

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

## (12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21)(22) Заявка: 2010141584/10, 11.03.2009

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
14.03.2008 ЕР 08360005.6  
10.04.2008 US 61/043.884

(43) Дата публикации заявки: 20.04.2012 Бюл. № 11

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на  
национальной фазе: 14.10.2010(86) Заявка РСТ:  
ЕР 2009/001733 (11.03.2009)(87) Публикация заявки РСТ:  
WO 2009/112245 (17.09.2009)Адрес для переписки:  
101000, Москва, М. Златоустинский пер., 10,  
кв. 15, "ЕВРОМАРКПАТ", пат.пов. И.А.  
Веселицкой, рег. № 0011

(71) Заявитель(и):

ТРАНСЖЕНЕ С.А. (FR)

(72) Автор(ы):

АЖЕЛЬ Элен (FR),  
ТИУАДЕЛЛЕ Кристин (FR),  
ГАЙСТ Мишель (FR),  
ГРЕЛЛЬЕ Бенуа (FR)

RU 2010141584 A

## (54) АНТИТЕЛО ПРОТИВ CSF-1R

## (57) Формула изобретения

1. Антитело, которое специфически связывается с CSF-1R, включающее,
  - (а) по крайней мере, один CDR, включающий, по крайней мере, пять последовательных аминокислот последовательности, начинающейся в положении 45 и заканчивающейся в положении 54 SEQ ID NO:2;
  - (б) по крайней мере, пять последовательных аминокислот последовательности, начинающейся в положении 66 и заканчивающейся в положении 87 SEQ ID NO:2, или,
  - (с) по крайней мере, пять последовательных аминокислот последовательности, начинающейся в положении 117 и заканчивающейся в положении 126 SEQ ID NO:2; или,
  - (д) по крайней мере, один CDR включающий, по крайней мере, пять последовательных аминокислот последовательности, начинающейся в положении 44 и заканчивающейся в положении 56 SEQ ID NO:4;
  - (е) по крайней мере, пять последовательных аминокислот последовательности, начинающейся в положении 66 и заканчивающейся в положении 76 SEQ ID NO:4; или,
  - (ф) по крайней мере, пять последовательных аминокислот последовательности, начинающейся в положении 109 и заканчивающейся в положении 117 SEQ ID NO:4.
2. Антитело по п.1, которое включает, по крайней мере, 2, 3, 4 или 5 и, даже более

RU 2010141584 A

предпочтительно, 6 CDR, выбранных из группы, состоящей из следующих CDR:

(a) CDR, включающего, по крайней мере, пять последовательных аминокислот последовательности, начинающейся в положении 45 и заканчивающейся в положении 54 SEQ ID NO:2;

(b) CDR, включающего, по крайней мере, пять последовательных аминокислот последовательности, начинающейся в положении 66 и заканчивающейся в положении 87 SEQ ID NO:2;

(c) CDR, включающего, по крайней мере, пять последовательных аминокислот последовательности, начинающейся в положении 117 и заканчивающейся в положении 126 SEQ ID NO:2;

(d) CDR, включающего, по крайней мере, пять последовательных аминокислот последовательности, начинающейся в положении 44 и заканчивающейся в положении 56 SEQ ID NO:4;

(e) CDR, включающего, по крайней мере, пять последовательных аминокислот последовательности, начинающейся в положении 66 и заканчивающейся в положении 76 SEQ ID NO:4, и

(f) CDR, включающего, по крайней мере, пять последовательных аминокислот последовательности, начинающейся в положении 109 и заканчивающейся в положении 117 SEQ ID NO:4.

3. Антитело по п.1, которое включает, по крайней мере, один CDR, выбранный из группы, состоящей из следующих CDR:

(a) CDR, представленного в последовательности, начинающейся в положении 45 и заканчивающейся в положении 54 SEQ ID NO:2;

(b) CDR, представленного в последовательности, начинающейся в положении 66 и заканчивающейся в положении 87 SEQ ID NO:2;

(c) CDR, представленного в последовательности, начинающейся в положении 117 и заканчивающейся в положении 126 SEQ ID NO:2;

(d) CDR, представленного в последовательности, начинающейся в положении 44 и заканчивающейся в положении 56 SEQ ID NO:4;

(e) CDR, представленного в последовательности, начинающейся в положении 66 и заканчивающейся в положении 76 SEQ ID NO:4, и

(f) CDR, представленного в последовательности, начинающейся в положении 109 и заканчивающейся в положении 117 SEQ ID NO:4.

4. Антитело п.1 или 2, которое включает, по крайней мере, один CDR, включающий аминокислотную последовательность, как отражено в какой-либо одной из SEQ ID NO:11, 12 или 13; или, по крайней мере, один CDR, включающий аминокислотную последовательность, как отражено в какой-либо одной из SEQ ID NO:14, 15 или 16.

5. Антитело по п.4, которое включает, по крайней мере, 2, 3, 4, 5 и, даже более предпочтительно, 6 CDR, включающих аминокислотную последовательность, как отражено в какой-либо одной из SEQ ID NO:11, 12, 13, 14, 15 или 16.

6. Антитело п.1 или 2, которое включает, по крайней мере, один CDR, включающий аминокислотную последовательность, как отражено в какой-либо одной из SEQ ID NO:17, 18 или 19; или, по крайней мере, один CDR, включающий аминокислотную последовательность, как отражено в какой-либо одной из SEQ ID NO:20, 21 или 22.

7. Антитело по п.6, которое включает, по крайней мере, один CDR, как отражено в какой-либо одной из SEQ ID NO:17, 18, 19, 20, 21 или 22.

8. Антитело п.1 или 2, которое включает, по крайней мере, один CDR, включающий аминокислотную последовательность, как отражено в какой-либо одной из SEQ ID NO:23, 24 или 25; или, по крайней мере, один CDR, включающий аминокислотную последовательность, как отражено в какой-либо одной из SEQ ID NO:26, 27 или 28.

9. Антитело по п.8, которое включает, по крайней мере, 2, 3, 4, 5 и, даже более предпочтительно, 6 CDR, включающих аминокислотную последовательность, как отражено в какой-либо одной из SEQ ID NO:23, 24, 25, 26, 27 или 28.

10. Антитело п.1 или 2, которое включает вариабельный участок, включающий CDR, представленный в последовательности, начинающейся в положении 45 и заканчивающейся в положении 54 SEQ ID NO:2, CDR, представленный в последовательности, начинающейся в положении 66 и заканчивающейся в положении 87 SEQ ID NO:2, и CDR, представленный в последовательности, начинающейся в положении 117 и заканчивающейся в положении 126 SEQ ID NO:2.

11. Антитело п.1 или 2, которое включает вариабельный участок, где этот вариабельный участок включает CDR, представленный в последовательности, начинающейся в положении 44 и заканчивающейся в положении 56 SEQ ID NO:4, CDR, представленный в последовательности, начинающейся в положении 66 и заканчивающейся в положении 76 SEQ ID NO:4, и CDR, представленный в последовательности, начинающейся в положении 109 и заканчивающейся в положении 117 SEQ ID NO:4.

12. Антитело по п.5, включающее вариабельный участок, где этот вариабельный участок включает три CDR, представленных в SEQ ID NO:11, 12 и 13.

13. Антитело по п.5, включающее вариабельный участок, где этот вариабельный участок включает три CDR, представленных в SEQ ID NO:14, 15 и 16.

14. Антитело по п.7, включающее вариабельный участок, где этот вариабельный участок включает три CDR, представленных в SEQ ID NO:17, 18 и 19.

15. Антитело по п.7, включающее вариабельный участок, где этот вариабельный участок включает три CDR, представленных в SEQ ID NO:20, 21 и 22.

16. Антитело по п.9, включающее вариабельный участок, где этот вариабельный участок включает три CDR, представленных в SEQ ID NO:23, 24 и 25.

17. Антитело по п.9, включающее вариабельный участок, где этот вариабельный участок включает три CDR, представленных в SEQ ID NO:26, 27 и 28.

18. Антитело по п.1, в котором вариабельный участок включает один, более предпочтительно два, даже более предпочтительно три и особенно предпочтительно четыре человеческих FR.

19. Антитело по п.1, в котором вариабельный участок включает аминокислотную последовательность, как отражено в SEQ ID NO:6.

20. Антитело по п.19, в котором вариабельный участок является таким, как представлено в SEQ ID NO:6.

21. Антитело по п.1, в котором вариабельный участок включает аминокислотную последовательность, как отражено в SEQ ID NO:9.

22. Антитело по п.21, в котором вариабельный участок является таким, как представлено в SEQ ID NO:9.

23. Антитело по п.1, которое включает:

(I) первый вариабельный участок, содержащий CDR, представленный в последовательности, начинающейся в положении 45 и заканчивающейся в положении 54 SEQ ID NO:2; CDR, представленный в последовательности, начинающейся в положении 66 и заканчивающейся в положении 87 SEQ ID NO:2 и CDR, представленный в последовательности, начинающейся в положении 117 и заканчивающейся в положении 126 SEQ ID NO:2, и

(ii) второй вариабельный участок, содержащий CDR, представленный в последовательности, начинающейся в положении 44 и заканчивающейся в положении 56 SEQ ID NO:4, CDR, представленный в последовательности, начинающейся в положении 66 и заканчивающейся в положении 76 SEQ ID NO:4,

RU 2010141584 A

и CDR, представленный в последовательности, начинающейся в положении 109 и заканчивающейся в положении 117 SEQ ID NO:4.

24. Антитело по п.1, которое включает вариабельный участок, включающий три CDR, представленные в SEQ ID NO:11, 12 и 13, и вариабельный участок, включающий три CDR, представленные в SEQ ID NO:14, 15 и 16.

25. Антитело по п.1, которое включает вариабельный участок, включающий три CDR, представленные в SEQ ID NO:17, 18 и 19, и вариабельный участок, включающий три CDR, представленные в SEQ ID NO:20, 21 и 22.

26. Антитело по п.1, которое включает вариабельный участок, включающий три CDR, представленные в SEQ ID NO:23, 24 и 25, и вариабельный участок, включающий три CDR, представленные в SEQ ID NO:26, 27 и 28.

27. Антитело по п.1, включающее вариабельный участок, как отражено в SEQ ID NO:6, и вариабельный участок, как отражено в SEQ ID NO:9.

28. Антитело по п.1, которое является человеческим антителом и включает (I) вариабельный участок тяжелой цепи, представленный в SEQ ID NO:6 и (ii) вариабельный участок легкой цепи, представленный в SEQ ID NO:9.

29. Антитело по п.28, где указанный вариабельный участок тяжелой цепи включает следующие аминокислотные замены K3Q, E5V, M18L и P90T.

30. Антитело по п.28, где указанный вариабельный участок тяжелой цепи включает следующие аминокислотные замены K3Q, E5V, M18L, K19R, S40A, E42G, M43K, R89K, P90T, I95V, T113L и L114V.

31. Антитело по п.28, где указанный вариабельный участок легкой цепи включает следующие аминокислотные замены A9S, E17D, T18R, Q40P, S43A, Q45K, A55T, D56S, Q70D, S72T, K47T, N76S, S80P, S85T и G100Q.

32. Антитело по п.28, где указанный вариабельный участок легкой цепи включает следующие аминокислотные замены A9S, V13A, E17D, T18R, Q40P, K47T, N76S и S80P.

33. Антитело по п.28, где указанный вариабельный участок легкой цепи включает следующие аминокислотные замены A9S, V13A, E17D, T18R, Q40P, S43A, Q45K, V48L, D56S, Q70D, S72T, K74T, N76S, S80P, G84A, S85T и G100Q.

34. Антитело по п.1, 2, 29, 30, 31, 32 или 33, где указанное антитело выбирается из группы, включающей поликлональное антитело, моноклональное антитело, человеческое антитело, Fab, F(fab')<sub>2</sub>, Fv, scFv, фрагмент антитела, диантитело и Fd.

35. Антитело по п.34, где указанное антитело является моноклональным антителом.

36. Антитело по п.35, где указанное антитело имеет связывающую аффинность по меньшей мере  $10^9 M^{-1}$ .

37. Антитело по п.1, где антитело коньюгировано с радиосенсибилизирующим агентом, рецептором и/или цитотоксическим агентом.

38. Последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая антитело по любому из пп.1-37.

39. Вектор, включающий последовательность нуклеиновой кислоты по п.38.

40. Фармацевтическая композиция, включающая антитело по любому из пп.1-37, последовательность нуклеиновой кислоты по п.38 или вектор по п.39 и фармацевтически приемлемый носитель.

41. Фармацевтическая композиция по п.40, где указанная композиция дополнительно включает соединение, представляющее интерес.

42. Фармацевтическая композиция по п.41, где указанное соединение, представляющее интерес, представляет собой терапевтическое соединение и предпочтительно противораковый терапевтический агент или соединение, полезное для лечения уменьшения костной массы.

43. Антитело по п.1, 2, 30, 31, 32, 33, 35 или 36 для применения при лечении

RU 2010141584 A

заболеваний, ассоциированных с повышенной активностью остеокластов.

44. Антитело по п.1, 2, 30, 31, 32, 33, 35 или 36 для применения при лечении рака.

45. Антитело по п.2, 30, 31, 32, 33, 35 или 36 для применения для предотвращения или лечения метастатического рака в кости у пациента, страдающего от метастатического рака.

46. Антитело по п.2, 30, 31, 32, 33, 35 или 36 для применения при лечении пациента, имеющего воспалительное заболевание кишечника.

47. Антитело по п.2, 30, 31, 32, 33, 35 или 36 для применения при лечении пациента, страдающего от ревматоидного артрита.