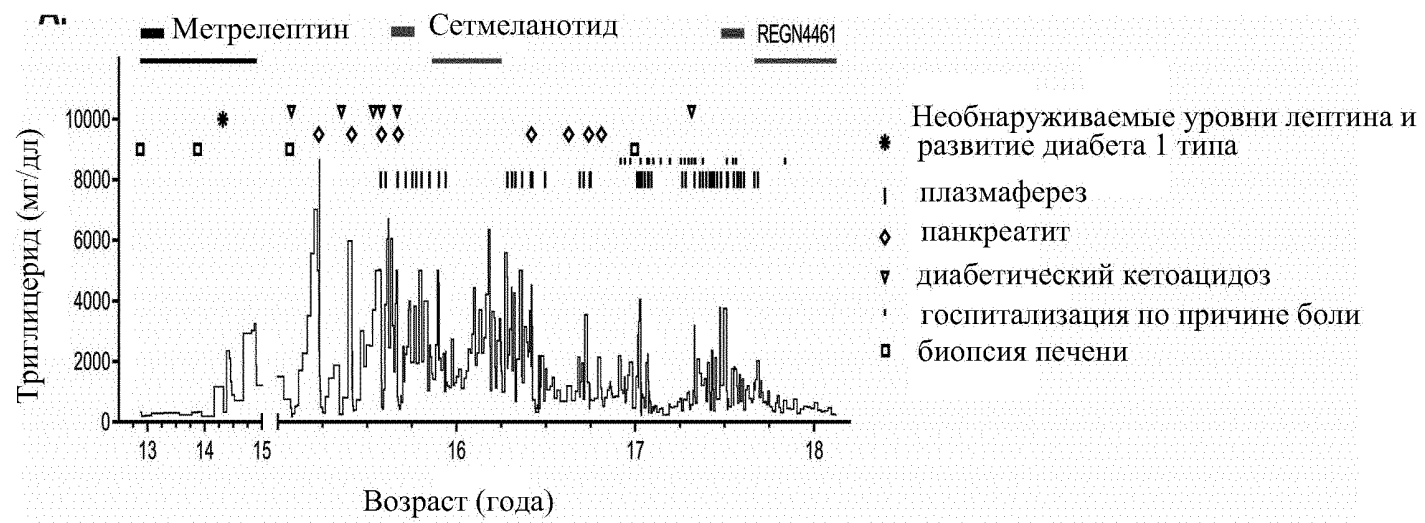
- уменьшения массы тела,
- уменьшения приема пищи,
- уменьшения ожирения,
- уменьшения жесткости печени,
- улучшенного гликемического контроля,
- улучшенной чувствительности к инсулину,
- улучшения дислипидемии,
- улучшения стеатоза печени,
- улучшения гепатомегалии,
- уменьшения панкреатита,
- уменьшенных уровней триглицеридов в сыворотке,
- уменьшения частоты плазмафереза,
- уменьшенных уровней общего холестерина и/или
- уменьшенных уровней LDL-C в сыворотке.

34. Способ по любому из пп. 1-33, где пациент страдает:

- ожирением,
- гиперфагией,
- избыточным ожирением,
- жесткостью печени,

- низким гликемическим контролем,
 - диабетом,
 - резистентностью к инсулину,
 - дислипидемией,
 - стеатозом печени,
 - гепатомегалией,
 - панкреатитом,
 - повышенными уровнями триглицеридов в сыворотке,
 - повышенными уровнями общего холестерина и/или
 - повышенными уровнями LDL-C в сыворотке,
- и/или получает регулярный плазмаферез.

Фиг. 1

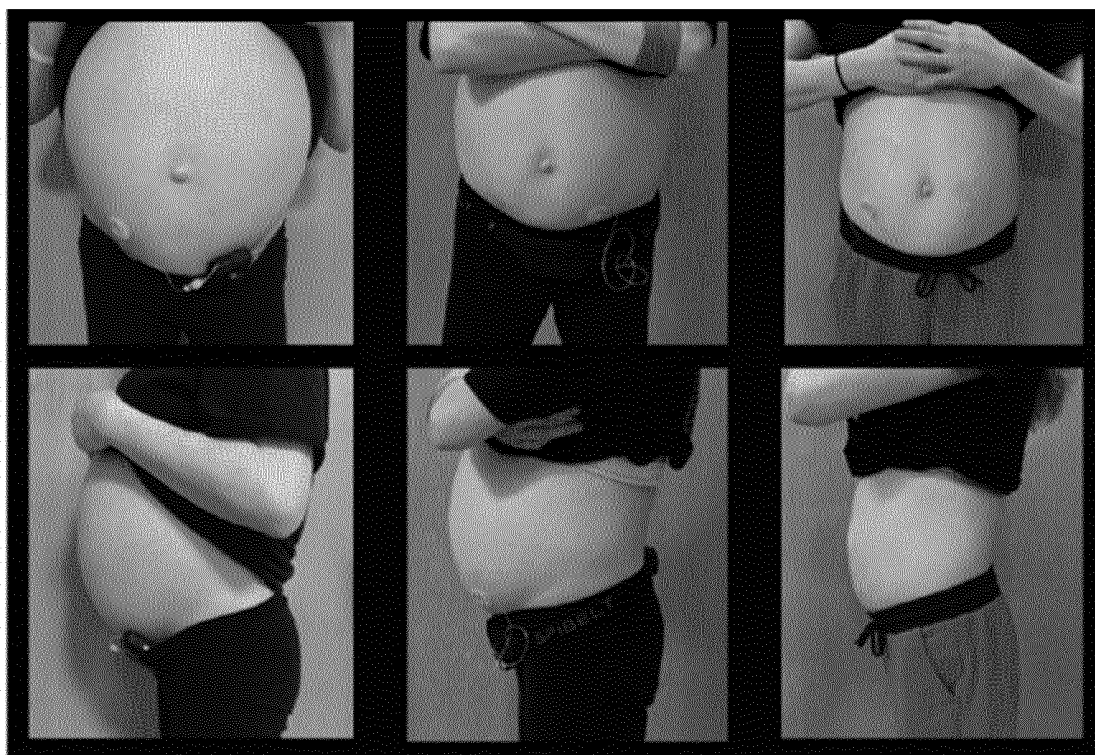


Фиг. 2

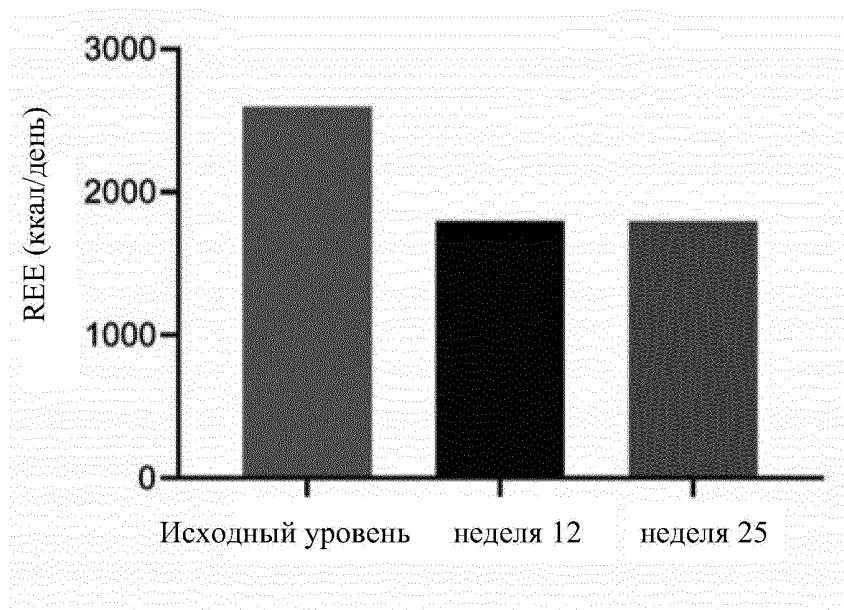
Исходный уровень

Неделя 12

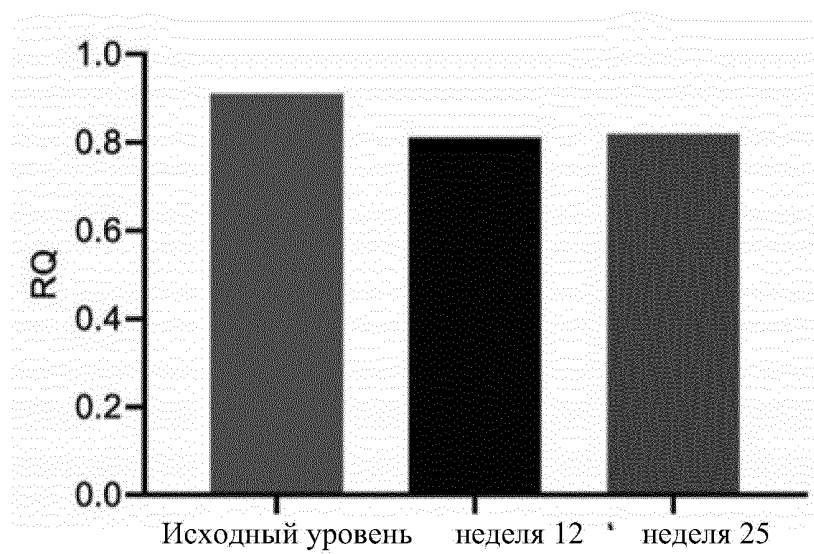
Неделя 25



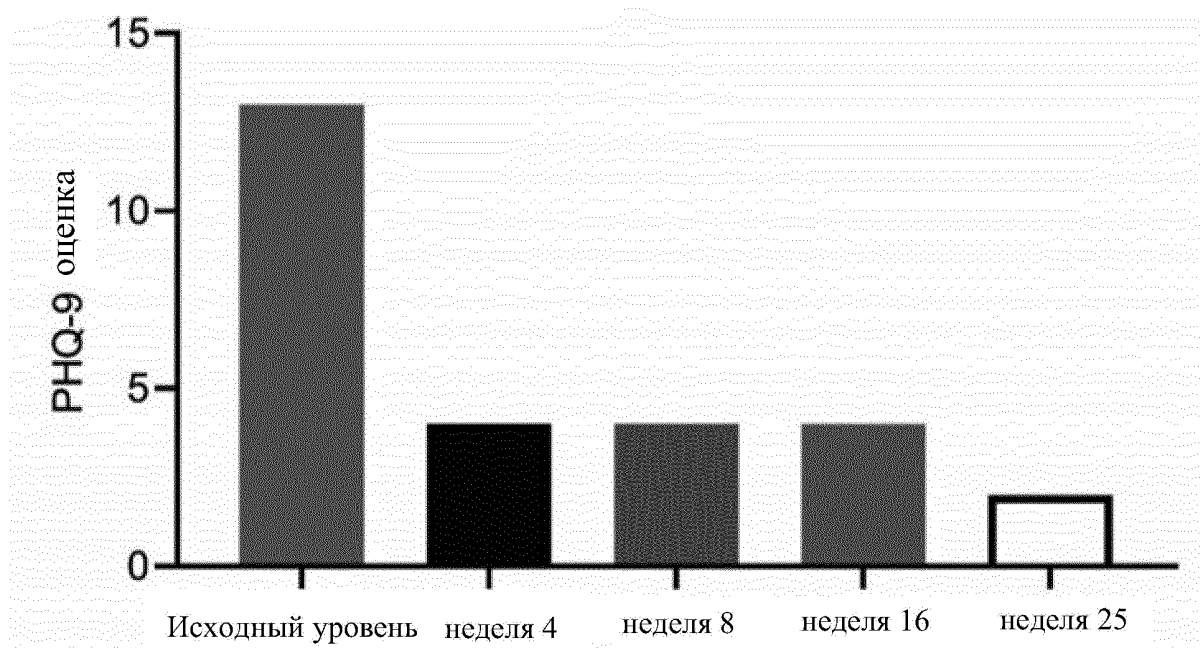
Фиг. 3



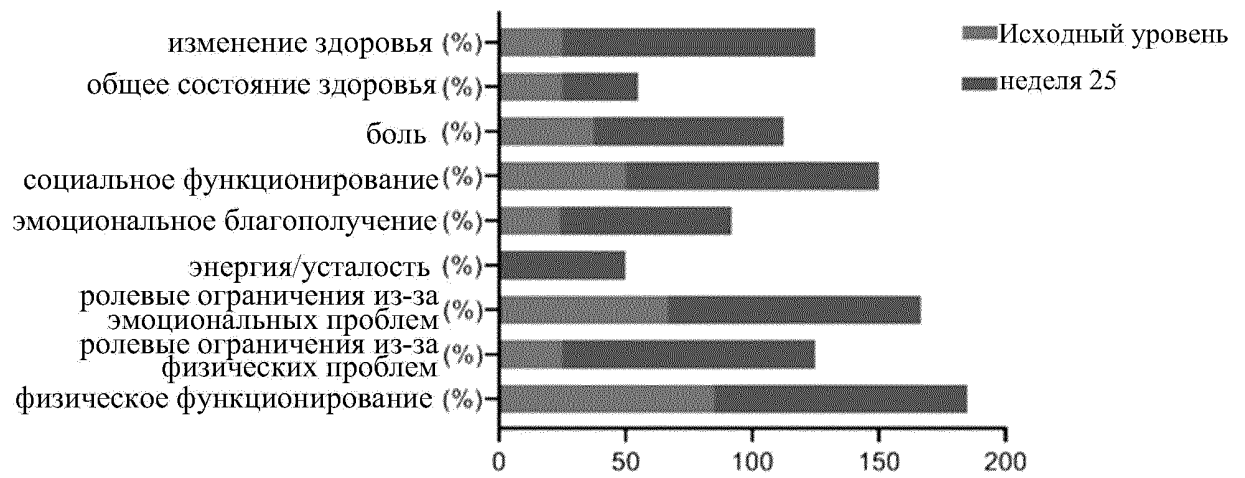
Фиг. 4



Фиг. 5



Фиг. 6



Фиг. 7

