

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

(21)(22) Заявка: 2016128487, 13.07.2016

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 13.07.2016

(43) Дата публикации заявки: 18.01.2018 Бюл. № 02

Адрес для переписки:

198515, Санкт-Петербург, Петродворцовый
район, п. Стрельна, ул. Связи, 34, лит. А, ЗАО
"БИОКАД", Филориной В.А.

(71) Заявитель(и):

Закрытое Акционерное Общество
"БИОКАД" (RU)

(72) Автор(ы):

Екимова Виктория Михайловна (RU),
Коржавин Дмитрий Валерьевич (RU),
Черных Юлия Сергеевна (RU),
Неманкин Тимофей Александрович (RU),
Соловьев Валерий Владимирович (RU),
Владиминова Анна Константиновна (RU),
Буланкина Ирина Андреевна (RU),
Дидук Сергей Васильевич (RU),
Гончарова Ольга Владимировна (RU),
Ерошова Анна Владимировна (RU),
Устюгов Яков Юрьевич (RU),
Артюхова Марина Владимировна (RU),
Улитин Андрей Борисович (RU),
Иванов Роман Алексеевич (RU),
Морозов Дмитрий Валентинович (RU)(54) **АНТИ-PD-1-АНТИТЕЛА, СПОСОБ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ И СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ**

(57) Формула изобретения

1. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, обладающие способностью связываться с рецептором PD-1 человека, которые содержат аминокислотную последовательность, по меньшей мере, на 75% гомологичную последовательности SEQ ID NO: 3.

2. Антитело или его фрагмент по п. 1, отличающееся тем, что связывающий домен содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3.

3. Антитело или его фрагмент по п. 1, отличающееся тем, что содержит в себе:

- последовательность варибельного домена тяжелой цепи, которая по меньшей мере на 75% гомологичную последовательности SEQ ID NO: 7, и
- последовательность варибельного домена легкой цепи, по меньшей мере на 75% гомологичную последовательности SEQ ID NO: 8.

4. Антитело или его фрагмент по п. 1, отличающееся тем, что связывающий домен содержит аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 1-3.

5. Антитело или его фрагмент по п. 1, отличающееся тем, что связывающий домен конкурирует за связывание или связывается с тем же эпитопом, что связывающий домен, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7.

6. Антитело или его фрагмент по п. 1, отличающееся тем, что связывающий домен идентичен по меньшей мере на 90% аминокислотной последовательности SEQ ID NO:

7.

7. Антитело или его фрагмент по п. 1, отличающееся тем, что связывающий домен содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7.

8. Антитело или его фрагмент по п. 1, отличающееся тем, что связывающий домен гуманизирован.

9. Антитело или его фрагмент по любому из пп. 1-8, характеризующееся тем, что оно относится к изотипу IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 человека.

10. Антитело или его фрагмент по п. 1, связывающее PD-1 человека и имеющее последовательность тяжелой цепи, гомологичную не менее чем на 90% последовательности SEQ ID NO 9.

11. Антитело или его фрагмент по п. 1, связывающее PD-1 человека и имеющее последовательность легкой цепи, гомологичную не менее чем на 90% последовательности SEQ ID NO 10.

12. Антитело или его фрагмент по п. 1, где Fc константная часть содержит любые мутации, понижающие или устраняющие любую из эффекторных функций ADCC, ADCP или CDC в сравнении с природной последовательностью.

13. Антитело или его фрагмент по п. 1, где Fc константная часть содержит мутации, увеличивающие значение фармакокинетических параметров в животном или человеке, такие как $t_{1/2\beta}$ (час) или C_{max} (мкг/мл).

14. Антитело или его фрагмент по п. 1, отличающееся тем, что имеет по меньшей мере одно из следующих свойств:

а) имеет такую агрегационную стабильность, что при концентрациях более 10 мг/мл и хранении при $T=4^{\circ}\text{C}$ в течение более чем 6 месяцев содержание агрегатов не увеличивается более чем на 5% от исходного содержания в растворе;

б) имеет такую агрегационную стабильность, что при концентрациях более 10 мг/мл и при повышении температуры до 37°C в течение более чем 2 недель содержание агрегатов не увеличивается более чем на 5% от исходного содержания в растворе;

с) имеет такую агрегационную стабильность, что при концентрациях более 10 мг/мл и повышении температуры до 50°C в течение более чем 6 часов содержание агрегатов не увеличивается более чем на 5% от исходного содержания в растворе;

д) имеет константу диссоциации при связывании с PD-1 человека K_D не более 10^{-9} (М);

е) имеет кинетическую константу ассоциации при связывании с PD-1 человека $kon(1/Ms)$ не менее 10^5 (1/Мс);

ф) имеет кинетическую константу диссоциации при связывании с PD-1 человека $dis(1/s)$ не более 10^{-4} (1/с).

15. Биспецифическое антитело, содержащее антигенсвязывающий фрагмент антитела по п. 1 или по любому из пунктов, подчиненных п. 1.

16. Выделенная молекула нуклеиновой кислоты, кодирующая антитело или его антигенсвязывающий домен по любому из пп. 1-14.

17. Экспрессионный вектор, содержащий любую из выделенных молекул нуклеиновой кислоты по п. 16.

18. Клетка-хозяин, содержащая нуклеотидную последовательность по п. 16.

19. Способ получения клетки-хозяина по п. 18, который включает трансфекцию подходящей исходной клетки экспрессионным вектором по п. 17.

20. Способ получения антитела по любому из пп. 1-14, содержащий получение клетки-хозяина по п. 18, культивирование клетки-хозяина, в условиях, достаточных для получения указанного антитела или его фрагмента, с последующим выделением и очисткой полученного антитела или его активного фрагмента.

21. Фармацевтическая композиция, содержащая антитело или фрагмент антитела по пп. 1-15, в сочетании с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми эксципиентами, разбавителями или носителями.

22. Фармацевтическая композиция по п. 21, предназначенная для лечения онкологических и инфекционных заболеваний.

23. Способ ингибирования биологической активности PD-1 у субъекта, нуждающемуся в таком ингибировании, включающий введение субъекту эффективного количества антитела по любому из пп. 1-14.

24. Способ лечения пациента, нуждающегося в таком лечении, содержащий введение пациенту антитело или фрагмент по любому из пп. 1-14 или фармацевтической композиции по п. 21 или 22.

RU 2016128487 A

RU 2016128487 A