

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

(21)(22) Заявка: 2012139045/10, 11.03.2011

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:

12.03.2010 US 61/313,628;

23.04.2010 US 61/327,314;

11.11.2010 US 61/412,644

(43) Дата публикации заявки: 20.04.2014 Бюл. № 11

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 12.10.2012

(86) Заявка РСТ:

US 2011/028172 (11.03.2011)

(87) Публикация заявки РСТ:

WO 2011/112978 (15.09.2011)

Адрес для переписки:

190000, Санкт-Петербург, ВОХ-1125,
ПАТЕНТИКА

(71) Заявитель(и):

ИММЬЮНОДЖЕН, ИНК. (US)

(72) Автор(ы):

ДЕКЕРТ Джутта (US),

ПАРК Питер (US),

ТАВАРЕС Дэниел (US),

РУИ Линъюнь (US)

(54) **СВЯЗЫВАЮЩИЕ МОЛЕКУЛЫ CD37 И ИММУНОКОНЬЮГАТЫ**

(57) Формула изобретения

1. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент антитела, специфично связывающиеся с CD37, отличающиеся тем, что указанное антитело или фрагмент антитела способны индуцировать комплемент-зависимую цитотоксичность (КЗЦ).

2. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по п.1, отличающиеся тем, что указанные антитело или его антигенсвязывающий фрагмент специфично связываются с полипептидом SEQ IDNO:180.

3. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент антитела по п.1, отличающиеся тем, что упомянутые антитело или фрагмент антитела способны индуцировать in vitro апоптоз клеток, экспрессирующих CD37, в отсутствие перекрестносшивающих агентов.

4. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент антитела по п.1, отличающиеся тем, что указанные антитело или фрагмент антитела способны индуцировать антитело-зависимую клеточную цитотоксичность (АЗКЦ).

5. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент антитела по п.1, отличающиеся тем, что указанные антитело или фрагмент антитела связываются с тем же эпитопом CD37, что и антитело, выбранное из группы, состоящей из:

(а) антитела, содержащего полипептид SEQ ID NO:55 и полипептид SEQ ID NO:72;

(б) антитела, содержащего полипептид SEQ ID NO:59 и полипептид SEQ ID NO:75;

(в) антитела, содержащего полипептид SEQ ID NO:61 и полипептид SEQ ID NO:77;

- (г) антитела, содержащего полипептид SEQ ID NO:64 и полипептид SEQ ID NO:80;
- (д) антитела, содержащего полипептид SEQ ID NO:66 и полипептид SEQ ID NO:82;
- (е) антитела, содержащего полипептид SEQ ID NO:68 и полипептид SEQ ID NO:84; и
- (ж) антитела, содержащего полипептид SEQ ID NO:70 и полипептид SEQ ID NO:86, или конкурентно ингибируют указанное антитело.

6. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент антитела по п.1, отличающиеся тем, что указанное антитело или фрагмент антитела содержит аминокислотные последовательности, выбранные из группы, состоящей из:

- (а) SEQ ID NOs:4, 5 и 6 и SEQ ID NOs:28, 29 и 30;
- (б) SEQ ID NOs:7, 8 и 9 и SEQ ID NOs:31, 32 и 33;
- (в) SEQ ID NOs:10, 11 и 12 и SEQ ID NOs:34, 35 и 36;
- (г) SEQ ID NOs:13, 14 и 15 и SEQ ID NOs:37, 38 и 39;
- (д) SEQ ID NOs:13, 14 и 15 и SEQ ID NOs:37, 40 и 39;
- (е) SEQ ID NOs:16, 17 и 18 и SEQ ID NOs:41, 42 и 43;
- (ж) SEQ ID NOs:19, 20 и 21 и SEQ ID NOs:44, 45 и 46;
- (з) SEQ ID NOs:19, 20 и 21 и SEQ ID NOs:44, 47 и 46;
- (и) SEQ ID NOs:22, 23 и 24 и SEQ ID NOs:48, 49 и 50;
- (к) SEQ ID NOs:22, 23 и 24 и SEQ ID NOs:48, 51 и 50;
- (л) SEQ ID NOs:25, 26 и 27 и SEQ ID NOs:52, 53 и 54; и
- (м) варианты (а)-(л), содержащие 1, 2, 3 или 4 консервативных замены аминокислот.

7. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент антитела по п.6, отличающиеся тем, что указанное антитело или антигенсвязывающий фрагмент антитела содержит аминокислотные последовательности, по меньшей мере на 90% идентичные полипептидным последовательностям, выбранным из группы, состоящей из:

- (а) SEQ ID NO:55 и SEQ ID NO:72;
- (б) SEQ ID NO:56 и SEQ ID NO:73;
- (в) SEQ ID NO:57 и SEQ ID NO:74;
- (г) SEQ ID NO:58 и SEQ ID NO:74;
- (д) SEQ ID NO:59 и SEQ ID NO:75;
- (е) SEQ ID NO:60 и SEQ ID NO:76;
- (ж) SEQ ID NO:61 и SEQ ID NO:77;
- (з) SEQ ID NO:62 и SEQ ID NO:78;
- (и) SEQ ID NO:63 и SEQ ID NO:79;
- (к) SEQ ID NO:64 и SEQ ID NO:80;
- (л) SEQ ID NO:65 и SEQ ID NO:81;
- (м) SEQ ID NO:66 и SEQ ID NO:82;
- (н) SEQ ID NO:67 и SEQ ID NO:83;
- (о) SEQ ID NO:68 и SEQ ID NO:84;
- (п) SEQ ID NO:69 и SEQ ID NO:85;
- (р) SEQ ID NO:70 и SEQ ID NO:86; и
- (с) SEQ ID NO:71 и SEQ ID NO:87.

8. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент антитела по п.7, отличающиеся тем, что указанное антитело или антигенсвязывающий фрагмент антитела содержит аминокислотные последовательности, выбранные из группы, состоящей из:

- (а) SEQ ID NO:55 и SEQ ID NO:72;
- (б) SEQ ID NO:56 и SEQ ID NO:73;
- (в) SEQ ID NO:57 и SEQ ID NO:74;
- (г) SEQ ID NO:58 и SEQ ID NO:74;
- (д) SEQ ID NO:59 и SEQ ID NO:75;
- (е) SEQ ID NO:60 и SEQ ID NO:76;

- (ж) SEQ ID NO:61 и SEQ ID NO:77;
- (з) SEQ ID NO:62 и SEQ ID NO:78;
- (и) SEQ ID NO:63 и SEQ ID NO:79;
- (к) SEQ ID NO:64 и SEQ ID NO:80;
- (л) SEQ ID NO:65 и SEQ ID NO:81;
- (м) SEQ ID NO:66 и SEQ ID NO:82;
- (н) SEQ ID NO:67 и SEQ ID NO:83;
- (о) SEQ ID NO:68 и SEQ ID NO:84;
- (п) SEQ ID NO:69 и SEQ ID NO:85;
- (р) SEQ ID NO:70 и SEQ ID NO:86; и
- (с) SEQ ID NO:71 и SEQ ID NO:87.

9. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент антитела по п.1, отличающиеся тем, что указанные антитело или фрагмент антитела является мышинным, нечеловеческим, гуманизированным, химерным, перестроенным или человеческим.

10. Иммуноконъюгат, имеющий формулу (А)-(м)-(С) или (С)-(м)-(А), где:

(А) представляет собой антитело его антигенсвязывающий фрагмент антитела по любому из пп.1-9;

(м) представляет собой линкер; и

(в) является цитотоксическим агентом,

причем указанный линкер (м) связывает (А) с (С).

11. Иммуноконъюгат по п.10, отличающийся тем, что указанный линкер выбран из группы, состоящей из: N-сукцинимидил 4-(2-пиридилдитио)пентаноата (SPP) или N-сукцинимидил 4-(2-пиридилдитио)-2-сульфопентаноата (сульфо-SPP); N-сукцинимидил 4-(2-пиридилдитио)бутаноата (SPDB) или N-сукцинимидил 4-(2-пиридилдитио)-2-сульфобутаноата (сульфо-SPDB); N-сукцинимидил 4-(малеимидометил) циклогексанкарбоксилата (SMCC); N-сульфосукцинимидил 4-(малеимидометил) циклогексанкарбоксилата (сульфоSMCC); N-сукцинимидил-4-(иодоацетил)-аминобензоата (SIAB); и N-сукцинимидил-[(N-малеимидопропионамидо)-тетраэтиленгликолевого] эфира (NHS-PEG4-малеимида).

12. Иммуноконъюгат по п.10, отличающийся тем, что цитотоксический агент выбран из группы, состоящей из: N(2')-деацетил-N(2')-(3-меркапто-1-оксопропил)-майтансина (DM1) и N(2')-деацетил-N2-(4-меркапто-4-метил-1-оксопентил)-майтансина (DM4).

13. Иммуноконъюгат по п.10, отличающийся тем, что (А) представляет собой антитело, содержащее вариабельную область тяжелой цепи, имеющую последовательность SEQ ID NO:57 или SEQ ID NO:58, и вариабельную область легкой цепи, имеющую последовательность SEQ ID NO:74; причем указанный (м) представляет собой N-сукцинимидил 4-(малеимидометил) циклогексанкарбоксилат (SMCC); и указанный (С) представляет собой N(2')-деацетил-N(2')-(3-меркапто-1-оксопропил)-майтансин (DM1).

14. А CD37-связывающий агент, содержащий аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из:

- (а) SEQ ID NOs:4, 5 и 6 и SEQ ID NOs:28, 29 и 30;
- (б) SEQ ID NOs:7, 8 и 9 и SEQ ID NOs:31, 32 и 33;
- (в) SEQ ID NOs:10, 11 и 12 и SEQ ID NOs:34, 35 и 36;
- (г) SEQ ID NOs:13, 14 и 15 и SEQ ID NOs:37, 38 и 39;
- (д) SEQ ID NOs:13, 14 и 15 и SEQ ID NOs:37, 40 и 39;
- (е) SEQ ID NOs:16, 17 и 18 и SEQ ID NOs:41, 42 и 43;
- (ж) SEQ ID NOs:19, 20 и 21 и SEQ ID NOs:44, 45 и 46;
- (з) SEQ ID NOs:19, 20 и 21 и SEQ ID NOs:44, 47 и 46;
- (и) SEQ ID NOs:22, 23 и 24 и SEQ ID NOs:48, 49 и 50;

(к) SEQ ID NOs:22, 23 и 24 и SEQ ID NOs:48, 51 и 50;

(л) SEQ ID NOs:25, 26 и 27 и SEQ ID NOs:52, 53 и 54; и

(м) вариантов (а)-(л), содержащих 1, 2, 3 или 4 консервативных замены аминокислот.

15. Изолированный полинуклеотид, содержащий полинуклеотид, который кодирует полипептид, содержащий аминокислоты любой из последовательностей: SEQ ID NOs: 55-87.

16. Диагностический реактив, содержащий антитело или антигенсвязывающий фрагмент антитела по любому из пп.1-9, снабженное меткой.

17. Диагностический реагент по п.16, отличающийся тем, что антитело или антигенсвязывающий фрагмент антитела конъюгированы с цитотоксическим агентом посредством линкера.

18. Фармацевтическая композиция, содержащая антитело или антигенсвязывающий фрагмент антитела по любому из пп.1-9 и фармацевтически приемлемый носитель.

19. Фармацевтическая композиция по п.18, отличающаяся тем, что антитело или антигенсвязывающий фрагмент антитела конъюгирован с цитотоксическим агентом посредством линкера.

20. Фармацевтическая композиция по п.19, отличающаяся тем, что антитело или антигенсвязывающий фрагмент антитела содержат в среднем от приблизительно 3 до приблизительно 4 цитотоксических агентов на антитело или антигенсвязывающий фрагмент.

21. Применение антитела или антигенсвязывающий фрагмент антитела по любому из пп.1-9 в изготовлении лекарственного средства для лечения онкологического заболевания.

22. Применение по п.21, отличающееся тем, что онкологическое заболевание представляет собой лейкемию или лимфому.

23. Применение по п.21, отличающееся тем, что антитело или антигенсвязывающий фрагмент антитела конъюгированы с цитотоксическим агентом посредством линкера.

24. Применение по п.21, отличающееся тем, что онкологическое заболевание выбрано из группы, состоящей из следующего: В-клеточные лимфомы, НХЛ, лимфобластный лейкоз/лимфома из предшественников В-клеток и неоплазии зрелых В-клеток, В-клеточная хроническая лимфоцитарная лейкемия (ХЛЛ)/мелкоклеточную лимфоцитарную лимфому (МЛЛ), В-клеточная пролимфоцитарная лейкемию лимфоплазматическую лимфому, лимфома клеток мантийной зоны (ЛКМЗ), фолликулярная лимфома (ФЛ), низкодифференцированная, среднедифференцированная и высокодифференцированная ФЛ, кожная фолликулярная лимфома, В-клеточная лимфома маргинальной зоны, В-клеточная лимфома маргинальной зоны МАЛТ-типа, В-клеточная лимфома маргинальной зоны узлового типа, В-клеточная лимфома маргинальной зоны селезеночного типа, волосатоклеточный лейкоз (ВКЛ), диффузная В-крупноклеточная лимфома, лимфома Беркитта, плазматитомы, плазматическая миелома, посттрансплантационное лимфопролиферативное расстройство, макроглобулинемия Вальденстрема и анапластическая крупноклеточная лимфома (АККЛ).