



**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ**

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ(21), (22) Заявка: **2009107707/10, 03.08.2007**(30) Конвенционный приоритет:
04.08.2006 US 60/835,777(43) Дата публикации заявки: **10.09.2010 Бюл. № 25**(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную
фазу: **04.03.2009**(86) Заявка РСТ:
US 2007/075215 (03.08.2007)(87) Публикация РСТ:
WO 2008/019326 (14.02.2008)

Адрес для переписки:
**129090, Москва, ул.Б.Спасская, 25, стр.3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры", пат.пов. А.В.Мицу, рег.№ 364**

(71) Заявитель(и):

**НОВАРТИС АГ (CH),
КСОМА ТЕКНОЛОДЖИ ЛТД. (US)**

(72) Автор(ы):

**ХСУ Джефф (US),
МАСАТ Линда (US),
АБРАХАМ Джуди (US),
ХАНДА Масахиса (US),
ШЕЙЕР Сью (US)**

(54) СПЕЦИФИЧНОЕ К EphВ3 АНТИТЕЛО И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ**(57) Формула изобретения**

1. Антитело, которое связывает внеклеточный домен EphВ3 с аффинностью (K_D) 10^{-6} М или менее и конкурирует с любым из антител ХРА.04.001, ХРА.04.013, ХРА.04.018, ХРА.04.048, ХНА.05.337, ХНА.05.200, ХНА.05.111, ХНА.05.005, ХНА.05.228, ХНА.05.030, ХНА.05.964 или ХНА.05.885 за связывание с EphВ3 более чем на 75%.

2. Антитело по п.1, которое связывается с тем же эпитопом EphВ3, что и любое из антител ХРА.04.001, ХРА.04.013, ХРА.04.018, ХРА.04.048, ХНА.05.337, ХНА.05.200, ХНА.05.111, ХНА.05.005, ХНА.05.228, ХНА.05.030, ХНА.05.964 или ХНА.05.885.

3. Антитело, которое содержит 1, 2, 3, 4, 5 или 6 CDR любого из антител ХРА.04.001, ХРА.04.013, ХРА.04.018, ХРА.04.048, ХНА.05.337, ХНА.05.200, ХНА.05.111, ХНА.05.005, ХНА.05.228, ХНА.05.030, ХНА.05.964 или ХНА.05.885.

4. Антитело по любому из пп.1-3, где антитело представляет собой химерное антитело, гуманизированное антитело, антитело human engineered, антитело человека, одноцепочечное антитело или фрагмент антитела.

5. Антитело по п.4, в котором по меньшей мере одна аминокислота в CDR замещена соответствующим остатком соответствующего CDR другого антитела против EphВ3.

6. Антитело по п.4, в котором одна или две аминокислоты в CDR модифицированы.

7. Антитело по п.4, которое сохраняет по меньшей мере 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичность на протяжении переменного участка либо легкой, либо тяжелой цепи с антителами ХРА.04.001, ХРА.04.013, ХРА.04.018, ХРА.04.048, ХНА.05.337, ХНА.05.200, ХНА.05.111, ХНА.05.005, ХНА.05.228, ХНА.05.030, ХНА.05.964 или ХНА.05.885.

8. Антитело по п.4, которое содержит константный участок последовательности антитела человека и одну или несколько переменных каркасных областей тяжелой и легкой цепи в последовательности антитела человека.

9. Антитело по п.8, где последовательность антитела человека представляет собой индивидуальную последовательность человека, консенсусную последовательность человека, индивидуальную последовательность человека эмбрионального типа или консенсусную последовательность человека эмбрионального типа.

10. Антитело по п.4, где константный участок тяжелой цепи представляет собой модифицированный или немодифицированный IgG, IgM, IgA, IgD, IgE, их фрагмент или их сочетания.

11. Антитело по п.4, которое обладает аффинностью связывания с EphB3 10^{-7} , 10^{-8} или 10^{-9} М или менее.

12. Антитело по п.4, содержащее консервативную замену в CDR.

13. Антитело по п.4, содержащее консервативную или неконсервативную замену в остатках низкого и умеренного риска.

14. Антитело по п.4, где константный участок легкой цепи представляет собой модифицированный или немодифицированный константный участок легкой цепи лямбда, константный участок легкой цепи каппа, их фрагмент, или их сочетания.

15. Антитело по п.4, которое индуцирует фосфорилирование EphB3, индуцирует олигомеризацию EphB3, индуцирует интернализацию EphB3, индуцирует деградацию EphB3 или индуцирует передачу сигнала EphB3.

16. Антитело по п.4, которое ингибирует связывание эфринаВ с EphB3 или ингибирует пролиферацию клеток рака.

17. Антитело по п.16, которое ингибирует пролиферацию клетки рака легкого, яичника, пищевода, толстого кишечника или рака молочной железы.

18. Антитело по п.4, которое конъюгировано с другим диагностическим или лекарственным средством.

19. Способ скрининга антитела к внеклеточному домену белка EphB3, пригодного для лечения злокачественной опухоли, включающий стадии:

контактирования полипептида, содержащего ECD EphB3 с антителом-кандидатом, которое содержит по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5 или 6 CDR антител ХРА.04.001, ХРА.04.013, ХРА.04.018 или ХРА.04.048;

детекции аффинности связывания антитела-кандидата с полипептидом и идентификации указанного антитела-кандидата в качестве антитела, пригодного для лечения злокачественной опухоли при выявлении аффинности связывания по меньшей мере 10^{-6} М.

20. Способ систематического изменения антител и скрининга антитела к внеклеточному домену белка EphB3, пригодного для лечения злокачественной опухоли, включающий стадии:

получения антитела-кандидата, которое содержит модификации в одной или двух аминокислотах в CDR антител ХРА.04.001, ХРА.04.013, ХРА.04.018, ХРА.04.048, ХНА.05.337, ХНА.05.200, ХНА.05.111, ХНА.05.005, ХНА.05.228, ХНА.05.030, ХНА.05.964 или ХНА.05.885,

контактирования полипептида, содержащего ECD EphB3 с указанным антителом-

кандидатом,

детекции аффинности связывания антитела-кандидата с полипептидом, и идентификации указанного антитела-кандидата в качестве антитела, пригодного для лечения злокачественной опухоли при выявлении аффинности связывания по меньшей мере 10^{-6} М.

21. Способ скрининга антитела к внеклеточному домену белка EphB3, пригодного для лечения злокачественной опухоли, включающий стадии:

контактирования клетки легкого, яичника, пищевода, толстого кишечника или молочной железы с антителом-кандидатом, которое содержит по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5 или 6 CDR антител XPA.04.001, XPA.04.013, XPA.04.018, XPA.04.048, XHA.05.337, XHA.05.200, XHA.05.111, XHA.05.005, XHA.05.228, XHA.05.030, XHA.05.964 или XHA.05.885 или антитела, которое содержит модификацию одной или двух аминокислот в одном или нескольких CDR;

детекции пролиферации или выживаемости указанной клетки; и

идентификации указанного антитела-кандидата в качестве антитела, пригодного для лечения злокачественной опухоли при выявлении снижения пролиферации или выживаемости клетки.

22. Способ лечения субъекта, страдающего злокачественной опухолью, включающий стадию введения антитела по любому из предшествующих пунктов в терапевтически эффективном количестве.

23. Способ по п.22, где злокачественная опухоль представляет собой рак легкого, яичника, пищевода, толстого кишечника или молочной железы.

24. Способ по п.23, где вводят второе лекарственное средство.

25. Способ по п.23, где субъекта, кроме того, лечат лучевой терапией или хирургической операцией.

26. Способ нацеливания на опухолевую клетку, экспрессирующую EphB3, включающий стадию введения антитела по любому из предшествующих пунктов, конъюгированного с радионуклидом или другим токсином.

27. Способ по пп.22-26, где субъектом является млекопитающее.

28. Способ по п.27, где субъектом является человек.

29. Выделенная молекула нуклеиновой кислоты, содержащая нуклеотидную последовательность, которая кодирует тяжелую цепь или легкую цепь антитела по п.4.

30. Экспрессирующий вектор, содержащий молекулу нуклеиновой кислоты по п.29, функционально связанную с регуляторной последовательностью контроля.

31. Клетка-хозяин, содержащая вектор по п.30 или молекулу нуклеиновой кислоты по п.29.

32. Способ применения клетки-хозяина по п.31 для получения антитела, включающий культивирование клетки по п.31 в пригодных условиях и выделение указанного антитела.

33. Антитело, продуцируемое способом по п.32.

34. Антитело по п.4, которое очищено по меньшей мере до 95% гомогенности по массе.

35. Фармацевтическая композиция, содержащая антитело по п.34 и фармацевтически приемлемый носитель.

36. Набор, содержащий антитело по п.4, содержащий терапевтически эффективное количество антитела по изобретению, упакованное в контейнер, причем указанный набор необязательно содержит второе лекарственное средство, и далее содержащий этикетку на контейнере или вложенную в контейнер, причем на этикетке описано содержимое контейнера и предоставлены показания и/или инструкции по применению содержимого контейнера для лечения злокачественной опухоли.

37. Набор по п.36, где контейнер представляет собой флакон, или бутылку, или предварительно заполненный шприц.

RU 2009107707 A

RU 2009107707 A