



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21), (22) Заявка: 2005141512/13, 26.05.2004

(30) Конвенционный приоритет:
31.05.2003 EP 03012136.2

(43) Дата публикации заявки: 20.07.2007 Бюл. № 20

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу:
10.01.2006(86) Заявка РСТ:
EP 2004/005685 (26.05.2004)(87) Публикация РСТ:
WO 2004/106381 (09.12.2004)Адрес для переписки:
101000, Москва, М.Златоустинский пер., 10,
кв.15, "ЕВРОМАРКПАТ", пат.пов. И.А.Веселицкой(71) Заявитель(и):
МИКРОМЕТ АГ (DE)(72) Автор(ы):
КУФЕР Петер (DE),
ЛУТТЕРБЮЗЕ Ральф (DE),
КОЛЬАЙЗЕН Биргит (DE),
ЗЕМАН Стивен (DE),
БОЙЕРЛЕ Патрик (DE)

(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ, ВКЛЮЧАЮЩИЕ БИСПЕЦИФИЧЕСКИЕ АНТИ-CD3, АНТИ-CD19 КОНСТРУКЦИИ АНТИТЕЛ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАССТРОЙСТВ, СВЯЗАННЫХ С В-КЛЕТКАМИ

(57) Формула изобретения

1. Фармацевтическая композиция, включающая биспецифическую одноцепочечную конструкцию антитела, указанная биспецифическая одноцепочечная конструкция антитела включает связывающие домены, специфичные для CD3 человека и CD19 человека, в которых соответствующие переменные области тяжелых цепей (V_H) и соответствующие переменные области легких цепей (V_L) систематизированы с N-конца к C-концу в последовательности

$V_H(\text{CD19})-V_L(\text{CD19})-V_H(\text{CD3})-V_L(\text{CD3})$,
 $V_H(\text{CD3})-V_L(\text{CD3})-V_H(\text{CD 19})-V_L(\text{CD19})$, или
 $V_H(\text{CD3})-V_L(\text{CD3})-V_L(\text{CD19})-V_H(\text{CD19})$.

2. Фармацевтическая композиция по п.1, в которой указанные области V_H и V_L указанного специфического домена CD3 являются производными CD3-специфического антитела, выбранного из группы, состоящей из ОКТ-3, X35-3, VIT3, BMA030 (BW264/56), CLB-T3/3, CRIS7, YTH12.5, F111-409, CLB-T3.4.2, TR-66, WT31, WT32, SPv-T3b, 11D8, XIII-141, XIII-46, XIII-87, 12F6, T3/RW2-8C8, T3/RW2-4B6, ОКТ3D, M-T301, SMC2 и F101.01.

3. Фармацевтическая композиция по п.1, в которой указанная область V_H включает, по меньшей мере, одну CDR3 область, включающую аминокислотную последовательность: SEQ ID NO. 54 или 77.

4. Фармацевтическая композиция по п.1, в которой указанная область V_H включает, по меньшей мере, одну CDR2 область, включающую аминокислотную последовательность: SEQ ID NO. 53 или 76.

5. Фармацевтическая композиция по п.1, в которой указанная область V_H включает, по меньшей мере, одну CDR1 область, включающую аминокислотную последовательность: SEQ ID NO. 52 или 75.

6. Фармацевтическая композиция по п.1, в которой указанная область V_L включает, по меньшей мере, одну CDR3 область, включающую аминокислотную последовательность: SEQ ID NO. 57 или 74.

7. Фармацевтическая композиция по п.1, в которой указанная область V_L включает, по меньшей мере, одну CDR2 область, включающую аминокислотную последовательность: SEQ ID NO. 56 или 73.

8. Фармацевтическая композиция по п.1, в которой указанная область V_L включает, по меньшей мере, одну CDR1 область, включающую аминокислотную последовательность: SEQ ID NO. 55 или 72.

9. Фармацевтическая композиция по п.1, в которой указанная биспецифическая одноцепочечная конструкция антитела включает аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из

(а) аминокислотной последовательности, показанной в SEQ ID NO. 2, 10 или 14;

(б) аминокислотной последовательности, которая кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты, показанной в SEQ ID NO. 1,9 или 13;

(в) аминокислотной последовательности, которая кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты, гибридизирующейся в строгих условиях с комплементарной последовательностью нуклеиновой кислоты (б); и

(г) аминокислотной последовательности, кодируемой последовательностью нуклеиновой кислоты, которая является результатом вырожденности генетического кода по отношению к нуклеотидной последовательности (б).

10. Фармацевтическая композиция по п.1, в которой указанные переменные домены присоединены с помощью дополнительных линкерных последовательностей.

11. Фармацевтическая композиция, включающая последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую биспецифическую одноцепочечную конструкцию антитела, как описано в одном из пп.1-10.

12. Фармацевтическая композиция, включающая вектор, который содержит последовательность нуклеиновой кислоты, как описано в п.11.

13. Фармацевтическая композиция по п.12, в которой указанный вектор дополнительно содержит регуляторную последовательность, которая функционально связана с указанной последовательностью нуклеиновой кислоты последовательности нуклеиновой кислоты, описанной в п.11.

14. Фармацевтическая композиция по п.12, в которой указанный вектор является экспрессирующим вектором.

15. Фармацевтическая композиция, включающая хозяина, трансформированного или трансфектированного вектором, описанным в одном из пп.12-14.

16. Фармацевтическая композиция по п.1, также включающая белковое соединение, способное проводить сигнал активации для иммунных эффекторных клеток.

17. Способ получения фармацевтической композиции в соответствии с одним из пп.1-16, указанный способ включает культивирование хозяина, описанного в п.15, в условиях, допускающих экспрессию биспецифической одноцепочечной конструкции антитела, описанной в одном из пп.1-10, а также выделение образуемой биспецифической одноцепочечной конструкции антитела из культуры.

18. Применение биспецифической одноцепочечной конструкции антитела, описанной в одном из пп.1-10, для приготовления фармацевтической композиции для предупреждения, лечения или облегчения пролиферативного заболевания, минимального остаточного рака, опухолевого заболевания, воспалительного заболевания, иммунологического расстройства, аутоиммунного заболевания, инфекционного заболевания, вирусного заболевания, аллергических реакций, паразитических реакций, заболевания трансплантат против хозяина или хозяин против трансплантата, или злокачественности В-клеток, в котором указанная фармацевтическая композиция также необязательно включает белковое соединение, способное проводить сигнал активации иммунных эффекторных клеток.

19. Применение нуклеиновой кислоты по п.11, для приготовления фармацевтической композиции для предупреждения, лечения или облегчения пролиферативного заболевания, минимального остаточного рака, опухолевого заболевания, воспалительного заболевания, иммунологического расстройства, аутоиммунного заболевания, инфекционного заболевания, вирусного заболевания, аллергических реакций, паразитических реакций, заболевания трансплантат против хозяина или хозяин против трансплантата, или злокачественности В-клеток, в котором указанная фармацевтическая композиция также необязательно включает белковое соединение, способное проводить сигнал активации иммунных эффекторных клеток.

20. Применение вектора по любому из пп.12-14, для приготовления фармацевтической композиции для предупреждения, лечения или облегчения пролиферативного заболевания, минимального остаточного рака, опухолевого заболевания, воспалительного заболевания, иммунологического расстройства, аутоиммунного заболевания, инфекционного заболевания, вирусного заболевания, аллергических реакций, паразитических реакций, заболевания трансплантат против хозяина или хозяин против трансплантата, или злокачественности В-клеток, в котором указанная фармацевтическая композиция также необязательно включает белковое соединение, способное проводить сигнал активации иммунных эффекторных клеток.

21. Применение хозяина согласно п.15, для приготовления фармацевтической композиции для предупреждения, лечения или облегчения пролиферативного заболевания, минимального остаточного рака, опухолевого заболевания, воспалительного заболевания, иммунологического расстройства, аутоиммунного заболевания, инфекционного заболевания, вирусного заболевания, аллергических реакций, паразитических реакций, заболевания трансплантат против хозяина или хозяин против трансплантата, или злокачественности В-клеток, в котором указанная фармацевтическая композиция также необязательно включает белковое соединение, способное проводить сигнал активации иммунных эффекторных клеток.

22. Способ предупреждения, лечения или облегчения пролиферативного заболевания, минимального остаточного рака, опухолевого заболевания, воспалительного заболевания, иммунологического расстройства, аутоиммунного заболевания, инфекционного заболевания, вирусного заболевания, аллергических реакций, паразитических реакций, заболевания трансплантат против хозяина или хозяин против трансплантата, или злокачественности В-клеток, включающий стадию введения субъекту, нуждающемуся в таком предупреждении, лечении или облегчении, фармацевтической композиции по одному из пп.1-16.

23. Способ по п.22, в котором указанным субъектом является человеком.

24. Применение по любому из пп.18-21, где опухолевое заболевание выбрано из группы, включающей лимфому, В-клеточные лейкозы или лимфому Ходкина.

25. Способ по п.22, где опухолевое заболевание выбрано из группы, включающей лимфому, В-клеточные лейкозы или лимфому Ходкина.

26. Применение биспецифической одноцепочечной конструкции антитела, описанной в одном из пп.1-10, для приготовления фармацевтической композиции для истощения В-клеток.

27. Применение последовательности нуклеиновой кислоты, описанной в п.11, для приготовления фармацевтической композиции для истощения В-клеток.

28. Применение вектора, описанного в одном из пп.12-14, для приготовления фармацевтической композиции для истощения В-клеток.

29. Применение хозяина, описанного в п.15, для приготовления фармацевтической композиции для истощения В-клеток.

30. Применение по любому из пп.18-21, в которых указанная злокачественность В-клеток является лимфомой не-Ходкина.

31. Способ по п.22, в которых указанная злокачественность В-клеток является лимфомой не-Ходкина.

32. Применение по любому из пп.18-21, в которых указанное аутоиммунное заболевание является ревматоидным артритом.

33. Набор, включающий биспецифическую одноцепочечную конструкцию антитела, как описано в одном из пп.1-10, последовательность нуклеиновой кислоты, как описано в п.11, вектор, как описано в одном из пп.12-14 и/или хозяина, как описано в п.15.

RU 2005141512 A

RU 2005141512 A