



**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ**

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21)(22) Заявка: 2017114341, 29.09.2015

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:

30.09.2014 US 62/057,541;

08.06.2015 US 62/172,511

(43) Дата публикации заявки: 09.11.2018 Бюл. № 31

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: 02.05.2017

(86) Заявка РСТ:

EP 2015/072324 (29.09.2015)

(87) Публикация заявки РСТ:

WO 2016/050721 (07.04.2016)

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул. Большая Спасская, д. 25,
строение 3, ООО "Юридическая фирма
Городисский и Партнеры"

(71) Заявитель(и):

ИНТЕРВЕТ ИНТЕРНЭШНЛ Б.В. (NL)

(72) Автор(ы):

МОРСИ Мохамад (US),**ЧЖАН Юаньчжэн (US),****БАРТЕЛС-МОРОЗОВ Дениз (US),****ЭРСКИН Джейсон (US),****ТАРПИ Иан (GB)****(54) АНТИТЕЛА К PD-L1, СВЯЗЫВАЮЩИЕ PD-L1 СОБАКИ****(57) Формула изобретения**

1. Выделенное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которые со специфичностью связывают Лиганд программируемой смерти 1 собаки (PD-L1 собаки), включающие три определяющие комплементарность области легкой цепи (CDR-области): CDR 1 легкой цепи (CDRL1), CDR 2 легкой цепи (CDRL2) и CDR 3 легкой цепи (CDRL3); и три CDR тяжелой цепи: CDR 1 тяжелой цепи (CDRH1), CDR 2 тяжелой цепи (CDRH2) и CDR 3 тяжелой цепи (CDRH3):

(a) где CDRH1 включает аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 13, консервативно модифицированного варианта SEQ ID NO: 13, варианта SEQ ID NO: 13, который включает каноническую структуру класса 1, SEQ ID NO: 19, консервативно модифицированного варианта SEQ ID NO: 19 и варианта SEQ ID NO: 19, который включает каноническую структуру класса 1;

(b) где CDRH2 включает аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 14, консервативно модифицированного варианта SEQ ID NO: 14, варианта SEQ ID NO: 14, который включает каноническую структуру класса 3В, SEQ ID NO: 20, консервативно модифицированного варианта SEQ ID NO: 20 и варианта SEQ ID NO: 20, который включает каноническую структуру класса 3В;

(c) где CDRH3 включает аминокислотную последовательность, выбранную из группы,

состоящей из SEQ ID NO: 15, консервативно модифицированного варианта SEQ ID NO: 15, варианта SEQ ID NO: 15, который включает каноническую структуру класса 10, SEQ ID NO: 21, консервативно модифицированного варианта SEQ ID NO: 21 и варианта SEQ ID NO: 21, который включает каноническую структуру класса 8;

(d) где CDRL1 включает аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 16, консервативно модифицированного варианта SEQ ID NO: 16, варианта SEQ ID NO: 16, который включает каноническую структуру класса 2, SEQ ID NO: 22, консервативно модифицированного варианта SEQ ID NO: 22 и варианта SEQ ID NO: 22, который включает каноническую структуру класса 3;

(e) где CDRL2 включает аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 17, консервативно модифицированного варианта SEQ ID NO: 17, варианта SEQ ID NO: 17, который включает каноническую структуру класса 1, SEQ ID NO: 23, консервативно модифицированного варианта SEQ ID NO: 23 и варианта SEQ ID NO: 23, который включает каноническую структуру класса 1;

(f) где CDRL3 включает аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 18, консервативно модифицированного варианта SEQ ID NO: 18, варианта SEQ ID NO: 18, который включает каноническую структуру класса 1, SEQ ID NO: 24, консервативно модифицированного варианта SEQ ID NO: 24 и варианта SEQ ID NO: 24, который включает каноническую структуру класса 1; и

где антитело и его антигенсвязывающий фрагмент связывают PD-L1 собаки и блокируют связывание PD-L1 собаки с Программируемой смертью 1 собаки (PD-1).

2. Выделенное антитело по п.1, где антитело является канинизированным антителом.

3. Канинизированное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по п.2, которые включают область кристаллизующегося фрагмента собаки (сFc-область), которая включает аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 66 и SEQ ID NO: 68; где от одного до семи аминокислотных остатков заменены в указанных положениях, выбранных из группы, состоящей из P4, D31, N63, G64, T65, A93 и P95.

4. Канинизированное антитело по п.3, где замены от одного до семи аминокислотных остатков, которые заменены, выбраны из группы, состоящей из P4A, D31A, N63A, G64A, T65A, A93G и P95A.

5. Канинизированное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по п.2, которые включают область кристаллизующегося фрагмента собаки (сFc-область), которая включает аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 62 и SEQ ID NO: 64.

6. Канинизированное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по п.5, которые включают шарнирную область, которая включает аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 45, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 47 и SEQ ID NO: 48.

7. Канинизированное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по п.2, которые включают аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 30 и SEQ ID NO: 32; где канинизированное антитело включает сFc-область, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 66 или SEQ ID NO: 68, где в указанных положениях сFc-области по меньшей мере один из семи аминокислотных остатков, выбранных из группы, состоящей из P4, D31, N63, G64, T65, A93 и P95 в SEQ ID NO: 66 или SEQ ID NO: 68, заменен другим аминокислотным остатком.

8. Канинизированное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по п.2, которые включают аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 36, SEQ ID NO: 38, SEQ ID NO: 40, SEQ ID NO:

42 и SEQ ID NO: 44.

9. Канинизированное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по п.7, дополнительно включающие легкую цепь собаки, которая включает аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 38 и SEQ ID NO: 44.

10. Выделенное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по п.1, где в случае связывания с PD-L1 собаки указанное антитело связывается по меньшей мере с одним аминокислотным остатком в аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 82 или SEQ ID NO: 83; где антитело и его антигенсвязывающий фрагмент связывают PD-L1 собаки и блокируют связывание PD-L1 собаки с PD-1 собаки.

11. Выделенное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по п.10, где в случае связывания с PD-L1 собаки указанное антитело связывается по меньшей мере с одним аминокислотным остатком в SEQ ID NO: 82 и по меньшей мере с одним аминокислотным остатком в SEQ ID NO: 83.

12. Моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которые перекрестно конкурируют за связывание с PD-L1 собаки с антителом по п.9; где антитело и его антигенсвязывающий фрагмент связывают PD-L1 собаки и блокируют связывание PD-L1 собаки с PD-1 собаки.

13. Моноклональное антитело по п.12, которое является мышинным антителом, канинизированным антителом или канинизированным мышинным антителом.

14. Выделенная нуклеиновая кислота, которая кодирует легкую цепь антитела по п.9.

15. Выделенная нуклеиновая кислота, которая кодирует тяжелую цепь антитела по п.7.

16. Выделенная нуклеиновая кислота по п.1, которая кодирует одну или более аминокислотных последовательностей, выбранных из группы, состоящей из SEQ ID NO: 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 и 24.

17. Фармацевтическая композиция, включающая антитело по п.1 и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

18. Фармацевтическая композиция по п.17, дополнительно включающая канинизированное антитело или его фрагмент, выбранные из группы, состоящей из канинизированного антитела против PD-1 собаки, антигенсвязывающего фрагмента канинизированного антитела против PD-1 собаки, канинизированного антитела против белка цитотоксических Т-лимфоцитов 4 собаки (CTLA-4), канинизированного антигенсвязывающего фрагмента антитела против CTLA-4 собаки или их любой комбинации.

19. Способ увеличения активности иммунной клетки, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции по п.17.

А
1
4
3
4
1
1
7
1
0
2
R
U

R
U
2
0
1
7
1
1
4
3
4
1
A