



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2018141839, 28.04.2017

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:

29.04.2016 US 62/329,327;

20.05.2016 US 62/339,709;

10.04.2017 US 62/483,669

(43) Дата публикации заявки: 29.05.2020 Бюл. № 16

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: 29.11.2018

(86) Заявка РСТ:

US 2017/030089 (28.04.2017)

(87) Публикация заявки РСТ:

WO 2017/189983 (02.11.2017)

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул. Б.Спаская, 25, строение 3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры"

(71) Заявитель(и):

ПФАЙЗЕР ИНК. (US),**ДЗЕ БРИХЭМ ЭНД УИМЕН'З****ХОСПИТАЛ, ИНК. (US)**

(72) Автор(ы):

ГУЛЛА, Стефано, В. (US),**ХУАРД, Кристин (US),****БУЛМАНН, Джанет, Элизабет (US),****АЛЬМАГРО, Хуан, Карлос (US),****КОДАНГАТТИЛ, Срикумар, Р. (US),****ГРИНБЕРГ, Стивен, А. (US),****ЛАВАЛЛИ, Эдвард, Роланд (US),****БЕННЕТТ, Эрик, М. (US),****МОСЯК, Лидия (US),****ХОЛЛ, Джеймс, Перри (US),****КОЙЛ, Энтони, Джон (US)**(54) **АНТИТЕЛА ПРОТИВ ИНТЕРФЕРОНА БЕТА И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ**

(57) Формула изобретения

1. Выделенное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, специфически связывающееся с интерфероном β человека (IFN β) со значением аффинности связывания (K_D), составляющим по меньшей мере в 1000 раз меньше значения K_D указанного антитела для IFN α человека.

2. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по п. 1, где указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, по существу, не связывается с IFN α человека.

3. Выделенное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, специфически связывающееся с эпитопом в IFN β человека, где указанный эпитоп содержит один или несколько остатков из аминокислотных остатков 85-100 в соответствии с нумерацией SEQ ID NO: 41.

4. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по п. 3, где указанный эпитоп содержит один или несколько остатков, выбранных из группы, состоящей из Ala89, Tyr92, His93 и His97 в соответствии с нумерацией SEQ ID NO: 41.

5. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по п. 4, где указанный эпитоп дополнительно содержит один или несколько остатков, выбранных из группы, состоящей из Phe8, Leu9, Ser12, Gln16, Asn86, Asn90, Asp96 и Thr100 в соответствии с нумерацией SEQ ID NO: 41.

6. Выделенное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, специфически связывающееся с IFN β человека, содержащие

(i) переменную область тяжелой цепи (VH), содержащую

(a) определяющую комплементарность область один VH (CDR-H1), содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 37,

(b) CDR-H2 VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 38;

и

(c) CDR-H3 VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 39;

и

(ii) переменную область легкой цепи (VL), содержащую:

(a) определяющую комплементарность область один VL (CDR-L1), содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 34,

(b) CDR-L2 VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 35;

и (c) CDR-L3 VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 36.

7. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по п. 6, где указанное антитело содержит (i) каркас VH, содержащий каркасную последовательность DP10, DP-88, DP-25, DP-73, IGHV5-10-1*01, IGHV5-10-1*04, DP-14, DP-75, DP15, DP-8, DP-7 или IGHV7-4-1*02 зародышевой линии человека; (ii) каркас VL, содержащий каркасную последовательность DPK9, DPK5, DPK4, DPK1, IGKV1-5*01, DPK24, DPK21, DPK15, IGKV1-13*02, IGKV1-17*01, DPK8, IGKV3-11*01 или DPK22 зародышевой линии человека.

8. Выделенное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, специфически связывающееся с IFN β человека, содержащие (i) VH, содержащую один или несколько остатков паратопов, выбранных из группы, состоящей из: Trp33 в CDR-H1, Tyr56 в CDR-H2, Tyr58 в CDR-H2, и Tyr97 в CDR-H3, и (ii) VL, содержащую один или несколько остатков паратопов, выбранных из группы, состоящей из: Tyr32 в CDR-L1, Ile92 в CDR-L3 и Leu94 в CDR-L3 в соответствии с нумерацией по Kabat.

9. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по п. 8, где (i) указанная VH дополнительно содержит один или несколько остатков паратопов, выбранных из группы, состоящей из: Asp54 в CDR-H2, Gln61 в CDR-H2, Gly98 в CDR-H3 и Leu100 в CDR-H3, и (ii) указанная VL дополнительно содержит один или несколько остатков паратопов, выбранных из группы, состоящей из: Gln27 в CDR-L1, Asp28 в CDR-L1, Ile29 в CDR-L1, Gly30 в CDR-L1 и Ile93 в CDR-L3 в соответствии с нумерацией по Kabat.

10. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по п. 8 или 9, где

(i) указанная VH содержит:

(a) CDR-H1, содержащую Trp33 и три или менее различия аминокислот по сравнению с SEQ ID NO: 37,

(b) CDR-H2, содержащую Asp54, Tyr56, Tyr58 и Gln61 и три или менее различия аминокислот по сравнению с ID NO: 38; и

(c) CDR-H3, содержащую Tyr97, Gly98 и Leu100 и три или менее различия аминокислот по сравнению с SEQ ID NO: 39; и

(ii) указанная VL содержит:

(a) CDR-L1, содержащую Gln27, Asp28, Ile29, Gly30, Tyr32 и три или менее различия аминокислот по сравнению с SEQ ID NO: 34,

(b) CDR-L2, содержащую последовательность, содержащую три или менее различия аминокислот по сравнению с SEQ ID NO: 35; и

(c) CDR-L3, содержащую Ile92, Ile93 и Leu94 и три или менее различия аминокислот по сравнению с SEQ ID NO: 36.

где указанные различия аминокислот в CDR-H1, CDR-H2, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 являются заменами зародышевой линии человека, в которых остаток не принадлежащей человеку CDR заменяют соответствующим остатком зародышевой

линии человека.

11. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-10, содержащие VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 28.

12. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-11, содержащее константную область тяжелой цепи (CH), содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 29.

13. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-12, содержащее VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1.

14. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-13, содержащее константную область легкой цепи (CL), содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 30.

15. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-14, содержащее тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 33.

16. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-15, содержащее легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 32.

17. Выделенное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент специфически связывающееся с IFN β человека, содержащее (а) последовательности CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 SEQ ID NO: 28, и (b)

- i) последовательности CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 SEQ ID NO: 2;
- ii) последовательности CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 SEQ ID NO: 3;
- iii) последовательности CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 SEQ ID NO: 4;
- iv) последовательности CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 SEQ ID NO: 5;
- v) последовательности CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 SEQ ID NO: 6;
- vi) последовательности CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 SEQ ID NO: 7;
- vii) последовательности CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 SEQ ID NO: 8;
- viii) последовательности CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 SEQ ID NO: 9;
- ix) последовательности CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 SEQ ID NO: 10;
- x) последовательности CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 SEQ ID NO: 11;
- xi) последовательности CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 SEQ ID NO: 12;
- xii) последовательности CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 SEQ ID NO: 13;
- xiii) последовательности CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 SEQ ID NO: 14;
- xiv) последовательности CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 SEQ ID NO: 15;
- xv) последовательности CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 SEQ ID NO: 16;
- xvi) последовательности CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 SEQ ID NO: 17;
- xvii) последовательности CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 SEQ ID NO: 18;
- xviii) последовательности CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 SEQ ID NO: 19;
- xix) последовательности CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 SEQ ID NO: 20;
- xx) последовательности CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 SEQ ID NO: 21;
- xxi) последовательности CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 SEQ ID NO: 22;
- xxii) последовательности CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 SEQ ID NO: 23;
- xxiii) последовательности CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 SEQ ID NO: 24;
- xxiv) последовательности CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 SEQ ID NO: 25;
- xxv) последовательности CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 SEQ ID NO: 26; или
- xxvi) последовательности CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 SEQ ID NO: 27.

18. Выделенное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, специфически связывающееся с IFN β человека, содержащее VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 28, и VL, содержащую аминокислотную последовательность из любой из SEQ ID NO: 2-27.

RU 2018141839 A

RU 2018141839 A

19. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-18, где указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент специфически связывается с $IFN\beta$ со значением аффинности связывания (K_D) от приблизительно 1×10^{-9} М до приблизительно 1×10^{-13} М.

20. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-19, где указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент (а) ингибирует связывание $IFN\beta$ с $IFNAR$; (b) снижает уровень экспрессии $IFN\beta$ -зависимого гена; и/или (с) ингибирует $IFN\beta$ -индуцируемое фосфорилирование $STAT1$ и/или фосфорилирование $STAT2$.

21. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-20, где указанное антитело или антигенсвязывающий фрагмент ингибирует связывание $IFN\beta$ с $IFNAR$ со значением IC_{50} от приблизительно 1×10^{-9} М до приблизительно 1×10^{-13} М.

22. Выделенная молекула нуклеиновой кислоты, содержащая нуклеотидную последовательность, кодирующую антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-21.

23. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по п. 6, содержащее последовательность VH, кодируемую:

а. вставкой ДНК в плазмиде, депонируемой в АТСС и имеющей регистрационный номер АТСС РТА-122727; или

б. нуклеиновой кислотой, содержащей последовательность SEQ ID NO: 166; и дополнительно содержащее последовательность VL, кодируемую:

а. вставкой ДНК в плазмиде, депонируемой АТСС и имеющей регистрационный номер АТСС РТА-122726; или

б. нуклеиновой кислотой, содержащей последовательность SEQ ID NO: 167.

24. Выделенная нуклеиновая кислота, кодирующая антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, специфически связывающееся с $IFN\beta$ человека, содержащие:

(i) VH, содержащую:

(a) CDR-H1 VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 37,

(b) CDR-H2 VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 38;

и

(c) CDR-H3 VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 39;

и

(ii) VL, содержащую:

(a) CDR-L1 VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 34,

(b) CDR-L2 VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 35;

и

(c) CDR-L3 VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 36.

25. Выделенная нуклеиновая кислота, содержащая: (i) нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 166; (ii) нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 167; (iii) нуклеотидную последовательность вставки в плазмиде, депонируемой в АТСС и имеющей регистрационный номер РТА-122727; или (iv) нуклеотидную последовательность вставки в плазмиде, депонируемой в АТСС и имеющей регистрационный номер РТА-122726.

26. Вектор, содержащий молекулу нуклеиновой кислоты по любому из пп. 22 и 24-25.

27. Клетка-хозяин, содержащая молекулу нуклеиновой кислоты по любому из пп. 22 и 24-25 или вектор по п. 26.

28. Способ получения антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, включающий культивирование клетки-хозяина по п. 27, в условиях, где антитело или

его антигенсвязывающий фрагмент получают с помощью клетки-хозяина.

29. Фармацевтическая композиция, содержащая антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-21 и 23 и фармацевтически приемлемый эксципиент.

30. Способ снижения активности $IFN\beta$ у нуждающегося в этом индивидуума, включающий введение указанного индивидууму терапевтически эффективного количества антитела или его антигенсвязывающего фрагмента по любому из пп. 1-21 и 23 или фармацевтической композиции по п. 29.

31. Способ лечения ревматоидного заболевания, включающий введение нуждающемуся в этом индивидууму терапевтически эффективного количества антитела или его антигенсвязывающего фрагмента по любому из пп. 1-21 и 23 или фармацевтической композиции по п. 29.

32. Способ лечения дерматомиозита (DM), включающий введение нуждающемуся в этом индивидууму терапевтически эффективного количества антитела или его антигенсвязывающего фрагмента по любому из пп. 1-21 и 23 или фармацевтической композиции по п. 29.

33. Способ лечения системной красной волчанки (SLE), включающий введение нуждающемуся в этом индивидууму терапевтически эффективного количества антитела или его антигенсвязывающего фрагмента по любому из пп. 1-21 и 23 или фармацевтической композиции по п. 29.

34. Способ лечения интерферопатии, включающий введение нуждающемуся в этом индивидууму терапевтически эффективного количества антитела или его антигенсвязывающего фрагмента по любому из пп. 1-21 и 23 или фармацевтической композиции по п. 29.

35. Способ лечения заболевания, нарушения или состояния, опосредованного или связанного с повышенной активностью $IFN\beta$ у нуждающегося в этом индивидуума, включающий введение указанному индивидууму терапевтически эффективного количества антитела или его антигенсвязывающего фрагмента по любому из пп. 1-21 и 23 или фармацевтической композиции по п. 29.

RU 2018141839 A

RU 2018141839 A