

RU 2017112967 A



(19) RU (11) 2017 112 967<sup>(13)</sup> A  
(51) МПК  
C07K 16/28 (2006.01)

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21)(22) Заявка: 2017112967, 11.11.2014

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
16.09.2014 US 62/051,200

(43) Дата публикации заявки: 17.10.2018 Бюл. №  
29

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на  
национальной фазе: 17.04.2017

(86) Заявка РСТ:  
US 2014/065048 (11.11.2014)

(87) Публикация заявки РСТ:  
WO 2016/043788 (24.03.2016)

Адрес для переписки:  
129090, Москва, ул. Б.Спасская, 25, строение 3,  
ООО "Юридическая фирма Городисский и  
Партнеры"

(71) Заявитель(и):  
ЮНАЙТЕД БАЙОМЕДИКАЛ, ИНК. (US)

(72) Автор(ы):  
ВАН Чан И (US)

(54) ЛЕЧЕНИЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ ИЗЛУЧЕНИЕ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ МОНОКЛОНАЛЬНЫМИ  
АНТИТЕЛАМИ К CD4, ОПОСРЕДУЮЩИМИ КОНКУРЕНТОНЕutral ИНГИБИРОВАНИЕ ВХОДА ВИЧ

(57) Формула изобретения

- Способ лечения субъекта, подвергнутого контакту с ВИЧ, включающий: введение субъекту фармакологически эффективного количества антитела, направленного против домена 1 CD4.
- Способ по п.1, где антитело специфично связывается с областью CDR2 в домене 1 CD4.
- Способ по п.2, где антитело является моноклональным антителом, поликлональным антителом или их комбинацией.
- Способ по п.2, где антитело является гуманизированным моноклональным антителом.
- Способ по п.4, где гуманизированное моноклональное антитело включает: аминокислотную последовательность тяжелой цепи, включающую: CDR1 SEQ ID NO: 1, CDR2 SEQ ID NO: 2, и CDR3 SEQ ID NO: 3; и аминокислотную последовательность легкой цепи, включающую: CDR1 SEQ ID NO: 4, CDR2 SEQ ID NO: 5, и

RU 2017112967 A

R U 2 0 1 7 1 1 2 9 6 7 A  
R U 2 0 1 7 1 1 2 9 6 7 A

CDR3 SEQ ID NO: 6.

6. Способ по п.4, где гуманизированное моноклональное антитело включает: тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11;

и

легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13.

7. Способ по п.4, где гуманизированное моноклональное антитело включает: тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10;

и

легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8.

8. Способ по п.7, где тяжелая цепь включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7.

9. Способ по п.8, где гуманизированное антитело вводят субъекту до контакта с ВИЧ.

10. Способ по п.8, где гуманизированное антитело вводят субъекту после контакта с ВИЧ.

11. Способ по п.10, где гуманизированное антитело вводят в течение 48 часов после контакта с ВИЧ.

12. Способ по п.8, где гуманизированное антитело вводят субъекту в дозе по меньшей мере приблизительно 5 мг/кг массы тела.

13. Способ по п.12, где гуманизированное антитело вводят субъекту многократно.

14. Способ по п.13, где гуманизированное антитело вводят субъекту с недельным или двухнедельным интервалом.

15. Способ по п.13, дополнительно включающий этап введения субъекту противовирусного средства.

16. Способ по п.15, где противовирусное средство является высокоактивной антиретровирусной терапией (ВААРТ).

17. Способ по п.16, где ВААРТ включает нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы в сочетании с ингибитором протеазы или ненуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы.

18. Способ по п.16, где гуманизированное антитело вводят одновременно с ВААРТ.

19. Способ по п.16, где гуманизированное антитело и ВААРТ вводят субъекту в течение курса, где курс включает:

i) введение гуманизированного антитела субъекту в течение периода продолжительностью четыре месяца с недельным или двухнедельным интервалом, с последующим двухмесячным перерывом в лечении; и

ii) введение ВААРТ субъекту непрерывно, в течение шестимесячного периода в (i).

20. Способ по п.19, где субъект проходит лечение в течение двух курсов или более.

21. Способ лечения субъекта с ВИЧ-инфекцией, включающий назначение субъекту схемы лечения, включающей:

а) фармакологически эффективное количество антитела, направленного против домена 1 CD4; и

б) высокоактивную антиретровирусную терапию (ВААРТ).

22. Способ по п.21, где антитело специфично связывается с областью CDR2 в домене 1 CD4.

23. Способ по п.22, где антитело является моноклональным антителом, поликлональным антителом или их комбинацией.

24. Способ по п.22, где антитело является гуманизированным моноклональным антителом.

25. Способ по п.24, где гуманизированное моноклональное антитело включает: аминокислотную последовательность тяжелой цепи, включающую:

CDR1 SEQ ID NO: 1,  
CDR2 SEQ ID NO: 2, и  
CDR3 SEQ ID NO: 3; и  
аминокислотную последовательность легкой цепи, включающую:  
CDR1 SEQ ID NO: 4,  
CDR2 SEQ ID NO: 5, и  
CDR3 SEQ ID NO: 6.

26. Способ по п.24, где гуманизированное моноклональное антитело включает:  
тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11;

и

легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13.

27. Способ по п.24, где гуманизированное моноклональное антитело включает:  
тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10;

и

легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8.

28. Способ по п.27, где гуманизированное антитело вводят субъекту в дозе по меньшей  
мере приблизительно 5 мг/кг массы тела.

29. Способ по п.21, где схему лечения назначают субъекту в течение курса, где курс  
включает:

i) введение гуманизированного антитела субъекту в течение периода  
продолжительностью четыре месяца с недельным или двухнедельным интервалом, с  
последующим двухмесячным перерывом в лечении; и

ii) введение ВААРТ субъекту непрерывно, в течение шестимесячного периода в (i).

30. Способ по п.29, где субъект проходит лечение в течение двух курсов или более.

31. Антитело, направленное против молекулы CD4, где антитело:

a) связывается с внеклеточной областью молекулы CD4;

b) конкурентно ингибитирует вход ВИЧ в клетку; и

c) снижает вирусную нагрузку ВИЧ у ВИЧ-положительного больного до меньше  
чем 50 копий на миллилитр крови без отдачи вирусной нагрузки, при введении антитела  
ВИЧ-положительному больному в количестве, достаточном для полного покрытия  
CD4+ клеток.

32. Антитело по п.31, где антитело активирует покоящиеся CD4+ клетки при  
перекрестном связывании.

33. Антитело по п.31, где антитело связывается с областью вокруг домена 1 молекулы  
CD4.

34. Антитело по п.31, где антитело связывается с областью вокруг CDR2 области в  
домене 1 CD4.

35. Антитело по п.31, где антитело включает участок N-гликозилирования в Fv-  
области.

36. Антитело по п.31, где антитело включает участок N-гликозилирования в  
вариабельной области тяжелой цепи.

37. Антитело по п.31, где антитело включает остаток аспарагина (Asn),  
расположенный в CDR вариабельной области тяжелой цепи, который связан с молекулой  
сахара.

38. Антитело по п.31, где антитело включает:

аминокислотную последовательность вариабельной области тяжелой цепи,  
включающую:

CDR1 SEQ ID NO: 1,  
CDR2 SEQ ID NO: 2, и  
CDR3 SEQ ID NO: 3; и

аминокислотную последовательность вариабельной области легкой цепи, включающую:

CDR1 SEQ ID NO: 4,  
CDR2 SEQ ID NO: 5, и  
CDR3 SEQ ID NO: 6.

39. Антитело по п.38, где антитело включает участок N-гликозилирования в Fv-области.

40. Антитело по п.39, где участок N-гликозилирования находится в вариабельной области тяжелой цепи.

41. Антитело по п.40, где участком N-гликозилирования является остаток аспарагина (Asn), расположенный в CDR3 вариабельной области тяжелой цепи.

42. Антитело по п.31, где антитело является моноклональным антителом.

43. Антитело по п.31, где антитело является гуманизированным моноклональным антителом.

44. Антитело по п.31, где антитело является гуманизированным моноклональным антителом, включающим:

вариабельную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и

вариабельную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13.

45. Антитело по п.31, где антитело является гуманизированным моноклональным антителом, включающим:

тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; и

легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8.

46. Антитело по п.31, где антитело является гуманизированным моноклональным антителом, включающим:

тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 9; и

легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8.

47. Антитело по п.31, где антитело является гуманизированным моноклональным антителом, включающим:

тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; и

легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8.

48. Антитело по п.31, обладающее абсолютной аффинностью связывания (Kd) с

мембранным CD4 на клетках HPB-ALL от приблизительно  $3,1 \times 10^{-11}$  М до

приблизительно  $8,1 \times 10^{-11}$  М.

49. Антитело по п.31, связанное с молекулой CD4.

50. Антитело по п.31, связанное с молекулой CD4 на поверхности Т-клетки.

51. Композиция, включающая антитело по п.31.

52. Фармацевтическая композиция, включающая антитело по п.31 и фармацевтически приемлемый носитель.

53. Фармацевтическая композиция, включающая антитело по п.31 в фосфатно-солевом буферном растворе (PBS), 20 мМ глицина и 0,05% (об/об) полисорбата 20.

54. Фармацевтическая композиция, включающая антитело по п.31 в фосфатно-солевом буферном растворе (PBS), 20 мМ глицина, 0,05% (об/об) полисорбата 20 и 10 мМ гистидина.

55. Фармацевтическая композиция, включающая от приблизительно 1,0 мг/мл до приблизительно 200,0 мг/мл антитела по п.31 в фосфатно-солевом буферном растворе (PBS), 20 мМ глицина и 0,05% (об/об) полисорбата 20.

56. Фармацевтическая композиция, включающая от приблизительно 1,0 мг/мл до приблизительно 200,0 мг/мл антитела по п.31 в фосфатно-солевом буферном растворе (PBS), 20 мМ глицина, 0,05% (об/об) полисорбата 20 и 10 мМ гистидина.
57. Фармацевтическая композиция, включающая приблизительно 10,0 мг/мл антитела по п.31 в фосфатно-солевом буферном растворе (PBS), 20 мМ глицина и 0,05% (об/об) полисорбата 20.
58. Фармацевтическая композиция, включающая приблизительно 10,0 мг/мл антитела по п.31 в фосфатно-солевом буферном растворе (PBS), 20 мМ глицина, 0,05% (об/об) полисорбата 20 и 10 мМ гистидина.
59. Фармацевтическая композиция, включающая антитело по п.41 и фармацевтически приемлемый носитель.
60. Фармацевтическая композиция, включающая антитело по п.47 и фармацевтически приемлемый носитель.
61. Способ лечения субъекта, подвергнутого контакту с ВИЧ, включающий: введение субъекту фармакологически эффективного количества антитела по п.31.
62. Способ по п.61, где антитело вводят субъекту до контакта с ВИЧ.
63. Способ по п.61, где антитело вводят субъекту после контакта с ВИЧ.
64. Способ по п.61, где антитело вводят в течение 48 часов после контакта с ВИЧ.
65. Способ по п.61, где антитело вводят субъекту в дозе по меньшей мере приблизительно 5 мг/кг массы тела.
66. Способ по п.65, где антитело вводят субъекту многократно.
67. Способ по п.66, где антитело вводят субъекту с еженедельным, двухнедельным или ежемесячным интервалом.
68. Способ по п.66, дополнительно включающий этап введения субъекту противовирусного средства.
69. Способ по п.68, где противовирусное средство является высокоактивной антиретровирусной терапией (ВААРТ).
70. Способ по п.69, где ВААРТ включает нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы в комбинации с ингибитором протеазы или ненуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы.
71. Способ по п.69, где антитело вводят одновременно с ВААРТ.
72. Способ по п.69, где антитело и ВААРТ вводят субъекту в течение курса, где курс включает:
- i) введение антитела субъекту в течение первого периода времени с последующим перерывом в лечении в течение второго периода времени; и
  - ii) введение ВААРТ субъекту непрерывно, в течение первого периода времени и второго периода времени в (i).
73. Способ по п.69, где антитело и ВААРТ вводят субъекту в течение курса, где курс включает:
- i) введение антитела субъекту в течение периода продолжительностью четыре месяца с еженедельным, двухнедельным или ежемесячным интервалом, с последующим двухмесячным перерывом в лечении; и
  - ii) введение ВААРТ субъекту непрерывно, в течение шестимесячного периода в (i).
74. Способ по п.72, где субъект проходит лечение в течение двух курсов.
75. Способ по п.73, где субъект проходит лечение в течение двух курсов.
76. Способ по п.69, где антитело вводят в момент времени, который не совпадает с моментом применения ВААРТ.
77. Способ по п.69, где антитело и ВААРТ вводят субъекту в течение курса, где курс включает:
- i) введение антитела субъекту в течение первого периода времени с последующим

перерывом в лечении в течение второго периода времени; и  
ii) введение ВААРТ субъекту в течение второго периода времени, а не в течение первого периода времени.

78. Способ по п.77, где антитело вводят с регулярными интервалами в течение первого периода времени.

79. Способ по п.77, где антитело вводят с еженедельными, двухнедельными или ежемесячными интервалами в течение первого периода времени.

80. Способ лечения субъекта с ВИЧ-инфекцией, включающий назначение субъекту схемы лечения, включающей:

- a) фармакологически эффективное количество антитела по п.31; и
- b) высокоактивную антиретровирусную терапию (ВААРТ).

81. Способ по п.80, где антитело вводят субъекту в дозе по меньшей мере приблизительно 5 мг/кг массы тела.

82. Способ по п.80, где антитело и ВААРТ вводят субъекту в течение курса, где курс включает:

i) введение антитела субъекту в течение первого периода времени с последующим перерывом в лечении в течение второго периода времени; и

ii) введение ВААРТ субъекту непрерывно, в течение первого периода времени и второго периода времени в (i).

83. Способ по п.80, где антитело и ВААРТ вводят субъекту в течение курса, где курс включает:

i) введение антитела субъекту в течение периода продолжительностью четыре месяца с еженедельными, двухнедельными или ежемесячными интервалами, с последующим двухмесячным перерывом в лечении; и

- ii) введение ВААРТ субъекту непрерывно, в течение шестимесячного периода в (i).

84. Способ по п.82, где субъект проходит лечение в течение двух или более курсов.

85. Способ по п.83, где субъект проходит лечение в течение двух или более курсов.

86. Способ по п.83, где антитело и ВААРТ вводят субъекту в течение курса, где курс включает:

i) введение антитела субъекту в течение периода продолжительностью четыре месяца с еженедельными, двухнедельными или ежемесячными интервалами, с последующим двухмесячным перерывом в лечении; и

- ii) введение ВААРТ субъекту непрерывно, в течение шестимесячного периода в (i).

87. Способ по п.80, где антитело в (a) вводят в момент времени, который не совпадает с моментом применения ВААРТ в (b).

88. Способ по п.80, где антитело в (a) и ВААРТ в (b) вводят субъекту в течение курса, где курс включает:

i) введение антитела субъекту в течение первого периода времени с последующим перерывом в лечении в течение второго периода времени; и

ii) введение ВААРТ субъекту в течение второго периода времени, а не в течение первого периода времени.

89. Способ по п.88, где антитело вводят с регулярными интервалами в течение первого периода времени.

90. Способ по п.88, где антитело вводят с еженедельными, двухнедельными или ежемесячными интервалами в течение первого периода времени.

91. Способ ингибирования входа ВИЧ в CD4+ клетку, включающий:  
контакт антитела по п.31 с клеткой.

92. Способ ингибирования связывания gp120 с CD4+ клеткой, включающий:  
контакт антитела по п.31 с клеткой.

93. Способ активации покоящейся CD4+ Т-клетки при перекрестном связывании,

включающий:

контакт антитела по п.31 с клеткой.

94. Способ активации латентного резервуара ВИЧ в покоящейся Т-клетке при перекрестном связывании, включающий:

контакт антитела по п.31 с клеткой.

95. Способ уменьшения латентных резервуаров ВИЧ в образце клеток, инфицированных ВИЧ, включающий:

а) контакт антитела по п.31 с образцом клеток; и

б) воздействие ВААРТ на образец клеток.