

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

(21)(22) Заявка: 2017127772, 01.03.2013

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:

02.03.2012 US 61/605,914;

08.03.2012 US 61/608,255;

23.10.2012 US 61/717,404

(62) Номер и дата подачи первоначальной заявки,
из которой данная заявка выделена:
2014139552 30.09.2014(43) Дата публикации заявки: 04.02.2019 Бюл. №
04

Адрес для переписки:

119019, Москва, Гоголевский б-р, 11, этаж 3,
"Гоулинг ВЛГ (Интернэшнл) Инк.", Карпенко
Оксана Юрьевна

(71) Заявитель(и):

**РЕГЕНЕРОН ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ,
ИНК. (US)**

(72) Автор(ы):

**ГУРНЕТТ-БАНДЕР Аннэ (US),
АРРЕКУБИЕТА Карлос (US),
ЛОВИ Израель (US)**(54) **ЧЕЛОВЕЧЕСКИЕ АНТИТЕЛА К ТОКСИНАМ CLOSTRIDIUM DIFFICILE**

(57) Формула изобретения

1. Выделенное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которые специфично связываются с токсином В Clostridium difficile, содержащие три определяющих комплементарность участка тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), содержащиеся в аминокислотной последовательности варибельного участка тяжелой цепи (HCVR), выбранной из SEQ ID NO: 178, 194, 210, 226, 242, 258, 274, 290, 306, 322, 338 и 354; и три определяющих комплементарность участка легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), содержащиеся в любой из аминокислотной последовательности варибельного участка легкой цепи (LCVR), выбранной из SEQ ID NO: 186, 202, 218, 234, 250, 266, 282, 298, 314, 330, 346 и 362.

2. Выделенное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по п. 1, которые специфично связываются с токсином В Clostridium difficile, причем антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат: (a) HCVR с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 274; и (b) LCVR с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 282.

3. Выделенное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по п. 1, которые специфично связываются с токсином В Clostridium difficile, причем антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат пару аминокислотных последовательностей HCVR/LCVR, выбранную из SEQ ID NO: 178/186, 194/202, 210/218, 226/234, 242/250, 258/266, 274/282, 290/298, 306/314, 322/330, 338/346 и 354/362.

4. Выделенное антитело по любому из п. 1 или 3 или его антигенсвязывающий

фрагмент, которые специфично связываются с токсином В Clostridium difficile, причем антитело содержит:

(а) домен HCDR1 с аминокислотной последовательностью, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 180, 196, 212, 228, 244, 260, 276, 292, 308, 324, 340 и 356;

(b) домен HCDR2 с аминокислотной последовательностью, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 182, 198, 214, 230, 246, 262, 278, 294, 310, 326, 342 и 358;

(с) домен HCDR3 с аминокислотной последовательностью, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 184, 200, 216, 232, 248, 264, 280, 296, 312, 328, 344 и 360;

(d) домен LCDR1 с аминокислотной последовательностью, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 188, 204, 220, 236, 252, 268, 284, 300, 316, 332, 348 и 364;

(е) домен LCDR2 с аминокислотной последовательностью, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 190, 206, 222, 238, 254, 270, 286, 302, 318, 334, 350 и 366; и

(f) домен LCDR3 с аминокислотной последовательностью, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 192, 208, 224, 240, 256, 272, 288, 304, 320, 336, 352 и 368.

5. Выделенное антитело по п. 1 или 3 или его антигенсвязывающий фрагмент, которые специфично связываются с токсином В Clostridium difficile, причем антитело содержит:

(а) домен HCDR1 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 276;

(b) домен HCDR2 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 278;

(с) домен HCDR3 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 280;

(d) домен LCDR1 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 284;

(е) домен LCDR2 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 286; и

(f) домен LCDR3 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 288.

6. Фармацевтическая композиция для нейтрализации токсинов Clostridium difficile, содержащая эффективное количество одного или нескольких антител по любому из пп. 1-5 и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

7. Фармацевтическая композиция по п. 6, причем композиция содержит по меньшей мере одно антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которые специфично связываются с токсином В Clostridium difficile, и по меньшей мере одно антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которые специфично связываются с токсином А Clostridium difficile.

8. Фармацевтическая композиция по п. 7, причем антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которые специфично связываются с токсином В Clostridium difficile, содержат пару аминокислотных последовательностей HCVR/LCVR с SEQ ID NO: 276/278/280/284/286/288.

9. Фармацевтическая композиция по п. 7, причем антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которые специфично связываются с токсином В Clostridium difficile, содержат пару аминокислотных последовательностей HCVR/LCVR с SEQ IDNO: 148/150/152/156/158/160.

10. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 7, 8 или 9, причем содержащиеся в композиции антитела эффективны при нейтрализации токсинов А и В из гипервирулентного штамма Clostridium difficile.

11. Фармацевтическая композиция по п. 10, причем гипервирулентный штамм Clostridium difficile представляет собой штамм BI/NAP1/027.

12. Фармацевтическая композиция по п. 11, причем штамм BI/NAP1/027 выбран из VA5, VA17, 6336 и 6443.

13. Способ лечения пациента, страдающего от ассоциированного с Clostridium difficile состояния или заболевания, или лечения по меньшей мере одного симптома или осложнения, связанных с указанным состоянием или заболеванием, или предупреждения развития ассоциированного с Clostridium difficile заболевания или состояния у пациента, подверженного такому риску, причем способ предусматривает введение пациенту

эффективного количества фармацевтической композиции по любому из пп. 6-12, причем ассоциированное с *Clostridium difficile* состояние или заболевание либо предупреждают, либо уменьшают по тяжести и/или продолжительности, или предупреждают или облегчают по меньшей мере один симптом или осложнение, связанные с указанным состоянием или заболеванием, или уменьшают его частоту и/или продолжительность или тяжесть рецидивов или обострений, вызванных *Clostridium difficile*.

14. Способ по п. 13, причем по меньшей мере один симптом или осложнение, связанные с ассоциированными с *Clostridium difficile* состоянием или заболеванием, выбраны из группы, состоящей из анорексии, боли в животе, вздутия живота, диареи с кровотечением или без него, обезвоживания, расстройства пищеварения, псевдомембранозного колита, полной или сегментной резекции толстого кишечника, сопровождающейся лихорадкой и системной инфекции (сепсиса), смертельного исхода, обострения вызванного *Clostridium difficile* состояния или заболевания и отторжения трансплантированной ткани или органа.

15. Способ по п. 13 или 14, причем пациент, подверженный риску развития ассоциированного с *Clostridium difficile* заболевания или состояния, выбран из группы, состоящей из пожилого пациента (возрастом ≥ 65), пациента, который имеет иммунную недостаточность в связи с первопричинной болезнью или в связи с введением иммуносупрессивных терапевтических средств, пациента, у которого есть некоторое первопричинное медицинское состояние, которое может вызывать у него предрасположенность к возникновению инфекции *Clostridium difficile*, пациента, госпитализированного на протяжении длительного периода времени (по меньшей мере одна неделя), пациента, которого лечили на протяжении продолжительного периода времени (≥ 14 дней) антибиотиками широкого спектра действия, пациента со злокачественной опухолью, проходящего трансплантацию пациента и пациента, подвергаемого терапии средствами, такими как без ограничения ингибитор протонного насоса или ингибитор гистаминового рецептора H₂, которые применяют для лечения заболеваний или состояний желудочно-кишечного тракта для уменьшения или лечения кислотности желудочного сока, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (GERD), язв желудка или тонкой кишки или изжоги.

16. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 6-12 для применения при лечении пациента, страдающего от ассоциированного с *Clostridium difficile* заболевания или состояния, или лечения по меньшей мере одного симптома или осложнения, связанных с указанным состоянием или заболеванием, или предупреждения развития ассоциированного с *Clostridium difficile* заболевания или состояния у пациента, подверженного такому риску, причем ассоциированное с *Clostridium difficile* заболевание или состояние либо предупреждают, либо уменьшают по тяжести и/или продолжительности, или предупреждают или облегчают по меньшей мере один симптом или осложнение, связанные с указанным состоянием или заболеванием, или уменьшают его частоту и/или продолжительность или тяжесть рецидивов или обострений, вызванных *Clostridium difficile*.

17. Применение фармацевтической композиции по любому из пп. 6-12 при производстве лекарственного препарата для применения при лечении пациента, страдающего от ассоциированного с *Clostridium difficile* заболевания или состояния, или лечения по меньшей мере одного симптома или осложнения, связанных с указанным состоянием или заболеванием, или предупреждения развития ассоциированного с *Clostridium difficile* заболевания или состояния у пациента, подверженного такому риску, причем ассоциированное с *Clostridium difficile* заболевание или состояние либо предупреждают, либо уменьшают по тяжести и/или продолжительности, или предупреждают или облегчают по меньшей мере один симптом или осложнение,

связанные с указанным состоянием или заболеванием, или уменьшают его частоту и/или продолжительность или тяжесть рецидивов или обострений, вызванных *Clostridium difficile*.

18. Применение по п. 17, причем пациент, подверженный риску развития ассоциированного с *Clostridium difficile* заболевания или состояния, выбран из пожилого пациента, пациента, который имеет иммунную недостаточность в связи с болезнью или в связи с введением иммуносупрессивных терапевтических средств, пациента, у которого есть некоторое первопричинное медицинское состояние, которое может вызывать у него предрасположенность к возникновению инфекции *Clostridium difficile*, пациента, госпитализированного на протяжении длительного периода времени, пациента, которого лечили на протяжении продолжительного периода времени антибиотиками широкого спектра действия, пациента, подвергаемого терапии ингибитором протонного насоса для лечения заболеваний или состояний желудочно-кишечного тракта, пациента со злокачественной опухолью и проходящего трансплантацию пациента.

19. Применение по п. 18, причем пациент со злокачественной опухолью проходит лечение при помощи противоопухолевого лекарственного средства или проходит лучевую терапию для лечения злокачественной опухоли.

20. Применение по п. 18, причем проходящим трансплантацию пациентом является пациент, получающий трансплантат гемопоэтических стволовых клеток или трансплантат твердой ткани или цельного органа.

21. Применение по п. 18 или 20, причем проходящий трансплантацию пациент подвергается лечению иммуносупрессивным лекарственным средством или любым лекарственным средством, препятствующим отторжению трансплантата, или он проходит лечение согласно схеме приема лекарственного средства для предупреждения отторжения после трансплантации трансплантируемых ткани или органа.

22. Применение по п. 17, причем фармацевтическая композиция вводится пациенту в комбинации со вторым терапевтическим средством.

23. Применение по п. 22, причем второе терапевтическое средство выбрано из анатоксина, вакцины против *Clostridium difficile*, антибиотика, другого отличного антитела к токсину А и/или В *Clostridium difficile* и любого другого паллиативного средства терапии, пригодного для ослабления по меньшей мере одного симптома, связанного с ассоциированным с *Clostridium difficile* заболеванием или состоянием.

24. Применение по п. 23, причем по меньшей мере один симптом или осложнение, связанные с ассоциированными с *Clostridium difficile* состоянием или заболеванием, выбраны из группы, состоящей из анорексии, боли в животе, вздутия живота, диареи с кровотечением или без него, обезвоживания, расстройства пищеварения, псевдомембранозного колита, полной или сегментной резекции толстого кишечника, сопровождающейся лихорадкой и системной инфекции (сепсиса), смертельного исхода, обострения вызванного *Clostridium difficile* состояния или заболевания и отторжения трансплантированной ткани или органа.

25. Выделенная нуклеиновая кислота, кодирующая антитело по любому из пп. 1-5.

26. Вектор экспрессии, содержащий нуклеиновую кислоту по п. 25.

27. Выделенная клетка-хозяин для получения антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, которые специфично связываются с токсином В *Clostridium difficile*, содержащая вектор экспрессии по п. 26.

RU 201712772 A

RU 201712772 A