

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21)(22) Заявка: 2016110891, 31.03.2010

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
01.04.2009 US 61/211,754;
02.04.2009 US 61/166,214(62) Номер и дата подачи первоначальной заявки,
из которой данная заявка выделена:
2011144119 31.10.2011(43) Дата публикации заявки: 27.11.2018 Бюл. №
33Адрес 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):
ЭЛКИНС Кристи (US),
ПОЛСОН Эндрю (US),
ЭБЕНС Аллен (US),
АДАМС Камелия (US),
ЧЖЭН Бин (US),
ДЖУНУТУЛА Джагатх Р. (US),
ХОНГО Джо-энн (US),
У Янь (US)

(54) АНТИТЕЛА К FCRH5, ИХ ИММУНОКОНЪЮГАТЫ И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

(57) Формула изобретения

1. Антитело к FcRH5, состоящее из:

(а) по меньшей мере, одной последовательности HVR, выбираемой из следующей группы:

- (i) HVR-L1, включающий последовательность KASQNVGSNVA (SEQ ID NO: 28);
 - (ii) HVR-L2, включающий последовательность SASYRYS (SEQ ID NO: 29);
 - (iii) HVR-L3, включающий последовательность QQYKTWT (SEQ ID NO: 30);
 - (iv) HVR-H1, включающий последовательность GYTFTNYGMN (SEQ ID NO: 37);
 - (v) HVR-H2, включающий последовательность NTYTGEPTYTDDFKG (SEQ ID NO: 38);
 - (vi) HVR-H3, включающий последовательность ARRSIPYYYAMDY (SEQ ID NO: 39);
- и

(б) по меньшей мере, одного варианта HVR, в котором последовательность такого варианта HVR включает модификацию, по меньшей мере, одного остатка последовательности SEQ ID NO: 28, 29, 30, 37, 38 или 39.

2. Антитело по п.1, отличающееся тем, что остаток номер 9 в HVR-H1 представлен I.

3. Антитело по п.1, отличающееся тем, что, по меньшей мере, участок последовательности каркасного участка представлен консенсусной последовательностью каркасного участка человека.

4. Антитело по п.1, отличающееся тем, что указанная модификация представлена заменой, вставкой или делецией.

RU 2016 110 891 A

RU 2016 110 891 A

R U 2 0 1 6 1 1 0 8 9 1 A

5. Антитело по п.1, отличающееся тем, что включает HVR-H2 с последовательностью SEQ ID NO: 38.

6. Гуманизированное антитело к FcRH5, моновалентная аффинность которого к человеческому FcRH5 практически такая же, что и моновалентная аффинность мышного антитела, включающего последовательность вариабельного домена легкой цепи и тяжелой цепи, как это указано на Фиг. 9 (SEQ ID NO: 18) и Фиг. 10 (SEQ ID NO: 20).

7. Гуманизированное антитело к FcRH5, моновалентная аффинность которого к человеческому FcRH5, по меньшей мере, в 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 раз больше, чем моновалентная аффинность мышного или химерного антитела, включающего последовательность вариабельного домена легкой цепи и тяжелой цепи, как это указано на Фиг. 9 (SEQ ID NO: 18) и Фиг. 10 (SEQ ID NO: 20).

8. Гуманизированное антитело к FcRH5, моновалентная аффинность которого к человеческому FcRH5, по меньшей мере, в 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55 или 60 раз меньше, чем моновалентная аффинность мышного или химерного антитела, включающего последовательность вариабельного домена легкой цепи и тяжелой цепи, как это указано на Фиг. 9 (SEQ ID NO: 18) и Фиг. 10 (SEQ ID NO: 20).

9. Гуманизированное антитело к FcRH5, аффинность которого в его двухвалентной форме к человеческому FcRH5 практически такая же, что и аффинность мышного антитела в его двухвалентной форме, включающего последовательность вариабельного домена легкой цепи и тяжелой цепи, как это указано на Фиг. 9 (SEQ ID NO: 18) и Фиг. 10 (SEQ ID NO: 20).

10. Гуманизированное антитело к FcRH5, аффинность которого в его двухвалентной форме к человеческому FcRH5, по меньшей мере, в 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 раз больше, чем аффинность мышного или химерного антитела в его двухвалентной форме, включающего последовательность вариабельного домена легкой цепи и тяжелой цепи, как это указано на Фиг. 9 (SEQ ID NO: 18) и Фиг. 10 (SEQ ID NO: 20).

11. Гуманизированное антитело к FcRH5, аффинность которого к человеческому FcRH5 в его двухвалентной форме, по меньшей мере, в 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55 или 60 раз меньше, чем аффинность мышного или химерного антитела в его двухвалентной форме, включающего последовательность вариабельного домена легкой цепи и тяжелой цепи, как это указано на Фиг. 9 (SEQ ID NO: 18) и Фиг. 10 (SEQ ID NO: 20).

12. Гуманизированное антитело к FcRH5, аффинность которого к человеческому FcRH5 в его двухвалентной форме составляет 0,4 нМ.

13. Гуманизированное антитело к FcRH5 по п.12, отличающееся тем, что аффинность антитела в его двухвалентной форме к человеческому FcRH5 составляет $0,4 \text{ нM} \pm 0,04$.

14. Гуманизированное антитело к FcRH5, аффинность которого в его двухвалентной форме к человеческому FcRH5 составляет 0,2 нМ.

15. Гуманизированное антитело к FcRH5 по п.14, отличающееся тем, что аффинность антитела в его двухвалентной форме к человеческому FcRH5 составляет $0,2 \text{ нM} \pm 0,02$.

16. Гуманизированное антитело к FcRH5, аффинность которого в его двухвалентной форме к человеческому FcRH5 составляет 0,5 нМ.

17. Гуманизированное антитело к FcRH5 по п.16, отличающееся тем, что аффинность антитела в его двухвалентной форме к человеческому FcRH5 составляет $0,5 \text{ нM} \pm 0,1$.

18. Антитело по любому из пп.6-17, отличающееся тем, что аффинность связывания выражается в значении Kd.

19. Антитело по любому из пп.6-17, отличающееся тем, что аффинность связывания измеряется путем анализа Biacore или радиоиммуноанализа.

R U 2 0 1 6 1 1 0 8 9 1 A

R U 2 0 1 6 1 1 0 8 9 1 A

20. Антитело по п.1, включающее к консенсусной последовательность каркасного участка подгруппы I человека.
21. Антитело по п.1, включающее консенсусную последовательность каркасного участка подгруппы III тяжелой цепи человека.
22. Антитело по п.21, отличающееся тем, что последовательность каркасного участка включает замену в положении 11, 12, 13, 18, 19, 20, 75, 78, 82, 82a, 83 и/или 34.
23. Антитело по п.22, отличающееся тем, что указанное замещение представлено L11V, V12K, V13K, L18V, R19K, L20V, K75V, V78A, N82I, N82aS, R83K и/или M34I.
24. Антитело по п.21, отличающееся тем, что последовательность каркасного участка включает замену в положении 12, 13, 34 и/или 78.
25. Антитело по п.24, отличающееся тем, что указанное замещение представлено V12K, V13K, M34I и/или V78A.