

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

## (12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21)(22) Заявка: 2013140685/10, 03.02.2012

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
04.02.2011 US 61/439,750

(43) Дата публикации заявки: 10.03.2015 Бюл. № 7

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на  
национальной фазе: 04.09.2013(86) Заявка РСТ:  
US 2012/023749 (03.02.2012)(87) Публикация заявки РСТ:  
WO 2012/106587 (09.08.2012)Адрес для переписки:  
129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, строение 3,  
ООО "Юридическая фирма Городисский и  
Партнеры"(71) Заявитель(и):  
ДЖЕНЕНТЕК, ИНК. (US)(72) Автор(ы):  
ЭЛЛИОТТ Дж. Майкл (US),  
ШЕЕР Джастин (US)

## (54) ВАРИАНТЫ Fc, СПОСОБЫ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ

## (57) Формула изобретения

1. Вариантный гетеромультимерный белок или антитело модифицированного IgG, содержащее вариант Fc полипептида Fc дикого типа, где указанный вариант Fc содержит по меньшей мере одну аминокислотную модификацию в Fc-области указанного полипептида Fc дикого типа, где для указанного вариантного белка продемонстрировано сниженное ошибочное спаривание, сниженное образование "голова-в-хвост" или увеличенный общий выход продукта по сравнению с полипептидом Fc дикого типа.

2. Вариантный гетеромультимерный белок или антитело модифицированного IgG по п.1, где указанный вариант Fc содержит по меньшей мере две аминокислотные модификации в Fc-области указанного полипептида Fc дикого типа, где для указанного вариантного белка продемонстрировано сниженное ошибочное спаривание, сниженное образование "голова-в-хвост" или увеличенный общий выход продукта по сравнению с полипептидом Fc дикого типа.

3. Вариантный гетеромультимерный белок или антитело модифицированного IgG по п. 2, дополнительно содержащее модификацию(и) "выступ-во-впадину".

4. Вариантный гетеромультимерный белок или антитело модифицированного IgG, содержащее вариант Fc полипептида Fc дикого типа, где указанный вариант Fc содержит замены остатков 241 и 243 (согласно системе нумерации EU) по меньшей мере на одной тяжелой цепи на аминокислоту, которая отличается от аминокислоты, содержащейся

A  
5  
4  
3  
2  
1  
0  
R  
UR  
U  
2  
0  
1  
3  
1  
4  
0  
6  
8  
5  
A

Р У 2 0 1 3 1 4 0 6 8 5 А

в полипептиде Fc дикого типа, таким образом, приводя к сниженному ошибочному спариванию, сниженному образованию "голова-в-хвост" или увеличенному общему выходу продукта по сравнению с антителом IgG без замен остатков 241 и 243 (согласно системе нумерации EU).

5. Вариантный гетеромультимерный белок или антитело модифицированного IgG по п. 4, содержащее мутации по меньшей мере на одной тяжелой цепи, выбранные из F241R/F243S и F241S/F243R.

6. Вариантный гетеромультимерный белок или антитело модифицированного IgG по п. 5, дополнительно содержащее модификацию(и) "выступ-во-впадину".

7. Вариантный гетеромультимерный белок или антитело модифицированного IgG по п.6, где мутация выступа включает замену исходного аминокислотного остатка в указанной области Fc полипептида на аминокислотный остаток с большей боковой цепью, чем у исходного аминокислотного остатка, где заменяющий аминокислотный остаток выбран из группы состоящей из триптофана, фенилаланина, тирозина и аргинина.

8. Вариантный гетеромультимерный белок или антитело модифицированного IgG по п.7, где мутация выступа содержит замену T366W (согласно системе нумерации EU).

9. Вариантный гетеромультимерный белок или антитело модифицированного IgG по п.6, где мутация впадины содержит замену исходного аминокислотного остатка в указанной области Fc полипептида на аминокислотный остаток с меньшей боковой цепью, чем у исходного аминокислотного остатка, где заменяющий аминокислотный остаток выбран из группы состоящей из серина, треонина, валина и аланина.

10. Вариантный гетеромультимерный белок или антитело модифицированного IgG по п.9, где мутация впадины содержит две или более аминокислотные замены, выбранные из группы, состоящей из T366S, L368A и Y407V (согласно системе нумерации EU).

11. Вариантный гетеромультимерный белок или антитело модифицированного IgG по п.6, где тяжелая цепь, содержащая замену F241R/F243S или F241S/F243R, дополнительно содержит мутацию выступа.

12. Вариантный гетеромультимерный белок или антитело модифицированного IgG по п.6, где тяжелая цепь, содержащая замену F241R/F243S или F241S/F243R, дополнительно содержит мутацию впадины.

13. Вариантный гетеромультимерный белок или антитело модифицированного IgG по п.6, где обе тяжелые цепи содержат замену F241R/F243S или F241S/F243R.

14. Вариантный гетеромультимерный белок или антитело модифицированного IgG по любому из предшествующих пунктов, где белок или антитело представляет собой полиспецифическое антитело.

15. Выделенная нуклеиновая кислота, кодирующая вариантный гетеромультимерный белок или антитело модифицированного IgG по любому из предшествующих пунктов.

16. Вектор экспрессии, кодирующий вариантный гетеромультимерный белок или антитело модифицированного IgG по любому из пп. 1-14.

17. Клетка-хозяин, содержащая молекула нуклеиновой кислоты по п. 15 или экспрессирующий вектор по п.16.

18. Клетка-хозяин, которая продуцирует вариантный гетеромультимерный белок или антитело модифицированного IgG по любому из пп. 1-14.

19. Клетка-хозяин по п. 17 или 18, которая представляет собой клетку СНО.

20. Клетка-хозяин по п. 17 или 18, которая представляет собой клетку E. coli.

21. Способ получения вариантического гетеромультимерного белка или антитела модифицированного IgG по любому из пп. 1-14, включающий культивирование клетки по любому из пп. 17-20 и выделение вариантического гетеромультимерного белка или антитела модифицированного IgG из клеточной культуры.

22. Композиция, содержащая вариантный гетеромультимерный белок или антитело модифицированного IgG по любому из пп. 1-14 и носитель.

23. Способ получения гетеромультимерного белка, включающего первый содержащий Fc полипептид с первым доменом гетеродимеризации и второй содержащий Fc полипептид со вторым доменом гетеродимеризации, где первый и/или второй содержащий Fc полипептид содержит замену в положениях 241 и 243 (согласно системе нумерации EU),

включающий следующие стадии:

(а) предоставление очищенного первого содержащего Fc полипептида с первым доменом гетеродимеризации;

(б) предоставление очищенного второго содержащего Fc полипептида со вторым доменом гетеродимеризации;

(с) объединение первого и второго содержащих Fc полипептидов; и

(д) рефолдинг первого содержащего Fc полипептида со вторым содержащим Fc полипептидом, с образованием гетеромультимерного белка.

24. Способ по п. 23 дополнительно включающий стадию выделения гетеромультимерного белка.

25. Способ по п. 23 или 24, где первый и/или второй содержащий Fc полипептид содержит замены F241R/F243S или F241S/F243R.

26. Способ по п. 25, где первый и/или второй Fc-содержащий полипептид дополнительно содержит модификацию(и) "выступ-во-впадину".