



**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ**

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21)(22) Заявка: 2014136332, 06.02.2013

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:

06.02.2012 US 61/595,658;

07.08.2012 US 61/680,674

(43) Дата публикации заявки: 27.03.2016 Бюл. № 09

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: 08.09.2014

(86) Заявка РСТ:

US 2013/024998 (06.02.2013)

(87) Публикация заявки РСТ:

WO 2013/119716 (15.08.2013)

Адрес 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):

МА Сяолэй (US),**ЧЭНЬ Юнмэй (US),****СТАВИЦКИ Скотт (US),****ВУ Янь (US),****МАРТИН Флавиус (US),****ЛИНЬ Вей Ю (US),****СТАРОВАСНИК Мелисса А. (US)****(54) КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ ПРИМЕНЕНИЯ ИНГИБИТОРОВ CSF1R****(57) Формула изобретения**

1. Выделенное антитело, которое связывается с IL-34 человека, причем антитело связывается с эпитопом, содержащим по меньшей мере один из аминокислотных остатков Glu103, Leu109, Gln106, Asn150, Leu127, Asn128, Ser184, Leu186, Asn187, Lys44, Glu121, Asp107, Glu111, Ser104, Gln120, Trp116 и Asn61 IL-34 человека, где положение аминокислотных остатков основано на положении в SEQ ID NO: 1 и где антитело ингибирует связывание между IL-34 человека и CSF-1R человека.

2. Выделенное антитело, которое связывается с IL-34 человека, при этом антитело связывается с эпитопом, содержащим по меньшей мере один из аминокислотных остатков от Glu103 до Asn150 IL-34 человека, где положение аминокислотных остатков основано на положении в SEQ ID NO: 1 и где антитело ингибирует связывание между IL-34 человека и CSF-1R человека.

3. Антитело по п. 1 или 2, где антитело связывается с эпитопом, содержащим по меньшей мере один из аминокислотных остатков Glu103, Leu109, Gln106 и Asn150 IL-34 человека, где положение аминокислотных остатков основано на положении в SEQ ID NO: 1.

4. Антитело по п. 3, где эпитоп дополнительно содержит по меньшей мере один из аминокислотных остатков Ser100, Glu123, Trp116, Thr124, Leu127, Asn128, Gln131 и Thr134 IL-34 человека, где положение аминокислотных остатков основано на положении

в SEQ ID NO: 1.

5. Антитело по п. 1, где антитело связывается с эпитопом, содержащим по меньшей мере один из аминокислотных остатков Asn128, Ser184, Leu186, Asn187, Lys44 и Glu121 IL-34 человека, где положение аминокислотных остатков основано на положении в SEQ ID NO: 1.

6. Антитело по п. 5, где эпитоп дополнительно содержит по меньшей мере один из аминокислотных остатков Phe40, Asp43, Leu125, Gln189, Thr36 и Val185 IL-34 человека, где положение аминокислотных остатков основано на положении в SEQ ID NO: 1.

7. Антитело по п. 1, где антитело связывается с эпитопом, содержащим по меньшей мере один из аминокислотных остатков Asp107, Glu111, Ser104, Gln120, Glu103, Leu109, Trp116 и Asn61 IL-34 человека, где положение аминокислотных остатков основано на положении в SEQ ID NO: 1.

8. Антитело по п. 7, где эпитоп дополнительно содержит по меньшей мере один из аминокислотных остатков Pro152, Val108, Leu110, Gln106, Glu123, Leu127, Lys117, Ile60 и Lys55 IL-34 человека, где положение аминокислотных остатков основано на положении в SEQ ID NO: 1.

9. Антитело по любому из пп. 7 или 8, где антитело содержит последовательность вариабельной области тяжелой цепи с по меньшей мере 90% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 3 и/или последовательность вариабельной области легкой цепи с по меньшей мере 90% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 4.

10. Антитело по любому из пп. 7 или 8, где антитело содержит (a) HVR-H1, включающую аминокислотную последовательность STWIH (SEQ ID NO: 59); (b) HVR-H2, включающую аминокислотную последовательность RISPYYYSYDYADSVKG (SEQ ID NO: 52); и (c) HVR-H3, включающую аминокислотную последовательность GLGKGSKRGAMDY (SEQ ID NO: 33), и где антитело дополнительно содержит (d) HVR-L1, включающую аминокислотную последовательность RASQDVSTAVA (SEQ ID NO: 50); (e) HVR-L2, включающую аминокислотную последовательность SASFLYS (SEQ ID NO: 53); и (f) HVR-L3, включающую аминокислотную последовательность QQSFYFPNT (SEQ ID NO: 39).

11. Выделенное антитело, которое связывается с IL-34 человека, где антитело ингибирует связывание между IL-34 человека и CSF-1R человека и где антитело связывается с димером IL-34.

12. Антитело по п. 11, где антитело содержит (a) HVR-H1, включающую аминокислотную последовательность STWIH (SEQ ID NO: 59); (b) HVR-H2, включающую аминокислотную последовательность RISPYYYSYDYADSVKG (SEQ ID NO: 52) или RISPYSGYTNYADSVKG (SEQ ID NO: 51); и (c) HVR-H3, включающую аминокислотную последовательность GLGKGSKRGAMDY (SEQ ID NO: 33) или GINQGSKRGAMDY (SEQ ID NO: 32), и где антитело содержит (d) HVR-L1, включающую аминокислотную последовательность RASQDVSTAVA (SEQ ID NO: 50); (e) HVR-L2, включающую аминокислотную последовательность SASFLYS (SEQ ID NO: 53); и (f) HVR-L3, включающую аминокислотную последовательность QQSFYFPNT (SEQ ID NO: 39) или QQSYTTPPT (SEQ ID NO: 43), или QQYTALPYT (SEQ ID NO: 49), или QQYSDLPYT (SEQ ID NO: 45), или QQYSDVPYT (SEQ ID NO: 47), или QQSRTARPT (SEQ ID NO: 41), или QQSFYFPN (SEQ ID NO: 38), или QQSYTTPP (SEQ ID NO: 42), или QQYTALPY (SEQ ID NO: 48), или QQYSDLPY (SEQ ID NO: 44), или QQYSDVPY (SEQ ID NO: 46), или QQSRTARP (SEQ ID NO: 40).

13. Антитело по п. 11, где антитело содержит (a) HVR-H1, включающую аминокислотную последовательность STWIH (SEQ ID NO: 59); (b) HVR-H2, включающую

аминокислотную последовательность RISPYSGYTNYADSVKG (SEQ ID NO: 51); и (с) HVR-H3, включающую аминокислотную последовательность GLGKGSKRGAMDY (SEQ ID NO: 33), и где антитело содержит (d) HVR-L1, включающую аминокислотную последовательность RASQDVSTAVA (SEQ ID NO: 50); (е) HVR-L2, включающую аминокислотную последовательность SASFLYS (SEQ ID NO: 53); и (f) HVR-L3, включающую аминокислотную последовательность QQYSDLPYT (SEQ ID NO: 45).

14. Антитело по п. 11 или 12, где антитело содержит последовательность вариабельной области тяжелой цепи с по меньшей мере 90% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 5 и/или последовательность вариабельной области легкой цепи с по меньшей мере 90% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 6,

или где антитело содержит последовательность вариабельной области тяжелой цепи с по меньшей мере 90% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 7 и/или последовательность вариабельной области легкой цепи с по меньшей мере 90% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 8,

или где антитело содержит последовательность вариабельной области тяжелой цепи с по меньшей мере 90% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 9 и/или последовательность вариабельной области легкой цепи с по меньшей мере 90% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 10,

или где антитело содержит последовательность вариабельной области тяжелой цепи с по меньшей мере 90% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 11 и/или последовательность вариабельной области легкой цепи с по меньшей мере 90% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 12,

или где антитело содержит последовательность вариабельной области тяжелой цепи с по меньшей мере 90% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 13 и/или последовательность вариабельной области легкой цепи с по меньшей мере 90% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 14.

15. Выделенное антитело, которое связывается с IL-34 человека, по п. 1, где антитело ингибирует связывание между IL-34 человека и CSF-1R человека и где антитело нейтрализует активность IL-34.

16. Антитело по п. 15, где антитело содержит (a) HVR-H1, включающую аминокислотную последовательность SNYIH (SEQ ID NO: 55); (b) HVR-H2, включающую аминокислотную последовательность SITPASGDTDYADSVKG (SEQ ID NO: 54); и (с) HVR-H3, включающую аминокислотную последовательность SRGAYRFAY (SEQ ID NO: 56), и где антитело содержит (a) HVR-L1, включающую аминокислотную последовательность RASQDVSTAVA (SEQ ID NO: 50); (b) HVR-L2, включающую аминокислотную последовательность SASFLYS (SEQ ID NO: 53); и (с) HVR-L3, включающую аминокислотную последовательность QQSYTTPPT (SEQ ID NO: 43).

17. Антитело по пп. 15 или 16, где антитело содержит последовательность вариабельной области тяжелой цепи с по меньшей мере 90% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 15 и последовательность вариабельной области легкой цепи с по меньшей мере 90% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 16.

18. Антитело по п. 1, где антитело представляет собой биспецифическое антитело.

19. Антитело по п. 18, где биспецифическое антитело содержит первичную

А
2
0
1
4
1
3
6
3
3
2
А
R
U

RU
2
0
1
4
1
3
6
3
3
2
А

специфичность связывания для IL-34 человека (SEQ ID NO: 1) и вторичную специфичность связывания для CSF-1 человека.

20. Биспецифическое антитело по п. 19, где антитело ингибирует связывание IL-34 человека с CSF-1R человека и ингибирует связывание CSF-1 человека с CSF-1R человека.

21. Выделенное антитело, которое связывается с CSF-1R человека, при этом антитело связывается с эпитопом, содержащим по меньшей мере один из аминокислотных остатков Arg144, Gln248, Gln249, Ser250, Phe252 и Asn254 CSF-1R человека, где положение аминокислотных остатков основано на положении в SEQ ID NO: 2, и где антитело ингибирует связывание между IL-34 человека и CSF-1R человека.

22. Антитело по п. 21, где антитело связывается с эпитопом, включающим аминокислотный остаток Arg144 CSF-1R, где положение аминокислотного остатка основано на положении в SEQ ID NO: 2.

23. Антитело по п. 22, где эпитоп дополнительно содержит по меньшей мере один из аминокислотных остатков Arg142, Arg146 и Arg150 CSF-1R человека и где положение аминокислотных остатков основано на положении в SEQ ID NO: 2.

24. Антитело по п. 21, где антитело связывается с эпитопом, содержащим по меньшей мере один из аминокислотных остатков Gln248, Gln249, Ser250, Phe252 и Asn254 CSF-1R человека и где положение аминокислотных остатков основано на положении в SEQ ID NO: 2.

25. Выделенная нуклеиновая кислота, кодирующая антитело по любому из пп. 1-24.

26. Фармацевтическая композиция, содержащая антитело по любому из пп. 1-24 и фармацевтически приемлемый носитель.

27. Антитело по любому из пп. 1-24 для применения в качестве лекарственного средства.

28. Антитело по любому из пп. 1-24 для применения в лечении миелоидного патогенного иммунологического заболевания.

29. Антитело по любому из пп. 1-24 для применения по п. 28, где миелоидное патогенное иммунологическое заболевание представляет собой ревматоидный артрит, воспалительное заболевание кишечника, рассеянный склероз, синдром активации макрофагов (MAS), дискоидную волчанку, саркоидоз, васкулит и реакцию «трансплантат против хозяина».

30. Промышленное изделие, содержащее антитело по любому из пп. 1-24 и дополнительно содержащее инструкции для введения индивидууму эффективного количества антитела для лечения миелоидного патогенного иммунологического заболевания у индивидуума.

RU 2014136332 A

RU 2014136332 A