РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(19) **RU** (11) **2018 105 374** (13) **A**

(51) МПК
A61K 39/395 (2006.01)

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21)(22) Заявка: **2018105374, 04.08.2016**

Приоритет(ы):
(30) Конвенционный приоритет:
07.08.2015 US 62/202,665

(43) Дата публикации заявки: **09.09.2019** Бюл. № **25**

(85) Дата начала рассмотрения заявки PCT на национальной фазе: **07.03.2018**

(86) Заявка PCT:
US 2016/045580 (04.08.2016)

(87) Публикация заявки PCT:
WO 2017/027325 (16.02.2017)

Адрес для переписки:
190000, Санкт-Петербург, БОКС-1125

(71) Заявитель(и):
ИМАДЖИНАБ, ИНК. (US)

(72) Автор(ы):
ЧАН Чио Муй (US),
ГУДАС Жан (US),
ОЛАФСЕН Туве (US),
САТПАЕВ Даулет Кадыл (US),
ТОРГОВ Михаил Юрий (US)

(54) АНТИГЕНСВЯЗЫВАЮЩИЕ КОНСТРУКЦИИ ПРОТИВ МОЛЕКУЛ-МИШЕНЕЙ

(57) Формула изобретения

1. Аминокислотная шарнирная область, содержащая последовательность SEQ ID NO: 1 ($X_{n1}CX_{n2}X_{n3}CX_{n4}X_{n5}C$), где X_{n1} может представлять собой любую аминокислоту, которая в природе не образует ковалентной перекрестно-сшивающей связи, где X_{n2} представляет собой одну аминокислоту из: A, R, N, D, E, Q, G, H, I, L, K, M, F, P, S, T, W, Y или V, где X_{n3} может представлять собой любую аминокислоту, где X_{n4} может представлять собой любую аминокислоту, и где X_{n5} может представлять собой любую аминокислоту.

2. Аминокислотная шарнирная область по п. 1, характеризующаяся тем, что X_{n1} не образует ковалентной перекрестно-сшивающей связи с другой аминокислотой (SEQ ID NO: 191).

3. Аминокислотная шарнирная область по любому из пп. 1-2, характеризующаяся тем, что X_{n1} не представляет собой цистеин (SEQ ID NO: 192).

4. Аминокислотная шарнирная область по любому из пп. 1-3, характеризующаяся тем, что X_{n1} представляет собой одну аминокислоту из: A, R, N, D, E, Q, G, H, I, L, K, M, F, P, S, T, W, Y или V (SEQ ID NO: 193).

5. Аминокислотная шарнирная область по любому из пп. 1-4, характеризующаяся тем, что X_{n2} представляет собой P, V или E (SEQ ID NO: 194).

6. Аминокислотная шарнирная область по любому из пп. 1-5, характеризующаяся

RU 2018105374 A

RU 2018105374 A

тем, что X_{n2} представляет собой P или V (SEQ ID NO: 195).

7. Аминокислотная шарнирная область по любому из пп. 1-6, характеризующаяся тем, что X_{n4} представляет собой P, V или E (SEQ ID NO: 196).

8. Аминокислотная шарнирная область по любому из пп. 1-7, характеризующаяся тем, что X_{n4} представляет собой P или V (SEQ ID NO: 197).

9. Аминокислотная шарнирная область по любому из пп. 1-8, характеризующаяся тем, что X_{n3} представляет собой P или E (SEQ ID NO: 198).

10. Аминокислотная шарнирная область по любому из пп. 1-9, характеризующаяся тем, что X_{n5} представляет собой P или E (SEQ ID NO: 199).

11. Аминокислотная шарнирная область по п. 9, характеризующаяся тем, что X_{n3} представляет собой P или E (SEQ ID NO: 200).

12. Аминокислотная шарнирная область по любому из пп. 1-11, характеризующаяся тем, что $X_{n2}X_{n3}$ представляет собой VE (SEQ ID NO: 201).

13. Аминокислотная шарнирная область по любому из пп. 1-2, характеризующаяся тем, что $X_{n2}X_{n3}$ представляет собой PP (SEQ ID NO: 202).

14. Аминокислотная шарнирная область по любому из пп. 1-13, характеризующаяся тем, что $X_{n4}X_{n5}$ представляет собой VE (SEQ ID NO: 203).

15. Аминокислотная шарнирная область по любому из пп. 1-14, характеризующаяся тем, что $X_{n4}X_{n5}$ представляет собой PP (SEQ ID NO: 204).

16. Аминокислотная шарнирная область по любому из пп. 1-12 или 15, характеризующаяся тем, что $X_{n2}X_{n3}$ представляет собой VE, и $X_{n4}X_{n5}$ представляет собой PP (SEQ ID NO: 205).

17. Аминокислотная шарнирная область по любому из пп. 1-11, 13 или 14, характеризующаяся тем, что $X_{n2}X_{n3}$ представляет собой PP, и $X_{n4}X_{n5}$ представляет собой PP или VE (SEQ ID NO: 206).

18. Аминокислотная шарнирная область по любому из пп. 1-12, 14 или 17, характеризующаяся тем, что $X_{n2}X_{n3}$ представляет собой VE, и $X_{n4}X_{n5}$ представляет собой VE или PP (SEQ ID NO: 207).

19. Аминокислотная шарнирная область по любому из пп. 1-18, дополнительно содержащая удлиняющую последовательность или нижняя шарнирная последовательность, C-концевую относительно последнего цистеина в SEQ ID NO: 1.

20. Аминокислотная шарнирная область по п. 19, характеризующаяся тем, что указанная удлиняющая последовательность или нижняя шарнирная последовательность содержит по меньшей мере одну аминокислоту из S, G, A, P или V.

21. Аминокислотная шарнирная область по любому из пп. 19-20, характеризующаяся тем, что указанная удлиняющая последовательность содержит по меньшей мере GGGSSGGGSG (SEQ ID NO: 59).

22. Аминокислотная шарнирная область по любому из пп. 1-21, содержащая линкерную последовательность, которая содержит по меньшей мере APPVAGP (SEQ ID NO: 60).

23. Аминокислотная шарнирная область по любому из пп. 1-22, характеризующаяся тем, что указанная шарнирная область по п. 1 является частью центральной шарнирной области.

24. Аминокислотная шарнирная область по п. 23, дополнительно содержащая верхнюю шарнирную область, примыкающую к центральной шарнирной области.

25. Аминокислотная шарнирная область по п. 23, дополнительно содержащая нижнюю шарнирную область или удлиняющая область, примыкающую к центральной

RU 2018105374 A

RU 2018105374 A

шарнирной области.

26. Аминокислотная шарнирная область по п. 25, дополнительно содержащая верхнюю шарнирную область, примыкающую к центральной шарнирной области.

27. Аминокислотная шарнирная область по любому из пп. 1-26, характеризующаяся тем, что X_{n1} содержит серии, треонин или аланин (SEQ ID NO: 209).

28. Аминокислотная шарнирная область по любому из пп. 1-26, характеризующаяся тем, что X_{n1} содержит серии (SEQ ID NO: 210).

29. Аминокислотная шарнирная область по любому из пп. 1-26, характеризующаяся тем, что X_{n1} содержит аланин (SEQ ID NO: 211).

30. Аминокислотная шарнирная область по любому из пп. 1-28, характеризующаяся тем, что указанная аминокислотная шарнирная область содержит по меньшей мере одну из следующих последовательностей: SCVECPPCP (SEQ ID NO: 56) или TCPPCPPC (SEQ ID NO: 166).

31. Аминокислотная шарнирная область по любому из пп. 1-30, характеризующаяся тем, что указанная аминокислотная шарнирная область содержит по меньшей мере одну из следующих последовательностей: ERKSCVECPPCP (SEQ ID NO: 167), EPKSSDKTHT (SEQ ID NO: 46) и CPPCPPC (SEQ ID NO: 52).

32. Аминокислотная шарнирная область по любому из пп. 1-31, характеризующаяся тем, что указанная аминокислотная шарнирная область содержит по меньшей мере одну из следующих последовательностей: ERKSCVECPPCPGGGSSGGGSG (SEQ ID NO: 34), или ERKSCVECPPCPAPPVAGP (SEQ ID NO: 33), или EPKSSDKTHTCPPCPPCGGGSSGGGSG (SEQ ID NO: 26), или EPKSSDKTHTCPPCPPCAPELLGGP (SEQ ID NO: 25).

33. Аминокислотная шарнирная область, содержащая последовательность SEQ ID NO: 2 ($X_{n1}X_{n2}X_{n3}Xn4X_{n5}X_{n6}CX_{n7}X_{n8}CX_{n9}X_{n10}C$), где X_{n1} может представлять собой любые m аминокислот, где m представляет собой любое количество аминокислот любого типа, где X_{n2} может представлять собой любую аминокислоту, где X_{n3} может представлять собой любую аминокислоту, где X_{n4} может представлять собой любую аминокислоту, где X_{n5} может представлять собой любую аминокислоту, где X_{n6} может представлять собой любую аминокислоту, отличную от цистеина, где X_{n7} может представлять собой любую аминокислоту, где X_{n8} может представлять собой любую аминокислоту, где X_{n9} может представлять собой любую аминокислоту, и где X_{n10} может представлять собой любую аминокислоту.

34. Аминокислотная шарнирная область по п. 33, характеризующаяся тем, что X_{n1} не представляет собой цистеин (SEQ ID NO: 213).

35. Аминокислотная шарнирная область по любому из пп. 33-34, характеризующаяся тем, что X_{n2} не представляет собой цистеин (SEQ ID NO: 214).

36. Аминокислотная шарнирная область по любому из пп. 33-35, характеризующаяся тем, что X_{n2} представляет собой D (SEQ ID NO: 215).

37. Аминокислотная шарнирная область по любому из пп. 33-36, характеризующаяся тем, что X_{n3} представляет собой K (SEQ ID NO: 216).

38. Аминокислотная шарнирная область по любому из пп. 33-37, характеризующаяся тем, что X_{n4} представляет собой T (SEQ ID NO: 217).

39. Аминокислотная шарнирная область по любому из пп. 33-38, характеризующаяся тем, что X_{n5} представляет собой H (SEQ ID NO: 218).

40. Аминокислотная шарнирная область по любому из пп. 33-39, характеризующаяся

RU 2018105374 A

RU 2018105374 A

тем, что X_{n6} представляет собой T (SEQ ID NO: 219).

41. Аминокислотная шарнирная область по любому из пп. 33-40, характеризующаяся тем, что X_{n7} представляет собой P или V (SEQ ID NO: 220).

42. Аминокислотная шарнирная область по любому из пп. 33-41, характеризующаяся тем, что X_{n8} представляет собой P или E (SEQ ID NO: 221).

43. Аминокислотная шарнирная область по любому из пп. 33-42, характеризующаяся тем, что X_{n9} представляет собой P или V (SEQ ID NO: 222).

44. Аминокислотная шарнирная область по любому из пп. 33-43, характеризующаяся тем, что X_{n10} представляет собой P или E (SEQ ID NO: 223).

45. Аминокислотная шарнирная область по п. 33, дополнительно содержащая мотив CXXC (SEQ ID NO: 224) или CXXC (SEQ ID NO: 225), который расположен перед X_{n1}.

46. Аминокислотная шарнирная область по п. 33, дополнительно содержащая последовательность $X_{n11}X_{n12}C$, непосредственно присоединенную к C-концевому цистеину в SEQ ID NO: 1, где X_{n11} может представлять собой любую аминокислоту, и где X_{n12} может представлять собой любую аминокислоту (SEQ ID NO: 244).

47. Аминокислотная шарнирная область по п. 46, характеризующаяся тем, что X_{n11} представляет собой P или V, и X_{n12} представляет собой P или E (SEQ ID NO: 227).

48. Аминокислотная шарнирная область по любому из пп. 33-47, характеризующаяся тем, что X_{n1} представляет собой серии, X_{n2} представляет собой D, X_{n3} представляет собой K, $X_{П}4$ представляет собой T, X_{n5} представляет собой H, X_{n6} представляет собой T, X_{n7} представляет собой P, X_{n8} представляет собой P, X_{n9} представляет собой P, и X_{n10} представляет собой P (SEQ ID NO: 228).

49. Аминокислотная шарнирная область по любому из пп. 33-48, характеризующаяся тем, что указанная шарнирная область содержит по меньшей мере одну из следующих последовательностей: CPPCPPC (SEQ ID NO: 52), CPPCVECPPC (SEQ ID NO: 53) или CPPCPPCPPC (SEQ ID NO: 54).

50. Аминокислотная шарнирная область по любому из пп. 33-49, характеризующаяся тем, что указанная шарнирная область содержит по меньшей мере одну из следующих последовательностей: EPKSSDKTHTCPPCPPC (SEQ ID NO: 168), EPKSSDKTHTCPPCVECPPC (SEQ ID NO: 169) или EPKSSDKTHTCPPCPPCPPC (SEQ ID NO: 170).

51. Аминокислотная шарнирная область по любому из пп. 33-50, характеризующаяся тем, что указанная шарнирная область содержит по меньшей мере одну из следующих последовательностей: EPKSSDKTHTCPPCPPCGGGSSGGGSG (SEQ ID NO: 26), EPKSSDKTHTCPPCVECPPCGGGSSGGGSG (SEQ ID NO: 28) или EPKSSDKTHTCPPCPPCPPCGGGSSGGGSG (SEQ ID NO: 30).

52. Аминокислотная шарнирная область, содержащая:

центральную шарнирную последовательность, имеющую по меньшей мере одной последовательность из: CVECPPCP (SEQ ID NO: 57), CPPCPPC (SEQ ID NO: 52), или CPPCPPCPPC (SEQ ID NO: 54), или CPPCVECPPC (SEQ ID NO: 53), присоединенную к;

верхней шарнирной последовательности ELKTPLGDTTHT (SEQ ID NO: 48) или EPKSSDKTHT (SEQ ID NO: 46).

53. Аминокислотная шарнирная область антитела, содержащая:

верхнюю шарнирную область, которая не содержит аминокислот, способных к перекрестному связыванию с соответствующей аминокислотой; и

центральную шарнирную область, присоединенную к C-концу верхней шарнирной области, причем центральная шарнирная область содержит по меньшей мере три

RU 2018105374 A
RU 2018105374 A

цистеина на цепь.

54. Аминокислотная шарнирная область по любому из пп. 52-53, характеризующаяся тем, что указанная аминокислотная шарнирная область дополнительно содержит нижнюю шарнирную область или удлиняющую область, присоединенную с С-конца к центральной шарнирной области, причем нижняя шарнирная последовательность или удлиняющая последовательность представляет собой по меньшей мере одну последовательность из: APPVAGP (SEQ ID NO: 60), APELLGGP (SEQ ID NO: 58) и/или GGGSSGGGSG (SEQ ID NO: 59).

55. Аминокислотная шарнирная область по любому из пп. 52-54, характеризующаяся тем, что указанная верхняя шарнирная область не содержит цистеинов, которые образуют поперечные сшивки с верхней шарнирной областью.

56. Аминокислотная шарнирная область по любому из пп. 52-54, характеризующаяся тем, что указанная верхняя шарнирная область не содержит цистеинов.

57. Аминокислотная шарнирная область по любому из пп. 52-54, дополнительно содержащая нижнюю шарнирную область или удлиняющую область.

58. Аминокислотная шарнирная область по любому из пп. 52-53, характеризующаяся тем, что указанная нижняя шарнирная область или удлиняющая область содержит по меньшей мере одну последовательность из: GGGSSGGGSG (SEQ ID NO: 59) или APPVAGP (SEQ ID NO: 60), или APELLGGP (SEQ ID NO: 58).

59. Аминокислотная шарнирная область по любому из пп. 1-58, характеризующаяся тем, что когда она расположена в миниантителе, и когда миниантитело вводят субъекту-человеку, клиренс указанного миниантитела из организма субъекта происходит преимущественно через печень.

60. Аминокислотная шарнирная область по любому из пп. 1-58, характеризующаяся тем, что когда она расположена в миниантителе, и когда миниантитело вводят субъекту-человеку, клиренс указанного миниантитела из организма субъекта не происходит преимущественно через почки.

61. Аминокислотная шарнирная область по любому из пп. 1-58, характеризующаяся тем, что указанная шарнирная область находится в антителе.

62. Аминокислотная шарнирная область по любому из пп. 1-58, характеризующаяся тем, что указанная шарнирная область находится в связывающем фрагменте антитела.

63. Аминокислотная шарнирная область по любому из пп. 1-60, характеризующаяся тем, что указанная шарнирная область находится в миниантителе.

64. Аминокислотная шарнирная область по любому из пп. 1-58, характеризующаяся тем, что указанная шарнирная область находится в моноспецифичном антителе.

65. Аминокислотная шарнирная область по любому из пп. 1-64, характеризующаяся тем, что указанная шарнирная область содержит по меньшей мере три цистеина на цепь.

66. Аминокислотная шарнирная область по любому из пп. 1-64, характеризующаяся тем, что указанная шарнирная область содержит по меньшей мере четыре цистеина на цепь.

67. Аминокислотная шарнирная область по любому из пп. 1-64, характеризующаяся тем, что указанная шарнирная область содержит по меньшей мере пять цистеинов на цепь.

68. Аминокислотная шарнирная область по любому из пп. 61-63, характеризующаяся тем, что цистеины распределены на протяжении указанной аминокислотной шарнирной области в повторяющемся мотиве CXX или CXY.

69. Аминокислотная шарнирная область по любому из пп. 1-58, характеризующаяся тем, что указанная шарнирная область находится в биспецифичном антителе.

70. Аминокислотная шарнирная область по п. 69, характеризующаяся тем, что

RU 2018105374 A

RU 2018105374 A

указанное биспецифичное антитело собрано в соотношении 1:1.

71. Аминокислотная шарнирная область по п. 69, характеризующаяся тем, что указанное биспецифичное антитело содержит фрагмент антитела.

72. Аминокислотная шарнирная область по п. 71, характеризующаяся тем, что указанное биспецифичное антитело представляет собой миниантитело.

73. Фармацевтическая композиция, содержащая аминокислотную шарнирную область по любому из пп. 1-72, характеризующаяся тем, что в указанной композиции наблюдается менее 5% агрегации антитела.

74. Фармацевтическая композиция, содержащая аминокислотную шарнирную область по любому из пп. 1-72.

75. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 73-74, характеризующаяся тем, что присутствует по меньшей мере от 1 микрограмма до 100 мг антитела.

76. Миниантитело, содержащее центральную шарнирную область, характеризующееся тем, что указанная центральная шарнирная область содержит по меньшей мере три цистеина на цепь, образующих по меньшей мере три дисульфидные связи в центральной шарнирной области.

77. Миниантитело по п. 76, характеризующееся тем, что первый остаток указанной центральной области представляет собой серии.

78. Миниантитело по любому из пп. 76-77, характеризующееся тем, что указанная центральная шарнирная область содержит SCVECPPCP (SEQ ID NO: 56).

79. Миниантитело, содержащее последовательность $X_{n1}CX_{n2}X_{n3}CX_{n4}X_{n5}C$ (SEQ ID NO: 3), характеризующееся тем, что SEQ ID NO: 3 расположена в виде центральной шарнирной области миниантитела, и X_{n1} может представлять собой любую аминокислоту или отсутствие аминокислоты, X_{n2} может представлять собой любую аминокислоту, X_{n3} может представлять собой любую аминокислоту, X_{n4} может представлять собой любую аминокислоту, и X_{n5} может представлять собой любую аминокислоту.

80. Миниантитело по п. 79, характеризующееся тем, что X_{n1} представляет собой любую аминокислоту, отличную от цистеина (SEQ ID NO: 229).

81. Миниантитело по п. 79, характеризующееся тем, что X_{n1} представляет собой серии (SEQ ID NO: 229).

82. Вариант шарнира миниантитела, содержащий:

первое измененное положение аминокислоты, причем указанное первое измененное положение представляет собой аминокислоту, которая в шарнире нативного антитела представляла бы собой цистеин, и была изменена в первом измененном положении так, что она не образует дисульфидной связи; и

по меньшей мере три цистеина на цепь, С-концевых относительно указанного первого измененного положения аминокислоты.

83. Аминокислотная шарнирная область по любому из пп. 1-72, характеризующаяся тем, что указанная шарнирная область состоит из SEQ ID NO: 1.

84. Аминокислотная шарнирная область по любому из пп. 1-72, характеризующаяся тем, что SEQ ID NO: 1 представляет собой центральную шарнирную область, и характеризующаяся тем, что указанная центральная шарнирная область по существу состоит из SEQ ID NO: 1.

85. Аминокислотная шарнирная область по п. 84, характеризующаяся тем, что указанная центральная шарнирная область состоит из SEQ ID NO: 1.

RU 2018105374 A

RU 2018105374 A