



**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ**

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21)(22) Заявка: **2012143793/10**, **24.03.2011**

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
26.03.2010 EP 10003269.7

(43) Дата публикации заявки: **10.05.2014** Бюл. № 13

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
 национальной фазе: **26.10.2012**

(86) Заявка РСТ:
EP 2011/054504 (24.03.2011)

(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2011/117329 (29.09.2011)

Адрес для переписки:
**191186, Санкт-Петербург, а/я 230, "АРС-
ПАТЕНТ", И.И. Липатовой**

(71) Заявитель(и):

Ф. ХОФФМАНН-ЛЯ РОШ АГ (CH)

(72) Автор(ы):

**БЕНЕР Моника (DE),
ИМХОФ-ЮНГ Забине (DE),
КАВЛЬЕ Анита (NO),
КЕТТЕНБЕРГЕР Губерт (DE),
КЛЯЙН Кристиан (CH),
РЕГУЛА Йорг Томас (DE),
ШЕФЕР Вольфганг (DE),
ШАНЦЕР Йюрген Михель (DE),
ШОЙЕР Вернер (DE),
ШТУБЕНРАУХ Кай-Гуннар (DE),
ТОМАС Маркус (DE)**

(54) БИСПЕЦИФИЧЕСКИЕ ДВУХВАЛЕНТНЫЕ АНТИТЕЛА АНТИ-VEGF/АНТИ-ANG-2

(57) Формула изобретения

1. Биспецифическое двухвалентное антитело, содержащее первый антигенсвязывающий сайт, который специфично связывается с VEGF человека, и второй антигенсвязывающий сайт, который специфично связывается с ANG-2 человека, характеризующееся тем, что

i) первый антигенсвязывающий сайт содержит в качестве вариабельного домена тяжелой цепи (VH) SEQ ID NO: 1 и в качестве вариабельного домена легкой цепи (VL) SEQ ID NO: 2; и

ii) второй антигенсвязывающий сайт содержит в качестве вариабельного домена тяжелой цепи (VH) SEQ ID NO: 3 и в качестве вариабельного домена легкой цепи (VL) SEQ ID NO: 4.

2. Биспецифическое антитело по п.1, характеризующееся наличием

а) тяжелой цепи и легкой цепи первого полноразмерного антитела, которое специфично связывается с VEGF;

б) модифицированной тяжелой цепи и модифицированной легкой цепи полноразмерного антитела, которое специфично связывается с ANG-2, где константные домены CL и CH1 заменены друг другом.

3. Биспецифическое антитело по п.2, характеризующееся тем, что содержит

а) в качестве тяжелой цепи первого полноразмерного антитела SEQ ID NO: 7 и в качестве легкой цепи первого полноразмерного антитела SEQ ID NO: 5, и

б) в качестве модифицированной тяжелой цепи второго полноразмерного антитела SEQ ID NO: 8 и в качестве модифицированной легкой цепи второго полноразмерного антитела SEQ ID NO: 6.

4. Биспецифическое антитело по п.2, характеризующееся тем, что содержит

а) в качестве тяжелой цепи первого полноразмерного антитела SEQ ID NO: 11 и в качестве легкой цепи первого полноразмерного антитела SEQ ID NO: 9, и

б) в качестве модифицированной тяжелой цепи второго полноразмерного антитела SEQ ID NO: 12 и в качестве модифицированной легкой цепи второго полноразмерного антитела SEQ ID NO: 10.

5. Биспецифическое антитело по п.2, характеризующееся тем, что содержит

а) в качестве тяжелой цепи первого полноразмерного антитела SEQ ID NO: 15 и в качестве легкой цепи первого полноразмерного антитела SEQ ID NO: 13, и

б) в качестве модифицированной тяжелой цепи второго полноразмерного антитела SEQ ID NO: 16 и в качестве модифицированной легкой цепи второго полноразмерного антитела SEQ ID NO: 14.

6. Фармацевтическая композиция, содержащая антитело по п.п.1-5.

7. Биспецифическое антитело по любому из пп.1-5 для лечения рака.

8. Биспецифическое антитело по любому из пп.1-5 для получения лекарственного средства для лечения рака.

9. Способ лечения пациента, страдающего раком, путем введения антитела по любому из пп.1-5 пациенту, нуждающемуся в таком лечении.

10. Биспецифическое антитело по любому из пп.1-5 для лечения сосудистых заболеваний.

11. Биспецифическое антитело по любому из пп.1-5 для получения лекарственного средства для лечения сосудистых заболеваний.

12. Способ лечения пациента, страдающего сосудистыми заболеваниями, путем введения антитела по любому из пп.1-5 пациенту, нуждающемуся в таком лечении.

13. Нуклеиновая кислота, кодирующая биспецифическое антитело по любому из пп.1-5.

14. Экспрессионный вектор, содержащий нуклеиновую кислоту по п.13, способный к экспрессии этой нуклеиновой кислоты в прокариотической или эукариотической клетке-хозяине.

15. Прокариотическая или эукариотическая клетка-хозяин, содержащая вектор по п.14.

16. Способ получения биспецифического антитела по пп.1-5, включающий стадии

а) трансформации клетки-хозяина векторами, содержащими молекулы нуклеиновой кислоты, кодирующие антитело;

б) культивирование клетки-хозяина в условиях, которые дают возможность синтеза молекулы антитела; и

с) выделение молекулы антитела из культуры.

17. Биспецифическое антитело, полученное способом по п.16.

18. Биспецифическое двухвалентное антитело, содержащее первый антигенсвязывающий сайт, который специфично связывается с VEGF человека, и второй антигенсвязывающий сайт, который специфично связывается с ANG-2 человека, характеризующееся тем, что содержит аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7 и SEQ ID NO: 8.

19. Биспецифическое двухвалентное антитело, содержащее первый антигенсвязывающий сайт, который специфично связывается с VEGF человека, и второй антигенсвязывающий сайт, который специфично связывается с ANG-2 человека, характеризующееся тем, что содержит аминокислотные

последовательности SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11 и SEQ ID NO: 12.

20. Биспецифическое двухвалентное антитело, содержащее первый антигенсвязывающий сайт, который специфично связывается с VEGF человека, и второй антигенсвязывающий сайт, который специфично связывается с ANG-2 человека, характеризующееся тем, что содержит аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 15 и SEQ ID NO: 16.

HE9A Изменение адреса для переписки с заявителем

Адрес для переписки:

197101, Санкт-Петербург, а/я 128, "АПС-ПАТЕНТ", И.И. Липатовой

Дата публикации: 10.05.2014

RU 2012143793 A

RU 2012143793 A