

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

(21)(22) Заявка: 2011135422/10, 29.01.2010

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:

29.01.2009 US 61/148,106;

04.06.2009 US 61/184,182

(43) Дата публикации заявки: 10.03.2013 Бюл. № 7

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: 29.08.2011

(86) Заявка РСТ:

US 2010/022478 (29.01.2010)

(87) Публикация заявки РСТ:

WO 2010/088444 (05.08.2010)

Адрес для переписки:

105082, Москва, Спартаковский пер., 2, стр.1,
секция 1, этаж 3, "ЕВРОМАРКПАТ"

(71) Заявитель(и):

МЕДИММУН, ЛЛК (US)

(72) Автор(ы):

БОУЭН Майкл (US),

ВУ Херрен (US),

ДАЛЛЬ'АКВА Вильям (US),

КИНЕР Питер (US),

ДЖАЛЛАЛ Бахия (US),

КОЙЛ Антони (US)

(54) **ЧЕЛОВЕЧЕСКИЕ ANTI-IL-6 ANТИТЕЛА С ПРОЛОНГИРОВАННЫМ ПЕРИОДОМ ВЫВЕДЕНИЯ IN VIVO И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ, АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**(57) **Формула изобретения**

1. Выделенное антитело, которое специфично связывается с IL-6, отличающееся тем, что содержит переменный домен и человеческий IgG константный домен, имеющий одно или более аминокислотных замещений относительно человеческого константного домена IgG дикого типа, причем антитело имеет пролонгированный период полувыведения по сравнению с периодом полувыведения антитела, содержащего указанный переменный домен и человеческий IgG константный домен дикого типа.

2. Антитело по п.1, отличающееся тем, что как минимум одно аминокислотное замещение выбирается из группы, состоящей из: M252Y, M252F, M252W, M252T, S254T, T256S, T256R, T256Q, T256E, T256D, T256T, L309P, Q311S, N433R, N433K, N433S, N433I, N433P, N433Q, N434H, N434F, N434Y и N436H; или их комбинаций, где аминокислотные остатки пронумерованы в соответствии с индексом ЕС, как в Kabat.

3. Антитело по п.2, отличающееся тем, что как минимум одно аминокислотное замещение выбирается из группы, состоящей из: M252Y, S254T, T256E, N433K, N434F и N436H; или их комбинаций, где аминокислотные остатки пронумерованы в соответствии с индексом ЕС, как в Kabat.

4. Антитело по п.1, отличающееся тем, что модифицированный IgG константный домен содержит M252Y, S254T и T256E аминокислотные замещения, где аминокислотные

остатки пронумерованы в соответствии с индексом ЕС, как в Kabat.

5. Антитело по п.1, отличающееся тем, что IgG является IgG1.

6. Антитело по п.1, отличающееся тем, что переменный домен содержит:

а) VH CDR1, имеющий аминокислотную последовательность, идентичную или содержащую 1, 2 или 3 замещения аминокислотных остатков относительно SEQ ID NO: 1;

б) VH CDR2, имеющий аминокислотную последовательность, идентичную или содержащую 1, 2 или 3 замещения аминокислотных остатков относительно SEQ ID NO: 2;

в) VH CDR3, имеющий аминокислотную последовательность, идентичную или содержащую 1, 2 или 3 замещения аминокислотных остатков относительно SEQ ID NO: 3;

г) VL CDR1, имеющий аминокислотную последовательность, идентичную или содержащую 1, 2 или 3 замещения аминокислотных остатков относительно SEQ ID NO: 4;

д) VL CDR2, имеющий аминокислотную последовательность, идентичную или содержащую 1, 2 или 3 замещения аминокислотных остатков относительно SEQ ID NO: 5; и

е) VL CDR3, имеющий аминокислотную последовательность, идентичную или содержащую 1, 2 или 3 замещения аминокислотных остатков относительно SEQ ID NO: 6.

7. Антитело по п.1, отличающееся тем, что переменный домен содержит VH домен, имеющий аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO: 7, или имеющий 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 замещений аминокислотных остатков относительно SEQ ID NO: 7, и содержит VL домен, имеющий аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO: 8, или имеющий 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 замещений аминокислотных остатков относительно SEQ ID NO: 8.

8. Выделенная нуклеиновая кислота, кодирующая аминокислотную последовательность VH домена и/или VL домена по п.7.

9. Вектор, содержащий нуклеиновую кислоту по п.8.

10. Выделенная клетка, содержащая вектор по п.9.

11. Выделенная клеточная линия, экспрессирующая антитело по п.7.

12. Фармацевтическая композиция, содержащая антитело по п.1 в фармацевтически приемлемом носителе.

13. Способ лечения и/или профилактики боли у человека, включающий введение человеку, который нуждается в этом, терапевтически эффективного количества анти-IL-6 антитела, при этом анти-IL-6 антитело содержит переменный домен, содержащий:

а) VH CDR1, имеющий аминокислотную последовательность, идентичную или содержащую 1, 2 или 3 замещения аминокислотных остатков относительно SEQ ID NO: 1;

б) VH CDR2, имеющий аминокислотную последовательность, идентичную или содержащую 1, 2 или 3 замещения аминокислотных остатков относительно SEQ ID NO: 2;

в) VH CDR3, имеющий аминокислотную последовательность, идентичную или содержащую 1, 2 или 3 замещения аминокислотных остатков относительно SEQ ID NO: 3;

г) VL CDR1, имеющий аминокислотную последовательность, идентичную или содержащую 1, 2 или 3 замещения аминокислотных остатков относительно SEQ ID NO: 4;

д) VL CDR2, имеющий аминокислотную последовательность, идентичную или

А
2
2
2
5
4
2
1
1
1
3
1
1
0
2
2
R
U

RU
2
0
1
1
1
1
3
5
4
2
2
A

содержащую 1, 2 или 3 замещений аминокислотных остатков относительно SEQ ID NO: 5; и

f) VL CDR 3, имеющий аминокислотную последовательность, идентичную или содержащую 1, 2 или 3 замещений аминокислотных остатков относительно SEQ ID NO: 6.

14. Способ по п.13, отличающийся тем, что переменный домен содержит VH домен, содержащий аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO: 7, или содержащую 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 замещений аминокислотных остатков относительно SEQ ID NO: 7, и содержит VL домен, содержащий аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO: 8, или содержащую 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 замещений аминокислотных остатков относительно SEQ ID NO: 8.

15. Способ по п.13, отличающийся тем, что антитело содержит человеческий IgG константный домен, имеющий одно или более аминокислотных замещений относительно человеческого константного домена IgG дикого типа, где антитело имеет пролонгированный период полувыведения по сравнению с периодом полувыведения антитела, содержащего указанный переменный домен и человеческий IgG константный домен дикого типа.

16. Способ по п.15, отличающийся тем, что модифицированный IgG константный домен содержит M252Y, S254T, и T256E аминокислотные замещения, где аминокислотные остатки пронумерованы в соответствии с индексом ЕС, как в Kabat.

17. Способ по п.13, отличающийся тем, что боль связана с или является результатом воспалительного и/или аутоиммунного расстройства.

18. Способ по п.17, отличающийся тем, что воспалительное и/или аутоиммунное расстройство выбирают из группы, состоящей из ревматоидного артрита, остеоартрита, кахексии, хронического обструктивного легочного заболевания (ХОБЛ), ювенильного идиопатического артрита, астмы, системной красной волчанки, воспалительного заболевания кишечника, болезни Хрона, язвенного колита и атеросклероза.

19. Способ по п.18, отличающийся тем, что воспалительное и/или аутоиммунное расстройство является системной красной волчанкой, остеоартритом или ревматоидным артритом.

20. Способ по п.13, отличающийся тем, что боль связана с или является результатом состояния, вызванного повышенными уровнями IL-6.

21. Способ по п.13, отличающийся тем, что боль связана с или является результатом анкилозирующего спондилита, воспалительного люмбаго, нейропатии, подагры, неврономы, фибромиалгии, острой и/или хронической головной боли, мигреней, панкреатита, сдавливания спинно-мозгового нерва, незлокачественной скелетной боли или рака.

22. Способ по п.20, отличающийся тем, что нейтрализуют как минимум 90% свободного IL-6 в сыворотке.

23. Способ по п.20, отличающийся тем, что в ткани-мишени ингибируют как минимум 90% IL-6 опосредованной сигнализации в пораженной ткани.

RU 2011135422 A

RU 2011135422 A