

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202293231** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки  
**2023.06.15**

(51) Int. Cl. **C07K 14/705** (2006.01)  
**A61P 3/06** (2006.01)  
**A61P 9/12** (2006.01)  
**A61P 9/00** (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
**2021.06.09**

---

(54) **ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ СОЕДИНЕНИЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИХ  
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

---

(31) **20179285.0**

(32) **2020.06.10**

(33) **EP**

(86) **PST/EP2021/065407**

(87) **WO 2021/250069 2021.12.16**

(71) Заявитель:

**ФЕРРИНГ Б.В. (NL)**

(72) Изобретатель:

**Шульте Доминик, Ветциг Георг,  
Лаудес Маггиас, Шрайбер Стефан  
(DE)**

(74) Представитель:

**Нилова М.И. (RU)**

---

(57) Изобретение относится к полипептидному димеру, содержащему два составных пептида gp130-Fc, для применения в лечении пациентов-людей с АСССЗ, предпочтительно пациентов-людей с АСССЗ с высокой категорией риска, более предпочтительно пациентов-людей с АСССЗ с очень высокой категорией риска.

**A1**

**202293231**

**202293231**

**A1**

## ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ СОЕДИНЕНИЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

### ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

- 5 Настоящее изобретение относится к полипептидному димеру, состоящему из двух составных пептидов gr130-Fc, для применения в лечении атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания (АСССЗ) у пациента-человека, как определено в Рекомендациях ESC/EAS от 2019 г., в частности в Таблице 4: Mach и др., Eur. Heart J. 41:111 (2020). АСССЗ включает АСССЗ, обусловленное липопротеинами низкой плотности (ЛПНП),
- 10 АСССЗ, обусловленное триглицеридами, АСССЗ, обусловленное липопротеином а, АСССЗ, обусловленное хроническим воспалительным заболеванием, или воспалительное АСССЗ, и может сопровождаться одним или несколькими из следующих заболеваний: семейной гиперхолестеринемией, хронической болезнью почек, сахарным диабетом, артериальным давлением выше 180/110 мм рт. ст. или инфицированием вирусом
- 15 иммунодефицита человека.

- Как правило, для пациента-человека характерны отсутствие ответа на лечение или непереносимость лечения одним или несколькими из: статина; эзетимиба; ингибитора пропротеинконвертазы субтилизин/кексинового типа 9 (PCSK9), который
- 20 предпочтительно представляет собой антитело, такое как алирокумаб или эволокумаб, или короткую интерферирующую РНК, такую как инклизиран; или отсутствие ответа на лечебный липидный аферез или непереносимость его.

### ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

- 25 Воспаление представляет собой серьезный фактор развития атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания (АСССЗ) (Ross 1999, N. Engl. J. Med. 340:115). Для пациентов с высоким риском развития АСССЗ (в соответствии с Рекомендациями ESC/EAS от 2019 г., Таблица 4: Mach и др. 2020, Eur. Heart J. 41:111) и с высокой воспалительной нагрузкой, существует значительная неудовлетворенная потребность в
- 30 эффективных методах лечения, несмотря на имеющееся в настоящее время лечение. Такое лечение должно предотвращать или уменьшать неадекватное воспаление, избегая при этом системной иммуносупрессии (Ridker 2017, Circ. Res. 120:617), так как это увеличивает риск инфекций, не снижая частоту сердечно-сосудистых событий (Ridker и др. 2019, N. Engl. J. Med. 380:752). Антицитокиновая терапия представляет собой

перспективный вариант лечения АСССЗ, которое прогрессирует, несмотря на изменение образа жизни и оптимизацию уровня липидов в плазме (Schuett & Schieffer 2012, *Curr. Atheroscler. Rep.* 14:187; Ait-Oufella и др. 2019, *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 39:1510).

- 5 Недавнее исследование CANTOS, в котором изучали канакинумаб - антитело к интерлейкину-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) - при установленном воспалительном сердечно-сосудистом АСССЗ у человека, продемонстрировало необходимость балансировать значительные преимущества снижения частоты повторных сердечно-сосудистых событий с более
- 10 высокой частотой смертельных инфекций (Ridker и др. 2017, *N. Engl. J. Med.* 377:1119). В атерогенезе участвует передача сигналов интерлейкина-6 (IL-6) в сигнальной цепи после IL-1 $\beta$  (Scheller & Rose-John 2012, *Lancet* 380:338). IL-6 представляет собой плейотропный цитокин, который продуцируется кроветворными и некроветворными клетками в ответ на инфекцию и повреждение тканей. У пациентов с АСССЗ повышен уровень
- 15 циркулирующего IL-6, который коррелирует с клинической активностью (Ridker и др. 2016, *Circ. Res.* 118:145). Высокие уровни IL-6 в плазме крови связаны с более высоким риском сердечно-сосудистых событий в будущем (Kartoge и др. 2014, *Eur. Heart J.* 35:578).

IL-6 выполняет свои многочисленные функции посредством двух основных сигнальных путей, которые оба требуют передачи сигнала предварительно сформированным димером

20 трансмембранного корецептора gp130 (Scheller и др. 2014, *Semin. Immunol.* 26:2). При классической передаче сигнала IL-6 использует мембраносвязанный рецептор IL-6 (IL-6R), который в основном экспрессируется гепатоцитами и лейкоцитами. В транс-сигнальном пути циркулирующий растворимый IL-6R (sIL-6R), продуцируемый протеолитическим расщеплением или альтернативным сплайсингом, рекрутирует IL-6 с

25 образованием комплексов IL-6/sIL-6R, которые могут активировать универсально экспрессируемый gp130 почти в любой клетке организма (Garbers и др. 2018, *Nat. Rev. Drug Discov.* 17:395). Такая универсальная транс-сигнализация физиологически предотвращается при избытке растворимых изоформ gp130 (sgp130), выполняющих роль буфера в крови (Jostock и др. 2001, *Eur. J. Biochem.* 268:160). В то время как классическая

30 передача сигналов IL-6 выполняет множество физиологических и противоинфекционных функций, чрезмерная транс-сигнализация наблюдается при многих хронических воспалительных состояниях. Поэтому для лечения хронического воспаления без негативного эффекта системной иммуносупрессии было предложено специфическое ингибирование транс-сигнализации вместо блокирования IL-6 или его рецептора (Rose-

John и др. 2017, *Nat. Rev. Rheumatol.* 13:399; Garbers и др. 2018, *Nat. Rev. Drug Discov.* 17:395). Как указано выше, ингибирование IL-1 $\beta$  канакинумабом приводило у людей к значительному снижению частоты повторных сердечно-сосудистых событий и снижению уровня IL-6. Однако побочные эффекты, связанные с системной иммуносупрессией канакинумабом, привели к неблагоприятному соотношению риск/польза при этой терапии ACCC3 (Ridker и др. 2017, *N. Engl. J. Med.* 377:1119; Palmer и др. 2019, *Front. Cardiovasc. Med.* 6:90). \_ENREF\_23. Эти результаты согласуются с повышенной частотой оппортунистических и тяжелых инфекций, наблюдаемой при применении антитела к IL-6R - тоцилизумаба (Rose-John и др. 2017, *Nat. Rev. Rheumatol.* 13:399). Другим потенциальным ограничением для использования полного ингибирования IL-6 является потенциальное увеличение триглицеридов и холестерина ЛПНП (Garbers и др. 2018, *Nat. Rev. Drug Discov.* 17:395).

В EP 1148065 B1 и Jostock и др. 2001 (*Eur. J. Biochem.* 268:160) описан составной белок sgp130Fc, который состоит из двух доменов sgp130, составленных с кристаллизующимся фрагментом человеческого иммуноглобулина G1. \_ENREF\_7 WO 2008/000516 A2 описывает оптимизированный вариант sgp130Fc, получивший международное непатентованное название оламкицепт и в настоящее время находящийся в стадии клинической разработки компаниями Ferring Pharmaceuticals (Saint-Prex, Швейцария) и I-Mab Biopharma (Шанхай, Китай).

Schuett и др. 2012 (*Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 32:281) показали, что пациенты с ишемической болезнью сердца имеют более низкие уровни эндогенного sgp130 в плазме, и описали улучшение состояния при атеросклерозе с помощью sgp130Fc в стандартной мышинной модели атеросклероза, в которой генетически удаляли рецептор ЛПНП и использовали диету с высоким содержанием жиров и высоким содержанием холестерина для максимального увеличения атеросклероза. Однако переносить результаты таких искусственных мышинных генетически модифицированных моделей на болезни человека, на которые воздействует множество факторов риска и поведенческих вариаций, часто оказывается невозможно (Seok и др. 2013, *PNAS* 110:3507; Tsukamoto 2016, *Drug Discov. Today* 21:529), несмотря на правильный выбор модели болезни (Oppi и др. 2019, *Front. Cardiovasc. Med.* 6:46). Например, в двух наиболее широко используемых генетических мышинных моделях атеросклероза (*Ldlr*<sup>-/-</sup> и *ApoE*<sup>-/-</sup>), делеция IL-6 может иметь атеропротективное действие (Madan и др. 2008, *Atherosclerosis* 197:504), а ингибирование

IL-6R может уменьшать атеросклеротические повреждения (Akita и др. 2017, Front. Cardiovasc. Med. 4:84). Однако удаление IL-6 может также усилить, а не уменьшить атеросклероз именно в этих моделях (Ramji & Davies 2015, Cytokine Growth Factor Rev. 26:673), что подчеркивает сложные физиологические и патофизиологические функции передачи сигналов через IL-6 и неопределенность, присущую мышинным моделям сложных хронических заболеваний.

## СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

У пациентов с АСССЗ часто возникают обострения заболевания и сердечно-сосудистые события, несмотря на максимальное медикаментозное лечение. Проблема состоит в том, чтобы обеспечить целенаправленную противовоспалительную терапию, которая уменьшает локальное, вызванное холестерином ЛПНП, самоподдерживающееся метаболическое воспаление в атеросклеротических бляшках без значительной системной иммуносупрессии.

Решение этой проблемы обеспечено признаками формулы изобретения и, в частности, полипептидным димером, содержащим два составных пептида gp130-Fc, примером которых является оламкисепт, для применения при лечении АСССЗ у людей, предпочтительно у пациентов-людей с АСССЗ высокой категории риска, более предпочтительно - у пациентов-людей с АСССЗ очень высокой категории риска.

В настоящее время обнаружено, что оламкисепт можно назначать пациентам с диагнозом АСССЗ без каких-либо явных побочных эффектов, вызываемых лечением. Неожиданно было обнаружено, что специфическое терапевтическое ингибирование транс-сигнального пути IL-6 оламкисептом при установленном атеросклерозе снижает атеросклеротическую нагрузку и местную воспалительную активность с высокой эффективностью и в неожиданно высокой степени у людей с АСССЗ с очень высокой категорией риска, независимо от уже получаемого максимального медикаментозного лечения. Тот факт, что оламкисепт может обеспечить клинически значимую регрессию выявленных атеросклеротических бляшек и воспаления артериальной стенки у этих пациентов, несмотря на уже оптимизированную терапию и образ жизни, является неожиданным, поскольку ранее описанное действие оламкисепта в мышинной модели атеросклероза (Schuet и др. 2012, Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 32:281) было получено в условиях, когда мыши были генетически предрасположены к тяжелому атеросклерозу за счет

искусственной делеции рецептора ЛПНП, им скамливали диету с высоким содержанием жиров и холестерина, которая вызывает тяжелый атеросклероз, и оламкицепт был единственным используемым лекарственным средством. Однако у пациентов без искусственной делеции рецептора ЛПНП оламкицепт продемонстрировал клинически значимый эффект при его использовании в качестве дополнительной терапии в оптимизированных терапевтических условиях, при этом он неожиданно оказался способен благотворно влиять на ключевые параметры АСССЗ, на которые, очевидно, надлежащим образом не нацелены лучшие доступные препараты от АСССЗ, такие как ингибиторы PCSK9 или статины. Предпочтительные ключевые параметры определены в Рекомендациях ESC/EAS от 2019 г. (Mach и др. 2020, Eur. Heart J. 41:111).

Полипептидный димер данного изобретения содержит два мономера gp130-Fc, каждый из которых по меньшей мере на 90% идентичен последовательности с SEQ ID NO: 1, причем предпочтительные мономеры содержат домен D6 gp130, содержащий аминокислоты в положениях 585–595 в последовательности SEQ ID NO:1, шарнирную область домена Fc, содержащую аминокислоты в положениях 609–612 в SEQ ID NO:1, и, более предпочтительно, чтобы мономеры не содержали линкер между частью gp130 и частью Fc, но чтобы часть gp130 была непосредственно связана с частью Fc, что имеет место в оламкицепте. Кроме того, в изобретении предложены димеры полипептидов, особенно оламкицепт, для применения в способах лечения пациентов-людей с диагнозом АСССЗ, АСССЗ с высокой категорией риска или АСССЗ с очень высокой категорией риска.

Предпочтительные пациенты-люди характеризуются отсутствием ответа на лечение или не переносят лечение одним или несколькими из следующего: статина, эзетимиба, ингибиторов пропротеинконвертазы субтилизина/кексина типа 9 (PCSK9), или на лечебный липидный аферез. Необязательно пациенты-люди могут страдать, например, от АСССЗ, обусловленного холестерином ЛПНП, АСССЗ, обусловленного триглицеридами, АСССЗ, обусловленного липопротеином а, АСССЗ, обусловленного хроническим воспалительным заболеванием, воспалительного АСССЗ, семейной гиперхолестеринемии, хронического заболевания почек, сахарного диабета, артериального давления выше 180/110 мм рт. ст. или инфицирования вирусом иммунодефицита человека.

## ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Изобретение относится к димеру полипептида, например, оламкицепту, для применения в лечении АСССЗ у пациентов-людей, предпочтительно - у пациентов-людей АСССЗ с высокой категорией риска, более предпочтительно - у пациентов-людей с АСССЗ с очень высокой категорией риска. В данном контексте полипептидный димер содержит или состоит из двух мономеров gp130-Fc, причем каждый мономер по меньшей мере на 90% идентичен последовательности SEQ ID NO: 1, причем предпочтительные мономеры содержат домен D6 gp130, содержащий аминокислоты в положениях 585–595 в последовательности SEQ ID NO:1, шарнирную область домена Fc, содержащую аминокислоты в положениях 609–612 в SEQ ID NO:1, и, более предпочтительно, чтобы мономеры не содержали линкер между частью gp130 и частью Fc.

Димер полипептида, описанный в настоящем документе, ингибирует чрезмерную транс-сигнализацию через IL-6 путем избирательного нацеливания и нейтрализации комплексов IL-6/sIL-6R, поэтому считается, что он ингибирует только транс-сигнализацию через IL-6 при использовании в желаемых терапевтических концентрациях, не затрагивая классическую передачу сигналов и ее многочисленные физиологические функции, а также ее механизмы защиты от острых воспалительных процессов. Обнаружено, что полипептидные димеры обладают эффективностью, сходной с общей блокадой IL-6, например, с помощью антитела к IL-6R - тоцилизумаба или антитела к IL-6 - сирукумаба, но со значительно меньшим количеством побочных эффектов, в частности без системной иммуносупрессии.

Полипептидные димеры, описанные в настоящем документе, предпочтительно содержат мономеры gp130-Fc, имеющие последовательность, соответствующую SEQ ID NO:1. В некоторых вариантах осуществления полипептидные димеры, описанные в настоящем документе, включают полипептиды, которые по меньшей мере на 90%, 95%, 97%, 98%, 99% или 99,5% идентичны последовательности с SEQ ID NO: 1. Предпочтительно полипептидные димеры, описанные в настоящем документе, включают полипептиды, которые по меньшей мере на 90%, 95%, 97%, 98%, 99% или 99,5% идентичны последовательности аминокислотных позиций 1-595 в SEQ ID NO: 1, соответствующей последовательности gp130. Предпочтительно домен Fc представляет собой домен Fc IgG1 или IgG4. Предпочтительный полипептид содержит домен D6 gp130 (в частности, аминокислотные остатки TFTTPKFAQGE в аминокислотных положениях 585–595 в SEQ

ID NO:1), аминокислотные остатки AEGA в шарнирной области домена Fc (аминокислотные положения 609–612 в SEQ ID NO:1) и не содержит линкер между частью gp130 и частью Fc. В предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к полипептидному димеру, содержащему два мономера, аминокислотная последовательность которых по крайней мере на 90% идентична SEQ ID NO: 1, где аминокислотная последовательность содержит домен D6 gp130, AEGA в шарнирной области домена Fc, и между частью gp130 и частью Fc отсутствует линкер. В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к составам, содержащим множество полипептидов, описанных в настоящем документе (например, множество полипептидных мономеров и/или полипептидных димеров, описанных в настоящем документе).

Полипептидные димеры данного изобретения предназначены для парентерального введения, такого как внутривенное вливание или подкожная инъекция. Подходящие составы включают составы, содержащие поверхностно-активное вещество (ПАВ), особенно неионогенное ПАВ, такое как ПАВ на основе полисорбата (например, полисорбат 20). Составы также могут включать буферные агенты и сахара. Типичным буферным агентом является гистидин. Примером сахара является сахароза. Таким образом, подходящая рецептура может включать полисорбат 20 (например, 0,01–1 мг/мл, 0,02–0,5 мг/мл, 0,05–0,2 мг/мл), гистидин (например, 0,5–250 мМ, 1–100 мМ, 5–50 мМ, 10–20 мМ) и сахарозу (например, 10–1000 мМ, 20–500 мМ, 100–300 мМ, 150–250 мМ).

Полипептидные димеры данного изобретения обычно вводят в дозах, составляющих 60 мг – 1 г, предпочтительно - 150 мг – 600 мг. Частота дозирования обычно составляет один раз в 1–4 недели, предпочтительно - каждые 1–2 недели.

В примере изобретения показано, что оламкицепт можно вводить пациентам с АСССЗ без каких-либо существенных побочных эффектов. Неожиданно было обнаружено, что специфическое терапевтическое ингибирование транс-сигнального пути IL-6 оламкицептом при установленном АСССЗ с очень высокой категорией риска (как определено в Рекомендациях ESC/EAS от 2019 г., Таблица 4: Mach и др. 2020, Eur. Heart J. 41:111, которые являются предпочтительным текущими рекомендациями) уменьшало атеросклеротическую нагрузку и местную воспалительную активность в неожиданно высокой степени, независимо от уже получаемого максимального (переносимого)



медикаментозного лечения. В частности, оламкицепт может уменьшать толщину интимы-медиа (ТИМ), атеросклеротические бляшки и воспаление артериальной стенки согласно измерениям клеточной инфильтрации атеросклеротическими бляшками.

- 5 Таким образом, изобретение подходит для лечения пациентов с АСССЗ, предпочтительно АСССЗ с высокой категорией риска, более предпочтительно - АСССЗ с очень высокой категорией риска, при котором для пациента-человека характерны отсутствие ответа на лечение или непереносимость лечения одним или несколькими из: статина, эзетимиба, ингибитора PCSK9 (предпочтительно антител, таких как алирокумаб или эволокумаб или
- 10 короткая интерферирующая РНК, такая как инклизиран) или на лечебный липидный аферез.

Используемый здесь термин «не ответившие» обозначает пациентов-людей, у которых наблюдается частичное или полное отсутствие ожидаемого ответа на подходящую

15 терапию при соответствующей дозе в соответствии с текущими рекомендациями, либо отдельно, либо в комбинации с другими видами терапии. Например, биомаркером отсутствия ответа на статины, эзетимиб и/или ингибиторы PCSK9 является недостаточное снижение или отсутствие снижения уровня холестерина ЛПНП в крови, и/или плазме, и/или сыворотке крови. Текущие цели при лечении в отношении холестерина ЛПНП в

20 случае АСССЗ определены, например, в Рекомендациях ESC/EAS от 2019 г. (Mach и др. 2020, Eur. Heart J. 41:111). Эффективность препаратов, снижающих уровень холестерина ЛПНП, различна не только для разных классов препаратов, но также может отличаться в пределах одного и того же класса препаратов, как это наблюдается для разной

25 эффективности статинов, снижающих уровень холестерина ЛПНП, в пределах от примерно 30% до 55% при одинаковой максимальной дозе 80 мг (Illingworth 2000, Med. Clin. North Am. 84:23). Можно ожидать, что при добавлении к терапии симвастатином эзетимиба дальнейшее снижение холестерина ЛПНП составит примерно 25% (Cannon и др. 2015, N. Engl. J. Med. 372:2387). Можно ожидать, что антитела к PCSK9 будут снижать

30 уровень холестерина ЛПНП в дополнение к терапии статинами примерно на 60% (Sabatine и др. 2017, N. Engl. J. Med. 376:1713; Schwartz и др. 2018, N. Engl. J. Med. 379:2097). Следовательно, определение отсутствия ответа у конкретного пациента (группы) зависит от типа и дозы лекарства и, если применимо, сопутствующего медикаментозного лечения, но оно может быть определено специалистом в данной области, например лечащим

врачом, на основании объективного руководства и общедоступных литературных источников.

Соответственно, пациент-человек согласно данному изобретению может быть пациентом, который до приема полипептидного димера для применения в лечении согласно изобретению принимал статины, эзетимиб и/или ингибиторы PCSK9. Предпочтительно у пациента-человека, который характеризуется отсутствием ответа на лечение статинами, эзетимибом и/или ингибиторами PCSK9, например, при использовании текущих руководств, рекомендаций по дозированию соответствующих препаратов и/или результатов клинических испытаний, изучающих изменения уровней холестерина ЛПНП при лечении соответствующими препаратами, не происходит снижение уровня холестерина ЛПНП в крови и/или уровней холестерина ЛПНП в плазме, и/или уровней холестерина ЛПНП в сыворотке крови в той мере, в какой это можно было бы ожидать в соответствии с текущими руководствами, рекомендациями по дозированию соответствующих препаратов и/или результатами клинических испытаний, изучающих изменения уровней холестерина ЛПНП при лечении соответствующими препаратами.

Используемый здесь термин «непереносимость» относится к частичной или полной непереносимости лекарств, которая требует снижения дозы или прекращения лечения. Побочные эффекты могут отличаться у разных препаратов одного класса. Например, наиболее распространенные побочные эффекты статинов включают мышечные боли, болезненность или слабость (мышечные симптомы, связанные со статинами); головную боль; головокружение; желудочно-кишечные проблемы; утомляемость/астению; проблемы со сном; зуд; повышенный уровень ферментов печени; или низкий уровень тромбоцитов. Аналогичные побочные эффекты наблюдаются при приеме эзетимиба. Часто наблюдаемыми побочными эффектами при терапии антителами, направленными против PCSK9 (например, эволокумабом), являются гриппоподобные симптомы, рвота, инфекции верхних дыхательных путей, а также боли в спине и суставах. Комбинации нескольких из вышеперечисленных препаратов также могут приводить к сочетанию побочных эффектов и недостаточной переносимости и невыполнению пациентом режима приема, что приводит к неоптимальному максимально переносимому лечению АСССЗ.

Введение оламкицепта данного изобретения демонстрирует другой, главным образом противовоспалительный механизм действия и очень благоприятный профиль побочных

эффектов, что является преимуществом, особенно с учетом неожиданно сильного терапевтического действия оламкицепта, продемонстрированного в примере, в отношении АСССЗ с очень высокой категорией риска.

- 5 Пациенты-люди, страдающие АСССЗ, которые должны получать лечение составными пептидами gr130-Fc, такими как оламкицепт, могут страдать, например, от АСССЗ, обусловленного холестерином ЛПНП, АСССЗ, обусловленного триглицеридами, АСССЗ, обусловленного липопротеином а, АСССЗ, обусловленного хроническим воспалительным заболеванием, воспалительного АСССЗ, семейной гиперхолестеринемии, хронического
- 10 заболевания почек, сахарного диабета, артериального давления выше 180/110 мм рт. ст. или инфицирования вирусом иммунодефицита человека.

#### ПРИМЕР

Пример 1: Введение оламкицепта при лечении пациентов-людей с диагнозом АСССЗ с

15 очень высокой категорией риска

- В качестве представителя полипептидного димера, содержащего два слитых пептида gr130-Fc, оламкицепт (600 мг внутривенно [i.v.] раз в две недели в течение 6 и 10 недель соответственно) вводили двум пациентам, которые страдали АСССЗ с очень высокой категорией риска, несмотря на оптимальное лечение. Было обнаружено, что введение
- 20 оламкицепта этим пациентам в неожиданной степени снижает у них ТИМ, размер бляшек и воспаление артериальной стенки.

#### *Введение лекарства:*

- Оламкицепт (производства Ferring Pharmaceuticals A/S; Копенгаген, Дания) вводили в дозе
- 25 600 мг внутривенно в течение 1 часа раз в две недели в течение 6 недель (всего 4 вливания) пациенту 1 и в течение 10 недель (всего 6 вливаний) пациенту 2. Период полувыведения оламкицепта составляет 4,7 дня. У пациентов наблюдали за реакцией после вливания в течение 3 ч (первые 2 вливания) или 1 ч (последующие вливания).

- 30 *Предварительная оценка и фенотипы пациентов:*

Характеристики пациентов подробно представлены в Таблице 1. Пациент 1 был мужчиной европеоидной расы в возрасте 42 лет (индекс массы тела [ИМТ]: 37 кг/м<sup>2</sup>, артериальное давление (АД): 140/95 мм рт. ст.); диагноз: АСССЗ с очень высокой степенью риска (отрицательный результат на антиядерные антитела [ANA] и антинейтрофильные

цитоплазматические антитела [ANCA]). У пациента в анамнезе был повторный инсульт, и он находился на максимальном медикаментозном лечении, включающем эволюкумаб, аторвастатин, аспирин, метопролол, амлодипин, гидрохлоротиазид, доксазозин и витамин D. Пациент 2 был женщиной европеоидной расы в возрасте 64 лет (ИМТ: 37 кг/м<sup>2</sup>, АД: 135/90 мм рт. ст.), также с диагнозом АСССЗ с очень высокой категорией риска (ANA/ANCA-отрицательные). У нее в анамнезе была ишемическая болезнь сердца, и ранее она перенесла эндартерэктомию правой сонной артерии. Медикаментозное лечение пациента состояло из эволюкумаба, аспирина, метопролола, амлодипина, гидрохлоротиазида, кандесартана, пантопрозола и витамина D. Несмотря на максимально переносимую терапию, у обоих пациентов был очень высокий риск будущих сосудистых событий, связанных с их поздней стадией АСССЗ.

#### *Визуализация атеросклероза:*

Для клинической оценки и неинвазивной визуализации использовали УЗИ и позитронно-эмиссионную томографию/компьютерную томографию с <sup>18</sup>фтордезоксиглюкозой (<sup>18</sup>ФДГ ПЭТ/КТ). У пациента 1 обследование АСССЗ включал ультразвуковое исследование сонных артерий и брюшной аорты. Сонные артерии с обеих сторон сканировали датчиком с частотой 7,5 МГц в В-режиме, импульсном доплеровском режиме и цветовом режиме вблизи бифуркации сонной артерии, в бифуркации, а также во внутренней и наружной сонных артериях. ТИМ артериальной стенки оценивали на участках, свободных от бляшек, на расстоянии 1 см от каротидного синуса. Брюшную аорту сканировали с частотой 5 МГц для выявления атеросклеротических бляшек. ИМТ, измеренная с помощью ультразвука, может предсказывать сердечно-сосудистый исход (Polak и др. 2011, N. Engl. J. Med. 365:213). У пациента 2 обследование воспалительного АСССЗ состоял из <sup>18</sup>ФДГ ПЭТ/КТ исследования. <sup>18</sup>ФДГ ПЭТ/КТ продемонстрировала большие возможности для неинвазивной визуализации, количественной оценки и характеристики атеросклеротического воспаления, став таким образом подходящей суррогатной конечной точкой для клинических испытаний новых антиатеросклеротических препаратов (Tarkin и др. 2014, Nat. Rev. Cardiol. 11:443). Отношение мишени к фону (TBR) рассчитывали, как описано ранее у van Wijk и др. 2014, J. Am. Coll. Cardiol. 64:1418).

#### *Безопасность и метаболические параметры:*

У двух пациентов с АСССЗ прием оламкицепта по 600 мг раз в две недели в течение 6 недель (пациент 1) и 10 недель (пациент 2) был безопасным. Никаких клинических или

лабораторных побочных эффектов во время или после лечения не наблюдалось (Таблица 1). В то время как уровни sIL-6R остались неизменными, концентрации IL-6 в сыворотке несколько увеличились, что отражает дополнительную буферную способность sgp130 оламкицепта для комплексов IL-6/sIL-6R (Таблица 1). Введение оламкицепта не изменило нормальные уровни высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ) в сыворотке у пациента 1, но временно снизило повышенный вчСРБ на 64–70% через 3 дня после вливания и на 50% через 7 дней после вливания у пациента 2 (Таблица 2). Как и ожидалось в случае селективного ингибирования транс-сигнализации через IL-6, сывороточные уровни общего холестерина, холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), холестерина ЛПНП, триглицеридов и липопротеинов (а) [Lp(a)] не показали каких-либо четких тенденций или изменений при лечении оламкицептом (Таблица 2). Это отличается от случая обычных анаболических побочных эффектов (повышения уровня триглицеридов и холестерина в сыворотке, и увеличения массы тела), наблюдаемых при применении антитела к IL-6 или антитела к IL-6R, которые ингибируют как классическую передачу сигнала, так и передачу сигнала через них (Garbers и др. 2018, Nat. Rev. Drug Discov. 17:395).

#### *Эффективность лечения оламкицептом:*

У пациента 1 с атеросклерозом, вызванным холестерином ЛПНП и Lp(a) (Таблица 2), ТИМ в сонных артериях была слегка увеличена, а в брюшной аорте была обнаружена атеросклеротическая бляшка (ФИГ. 1). Четыре вливания оламкицепта раз в две недели снижали ТИМ с 0,93 до 0,86 мм в правой сонной артерии и с 0,98 до 0,89 мм в левой сонной артерии (3 месяца по сравнению с исходным уровнем) (ФИГ. 1А, В). Кроме того, атеросклеротическая бляшка в брюшной аорте полностью растворилась при лечении оламкицептом (ФИГ. 1С, D).

У пациента 2 был атеросклероз, вызванный холестерином ЛПНП, Lp(a) и вчСРБ. Поэтому сравнивали <sup>18</sup>ФДГ-ПЭТ/КТ-изображения воспаления артериальной стенки сонных артерий до и после введения оламкицепта (6 вливаний раз в две недели, Таблица 2). Было показано, что плотность макрофагов бляшек коррелировала с всасыванием <sup>18</sup>ФДГ, измеренным с помощью ПЭТ (Tarkin и др. 2014, Nat. Rev. Cardiol. 11:443), и результирующий сигнал выражен как среднее и максимальное отношение мишени к фону (TBR<sub>cp</sub> и TBR<sub>max</sub>). Воспаление артериальной стенки, выявляемое с помощью <sup>18</sup>ФДГ

ПЭТ/КТ, значительно снизилась через 3 месяца после 6 вливаний оламкицепта по сравнению с исходным уровнем (ФИГ. 2).

5 В совокупности специфическое терапевтическое ингибирование транс-сигнализации через IL-6 при установленном АСССЗ уменьшало как атеросклеротическую нагрузку, так и локальную воспалительную активность в неожиданно высокой степени у двух пациентов с АСССЗ с очень высокой категорией риска, независимо от уже получаемого максимального медикаментозного лечения.

10 У пациента 1 не было повышенных уровней СРБ в сыворотке. Тем не менее, антицитокиновая терапия оламкицептом неожиданно уменьшила ТИМ и количество атеросклеротических бляшек. Соответственно, повышенный уровень СРБ, указывающий на воспалительную активность, может не являться необходимым биомаркером для отбора пациентов с целью использования оламкицепта в лечении АСССЗ.

15 Специфичность и эффективность оламкицепта в качестве ингибитора транс-сигнализации подтверждается отсутствием изменений уровней липидов, особенно Lp(a) (Таблица 2). Поскольку оламкицепт не ингибирует напрямую индукцию белков острой фазы, таких как СРБ (Hoge и др. 2013, J. Immunol. 190:703), то снижение вчСРБ у пациента 2 в настоящее время интерпретируется как отражение снижения активности заболевания в атеросклеротических повреждениях.

### Описание фигур

25 ФИГ. 1: Ингибирование передачи сигналов через IL-6 уменьшает толщину интимы-медиа и размер атеросклеротических бляшек при терминальной стадии атеросклероза. На фигуре показаны типичные изображения ультразвукового обследования пациента 1 в начале исследования и через 12 недель после начала лечения оламкицептом (4 вливания по 600 мг i.v. каждые две недели; Таблица 1); (А) Толщина интимы-медиа (ТИМ) до лечения: правая сонная артерия 0,93 мм, левая 0,98 мм (не показано); (В) ТИМ после лечения: 30 справа 0,86 мм, слева 0,89 мм (не показано); (С) Брюшная аорта до лечения, показывающая атеросклеротическую бляшку; (D) Тот же участок брюшной аорты после рассасывания атеросклеротической бляшки в результате лечения оламкицептом.

ФИГ. 2: Ингибирование транс-сигнальной передачи IL-6 уменьшает воспаление артериальной стенки и инфильтрацию атеросклеротических бляшек макрофагами при терминальной стадии атеросклероза. На фигуре показано воспаление артериальной стенки в сонных артериях пациента 2 (А) в начале исследования и (В) через 11 недель после начала лечения оламкисептом (6 вливаний по 600 мг i.v. раз в две недели; Таблица 1). На типичной картине аксиальной компьютерной томографии (КТ), позитронно-эмиссионной томографии с <sup>18</sup>фтордезоксиглюкозой (<sup>18</sup>ФДГ ПЭТ) и объединенных изображениях (<sup>18</sup>ФДГ ПЭТ/КТ) представляющие интерес области выделены жирными кружками (артерии) и светлыми кружками (вены). Среднее и максимальное отношение мишени к фону (TBR<sub>cp.</sub> и TBR<sub>max</sub>) перечислены ниже.

Таблица 1: Характеристики пациента

<b>Пациент 1</b>												
<b>Дни</b>	<b>0</b>	<b>3</b>	<b>7</b>	<b>14</b>	<b>21</b>	<b>28</b>	<b>42</b>	<b>56</b>	<b>70</b>	<b>77</b>	<b>84</b>	
Лейкоциты [ $\times 10^9/\text{л}$ ]	6,2	8,16	7,16	9,03	–	6,04	6,02	–	–	–	6,77	–
Гемоглобин [г/дл]	15,5	15,3	15,1	14,9	–	15,0	15,0	–	–	–	15,6	–
Тромбоциты [ $\times 10^9/\text{л}$ ]	168	171	166	166	–	140	151	–	–	–	177	–
Международное нормализованное отношение	0,95	0,98	0,99	0,99	–	1,03	0,98	–	–	–	0,95	–
D-димер [мг/л]	0,24	<0,22	<0,22	0,32	–	0,28	0,31	–	–	–	0,28	–
Натрий [ммоль/л]	138	140	139	139	–	139	138	–	–	–	139	–
Калий [ммоль/л]	3,67	3,56	3,87	3,59	–	3,44	3,52	–	–	–	3,94	–
Кальций, скорректированный по альбумину [ммоль/л]	2,14	2,1	2,21	2,15	–	–	–	–	–	–	2,23	–
Скорость клубочковой фильтрации [мл/мин/1,73]	76	75	73	69	–	82	73	–	–	–	79	–
Аполипопротеин В [мг/дл]	46	43	55	60	–	55	62	–	–	–	59	–
Билирубин [мкмоль/л]	25,5	24,7	29,3	26,4	–	35,5	31,1	–	–	–	26,4	–
Креатинкиназа [Ед/л]	197	204	270	251	–	294	294	–	–	–	227	–
Аланинаминотрансфераза [Ед/л]	42,0	39,3	46,7	43,1	–	51,1	56,1	–	–	–	36,2	–



γ- глутамилтрансфера за [Ед/л]	20	21	23	23	–	21	21	–	–	–	22	–
Липаза [Ед/л]	32	34	27	26	–	26	24	–	–	–	27	–
Интерлейкин-6 [пг/мл]	<1,5	4,1	3,6	2,6	–	2,8	3,7	–	–	–	<1,5	–
Растворимый рецептор интерлейкина-6 [нг/мл]	40,1 3	–	–	37,9 5	–	38,1 8	35,78	–	–	–	42,5 3	–
Растворимый gp130 (включая оламкицепт) [нг/мл]	485, 53	–	–	808,9 5	–	990,1 2	1019,6 4	–	–	–	596, 91	–

продолжение на следующей странице

Таблица 1: Характеристики пациентов (продолжение)

<b>Пациент 2</b>												
<b>Дни</b>	<b>0</b>	<b>3</b>	<b>7</b>	<b>14</b>	<b>21</b>	<b>28</b>	<b>42</b>	<b>56</b>	<b>70</b>	<b>73</b>	<b>77</b>	<b>84</b>
Лейкоциты [x10 <sup>9</sup> /л]	10,7	10 ,4	–	10,2	10 ,8	11,0	10,7	11,9	10,3	8,54	11,0	–
Гемоглобин [г/дл]	15,6	16 ,7	–	15,7	16 ,1	15,7	15,3	15,5	15,9	15,6	16,1	–
Тромбоциты [x10 <sup>9</sup> /л]	200	20 3	–	173	17 9	193	175	178	195	84	191	–
Международное нормализованное отношение	1,01	–	–	1,02	0, 99	0,96	1,05	1,01	1,06	–	–	–
D-димер [мг/л]	0,34	–	–	0,31	0, 34	0,47	0,32	0,26	0,32	–	–	–
Натрий [ммоль/л]	141	14 0	–	143	14 3	139	140	144	140	–	–	–
Калий [ммоль/л]	3,84	3, 75	–	3,91	3, 99	4,05	3,94	4,03	3,92	–	–	–
Кальций, скорректированн ый по альбумину [ммоль/л]	2,38	2, 44	–	2,44	–	–	–	2,54	2,49	–	2,4	–
Скорость клубочковой фильтрации [мл/мин/1,73]	60	68	–	60	67	73	63	60	63	–	–	–
Аполипротеин В [мг/дл]	51	–	–	56,0	61 ,0	53,0	51,0	51,0	53,0	–	66,0	–
Билирубин [мкмоль/л]	7,4	8, 3	–	9,1	9, 0	7,4	8,5	5,1	8,8	–	–	–
Креатинкиназа [Ед/л]	42	37	–	28	37	30	27	54	35	–	–	–

Аланинаминотрансфераза [Ед/л]	13,8	15,5	–	15,0	16,8	13,0	19,0	15,9	13,8	–	–	–
γ-глутамилтрансефераза [Ед/л]	40	41	–	32	39	39	37	38	40	–	–	–
Липаза [Ед/л]	33	41	–	33	34	36	32	29	33	–	–	–
Интерлейкин-6 [пг/мл]	4,8	32,0	–	9,8	24,3	12,0	11,7	15,5	11,7	40,6	26,8	–
Растворимый рецептор интерлейкина-6 [нг/мл]	60,84	–	–	61,18	–	66,67	70,45	53,86	60,84	64,15	54,54	–
Растворимый gp130 (включая оламкицепт) [нг/мл]	319,12	–	–	983,41	–	1094,79	1281,33	1061,24	1014,27	2620,65	1865,10	–

Таблица 2: Схема лечения, диагностика и метаболические параметры

<b>Пациент 1</b>												
<b>Дни</b>	<b>0</b>	<b>3</b>	<b>7</b>	<b>14</b>	<b>21</b>	<b>28</b>	<b>42</b>	<b>56</b>	<b>70</b>	<b>73</b>	<b>77</b>	<b>84</b>
Оламкисепт	x	–	–	x	–	x	x	–	–	–	–	–
УЗИ	x	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	x
Холестерин [ммоль/л]	2,8	2,9	3,2	3,6	–	3,1	3,3	–	–	–	3,2	–
Холестерин ЛПВП (липопротеинов с высокой плотностью) [ммоль/л]	1,59	1,48	1,65	1,65	–	1,35	1,6	–	–	–	1,56	–
Холестерин ЛПНП (липопротеинов с низкой плотностью) [ммоль/л]	1,32	1,21	1,57	1,89	–	1,55	1,79	–	–	–	1,65	–
Триглицериды [ммоль/л]	0,8	1,8	0,8	0,9	–	1,0	0,8	–	–	–	1,1	–
Липопротеин (а) [нмоль/л]	296, 6	267, 1	276, 7	291, 3	–	336, 7	283, 7	–	–	–	303, 1	–
высокочувствительный С-реактивный белок [мг/дл]	0,37	<0, 3	0,6	<0, 3	–	0,37	0,68	–	–	–	0,65	–
НbA1c (гликированный гемоглобин) [%]	5,0	–	–	–	–	–	–	–	–	–	5,2	–
<b>Пациент 2</b>												
<b>Дни</b>	<b>0</b>	<b>3</b>	<b>7</b>	<b>14</b>	<b>21</b>	<b>28</b>	<b>42</b>	<b>56</b>	<b>70</b>	<b>73</b>	<b>77</b>	<b>84</b>



## ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

&lt;210&gt; 1

&lt;211&gt; 822

5 &lt;212&gt; БЛК

&lt;213&gt; Искусственная последовательность

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; полипептидный димер, содержащий два составных пептида gp130-Fc

10

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; ЦЕПЬ

&lt;222&gt; 585..595

&lt;223&gt; часть домена gp130 D6

15

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; ЦЕПЬ

&lt;222&gt; 609..612

&lt;223&gt; часть шарнирной области домена Fc

20

&lt;400&gt; 1

Glu Leu Leu Asp Pro Cys Gly Tyr Ile Ser Pro Glu Ser Pro Val Val

1            5            10            15

Gln Leu His Ser Asn Phe Thr Ala Val Cys Val Leu Lys Glu Lys Cys

25            20            25            30

Met Asp Tyr Phe His Val Asn Ala Asn Tyr Ile Val Trp Lys Thr Asn

35            40            45

His Phe Thr Ile Pro Lys Glu Gln Tyr Thr Ile Ile Asn Arg Thr Ala

50            55            60

30 Ser Ser Val Thr Phe Thr Asp Ile Ala Ser Leu Asn Ile Gln Leu Thr

65            70            75            80

Cys Asn Ile Leu Thr Phe Gly Gln Leu Glu Gln Asn Val Tyr Gly Ile

85            90            95

Thr Ile Ile Ser Gly Leu Pro Pro Glu Lys Pro Lys Asn Leu Ser Cys

100            105            110  
 Ile Val Asn Glu Gly Lys Lys Met Arg Cys Glu Trp Asp Gly Gly Arg  
 115            120            125  
 Glu Thr His Leu Glu Thr Asn Phe Thr Leu Lys Ser Glu Trp Ala Thr  
 5    130            135            140  
 His Lys Phe Ala Asp Cys Lys Ala Lys Arg Asp Thr Pro Thr Ser Cys  
 145            150            155            160  
 Thr Val Asp Tyr Ser Thr Val Tyr Phe Val Asn Ile Glu Val Trp Val  
 165            170            175  
 10    Glu Ala Glu Asn Ala Leu Gly Lys Val Thr Ser Asp His Ile Asn Phe  
 180            185            190  
 Asp Pro Val Tyr Lys Val Lys Pro Asn Pro Pro His Asn Leu Ser Val  
 195            200            205  
 Ile Asn Ser Glu Glu Leu Ser Ser Ile Leu Lys Leu Thr Trp Thr Asn  
 15    210            215            220  
 Pro Ser Ile Lys Ser Val Ile Ile Leu Lys Tyr Asn Ile Gln Tyr Arg  
 225            230            235            240  
 Thr Lys Asp Ala Ser Thr Trp Ser Gln Ile Pro Glu Asp Thr Ala  
 245            250            255  
 20    Ser Thr Arg Ser Ser Phe Thr Val Gln Asp Leu Lys Pro Phe Thr Glu  
 260            265            270  
 Tyr Val Phe Arg Ile Arg Cys Met Lys Glu Asp Gly Lys Gly Tyr Trp  
 275            280            285  
 Ser Asp Trp Ser Glu Glu Ala Ser Gly Ile Thr Tyr Glu Asp Arg Pro  
 25    290            295            300  
 Ser Lys Ala Pro Ser Phe Trp Tyr Lys Ile Asp Pro Ser His Thr Gln  
 305            310            315            320  
 Gly Tyr Arg Thr Val Gln Leu Val Trp Lys Thr Leu Pro Pro Phe Glu  
 325            330            335  
 30    Ala Asn Gly Lys Ile Leu Asp Tyr Glu Val Thr Leu Thr Arg Trp Lys  
 340            345            350  
 Ser His Leu Gln Asn Tyr Thr Val Asn Ala Thr Lys Leu Thr Val Asn  
 355            360            365  
 Leu Thr Asn Asp Arg Tyr Leu Ala Thr Leu Thr Val Arg Asn Leu Val

370            375            380  
 Gly Lys Ser Asp Ala Ala Val Leu Thr Ile Pro Ala Cys Asp Phe Gln  
 385            390            395            400  
 Ala Thr His Pro Val Met Asp Leu Lys Ala Phe Pro Lys Asp Asn Met  
 5            405            410            415  
 Leu Trp Val Glu Trp Thr Thr Pro Arg Glu Ser Val Lys Lys Tyr Ile  
           420            425            430  
 Leu Glu Trp Cys Val Leu Ser Asp Lys Ala Pro Cys Ile Thr Asp Trp  
           435            440            445  
 10 Gln Gln Glu Asp Gly Thr Val His Arg Thr Tyr Leu Arg Gly Asn Leu  
       450            455            460  
 Ala Glu Ser Lys Cys Tyr Leu Ile Thr Val Thr Pro Val Tyr Ala Asp  
 465            470            475            480  
 Gly Pro Gly Ser Pro Glu Ser Ile Lys Ala Tyr Leu Lys Gln Ala Pro  
 15            485            490            495  
 Pro Ser Lys Gly Pro Thr Val Arg Thr Lys Lys Val Gly Lys Asn Glu  
           500            505            510  
 Ala Val Leu Glu Trp Asp Gln Leu Pro Val Asp Val Gln Asn Gly Phe  
           515            520            525  
 20 Ile Arg Asn Tyr Thr Ile Phe Tyr Arg Thr Ile Ile Gly Asn Glu Thr  
       530            535            540  
 Ala Val Asn Val Asp Ser Ser His Thr Glu Tyr Thr Leu Ser Ser Leu  
 545            550            555            560  
 Thr Ser Asp Thr Leu Tyr Met Val Arg Met Ala Ala Tyr Thr Asp Glu  
 25            565            570            575  
 Gly Gly Lys Asp Gly Pro Glu Phe Thr Phe Thr Thr Pro Lys Phe Ala  
           580            585            590  
 Gln Gly Glu Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu  
           595            600            605  
 30 Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Lys Pro Lys Asp  
       610            615            620  
 Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp  
 625            630            635            640  
 Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly



645                      650                      655  
 Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn  
 660                      665                      670  
 Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp  
 5                      675                      680                      685  
 Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro  
 690                      695                      700  
 Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu  
 705                      710                      715                      720  
 10 Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn  
 725                      730                      735  
 Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile  
 740                      745                      750  
 Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr  
 15                      755                      760                      765  
 Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys  
 770                      775                      780  
 Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys  
 785                      790                      795                      800  
 20 Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu  
 805                      810                      815  
 Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 820  
  
 25 <210> 2  
 <211> 11  
 <212> БЛК  
 <213> Искусственная последовательность  
  
 30 <220>  
 <223> часть домена D6 gp130, аминокислоты № 585..595 SEQ ID NO: 1  
  
 <400> 2  
 Thr Phe Thr Thr Pro Lys Phe Ala Gln Gly Glu

1            5            10

<210> 3

<211> 4

5 <212> БЛК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> часть шарнирной области домена Fc, аминокислоты № 609..612 SEQ ID NO: 1

10

<400> 3

Ala Glu Gly Ala

1

Формула изобретения

1. Полипептидный димер, содержащий два мономера gp130-Fc, каждый из которых по меньшей мере на 90% идентичен последовательности с SEQ ID NO: 1, для  
5 лечения пациентов с атеросклеротическим сердечно-сосудистым заболеванием (АСССЗ).
2. Полипептидный димер согласно п. 1 для применения в производстве лекарственного средства для лечения пациентов-людей с АСССЗ.
- 10 3. Полипептидный димер для применения согласно любому из предшествующих пунктов, где АСССЗ представляет собой АСССЗ с очень высокой категорией риска.
4. Полипептидный димер для применения согласно любому из предшествующих пунктов, где предпочтительные мономеры содержат домен D6 gp130, содержащий  
15 аминокислоты в положениях 585–595 в последовательности SEQ ID NO:1, шарнирную область домена Fc, содержащую аминокислоты в положениях 609–612 в SEQ ID NO:1, и мономеры не содержат линкер между частью gp130 и частью Fc.
5. Полипептидный димер согласно любому из предшествующих пунктов для  
20 применения в лечении пациентов с АСССЗ, отличающийся тем, что пациенты-люди не отвечают на лечение или не переносят лечение одним или несколькими из следующего: статина, эзетимиба, и ингибитора пропротеинконвертазы субтилизин/кексинового типа 9 (ингибитора PCSK9).
- 25 6. Полипептидный димер для применения в лечении согласно любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что пациент-человек не отвечает на лечение комбинацией статина и эзетимиба или не переносит её.
7. Полипептидный димер для применения в лечении согласно любому из  
30 предшествующих пунктов, отличающийся тем, что пациент-человек не отвечает на лечение комбинацией статина и ингибитора PCSK9 или не переносит её.

8. Полипептидный димер для применения в лечении согласно любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что пациент-человек не отвечает на лечение комбинацией эзетимиба и ингибитора PCSK9 или не переносит её.
- 5 9. Полипептидный димер для применения в лечении согласно любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что пациент-человек не отвечает на лечение комбинацией эзетимиба и ингибитора PCSK9 или не переносит её.
- 10 10. Полипептидный димер для применения в лечении согласно любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что пациент-человек классифицируется как не отвечающий на один или несколько из: статина, эзетимиба и ингибитора PCSK9 на основании обнаружения биомаркера, указывающего на отсутствие ответа.
- 15 11. Полипептидный димер для применения в лечении согласно любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что биомаркером отсутствия ответа на лечение одним или несколькими из: статина, эзетимиба и ингибитора PCSK9 является недостаточное снижение уровней холестерина ЛПНП в крови и/или уровней холестерина ЛПНП в плазме крови и/или уровней холестерина ЛПНП в сыворотке крови по сравнению с ожидаемыми уровнями, установленными в отношении целей лечения в текущих  
20 руководствах, рекомендациях по дозированию соответствующих препаратов и/или результатах клинических испытаний, исследующих изменения уровней холестерина ЛПНП при лечении соответствующими препаратами.
- 25 12. Полипептидный димер для применения в лечении согласно любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что пациент-человек не отвечает на лечебный липидный аферез или не переносит его.
- 30 13. Полипептидный димер для применения в лечении согласно любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что в результате применения снижается один или несколько из следующих параметров: размер атеросклеротических бляшек, толщина интимы-медиа и воспаление артериальной стенки.
14. Полипептидный димер для применения в лечении согласно любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что АСССЗ представляет собой АСССЗ,

обусловленное липопротеинами низкой плотности, АСССЗ, обусловленное триглицеридами, АСССЗ, обусловленное липопротеином а, АСССЗ, обусловленное хроническим воспалительным заболеванием, или воспалительное АСССЗ.

- 5 15. Полипептидный димер для применения в лечении согласно любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что пациент-человек страдает от одного или нескольких из семейной гиперхолестеринемии, хронического заболевания почек, сахарного диабета, артериального давления выше 180/110 мм рт.ст. и инфицирования вирусом иммунодефицита человека.
- 10 16. Димер полипептида для применения в лечении согласно любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что применение включает дозу для введения в количестве от 60 мг до 1 г димера полипептида, предпочтительно - от 150 до 600 мг.
- 15 17. Полипептидный димер для применения в лечении согласно любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что применение относится к введению один раз каждые 1-4 недели, предпочтительно каждые 1-2 недели.
- 20 18. Способ лечения атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания (АСССЗ) у пациента-человека, где способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества полипептидного димера, содержащего два мономера gr130-Fc, причем каждый мономер по меньшей мере на 90% идентичен последовательности с SEQ ID NO: 1.

Формула изобретения

(по ст. 34 РСТ, не для рассмотрения)

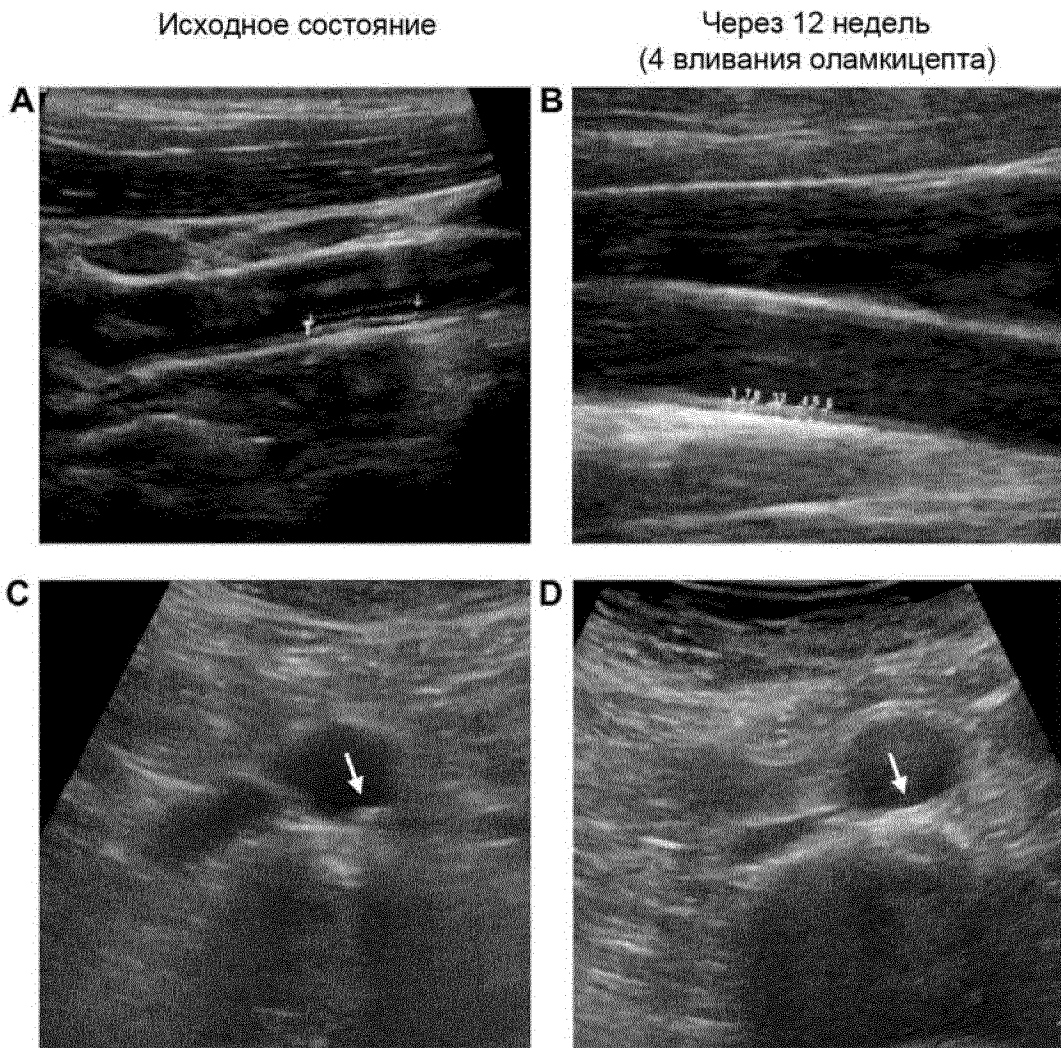
- 5           1.       Полипептидный димер, содержащий два мономера gp130-Fc, каждый из которых по меньшей мере на 90% идентичен последовательности с SEQ ID NO: 1, для лечения пациентов с атеросклеротическим сердечно-сосудистым заболеванием (АСССЗ) очень высокой категории риска или для применения для лечения пациентов-людей с АСССЗ, где пациенты-люди не отвечают на лечение или не переносят лечение одним или
- 10           несколькими из статина, эзетимиба, и ингибитора пропротеинконвертазы субтилизин/кексинового типа 9 (ингибитора PCSK9).
2.           Полипептидный димер для применения согласно любому из предшествующих
- 15           пунктов, где АСССЗ представляет собой АСССЗ с очень высокой категорией риска.
3.           Полипептидный димер для применения согласно любому из предшествующих пунктов, где предпочтительные мономеры содержат домен D6 gp130, содержащий аминокислоты в положениях 585–595 в последовательности SEQ ID NO:1, шарнирную
- 20           область домена Fc, содержащую аминокислоты в положениях 609–612 в SEQ ID NO:1, и мономеры не содержат линкер между частью gp130 и частью Fc.
4.           Полипептидный димер согласно любому из предшествующих пунктов для применения в лечении пациентов с АСССЗ, отличающийся тем, что пациенты-люди не
- 25           отвечают на лечение одним или несколькими из следующего: статина, эзетимиба, и ингибитора пропротеинконвертазы субтилизин/кексинового типа 9 (ингибитора PCSK9).
5.           Полипептидный димер для применения в лечении согласно любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что пациент-человек не отвечает на
- 30           лечение комбинацией статина и эзетимиба или не переносит её.
6.           Полипептидный димер для применения в лечении согласно любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что пациент-человек не отвечает на лечение комбинацией статина и ингибитора PCSK9 или не переносит её.

7. Полипептидный димер для применения в лечении согласно любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что пациент-человек не отвечает на лечение комбинацией эзетимиба и ингибитора PCSK9 или не переносит её.
- 5
8. Полипептидный димер для применения в лечении согласно любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что пациент-человек не отвечает на лечение комбинацией эзетимиба и ингибитора PCSK9 или не переносит её.
- 10 9. Полипептидный димер для применения в лечении согласно любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что пациент-человек классифицируется как не отвечающий на один или несколько из: статина, эзетимиба и ингибитора PCSK9 на основании обнаружения биомаркера, указывающего на отсутствие ответа.
- 15 10. Полипептидный димер для применения в лечении согласно любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что биомаркером отсутствия ответа на лечение одним или несколькими из: статина, эзетимиба и ингибитора PCSK9 является недостаточное снижение уровней холестерина ЛПНП в крови и/или уровней холестерина ЛПНП в плазме крови и/или уровней холестерина ЛПНП в сыворотке крови по сравнению
- 20 с ожидаемыми уровнями, установленными в отношении целей лечения в текущих руководствах, рекомендациях по дозированию соответствующих препаратов и/или результатах клинических испытаний, исследующих изменения уровней холестерина ЛПНП при лечении соответствующими препаратами.
- 25 11. Полипептидный димер для применения в лечении согласно любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что пациент-человек не отвечает на лечебный липидный аферез или не переносит его.
- 30 12. Полипептидный димер для применения в лечении согласно любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что в результате применения снижается один или несколько из следующих параметров: размер атеросклеротических бляшек, толщина интимы-медиа и воспаление артериальной стенки.

13. Полипептидный димер для применения в лечении согласно любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что АСССЗ представляет собой АСССЗ, обусловленное липопротеинами низкой плотности, АСССЗ, обусловленное триглицеридами, АСССЗ, обусловленное липопротеином а, АСССЗ, обусловленное хроническим воспалительным заболеванием, или воспалительное АСССЗ.
14. Полипептидный димер для применения в лечении согласно любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что пациент-человек страдает от одного или нескольких из семейной гиперхолестеринемии, хронического заболевания почек, сахарного диабета, артериального давления выше 180/110 мм рт.ст. и инфицирования вирусом иммунодефицита человека.
15. Димер полипептида для применения в лечении согласно любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что применение включает дозу для введения в количестве от 60 мг до 1 г димера полипептида, предпочтительно - от 150 до 600 мг.
16. Полипептидный димер для применения в лечении согласно любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что применение относится к введению один раз каждые 1-4 недели, предпочтительно каждые 1-2 недели.
17. Способ лечения атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания (АСССЗ) у пациента-человека, где способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества полипептидного димера, содержащего два мономера gp130-Fc, причем каждый мономер по меньшей мере на 90% идентичен последовательности с SEQ ID NO: 1, где АСССЗ представляет собой АСССЗ очень высокой категории риска или где пациенты-люди не отвечают на лечение или не переносят лечение одним или несколькими из статина, эзетимиба, и ингибитора пропротеинконвертазы субтилизин/кексинового типа 9 (ингибитора PCSK9).



ФИГ. 1



ФИГ. 2

