

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2015141529, 04.04.2014

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
05.04.2013 US 61/808,748

(43) Дата публикации заявки: 15.05.2017 Бюл. № 14

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на  
национальной фазе: 05.11.2015(86) Заявка РСТ:  
US 2014/032998 (04.04.2014)(87) Публикация заявки РСТ:  
WO 2014/165771 (09.10.2014)

Адрес для переписки:

119019, Москва, Гоголевский б-р, 11, этаж 3,  
"Гоулингз Интернэшнл Инк.", Лыу Татьяна  
Нгоковна

(71) Заявитель(и):

**ДЖЕНЕНТЕК, ИНК. (US)**

(72) Автор(ы):

**ЯНСУРА Дэниел Дж. (US),  
ЦЗЯН Нэнси И. (US),  
ДЕННИС Марк С. (US),  
ДИЛЛОН Майкл (US),  
ФУ Жермейн Ж. (US),  
НАКАМУРА Геральд Р. (US),  
СПИСС Кристоф (US),  
У Лорен С. (US),  
ЧЗАН Инь (US)**(54) **АНТИТЕЛА И БИСПЕЦИФИЧЕСКИЕ АНТИТЕЛА К IL-4 И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ**

## (57) Формула изобретения

1. Полиспецифическое антитело, содержащее антигенсвязывающий домен, который содержит первую структурную единицу VH/VL, которая специфически связывается с IL-4, и вторую структурную единицу VH/VL, которая специфически связывается с IL-13, где антитело:

- а) ингибирует связывание IL-4 с рецептором IL-4 альфа (IL-4R $\alpha$ ),
- б) ингибирует индуцированную IL-4 пролиферацию клеток in vitro и/или
- в) ингибирует индуцированную IL-13 пролиферацию клеток in vitro.

2. Полиспецифическое антитело по п. 1, где первая структурная единица VH/VL содержит HVR-H3, содержащую последовательность аминокислот SEQ ID NO: 14, HVR-L3, содержащую последовательность аминокислот SEQ ID NO: 17, и HVR-H2, содержащую последовательность аминокислот SEQ ID NO: 13 или SEQ ID NO: 18.

3. Полиспецифическое антитело по п. 2, где первая структурная единица VH/VL содержит HVR-H1, содержащую последовательность аминокислот SEQ ID NO: 12, HVR-H2, содержащую последовательность аминокислот SEQ ID NO: 13 или SEQ ID NO: 18, и HVR-H3, содержащую последовательность аминокислот SEQ ID NO: 14.

4. Полиспецифическое антитело по любому из пп. 1-3, где первая структурная единица VH/VL содержит HVR-L1, содержащую последовательность аминокислот SEQ ID NO: 15, HVR-L2, содержащую последовательность аминокислот SEQ ID NO: 16, и HVR-L3, содержащую последовательность аминокислот SEQ ID NO: 17.

5. Полиспецифическое антитело по любому из пп. 1-3, где первая структурная единица VH/VL содержит (а) последовательность VH с последовательностью, по меньшей мере на 95% идентичной с последовательностью аминокислот SEQ ID NO: 9; (б) последовательность VL с последовательностью, по меньшей мере на 95% идентичной с последовательностью аминокислот SEQ ID NO: 10; или (с) последовательность VH, как в (а), и последовательность VL, как в (б).

6. Полиспецифическое антитело по любому из пп. 1-3, где первая структурная единица VH/VL содержит последовательность VH, выбранную из SEQ ID NO: 1 и 3-9.

7. Полиспецифическое антитело по любому из пп. 1-3, где первая структурная единица VH/VL содержит последовательность VL, выбранную из SEQ ID NO: 2, 10 и 11.

8. Полиспецифическое антитело по п. 1, где первая структурная единица VH/VL содержит последовательность VH SEQ ID NO: 9 и последовательность VL SEQ ID NO: 10.

9. Полиспецифическое антитело по любому из пп. 1-3 и 8, где вторая структурная единица VH/VL содержит:

а) HVR-H3, содержащую последовательность аминокислот SEQ ID NO: 23, HVR-L3, содержащую последовательность аминокислот SEQ ID NO: 26, и HVR-H2, содержащую последовательность аминокислот SEQ ID NO: 22; или

б) HVR-H3, содержащую последовательность аминокислот SEQ ID NO: 52, HVR-L3, содержащую последовательность аминокислот SEQ ID NO: 55, и HVR-H2, содержащую последовательность аминокислот SEQ ID NO: 51.

10. Полиспецифическое антитело по любому из пп. 1-3 и 8, где вторая структурная единица VH/VL содержит:

а) HVR-H1, содержащую последовательность аминокислот SEQ ID NO: 21 или последовательность аминокислот SEQ ID NO: 60, HVR-H2, содержащую последовательность аминокислот SEQ ID NO: 22, и HVR-H3, содержащую последовательность аминокислот SEQ ID NO: 23; или

б) HVR-H1, содержащую последовательность аминокислот SEQ ID NO: 50, HVR-H2, содержащую последовательность аминокислот SEQ ID NO: 51, и HVR-H3, содержащую последовательность аминокислот SEQ ID NO: 52.

11. Полиспецифическое антитело по любому из пп. 1-3 и 8, где вторая структурная единица VH/VL содержит:

а) HVR-L1, содержащую последовательность аминокислот SEQ ID NO: 24, HVR-L2, содержащую последовательность аминокислот SEQ ID NO: 25, и HVR-L3, содержащую последовательность аминокислот SEQ ID NO: 26; или

б) HVR-L1, содержащую последовательность аминокислот SEQ ID NO: 53, HVR-L2, содержащую последовательность аминокислот SEQ ID NO: 54, и HVR-L3, содержащую последовательность аминокислот SEQ ID NO: 55.

12. Полиспецифическое антитело по любому из пп. 1-3 и 8, где вторая структурная единица VH/VL содержит:

а) последовательность VH с последовательностью, по меньшей мере на 95% идентичной с последовательностью аминокислот SEQ ID NO: 19;

б) последовательность VL с последовательностью, по меньшей мере на 95% идентичной с последовательностью аминокислот SEQ ID NO: 20;

с) последовательность VH, как в (а) и последовательность VL, как в (б);

д) последовательность VH с последовательностью, по меньшей мере на 95% идентичной с последовательностью аминокислот SEQ ID NO: 49;

е) последовательность VL с последовательностью, по меньшей мере на 95% идентичной с последовательностью аминокислот SEQ ID NO: 48;

ф) последовательность VH, как в (д) и последовательность VL, как в (е).

13. Полиспецифическое антитело по любому из пп. 1-3 и 8, где вторая структурная единица VH/VL содержит последовательность VH SEQ ID NO: 19, 56 или 49.
14. Полиспецифическое антитело по любому из пп. 1-3 и 8, где вторая структурная единица VH/VL содержит последовательность VL SEQ ID NO: 20, 57 или 48.
15. Полиспецифическое антитело по любому из пп. 1-3 и 8, где вторая структурная единица VH/VL содержит последовательность VH SEQ ID NO: 19 или 56 и последовательность VL SEQ ID NO: 20 или 57; или последовательность VH SEQ ID NO: 49 и последовательность VL SEQ ID NO: 48.
16. Полиспецифическое антитело по любому из пп. 1-3 и 8, где антитело конкурирует за связывание с IL-4 с антителом, содержащим последовательность VH SEQ ID NO: 9 и последовательность VL SEQ ID NO: 10.
17. Полиспецифическое антитело по любому из пп. 1-3 и 8, где антитело конкурирует за связывание с IL-13 с антителом, содержащим последовательность VH SEQ ID NO: 19 и последовательность VL SEQ ID NO: 20, или с антителом, содержащим последовательность VH SEQ ID NO: 49 и последовательность VL SEQ ID NO: 48.
18. Полиспецифическое антитело по любому из пп. 1-3 и 8, где антитело связывает эпитоп в пределах аминокислот 77-89 SEQ ID NO: 29 или в пределах аминокислот 82-89 SEQ ID NO: 29.
19. Полиспецифическое антитело, содержащее первую структурную единицу VH/VL, которая специфически связывается с IL-4, и вторую структурную единицу VH/VL, которая специфически связывается с IL-13, где первая структурная единица VH/VL содержит последовательность VH SEQ ID NO: 9 и последовательность VL SEQ ID NO: 10, а вторая структурная единица VH/VL содержит последовательность VH SEQ ID NO: 19 и последовательность VL SEQ ID NO: 20.
20. Полиспецифическое антитело по любому из пп. 1-3 и 8, 19, где антитело представляет собой антитело IgG.
21. Полиспецифическое антитело по п. 20, где антитело представляет собой антитело IgG1 или IgG4.
22. Полиспецифическое антитело по п. 21, где антитело представляет собой антитело IgG4.
23. Полиспецифическое антитело по любому из пп. 1-3 и 8, 19, 21, 22, где антитело содержит первую константную область тяжелой цепи и вторую константную область тяжелой цепи, где первая константная область тяжелой цепи содержит мутацию выступа, а вторая константная область тяжелой цепи содержит мутацию впадины.
24. Полиспецифическое антитело по п. 23, где первая константная область тяжелой цепи слита с частью вариабельной области тяжелой цепи структурной единицы VH/VL, которая связывает IL-4.
25. Полиспецифическое антитело по п. 23, где вторая константная область тяжелой цепи слита с частью вариабельной области тяжелой цепи структурной единицы VH/VL, которая связывает IL-13.
26. Полиспецифическое антитело по п. 23, где первая константная область тяжелой цепи слита с частью вариабельной области тяжелой цепи структурной единицы VH/VL, которая связывает IL-13.
27. Полиспецифическое антитело по п. 23, где вторая константная область тяжелой цепи слита с частью вариабельной области тяжелой цепи структурной единицы VH/VL, которая связывает IL-4.
28. Полиспецифическое антитело по п. 23, где антитело представляет собой антитело IgG1 и где мутация выступа содержит мутацию T366W.
29. Полиспецифическое антитело по п. 23, где антитело представляет собой антитело IgG1 и где мутация впадины содержит по меньшей мере одну, по меньшей мере две или

три мутации, выбранные из T366S, L368A и Y407V.

30. Полиспецифическое антитело по п. 23, где антитело представляет собой антитело IgG4 и где мутация выступа содержит мутацию T366W.

31. Полиспецифическое антитело по п. 23, где антитело представляет собой антитело IgG4 и где мутация впадины содержит по меньшей мере одну, по меньшей мере две или три мутации, выбранные из мутаций T366S, L368A и Y407V.

32. Полиспецифическое антитело по п. 23, где антитело содержит первую константную область тяжелой цепи, содержащую последовательность SEQ ID NO: 34.

33. Полиспецифическое антитело по п. 23, где антитело содержит вторую константную область тяжелой цепи, содержащую последовательность SEQ ID NO: 35.

34. Полиспецифическое антитело по п. 23, где антитело содержит первую константную область тяжелой цепи, содержащую последовательность SEQ ID NO: 36.

35. Полиспецифическое антитело по п. 23, где антитело содержит вторую константную область тяжелой цепи, содержащую последовательность SEQ ID NO: 37.

36. Полиспецифическое антитело, которое связывает IL-4 и IL-13, где антитело содержит первую тяжелую цепь, содержащую последовательность SEQ ID NO: 38, первую легкую цепь, содержащую последовательность SEQ ID NO: 39, вторую тяжелую цепь, содержащую последовательность SEQ ID NO: 40, и вторую легкую цепь, содержащую последовательность SEQ ID NO: 41.

37. Выделенное антитело, которое связывает IL-4, где антитело содержит:

(a) HVR-H3, содержащую последовательность аминокислот SEQ ID NO: 14, HVR-L3, содержащую последовательность аминокислот SEQ ID NO: 17, и HVR-H2, содержащую последовательность аминокислот SEQ ID NO: 13 или SEQ ID NO: 18; или

(b) HVR-H1, содержащую последовательность аминокислот SEQ ID NO: 12, HVR-H2, содержащую последовательность аминокислот SEQ ID NO: 13 или SEQ ID NO: 18, и HVR-H3, содержащую последовательность аминокислот SEQ ID NO: 14; или

(c) HVR-L1, содержащую последовательность аминокислот SEQ ID NO: 15, HVR-L2, содержащую последовательность аминокислот SEQ ID NO: 16, и HVR-L3, содержащую последовательность аминокислот SEQ ID NO: 17; или

(d) последовательность VH с последовательностью, по меньшей мере на 95% идентичной с последовательностью аминокислот SEQ ID NO: 9; или

(e) последовательность VL с последовательностью, по меньшей мере на 95% идентичной с последовательностью аминокислот SEQ ID NO: 10.

38. Выделенное антитело по п. 37, где антитело содержит HVR-H1, содержащую последовательность аминокислот SEQ ID NO: 12, HVR-H2, содержащую последовательность аминокислот SEQ ID NO: 13 или SEQ ID NO: 18, HVR-H3, содержащую последовательность аминокислот SEQ ID NO: 14, HVR-L1, содержащую последовательность аминокислот SEQ ID NO: 15, HVR-L2, содержащую последовательность аминокислот SEQ ID NO: 16, и HVR-L3, содержащую последовательность аминокислот SEQ ID NO: 17.

39. Выделенное антитело по п. 37 или 38, где антитело содержит последовательность VH с последовательностью, по меньшей мере на 95% идентичной с последовательностью аминокислот SEQ ID NO: 9 и последовательность VL с последовательностью, по меньшей мере на 95% идентичной с последовательностью аминокислот SEQ ID NO: 10.

40. Выделенное антитело по любому из пп. 37 и 38, где антитело содержит последовательность VH, выбранную из SEQ ID NO: 1 и 3 до 9.

41. Выделенное антитело по любому из пп. 37-38, где антитело содержит последовательность VL, выбранную из SEQ ID NO: 2, 10 и 11.

42. Выделенное антитело, содержащее последовательность VH SEQ ID NO: 9 и последовательность VL SEQ ID NO: 10.

43. Выделенная нуклеинов кислота, кодирующая:
- (a) антитело по любому из пп. 1-42;
  - (b) первую структурную единицу VH/VL полиспецифического антитела по любому из пп. 1-34 или
  - (c) вторую структурную единицу VH/VL полиспецифического антитела по любому из пп. 1-34.
44. Клетка-хозяин, содержащая нуклеиновую кислота по п. 43.
45. Клетка-хозяин по п. 44, где клетка-хозяин представляет собой клетку *E. coli* или клетку СНО.
46. Способ получения антител, включающий культивирование клеток-хозяев по п. 44 или 45.
47. Иммуноконъюгат, содержащий антитело по любому из пп. 1-42 и цитотоксическое средство.
48. Фармацевтический состав, содержащий антитело по любому из пп. 1-42 и фармацевтически приемлемый носитель.
49. Применение антитела по любому из пп. 1-42 в качестве лекарственного средства.
50. Применение антитела по любому из пп. 1-42 в лечении эозинофильного нарушения, опосредованного IL-13 нарушения, опосредованного IL-4 нарушения или респираторного нарушения.
51. Применение по п. 50, где эозинофильное нарушение выбрано из астмы, тяжелой астмы, хронической астмы, атопической астмы, атопического дерматита, аллергии, аллергического ринита, неаллергического ринита, контактного дерматита, полиформной эритемы, буллезного заболевания кожи, псориаза, экземы, ревматоидного артрита, юношеского хронического артрита, хронической эозинофильной пневмонии, аллергического бронхолегочного аспергиллеза, целиакии, синдрома Черджа-Строса (узелкового периартериита и атопии), синдрома эозинофильной миалгии, гиперэозинофильного синдрома, отежной реакции, включающей эпизодический ангионевротический отек, гельминтных инфекций, крапивницы, онхоцеркального дерматита, ассоциированных с эозинофилами желудочно-кишечных нарушений, эозинофильного эзофагита, эозинофильного гастрита, эозинофильного гастроэнтерита, эозинофильного энтерита, эозинофильного колита, язвенного колита, болезни Уиппла, назального микрополипоза, назального полипоза, непереносимости аспирина, синдрома обструктивного апноэ во сне, болезни Крона, склеродермии, эндомикардиального фиброза, фиброза, воспалительного заболевания кишечника, идиопатической интерстициальной пневмонии, эозинофильной пневмонии, пневмонита вследствие гиперчувствительности, метаплазии бокаловидных клеток, легочного фиброза, идиопатического легочного фиброза (IPF), вторичного легочного фиброза после склероза, хронического обструктивного заболевания легких (COPD), фиброза печени, увеита, злокачественной опухоли, глиобластомы, лимфомы Ходжкина и неходжкинской лимфомы.
52. Применение по п. 50, где опосредованное IL-13 заболевание выбрано из атопического дерматита, аллергического ринита, астмы, фиброза, воспалительного заболевания кишечника, болезни Крона, воспалительного нарушения легких, легочного фиброза, идиопатического легочного фиброза (IPF), хронического обструктивного заболевания легких (COPD), фиброза печени, злокачественной опухоли, глиобластомы и неходжкинской лимфомы.
53. Применение по п. 50, где опосредованное IL-4 заболевание выбрано из атопического дерматита, аллергического ринита, астмы, фиброза, воспалительного заболевания кишечника, болезни Крона, воспалительных нарушений легких, легочного фиброза, идиопатического легочного фиброза (IPF), хронического обструктивного

заболевания легких (COPD), фиброза печени, злокачественной опухоли, глиобластомы и неходжкинской лимфомы.

54. Применение по п. 50, где респираторное нарушение выбрано из астмы, аллергической астмы, неаллергической астмы, бронхита, хронического бронхита, хронического обструктивного заболевания легких (COPD), эмфиземы, индуцированной курением сигарет эмфиземы, воспаления дыхательных путей, кистозного фиброза, легочного фиброза, аллергического ринита и бронхоэктаза.

55. Применение антитела по любому из пп. 1-42 в производстве лекарственного средства для лечения эозинофильного нарушения, опосредованного IL-13 нарушения, опосредованного IL-4 нарушения или респираторного нарушения.

56. Применение по п. 55, где эозинофильное нарушение выбрано из астмы, тяжелой астмы, хронической астмы, атопической астмы, атопического дерматита, аллергии, аллергического ринита, неаллергического ринита, контактного дерматита, полиформной эритемы, буллезного заболевания кожи, псориаза, экземы, ревматоидного артрита, юношеского хронического артрита, хронической эозинофильной пневмонии, аллергического бронхолегочного аспергиллеза, целиакии, синдрома Черджа-Строса (узелкового периартериита и атопии), синдрома эозинофильной миалгии, гиперэозинофильного синдрома, отежной реакции, включающей эпизодический ангионевротический отек, гельминтных инфекций, крапивницы, онхоцеркального дерматита, ассоциированных с эозинофилами желудочно-кишечных нарушений, эозинофильного эзофагита, эозинофильного гастрита, эозинофильного гастроэнтерита, эозинофильного энтерита, эозинофильного колита, язвенного колита, болезни Уиппла, назального микрополипоза, назального полипоза, непереносимости аспирина, синдрома обструктивного апноэ во сне, болезни Крона, склеродермии, эндомикардиального фиброза, фиброза, воспалительного заболевания кишечника, идиопатической интерстициальной пневмонии, эозинофильной пневмонии, пневмонита вследствие гиперчувствительности, метаплазии бокаловидных клеток, легочного фиброза, идиопатического легочного фиброза (IPF), вторичного легочного фиброза после склероза, хронического обструктивного заболевания легких (COPD), фиброза печени, увеита, злокачественной опухоли, глиобластомы, лимфомы Ходжкина и неходжкинской лимфомы.

57. Применение по п. 55, где опосредованное IL-13 заболевание выбрано из атопического дерматита, аллергического ринита, астмы, фиброза, воспалительного заболевания кишечника, болезни Крона, воспалительных нарушений легких, легочного фиброза, идиопатического легочного фиброза (IPF), хронического обструктивного заболевания легких (COPD), фиброза печени, злокачественной опухоли, глиобластомы и неходжкинской лимфомы.

58. Применение по п. 55, где опосредованное IL-4 заболевание выбрано из атопического дерматита, аллергического ринита, астмы, фиброза, воспалительного заболевания кишечника, болезни Крона, воспалительных нарушений легких, легочного фиброза, идиопатического легочного фиброза (IPF), хронического обструктивного заболевания легких (COPD), фиброза печени, злокачественной опухоли, глиобластомы и неходжкинской лимфомы.

59. Применение по п. 55, где респираторное нарушение выбрано из астмы, аллергической астмы, неаллергической астмы, бронхита, хронического бронхита, хронического обструктивного заболевания легких (COPD), эмфиземы, индуцированной курением сигарет эмфиземы, воспаления дыхательных путей, кистозного фиброза, легочного фиброза, аллергического ринита и бронхоэктаза.

60. Способ лечения индивидуума, страдающего эозинофильным нарушением, включающий введение индивидууму эффективного количества антитела по любому из

пп. 1-42.

61. Способ по п. 60, где эозинофильное нарушение выбрано из астмы, тяжелой астмы, хронической астмы, атопической астмы, атопического дерматита, аллергии, аллергического ринита, неаллергического ринита, контактного дерматита, полиформной эритемы, буллезного заболевания кожи, псориаза, экземы, ревматоидного артрита, юношеского хронического артрита, хронической эозинофильной пневмонии, аллергического бронхолегочного аспергиллеза, целиакии, синдрома Черджа-Строса (узелкового периартериита и атопии), синдрома эозинофильной миалгии, гиперэозинофильного синдрома, отежной реакции, включающей эпизодический ангионевротический отек, гельминтных инфекций, крапивницы, онхоцеркального дерматита, ассоциированных с эозинофилами желудочно-кишечных нарушений, эозинофильного эзофагита, эозинофильного гастрита, эозинофильного гастроэнтерита, эозинофильного энтерита, эозинофильного колита, язвенного колита, болезни Уиппла, назального микрополипоза, назального полипоза, непереносимости аспирина, синдрома обструктивного апноэ во сне, болезни Крона, склеродермии, эндомиокардиального фиброза, фиброза, воспалительного заболевания кишечника, идиопатической интерстициальной пневмонии, эозинофильной пневмонии, пневмонита вследствие гиперчувствительности, метаплазии бокаловидных клеток, легочного фиброза, идиопатического легочного фиброза (IPF), вторичного легочного фиброза после склероза, хронического обструктивного заболевания легких (COPD), фиброза печени, увеита, злокачественной опухоли, глиобластомы, лимфомы Ходжкина и неходжкинской лимфомы.

62. Способ по п. 60, где опосредованное IL-13 заболевание выбрано из атопического дерматита, аллергического ринита, астмы, фиброза, воспалительного заболевания кишечника, болезни Крона, воспалительных нарушений легких, легочного фиброза, идиопатического легочного фиброза (IPF), хронического обструктивного заболевания легких (COPD), фиброза печени, злокачественной опухоли, глиобластомы и неходжкинской лимфомы.

63. Способ по п. 60, где опосредованное IL-4 заболевание выбрано из атопического дерматита, аллергического ринита, астмы, фиброза, воспалительного заболевания кишечника, болезни Крона, воспалительных нарушений легких, легочного фиброза, идиопатического легочного фиброза (IPF), хронического обструктивного заболевания легких (COPD), фиброза печени, злокачественной опухоли, глиобластомы и неходжкинской лимфомы.

64. Способ по п. 60, где респираторное нарушение выбрано из астмы, аллергической астмы, неаллергической астмы, бронхита, хронического бронхита, хронического обструктивного заболевания легких (COPD), эмфиземы, индуцированной курением сигарет эмфиземы, воспаления дыхательных путей, кистозного фиброза, легочного фиброза, аллергического ринита и бронхоэктаза.

65. Способ по любому из пп. 60-64, дополнительно включающий введение индивидууму ингибитора пути TH2.

66. Способ по п. 65, где ингибитор пути TH2 ингибирует по меньшей мере одну мишень, выбранную из ITK, BTK, IL-9, IL-5, IL-13, IL-4, OX40L, TSLP, IL-25, IL-33, IgE, рецептора IL-9, рецептора IL-5, рецептора IL-4 альфа, рецептора IL-13 альфа1, рецептора IL-13 альфа2, OX40, TSLP-R, IL-7R альфа, IL17RB, ST2, CCR3, CCR4, CRTH2, Fc эпислон RI, Fc эпислон RII/CD23, Flap, Syk-киназы; CCR4, TLR9, CCR3, IL5, IL3 и GM-CSF.

67. Способ по любому из пп. 60-64 и 66, где индивидуум страдает астмой в форме от умеренной до тяжелой.

68. Способ по любому из пп. 60-64 и 66, где индивидуум страдает идиопатическим легочным фиброзом.