

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

(21)(22) Заявка: 2015125343, 27.11.2013

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
29.11.2012 US 61/731,368

(43) Дата публикации заявки: 11.01.2017 Бюл. № 02

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на  
национальной фазе: 29.06.2015(86) Заявка РСТ:  
US 2013/072137 (27.11.2013)(87) Публикация заявки РСТ:  
WO 2014/085527 (05.06.2014)Адрес для переписки:  
105064, Москва, а/я 88, "Патентные поверенные  
Квашнин, Сапельников и партнеры"

(71) Заявитель(и):

**БАЙЕР ХЕЛСКЕР ЛЛСи (US)**

(72) Автор(ы):

**ЖАО Ксиао-ян (US),  
ВАНГ Жуожи (US),  
КИМ Йи-Юн (US),  
ЖУ Йинг (US),  
ТЕББЕ Ян (DE)**(54) **ГУМАНИЗИРОВАННЫЕ МОНОКЛОНАЛЬНЫЕ АНТИТЕЛА ПРОТИВ АКТИВИРОВАННОГО  
БЕЛКА С И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ**

## (57) Формула изобретения

1. Антитело, содержащее
  - (a) тяжелую цепь, содержащую CDR тяжелой цепи, представленные SEQ ID NO: 1, 2 и 3; и
  - (b) легкую цепь, содержащую CDR легкой цепи, представленные SEQ ID NO: 4, 5 и 6.
2. Антитело по п. 1, в котором каркасные участки тяжелой цепи представлены SEQ ID NO: 7, 8, 9 и 10 или имеют 5 или менее консервативных аминокислотных замен.
3. Антитело по п. 1 или п. 2, в котором каркасные области легкой цепи представлены SEQ ID NO: 11, 12, 13 и 14 или имеют 5 или менее консервативных аминокислотных замен.
4. Антитело по п. 2, в котором остаток 14 в SEQ ID NO: 8 заменен на Ala.
5. Антитело по п. 2, в котором остатки 11, 13 и 31 в SEQ ID NO: 9 заменены одним или более серином (остаток 11), валином (остаток 13) и изолейцином (остаток 31).
6. Антитело по п. 1, в котором указанная тяжелая цепь содержит SEQ ID NO: 16-24.
7. Антитело по п. 3, в котором остаток 4 в SEQ ID NO: 11 заменен лейцином.
8. Антитело по п. 3, в котором остаток 12 в SEQ ID NO: 13, заменен аргинином.
9. Антитело по п. 1, в котором легкая цепь содержит SEQ ID NO: 26-30.
10. Антитело по п. 1, в котором антитело представляет собой одноцепочечное антитело.

11. Антитело по п. 1, где антитело представляет собой фрагмент антитела.
12. Антитело по п. 9, в котором фрагмент антитела дополнительно определяется как Fab', Fab, F(ab')<sub>2</sub>, однодоменное антитело, Fv или scFv.
13. Клетка или клеточная линия, содержащая нуклеиновую кислоту, кодирующую антитело, содержащее:
  - (а) тяжелую цепь, содержащую CDR тяжелой цепи, представленные SEQ ID NO: 1, 2 и 3; и
  - (б) легкую цепь, содержащую CDR легкой цепи, представленные SEQ ID NO: 4, 5 и 6.
14. Клетка или клеточная линия по п. 13, в которой каркасные участки тяжелой цепи представлены SEQ ID NO: 7, 8, 9 и 10 или имеют 5 или менее консервативных аминокислотных замен.
15. Клетка или клеточная линия по п. 13 или 14, в которой каркасные участки легкой цепи представлены SEQ ID NO: 11, 12, 13 и 14 или имеют 5 или менее консервативных аминокислотных замен.
16. Клетка или клеточная линия по п. 14, в которой остаток 14 в SEQ ID NO: 8 заменен на Ala.
17. Клетка или клеточная линия по п. 14, в которой остатки 11, 13 и 31 в SEQ ID NO: 9 заменены одним или более серином (остаток 11), валином (остаток 13) и изолейцином (остаток 31).
18. Клетка или клеточная линия по п. 13, в которой тяжелая цепь содержит SEQ ID NO: 16-24.
19. Клетка или клеточная линия по п. 15, в которой остаток 4 в SEQ ID NO: 11 заменен на лейцин.
20. Клетка или клеточная линия по п. 15, в которой остаток 12 в SEQ ID NO: 13 заменен на аргинин.
21. Клетка или клеточная линия по п. 13, отличающаяся тем, что легкая цепь содержит SEQ ID NO: 26-30.
22. Клетка или клеточная линия по п. 13, в которой антитело представляет собой одноцепочечное антитело.
23. Клетка или клеточная линия по п. 13, в которой антитело представляет собой фрагмент антитела.
24. Клетка или клеточная линия по п. 23, в которой фрагмент антитела дополнительно определяется как Fab', Fab, F(ab')<sub>2</sub>, однодоменное антитело, Fv или scFv.
25. Фармацевтическая композиция, содержащая антитело по пп. 1-12, диспергированное в фармацевтически приемлемом носителе.
26. Способ ингибирования антикоагулянтной активности активированного белка C в субъекте, включающий введение эффективного количества антитела по пп. 1-12 указанному субъекту.
27. Способ ингибирования амидолитической активности активированного белка C в субъекте, включающий введение эффективного количества антитела по пп. 1-12 указанному субъекту.
28. Способ лечения субъекта, нуждающегося в коагуляции крови, включающий введение эффективного количества антитела по пп. 1-12 указанному субъекту.
29. Способ лечения субъекта, страдающего от сепсиса, включающий введение эффективного количества антитела по пп. 1-12.
30. Способ по п. 29, дополнительно включающий введение активированного белка C.
31. Способ лечения субъекта, страдающего от гемофилии, включающий введение эффективного количества антитела по пп. 1-12.

32. Способ модулирования гемостаза у субъекта, включающий введение эффективного количества антитела по пп. 1-12.
33. Способ по п. 32, в котором субъектом является травмированный субъект.
34. Способ модуляции тромбоза у субъекта, включающий введение эффективного количества антитела по пп. 1-12.
35. Набор, содержащий антитело по пп. 1-12.
36. Набор по п. 35, где антитело является меченым.
37. Набор по п. 36, в котором метка является флуорофором, радиоактивной меткой, хемилюминесцентной меткой, красителем, квантовой точкой, гранулой или хромофором.
38. Набор по п. 36, дополнительно содержащий буфер или разбавитель.
39. Набор по п. 36, дополнительно содержащий инструкции по применению указанного антитела.
40. Набор по п. 36, в котором указанное антитело присутствует в водной суспензии.