

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

## (12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21)(22) Заявка: 2018131123, 17.02.2017

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
17.02.2016 US 62/296,282

(43) Дата публикации заявки: 17.03.2020 Бюл. № 8

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на  
национальной фазе: 17.09.2018(86) Заявка РСТ:  
IB 2017/050917 (17.02.2017)(87) Публикация заявки РСТ:  
WO 2017/141208 (24.08.2017)Адрес для переписки:  
129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, стр. 3, ООО  
"Юридическая фирма Городисский и  
Партнеры"(71) Заявитель(и):  
НОВАРТИС АГ (CH)(72) Автор(ы):  
ИБЕБУНДЖО Чиквенду (US),  
ЯКОБИ Карстен (CH),  
МЕЙЕР Ангелика (CH),  
ШААДТ Эвелине (DE),  
ТРЕНДЕЛЕНБУРГ Анне-Ульрике (US),  
МИТИНА Ольга Владимировна (DE)

## (54) АНТИТЕЛА К TGF-БЕТА2

## (57) Формула изобретения

1. Моноклональное антитело человека к TGF- $\beta$ 2 или его функциональный фрагмент, которые нейтрализуют изоформу TGF- $\beta$ 2 TGF- $\beta$  человека и не нейтрализуют изоформу TGF- $\beta$ 3 человека.

2. Антитело или его функциональный фрагмент по п. 1, которые нейтрализуют изоформу TGF- $\beta$ 2 TGF- $\beta$  человека и не нейтрализуют изоформы TGF- $\beta$ 3 и TGF- $\beta$ 1 человека.

3. Моноклональное антитело человека к TGF- $\beta$ 2 или его функциональный фрагмент по пп. 1 или 2, где нейтрализацию определяют посредством анализа Smad-зависимого репортерного гена.

4. Антитело или его функциональный фрагмент по любому из пп. 1-3, которые нейтрализуют TGF- $\beta$ 2 человека с концентрацией при половине максимального ингибирования (IC<sub>50</sub>) менее 250 пМ и которые нейтрализуют TGF- $\beta$ 1 или TGF- $\beta$ 3 человека с концентрацией при половине максимального ингибирования (IC<sub>50</sub>) более 100 нМ, как определено посредством анализа Smad-зависимого репортерного гена.

5. Моноклональное антитело человека к TGF- $\beta$ 2 или его функциональный фрагмент, которые предпочтительно связывают изоформу TGF- $\beta$ 2 TGF- $\beta$  человека по сравнению с изоформами TGF- $\beta$ 1 и TGF- $\beta$ 3 человека с константой диссоциации, которая по меньшей мере в 70 раз меньше, чем их константа диссоциации для TGF- $\beta$ 1 или TGF- $\beta$ 3, где антитело

A  
3  
2  
1  
1  
3  
1  
8  
1  
2  
0  
1  
8  
2  
U  
R  
UR  
U  
2  
0  
1  
8  
1  
3  
1  
1  
2  
3  
A

нейтрализует TGF- $\beta$ 2 человека.

6. Антитело или его функциональный фрагмент по любому из пп. 1-5, которые связываются с TGF- $\beta$ 2 человека с  $K_D$  1 пМ или менее.

7. Антитело или функциональный фрагмент по любому из пп. 1-6, где указанные антитело или его функциональный фрагмент содержат полипептидную последовательность  $V_H$ , по меньшей мере на 95% идентичную по последовательности по меньшей мере с одной из SEQ ID NO: 7, 27, 47, 67, 87 или 107, и полипептидную последовательность  $V_L$ , по меньшей мере на 95% идентичную по последовательности по меньшей мере с одной из SEQ ID NO: 17, 37, 57, 77, 97 или 117.

8. Антитело или функциональный фрагмент по любому из пп. 1-7, где указанные антитело или его функциональный фрагмент содержат CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1, 21, 41, 61, 81, 101 или 4, 24, 44, 64, 84, 104 или 124-129; CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 2, 22, 42, 62, 82, 102 или 5, 25, 45, 65, 85, 105; CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 3, 23, 43, 63, 83, 103 или 6, 26, 46, 66, 86, 106; CDR1 вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 11, 31, 51, 71, 91, 111 или 14, 34, 54, 74, 94, 114; CDR2 вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 12, 32, 52, 72, 92, 112 или 15, 35, 55, 75, 95, 115; CDR3 вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 13, 33, 53, 73, 93, 113 или 16, 36, 56, 76, 96, 116.

9. Моноклональное антитело человека к TGF- $\beta$ 2 или функциональный фрагмент по любому из пп. 1-8, содержащие:

(a) CDR1 вариабельной области тяжелой цепи SEQ ID NO:1; CDR2 вариабельной области тяжелой цепи SEQ ID NO:2; CDR3 вариабельной области тяжелой цепи SEQ ID NO:3; CDR1 вариабельной области легкой цепи SEQ ID NO:11; CDR2 вариабельной области легкой цепи SEQ ID NO:12 и CDR3 вариабельной области легкой цепи SEQ ID NO:13,

(b) CDR1 вариабельной области тяжелой цепи SEQ ID NO:21; CDR2 вариабельной области тяжелой цепи SEQ ID NO:22; CDR3 вариабельной области тяжелой цепи SEQ ID NO:23; CDR1 вариабельной области легкой цепи SEQ ID NO:31; CDR2 вариабельной области легкой цепи SEQ ID NO:32 и CDR3 вариабельной области легкой цепи SEQ ID NO:33,

(c) CDR1 вариабельной области тяжелой цепи SEQ ID NO:41; CDR2 вариабельной области тяжелой цепи SEQ ID NO:42; CDR3 вариабельной области тяжелой цепи SEQ ID NO:43; CDR1 вариабельной области легкой цепи SEQ ID NO:51; CDR2 вариабельной области легкой цепи SEQ ID NO:52 и CDR3 вариабельной области легкой цепи SEQ ID NO:53,

(d) CDR1 вариабельной области тяжелой цепи SEQ ID NO:61; CDR2 вариабельной области тяжелой цепи SEQ ID NO:62; CDR3 вариабельной области тяжелой цепи SEQ ID NO:63; CDR1 вариабельной области легкой цепи SEQ ID NO:71; CDR2 вариабельной области легкой цепи SEQ ID NO:72 и CDR3 вариабельной области легкой цепи SEQ ID NO:73,

(e) CDR1 вариабельной области тяжелой цепи SEQ ID NO:81; CDR2 вариабельной области тяжелой цепи SEQ ID NO:82; CDR3 вариабельной области тяжелой цепи SEQ

ID NO:83; CDR1 вариабельной области легкой цепи SEQ ID NO:91; CDR2 вариабельной области легкой цепи SEQ ID NO:92 и CDR3 вариабельной области легкой цепи SEQ ID NO:93, или

(f) CDR1 вариабельной области тяжелой цепи SEQ ID NO:101; CDR2 вариабельной области тяжелой цепи SEQ ID NO:102; CDR3 вариабельной области тяжелой цепи SEQ ID NO:103; CDR1 вариабельной области легкой цепи SEQ ID NO:111; CDR2 вариабельной области легкой цепи SEQ ID NO:112 и CDR3 вариабельной области легкой цепи SEQ ID NO:113.

10. Антитело или функциональный фрагмент по любому из пп. 1-9, где указанные антитело или его функциональный фрагмент содержат полноразмерную аминокислотную последовательность тяжелой цепи, по меньшей мере на 95% идентичную по последовательности по меньшей мере с одной из последовательностей, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 9, 29, 49, 69, 89, 109, и полноразмерную аминокислотную последовательность легкой цепи, по меньшей мере на 95% идентичную по последовательности по меньшей мере с одной из последовательностей, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 19, 39, 59, 79, 99, 119.

11. Моноклональное антитело человека к TGF- $\beta$ 2, содержащее:

(а) последовательность вариабельной области тяжелой цепи SEQ ID NO:7 и последовательность вариабельной области легкой цепи SEQ ID NO:17;

(b) последовательность вариабельной области тяжелой цепи SEQ ID NO:27 и последовательность вариабельной области легкой цепи SEQ ID NO:37;

(c) последовательность вариабельной области тяжелой цепи SEQ ID NO:47 и последовательность вариабельной области легкой цепи SEQ ID NO:57;

(d) последовательность вариабельной области тяжелой цепи SEQ ID NO:67 и последовательность вариабельной области легкой цепи SEQ ID NO:77;

(e) последовательность вариабельной области тяжелой цепи SEQ ID NO:87 и последовательность вариабельной области легкой цепи SEQ ID NO:97 или

(f) последовательность вариабельной области тяжелой цепи SEQ ID NO:107 и последовательность вариабельной области легкой цепи SEQ ID NO:117.

12. Моноклональное антитело человека к TGF- $\beta$ 2, содержащее:

(а) последовательность тяжелой цепи SEQ ID NO:9 и последовательность легкой цепи SEQ ID NO:19;

(b) последовательность тяжелой цепи SEQ ID NO:29 и последовательность легкой цепи SEQ ID NO:39;

(c) последовательность тяжелой цепи SEQ ID NO:49 и последовательность легкой цепи SEQ ID NO:59;

(d) последовательность тяжелой цепи SEQ ID NO:69 и последовательность легкой цепи SEQ ID NO:79;

(e) последовательность тяжелой цепи SEQ ID NO:89 и последовательность легкой цепи SEQ ID NO:99 или

(f) последовательность тяжелой цепи SEQ ID NO:109 и последовательность легкой цепи SEQ ID NO:119.

13. Антитело к TGF- $\beta$ 2 по любому из пп. 1-12, где указанное антитело представляет собой антитело изотипа IgG1.

14. Моноклональное антитело человека к TGF- $\beta$ 2 по любому из пп. 1-13, которое обладает измененной эффекторной функцией вследствие мутации Fc-области.

15. Выделенная полинуклеотидная последовательность, кодирующая антитело или функциональный фрагмент по любому из пп. 1-14.

16. Выделенная полинуклеотидная последовательность по п. 15, содержащая одну или несколько из SEQ ID NO: 8, 10, 18, 20, 28, 30, 38, 40, 48, 50, 58, 60, 68, 70, 78, 80, 88,

90, 98, 100, 108, 110, 118 или 120.

17. Клонирующий или экспрессирующий вектор, содержащий одну или несколько выделенных полинуклеотидных последовательности по п. 15 или 16.

18. Вектор по п. 17, где указанный вектор содержит одну или несколько из SEQ ID NO: 8, 10, 18, 20, 28, 30, 38, 40, 48, 50, 58, 60, 68, 70, 78, 80, 88, 90, 98, 100, 108, 110, 118 или 120 или их фрагмент, кодирующий по меньшей мере одну область CDR.

19. Клетка-хозяин, содержащая один или несколько векторов по п. 17 или 18.

20. Способ получения антитела или функционального фрагмента по любому из пп. 1-14, включающий культивирование клетки-хозяина по п. 24 и выделение указанного антитела или функционального фрагмента.

21. Фармацевтическая композиция, содержащая антитело или его функциональный фрагмент по любому из пп. 1-14.

22. Фармацевтическая композиция, содержащая антитело или его функциональный фрагмент по любому из пп. 9-14 для применения в терапии или в качестве лекарственного средства.

23. Фармацевтическая композиция по пп. 21 или 22, дополнительно содержащая фармацевтически приемлемые разбавитель или носитель.

24. Фармацевтическая композиция по пп. 21-23, дополнительно содержащая одно или несколько дополнительных активных средств.

25. Фармацевтическая композиция по пп. 21-24 для применения при лечении заболевания или патологического состояния, выбранных из группы, состоящей из болезни Дюпюитрена, ассоциированных с болезнью Марфана состояний или болезни Марфана, буллезного эпидермолиза, трабекулэктомии, синдрома Лойса-Дитца, кожного системного склероза и скелетно-мышечного заболевания или нарушения.

26. Способ лечения пациента, страдающего заболеванием или патологическим состоянием, выбранным из группы, состоящей из болезни Дюпюитрена, ассоциированных с болезнью Марфана состояний или болезни Марфана, буллезного эпидермолиза, трабекулэктомии, синдрома Лойса-Дитца, кожного системного склероза и скелетно-мышечного заболевания или нарушения, включающий введение эффективной дозы фармацевтической композиции по любому из пп. 21-24 указанному пациенту.

27. Применения антитела или функционального фрагмента по любому из пп. 1-14, полинуклеотидной последовательности по п. 15 или 16 или фармацевтической композиции по любому из пп. 21-24 в производстве лекарственного средства для лечения болезни Дюпюитрена, ассоциированных с болезнью Марфана состояний или болезни Марфана, буллезного эпидермолиза, трабекулэктомии, синдрома Лойса-Дитца, кожного системного склероза или скелетно-мышечного заболевания или нарушения.

28. Антитело или его функциональный фрагмент, которые перекрестно блокируют связывание с TGF-бета-2 или связывание с TGF-бета-2 которых перекрестно блокирует по меньшей мере одно антитело по п. 12.