

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, ВОХ-1125,  
ПАТЕНТИКА

(71) Заявитель(и):

**ЛЕКСИКОН ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ,  
ИНК. (US)**

(72) Автор(ы):

**БРОМЭДЖ Роберт Джозеф Дж. (US),  
ФЭН Сяо (US),  
ХОНГ Сёкджу (US),  
ЛЭНДС Грегори (US),  
ЛЬЮ Джефф (US),  
ПОТТЕР Дэвид Джордж (US),  
ПАУВЕЛЛ Дэвид Рид (US)**(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-октаноилокси-пирен-1,3,6-трисульфата (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.

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 переменный участок тяжелой цепи с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 7 и переменный участок легкой цепи с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 8;

ж. конкурирует за связывание с NOTUM с антителом, включающим переменный участок тяжелой цепи с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 15 и переменный участок легкой цепи с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 16;

з. конкурирует за связывание с NOTUM с антителом, включающим переменный участок тяжелой цепи с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 23 и переменный участок легкой цепи с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 24;

и. конкурирует за связывание с NOTUM с антителом, включающим переменный участок тяжелой цепи с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 31 и переменный участок легкой цепи с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 32;

к. конкурирует за связывание с NOTUM с антителом, включающим переменный участок тяжелой цепи с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 39 и переменный участок легкой цепи с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 40;

л. конкурирует за связывание с NOTUM с антителом, включающим переменный участок тяжелой цепи с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 47 и переменный участок легкой цепи с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 48; и

м. конкурирует за связывание с NOTUM с антителом, включающим переменный 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 мышинового 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, выбираемую из SEQ ID NO: 9, 17, 25, 33, 41, 49 и 90;

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

в. CDR3, включающий аминокислотную последовательность, выбираемую 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, выбираемую 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

RU 2013123793 A

RU 2013123793 A

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

а. CDR1, включающий аминокислотную последовательность, выбираемую из SEQ ID NO: 12, 20, 28, 36, 44, 52, 60 и 92;

б. CDR2, включающий аминокислотную последовательность, выбираемую из SEQ ID NO: 13, 21, 29, 37, 45, 53, 61 и 93; и

в. CDR3, включающий аминокислотную последовательность, выбираемую 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 переменные участки легкой цепи, включающие аминокислотную последовательность, выбираемую 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 переменный участок тяжелой цепи и переменный участок легкой цепи, при этом:

а. переменный 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 переменный участок легкой цепи включает CDR1 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 12, CDR2 с аминокислотной последовательностью

**RU 2013123793 A**

RU 2013123793 A

г. переменный участок тяжелой цепи включает CDR1 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 90, CDR2 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 26 с CDR3 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 27, и переменный участок легкой цепи включает 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; или

е. переменный участок тяжелой цепи включает CDR1 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 90, CDR2 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 34 с CDR3 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 91, и переменный участок легкой цепи включает 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; или

3. переменный участок тяжелой цепи включает CDR1 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 41, CDR2 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 42 с CDR3 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 43, и переменный участок легкой цепи включает 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; или

и. переменный участок тяжелой цепи включает CDR1 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 49, CDR2 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 50 с CDR3 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 51, и переменный участок легкой цепи включает 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; или

Стр.: 5



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

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

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

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

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

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

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

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

24. Клетка-хозяин по п.22, отличающаяся тем, что молекула нуклеиновой 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.