

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

(21)(22) Заявка: 2016134838, 26.01.2015

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:

27.01.2014 US 61/931,878;

09.05.2014 US 61/990,932

(43) Дата публикации заявки: 07.03.2018 Бюл. № 07

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 29.08.2016

(86) Заявка РСТ:

US 2015/012885 (26.01.2015)

(87) Публикация заявки РСТ:

WO 2015/112970 (30.07.2015)

Адрес для переписки:

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

(71) Заявитель(и):

МЕДИММЬОН, ЭлЭлСи (US)

(72) Автор(ы):

СТРЕЙЧЕР Кати (US),**ЯО Ихун (US),****РАНАД Коустубх (US),****ЛИАНГ Мейна (US),****ВАЙНШТЕЙН Инна (US),****ПАЙПЕР Эдвард (GB),****МЭЙ Ричард (GB),****НОРДЕНМАРК Ларс (SE)**(54) **ДИПЕПТИДИЛ ПЕПТИДАЗА-4 (DPP4/CD26) КАК ПЕРИФЕРИЧЕСКИЙ БИОМАРКЕР
АКТИВАЦИИ IL-13 В АСТМАТИЧЕСКОМ ЛЕГКОМ**

(57) Формула изобретения

1. Способ лечения пациента с заболеванием или расстройством, опосредованными интерлейкином-13 (IL-13), включающий введение пациенту антагониста IL-13, если уровень DPP4 (дипептидилпептидазы-4) в одном или более образцах, взятых у пациента, превышает заранее установленный пороговый уровень DPP4 или превышает уровень DPP4 в одном или более контрольных образцах.

2. Способ лечения пациента с заболеванием или расстройством, опосредованными интерлейкином-13 (IL-13), включающий введение пациенту антагониста IL-13, если (а) уровень DPP4 (дипептидилпептидазы-4) в одном или более образцах, взятых у пациента, превышает заранее установленный пороговый уровень DPP4 или превышает уровень DPP4 в одном или более контрольных образцах, а также необязательно, если (b) у пациента имеет место (i) высокое содержание периостина (концентрация периостина в сыворотке \geq медианной или приблизительно 23 нг/мл), (ii) большое количество эозинофилов (количество эозинофилов крови ≥ 300 клеток/мкл), (iii) высокий уровень Th2 (высокий уровень Th2, определяемый как IgE > 100 МЕ/мл и количество эозинофилов в крови $\geq 0,14 \times 10^9$ /л), (iv) обратимость FEV₁ в ответ на агонист $\beta 2$ короткого действия $\geq 12\%$, (v) процент площади стенки (WA%) субсегментарных дыхательных путей на

основании компьютерной томографии легких $\geq 68\%$, или (vi) их комбинации.

3. Способ по п. 1, где уровень DPP4 пациента измеряют в иммунологическом анализе.

4. Способ по п. 3, где в иммунологическом анализе используют одно или более антител к DPP4 или их антиген-связывающих фрагментов, которые распознают DPP4 человека.

5. Способ по п. 1, где антагонист IL-13 включает одно или более из антитела к IL-13 или его антиген-связывающего фрагмента, мутеина IL-13 и мутеина IL-4, антитела к IL-13R α 1 или его антиген-связывающего фрагмента или антитела к IL-4R α или его антиген-связывающего фрагмента.

6. Способ по п. 1, где пациент проходил лечение одним или более дополнительными лекарственными препаратами либо до, либо во время, либо после введения антагониста IL-13.

7. Способ по п. 6, где один или более дополнительных лекарственных препаратов включают стероид, а также необязательно включают бронходилататор.

8. Способ по п. 7, где стероид представляет собой флутиказон или будесонид, а бронходилататор представляет собой сальбутамол или сальметерол.

9. Способ по п. 6, где один или более дополнительных лекарственных препаратов вводят путем ингаляции, путем перорального введения, путем инъекции или их комбинацией.

10. Способ по п. 9, где ингаляционное введение проводят с применением дозированного аэрозольного ингалятора (MDI) или ингалятора сухого порошка (DPI).

11. Способ по п. 7, где стероид вводят в высокой дозе.

12. Способ по п. 1, где антагонист IL-13 представляет собой антитело к IL-13 или его антиген-связывающий фрагмент, где:

(i) антитело или его антиген-связывающий фрагмент связывается с тем же эпитопом IL-13, что и тралокинумаб (VH: SEQ ID NO:3; VL:SEQ ID NO:4), или конкурентно ингибирует связывание тралокинумаба с IL-13, либо и то, и другое;

(ii) антитело или его антиген-связывающий фрагмент включает тралокинумаб (VH: SEQ ID NO:3; VL:SEQ ID NO:4) или его антиген-связывающий фрагмент;

(iii) антитело или его антиген-связывающий фрагмент состоит из тралокинумаба (VH: SEQ ID NO:3; VL:SEQ ID NO:4) или его антиген-связывающего фрагмента;

(iv) антитело или его антигенсвязывающий фрагмент связывается с тем же эпитопом IL-13, что и лебрикизумаб (VH: SEQ ID NO:1; VL:SEQ ID NO:2), или конкурентно ингибирует связывание лебрикизумаба с IL-13, либо и то, и другое;

(v) антитело или его антиген-связывающий фрагмент включает лебрикизумаб (VH: SEQ ID NO:1; VL:SEQ ID NO:2) или его антиген-связывающий фрагмент;

(vi) антитело или его антиген-связывающий фрагмент состоит из лебрикизумаба (VH: SEQ ID NO:1; VL:SEQ ID NO:2) или его антиген-связывающего фрагмента; или

(vii) антитело или его антиген-связывающий фрагмент включает SEQ ID NO:3, SEQ ID NO:4 или его антиген-связывающий фрагмент.

13. Способ по п. 1, где один или более образцов, взятых от пациента, и/или один или более контрольных образцов включают одно или более из цельной крови, сыворотки крови, плазмы крови, слюны, мокроты, жидкости бронхоальвеолярного лаважа, эпителиальных клеток легких, мочи, кожи, носовых полипов или их комбинации.

14. Способ по п. 1, где антагонист IL-13 вводят в фиксированной дозе.

15. Способ по п. 12, где антитело к IL13 представляет собой тралокинумаб и где тралокинумаб вводят в фиксированной дозе приблизительно 300 мг/доза.

16. Способ по п. 1, где антагонист IL-13 вводят в двух или более дозах.

17. Способ по п. 1, где антагонист IL-13 вводят еженедельно, раз в две недели или

ежемесячно.

18. Способ по п. 1, где антагонист IL-13 вводят внутривенно, внутримышечно, подкожно или их комбинацией.

19. Способ по п. 1, где заранее установленный пороговый уровень DPP4 составляет по меньшей мере приблизительно 250 нг/мл, по меньшей мере приблизительно 350 нг/мл, по меньшей мере приблизительно 375 нг/мл, по меньшей мере приблизительно 400 нг/мл, по меньшей мере приблизительно 450 нг/мл, по меньшей мере приблизительно 500 нг/мл, по меньшей мере 550 нг/мл или по меньшей мере приблизительно 600 нг/мл по результатам измерения в сыворотке крови с применением анализа ELISA Quantikine®.

20. Способ по п. 1, где заранее установленный пороговый уровень DPP4 составляет приблизительно 365 нг/мл.

21. Способ по п. 1, где один или более контрольных образцов представляют собой (i) образец или образцы, полученные от нормальных здоровых индивидуумов; (ii) образец или образцы, полученные от пациентов с астмой из подмножества, отличных от опосредованной IL-13; (iii) образец или образцы, полученные от пациентов с астмой, не подвергавшихся лечению кортикостероидами; (iv) образец или образцы, полученные от пациентов с астмой, подвергавшихся лечению кортикостероидами; (v) образец или образцы, полученные от пациентов с атопическим дерматитом, не получавших лечение; (vi) образец или образцы, полученные от пациентов с атопическим дерматитом, получавших лечение; (vii) заранее установленное стандартное количество выделенного DPP4 или (viii) их комбинацию.

22. Способ по п. 1, где введение антагониста IL-13 приводит к:

(a) снижению AER (частоты острых приступов), где снижение AER составляет по меньшей мере 5%, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 15%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 35%, по меньшей мере 40% или по меньшей мере 45% по сравнению с AER, наблюдаемой в популяции пациентов, получавших плацебо;

(b) повышению FEV₁ (объем форсированного выдоха за одну секунду), где повышение FEV₁ составляет по меньшей мере 3%, по меньшей мере 5%, по меньшей мере 7%, по меньшей мере 9%, по меньшей мере 11%, по меньшей мере 13%, по меньшей мере 15%, по меньшей мере 17% или по меньшей мере 19% по сравнению с FEV₁, наблюдаемым в популяции пациентов, получавших плацебо;

(c) улучшению результатов согласно ACQ-6 (Опросник по контролю над астмой, версия из 6-пунктов);

(d) улучшению результатов согласно AQLQ (Опросник для оценки качества жизни при астме); или

(e) их комбинации.

23. Способ по п. 1, где заболевание или расстройство, опосредованные IL-13, представляет собой заболевание или расстройство легких, воспалительное заболевание или расстройство кишечника или хроническое воспалительное заболевание или расстройство кожи.

24. Способ по п. 23, где заболевание или расстройство легких представляет собой астму, IPF, COPD, хронический риносинусит или аллергический ринит.

25. Способ по п. 23, где хроническое заболевание или расстройство кожи представляет собой атопический дерматит, аллергический контактный дерматит, экзему или псориаз.

26. Способ по п. 24, где астма представляет собой аллергическую астму, атопическую астму, кортикостероид-наивную астму, хроническую астму, устойчивую к кортикостероидам астму, рефрактерную к кортикостероидам астму, астму вследствие

курения или астму, не контролируемую кортикостероидами.

27. Способ диагностирования у пациента заболевания или расстройства, опосредованного IL-13, включающий измерение уровня DPP4 (дипептидилпептидазы-4) во взятом у пациента образце, где у пациента диагностируют заболевание или расстройство, опосредованное IL-13, если уровень DPP4 превышает заранее установленный пороговый уровень DPP4 или превышает уровень DPP4 в одном или более контрольных образцах.

28. Способ определения пациента как кандидата на лечение антагонистом IL-13, включающий измерение уровня DPP4 (дипептидилпептидазы-4) во взятом у пациента образце, где уровень DPP4, превышающий заранее установленный пороговый уровень DPP4 или превышающий уровень DPP4 в одном или более контрольных образцах, определяет, что пациент является кандидатом на лечение антагонистом IL-13.

R U 2 0 1 6 1 3 4 8 3 8 A

R U 2 0 1 6 1 3 4 8 3 8 A