



(51) МПК
C07K 16/40 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
C07K 16/18 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) **ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

(21)(22) Заявка: 2014120757, 20.11.2012

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
20.11.2012

Дата регистрации:
22.05.2017

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
 23.11.2011 US 61/563,092;
 07.06.2012 US 61/656,670;
 05.11.2012 US 61/722,558

(43) Дата публикации заявки: 27.12.2015 Бюл. № 36

(45) Опубликовано: 22.05.2017 Бюл. № 15

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 23.06.2014

(86) Заявка РСТ:
US 2012/066038 (20.11.2012)

(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2013/078191 (30.05.2013)

Адрес для переписки:
 129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, строение 3,
 ООО "Юридическая фирма Городисский и
 Партнеры"

(72) Автор(ы):

ЧОВДХУРИ Пархта С. (US),
 ТАЙС Дэвид (US),
 СЯО Чжань (US),
 СТЕЙНЕР Филипп (US),
 КИННИР Криста (US),
 РЕБЕЛАТТО Марлон (US)

(73) Патентообладатель(и):

МЕДИММЬЮН, ЭлЭлСи (US)

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: US20110171222 A1, 14.07.2011. RU
2338751 C2, 20.11.2008.

RU 2620068 C2

RU 2620068 C2

(54) СВЯЗЫВАЮЩИЕ МОЛЕКУЛЫ, СПЕЦИФИЧНЫЕ ПО ОТНОШЕНИЮ К HER3, И ИХ
ПРИМЕНЕНИЯ

(57) Формула изобретения

1. Выделенное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которые специфично связываются с HER3, содержащие вариабельную область легкой цепи антитела (VL) и вариабельную область тяжелой цепи антитела (VH), при этом VL содержит аминокислотную последовательность:

[FW₁] X₁GSX₂SNIGLNYVS [FW₂] RNNQRPS [FW₃] AAWDDX₃X₄X₅GEX₆ [FW₄]

где [FW₁], [FW₂], [FW₃] и [FW₄] означают каркасные области VL, и где

- (a) X₁ означает аминокислотные остатки аргинин (R) или серин (S),
- (b) X₂ означает аминокислотные остатки серин (S) или лейцин (L),
- (c) X₃ означает аминокислотные остатки серин (S) или глицин (G),

**R U
2 6 2 0 0 6 8 C 2**

**R U
2 6 2 0 0 6 8 C 2**

- (d) X₄ означает аминокислотные остатки лейцин (L) или пролин (P),
 - (e) X₅ означает аминокислотные остатки аргинин (R), изолейцин (I), пролин (P) или серин (S), и
 - (f) X₆ означает аминокислотные остатки валин (V) или аланин (A), и
- где VH содержит аминокислотную последовательность: [FW₅] YYMQ [FW₆] X₇IGSSGGVTNYADSVKG [FW₇] VGLGDAFDI [FW₈], где [FW₅], [FW₆], [FW₇] и [FW₈] означают каркасные области VH, и где X₇ означает аминокислотные остатки тирозин (Y), изолейцин (I) или валин (V).

2. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по п. 1, где VL содержит аминокислотную последовательность определяющей комплементарность области 1 VL (VL-CDR1), выбранную из: SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19 или SEQ ID NO: 20, аминокислотную последовательность определяющей комплементарность области 2 VL

(VL-CDR2), выбранную из: SEQ ID NO: 21, аминокислотную последовательность определяющей комплементарность области 3 VL (VL-CDR3), выбранную из: SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 23, SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 29, или SEQ ID NO: 30, и

где VH содержит аминокислотную последовательность определяющей комплементарность области 1 (VH-CDR1), выбранную из SEQ ID NO: 31, аминокислотную последовательность определяющей комплементарность области 2 (VH-CDR2), выбранную из: SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 33 или SEQ ID NO: 34, и аминокислотную последовательность определяющей комплементарность области 3 (VH-CDR3), выбранную из: SEQ ID NO: 35.

3. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по п. 1, где X₁ означает серин (S), X₂ означает лейцин (L), X₃ означает серин (S), X₄ означает пролин (P), X₅ означает пролин (P), X₆ означает аланин (A), и X₇ означает тирозин (Y).

4. Антитело или его фрагмент по п. 1, в котором FW₁ содержит SEQ ID NO: 40 или 44, FW₂ содержит SEQ ID NO: 41, FW₃ содержит SEQ ID NO: 42, FW₄ содержит SEQ ID NO: 43, FW₅ содержит SEQ ID NO: 36, FW₆ содержит SEQ ID NO: 37, FW₇ содержит SEQ ID NO: 38, FW₈ содержит SEQ ID NO: 39.

5. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по п. 1, где VL содержит аминокислотную последовательность по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95%, идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 3, и где VH содержит аминокислотную последовательность по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95%, идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 2.

6. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по п. 1, которое включает VL, содержащую SEQ ID NO: 3, и VH, содержащую SEQ ID NO: 2.

7. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-6, которая включает константную область тяжелой цепи.

8. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по п. 7, где константная область тяжелой цепи или ее фрагмент представляет собой константную область IgG, выбранную из константной области IgG1 человека, константной области IgG2 человека, константной области IgG3 человека и константной области IgG4 человека.

9. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-6, которое содержит константную область легкой цепи, выбранную из группы, состоящей из константной области каппа человека и константной области лямбда человека.

R U
2 6 2 0 0 6 8
C 2
8 0 6 0 0 2 6 2 0
C 2

10. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по п. 9, которое содержит константную область IgG, и в которой по меньшей мере одна аминокислотная замена в константном домене IgG выбрана из группы, состоящей из:

- (а) замены аминокислоты в положении 252 тирозином (Y), фенилаланином (F), триптофаном (W) или треонином (T),
- (б) замены аминокислоты в положении 254 треонином (T),
- (с) замены аминокислоты в положении 256 серином (S), аргинином (R), глутамином (Q), глутаминовой кислотой (E), аспарагиновой кислотой (D) или треонином (T),
- (д) замены аминокислоты в положении 257 лейцином (L),
- (е) замены аминокислоты в положении 309 пролином (P),
- (ф) замены аминокислоты в положении 311 серином (S),
- (г) замены аминокислоты в положении 428 треонином (T), лейцином (L), фенилаланином (F) или серином (S),
- (х) замены аминокислоты в положении 433 аргинином (R), серином (S), изолейцином (I), пролином (P) или глутамином (Q),
- (и) замены аминокислоты в положении 434 триптофаном (W), метионином (M), серином (S), гистидином (H), фенилаланином (F) или тирозином, и
- (ж) сочетания двух или больше указанных замен, при этом нумерация приведена согласно индексу EU, как указано в публикации Kabat.

11. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-6, где антитело представляет собой полностью человеческое антитело, гуманизированные антитело, химерное антитело, моноклональные антитело, поликлональное антитело, рекомбинантное антитело, полиспецифичное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, и где антигенсвязывающий фрагмент представляет собой Fv, Fab, F(ab')2, Fab', dsFv, scFv и sc(Fv)2.

12. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по п. 10, содержащие (i) легкую цепь антитела, содержащую VL антитела, содержащую SEQ ID NO: 3 и константную область лямбда человека, и (ii) тяжелую цепь антитела, содержащую VH, содержащую SEQ ID NO: 2 и константную область IgG1 человека, в котором константный домен IgG1 человека содержит аминокислотные замены по сравнению с константным доменом IgG1 человека дикого типа в положениях 252, 254 и 256, при этом нумерация приведена согласно индексу EU, как указано в публикации Kabat, и в котором

- (а) аминокислота в положении 252 (метионин) заменена тирозином (Y),
- (б) аминокислота в положении 254 (серин) заменена треонином (T), и
- (с) аминокислота в положении 256 (треонин) заменена глутаминовой кислотой (E).

13. Композиция для лечения злокачественной опухоли у субъекта, содержащая антитело или его фрагмент по любому из пп. 1-12 в эффективном количестве и фармацевтически приемлемый носитель.

14. Нуклеиновая кислота, кодирующая антитело по любому из пп. 1-12.

15. Вектор экспрессии, содержащий нуклеиновую кислоту по п. 14.

16. Клетка-хозяин для получения антитела или его антигенсвязывающего фрагмента по любому из пп. 1-12, содержащая последовательность нуклеиновой кислоты по п. 14 или вектор по п. 15.

17. Способ получения антитела или антигенсвязывающего фрагмента по любому из пп. 1-12, включающий (а) культивирование клетки по п. 16; и (б) выделение антитела или его антигенсвязывающего фрагмента.

18. Набор для выполнения способа лечения злокачественной опухоли у субъекта, содержащий антитело по любому из пп. 1-12 или композицию по п. 13 и вкладыш в упаковку.

19. Применение антитела или его антигенсвязывающего фрагмента по любому из

пп. 1-12 для ингибирования пролиферации клеток, экспрессирующих HER3.

20. Применение антитела или его антигенсвязывающего фрагмента по п. 19, в котором указанная клетка, экспрессирующая HER3, представляет собой опухоловую клетку головы и шеи человека, клетку немелкоклеточного рака легкого человека, колоректальную опухоловую клетку человека, клетку рака простаты человека или клетку рака молочной железы человека.

21. Способ лечения злокачественной опухоли у субъекта, включающий в себя введение субъекту терапевтически эффективного количества антитела или его антигенсвязывающего фрагмента по любому из пп. 1-12.

22. Способ по п. 21, в котором злокачественная опухоль выбрана из группы, состоящей из рака ободочной кишки, рака легкого, рака желудка, рака молочной железы, рака головы и шеи, и меланомы, и где рак необязательно включает клетки, содержащие мутацию KRAS.

23. Способ лечения злокачественной опухоли, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества первого средства, которое представляет собой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-12, в сочетании с терапевтически эффективным количеством второго средства, которое представляет собой другое противоопухоловое средство, отличное от первого средства.