

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

(21)(22) Заявка: 2012120693/10, 18.10.2010

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
19.10.2009 US 61/252,973

(43) Дата публикации заявки: 20.12.2013 Бюл. № 35

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 21.05.2012(86) Заявка РСТ:
US 2010/053054 (18.10.2010)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2011/049868 (28.04.2011)

Адрес для переписки:

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

(71) Заявитель(и):

ДЖЕНЕНТЕК, ИНК. (US)

(72) Автор(ы):

**ГАНЕЗАН Раджжумар (US),
КИРХХОФЕР Дэниел (US)**(54) **МОДУЛЯТОРЫ АКТИВАТОРА ФАКТОРА РОСТА ГЕПАТОЦИТОВ**

(57) Формула изобретения

1. Выделенное антитело против HGFA, где полноразмерная IgG-форма антитела специфически связывается с HGFA человека с аффинностью связывания, равной 20 пМ или менее.

2. Антитело по п.1, где бивалентная аффинность антитела в отношении HGFA человека меньше бивалентной аффинности антитела, содержащего, состоящего или по существу состоящего из (a) HVR-L1, содержащего последовательность RASQDVSTAVA (SEQ ID NO:1); (b) HVR-L2, содержащего последовательность SASFLYS (SEQ ID NO:2); (c) HVR-L3, содержащего последовательность QQSYTPPT (SEQ ID NO:7); (d) HVR-H1, содержащего последовательность GTYIH (SEQ ID NO:4); (e) HVR-H2, содержащего последовательность GIYPAGGATYYADSVKG (SEQ ID NO:5); и (f) HVR-H3, содержащего последовательность WWAWPAFDY (SEQ ID NO:6).

3. Антитело по п.1, которое связывается по крайней мере с одним, двумя, тремя, четырьмя или любым числом вплоть до всех остатков 449, 450, 452, 453, 455, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486, 487, 488, 489, 490, 491, 496, 578, 579, 580, 636, 637, 640, 643, 644 HGFA и, кроме того, аллостерически ингибирует HGFA и конкурирует за связывание с HGFA с ингибитором KD1 активного центра HGFA или Ac-KQLR-хлорметилкетоним («KQLR» представлен как SEQ ID NO:10), но не конкурирует за связывание с HGFA с бензамидином.

4. Антитело по п.1, содержащее по крайней мере одну, две, три, четыре, пять и/или

шесть последовательностей гипервариабельных участков (HVR), выбранных из группы, состоящей из: (a) HVR-L1, содержащего последовательность RASQDVSTAVA (SEQ ID NO:1); (b) HVR-L2, содержащего последовательность SASFLYS (SEQ ID NO:2); (c) HVR-L3, содержащего последовательность QQSNRAPAT (SEQ ID NO:3); (d) HVR-H1, содержащего последовательность GTYIH (SEQ ID NO:4); (e) HVR-H2, содержащего последовательность GIYPAGGATYYADSVKG (SEQ ID NO:5); и (f) HVR-H3, содержащего последовательность WWAWPAFDY (SEQ ID NO:6).

5. Антитело по п.4, содержащее вариабельную область легкой цепи, содержащую (a) HVR-L1, содержащий последовательность RASQDVSTAVA (SEQ ID NO:1); (b) HVR-L2, содержащий последовательность SASFLYS (SEQ ID NO:2); (c) HVR-L3, содержащий последовательность QQSNRAPAT (SEQ ID NO:3); и вариабельную область тяжелой цепи, содержащую (d) HVR-H1, содержащий последовательность GTYIH (SEQ ID NO:4); (e) HVR-H2, содержащий последовательность GIYPAGGATYYADSVKG (SEQ ID NO:5); и (f) HVR-H3, содержащий последовательность WWAWPAFDY (SEQ ID NO:6).

6. Антитело по п.5, содержащее вариабельный домен легкой цепи с последовательностью: DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKA PKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSGSGTDFLTISLQPEDFATYYCQQSNRAPATFGQGTV EIKR (SEQ ID NO:8); и дополнительно содержащее вариабельный домен тяжелой цепи.

7. Антитело по п.5, содержащее вариабельный домен тяжелой цепи с последовательностью: EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNGTYIHVWRQAPG KGLEWVGGIYPAGGATYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKW WAWPAFDYWGQGTIVTVSS (SEQ ID NO:9); и дополнительно содержащее вариабельный домен легкой цепи.

8. Антитело по п.5, содержащее вариабельный домен легкой цепи с последовательностью: DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKA PKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSGSGTDFLTISLQPEDFATYYCQQSNRAPATFGQGTV EIKR (SEQ ID NO:8); и вариабельный домен тяжелой цепи с последовательностью: EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNGTYIHVWRQAPGKGLEWVGGIYPAGGATYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWWAWPAFDYWGQGTIVTVSS (SEQ ID NO:9).

9. Антитело по п.1, которое содержит консенсусную последовательность каркасных областей подгруппы к человека.

10. Антитело по п.1, которое содержит консенсусную последовательность каркасных областей тяжелой цепи подгруппы III человека.

11. Антитело по п.10, которое содержит замену в одном или нескольких из положений 71 или 73.

12. Антитело по п.11, в котором заменой является одна или более замен, выбранных из R71A, N73T или N78A.

13. Антитело по любому из пп.1-12, которое является моноклональным антителом.

14. Антитело по п.13, которое выбрано из группы, состоящей из химерного антитела, гуманизированного антитела, антитела с созревшей аффинностью, антитела человека и биспецифического антитела.

15. Антитело по п.13, которое является фрагментом антитела.

16. Полинуклеотид, кодирующий антитело по любому из пп.1-15.

17. Клетка-хозяин, содержащая полинуклеотид по п.16.

18. Способ получения антитела по любому из пп.1-15, предусматривающий культивирование клетки-хозяина по п.17 так, чтобы продуцировалось антитело.

19. Способ по п.18, дополнительно предусматривающий выделение антитела из клетки-хозяина.

20. Иммуноконъюгат, содержащий антитело по любому из пп.1-15 и цитотоксическое

средство.

21. Фармацевтическая композиция, содержащая антитело по любому из пп.1-15 и фармацевтически приемлемый носитель.

22. Фармацевтическая композиция по п.21, содержащая дополнительное терапевтическое средство.

23. Антитело по любому из пп.1-15 для применения в качестве лекарственного средства.

24. Антитело по любому из пп.1-15 для применения для лечения рака.

25. Антитело по любому из пп.1-15 для применения для ингибирования ангиогенеза.

26. Антитело по любому из пп.1-15 для применения для ингибирования пролиферации клеток.

27. Применение антитела по любому из пп.1-15 для получения лекарственного средства.

28. Применение по п.27, где лекарственное средство предназначено для лечения рака.

29. Применение по п.27, где лекарственное средство предназначено для ингибирования ангиогенеза или ингибирования пролиферации клеток.

RU 2012120693 A

RU 2012120693 A