

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

(21)(22) Заявка: 2013122123/10, 14.10.2011

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:

15.10.2010 US 61/393.677;

18.07.2011 US 61/508.723

(43) Дата публикации заявки: 20.11.2014 Бюл. № 32

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 15.05.2013

(86) Заявка РСТ:

EP 2011/067947 (14.10.2011)

(87) Публикация заявки РСТ:

WO 2012/049278 (19.04.2012)

Адрес для переписки:

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

(71) Заявитель(и):

МЕДИММЬОН ЛИМИТЕД (GB)

(72) Автор(ы):

ФАДЖОНИ Раффаэлла (US),**МЭЙ Ричард (GB),****КЕЛЛ Крис (GB),****МОЛФИНО Нестор (US),****РОСКОС Лорин (US)**(54) **ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА ДЛЯ УЛУЧШЕНИЯ ЛЕГОЧНОЙ ФУНКЦИИ**

(57) Формула изобретения

1. Антагонист IL-13 для улучшения, сохранения легочной функции или снижения скорости ухудшения легочной функции у субъекта с нарушенной легочной функцией.

2. Способ лечения субъекта с нарушенной легочной функцией, причем указанный способ включает введение указанному субъекту антагониста IL-13 в количестве, достаточном для улучшения, сохранения легочной функции или снижения скорости ухудшения легочной функции.

3. Применение антагониста IL-13 в производстве лекарственного препарата для лечения нарушенной легочной функции для улучшения, сохранения легочной функции или снижения скорости ухудшения легочной функции у субъекта, нуждающегося в этом.

4. Способ улучшения, сохранения легочной функции или снижения скорости ухудшения легочной функции у субъекта с нарушенной легочной функцией, причем указанный способ включает введение указанному субъекту антагониста IL-13.

5. Композиция для лечения нарушенной легочной функции для улучшения, сохранения легочной функции или снижения скорости ухудшения легочной функции у субъекта с нарушенной легочной функцией, причем указанная композиция содержит антагонист IL-13 и фармацевтически приемлемый наполнитель.

6. Устройство введения для лечения нарушенной легочной функции для улучшения, сохранения легочной функции или снижения скорости ухудшения легочной функции у

субъекта, нуждающегося в этом, причем указанное устройство содержит антагонист IL-13.

7. Устройство введения, содержащее композицию для лечения нарушенной легочной функции для улучшения, сохранения легочной функции или снижения скорости ухудшения легочной функции у субъекта, нуждающегося в этом, причем указанная композиция содержит антагонист IL-13 и фармацевтически приемлемый наполнитель.

8. Устройство введения по п.6 или п.7, выбранное из предварительно заполненного шприца и шприц-тюбика для подкожного введения.

9. Антагонист IL-13, способ, применение, композиция или устройство по любому из предыдущих пунктов, где легочную функцию оценивают с помощью спирометрии.

10. Антагонист IL-13, способ, применение, композиция или устройство по любому из предыдущих пунктов, где легочную функцию оценивают с помощью измерения FEV₁, PEF или FVC.

11. Антагонист IL-13, способ, применение, композиция или устройство по любому из предыдущих пунктов, где антагонист представляет собой антитело к IL-13 человека или его фрагмент, связывающийся с IL-13 человека.

12. Антагонист IL-13, способ, применение, композиция или устройство по любому из предыдущих пунктов, где антагонист к IL-13 представляет собой антитело к IL-13 человека или его фрагмент, связывающийся с IL-13 человека, выбранные из:

(a) антитела-тралокинумаба (BAK502G9, CAT-354);

(b) фрагмента тралокинумаба, связывающегося с IL-13 человека, содержащего антигенсвязывающий участок антитела, который состоит из VH-домена (SEQ ID NO: 15) антитела человека и VL-домена (SEQ ID NO: 16) антитела человека и который содержит набор CDR из HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3, где VH-домен содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, и VL-домен содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, где HCDR1 имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7, HCDR2 имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8, HCDR3 имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 9, LCDR1 имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10, LCDR2 имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11, и LCDR3 имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12;

(c) фрагмента тралокинумаба, связывающегося с IL-13 человека, содержащего антигенсвязывающий участок антитела, который состоит из VH-домена антитела человека и VL-домена антитела человека, который содержит набор CDR из HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3, где VH-домен содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, и VL-домен содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, где HCDR1 имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7, HCDR2 имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8, HCDR3 имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 9, LCDR1 имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10, LCDR2 имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11, и LCDR3 имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12;

(d) антитела к IL-13 человека или его фрагмента, связывающегося с IL-13 человека, содержащие антигенсвязывающий участок антитела, который состоит из VH-домена (SEQ ID NO: 15) антитела человека и/или VL-домена (SEQ ID NO: 16) антитела человека;

(e) антитела к IL-13 человека или его фрагмента, связывающегося с IL-13 человека, которые конкурируют с тралокинумабом за связывание с IL-13 человека;

(f) антитела к IL-13 человека или его фрагмента, связывающегося с IL-13 человека, способных к связыванию с эпитопом в пределах аминокислотной последовательности IL-13 человека от аспарагиновой кислоты в положении 99 до С-концевого аспарагина в положении 132 (FSSLHVRDGTKIEVAQFVKDLLLHLKKLFREGRFN) белка IL-13 человека или способных к связыванию с эпитопом в пределах последовательности IL-13 человека

от аспарагиновой кислоты в положении 106 до С-концевого аспарагина в положении 132 (DTKIEVAQFVKDLLLHLKKLFREGRFN) белка IL-13 человека; и

(g) антитела к IL-13 человека или его фрагмента, связывающегося с IL-13 человека, которые содержат один, два, три, четыре, пять или шесть CDR (SEQ ID NO: 7, 8, 9, 10, 11, 12) подобно тралокинумабу.

13. Антагонист IL-13, способ, применение, композиция или устройство по любому из предыдущих пунктов, содержащие антитело к IL-13 человека или его фрагмент, связывающийся с IL-13 человека, по п. 12, где полное антитело представляет собой IgG4.

14. Антагонист IL-13, способ, применение, композиция или устройство по любому из предыдущих пунктов, содержащие антитело к IL-13 человека или его фрагмент, связывающийся с IL-13 человека, по п.12, содержащие один или несколько CDR или набор из всех 6 CDR, выбранных из:

BAK278D6 (SEQ ID NO: 1, 2, 3, 4, 5, 6),
BAK1183H4 (SEQ ID NO: 97, 98, 99, 100, 101, 102),
BAK1167F02 (SEQ ID NO: 64, 65, 66, 67, 68, 69),
BAK1111D10 (SEQ ID NO: 91, 92, 93, 94, 95, 96),
BAK1166G02 (SEQ ID NO: 67, 68, 69, 70, 71, 72),
BAK1167F04 (SEQ ID NO: 85, 86, 87, 88, 89, 90),
BAK1184C8 (SEQ ID NO: 73, 74, 75, 76, 77, 78),
BAK1185E1 (SEQ ID NO: 79, 80, 81, 82, 83, 84) и
BAK1185F8 (SEQ ID NO: 103, 104, 105, 106, 107, 108).

15. Антагонист IL-13, способ, применение, композиция или устройство по любому из предыдущих пунктов, содержащие антитело к IL-13 человека или его фрагмент, связывающийся с IL-13 человека, по п.12, содержащие VH-домен, содержащий набор CDR, и/или VL-домен, содержащий набор CDR, выбранных из набора HCDR и/или набора LCDR из BAK278D6, BAK1183H4, BAK1167F02, BAK1111D10, BAK1166G02, BAK1167F04, BAK1184C8, BAK1185E1 и BAK1185F8.

16. Антагонист IL-13, способ, применение, композиция или устройство по любому из предыдущих пунктов, содержащие антитело к IL-13 человека или его фрагмент, связывающийся с IL-13 человека, по п.12, содержащие VH и VL клона, выбранного из:

BAK278D6 (VH SEQ ID NO: 13, VL SEQ ID NO: 14)
BAK1183H4 (VH SEQ ID NO: 37, VL SEQ ID NO: 38),
BAK1167F02 (VH SEQ ID NO: 35, VL SEQ ID NO: 36),
BAK1111D10 (VH SEQ ID NO: 41, VL SEQ ID NO: 42),
BAK1166G02 (VH SEQ ID NO: 53, VL SEQ ID NO: 54),
BAK1167F04 (VH SEQ ID NO: 43, VL SEQ ID NO: 44),
BAK1184C8 (VH SEQ ID NO: 45, VL SEQ ID NO: 46),
BAK1185E1 (VH SEQ ID NO: 47, VL SEQ ID NO: 48) и
BAK1185F8 (VH SEQ ID NO: 49, VL SEQ ID NO: 50).

17. Антагонист IL-13, способ, применение, композиция или устройство по любому из предыдущих пунктов, содержащие антитело к IL-13 человека или его фрагмент, связывающийся с IL-13 человека, по п. 12, где HCDR1, HCDR2 и HCDR3 из VH-домена находятся в пределах каркасного участка эмбрионального типа, и/или LCDR1, LCDR2 и LCDR3 из VL-домена находятся в пределах каркасного участка эмбрионального типа.

18. Антагонист IL-13, способ, применение, композиция или устройство, содержащие антитело к IL-13 человека или его фрагмент, связывающийся с IL-13 человека, по любому из пп.12-17, где HCDR1, HCDR2 и HCDR3 из VH-домена находятся в пределах каркасного участка эмбрионального типа DP14 VH1.

19. Антагонист IL-13, способ, применение, композиция или устройство, содержащие

антитело к IL-13 человека или его фрагмент, связывающийся с IL-13 человека, по любому из пп. 12-19, где LCDR1, LCDR2 и LCDR3 из VL-домена находятся в пределах каркасного участка эмбрионального типа $\gamma 3$ 3H VL.

20. Антагонист IL-13, способ, применение, композиция или устройство, содержащие антитело к IL-13 человека или его фрагмент, связывающийся с IL-13 человека, по любому из пп.12-19, которые связываются с вариантом IL-13 человека, в котором аргинин в положении 130 заменен глутамином.

21. Антагонист IL-13, способ, применение, композиция или устройство, содержащие антитело к IL-13 человека или его фрагмент, связывающийся с IL-13 человека, по любому из пп.12-20, которые связываются с IL-13 примата за исключением человека, такого как макак-резус или яванский макак.

22. Антагонист IL-13, способ, применение, композиция или устройство, содержащие антитело к IL-13 человека или его фрагмент, связывающийся с IL-13 человека, по любому из пп.12-21, где указанное антитело или его фрагмент, связывающийся с IL-13 человека, выбирают из группы, состоящей из молекулы иммуноглобулина, моноклонального антитела, химерного антитела, CDR-привитого антитела, гуманизированного антитела, Fab, Fab', F(ab')₂, Fv, связанного дисульфидной связью Fv, scFv, однодоменного антитела, димерного антитела, мультиспецифического антитела, антитела с двойной специфичностью и биспецифического антитела.

23. Антагонист IL-13, способ, применение, композиция или устройство по любому из предыдущих пунктов, где субъект имеет нарушенную легочную функцию, связанную с астмой, COPD или идиопатическим легочным фиброзом.

24. Антагонист IL-13, способ, применение, композиция или устройство по любому из предыдущих пунктов, где субъект имеет нарушенную легочную функцию, связанную с астмой, выбранной из atopической бронхиальной астмы, не-atopической бронхиальной астмы, умеренной-тяжелой астмы, умеренной-тяжелой астмы, не поддающейся контролю с помощью ингаляционных или пероральных кортикостероидов, и астмы с показателем по GINA 5, 4, 3, 2 или 1.

25. Антагонист IL-13, способ, применение, композиция или устройство по любому из предыдущих пунктов, где субъект имеет нарушенную легочную функцию, связанную с астмой, и проходит сопутствующую терапию одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами, выбранными из ингаляционного кортикостероида, бета2-антагониста длительного действия (LABA), теофиллина, антагониста лейкотриенов и перорального кортикостероида.

26. Антагонист IL-13, способ, применение, композиция или устройство по любому из пп.1-23, где субъект имеет нарушенную легочную функцию, связанную с COPD, выбранного из умеренного-тяжелого COPD, определенного по классификации GOLD II, II и IV.

27. Антагонист IL-13, способ, применение, композиция или устройство по п.26, где субъект имеет нарушенную легочную функцию, связанную с COPD, и проходит сопутствующую терапию одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами, выбранными из ингаляционного кортикостероида, LABA, теофиллина, перорального кортикостероида, тиотропия и рофлумапта.

28. Антагонист IL-13, способ, применение, композиция или устройство по любому из пп.1-23, где субъект имеет нарушенную легочную функцию, связанную с идиопатическим легочным фиброзом.

29. Антагонист IL-13, способ, применение, композиция или устройство по любому из пп.1-23, где субъект имеет нарушенную легочную функцию, связанную с идиопатическим легочным фиброзом, и проходит сопутствующую терапию одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами, выбранными из

ингаляционного кортикостероида, LABA, теофиллина, антагониста лейкотриенов, перорального кортикостероида и пирфенидона.

30. Антагонист IL-13, способ, применение, композиция или устройство по любому из пп.1-23, где субъект ранее не подвергался действию стероидов.

31. Антагонист IL-13, способ, применение, композиция или устройство по любому из пп.1-29, где антагонист IL-13 представляет собой антитело или его фрагмент, связывающийся с IL-13, вводимые подкожно в дозе, находящейся в диапазоне 100-800 мг.

32. Антагонист IL-13, способ, применение, композиция или устройство по любому из пп.1-29, где антагонист IL-13 представляет собой антитело или его фрагмент, связывающийся с IL-13, вводимые подкожно в дозе, находящейся в диапазоне 100-600 мг.

33. Антагонист IL-13, способ, применение, композиция или устройство по любому из предыдущих пунктов, где антагонист IL-13 представляет собой антитело или его фрагмент, связывающийся с IL-13, где дозу выбирают из 150, 300 и 600 мг, вводимых подкожно.

34. Антагонист IL-13, способ, применение, композиция или устройство по любому из предыдущих пунктов, где антагонист IL-13 представляет собой антитело или его фрагмент, связывающийся с IL-13, вводимые внутривенно в дозе, находящейся в диапазоне 100-1800 мг или 200-1600 мг, например, 1500 мг.

35. Антагонист IL-13, способ, применение, композиция или устройство по любому из предыдущих пунктов, где антагонист IL-13 представляет собой антитело или его фрагмент, связывающийся с IL-13, вводимые с частотой, выбранной из одного раза в 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10 и 12 недель.

36. Антагонист IL-13, способ, применение, композиция или устройство по любому из предыдущих пунктов, где антагонист IL-13 представляет собой антитело или его фрагмент, связывающийся с IL-13, вводимые в дозе в мг/кг, находящейся в диапазоне от 1 мг/кг до 30 мг/кг.

37. Антагонист IL-13, способ, применение, композиция или устройство по любому из предыдущих пунктов, где антагонист IL-13 представляет собой антитело или его фрагмент, связывающийся с IL-13, где субъект является взрослым, или подростком (12-18 лет), или педиатрическим субъектом в возрасте менее 12 лет.

38. Антагонист IL-13, способ, применение, композиция или устройство по любому из предыдущих пунктов, где антагонист IL-13 представляет собой антитело или его фрагмент, связывающийся с IL-13, где улучшение легочной функции у субъектов с астмой может быть выявлено через 15 дней после начала лечения.

39. Антагонист IL-13, способ, применение, композиция или устройство по любому из предыдущих пунктов, где улучшение легочной функции у субъектов с астмой может быть выявлено по меньшей мере через 12 недель после прекращения лечения.

40. Антагонист IL-13, способ, применение, композиция или устройство по п.36, где антагонист IL-13 представляет собой антитело к IL-13 человека или его фрагмент, связывающийся с IL-13 человека, по любому из пп.12-22, и где астма представляет собой умеренную-тяжелую астму (4 или 5 по GINA).

41. Антагонист IL-13, способ, применение, композиция или устройство по любому из предыдущих пунктов, где антагонист IL-13 представляет собой антитело к IL-13 человека по любому из пп.12-22, вводимое путем подкожного введения в дозе 150 мг с интервалами дозирования в 2 недели или 4 недели.

42. Антагонист IL-13, способ, применение, композиция или устройство по п.41, где улучшение легочной функции оценивают по FEV₁, и улучшение показателя FEV₁ по сравнению с исходным измерением, полученным до начала лечения, находится в

диапазоне от 5% до 12%, например 8%.

43. Антагонист IL-13, способ, применение, композиция или устройство по любому из пп.1-40, где антагонист IL-13 представляет собой антитело к IL-13 человека по любому из пп.12-22, вводимое путем подкожного введения в дозе 300 мг с интервалами дозирования 2 недели или 4 недели.

44. Антагонист IL-13, способ, применение, композиция или устройство по п.43, где среднее улучшение показателя FEV₁ по сравнению с исходным измерением, полученным до начала лечения, находится в диапазоне от 10% до 16%, например 13,3%.

45. Антагонист IL-13, способ, применение, композиция или устройство по любому из пп.1-40, где антагонист IL-13 представляет собой антитело к IL-13 человека по любому из пп.12-22, вводимое путем подкожного введения в дозе 300 мг с интервалами дозирования 2 недели или 4 недели.

46. Антагонист IL-13, способ, применение, композиция или устройство по п.43, где среднее улучшение показателя FEV₁ по сравнению с исходным измерением, полученным до начала лечения, находится в диапазоне 12-18%, например 15,2%.

47. Способ выявления ответа субъекта на лечение астмы антагонистом IL-13, включающий:

- (а) оценку легочной функции спирометрическим способом до лечения,
- (б) оценку легочной функции спирометрическим способом после лечения,
- (с) где улучшение легочной функции является показателем благоприятного ответа на лечение.

48. Способ по п.47, где легочную функцию оценивают с помощью измерения FEV₁ или PEF.

49. Способ по п.47 или п.48, где оценку легочной функции после лечения осуществляют по меньшей мере через 15 дней после начала лечения.

50. Способ по любому из пп.47-49, где оценку легочной функции после лечения осуществляют вплоть до и/или позже 12 недель после прекращения лечения.

51. Антагонист IL-13, способ, применение, композиция или устройство по любому из предыдущих пунктов, где антагонист IL-13 представляет собой трафокинумаб, или его вариант, или его фрагмент, связывающийся с IL-13 человека, вводимый путем подкожного введения в дозе, выбранной из 150 мг, 300 мг и 600 мг, или путем внутривенного введения в дозе 1500 мг.

52. Антагонист IL-13, способ, применение, композиция или устройство по п.51, где дозу вводят с интервалом дозирования 2 недели или 4 недели.

53. Антагонист IL-13 для лечения астмы у субъекта, где указанный субъект имеет выявляемый в мокроте IL-13.

54. Способ лечения астмы у субъекта, где указанный субъект имеет выявляемый в мокроте IL-13, причем указанный способ включает введение указанному субъекту антагониста IL-13 в количестве, достаточном для облегчения симптомов астмы.

55. Применение антагониста IL-13 в производстве лекарственного препарата для лечения астмы у субъекта, где указанный субъект имеет выявляемый в мокроте IL-13.

56. Способ определения субъекта с астмой, на которого может оказать благоприятное воздействие лечение антагонистом IL-13, причем указанный способ включает исследование в отношении присутствия IL-13 в образце мокроты от указанного субъекта, где на субъекта с выявляемым IL-13 в мокроте может оказать благоприятное воздействие лечение указанным антагонистом IL-13.

57. Композиция для лечения астмы у субъекта, где указанный субъект имеет выявляемый в мокроте IL-13, причем указанная композиция содержит антагонист IL-13 и фармацевтически приемлемый наполнитель.

58. Устройство введения для лечения астмы у субъекта, где указанный субъект имеет выявляемый в мокроте IL-13, причем указанное устройство содержит антагонист IL-13.

59. Устройство введения, содержащее композицию для лечения астмы у субъекта, где указанный субъект имеет выявляемый в мокроте IL-13, причем указанная композиция содержит антагонист IL-13 и фармацевтически приемлемый наполнитель.

60. Устройство введения по п.58 или п.59, выбранное из предварительно заполненного шприца и шприц-тюбика для подкожного введения.

61. Антагонист IL-13, способ, применение, композиция или устройство по любому из пп.54-60, где облегчение астмы у указанного субъекта оценивают с помощью комплексного измерения одного или нескольких симптомов астмы, выбранных из группы, состоящей из ночного пробуждения, симптомов при пробуждении, ограничения активности, одышки, свистящего дыхания и применения β_2 -агонистов кратковременного действия.

62. Антагонист IL-13, способ, применение, композиция или устройство по любому из пп.54-61, где облегчение астмы у указанного субъекта оценивают с помощью способа ACQ, такого как ACQ-6.

63. Антагонист IL-13, способ, применение, композиция или устройство по любому из пп.54-62, где облегчение астмы у указанного субъекта оценивают по снижению показателя ACQ по сравнению с исходным показателем ACQ до введения антагониста IL-13, например, по снижению показателя ACQ-6 по сравнению с исходным показателем ACQ-6 до введения антагониста IL-13.

64. Антагонист IL-13, способ, применение, композиция или устройство по любому из пп.54-63, где облегчение астмы у указанного субъекта оценивают с помощью ACQ-6, где снижение среднего показателя ACQ-6 $\geq 0,5$ относительно исходного показателя считают клинически значимым облегчением астмы, и где показатель $\geq 1,5$ показывает не поддающуюся контролю астму.

65. Антагонист IL-13, способ, применение, композиция или устройство по любому из пп.54-64, где присутствие ≥ 1 пг/мл IL-13 в мокроте является показателем того, что субъект имеет выявляемый в мокроте IL-13.

66. Антагонист IL-13, способ, применение, композиция или устройство по любому из пп.54-65, где присутствие IL-13 выявляют с помощью способа ELISA.

67. Антагонист IL-13, способ, применение, композиция или устройство по любому из пп.54-66, где антагонист представляет собой антитело к IL-13 человека или его фрагмент, связывающийся с IL-13 человека.

68. Антагонист IL-13, способ, применение, композиция или устройство по любому из пп.54-67, где антагонист к IL-13 представляет собой антитело к IL-13 человека или его фрагмент, связывающийся с IL-13 человека, выбранные из:

(а) антитела-трафокинаума (BAK502G9, CAT-354);

(b) фрагмента трафокинаума, связывающегося с IL-13 человека, содержащего антигенсвязывающий участок антитела, который состоит из VH-домена (SEQ ID NO: 15) антитела человека и VL-домена (SEQ ID NO: 16) антитела человека и который содержит набор CDR из HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3, где VH-домен содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, и VL-домен содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, где HCDR1 имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7, HCDR2 имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8, HCDR3 имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 9, LCDR1 имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10, LCDR2 имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11, и LCDR3 имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12;

(с) фрагмента трафокинаума, связывающегося с IL-13 человека, содержащего

антигенсвязывающий участок антитела, который состоит из VH-домена антитела человека и VL-домена антитела человека, который содержит набор CDR из HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3, где VH-домен содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, и VL-домен содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, где HCDR1 имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7, HCDR2 имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8, HCDR3 имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 9, LCDR1 имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10, LCDR2 имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11, и LCDR3 имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12;

(d) антитела к IL-13 человека или его фрагмента, связывающегося с IL-13 человека, содержащих антигенсвязывающий участок антитела, который состоит из VH-домена (SEQ ID NO: 15) антитела человека и/или VL-домена (SEQ ID NO: 16) антитела человека;

(e) антитела к IL-13 человека или его фрагмента, связывающегося с IL-13 человека, которые конкурируют с тралокинумабом за связывание с IL-13 человека;

(f) антитела к IL-13 человека или его фрагмента, связывающегося с IL-13 человека, способных к связыванию с эпитопом в пределах аминокислотной последовательности IL-13 человека от аспарагиновой кислоты в положении 99 до С-концевого аспарагина в положении 132 (FSSLHVRDTEKIEVAQFVKDLLHLKCLFREGGRFN) белка IL-13 человека или способных к связыванию с эпитопом в пределах последовательности IL-13 человека от аспарагиновой кислоты в положении 106 до С-концевого аспарагина в положении 132 (DTKIEVAQFVKDLLHLKCLFREGGRFN) белка IL-13 человека; и

(g) антитела к IL-13 человека или его фрагмента, связывающегося с IL-13 человека, которые имеют один, два, три, четыре, пять или шесть CDR (SEQ ID NO: 7, 8, 9, 10, 11, 12) подобно тралокинумабу.

69. Антагонист IL-13, способ, применение, композиция или устройство по любому из пп.54-68, содержащие антитело к IL-13 человека или его фрагмент, связывающийся с IL-13 человека, по п.68, где полное антитело представляет собой IgG4.

70. Антагонист IL-13, способ, применение, композиция или устройство по любому из пп.68-69, содержащие антитело к IL-13 человека или его фрагмент, связывающийся с IL-13 человека, по п.68, содержащие один или несколько CDR или набор из всех 6 CDR, выбранных из:

BAK278D6 (SEQ ID NO: 1, 2, 3, 4, 5, 6),
BAK1183H4 (SEQ ID NO: 97, 98, 99, 100, 101, 102),
BAK1167F02 (SEQ ID NO: 64, 65, 66, 67, 68, 69),
BAK1111D10 (SEQ ID NO: 91, 92, 93, 94, 95, 96),
BAK1166G02 (SEQ ID NO: 67, 68, 69, 70, 71, 72),
BAK1167F04 (SEQ ID NO: 85, 86, 87, 88, 89, 90),
BAK1184C8 (SEQ ID NO: 73, 74, 75, 76, 77, 78),
BAK1185E1 (SEQ ID NO: 79, 80, 81, 82, 83, 84) и
BAK1185F8 (SEQ ID NO: 103, 104, 105, 106, 107, 108).

71. Антагонист IL-13, способ, применение, композиция или устройство по любому из пп. 68-70, содержащие антитело к IL-13 человека или его фрагмент, связывающийся с IL-13 человека, по п. 68, содержащие VH-домен, содержащий набор CDR, и/или VL-домен, содержащий набор CDR, выбранные из набора HCDR и/или набора LCDR из BAK278D6, BAK1183H4, BAK1167F02, BAK1111D10, BAK1166G02, BAK1167F04, BAK1184C8, BAK1185E1 и BAK1185F8.

72. Антагонист IL-13, способ, применение, композиция или устройство по любому из пп.68-71, содержащие антитело к IL-13 человека или его фрагмент, связывающийся с IL-13 человека, по п.68, содержащие VH и VL клона, выбранного из:

BAK278D6 (VH SEQ ID NO: 13, VL SEQ ID NO: 14)

BAK1183H4 (VH SEQ ID NO: 37, VL SEQ ID NO: 38),
BAK1167F02 (VH SEQ ID NO: 35, VL SEQ ID NO: 36),
BAK1111D10 (VH SEQ ID NO: 41, VL SEQ ID NO: 42),
BAK1166G02 (VH SEQ ID NO: 53, VL SEQ ID NO: 54),
BAK1167F04 (VH SEQ ID NO: 43, VL SEQ ID NO: 44),
BAK1184C8 (VH SEQ ID NO: 45, VL SEQ ID NO: 46),
BAK1185E1 (VH SEQ ID NO: 47, VL SEQ ID NO: 48) и
BAK1185F8 (VH SEQ ID NO: 49, VL SEQ ID NO: 50).

73. Антагонист IL-13, способ, применение, композиция или устройство по любому из пп.68-72, содержащие антитело к IL-13 человека или его фрагмент, связывающийся с IL-13 человека, по п.68, где HCDR1, HCDR2 и HCDR3 из VH-домена находятся в пределах каркасного участка эмбрионального типа, и/или LCDR1, LCDR2 и LCDR3 из VL-домена находятся в пределах каркасного участка эмбрионального типа.

74. Антагонист IL-13, способ, применение, композиция или устройство, содержащие антитело к IL-13 человека или его фрагмент, связывающийся с IL-13 человека, по любому из пп.68-73, где HCDR1, HCDR2 и HCDR3 из VH-домена находятся в пределах каркасного участка эмбрионального типа DP14 VH1.

75. Антагонист IL-13, способ, применение, композиция или устройство, содержащие антитело к IL-13 человека или его фрагмент, связывающийся с IL-13 человека, по любому из пп.68-74, где LCDR1, LCDR2 и LCDR3 из VL-домена находятся в пределах каркасного участка эмбрионального типа γ3 3H VL.

76. Антагонист IL-13, способ, применение, композиция или устройство, содержащие антитело к IL-13 человека или его фрагмент, связывающийся с IL-13 человека, по любому из пп.67-75, которые связываются с вариантом IL-13 человека, в котором аргинин в положении 130 заменен глутамином.

77. Антагонист IL-13, способ, применение, композиция или устройство, содержащие антитело к IL-13 человека или его фрагмент, связывающийся с IL-13 человека, по любому из пп.67-76, которые связываются с IL-13 примата за исключением человека, такого как макак-резус или яванский макак.

78. Антагонист IL-13, способ, применение, композиция или устройство, содержащие антитело к IL-13 человека или его фрагмент, связывающийся с IL-13 человека, по любому из пп.67-77, где указанное антитело или его фрагмент, связывающийся с IL-13 человека, выбирают из группы, состоящей из молекулы иммуноглобулина, моноклонального антитела, химерного антитела, CDR-привитого антитела, гуманизированного антитела, Fab, Fab', F(ab')₂, Fv, связанного дисульфидной связью Fv, scFv, однодоменного антитела, димерного антитела, мультиспецифического антитела, антитела с двойной специфичностью и биспецифического антитела.

79. Антагонист IL-13, способ, применение, композиция или устройство по любому из пп.54-78, где субъект имеет астму, выбранную из группы, состоящей из atopической бронхиальной астмы, не-atopической бронхиальной астмы, умеренной-тяжелой астмы, умеренной-тяжелой астмы, не поддающейся контролю с помощью ингаляционных или пероральных кортикостероидов, и астмы с показателем по GINA 5, 4, 3, 2 или 1.

80. Антагонист IL-13, способ, применение, композиция или устройство по любому из пп.54-79, где субъект имеет астму и проходит сопутствующую терапию одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами, выбранными из ингаляционного кортикостероида, бета2-антагониста длительного действия (LABA), теофиллина, антагониста лейкотриенов, перорального кортикостероида.

81. Антагонист IL-13, способ, применение, композиция или устройство по любому из пп.54-79, где субъект ранее не подвергался действию стероидов.

82. Антагонист IL-13, способ, применение, композиция или устройство по любому

из пп.54-81, где антагонист IL-13 представляет собой антитело или его фрагмент, связывающийся с IL-13, вводимые подкожно в дозе, находящейся в диапазоне 100-800 мг.

83. Антагонист IL-13, способ, применение, композиция или устройство по любому из пп.54-82, где антагонист IL-13 представляет собой антитело или его фрагмент, связывающийся с IL-13, вводимые подкожно в дозе, находящейся в диапазоне 100-600 мг.

84. Антагонист IL-13, способ, применение, композиция или устройство по любому из пп.54-83, где антагонист IL-13 представляет собой антитело или его фрагмент, связывающийся с IL-13, и где дозу выбирают из 150, 300 и 600 мг, вводимых подкожно.

85. Антагонист IL-13, способ, применение, композиция или устройство по любому из пп.54-84, где антагонист IL-13 представляет собой антитело или его фрагмент, связывающийся с IL-13, вводимые внутривенно в дозе, находящейся в диапазоне 100-1800 мг или 200-1600 мг, например, 1500 мг.

86. Антагонист IL-13, способ, применение, композиция или устройство по любому из пп.54-85, где антагонист IL-13 представляет собой антитело или его фрагмент, связывающийся с IL-13, вводимые с частотой, выбранной из одного раза в 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10 и 12 недель.

87. Антагонист IL-13, способ, применение, композиция или устройство по любому из пп.54-86, где антагонист IL-13 представляет собой антитело или его фрагмент, связывающийся с IL-13, вводимые в дозе в мг/кг, находящейся в диапазоне от 1 мг/кг до 30 мг/кг.

88. Антагонист IL-13, способ, применение, композиция или устройство по любому из пп.54-87, где антагонист IL-13 представляет собой антитело или его фрагмент, связывающийся с IL-13, где субъект является взрослым, или подростком (12-18 лет), или педиатрическим субъектом в возрасте менее 12 лет.

89. Антагонист IL-13, способ, применение, композиция или устройство по любому из пп.54-88, где антагонист IL-13 представляет собой антитело или его фрагмент, связывающийся с IL-13, где облегчение астмы у указанного субъекта может быть выявлено через 15 дней после начала лечения.

90. Антагонист IL-13, способ, применение, композиция или устройство по любому из пп.54-89, где облегчение астмы у указанных субъектов может быть выявлено по меньшей мере через 12 недель после прекращения лечения.

91. Антагонист IL-13, способ, применение, композиция или устройство по любому из пп.54-90, где антагонист IL-13 представляет собой антитело к IL-13 человека или его фрагмент, связывающийся с IL-13 человека, по любому из пп.11-22, и где астма является умеренной-тяжелой астмой (4 или 5 по GINA).

92. Антагонист IL-13, способ, применение, композиция или устройство по любому из пп.54-91, где антагонист IL-13 представляет собой антитело к IL-13 человека по любому из пп.67-78, вводимое путем подкожного введения в дозе 150 мг с интервалом дозирования 2 недели или 4 недели.

93. Антагонист IL-13, способ, применение, композиция или устройство по любому из пп.53-65, где антагонист IL-13 представляет собой антитело к IL-13 человека по любому из пп.67-78, вводимое путем подкожного введения в дозе 300 мг с интервалом дозирования 2 недели или 4 недели.

94. Антагонист IL-13, способ, применение, композиция или устройство по любому из пп.53-66, где антагонист IL-13 представляет собой трамокинумаб, или его вариант, или его фрагмент, связывающийся с IL-13 человека, вводимые путем подкожного введения в дозе, выбранной из 150 мг, 300 мг и 600 мг, или путем внутривенного введения в дозе 1500 мг.

95. Антагонист IL-13, способ, применение, композиция или устройство по п.94, где дозу вводят с интервалом дозирования 2 недели или 4 недели.

R U 2 0 1 3 1 2 2 1 2 3 A

R U 2 0 1 3 1 2 2 1 2 3 A