



**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ**

**(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2018108048, 11.08.2016

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
11.08.2015 CN PCT/CN2015/086594;  
19.01.2016 CN PCT/CN2016/071374

(43) Дата публикации заявки: 12.09.2019 Бюл. № 26

(85) Дата начала рассмотрения заявки PCT на  
национальной фазе: 12.03.2018(86) Заявка PCT:  
CN 2016/094624 (11.08.2016)(87) Публикация заявки PCT:  
WO 2017/025051 (16.02.2017)

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, стр. 3, ООО  
"Юридическая фирма Городисский и  
Партнеры"

(71) Заявитель(и):

**УСИ БАЙОЛОДЖИКС (КАЙМАН) ИНК.  
(KY),  
ОПЕН МОНОКЛОНАЛ ТЕКНОЛОДЖИ,  
ИНК. (US)**

(72) Автор(ы):

**ЧЖЭН, Юн (CN),  
ЛИ, Цзин (US),  
ЧЭНЬ, Чжишэн (CN)****(54) НОВЫЕ АНТИ-PD-1 АНТИТЕЛА****(57) Формула изобретения**

1. Выделенное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащее последовательности CDR тяжелой цепи, выбранные из группы, состоящей из SEQ ID NOs: 1, 3, 5, 13, 15, 21, 23, 25, 33, 35 и 37.

2. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по п. 1, содержащее последовательности CDR легкой цепи, выбранные из группы, состоящей из SEQ ID NOs: 7, 9, 11, 17, 19, 27, 29, 31, 39, 41, 43 и 65.

3. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из предшествующих пунктов, содержащее вариабельную область тяжелой цепи, выбранную из группы, состоящей из:

вариабельной области тяжелой цепи, содержащей SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3 и/или SEQ ID NO: 5;

вариабельной области тяжелой цепи, содержащей SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15 и/или SEQ ID NO: 5;

вариабельной области тяжелой цепи, содержащей SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 15 и/или SEQ ID NO: 5;

вариабельной области тяжелой цепи, содержащей SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 23 и/или SEQ ID NO: 25; и

вариабельной области тяжелой цепи, содержащей SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 35 и/или



вариабельную область тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO: 53; и вариабельную область легкой цепи, содержащую SEQ ID NO: 55;

вариабельную область тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO: 57; и вариабельную область легкой цепи, содержащую SEQ ID NO: 59;

вариабельную область тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO: 61; и вариабельную область легкой цепи, содержащую SEQ ID NO: 63; или

вариабельную область тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO: 53; и вариабельную область легкой цепи, содержащую SEQ ID NO: 67.

9. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из предшествующих пунктов, способное к специфическому связыванию человеческого PD-1 с величиной  $K_d$  не более  $10^{-8}$  М при измерении в анализе связывания методом плазмонного резонанса.

10. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из предшествующих пунктов, которое связывает обезьяний PD-1 с величиной  $EC_{50}$  не более 100 нМ или не более 10 нМ, и/или не связывает мышинный PD-1.

11. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из предшествующих пунктов, способное ингибировать связывание человеческим или обезьяньим PD-1 его лиганда с величиной  $IC_{50}$  не более 100 нМ.

12. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из предшествующих пунктов, которое по существу не связывает CD28 или CTLA4.

13. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из предшествующих пунктов, которое не опосредует ADCC или CDC, или обе из них.

14. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из предшествующих пунктов, представляющее собой полностью человеческое моноклональное антитело.

15. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по п. 14, отличающееся тем, что полностью человеческое моноклональное антитело продуцируется в организме трансгенной крысы.

16. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент конкурирующее за один и тот же эпитоп с антителом, или его антигенсвязывающим фрагментом, по любому из предшествующих пунктов.

17. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из предшествующих пунктов, способное блокировать связывание человеческого PD-1 с его лигандом и за счет этого обеспечивать по меньшей мере одну из следующих активностей:

- индукцию продуцирования IL-2 в CD4+ Т-клетках;
- индукцию продуцирования IFN $\gamma$  в CD4+ Т-клетках;
- индукцию пролиферации CD4+ Т-клеток и
- реверсию супрессорной функции Treg.

18. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из предшествующих пунктов, представляющее собой однодоменное антитело верблюдовых, диатело, scFv, димер scFv, BsFv, dsFv, (dsFv) $_2$ , dsFv-dsFv', Fv-фрагмент, Fab, Fab', F(ab') $_2$ , ds-диатело, нанотело, доменное антитело или двухвалентное доменное антитело.

19. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из предшествующих пунктов, дополнительно содержащее константную область иммуноглобулина.

20. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из предшествующих пунктов, дополнительно содержащее конъюгат.

21. Выделенный полинуклеотид, кодирующий антитело, или его антигенсвязывающий фрагмент, по пп. 1-19.

22. Вектор, содержащий выделенный полинуклеотид по п. 21.

23. Клетка-хозяин, содержащая вектор по п. 22.

24. Способ экспрессии антитела или его антигенсвязывающего фрагмента по любому

из пп. 1-19, включающий культивирование клетки-хозяина по п. 23 в условиях, при которых экспрессируется полинуклеотид по п. 21.

25. Набор, включающий антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-20.

26. Способ лечения состояния, ассоциированного с PD-1, у индивидуума, включающий введение индивидууму терапевтически эффективного количества антитела или его антигенсвязывающего фрагмента по любому из пп. 1-20.

27. Способ по п. 26, отличающийся тем, что индивидуума идентифицируют, как имеющего заболевание или состояние, на которое, вероятно, будет оказывать влияние антагонист PD-1.

28. Способ по п. 27, отличающийся тем, что индивидуума идентифицируют, как положительного в отношении наличия или повышенных уровней, PD-L1 в тестируемом биологическом образце от индивидуума.

29. Фармацевтическая композиция, содержащая антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-20 и один или более фармацевтически приемлемых носителей.

30. Способ лечения состояния у субъекта, для которого будет полезно усиление иммунного ответа, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества антитела или его антигенсвязывающего фрагмента по любому из пп. 1-20.

31. Способ по п. 30, отличающийся тем, что субъект имеет повышенную экспрессию PD-L1.

32. Применение антитела или его антигенсвязывающего фрагмента по любому из пп. 1-20 в производстве лекарственного средства для лечения состояния, при котором может быть полезно усиление иммунного ответа.

33. Применение по п. 32, отличающееся тем, что состояние представляет собой рак или хроническую вирусную инфекцию.

34. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по п. 16, отличающееся тем, что эпитоп содержит по меньшей мере один из следующих аминокислотных остатков PD-1: V64, P83, D85, L128, A129, P130, K131, A132 и Q133.

А  
8  
4  
0  
8  
0  
1  
8  
1  
0  
2  
R  
U

R  
U  
2  
0  
1  
8  
1  
0  
8  
0  
4  
8  
A