

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21)(22) Заявка: 2013123793/10, 22.11.2011

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
24.11.2010 US 61/416,927

(43) Дата публикации заявки: 27.12.2014 Бюл. № 36

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 24.06.2013(86) Заявка РСТ:
US 2011/061785 (22.11.2011)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2012/071381 (31.05.2012)Адрес для переписки:
190000, Санкт-Петербург, BOX-1125,
ПАТЕНТИКА

(71) Заявитель(и):

ЛЕКСИКОН ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ,
ИНК. (US)

(72) Автор(ы):

БРОМЭДЖ Роберт Джозеф Дж. (US),
ФЭН Сяо (US),
ХОНГ Сёджу (US),
ЛЭНДС Грегори (US),
ЛЬЮ Джейф (US),
ПОТТЕР Дэвид Джордж (US),
ПАУВЕЛЛ Дэвид Рид (US)

A

(54) АНТИТЕЛА, СВЯЗЫВАЮЩИЕСЯ С NOTUM ПЕКТИНАЦЕТИЛЭСТЕРАЗОЙ

(57) Формула изобретения

1. Моноклональное антитело, связывающееся с NOTUM пектинацетилэстеразой человека (NOTUM) и нейтрализующее, по меньшей мере, одно действие NOTUM.
2. Антитело по п.1, отличающееся тем, что антитело связывается с NOTUM, выбираемым из NOTUM мыши, NOTUM морской свинки, NOTUM яванского макаки и NOTUM макаки-резус.
3. Антитело по п.1, отличающееся тем, что такое антитело снижает активность NOTUM в ходе анализа тринатрия 8-октаноилоксипирен-1,3,6-тристульфоната (OPTS) *in vitro*, и/или снижает активность NOTUM в ходе анализа передачи сигнала Wnt *in vitro*.
4. Антитело по п.1, отличающееся тем, что при введении субъекту такое антитело повышает сывороточные уровни PINP *in vivo*, повышает минеральную плотность кости *in vivo*, повышает кортикальную плотность срединной части бедренной кости *in vivo*, увеличивает площадь поверхности срединной части бедренной кости *in vivo*, повышает кортикальную плотность средней части плечевой кости *in vivo*, повышает эндокортикальное образование кости *in vivo*, повышает соотношение объема кортикальной кости в теле позвонка LV5 *in vivo*, и/или повышает соотношение объема костной ткани шейки бедренной кости к общему объему шейки бедренной кости *in vivo*.
5. Антитело по п.1, отличающееся тем, что такое антитело связывается с полипептидом с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 1 со значением K_D менее чем 50 нМ.

R U 2 0 1 3 1 2 3 7 9 3

R U 2 0 1 3 1 2 3 7 9 3

6. Антитело по п.5, отличающееся тем, что значение K_D менее чем 20 нМ.
7. Антитело по п.6, отличающееся тем, что значение K_D менее чем 10 нМ.
8. Антитело по любому из пп.1-5, отличающееся тем, что такое антитело обладает, по меньшей мере, одной связующей характеристикой, выбираемой из следующего:
 - а. связывается с полипептидом с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 83 с аффинностью связывания, которая, по меньшей мере, в 5 раз больше, чем аффинность связывания антитела для полипептида с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 84;
 - б. связывается с полипептидом с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 85 с аффинностью связывания, которая, по меньшей мере, в 5 раз больше, чем аффинность связывания антитела для полипептида с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 86;
 - в. связывается с полипептидом с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 1 с аффинностью связывания, которая, по меньшей мере, в 5 раз больше, чем аффинность связывания антитела для полипептида с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 94;
 - г. связывается с полипептидом с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 1 с аффинностью связывания, которая, по меньшей мере, в 5 раз больше, чем аффинность связывания антитела для полипептида с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 99;
 - д. связывается с полипептидом с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 95 с аффинностью связывания, которая, по меньшей мере, в 5 раз больше, чем аффинность связывания антитела для полипептида с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 2;
 - е. конкурирует за связывание с NOTUM с антителом, включающим вариабельный участок тяжелой цепи с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 7 и вариабельный участок легкой цепи с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 8;
 - ж. конкурирует за связывание с NOTUM с антителом, включающим вариабельный участок тяжелой цепи с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 15 и вариабельный участок легкой цепи с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 16;
 - з. конкурирует за связывание с NOTUM с антителом, включающим вариабельный участок тяжелой цепи с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 23 и вариабельный участок легкой цепи с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 24;
 - и. конкурирует за связывание с NOTUM с антителом, включающим вариабельный участок тяжелой цепи с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 31 и вариабельный участок легкой цепи с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 32;
 - к. конкурирует за связывание с NOTUM с антителом, включающим вариабельный участок тяжелой цепи с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 39 и вариабельный участок легкой цепи с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 40;
 - л. конкурирует за связывание с NOTUM с антителом, включающим вариабельный участок тяжелой цепи с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 47 и вариабельный участок легкой цепи с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 48; и
 - м. конкурирует за связывание с NOTUM с антителом, включающим вариабельный участок тяжелой цепи с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 55 и

вариабельный участок легкой цепи с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 56.

9. Антитело по любому из пп.1-5, отличающееся тем, что такое антитело выбирают из мышного антитела, химерного антитела, гуманизированного антитела и антитела человека.

10. Антитело по любому из пп.1-5, отличающееся тем, что такое антитело включает тяжелую цепь и легкую цепь, и тяжелая цепь включает, по меньшей мере, один CDR, выбираемый из:

а. CDR1, включающий аминокислотную последовательность, выбиаемую из SEQ ID NO: 9, 17, 25, 33, 41, 49 и 90;

б. CDR2, включающий аминокислотную последовательность, выбиаемую из SEQ ID NO: 10, 18, 26, 34, 42 и 50; и

в. CDR3, включающий аминокислотную последовательность, выбиаемую из SEQ ID NO: 11, 19, 27, 35, 43, 51 и 91.

11. Антитело по п.10, отличающееся тем, что тяжелая цепь включает набор, состоящий из CDR1, CDR2 и CDR3, и такой набор выбирают из:

а. набора, включающего CDR1 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 9, CDR2 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 10, и CDR3 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 11;

б. набора, включающего CDR1 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 90, CDR2 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 18, и CDR3 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 91;

в. набора, включающего CDR1 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 17, CDR2 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 18, и CDR3 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 19;

г. набора, включающего CDR1 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 90, CDR2 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 26, и CDR3 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 27;

д. набора, включающего CDR1 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 25, CDR2 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 26, и CDR3 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 27;

е. набора, включающего CDR1 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 90, CDR2 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 34, и CDR3 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 91;

ж. набора, включающего CDR1 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 33, CDR2 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 34, и CDR3 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 35;

з. набора, включающего CDR1 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 41, CDR2 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 42, и CDR3 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 43;

и. набора, включающего CDR1 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 49, CDR2 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 50, и CDR3 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 51; и

к. набора, включающего CDR1 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 57, CDR2 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 58, и CDR3 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 59.

12. Антитело по п.11, отличающееся тем, что тяжелая цепь включает вариабельные участки тяжелой цепи, включающие аминокислотную последовательность, выбиаемую из SEQ ID NO: 7, 15, 23, 31, 39, 47, 63, 67, 71, 75 и 79.

13. Антитело по любому из пп.1-5, отличающееся тем, что такое антитело включает

тяжелую цепь и легкую цепь, и легкая цепь включает, по меньшей мере, один CDR, выбираемый из:

- а. CDR1, включающий аминокислотную последовательность, выбиаемую из SEQ ID NO: 12, 20, 28, 36, 44, 52, 60 и 92;
- б. CDR2, включающий аминокислотную последовательность, выбиаемую из SEQ ID NO: 13, 21, 29, 37, 45, 53, 61 и 93; и
- в. CDR3, включающий аминокислотную последовательность, выбиаемую из SEQ ID NO: 14, 22, 30, 38, 46, 54 и 62.

14. Антитело по п.13, отличающееся тем, что легкая цепь включает набор, состоящий из CDR1, CDR2 и CDR3, и такой набор выбирают из:

а. набора, включающего CDR1 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 12, CDR2 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 13, и CDR3 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 14;

б. набора, включающего CDR1 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 92, CDR2 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 93, и CDR3 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 22;

в. набора, включающего CDR1 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 20, CDR2 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 21, и CDR3 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 22;

г. набора, включающего CDR1 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 92, CDR2 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 93, и CDR3 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 30;

д. набора, включающего CDR1 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 28, CDR2 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 29, и CDR3 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 30;

е. набора, включающего CDR1 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 92, CDR2 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 93, и CDR3 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 38;

ж. набора, включающего CDR1 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 36, CDR2 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 37, и CDR3 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 38;

з. набора, включающего CDR1 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 44, CDR2 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 45, и CDR3 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 46;

и. набора, включающего CDR1 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 52, CDR2 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 53, и CDR3 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 54; и

к. набора, включающего CDR1 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 60, CDR2 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 61, и CDR3 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 62.

15. Антитело по п.14, отличающееся тем, что легкая цепь включает вариабельные участки легкой цепи, включающие аминокислотную последовательность, выбиаемую из SEQ ID NO: 8, 16, 24, 32, 40, 48, 56, 65, 69, 73, 77 и 81.

16. Антитело по п.1, отличающееся тем, что такое антитело включает вариабельный участок тяжелой цепи и вариабельный участок легкой цепи, при этом:

а. вариабельный участок тяжелой цепи включает CDR1 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 9, CDR2 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 10 с CDR3 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 11, и вариабельный участок легкой цепи включает CDR1 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 12, CDR2 с аминокислотной последовательностью

р. вариабельный участок тяжелой цепи включает последовательность SEQ ID NO: 63 и вариабельный участок легкой цепи включает последовательность SEQ ID NO: 65; или

с. вариабельный участок тяжелой цепи включает последовательность SEQ ID NO: 64 и вариабельный участок легкой цепи включает последовательность SEQ ID NO: 66.

18. Фармацевтическая композиция, включающая антитело по любому из пп.1-17.

19. Молекула нукleinовой кислоты, включающая полинуклеотидную последовательность, кодирующую тяжелую цепь или легкую цепь антитела по любому из пп.1-17.

20. Молекула нукleinовой кислоты по п.19, отличающаяся тем, что такая молекула нукleinовой кислоты включает первую полинуклеотидную последовательность, кодирующую тяжелую цепь, и вторую полинуклеотидную последовательность, кодирующую легкую цепь.

21. Молекула нукleinовой кислоты по п.19, отличающаяся тем, что такая молекула нукleinовой кислоты является вектором.

22. Клетка-хозяин, включающая молекулу нукleinовой кислоты по любому из пп.19-21.

23. Клетка-хозяин по п.22, отличающаяся тем, что такая клетка-хозяин включает первую молекулу нукleinовой кислоты, включающую полинуклеотидную последовательность, кодирующую тяжелую цепь, и вторую молекулу нукleinовой кислоты, включающую полинуклеотидную последовательность, кодирующую легкую цепь.

24. Клетка-хозяин по п.22, отличающаяся тем, что молекула нукleinовой кислоты включает первую полинуклеотидную последовательность, кодирующую тяжелую цепь, и вторую полинуклеотидную последовательность, кодирующую легкую цепь.

25. Способ получения антитела по любому из пп.1-17, включающий инкубацию клетки-хозяина по п.23 или 24 в условиях, подходящих для экспрессии антитела.

26. Способ стимуляции образования эндокортикальной кости у пациента, включающий введение эффективного количества фармацевтической композиции по п.18.

27. Способ лечения, ведения или профилактики заболевания или нарушения, характеризующегося потерей кости у пациента, и такой способ включает введение эффективного количества фармацевтической композиции по п.18.

28. Способ по п.27, отличающийся тем, что заболевание или нарушение является остеопорозом.

29. Дозированная форма для однократного введения, включающая фармацевтическую композицию по п.18.