



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2013139727/15, 27.01.2012

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:

28.01.2011 EP 11305088.4;

28.01.2011 EP 11305089.2;

29.04.2011 EP 11305513.1;

29.04.2011 EP 11305514.9;

12.08.2011 EP 11306039.6;

12.08.2011 EP 11306040.4;

22.09.2011 EP 11306201.2;

22.09.2011 EP 11306202.0;

08.11.2011 EP 11306449.7;

08.11.2011 EP 11306450.5

(43) Дата публикации заявки: 10.03.2015 Бюл. № 7

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: 28.08.2013

(86) Заявка РСТ:  
EP 2012/051320 (27.01.2012)(87) Публикация заявки РСТ:  
WO 2012/101252 (02.08.2012)

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, строение 3,  
ООО "Юридическая фирма Городиский и  
Партнеры"

(71) Заявитель(и):

**САНОФИ (FR)**

(72) Автор(ы):

**АНОТЭН Коринн (FR),****БЕССАК Лоранс (FR),****ЧАУДХАРИ Умеш (US)**(54) **АНТИТЕЛА ЧЕЛОВЕКА К PCSK9 ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В СПОСОБАХ ЛЕЧЕНИЯ КОНКРЕТНЫХ ГРУПП ИНДИВИДУУМОВ**(57) **Формула изобретения**

1. Способ лечения заболевания или состояния, в которые вовлечена экспрессия или активность конвертазы пробелков типа субтилизина/кексина 9 (PCSK9), включающий

(а) введение терапевтического количества антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, которые специфично связывают PCSK9, индивидууму, нуждающемуся в этом, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в дозировке в диапазоне приблизительно от 40 мг до 500 мг, и

(б) введение терапевтического количества ингибитора HMG-CoA-редуктазы указанному индивидууму, где ингибитор HMG-CoA-редуктазы вводят в дозировке в диапазоне от 0,05 мг до 100 мг.

2. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которые специфично связывают

PCSK9 (конвертаза пробелков типа субтилизина/кексина 9) для применения при лечении заболевания или состояния, в которые вовлечена экспрессия или активность PCSK9,

где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент предназначены для введения в дозировке в диапазоне от 40 мг до 500 мг,

где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, кроме того, предназначены для введения в комбинации с ингибитором HMG-CoA-редуктазы в дозировке в диапазоне от 0,05 мг до 100 мг.

3. Способ или антитело согласно любому из пп.1 и 2, где заболевание или состояние, в которые вовлечена экспрессия или активность PCSK9, выбраны из группы, состоящей из: повышенных уровней общего холестерина, повышенных уровней липопротеинов низкой плотности-холестерин (LDL-C), гиперлипидемии, дислипидемии, атеросклероза, сердечно-сосудистого заболевания, гиперхолестеринемии, первичной гиперхолестеринемии, семейной гиперхолестеринемии и гиперхолестеринемии, не контролируемой статинами.

4. Способ или антитело по любому из пп.1 и 2, где ингибитор HMG-CoA-редуктазы вводят три раза в сутки, два раза в сутки, один раз в сутки, раз в двое суток, раз в трое суток, раз в четверо суток, раз в пять суток, или раз в шесть суток, раз в неделю, раз в две недели, раз в три недели или раз в четыре недели, или раз в месяц.

5. Способ или антитело по любому из пп.1 и 2, где ингибитор HMG-CoA-редуктазы представляет собой статин, выбранный из группы, состоящей из церивастатина, симвастатина, питавастатина, розувастатина, флувастатина, ловастатина и правастатина.

6. Способ или антитело по любому из пп.1 и 2, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент вводят индивидууму раз в две недели или раз в четыре недели.

7. Способ или антитело по любому из пп.1 и 2, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в дозировке, выбранной из группы, состоящей из 50 мг, 100 мг, 150 мг, 200 мг и 300 мг.

8. Способ или антитело по любому из пп.1 и 2, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент отличаются одним или несколькими из следующих:

(i) способны снижать уровень общего холестерина в сыворотке на по меньшей мере от приблизительно 25 до приблизительно 35% и сохранять снижение на протяжении периода по меньшей мере 24 суток относительно уровня до введения дозы;

(ii) способны снижать уровень холестерина LDL в сыворотке по меньшей мере приблизительно на 65-80% и сохранять снижение на протяжении периода по меньшей мере 24 суток относительно уровня до введения дозы;

(iii) способны снижать уровень триглицеридов в сыворотке по меньшей мере приблизительно на 25-40% относительно уровня до введения дозы;

(iv) достигают одного или нескольких из (i)-(iii) без снижения холестерина HDL в сыворотке или со снижением холестерина HDL в сыворотке не более чем на 5% относительно уровня до введения дозы; и

(v) достигают одного или нескольких из (i)-(iii) с небольшим или отсутствием поддающегося измерению эффекта на функцию печени, при определении по результатам измерения ALT и AST.

9. Способ или антитело по любому из пп.1 и 2, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат последовательности CDR тяжелой и легкой цепей из пары аминокислотных последовательностей HCVR и LCVR, имеющих SEQ ID NO: 90/92.

10. Изделие, содержащее

(a) упаковочный материал;

(b) антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которые специфично связывают

А  
2  
7  
2  
7  
6  
7  
3  
1  
3  
1  
0  
1  
2  
0  
1  
3  
9  
7  
2  
7  
А  
R  
U

R  
U  
2  
0  
1  
3  
1  
3  
9  
7  
2  
7  
А

PCSK9; и

(с) ярлык или вкладыш в упаковку, находящиеся в упаковочном материале, на которых указана информация о лечении пациентов антителом или его антигенсвязывающим фрагментом совместно с применением статина.

11. Способ лечения заболевания или состояния, в которые вовлечена экспрессия или активность PCSK9, включающий введение терапевтического количества антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, которые специфично связывают PCSK9, индивидууму, нуждающемуся в этом, где индивидуум, нуждающийся в этом, относится к одной или нескольким из следующих групп индивидуумов:

(i) индивидуумы с уровнем холестерина LDL (LDL-C) в сыворотке по меньшей мере 100 мг/дл;

(ii) индивидуумы, имеющие уровень HDL-C в сыворотке менее 40 мг/дл;

(iii) индивидуумы, имеющие уровень холестерина в сыворотке по меньшей мере 200 мг/дл;

(iv) индивидуумы, имеющие уровень триацилглицерина в сыворотке по меньшей мере 150 мг/дл, где указанный уровень триацилглицерина определяют натощак после голодания в течение по меньшей мере 8 ч;

(v) индивидуумы в возрасте по меньшей мере 35 лет;

(vi) индивидуумы моложе 75 лет;

(vii) индивидуумы, имеющие BMI 25 или более;

(viii) индивидуумы, у которых введение указанного антитела или его антигенсвязывающего фрагмента приводит к снижению уровня LDL-C в сыворотке по меньшей мере на 30 мг/дл относительно уровня до введения дозы; или

(ix) индивидуумы, у которых введение указанного антитела или его антигенсвязывающего фрагмента приводит к снижению уровня LDL-C в сыворотке по меньшей мере на 20% относительно уровня до введения дозы.

12. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которые специфично связывают PCSK9 (конвертаза пробелков типа субтилизина/кексина 9) для применения при лечении заболевания или состояния, в которые вовлечена экспрессия или активность PCSK9,

где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент вводят индивидууму, который относится по меньшей мере к одной из следующих групп индивидуумов:

(i) индивидуумы с уровнем холестерина LDL (LDL-C) в сыворотке по меньшей мере 100 мг/дл;

(ii) индивидуумы, имеющие уровень HDL-C в сыворотке менее 40 мг/дл;

(iii) индивидуумы, имеющие уровень холестерина в сыворотке по меньшей мере 200 мг/дл;

(iv) индивидуумы, имеющие уровень триацилглицерина в сыворотке по меньшей мере 150 мг/дл, где указанный уровень триацилглицерина определяют натощак после голодания в течение по меньшей мере 8 ч;

(v) индивидуумы в возрасте по меньшей мере 35 лет;

(vi) индивидуумы моложе 75 лет;

(vii) индивидуумы, имеющие BMI 25 или более;

(viii) индивидуумы, у которых введение указанного антитела или его антигенсвязывающего фрагмента приводит к снижению уровня LDL-C в сыворотке по меньшей мере на 30 мг/дл относительно уровня до введения дозы; или

(ix) индивидуумы, у которых введение указанного антитела или его антигенсвязывающего фрагмента приводит к снижению уровня LDL-C в сыворотке по меньшей мере на 20% относительно уровня до введения дозы.

13. Способ или антитело согласно любому из пп.11 и 12, где заболевание или состояние, в которые вовлечена экспрессия или активность PCSK9, выбраны из группы,

А  
2  
7  
2  
7  
6  
3  
1  
3  
1  
0  
2  
R  
U

RU  
2  
0  
1  
3  
1  
3  
9  
7  
2  
7  
A

состоящей из: повышенных уровней общего холестерина, повышенных уровней липопротеинов низкой плотности-холестерин (LDL-C), гиперлипидемии, дислипидемии, атеросклероза, сердечно-сосудистого заболевания, гиперхолестеринемии, первичной гиперхолестеринемии, семейной гиперхолестеринемии и гиперхолестеринемии, не контролируемой статинами.

14. Способ или антитело по любому из пп.11 и 12, где ингибитор HMG-CoA-редуктазы вводят три раза в сутки, два раза в сутки, один раз в сутки, раз в двое суток, раз в трое суток, раз в четверо суток, раз в пять суток, или раз в шесть суток, раз в неделю, раз в две недели, раз в три недели или раз в четыре недели, или раз в месяц.

15. Способ или антитело по любому из пп.11 и 12, где ингибитор HMG-CoA-редуктазы представляет собой статин, выбранный из группы, состоящей из церивастатина, симвастатина, питавастатина, розувастатина, флувастатина, ловастатина и правастатина.

16. Способ или антитело по любому из пп.11 и 12, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент вводят индивидууму раз в две недели или раз в четыре недели.

17. Способ или антитело по любому из пп.11 и 12, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в дозировке, выбранной из группы, состоящей из 50 мг, 100 мг, 150 мг, 200 мг и 300 мг.

18. Способ или антитело по любому из пп.11 и 12, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент отличаются одним или несколькими из следующих:

(i) способны снижать уровень общего холестерина в сыворотке на по меньшей мере от приблизительно 25 до приблизительно 35% и сохранять снижение на протяжении периода по меньшей мере 24 суток относительно уровня до введения дозы;

(ii) способны снижать уровень холестерина LDL в сыворотке по меньшей мере приблизительно на 65-80% и сохранять снижение на протяжении периода по меньшей мере 24 суток относительно уровня до введения дозы;

(iii) способны снижать уровень триглицеридов в сыворотке по меньшей мере приблизительно на 25-40% относительно уровня до введения дозы;

(iv) достигают одного или нескольких из (i)-(iii) без снижения холестерина HDL в сыворотке или со снижением холестерина HDL в сыворотке не более чем на 5% относительно уровня до введения дозы;

(v) достигают одного или нескольких из (i)-(iii) с небольшим или отсутствием поддающегося измерению эффекта на функцию печени, при определении по результатам измерения ALT и AST.

19. Способ или антитело по любому из пп.11 и 12, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат последовательности CDR тяжелой и легкой цепей из пары аминокислотных последовательностей HCVR и LCVR, имеющих SEQ ID NO: 90/92.

20. Изделие, содержащее

(a) упаковочный материал;

(b) антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которые специфично связывают PCSK9; и

(c) ярлык или вкладыш в упаковку, находящиеся в упаковочном материале, на которых указано, что пациентов, которым проводят лечение указанным антителом или антигенсвязывающим фрагментом, можно лечить от заболевания или состояния, выбранного из группы, состоящей из гиперхолестеринемии, гиперлипидемии, дислипидемии, атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний, и, кроме того, указано, что пациенты относятся к одной или нескольким из следующих групп индивидуумов:

(i) индивидуумы с уровнем холестерина LDL (LDL-C) в сыворотке по меньшей мере

100 мг/дл;

(ii) индивидуумы, имеющие уровень HDL-C в сыворотке менее 40 мг/дл;

(iii) индивидуумы, имеющие уровень холестерина в сыворотке по меньшей мере 200 мг/дл;

(iv) индивидуумы, имеющие уровень триацилглицерина в сыворотке по меньшей мере 150 мг/дл, где указанный уровень триацилглицерина определяют натощак после голодания в течение по меньшей мере 8 ч;

(v) индивидуумы в возрасте по меньшей мере 35 лет;

(vi) индивидуумы моложе 75 лет;

(vii) индивидуумы, имеющие BMI 25 или более;

(viii) индивидуумы, у которых введение указанного антитела или его антигенсвязывающего фрагмента приводит к снижению уровня LDL-C в сыворотке по меньшей мере на 30 мг/дл относительно уровня до введения дозы; или

(ix) индивидуумы, у которых введение указанного антитела или его антигенсвязывающего фрагмента приводит к снижению уровня LDL-C в сыворотке по меньшей мере на 20% относительно уровня до введения дозы.

RU 201313102 A 2272727

RU 2013139727 A