

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

## (12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21)(22) Заявка: 2013136908/10, 06.01.2012

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
07.01.2011 US 61/460,780

(43) Дата публикации заявки: 20.02.2015 Бюл. № 5

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на  
национальной фазе: 07.08.2013(86) Заявка РСТ:  
US 2012/020529 (06.01.2012)(87) Публикация заявки РСТ:  
WO 2012/094623 (12.07.2012)Адрес для переписки:  
129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, строение 3,  
ООО "Юридическая фирма Городисский и  
Партнеры"(71) Заявитель(и):  
ЭББВИ ИНК. (US)(72) Автор(ы):  
БОРХАНИ Дэвид В. (US),  
САДХУКХАН Рамкришна (US),  
ЛЭЙСИ Сьюзан Э. (US),  
САУТТЕР Холли Х. (US)

## (54) АНТИТЕЛА KIL-12/IL-23 И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

## (57) Формула изобретения

1. Выделенное антитело, которое связывается с p40-субъединицей IL-12 и/или IL-23, или его антигенсвязывающий участок, причем указанное антитело связывается с участком p40-субъединицы, содержащим по меньшей мере один аминокислотный остаток, выбранный из остатков 1-197 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:3, или в пределах 1-10 Å от указанного аминокислотного остатка.

2. Выделенное антитело по п. 1 или его антигенсвязывающий участок, причем указанное антитело связывается с участком p40-субъединицы, содержащим по меньшей мере один аминокислотный остаток, выбранный из остатков 1-107 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:3, или в пределах 1-10 Å от указанного аминокислотного остатка.

3. Выделенное антитело по п. 1 или его антигенсвязывающий участок, причем указанное антитело связывается с участком p40-субъединицы, содержащим по меньшей мере один аминокислотный остаток из петель 1-7 p40-субъединицы, причем по меньшей мере один аминокислотный остаток выбран из группы, состоящей из остатков 14-23, 58-60, 84-107, 124-129, 157-164 и 194-197 аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 3, или в пределах 1-10 Å от указанного аминокислотного остатка.

4. Выделенное антитело по п. 3 или его антигенсвязывающий участок, причем указанное антитело связывается с участком p40-субъединицы, содержащим по меньшей мере один аминокислотный остаток из 1-й петли, выбранный из группы, состоящей из

A  
8 0 8 9 6 9 3 1 3 1 2 0 1 3 1 3 0 8 9 0 8 AR U  
2 0 1 3 1 3 6 9 0 8 A





указанное антитело связывается с участком p40-субъединицы, содержащим по меньшей мере один аминокислотный остаток из петель 1 и 4, выбранный из группы, состоящей из остатков 14-23 и 95-107, или в пределах 1-10 Å от указанного аминокислотного остатка; или

причем указанное антитело связывается с участком p40-субъединицы, содержащим по меньшей мере один аминокислотный остаток из 1-й петли, выбранный из группы, состоящей из остатков 14-23, и по меньшей мере один аминокислотный остаток из 4-й петли, выбранный из группы, состоящей из остатков 95-107, или в пределах 1-10 Å от указанного аминокислотного остатка.

17. Выделенное антитело по п. 3 или его антигенсвязывающий участок, причем указанное антитело связывается с участком p40-субъединицы, содержащим по меньшей мере один аминокислотный остаток из петель 3 и 4, выбранный из группы, состоящей из остатков 84-94 и 95-107, или в пределах 1-10 Å от указанного аминокислотного остатка; или

причем указанное антитело связывается с участком p40-субъединицы, содержащим по меньшей мере один аминокислотный остаток из 3-й петли, выбранный из группы, состоящей из остатков 84-94, и по меньшей мере один аминокислотный остаток из 4-й петли, выбранный из группы, состоящей из остатков 95-107, или в пределах 1-10 Å от указанного аминокислотного остатка.

18. Выделенное антитело или его антигенсвязывающий участок, которые конкурируют за связывание с антителом или его антигенсвязывающим участком по п. 1.

19. Выделенное антитело или его антигенсвязывающий участок по п. 1, которые не являются антителами Y61 или J695.

20. Выделенное антитело, которое связывается с p40-субъединицей IL-12 и/или IL-23, или его антигенсвязывающий участок, причем указанное антитело содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1 вариабельной области тяжелой цепи и аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2 вариабельной области легкой цепи, причем любые из остатков вариабельной области, кроме аминокислотных остатков 27, 32, 52, 53, 97, 101 и 102 из SEQ ID NO: 1 и аминокислотных остатков 35, 51 и 90-101 из SEQ ID NO: 2, независимо замещены другими аминокислотами.

21. Выделенное антитело, которое связывается с p40-субъединицей IL-12 и/или IL-23, или его антигенсвязывающий участок, причем указанное антитело содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1 вариабельной области тяжелой цепи и аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2 вариабельной области легкой цепи, причем один или несколько из остатков аминокислотных остатков вариабельной области, 27, 32, 52, 53, 97, 101 и 102 из SEQ ID NO: 1 и 35, 51 и 90-101 из SEQ ID NO: 2, независимо замещены другими аминокислотами.

22. Выделенное антитело по п. 21 или его антигенсвязывающий участок, причем один или несколько аминокислотных остатков вариабельной области, 27, 32 и 102 из SEQ ID NO: 1, независимо замещены ароматическими аминокислотными остатками;

причем один или несколько аминокислотных остатков вариабельной области, 97 из SEQ ID NO: 1, и 35 и 92 из SEQ ID NO: 2, независимо замещены аминокислотными остатками, выбранными из группы, состоящей из Lys, Arg, Tyr, Asn и Gln;

причем один или несколько аминокислотных остатков вариабельной области, 92 и 97 из SEQ ID NO: 2, независимо замещены ароматическими аминокислотными остатками;

причем один или несколько аминокислотных остатков вариабельной области, 101 из SEQ ID NO: 1 и 51 из SEQ ID NO: 2, независимо замещены аминокислотными остатками, выбранными из группы, состоящей из Tyr, Ser, Thr, Asn и Gln;

причем аминокислотный остаток вариабельной области, 91 из SEQ ID NO: 2, замещен

любым аминокислотным остатком кроме Gln;

причем аминокислотный остаток вариабельной области, 95 из SEQ ID NO: 2, замещен другим ароматическим аминокислотным остатком;

причем аминокислотный остаток вариабельной области, 97 из SEQ ID NO: 2, замещен аминокислотным остатком, выбранным из группы, состоящей из Phe, Tyr, Trp, His, Asp, Glu, Asn и Gln;

причем один или несколько аминокислотных остатков вариабельной области, 90-101 из SEQ ID NO: 2, независимо замещены по меньшей мере одним или несколькими различными аминокислотными остатками, причем длина CDRL3 антитела больше или составляет 12 аминокислотных остатков;

причем антитело имеет одну или несколько из следующих замен:

(а) один или несколько из аминокислотных остатков вариабельной области, 90-101 из SEQ ID NO: 2, независимо замещены по меньшей мере одной или несколькими другими аминокислотами, причем длина CDRL3 антитела больше или составляет 12 аминокислотных остатков;

(б) аминокислотный остаток вариабельной области, 91 из SEQ ID NO: 2, замещен любым аминокислотным остатком, кроме Gln;

(с) аминокислотный остаток вариабельной области, 95 из SEQ ID NO: 2, замещен остатком другой ароматической аминокислоты; или

(д) аминокислотный остаток вариабельной области, 97 из SEQ ID NO: 2, замещен аминокислотным остатком, выбранным из группы, состоящей из Phe, Tyr, Trp, His, Asp, Glu, Asn и Gln; или

причем один или несколько из аминокислотных остатков вариабельной области, 52 и 53 из SEQ ID NO: 1, независимо замещены аминокислотными остатками, выбранными из группы, состоящей из Tyr, Ser, Thr, Asn, Gln, Lys и Arg.

23. Выделенное антитело, которое связывается с p40-субъединицей IL-12 и/или IL-23, или его антигенсвязывающий участок, причем указанное антитело содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1 вариабельной области тяжелой цепи и аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2 вариабельной области легкой цепи, причем один или несколько из аминокислотных остатков вариабельной области, 33, 50, 57 и 99 из SEQ ID NO: 1 и 33 из SEQ ID NO: 2, независимо замещены другими аминокислотными остатками.

24. Выделенное антитело по п. 23 или его антигенсвязывающий участок,

причем аминокислотный остаток вариабельной области, 33 из SEQ ID NO:1, замещен аминокислотным остатком, выбранным из группы, состоящей из Phe, Tyr, Trp, His, Met, Val, Leu, Ile, Pro, Ala, Ser, Thr, Asn, Gln, Arg и Lys;

причем аминокислотный остаток вариабельной области, 50 из SEQ ID NO:1, замещен аминокислотным остатком, выбранным из группы, состоящей из Phe, Tyr, Trp, His, Met, Gln, Arg и Lys;

причем аминокислотный остаток вариабельной области, 57 из SEQ ID NO:1, замещен аминокислотным остатком, выбранным из группы, состоящей из Phe, Tyr, Trp, His, Met, Val, Leu, Ile, Pro, Ala, Ser, Thr, Asp, Glu, Asn и Gln;

причем аминокислотный остаток вариабельной области, 99 из SEQ ID NO:1, замещен аминокислотным остатком, выбранным из группы, состоящей из Phe, Tyr, Trp, His, Met, Arg и Lys; или

причем аминокислотный остаток вариабельной области, 33 из SEQ ID NO:2, замещен аминокислотным остатком, выбранным из группы, состоящей из Phe, Tyr, Trp, His, Gln и Lys.

25. Выделенное антитело по п. 24 или его антигенсвязывающий участок,

причем аминокислотный остаток вариабельной области, 33 из SEQ ID NO: 1, замещен

Lys;

причем аминокислотный остаток вариабельной области, 50 из SEQ ID NO:1, замещен Түг или Trp;

причем аминокислотный остаток вариабельной области, 57 из SEQ ID NO:1, замещен Пе или Trp;

причем аминокислотный остаток вариабельной области, 57 из SEQ ID NO:1, замещен Сер или Thr;

причем аминокислотный остаток вариабельной области, 99 из SEQ ID NO:1, замещен Түг или Trp; или

причем аминокислотный остаток вариабельной области, 33 из SEQ ID NO:2, замещен Түг или Trp.

26. Антитело или его антигенсвязывающий участок по любому одному из пп. 20, 21 и 23, которые не являются антителами J695 или Y61.

27. Выделенное антитело или его антигенсвязывающий участок, которые конкурируют за связывание с антителом или его антигенсвязывающим участком по любому одному из пп. 20, 21 и 23.

28. Способ изменения активности выделенного антитела, которое связывается с p40-субъединицей IL-12 и/или IL-23, или его антигенсвязывающего участка, причем указанное антитело или его антигенсвязывающий участок содержат аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1 вариабельной области тяжелой цепи и аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2 вариабельной области легкой цепи, включающий независимую замену одного или нескольких аминокислотных остатков вариабельной области, 27, 32, 52, 53, 97, 101 и 102 из SEQ ID NO: 1 и аминокислотных остатков 35, 51 и 90-101 из SEQ ID NO:2, другими аминокислотными остатками, в результате чего изменяется активность антитела, которое связывается с p40-субъединицей IL-12 и/или IL-23, или его антигенсвязывающего участка.

29. Способ по п. 28,

причем один или несколько аминокислотных остатков вариабельной области, 27, 32 и 102 из SEQ ID NO:1, независимо замещены ароматическими аминокислотными остатками;

причем один или несколько аминокислотных остатков вариабельной области, 97 из SEQ ID NO: 1 и 35 и 92 из SEQ ID NO: 2, независимо замещены аминокислотными остатками, выбранными из группы, состоящей из Lys, Arg, Түг, Asn и Gln;

причем один или несколько аминокислотных остатков вариабельной области, 92 и 97 из SEQ ID NO:2, независимо замещены ароматическими аминокислотными остатками;

причем один или несколько аминокислотных остатков вариабельной области, 101 из SEQ ID NO: 1 и 51 из SEQ ID NO:2, независимо замещены аминокислотными остатками, выбранными из группы, состоящей из Түг, Ser, Thr, Asn и Gln;

причем аминокислотный остаток вариабельной области, 91 из SEQ ID NO:2, замещен любым аминокислотным остатком, кроме Gln;

причем аминокислотный остаток вариабельной области, 95 из SEQ ID NO: 2, замещен другим ароматическим аминокислотным остатком;

причем аминокислотный остаток вариабельной области, 97 из SEQ ID NO: 2, замещен аминокислотным остатком, выбранным из группы, состоящей из Phe, Tyr, Trp, His, Asp, Glu, Asn и Gln;

причем один или несколько аминокислотных остатков вариабельной области, 90-101 из SEQ ID NO: 2, независимо замещены по меньшей мере одним или несколькими различными аминокислотными остатками, причем длина CDRL3 антитела больше или составляет 12 аминокислотных остатков;

причем антитело или его антигенсвязывающий участок имеет одну или несколько

из следующих замен:

(а) один или несколько из аминокислотных остатков вариабельной области, 90-101 из SEQ ID NO:2, независимо замещены по меньшей мере одной или несколькими другими аминокислотами, причем длина CDRL3 антитела больше или составляет 12 аминокислотных остатков;

(б) аминокислотный остаток вариабельной области, 91 из SEQ ID NO: 2, замещен любым аминокислотным остатком, кроме Gln;

(с) аминокислотный остаток вариабельной области, 95 из SEQ ID NO: 2, замещен другим ароматическим аминокислотным остатком; или

(д) аминокислотный остаток вариабельной области, 97 из SEQ ID NO: 2, замещен аминокислотным остатком, выбранным из группы, состоящей из Phe, Tyr, Trp, His, Asp, Glu, Asn и Gln; или

причем один или несколько из аминокислотных остатков вариабельной области, 52 и 53 из SEQ ID NO:1, независимо замещены аминокислотными остатками, выбранными из группы, состоящей из Tyr, Ser, Thr, Asn, Gln, Lys и Arg.

30. Способ изменения активности выделенного антитела, которое связывается с p40-субъединицей IL-12 и/или IL-23, или его антигенсвязывающего участка, причем указанное антитело или его антигенсвязывающий участок содержат аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1 вариабельной области тяжелой цепи и аминокислотную последовательность SEQ ID NO:2 вариабельной области легкой цепи, включающий независимую замену одного или нескольких аминокислотных остатков вариабельной области, 33, 50, 57 и 99 из SEQ ID NO:1 и 33 из SEQ ID NO:2 другими аминокислотными остатками, в результате чего изменяется активность антитела, которое связывается с p40-субъединицей IL-12 и/или IL-23, или его антигенсвязывающего участка.

31. Способ по п. 30,

причем аминокислотный остаток вариабельной области, 33 из SEQ ID NO: 1, замещен аминокислотным остатком, выбранным из группы, состоящей из Phe, Tyr, Trp, His, Met, Val, Leu, Ile, Pro, Ala, Ser, Thr, Asn, Gln, Arg и Lys;

причем аминокислотный остаток вариабельной области, 50 из SEQ ID NO:1, замещен аминокислотным остатком, выбранным из группы, состоящей из Phe, Tyr, Trp, His, Met, Gln, Arg и Lys;

причем аминокислотный остаток вариабельной области, 57 из SEQ ID NO:1, замещен аминокислотным остатком, выбранным из группы, состоящей из Phe, Tyr, Trp, His, Met, Val, Leu, Ile, Pro, Ala, Ser, Thr, Asp, Glu, Asn и Gln;

причем аминокислотный остаток вариабельной области, 99 из SEQ ID NO:1, замещен аминокислотным остатком, выбранным из группы, состоящей из Phe, Tyr, Trp, His, Met, Arg и Lys; или

причем аминокислотный остаток вариабельной области, 33 из SEQ ID NO: 2, замещен аминокислотным остатком, выбранным из группы, состоящей из Phe, Tyr, Trp, His, Gln и Lys.

32. Способ по п. 31,

причем аминокислотный остаток вариабельной области, 33 из SEQ ID NO:1, замещен Lys;

причем аминокислотный остаток вариабельной области, 50 из SEQ ID NO:1, замещен Tyr или Trp;

причем аминокислотный остаток вариабельной области, 57 из SEQ ID NO:1, замещен Ile или Trp;

причем аминокислотный остаток вариабельной области, 57 из SEQ ID NO:1, замещен Ser или Thr;

причем аминокислотный остаток вариабельной области, 99 из SEQ ID NO:1, замещен Тгу или Тгр; или

причем аминокислотный остаток вариабельной области, 33 из SEQ ID NO:2, замещен Тгу или Тгр.

33. Выделенное антитело или его антигенсвязывающий участок, полученные в соответствии со способами по п. 28 или 30.

34. Выделенное антитело, которое связывается с p40-субъединицей IL-12 и/или IL-23, или его антигенсвязывающий участок, причем указанное антитело связывается с конформационным эпитопом, содержащим по меньшей мере один аминокислотный остаток, выбранный из группы, состоящей из аминокислотных остатков 16, 87 и 93 аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 3, или в пределах 1-10 Å от указанного аминокислотного остатка.

35. Выделенное антитело или его антигенсвязывающий участок по п. 34, причем указанное антитело связывается с аминокислотным остатком 16.

36. Выделенное антитело или его антигенсвязывающий участок по любому одному из пп. 1, 20, 21, 23 и 34, причем указанное антитело связывается с p40-субъединицей IL-12 и/или IL-23 с  $K_{off}$ , составляющей  $1 \cdot 10^{-3} M^{-1}$  или меньше, или  $K_d$ , составляющей  $1 \cdot 10^{-10} M$  или меньше.

37. Выделенное антитело или его антигенсвязывающий участок по любому одному из пп. 1, 20, 21, 23 и 34, причем указанное антитело нейтрализует биологическую активность p40-субъединицы IL-12 и/или IL-23.

38. Фармацевтическая композиция, включающая антитело по п. 37 или его антигенсвязывающий участок и фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательные вещества.

39. Фармацевтическая композиция по п. 38, дополнительно включающая по меньшей мере один дополнительный биологически активный агент.

40. Выделенная нуклеиновая кислота, которая кодирует антитело или его антигенсвязывающий участок по любому из пп. 1, 20, 21, 23 и 34.

41. Выделенный нуклеотидный вектор, содержащий нуклеиновую кислоту по п. 40, функционально связанную по меньшей мере с одной последовательностью, регулирующей транскрипцию нуклеиновой кислоты.

42. Клетка-хозяин, содержащая нуклеотидный вектор по п. 41.

43. Клетка-хозяин по п. 42, причем клетка-хозяин является эукариотической клеткой-хозяином или прокариотической клеткой-хозяином.

44. Способ диагностики по меньшей мере одного связанного с IL-12 и/или IL-23 состояния у субъекта, включающий контактирование биологического образца от субъекта с выделенным антителом или его антигенсвязывающим участком по любому одному из пп. 1, 20, 21, 23 и 34 и измерение количества p40-субъединицы IL-12 и/или IL-23, присутствующей в образце, причем детекция повышенного или пониженного уровня p40-субъединицы IL-12 и/или IL-23 в образце по сравнению с нормой или контролем указывает на наличие или отсутствие связанного с IL-12 и/или IL-23 состояния, таким образом позволяя диагностировать по меньшей мере одно связанное с IL-12 и/или IL-23 состояние у субъекта.

45. Способ по п. 44, причем выделенное антитело или его антигенсвязывающей участок содержат детектируемую метку или детектируются второй молекулой, имеющей детектируемую метку.

46. Способ идентификации агента, который модулирует по меньшей мере одно из экспрессии, уровня и/или активности IL-12 и/или IL-23 в биологическом образце, включающий контактирование образца с выделенным антителом или его антигенсвязывающим участком по любому одному из пп. 1, 20, 21, 23 и 34 и детекцию

экспрессии, уровня и/или активности IL-12 и/или IL-23 в образце, причем увеличение или уменьшение по меньшей мере одного из экспрессии, уровня и/или активности IL-12 и/или IL-23 по сравнению с необработанным образцом указывает на агент, способный модулировать по меньшей мере одно из экспрессии, уровня и/или активности IL-12 и/или IL-23, таким образом позволяя идентифицировать агент, который модулирует по меньшей мере одно из экспрессии, уровня и/или активности IL-12 и/или IL-23 в образце.

47. Способ по п. 46, причем антитело или его антигенсвязывающей участок содержат детектируемую метку или детектируются второй молекулой, имеющей детектируемую метку.

48. Способ ингибирования активности IL-12 и/или IL-23 у субъекта, страдающего от нарушения, при котором активность IL-12 и/или IL-23 является неблагоприятной, включающий введение субъекту антитела по любому одному из пп. 1, 20, 21, 23 и 34 или его антигенсвязывающего участка, так что активность IL-12 и/или IL-23 у субъекта ингибируется.

49. Способ лечения субъекта, страдающего нарушением, при котором активность IL-12 и/или IL-23 является неблагоприятной, включающий введение субъекту антитела по любому одному из пп. 1, 20, 21, 23 и 34 или антигенсвязывающего участка, в результате чего осуществляется лечение индивидуума.