

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

(21)(22) Заявка: 2012128343/10, 08.12.2010

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:

09.12.2009 EP 09178474.4;

26.07.2010 EP 10170797.4

(43) Дата публикации заявки: 20.01.2014 Бюл. № 2

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 09.07.2012

(86) Заявка РСТ:

EP 2010/069216 (08.12.2010)

(87) Публикация заявки РСТ:

WO 2011/070088 (16.06.2011)

Адрес для переписки:

105064, Москва, а/я 88, "Патентные поверенные
Квашнин, Сапельников и партнеры"

(71) Заявитель(и):

БАЙЕР ФАРМА АКЦИЕНГЕЗЕЛЬШАФТ
(DE)

(72) Автор(ы):

ЛИНДЕН Ларс (DE),
ЧАО Йонг-Йианг (DE),
ЛЕДЕР Габриэле (DE),
ШТЭЛЬТЭ-ЛУДВИГ Беатрикс (DE),
ХАРРЕНГА Аксель (DE),
ФИННЕРН Рикарда (DE),
ДИТТМЕР Франк (DE),
МАЙЕР-БАРТШМИД Анке (DE),
ФРАНЦ Юрген (DE),
ГРЭВЕН Зимоне (DE),
ВИЛЛУДА Йорг (DE),
ТЭББЕ Ян (DE)(54) **АНТИ-С4.4а АНТИТЕЛА И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ**

(57) Формула изобретения

1. Выделенное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, специфически связывающиеся с доменом S1 C4.4a.

2. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по п.1, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент являются кросс-реактивными по отношению к C4.4a грызунов.

3. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по п.1 или 2, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент интернализуются после связывания с клетками, экспрессирующими C4.4a.

4. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по п.1 или 2, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент конкурируют за связывание C4.4a с антителом M31-B01 или M20-D02 S-A.

5. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по п.4, где аминокислотная последовательность антитела или антигенсвязывающего фрагмента является по меньшей мере на 50%, 55%, 60%, 70%, 80%, 90 или 95% идентичной по меньшей мере одной последовательности CDR, приведенной в таблице 7, или по меньшей мере на 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 92% или 95% идентичной по меньшей мере одной VH или VL последовательности, приведенной в таблице 7.

6. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по п.4, где аминокислотная последовательность антитела или антигенсвязывающего фрагмента является по меньшей

мере на 50%, 55%, 60% 70%, 80%, 90 или 95% идентичной по меньшей мере одной последовательности CDR M31-B01 или M20-D02 S-A, или по меньшей мере на 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 92% или 95% идентичной VH или VL последовательности M31-B01 или M20-D02 S-A.

7. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по п.4, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат по меньшей мере одну из последовательностей CDR тяжелой цепи, которая соответствует консенсусным последовательностям SEQ ID NO:297 или SEQ ID NO:302 (CDR H1), SEQ ID NO:298 или SEQ ID NO:303 (CDR H2), или SEQ ID NO:299 или SEQ ID NO:304 (CDR H3), и/или по меньшей мере одну из последовательностей CDR легкой цепи, которые соответствуют консенсусными последовательностям SEQ ID NO:300 или SEQ ID NO:305 (CDR L1), SEQ ID NO:22 или SEQ ID NO:306 (CDR L2), или SEQ ID NO:301 или SEQ ID NO:307 (CDR L3).

8. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по п.4,

а) где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат последовательности CDR тяжелой цепи, соответствующие SEQ ID NO:297 (CDR H1), SEQ ID NO:298 (CDR H2) и SEQ ID NO:299 (CDR H3), и последовательности CDR легкой цепи, соответствующие SEQ ID NO:300 (CDR L1), SEQ ID NO:22 (CDR L2) и SEQ ID NO:301 (CDR L3), или

б) где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат последовательности CDR тяжелой цепи, соответствующие SEQ ID NO:302 (CDR H1), SEQ ID NO:303 (CDR H2) и SEQ ID NO:304 (CDR H3), и последовательности CDR легкой цепи, соответствующие SEQ ID NO:305 (CDR L1), SEQ ID NO:306 (CDR L2) и SEQ ID NO:307 (CDR L3).

9. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по п.4, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержат по меньшей мере одну последовательность CDR или по меньшей мере одну переменную последовательность тяжелой цепи или легкой цепи, как приводится в таблице 7.

10. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по п.1 или 2, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержат последовательности CDR тяжелой и легкой цепи или переменные последовательности тяжелой и легкой цепи антитела по таблице 7.

11. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по п.1 или 2, содержащие переменные последовательности CDR тяжелой цепи, как представлено SEQ ID NO: 75-77, и переменные последовательности CDR легкой цепи, представленные SEQ ID NO:78-80, или

вариабельные последовательности CDR тяжелой цепи, как представлено SEQ ID NO: 5, 9 и 13, и вариабельные последовательности CDR легкой цепи, представленные SEQ ID NO:17, 21 и 25, или

вариабельные последовательности CDR тяжелой цепи, как представлено SEQ ID NO: 6, 10 и 14, и вариабельные последовательности CDR легкой цепи, представленные SEQ ID NO:18, 22 и 26, или

вариабельные последовательности CDR тяжелой цепи, как представлено SEQ ID NO: 7, 11 и 15, и вариабельные последовательности CDR легкой цепи, представленные SEQ ID NO:19, 23 и 27, или

вариабельные последовательности CDR тяжелой цепи, как представлено SEQ ID NO: 8, 12 и 16, и вариабельные последовательности CDR легкой цепи, представленные SEQ ID NO:20, 24 и 28, или

вариабельные последовательности CDR тяжелой цепи, как представлено SEQ ID NO: 45-47, и вариабельные последовательности CDR легкой цепи, представленные SEQ ID NO:48-50, или

вариабельные последовательности CDR тяжелой цепи, как представлено SEQ ID NO: 55-57, и вариабельные последовательности CDR легкой цепи, представленные SEQ ID

RU 2012128343 A

RU 2012128343 A

2012128343 A

A

ω

8

21

0

T

или вариабельную последовательность тяжелой цепи, как представлено SEQ ID NO: 131, и вариабельную последовательность легкой цепи, как представлено SEQ ID NO: 132,

или вариабельную последовательность тяжелой цепи, как представлено SEQ ID NO: 141, и вариабельную последовательность легкой цепи, как представлено SEQ ID NO: 142.

13. Антитело по п.1 или 2, которое является IgG антителом.

14. Антигенсвязывающий фрагмент по п.1 или 2, который является фрагментом scFv, Fab, Fab' или F(ab')₂ фрагментом.

15. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по п.1 или 2, которые являются моноклональным антителом или антигенсвязывающим фрагментом.

16. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по п.1 или 2, которые являются человеческим, гуманизированным или химерным антителом или антигенсвязывающим фрагментом.

17. Конъюгат антитело-лекарственное средство, содержащий антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп.1-16.

18. Выделенная последовательность нуклеиновой кислоты, которая кодирует антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп.1-16.

19. Вектор, содержащий последовательность нуклеиновой кислоты по п.18.

20. Выделенная клетка, экспрессирующая антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп.1-16 и/или содержащая нуклеиновую кислоту по п.18 или вектор по п.19.

21. Выделенная клетка по п.20, где указанная клетка является прокариотической или эукариотической клеткой.

22. Способ получения антитела или антигенсвязывающего фрагмента по любому из пп.1-16, содержащий культивирование клетки по п.21 и очищение антитела или антигенсвязывающего фрагмента.

23. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп.1-16 или конъюгат антитело-лекарственное средство по п.17 в качестве медикамента.

24. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп.1-16 в качестве диагностического агента.

25. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп.1-16 или конъюгат антитело-лекарственное средство по п.17 в качестве медикамента для лечения рака.

26. Фармацевтическая композиция, содержащая антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп.1-16 или конъюгат антитело-лекарственное средство по п.17.

27. Комбинация фармацевтической композиции по п.26 и одного или более терапевтически активных соединений.

28. Способ лечения нарушения или состояния, связанного с нежелательным присутствием С4.4а, содержащий введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества фармацевтической композиции по п.26 или комбинации по п.27.