



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(51) МПК

C07K 19/00 (2006.01)

C07K 16/46 (2006.01)

C07K 16/44 (2006.01)

C12N 15/62 (2006.01)

C12N 15/63 (2006.01)

C12N 1/21 (2006.01)

A61K 47/48 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21), (22) Заявка: 2007119989/13, 01.12.2005

(30) Конвенционный приоритет:

02.12.2004 US 60/632,361

31.05.2005 GB PCT/GB2005/002163

10.11.2005 GB PCT/GB2005/004319

(43) Дата публикации заявки: 10.01.2009 Бюл. № 1

(85) Дата перевода заявки PCT на национальную фазу:
02.07.2007(86) Заявка PCT:
GB 2005/004603 (01.12.2005)(87) Публикация PCT:
WO 2006/059110 (08.06.2006)Адрес для переписки:
191036, Санкт-Петербург, а/я 24, "НЕВИНПАТ",
пат.пов. А.В.Поликарпову

(71) Заявитель(и):

Домантис Лимитед (GB)

(72) Автор(ы):

ТОМЛИНСОН Айан М. (GB)

(54) КОМПОЗИЦИИ, СЛИТЫЕ КОНСТРУКЦИИ И КОНЪЮГАТЫ PLAD ДОМЕНА

(57) Формула изобретения

1. Слитая конструкция лекарственного средства, содержащая группировки X' и Y', где X' представляет собой PLAD домен или функциональный вариант PLAD домена, и Y' представляет собой полипептид-связывающую группировку, имеющую связывающий сайт, который имеет связывающую специфичность в отношении полипептида, который увеличивает период полувыведения в сыворотке in vivo.

2. Слитая конструкция лекарственного средства по п.1, где указанная полипептид-связывающая группировка имеет связывающую специфичность в отношении сывороточного альбумина.

3. Слитая конструкция лекарственного средства по п.1, где указанная полипептид-связывающая группировка представляет собой антигенсвязывающий фрагмент антитела, которое имеет связывающую специфичность в отношении сывороточного альбумина.

4. Слитая конструкция лекарственного средства по п.1, где указанный PLAD домен или функциональный вариант PLAD домена содержит область из по меньшей мере примерно 10 смежных аминокислот, которые являются такими же, что и аминокислоты в аминокислотной последовательности PLAD домена, выбранного из PLAD доменов, принадлежащих TNFR1, TNFR2, FAS, LT β R, CD40, CD30, CD27, HVEM, OX40 и DR4.

5. Слитая конструкция лекарственного средства по п.4, где аминокислотная последовательность PLAD домена или функционального варианта PLAD домена имеет по меньшей мере примерно 90% идентичности аминокислотной последовательности с

аминокислотной последовательностью PLAD домена, выбранного из PLAD доменов, принадлежащих TNFR1, TNFR2, FAS, LT β R, CD40, CD30, CD27, HVEM, OX40 и DR4.

6. Слитая конструкция лекарственного средства по п.5, где аминокислотная последовательность указанного PLAD домена или функционального варианта PLAD домена имеет по меньшей мере примерно 90% идентичности аминокислотной последовательности с аминокислотной последовательностью, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO:87, SEQ ID NO:88, SEQ ID NO:89, SEQ ID NO:90, SEQ ID NO:91, SEQ ID NO:92, SEQ ID NO:93, SEQ ID NO:94, SEQ ID NO:95, SEQ ID NO:96 и SEQ ID NO:97.

7. Слитая конструкция лекарственного средства, содержащая группировки X' и Y', где X' представляет собой PLAD домен или функциональный вариант PLAD домена, и Y' представляет собой переменный домен тяжелой цепи иммуноглобулина, который имеет связывающую специфичность в отношении сывороточного альбумина, или представляет собой переменный домен легкой цепи иммуноглобулина, который имеет связывающую специфичность в отношении сывороточного альбумина.

8. Слитая конструкция лекарственного средства по п.7, где X' имеет аминоконцевое расположение по отношению к Y'.

9. Слитая конструкция лекарственного средства по п.7, где Y' имеет аминоконцевое расположение по отношению к X'.

10. Слитая конструкция лекарственного средства по п.7, где переменный домен тяжелой цепи и переменный домен легкой цепи имеют связывающую специфичность в отношении человеческого сывороточного альбумина.

11. Слитая конструкция лекарственного средства по п.10, где Y' содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO:10, SEQ ID NO:11, SEQ ID NO:12, SEQ ID NO:13, SEQ ID NO:14, SEQ ID NO:15, SEQ ID NO:24, SEQ ID NO:25 и SEQ ID NO:26.

12. Слитая конструкция лекарственного средства по п.10, где Y' содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO:16, SEQ ID NO:17, SEQ ID NO:18, SEQ ID NO:19, SEQ ID NO:20, SEQ ID NO:21, SEQ ID NO:22 и SEQ ID NO:23.

13. Слитая конструкция лекарственного средства по п.7, где указанный PLAD домен или функциональный вариант PLAD домена содержит область из по меньшей мере примерно 10 смежных аминокислот, которые являются такими же, что и аминокислоты в аминокислотной последовательности PLAD домена, выбранного из PLAD доменов, принадлежащих TNFR1, TNFR2, FAS, LT β R, CD40, CD30, CD27, HVEM, OX40 и DR4.

14. Слитая конструкция лекарственного средства по п.13, где аминокислотная последовательность PLAD домена или функционального варианта PLAD домена имеет по меньшей мере примерно 90% идентичности аминокислотной последовательности с аминокислотной последовательностью PLAD домена, выбранного из PLAD доменов, принадлежащих TNFR1, TNFR2, FAS, LT β R, CD40, CD30, CD27, HVEM, OX40 и DR4.

15. Слитая конструкция лекарственного средства по п.14, где аминокислотная последовательность указанного PLAD домена или функционального варианта PLAD домена имеет по меньшей мере примерно 90% идентичности аминокислотной последовательности с аминокислотной последовательностью, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO:87, SEQ ID NO:88, SEQ ID NO:89, SEQ ID NO:90, SEQ ID NO:91, SEQ ID NO:92, SEQ ID NO:93, SEQ ID NO:94, SEQ ID NO:95, SEQ ID NO:96 и SEQ ID NO:97.

16. Конъюгат лекарственного средства, содержащий переменный домен тяжелой цепи иммуноглобулина, который имеет связывающую специфичность в отношении сывороточного альбумина, или переменный домен легкой цепи иммуноглобулина, который имеет связывающую специфичность в отношении сывороточного альбумина, и PLAD домен или функциональный вариант PLAD домена, который ковалентно связан с указанным переменным доменом тяжелой цепи иммуноглобулина или переменным доменом легкой цепи иммуноглобулина.

17. Конъюгат лекарственного средства по п.16, где PLAD домен или функциональный вариант PLAD домена ковалентно связан с указанным переменным доменом тяжелой цепи иммуноглобулина или переменным доменом легкой цепи иммуноглобулина через

линкерную группировку.

18. Конъюгат лекарственного средства по п.16, где переменный домен тяжелой цепи иммуноглобулина, который имеет связывающую специфичность в отношении сывороточного альбумина, или переменный домен легкой цепи иммуноглобулина, который имеет связывающую специфичность в отношении сывороточного альбумина, содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO:10, SEQ ID NO:11, SEQ ID NO:12, SEQ ID NO:13, SEQ ID NO:14, SEQ ID NO:15, SEQ ID NO:24, SEQ ID NO:25, SEQ ID NO:26, SEQ ID NO:16, SEQ ID NO:17, SEQ ID NO:18, SEQ ID NO:19, SEQ ID NO:20, SEQ ID NO:21, SEQ ID NO:22 и SEQ ID NO:23.

19. Конъюгат лекарственного средства по п.16, где указанный PLAD домен или функциональный вариант PLAD домена содержит область из по меньшей мере примерно 10 смежных аминокислот, которые являются такими же, что и аминокислоты в аминокислотной последовательности PLAD домена, выбранного из PLAD доменов, принадлежащих TNFR1, TNFR2, FAS, LT β R, CD40, CD30, CD27, HVEM, OX40 и DR4.

20. Конъюгат лекарственного средства по п.19, где аминокислотная последовательность PLAD домена или функционального варианта PLAD домена имеет по меньшей мере примерно 90% идентичности аминокислотной последовательности с аминокислотной последовательностью PLAD домена, выбранного из PLAD доменов, принадлежащих TNFR1, TNFR2, FAS, LT β R, CD40, CD30, CD27, HVEM, OX40 и DR4.

21. Конъюгат лекарственного средства по п.20, где аминокислотная последовательность указанного PLAD домена или функционального варианта PLAD домена имеет по меньшей мере примерно 90% идентичности аминокислотной последовательности с аминокислотной последовательностью, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO:87, SEQ ID NO:88, SEQ ID NO:89, SEQ ID NO:90, SEQ ID NO:91, SEQ ID NO:92, SEQ ID NO:93, SEQ ID NO:94, SEQ ID NO:95, SEQ ID NO:96 и SEQ ID NO:97.

22. Выделенная или рекомбинантная нуклеиновая кислота, которая кодирует слитую конструкцию лекарственного средства по любому из пп.1-15.

23. Конструкция нуклеиновой кислоты, содержащая рекомбинантную нуклеиновую кислоту по п.22.

24. Клетка-хозяин, содержащая рекомбинантную нуклеиновую кислоту по п.22 или конструкцию по п.23.

25. Способ получения слитой конструкции лекарственного средства, включающий поддержание клетки-хозяина по п.24 в условиях, пригодных для экспрессии указанной рекомбинантной нуклеиновой кислоты, посредством чего получают слитую конструкцию лекарственного средства.

26. Фармацевтическая композиция, содержащая слитую конструкцию лекарственного средства или конъюгат лекарственного средства по любому из пп.1-21 и физиологически приемлемый носитель.

27. Способ лечения индивидуума, имеющего воспалительное заболевание, включающий введение указанному индивидууму терапевтически эффективного количества конъюгата лекарственного средства или слитой конструкции лекарственного средства по любому из пп.1-21.

28. Способ по п.27, где воспалительное заболевание представляет собой артрит.

29. Конъюгат лекарственного средства или слитая конструкция лекарственного средства по любому из пп.1-21 для применения в терапии, диагностике или профилактике.

30. Применение конъюгата лекарственного средства или слитой конструкции лекарственного средства по любому из пп.1-21 для изготовления лекарства для лечения воспалительного заболевания.

31. Применение по п.30, где воспалительное заболевание представляет собой артрит.

32. Применение конъюгата лекарственного средства или слитой конструкции лекарственного средства по любому из пп.1-21 для изготовления лекарства для лечения воспаления легких или респираторного заболевания.

33. Композиция лекарственного средства, содержащая PLAD домен или функциональный вариант PLAD домена, который связан с полипептид-связывающей группировкой, имеющей связывающий сайт, который имеет связывающую специфичность в

отношении полипептида, который увеличивает период полувыведения в сыворотке *in vivo*, где указанная композиция лекарственного средства имеет более продолжительный период полувыведения в сыворотке *in vivo* в сравнении с указанным PLAD доменом или функциональным вариантом PLAD домена, и имеет по меньшей мере примерно 90% активности указанного PLAD домена или функционального варианта PLAD домена.

34. Слитая конструкция лекарственного средства, содержащая первую группировку и вторую группировку, где первая группировка представляет собой PLAD домен или функциональный вариант PLAD домена, и вторая группировка представляет собой полипептид, который увеличивает период полувыведения в сыворотке *in vivo*.

35. Конъюгат лекарственного средства, содержащий PLAD домен или функциональный вариант PLAD домена, который конъюгирован с полипептидом, который увеличивает период полувыведения в сыворотке *in vivo*.