



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2003 133 973** ⁽¹³⁾ **A**
(51) МПК⁷ **C 07 K 16/30, 19/00, C 12 N**
15/62, 15/63, A 61 K 39/395

(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21), (22) Заявка: **2003133973/13, 23.05.2002**

(30) Приоритет: **24.05.2001 CN 01118247.4**

(43) Дата публикации заявки: **10.05.2005 Бюл. № 13**

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу: **24.12.2003**

(86) Заявка РСТ:
CN 02/00347 (23.05.2002)

(87) Публикация РСТ:
WO 03/00464 (16.01.2003)

Адрес для переписки:
**103062, Москва, ул. Покровка, д.33/22, стр.1,
агенство "ИНТЭЛС", пат.пов. О.М.Дьяконовой**

(71) Заявитель(и):

**ДОНГУАНГ ХАОФА БИОТЕКНОЛОДЖИ
ДИВЕЛОПМЕНТАЛ Ко. Лтд. (CN),
ИНСТИТЬЮТ ОФ ДЖЕНЕТИКС ЭНД
ДИВЕЛОПМЕНТАЛ БАЙОЛОДЖИ, КАС (CN),
БЕЙДЖИН ЭйБиТи ДЖЕНЕТИК ИНДЖИНИРИНГ
ТЕКНОЛОДЖИ КО., ЛТД. (CN)**

(72) Автор(ы):

**ХУАНГ Хуалианг (CN),
ДЖИАНГ Ксин (CN),
ФАНГ Мин (CN),
ФЕНГ Джай (CN),
ЗХОУ Пинг (CN),
ЙУ Ксиаоконг (CN),
ЛИН Кинг (CN)**

(74) Патентный поверенный:

Дьяконова Ольга Михайловна

(54) **АНТИ-ЧЕЛОВЕЧНО-ЯИЧНИКОВО-КАРЦИНОМНОЕ И АНТИ-ЧЕЛОВЕЧНО-АНТИ-CD-3,
БИСПЕЦИФИЧЕСКОЕ АНТИТЕЛО**

Формула изобретения

1. Анти-яичниково-карциномное биспецифическое антитело, созданное соединением анти-яичниково-карциномного антитела или его Fab фрагмента, однодоменного или антицепочечного антитела с анти-человечно-CD3-антителом или его Fab фрагментом, однодоменным или одноцепочечным антителом.

2. Антитело по п.1, отличающееся тем, что анти-человечно-CD3-одноцепочечное антитело является реформатским.

3. Антитело по п.2, отличающееся тем, что имеет следующую аминокислотную последовательность тяжелого изменчивого домена:

1 Glu Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Glu
11 Val Lys Lys Pro Gly Glu Thr Val Arg Ile
21 Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr
31 Thr Ala Gly Met Gln Trp Val Gln Lys Met
41 Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Leu Gly Trp
51 Ile Asn Thr Asn Ser Glu Val Pro Lys Tyr
61 Ala Glu Asp Phe Arg Gly Arg Phe Ala Phe
71 Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
81 Leu Gln Ile Ser Asn Leu Lys Asn Glu Asp
91 Thr Ala Thr Phe Phe Cys Ala Arg Ser Phe
101 Thr Trp Gly Thr Met Asp Tyr Trp Gly Gln
111 Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

4. Антитело по п.2, отличающееся тем, что анти-яичниково-карциномное одноцепочечное антитело имеет следующую последовательность легкого изменчивого домена:

1 Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser
11 Leu Pro Val Ser Leu Gly Asp Gln Ala Ser
21 Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Thr Leu Val
31 His Ser Ile Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp
41 Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys
51 Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe
61 Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
71 Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
81 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val
91 Tyr Phe Cys Ser Gln Ser Thr His Val Pro
101 Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu
111 Leu Lys

5. Антитело по п.2, отличающееся тем, что анти-человечно-CD3 реформатское одноцепочечное антитело имеет следующую аминокислотную последовательность тяжелого изменчивого домена:

1 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu
11 Val Arg Lys Pro Gly Ala Ser Val Arg Val
21 Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr
31 Arg Tyr Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala
41 Pro Gly His Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr
51 Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Asn Tyr
61 Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Val Thr Met
71 Thr Thr Asp Lys Ser Phe Ser Thr Ala Ile
81 Met Asp Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp
91 Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Tyr Tyr
101 Asp Asp His Tyr Cys Leu Asp Tyr Trp Gly
111 Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

6. Антитело по п.2, отличающееся тем, что анти-человечно-CD3 реформатское одноцепочечное антитело имеет следующую аминокислотную последовательность легкого изменчивого домена:

1 Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr
11 Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr
21 Leu Ser Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser
31 Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
41 Gln Ala Pro Arg Arg Trp Ile Tyr Asp Thr
51 Ser Lys Leu Ala Ser Gly Ile Pro Ala Arg
61 Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
71 Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu
81 Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp
91 Ser Ser Asn Pro Phe Thr Phe Gly Gly Gly
101 Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

7. Антитело по п.2, отличающееся тем, что интерклинкер, соединяющий два одноцепочечных антитела имеет следующую аминокислотную последовательность:

1 Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
11 Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
21 Lys Glu Tyr Lys Cys Lys

8. Антитело по п.2, отличающееся тем, что интерклинкер, соединяющий два одноцепочечных антитела имеет следующую аминокислотную последовательность:

1 Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr
11 Lys Lys Val Pro Gln Val Ser Thr Pro Thr
21 Leu Val Glu Val Ser

9. Антитело по п.2, отличающееся тем, что интерклинкер, соединяющий два

RU 2003133973 A

RU 2003133973 A

одноцепочечных антитела имеет следующую аминокислотную последовательность:

- 1 Ala Ser Ala Asp Asp Ala Lys Lys Asp Ala
- 11 Ala Lys Lys Asp Asp Ala Lys Lys Asp Asp
- 21 Ala Lys Lys Asp Leu

10. Нуклеотидная последовательность, кодирующая биспецифическое антитело от антител по пп.1-9.

11. Экспрессирующий вектор, содержащий нуклеотидную последовательность от антитела по п.10

12. Вектор по п.11, отличающийся тем, что он является рALM.

13. Вектор по п.11, отличающийся тем, что является рЕТ Δ E.

14. Вектор по п.11, отличающийся тем, что является рTMF.

15. Хозяин-клетка, отличающаяся тем, что содержит вектор по п.11.

16. Хозяин-клетка по п.15, отличающаяся тем, что она является E.coli.

17. Лекарственный комплекс для лечения и превенции опухолей, содержащий биспецифическое антитело и лекарственный вектор по любому пп.1-9.

18. Лекарственный комплекс по п.17, отличающийся тем, что применяется также, если опухоль является яичниково-карциномой.

19. Применение антитела по пп.1-9 при изготовлении лекарства для лечения и превенции опухоли.

20. Применение по п.19, отличающееся тем, что опухоль является яичниково-карциномой.

21. Применение биспецифического антитела по пп.1-9 для лечения и превенции опухоли.

22. Применение по п.21, отличающееся тем, что опухоль является яичниково-карциномой.