



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(19) **RU** (11) **2004 114 878** (13) **A**
(51) МПК⁷ **C 12 Q 1/68, A 61 K 38/02,**
39/395, C 07 K 2/00, 16/18, A 61
P 35/00

(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21), (22) Заявка: **2004114878/13, 15.10.2002**

(30) Приоритет: **15.10.2001 US 60/328,835**
21.12.2001 US 60/341,881

(43) Дата публикации заявки: **20.04.2005 Бюл. № 11**

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную
фазу: **17.05.2004**

(86) Заявка РСТ:
US 02/32717 (15.10.2002)

(87) Публикация РСТ:
WO 03/03365 (24.04.2003)

Адрес для переписки:
129010, Москва, ул. Б.Спасская, 25, стр.3, ООО
"Юридическая фирма Городиский и Партнеры",
пат.пов. Г.Б. Егоровой

(71) Заявитель(и):
ИММУНОМЕДИКС, ИНК. (US),
АйБиСи ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ (US)

(72) Автор(ы):
ЧАНГ Чиен-Хсинг Кен (US),
РОССИ Эдмунд (US)

(74) Патентный поверенный:
Егорова Галина Борисовна

(54) **АГЕНТЫ, УВЕЛИЧИВАЮЩИЕ АФФИННОСТЬ**

Формула изобретения

1. Набор для доставки диагностического агента, терапевтического агента или их сочетания к мишени, включающий

а) мультивалентный, мультиспецифичный связывающий белок, содержащий два или более связывающих сайта, где, по меньшей мере, один связывающий сайт обладает аффинностью к гаптенной части и, по меньшей мере, один связывающий сайт обладает аффинностью к антигену-мишени; и

б) молекулу-носитель, включающую диагностический агент, терапевтический агент или их сочетание, линкерную молекулу, и, по меньшей мере, две гаптенные части, расположенные так, чтобы обеспечивать возможность одновременного связывания указанных гаптенных частей с указанным связывающим белком.

2. Мультивалентный, мультиспецифичный связывающий белок, содержащий связывающий сайт для гистамин-сукцинил-глицила (HSG), обладающий аффинностью к молекулам, содержащим часть HSG, и связывающий сайт для канцерозембрионального антигена (CEA), обладающий аффинностью к CEA.

3. Связывающий белок по п. 2, где указанный связывающий белок включает последовательности мыши, приближенные к человеческой последовательности или последовательности человека.

4. Связывающий белок по п. 2, где указанный связывающий сайт для антигена HSG включает первый и второй полипептидный сегменты, которые должны связываться друг с другом с образованием указанного связывающего сайта для антигена HSG.

5. Связывающий белок по п. 4, где указанный первый полипептидный сегмент включает

полипептид V_H Mab 679, включающий остатки 70-426 SEQ ID NO: 10, и указанный второй полипептидный сегмент включает полипептид V_K Mab 679, включающий остатки 442-780 SEQ ID NO: 10.

6. Связывающий белок по п. 4, где указанный первый полипептидный сегмент включает полипептид V_H Mab h679, включающий остатки 70-426 SEQ ID NO: 32, и указанный второй полипептидный сегмент включает полипептид V_K Mab h679, включающий остатки 442-780 SEQ ID NO: 32.

7. Связывающий белок по п. 4, где указанный первый полипептидный сегмент включает полипептид V_H 679V_H I3Q, включающий остатки 70-426 SEQ ID NO: 12, и указанный второй полипептидный сегмент включает полипептид V_K Mab 679, включающий остатки 442-780 SEQ ID NO: 10.

8. Связывающий белок по п. 4, где указанный первый полипептидный сегмент включает полипептид V_H 679V_H I3Q, включающий остатки 70-426 SEQ ID NO: 12, и указанный второй полипептидный сегмент включает полипептид V_K 679V_K C101S, включающий остатки 442-780 SEQ ID NO: 14.

9. Связывающий белок по п. 4, где указанный связывающий сайт для антигена CEA включает третий и четвертый полипептидные сегменты, которые должны связываться друг с другом с образованием указанного связывающего сайта для антигена CEA.

10. Связывающий белок по п. 9, где указанный третий полипептидный сегмент включает полипептид V_H Mab hMN14, включающий остатки 70-423 SEQ ID NO: 18, и указанный четвертый полипептидный сегмент включает полипептид V_K Mab hMN14, включающий остатки 439-759 SEQ ID NO: 18.

11. Связывающий белок по п. 9, где указанные первый и третий полипептидные сегменты связаны первым линкером и указанные второй и четвертый полипептидные сегменты связаны вторым линкером.

12. Связывающий белок по п. 11, где указанный первый линкер и указанный второй линкер, каждый, включает от нуля до пяти аминокислотных остатков.

13. Связывающий белок по п. 9, где указанный связывающий белок представляет собой двойное антитело.

14. Связывающий белок по п. 13, где указанное двойное антитело выбрано из группы, состоящей из двойного антитела, включающего (SEQ ID NO:20) и (SEQ ID NO:22), двойного антитела, включающего (SEQ ID NO:24) и (SEQ ID NO:26), двойного антитела, включающего (SEQ ID NO:28) и (SEQ ID NO:30), и двойного антитела, включающего (SEQ ID NO:34) и (SEQ ID NO:36).

15. Связывающий белок по п. 9, где указанные первый, второй, третий и четвертый полипептидные сегменты, каждый, кодируется первой, второй, третьей и четвертой кДНК, соответственно.

16. Связывающий белок по п. 15, где указанная первая кДНК включает (SEQ ID NO:19) и (SEQ ID NO:21), где указанная вторая кДНК включает (SEQ ID NO:23) и (SEQ ID NO:25), где указанная третья кДНК включает (SEQ ID NO:27) и (SEQ ID NO:29) и где указанная четвертая кДНК включает (SEQ ID NO:33) и (SEQ ID NO:35).

17. Связывающий белок по п. 15, где указанные первая и третья кДНК находятся на одной молекуле нуклеиновой кислоты.

18. Связывающий белок по п. 15, где указанные вторая и четвертая кДНК находятся на одной молекуле нуклеиновой кислоты.

19. Связывающий белок по п. 15, где указанные первая, вторая, третья и четвертая кДНК находятся в одной экспрессионной кассете.

20. Связывающий белок по п. 19, где указанная экспрессионная кассета содержится в плазмиде.

21. Клетка-хозяин, включающая плазмиду по п. 20.

22. Способ получения связывающего белка, включающий культивирование клетки-хозяина по п. 21 в подходящей среде и выделение указанного связывающего белка из указанной среды.

23. Молекула-носитель, включающая диагностический агент, терапевтический агент или

их сочетание, линкерную часть и две или более гаптенных частей, где указанные гаптенные части расположены так, чтобы обеспечивать возможность одновременного связывания указанных гаптенных частей со связывающими частями одного или более связывающих белков.

24. Способ доставки диагностического агента, терапевтического агента или их сочетания к мишени, включающий:

- а) введение нуждающемуся в этом субъекту связывающего белка по п. 2;
- б) ожидание в течение периода времени, достаточного для того, чтобы количество несвязанного белка покинуло кровоток субъекта; и
- с) введение указанному субъекту молекулы-носителя, которая включает диагностический агент, терапевтический агент или их сочетание, которая связывается со связывающим сайтом связывающего белка.

25. Способ по п. 24, где указанная молекула-носитель связывается с более чем одним связывающим сайтом связывающего белка.

26. Способ по п. 24, где указанный терапевтический агент выбран из группы, включающей лекарственные средства, токсины, цитокины, гормоны, факторы роста, конъюгаты и радионуклиды.

27. Способ определения или лечения нарушения у человека, включающий:

- а) введение нуждающемуся в этом субъекту связывающего белка по п. 2;
- б) ожидание в течение периода времени, достаточного для того, чтобы количество несвязанного белка покинуло кровоток субъекта; и
- с) введение указанному субъекту молекулы-носителя, которая включает диагностический агент, терапевтический агент или их сочетание, которая связывается со связывающим сайтом связывающего белка.

28. Способ по п. 27, где указанное нарушение у человека выбрано из группы, включающей рак, аутоиммунные заболевания, инфекционные заболевания, сердечно-сосудистые заболевания и воспалительные заболевания.