

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

(21)(22) Заявка: 2018147413, 20.06.2017

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:

20.06.2016 US 62/352,291;

15.07.2016 US 15/211,504;

09.08.2016 GB 1613683.0;

07.09.2016 GB 1615224.1;

09.09.2016 GB 1615335.5;

17.11.2016 US 15/354,971;

01.12.2016 GB 1620414.1;

20.12.2016 GB 1621782.0;

13.02.2017 GB 1702338.3;

13.02.2017 GB 1702339.1;

(см. прод.)

(43) Дата публикации заявки: 21.07.2020 Бюл. № 21

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на  
национальной фазе: 21.01.2019

(86) Заявка РСТ:

GB 2017/051796 (20.06.2017)

(87) Публикация заявки РСТ:

WO 2017/220990 (28.12.2017)

Адрес для переписки:

191036, Санкт-Петербург, а/я 24 "НЕВИНПАТ"

(71) Заявитель(и):

КИМАБ ЛИМИТЕД (GB)

(72) Автор(ы):

КЭМПБЕЛЛ Джейми (GB),

СЭНДИ Николь (GB),

ВАН КРИНКС Кассандра (GB),

АРКИНСТОЛЛ Стивен Джон (GB),

ГЕРМАШЕВСКИ Волкер (GB),

КЕРБИ Иэн (GB),

КОСМАК Миха (GB),

ГЭЛЛАГЕР Томас (GB),

ДИНТОНИО Сесилия (GB),

ДЖИЛЛИС Стивен Дуглас (US)

(54) PD-L1 специфические антитела

(57) Формула изобретения

1. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которые специфически связываются с лигандом 1 рецептора программируемой клеточной смерти (PD-L1) человека, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержат:

вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность CDRH1, представленную SEQ ID NO: 7 или SEQ ID NO: 10, аминокислотную последовательность CDRH2, представленную SEQ ID NO: 8 или SEQ ID NO: 11, и аминокислотную последовательность CDRH3, представленную SEQ ID NO: 9 или SEQ ID NO: 12; и

вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность CDRL1, представленную SEQ ID NO: 17 или SEQ ID NO: 20, аминокислотную последовательность CDRL2, представленную SEQ ID NO: 18 или SEQ ID NO: 21, и аминокислотную последовательность CDRL3, представленную SEQ ID NO:

19 или SEQ ID NO: 22.

2. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по п. 1, отличающиеся тем, что они содержат аминокислотную последовательность вариабельной области тяжелой цепи, представленную SEQ ID NO: 13, и аминокислотную последовательность вариабельной области легкой цепи, представленную SEQ ID NO: 23.

3. Фармацевтическая композиция для лечения или профилактики опосредованного hPD-L1 заболевания или состояния у человека, содержащая антитело или антигенсвязывающий фрагмент по 2 и фармацевтически приемлемый эксципиент, разбавитель или носитель.

4. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которые специфически связываются с лигандом 1 рецептора программируемой клеточной смерти (PD-L1) человека, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержат вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность CDRH3, по меньшей мере на 95% идентичную SEQ ID NO: 9 или по меньшей мере на 95% идентичную SEQ ID NO: 12.

5. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по п. 4, отличающиеся тем, что вариабельная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность CDRH1, по меньшей мере на 95% идентичную SEQ ID NO: 7 или по меньшей мере на 95% идентичную SEQ ID NO: 10, и/или аминокислотную последовательность CDRH2, по меньшей мере на 95% идентичную SEQ ID NO: 8 или по меньшей мере на 95% идентичную SEQ ID NO: 11.

6. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по п. 5, отличающиеся тем, что вариабельная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 90% идентичную SEQ ID NO: 13.

7. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по п. 4, отличающиеся тем, что вариабельная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность CDRL1, по меньшей мере на 95% идентичную SEQ ID NO: 17 или по меньшей мере на 95% идентичную SEQ ID NO: 20; аминокислотную последовательность CDRL2, по меньшей мере на 95% идентичную SEQ ID NO: 18 или по меньшей мере на 95% идентичную SEQ ID NO: 21; и/или аминокислотную последовательность CDRL3, по меньшей мере на 95% идентичную SEQ ID NO: 19 или по меньшей мере на 95% идентичную SEQ ID NO: 22.

8. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по п. 7, отличающиеся тем, что вариабельная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 95% идентичную SEQ ID NO: 23.

9. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которые специфически связываются с лигандом 1 рецептора программируемой клеточной смерти (PD-L1) человека, причем антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат вариабельный домен тяжелой цепи ( $V_H$ ) и вариабельный домен легкой цепи ( $V_L$ ), где:

a)  $V_H$  домен имеет аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 90% идентична SEQ ID NO: 13, и  $V_L$  домен имеет аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 90% идентична SEQ ID NO: 23; или

b)  $V_H$  домен имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13 или  $V_L$  домен имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 23; или

c)  $V_H$  домен имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13 и  $V_L$  домен имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 23; или

d)  $V_H$  домен имеет аминокислотную последовательность CDRH1, которая по меньшей мере на 95% идентична SEQ ID NO: 7 или по меньшей мере на 95% идентична SEQ ID NO: 10, аминокислотную последовательность CDRH2, которая по меньшей мере на



замен в SEQ ID NO: 19 или SEQ ID NO: 22, или

l) V<sub>H</sub> домен имеет аминокислотную последовательность CDRH1, представленную SEQ ID NO: 7 или SEQ ID NO: 10, аминокислотную последовательность CDRH2, представленную SEQ ID NO: 8 или SEQ ID NO: 11, и аминокислотную последовательность CDRH3, представленную SEQ ID NO: 9 или SEQ ID NO: 12; и V<sub>L</sub> домен имеет аминокислотную последовательность CDRL1, представленную SEQ ID NO: 17 или SEQ ID NO: 20, аминокислотную последовательность CDRL2, представленную SEQ ID NO: 18 или SEQ ID NO: 21, и аминокислотную последовательность CDRL3, представленную SEQ ID NO: 19 или SEQ ID NO: 22; или

m) V<sub>H</sub> домен имеет нуклеотидную последовательность, которая по меньшей мере на 90% идентична SEQ ID NO: 14, и V<sub>L</sub> домен имеет нуклеотидную последовательность, которая по меньшей мере на 90% идентична SEQ ID NO: 24; или

n) V<sub>H</sub> домен имеет нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 14 и V<sub>L</sub> домен имеет нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 24.

10. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которые специфически связываются с лигандом 1 рецептора программируемой клеточной смерти (PD-L1) человека, причем антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат тяжелую цепь и легкую цепь, где:

a) тяжелая цепь имеет аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 90% идентична SEQ ID NO: 15, и легкая цепь имеет аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 90% идентична SEQ ID NO: 25; или

b) тяжелая цепь имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 15 или легкая цепь имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 25; или

c) тяжелая цепь имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 15 и легкая цепь имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 25; или

d) тяжелая цепь имеет нуклеотидную последовательность, которая по меньшей мере на 90% идентична SEQ ID NO: 16 или легкая цепь имеет нуклеотидную последовательность, которая по меньшей мере на 90% идентична SEQ ID NO: 26; или

e) тяжелая цепь имеет нуклеотидную последовательность, которая по меньшей мере на 90% идентична SEQ ID NO: 16 и легкая цепь имеет нуклеотидную последовательность, которая по меньшей мере на 90% идентична SEQ ID NO: 26; или

f) тяжелая цепь имеет нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 16 или легкая цепь имеет нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 26; или

g) тяжелая цепь имеет нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 16 и легкая цепь имеет нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 26.

11. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1, 2 или 4-10, дополнительно содержащие константную область легкой цепи.

12. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по п. 11, отличающиеся тем, что константная область легкой цепи представляет собой легкую цепь каппа или легкую цепь лямбда.

13. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по п. 11, отличающиеся тем, что константная область легкой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 207, SEQ ID NO: 209, SEQ ID NO: 211, SEQ ID NO: 213, SEQ ID NO: 215, SEQ ID NO: 217, SEQ ID NO: 219, SEQ ID NO: 221, SEQ ID NO: 223, SEQ ID NO: 225, SEQ ID NO: 227, SEQ ID NO: 229, SEQ ID NO: 231, SEQ ID NO: 233, SEQ ID NO: 235, SEQ ID NO: 237, SEQ ID NO: 536 или SEQ ID NO: 538.

14. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1, 2 или 4-10, дополнительно содержащие константную область тяжелой цепи.

15. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по п. 14, отличающиеся тем,

A  
3  
1  
4  
7  
4  
1  
3  
2  
0  
1  
8  
1  
4  
7  
4  
1  
3  
A  
R  
U

R  
U  
2  
0  
1  
8  
1  
4  
7  
4  
1  
3  
A

что константная область тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 193, SEQ ID NO: 195, SEQ ID NO: 197, SEQ ID NO: 199, SEQ ID NO: 201, SEQ ID NO: 203, SEQ ID NO: 205, SEQ ID NO: 340, SEQ ID NO: 524, SEQ ID NO: 526, SEQ ID NO: 528, SEQ ID NO: 530, SEQ ID NO: 532 или SEQ ID NO: 534.

16. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по п. 14, отличающиеся тем, что константная область тяжелой цепи является нуль-эффекторной (effector-null).

17. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по п. 16, отличающиеся тем, что нуль-эффекторная константная область тяжелой цепи представляет собой константную область IgG4 или константную область IgG1.

18. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1, 2 или 4-10, способные ингибировать опосредованную PD-L1 супрессию Т-клеток.

19. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1, 2 или 4-10, где PD-L1 человека представлен SEQ ID NO: 1.

20. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1, 2 или 4-10, которые конкурируют за связывание с PD-L1 человека с антителом, содержащим аминокислотную последовательность V<sub>H</sub>, представленную SEQ ID NO: 13, и аминокислотную последовательность V<sub>L</sub>, представленную SEQ ID NO: 23.

21. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1, 2 или 4-10, отличающиеся тем, что антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляют собой человеческое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент либо гуманизированное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент.

22. Биспецифическое антитело или гибридный белок (например, гибридный белок антитело-цитокин), содержащие антитело или его фрагмент по любому из пп. 1, 2 или 4-10.

23. Фармацевтическая композиция для лечения или профилактики опосредованного hPD-L1 заболевания или состояния у человека, содержащая антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по пп. 4-22 и фармацевтически приемлемый эксципиент, разбавитель или носитель.

24. Набор, содержащий антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1, 2 и 4-22 либо фармацевтическую композицию по п. 3 или 23 и, необязательно, дополнительно содержащий терапевтическое средство, содержащее ингибитор иммунных контрольных точек, иммунный стимулятор, антагонист хемокинового рецептора, таргетный ингибитор киназы, ингибитор ангиогенеза, хемокин, цитокин, биспецифичную молекулу или клеточную терапию.

25. Набор по п. 24, дополнительно содержащий этикетку или инструкции по использованию для лечения и/или профилактики опосредованного hPD-L1 заболевания или состояния у человека, где, необязательно, этикетка или инструкции содержат номер регистрационного удостоверения лекарственного средства; где, необязательно, набор содержит устройство для внутривенного введения (IV) или инъекционное устройство, содержащее антитело или антигенсвязывающий фрагмент.

26. Вектор, содержащий нуклеиновую кислоту, кодирующую антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1, 2 и 4-22.

27. Применение антитела или его антигенсвязывающего фрагмента по любому из пп. 1, 2 и 4-22 при изготовлении лекарственного средства для лечения или профилактики опосредованного hPD-L1 заболевания или состояния у человека.

28. Применение по п. 27, где опосредованное hPD-L1 заболевание или состояние представляет собой нейродегенеративное заболевание, расстройство или состояние.

29. Применение по п. 28, где нейродегенеративное заболевание, расстройство или состояние представляет собой болезнь Альцгеймера, боковой амиотрофический склероз, болезнь Паркинсона, болезнь Хантингтона, первичный прогрессирующий рассеянный

склероз, вторичный прогрессирующий рассеянный склероз, кортикобазальную дегенерацию, синдром Ретта, переднюю ишемическую оптическую нейропатию, глаукому, увеит, депрессию, связанный с травмой стресс или посттравматическое стрессовое расстройство, лобно-височную деменцию, деменции с тельцами Леви, легкие когнитивные нарушения, атрофию задней коры головного мозга, первичную прогрессирующую афазия и прогрессирующий супрануклеарный паралич или связанную с возрастом деменцию.

30. Применение по п. 28, где нейродегенеративное заболевание, расстройство или состояние представляет собой расстройство дегенерации сетчатки.

31. Применение по п. 30, где расстройство дегенерации сетчатки представляет собой возрастную макулярную дегенерацию или пигментный ретинит.

32. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1, 2 или 4-22 для использования при лечении или профилактике опосредованного hPD-L1 заболевания или состояния у человека.

33. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по п. 32, где опосредованное hPD-L1 заболевание или состояние представляет собой нейродегенеративное заболевание, расстройство или состояние.

34. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по п. 33, где нейродегенеративное заболевание, расстройство или состояние представляет собой болезнь Альцгеймера, боковой амиотрофический склероз, болезнь Паркинсона, болезнь Хантингтона, первичный прогрессирующий рассеянный склероз, вторичный прогрессирующий рассеянный склероз, кортикобазальную дегенерацию, синдром Ретта, переднюю ишемическую оптическую нейропатию, глаукому, увеит, депрессию, связанный с травмой стресс или посттравматическое стрессовое расстройство, лобно-височную деменцию, деменции с тельцами Леви, легкие когнитивные нарушения, атрофию задней коры головного мозга, первичную прогрессирующую афазия и прогрессирующий супрануклеарный паралич или связанную с возрастом деменцию.

35. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по п. 33, где нейродегенеративное заболевание, расстройство или состояние представляет собой расстройство дегенерации сетчатки.

36. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по п. 35, где расстройство дегенерации сетчатки представляет собой возрастную макулярную дегенерацию или пигментный ретинит.

37. Фармацевтическая композиция по п. 3 и 23 для использования при лечении или профилактике опосредованного hPD-L1 заболевания или состояния у человека.

38. Фармацевтическая композиция по п. 37, где опосредованное hPD-L1 заболевание или состояние представляет собой нейродегенеративное заболевание, расстройство или состояние.

39. Фармацевтическая композиция по п. 38, где нейродегенеративное заболевание, расстройство или состояние представляет собой болезнь Альцгеймера, боковой амиотрофический склероз, болезнь Паркинсона, болезнь Хантингтона, первичный прогрессирующий рассеянный склероз, вторичный прогрессирующий рассеянный склероз, кортикобазальную дегенерацию, синдром Ретта, переднюю ишемическую оптическую нейропатию, глаукому, увеит, депрессию, связанный с травмой стресс или посттравматическое стрессовое расстройство, лобно-височную деменцию, деменции с тельцами Леви, легкие когнитивные нарушения, атрофию задней коры головного мозга, первичную прогрессирующую афазия и прогрессирующий супрануклеарный паралич или связанную с возрастом деменцию.

40. Фармацевтическая композиция по п. 38, где нейродегенеративное заболевание, расстройство или состояние представляет собой расстройство дегенерации сетчатки.

41. Фармацевтическая композиция по п. 40, где расстройство дегенерации сетчатки представляет собой возрастную макулярную дегенерацию или пигментный ретинит.

42. Способ лечения или профилактики опосредованного hPD-L1 заболевания или состояния у человека, включающий введение терапевтически эффективного количества антитела или его антигенсвязывающего фрагмента по любому из пп. 1, 2 или 4-22 либо фармацевтической композиции по п. 3 или 23.

43. Способ по п. 42, где опосредованное hPD-L1 заболевание или состояние представляет собой неопластическое или не связанное с новообразованиями заболевание, хроническую вирусную инфекцию или злокачественную опухоль, такую как меланома, карцинома клеток Меркеля, немелкоклеточный рак легкого (плоскоклеточный и неплоскоклеточный), почечно-клеточный рак, рак мочевого пузыря, плоскоклеточный рак головы и шеи, мезотелиома, вирусно-индуцированные раковые заболевания (такие как рак шейки матки и рак носоглотки), саркомы мягких тканей, гематологические злокачественные опухоли, такие как болезнь Ходжкина и неходжкинская лимфома и диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома (например, меланома, карцинома клеток Меркеля, немелкоклеточный рак легкого (плоскоклеточный и неплоскоклеточный), почечно-клеточный рак, рак мочевого пузыря, плоскоклеточный рак головы и шеи и мезотелиома или, например, вирусно-индуцированные раковые заболевания (такие как рак шейки матки и рак носоглотки) и саркомы мягких тканей).

44. Способ по п. 42, где опосредованное hPD-L1 заболевание или состояние представляет собой нейродегенеративное заболевание, расстройство или состояние.

45. Способ по п. 44, где нейродегенеративное заболевание, расстройство или состояние представляет собой болезнь Альцгеймера, боковой амиотрофический склероз, болезнь Паркинсона, болезнь Хантингтона, первичный прогрессирующий рассеянный склероз, вторичный прогрессирующий рассеянный склероз, кортикобазальную дегенерацию, синдром Ретта, переднюю ишемическую оптическую нейропатию, глаукому, увеит, депрессию, связанный с травмой стресс или посттравматическое стрессовое расстройство, лобно-височную деменцию, деменции с тельцами Леви, легкие когнитивные нарушения, атрофию задней коры головного мозга, первичную прогрессирующую афазию и прогрессирующий супрануклеарный паралич или связанную с возрастом деменцию.

46. Способ по п. 44, где нейродегенеративное заболевание, расстройство или состояние представляет собой расстройство дегенерации сетчатки.

47. Способ по п. 46, где расстройство дегенерации сетчатки представляет собой возрастную макулярную дегенерацию или пигментный ретинит.

48. Способ по любому из пп. 42-47, дополнительно включающий совместное введение терапевтического средства, причем терапевтическое средство содержит ингибитор иммунных контрольных точек, иммунный стимулятор, антагонист хемокинового рецептора, таргетный ингибитор киназы, ингибитор ангиогенеза, хемокин, цитокин, биспецифичную молекулу или клеточную терапию.

(30) (продолжение):

GB1703071.924.02.2017;

US15/480,52506.04.2017